

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie
mit Poliklinik Tübingen

**Vorhersage der Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeit
bei Patienten mit Prostatakarzinom nach
sentinelnode-basierter Lymphadenektomie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ernst, Alexandra Sabine

2017

Dekan:	Professor Dr. med. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. med. A.-C. Müller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. J. Bedke
Tag der Disputation:	19.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Prostatakarzinom.....	1
1.1.1 Tumorklassifikation nach TNM.....	2
1.2 Klinische Parameter - prognostische Faktoren.....	3
1.2.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	3
1.2.2 Tastuntersuchung	4
1.2.3 Stanzbiopsie - Prozentsatz positiver Befall	4
1.2.4 Gleason Score (GS).....	4
1.3 Risikogruppeneinteilung.....	6
1.4 Lymphknotensampling	7
1.5 Bildgebende Verfahren.....	8
1.6 Nomogramme als Vorhersagemodelle.....	8
1.7 Therapie des Prostatakarzinoms.....	9
1.8 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	10
2. Material und Methoden	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Datenerhebung	12
2.2.1 Tumorklassifikation nach TNM.....	12
2.2.2 Sentinelnode-basierte Lymphadenektomie.....	12
2.2.3 Stanzbiopsie und Gleason Score.....	13
2.2.4 Risikogruppeneinteilung.....	13
2.2.5 Krebsregisterabfrage	13
2.3 Angewandte Vorhersagemodelle und Nomogramme.....	14
2.3.1 Briganti-Nomogramm.....	15
2.3.2 Oldenburg-Nomogramm	16
2.3.3 Partin-Tabellen.....	16
2.3.4 Roach-Formel	17
2.3.5 Gancarczyk-Tabellen	18
2.3.6 mskcc-Calculator	18
2.4 Statistische Methoden.....	19

2.4.1	Deskriptive Analyse (Häufigkeitsverteilungen).....	20
2.4.2	ROC-Kurven der Vorhersagemodelle	20
2.4.3	Logistische Regression - Erstellung eines Vorhersagemodells...	22
2.4.4	Validierung und Vergleich des erstellten Vorhersagemodells	23
3.	Ergebnisse	24
3.1	Deskriptive Analyse (Häufigkeitsverteilungen)	24
3.1.1	Tumorklassifikation nach TNM und Lymphknotensampling	24
3.1.2	Bildgebende Verfahren	29
3.1.3	Stanzbiopsie und Gleason Score.....	29
3.1.4	PSA-Wert.....	33
3.1.5	Risikogruppeneinteilung.....	33
3.1.6	Krebsregisterabfrage	37
3.1.7	Vorhersagemodelle.....	38
3.2	ROC-Kurven der Vorhersagemodelle.....	43
3.2.1	ROC-Kurven	43
3.2.2	ROC-Tabellen	45
3.3	Vorhersagemodellvergleich anhand der ROC-Analysen	47
3.4	Cutoff-Werte-Vergleich.....	48
3.5	ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen	50
3.6	Logistische Regression - Erstellung eines Vorhersagemodells.....	52
3.6.1	Variablendefinition	52
3.6.2	Überprüfung der klinischen Parameter mittels ROC-Kurven.....	53
3.6.3	Binäre logistische Regressionsanalyse.....	55
3.7	Patientenbeispiel mit allen Vorhersagemodellen.....	56
3.8	Validierung und Vergleich des erstellten Vorhersagemodells	57
3.8.1	Deskriptive Statistik des Tübinger Modells	57
3.8.2	Leave-One-Out-Kreuzvalidierung	58
3.8.3	Validierung mittels externer Patientendaten	58
3.9	Nutzung des Tübinger Vorhersagemodells	64
4.	Diskussion	65
4.1	Klinische Parameter und Risikogruppeneinteilung	66

4.1.1	Klinische Parameter.....	66
4.1.2	Risikogruppeneinteilung.....	69
4.2	Vorhersagemodelle eines Lymphknotenbefalls.....	70
4.2.1	Angewandte Vorhersagemodelle.....	70
4.2.2	Erstellung des neuen Vorhersagemodells.....	78
4.3	Validierung des neu erstellten Vorhersagemodells.....	79
5.	Zusammenfassung.....	86
6.	Abbildungsverzeichnis.....	88
7.	Tabellenverzeichnis.....	89
8.	Literaturverzeichnis.....	90
9.	Anhang.....	94
9.1	LK-Befallswahrscheinlichkeiten der High-risk-Patienten.....	94
9.2	ROC-Tabellen.....	96
9.3	Cutoff-Werte-Vergleich.....	103
10.	Erklärung zum Eigenanteil.....	107
11.	Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

AUC:	Area under the curve
Aug:	Augsburg
GS:	Gleason Score
HR:	High-risk
IR:	Intermediate-risk
LK:	Lymphknoten
LR:	Low-risk
M:	Metastase
MSKCC:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
N:	Lymphknoten
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
PIN:	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PSA:	prostataspezifisches Antigen
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SEM:	Standardfehler des Mittelwerts
T:	Tumor
TRUS:	Transrektale Ultraschalluntersuchung
Tü:	Tübingen
v-HR:	Very-high-risk

1. Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

In Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste maligne Krebserkrankung der männlichen Bevölkerung, sowie die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern. Die jährlichen Neuerkrankungen lagen 2010 bei etwa 65.000 Männern in der BRD. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 69 Jahre, wobei das Erkrankungsrisiko mit steigendem Lebensalter zunimmt. Die auf eine Prostatakreberkrankung zurückzuführenden jährlichen Sterbefälle liegen in Deutschland bei ungefähr 12.000, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt zur Zeit bei 93% [1]. Neben dem Alter als Risikofaktor für das Auftreten eines bösartigen Prostatatumors haben auch Männer ein erhöhtes Risiko für diese Tumorerkrankung, bei denen in erstgradigen Verwandtschaftskreisen bereits Fälle von Prostatakrebs existieren [2].

Die überwiegende Mehrheit der malignen Prostatatumoren sind Adenokarzinome. Daneben existieren weitere histologische Formen wie das muzinöse, kleinzellige, duktales oder neuroendokrines Prostatakarzinom, sowie Plattenepithel- oder Urothelkarzinome. Des Weiteren gibt es noch Sarkome und Lymphome [3].

Das Prostatakarzinom ist meist in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert, weshalb sich oft erst bei einem bereits lokal fortgeschrittenen Tumor eine klinische Symptomatik, wie Miktionsbeschwerden, Hämatospermie oder Impotenz entwickelt [3].

Die lymphogene Metastasierung erfolgt vor allem in die pelvinen Lymphknoten entlang der iliakalen Gefäße und obturatorisch. Ebenso können paraaortale Lymphknoten betroffen sein [4]. 2011 veröffentlichte Ganswindt et al. in einer Studie, in der sie Sentinel-Lymphknoten (324 LK in 59 Patienten) mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) untersuchte, folgende Sentinel-Lymphknoten-Stationen (wichtigste mit %-Angabe): iliakal (externa) 34,3%; iliakal (interna) 17,9%; iliakal (communis) 12,7%; sakral 8,6%; perirektal 6,2%; paraaortal rechts und links je 5,3%; inguinal 1,5%; periprostatatisch 0,3% [5, 6].

Hämatogen kommt es insbesondere zu einer metastatischen Infiltration der Knochen, des Weiteren treten Fernmetastasen in der Lunge, der Leber und an anderen Lokalisationen (z. B. Nebennieren) auf [3].

1.1.1 Tumorklassifikation nach TNM

Die Einteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation, dabei wird das Karzinom nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) beurteilt. Das pathologische TNM-Stadium (pTNM) bezeichnet das Stadium nach der histologischen Untersuchung im Anschluss an eine Operation, davor wird das Stadium als klinisches TNM-Stadium (cTNM) beschrieben [7].

Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen

T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig), eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphinkter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. 2010 [7]

1.2 Klinische Parameter - prognostische Faktoren

1.2.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das Prostataspezifische Antigen ist eine Serinprotease, die physiologisch in der Prostata gebildet wird, um das Ejakulat zu verflüssigen. Somit ist das PSA ein organspezifisches Glykoprotein, das sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei einer Prostatahyperplasie, einer Prostatitis oder bei mechanischer Reizung (z.B. beim Fahrradfahren) erhöht im Blut vorkommt. Zudem ist der PSA-Wert abhängig vom Alter des Mannes und vom Prostatavolumen.

Nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms eignet sich die PSA-Bestimmung gut zur Verlaufskontrolle und wird dann als Tumormarker in der Onkologie eingesetzt [3].

1.2.2 Tastuntersuchung

Im Rahmen der digital-rektalen Untersuchung kann die Prostata an der Rektumvorderwand mit dem Finger ertastet werden. Es werden Größe, Oberfläche, Konsistenz sowie die Verschieblichkeit gegenüber der Rektumschleimhaut beurteilt [8].

1.2.3 Stanzbiopsie - Prozentsatz positiver Befall

Bei Vorliegen einer auffälligen digital-rektalen Untersuchung oder einem suspekten PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf ist eine Prostatabiopsie indiziert. Bei einer Stanzbiopsie werden zwölf [9] Gewebezylinder nach einem festen Schema entnommen, außerdem können suspektere Areale gezielt biopsiert werden [10].

Die Anzahl und Länge aller Gewebeproben, sowie die Lokalisation der positiv biopsierten Gewebezylinder und der Prozentsatz [11] der karzinompositiven Stanzzylinderfläche wird bestimmt [10]. Zudem wird das Wachstumsmuster des biopsierten Karzinoms unter Anwendung des Gleason Scores untersucht [10].

1.2.4 Gleason Score (GS)

Die Einteilung nach Gleason des Prostatakarzinoms erfolgt aufgrund des Differenzierungsgrades der Drüsenstruktur. Hierbei wird seit einer Überarbeitung und Vereinheitlichung von 2005 [12] das Wachstumsmuster des Karzinomanteils, der am häufigsten und am zweithäufigsten vorkommt, beurteilt und jeweils mit einer Punktzahl bewertet. Die so erhaltenen Gleason Grade können Werte zwischen 1 (= gut differenziert) und 5 (= wenig differenziert) annehmen. Die beiden Gleason Grade, der primäre (häufigstes Wachstumsmuster) und der sekundäre (zweithäufigstes Wachstumsmuster), werden zum Gleason Score addiert, welcher Werte zwischen zwei (1+1) und zehn (5+5) erreichen kann. Mit steigendem Gleason Score nimmt die Wahrscheinlichkeit eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zu [3].

Gleason Grad	Drüsenform	Drüsengröße	Stromainvasion
1	Einzel, rund	Mittel und dicht gepackt	Keine
2	Gerundet, variabler als 1	Mittel, vergrößerter Abstand	Gering
3	Einzel, unregelmäßig	Variabel, mittel oder groß	Mild bis Mäßig
4	Verschmolzene glanduläre Herde	Klein, verschmolzen	Ausgeprägt
5	Winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	Anaplastisch, rundliche Stränge oder Herde	Sehr ausgeprägt

Tabelle 2: Kriterien zur Einteilung des Gradings nach Gleason [3]

1.3 Risikogruppeneinteilung

Die Zuordnung der nicht-metastasierten Prostatakarzinompatienten zu verschiedenen Risikogruppen hat sowohl in Bezug auf die Prognose als auch in Bezug auf die Therapieplanung eine entscheidende Bedeutung. 1998 teilte D'Amico et al. zum ersten Mal die Patienten basierend auf dem klinischen T-Stadium, dem Gleason Score der Biopsie und dem initialen PSA-Wert in die drei Risikogruppen low-, intermediate- und high-risk-Gruppe ein [13].

Eine weitere Einteilung, die im klinischen Alltag von Bedeutung ist, ist die Klassifikation des National Comprehensive Cancer Network der USA (NCCN) [14]. Sie unterscheidet sich gegenüber der D'Amico-Einteilung hauptsächlich in der Zuordnung der cT2c-Patienten, welche bei D'Amico et al. der high-risk-Gruppe und bei NCCN der intermediate-risk-Gruppe zugeteilt werden (siehe Tabelle 3) [15].

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk
D'Amico et al.	cT1-2a und GS ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml	cT2b oder GS = 7 oder PSA 10 - 20 ng/ml	≥cT2c oder GS 8-10 oder PSA > 20 ng/ml
NCCN	cT1-2a und GS ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml	cT2b/cT2c oder GS = 7 oder PSA 10 - 20 ng/ml	≥cT3a oder GS 8-10 oder PSA > 20 ng/ml (bzw. very high-risk: cT3b-4)

Tabelle 3: Risikogruppeneinteilung nach D'Amico et al. [13] und NCCN [14]

1.4 Lymphknotensampling

Die Lymphadenektomie ist eine wichtige Staging-Untersuchung bezüglich der Entscheidung für das weitere therapeutische Vorgehen. Hierbei kann sowohl offen chirurgisch als auch laparoskopisch vorgegangen und dadurch der Lymphknotenstatus erfasst werden [3]. Bei Vorliegen eines PSA-Werts unter 10 ng/ml, einem T-Stadium kleiner cT2b und einem Gleason Score kleiner 6, also bei einem Low-risk-Patienten, kann laut S3-Leitlinien auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden [16, 17].

Beim operativen Vorgehen wird die erweiterte (extendierte) von der Standard- (minimalen bzw. limitierten) Lymphadenektomie unterschieden, wobei zusätzlich zum Lymphgewebe der Fossa obturatoria und entlang der V. iliaca externa noch die Lymphknoten entlang der A. und V. iliaca interna untersucht werden [17]. Laut Bader et al. wird ohne das Interna-Stromgebiet bei der Standard-Lymphadenektomie ein Fünftel der positiven Lymphknoten übersehen [18]. Zudem zeigte Wawroschek et al., dass bei der Identifikation von pN1-Patienten die Anzahl der entfernten Lymphknoten, also die Ausdehnung der Lymphadenektomie, entscheidend ist [19]. Laut S3-Leitlinien wird eine erweiterte Lymphadenektomie mit Entnahme von mindestens zehn Lymphknoten empfohlen [16]. Auch die europäischen Leitlinien raten zu einer extendierten Lymphadenektomie [20].

Als weitere Möglichkeit besteht jedoch noch die sentinelnode-basierte Lymphadenektomie. Sentinel-Lymphknoten sind Lymphknoten, die im lymphogenen Abflussgebiet eines Tumors an erster Stelle liegen. Eine beginnende Metastasierung lässt sich somit am wahrscheinlichsten in diesen Sentinel-Lymphknoten nachweisen und nur diese werden dann bei einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie entfernt [21]. Winter et al. beschrieb, dass die Komplikationen einer Lymphadenektomie von der Anzahl der entnommenen Lymphknoten abhängen [22]. Somit liefert die sentinelnode-basierte Lymphadenektomie eine Operationsmöglichkeit mit geringerer Morbidität, bei der in allen Lymphknotenregionen nur die wichtigen, die Sentinel-Lymphknoten entfernt werden. Laut Winter et al. wird hierbei eine äquivalente Staginggenauigkeit im Vergleich zur extendierten Lymphadenektomie erreicht [23].

1.5 Bildgebende Verfahren

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) eignet sich als primäres bildgebendes Verfahren, da sie schnell und einfach durchzuführen ist. Hierbei kann das Prostatavolumen sowie die lokale Ausdehnung bei einem vorliegenden Prostatakarzinom bestimmt werden und eine Biopsie geplant werden [3].

In einer Kernspinuntersuchung ist vor allem ein lokal fortgeschrittenes Stadium eines Prostatakarzinoms beurteilbar, da im MRT ein kapselüberschreitendes Wachstum und intraprostatiche Läsionen erkennbar sind [3]. Die S3-Leitlinien raten bei High-risk-Patienten zu einer MRT- oder CT-Bildgebung und sehen eine Kernspinuntersuchung als Option bei negativer Stanzbiopsie und anhaltendem Tumorverdacht. Im Falle von Low-risk-Patienten kann laut Leitlinien auf eine Kernspinuntersuchung verzichtet werden [16].

1.6 Nomogramme als Vorhersagemodelle

Nomogramme stellen Diagramme dar, in denen Werte mathematischer Funktionen näherungsweise dargestellt werden. Mithilfe verschiedener Nomogramme wird im Rahmen des präoperativen Stagings bezüglich der möglichen Therapieoptionen eine objektive individuelle Beratung der Patienten ermöglicht [24]. Allerdings liegen den verschiedenen Vorhersagemodellen unterschiedliche Methoden bei der Modellaufstellung zugrunde (zum Beispiel unterschiedliche Ausdehnung der Lymphadenektomie und unterschiedliche Anzahl der entfernten Lymphknoten), was die klinische Anwendung teilweise erschwert [17]. Aus diesem Grund werden im klinischen Alltag validierte und in Studien untereinander verglichene Nomogramme bevorzugt eingesetzt, um eine höhere Aussagequalität zu erreichen [25].

Im Rahmen eines Lymphknotenstagings ist es von besonderem Interesse eine objektive Aussage über das Risiko eines Lymphknotenbefalls machen zu können. Ein Lymphknotenbefall kann laut europäischen und S3-Leitlinien lediglich durch eine extendierte Lymphadenektomie sicher erfasst werden [16, 20]. Da solch eine Lymphadenektomie Operationsrisiken und Komplikationen mit sich bringen kann, können hier objektive Abschätzungen des nodalen Befallsrisikos mittels Vorhersagemodellen von Vorteil sein.

So wird in den europäischen Leitlinien vorgeschlagen, auf eine Lymphadenektomie bei Patienten zu verzichten, die bei drei Nomogrammen (Briganti-Nomogramm, mskcc-Calculator, Roach-Formel) zur Vorhersage der Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeit unter 5% liegen [20]. Allerdings wird dies in den deutschen S3-Leitlinien nicht übernommen. Hier wird lediglich für Low-risk-Patienten die Lymphadenektomie nicht empfohlen, unabhängig der errechneten Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeit [16].

1.7 Therapie des Prostatakarzinoms

Je nach vorliegendem Tumorstadium stehen beim Prostatakarzinom unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. In einem auf die Prostata begrenzten Stadium existieren zwei kurative Therapieansätze: die chirurgisch durchgeführte radikale Prostatektomie und die Durchführung einer primären Strahlentherapie (sowohl perkutan als auch als Brachytherapie) [3]. Außerdem gibt es beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom noch die Möglichkeit einer hormonablativen Behandlung (ggf. in Kombination mit einer Radiatio) und den Einsatz einer systemischen Chemotherapie bei Vorliegen einer Palliativsituation [3]. Im Falle einer gesicherten Lymphknotenmetastasierung kann laut S3-Leitlinien zusätzlich zur Primärtherapie eine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden [16]. Ob jedoch eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege sinnvoll ist, ist abschließend nicht geklärt [16]. Lawton et al. zeigte bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen Lymphknotenbefall (LK-Befallswahrscheinlichkeit mittels Roach-Formel größer 15%), dass eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege vor allem in Kombination mit einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie in Bezug auf die Überlebenszeit Vorteile brachte [26]. Allerdings konnten diese Ergebnisse in der GETUG-Studie bei einem Patientenkollektiv mit etwas niedrigerem Risikoprofil nicht bestätigt werden [27]. Die europäischen Leitlinien empfehlen keine prophylaktische Beckenbestrahlung der Lymphabflusswege bei erhöhtem LK-Befallsrisiko, sondern lediglich bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall [20].

1.8 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die in dieser Arbeit untersuchten 433 Prostatakarzinompatienten hatten zwischen August 2002 und Februar 2009 eine sentinelnode-basierte Lymphadenektomie an der Universitätsklinik Tübingen erhalten und wurden hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls retrospektiv analysiert.

Hierfür wurden mehrere klinische Parameter jeweils vor und nach der Lymphadenektomie erfasst. Die Patienten wurden in Risikogruppen eingeteilt und es erfolgte eine Krebsregisterabfrage des Krebsregisters Baden-Württemberg, um das Überleben der Patienten beurteilen zu können.

Die vorliegende Arbeit untersucht Möglichkeiten, wie anhand der klinischen Parameter die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beim Prostatakarzinom ermittelt werden kann. Hierzu wurden zunächst die entsprechenden klinischen Daten und die Risikogruppeneinteilungen deskriptiv einander gegenübergestellt. Des Weiteren wurden sieben Vorhersagemodelle bei den 433 Patienten angewandt und mittels ROC-Kurven verglichen.

Das abschließende Ziel bestand darin, ein eigenes für die Vorhersage eines Lymphknotenbefalls geeignetes Modell mittels logistischer Regression zu erstellen und sowohl anhand einer internen Leave-One-Out-Kreuzvalidierung als auch anhand externer Patientendaten zu validieren bzw. das neue Modell den im ROC-Kurven-Vergleich am besten abgeschnittenen Vorhersagemodellen gegenüberzustellen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv besteht aus 433 Prostatakarzinompatienten (Ethikvotum 535/2012R), die im Zeitraum zwischen August 2002 und Februar 2009 in der Universitätsklinik Tübingen eine sentinelnode-basierte Lymphadenektomie erhielten. Bei 403 Patienten erfolgte dies im Rahmen einer offenen radikalen Prostatektomie, bei den weiteren 30 Patienten wurde im Zuge einer Staging-Untersuchung eine laparoskopische Lymphadenektomie und dann eine Radiotherapie durchgeführt. Die der Lymphadenektomie vorausgehenden Untersuchungen umfassten die Bestimmung des initialen PSA-Wertes, eine Stanzbiopsie mit Gleason Score und in der Regel eine Bildgebung, in jedem Fall eine TRUS.

Das mediane Alter des Patientenkollektivs bei der Durchführung der Lymphadenektomie lag bei 64 Jahren mit einer Spannweite von 44 bis 79 Jahren.

Patientenkollektiv:

Patientenzahl	Zeitraum	Lymphadenektomie	Erhobene Daten	Medianes Alter
433	Aug. 02 - Feb. 09	n = 433 (403 im Rahmen der Prostatektomie)	- PSA - Stanzbefund (% pos. Stenzen) - Gleason Score - Bildgebung (cT-Stadium)	64 (44-79)

Tabelle 4: Charakteristika der analysierten Prostatakarzinompatienten

2.2 Datenerhebung

Sämtliche erhobenen Daten wurden aus den Patientenakten der radioonkologischen und der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen entnommen und retrospektiv analysiert. Dafür wurden auch Daten der zuweisenden Ärzte miteinbezogen. Zur Datenerhebung standen die schriftlichen Befunde der Stanzbiopsie und der Bildgebungen, die histopathologischen Befunde der Prostatektomie bzw. der Lymphadenektomie, die Laborbefunde, die radioonkologischen oder urologischen Arztbriefe und die Beschlüsse des Südwestdeutschen Tumorzentrums (Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart) zur Verfügung.

2.2.1 Tumorklassifikation nach TNM

Die Tumorstadieneinteilung der Prostatakarzinome folgte der TNM-Tumorklassifikation nach Wittekind et al. 2010. Das klinische TNM-Stadium wurde aus den radiologischen Bildgebungsbefunden herausgesucht, im Falle einer fehlenden Bildgebung wurde zur Beschreibung des cT-Stadiums die durchgeführte TRUS und der digital-rektale Untersuchungsbefund hinzugezogen. Das M-Stadium wurde aus den vorliegenden Arztbriefen und radiologischen Befunden übernommen, das pathologische TNM-Stadium dem histopathologischen Befund des Operationspräparates entnommen. Das pathologische TNM-Stadium wurde daraufhin mit dem klinischen verglichen.

2.2.2 Sentinelnode-basierte Lymphadenektomie

Alle 433 Patienten erhielten entweder im Rahmen einer radikalen Prostatektomie oder im Rahmen einer laparoskopisch durchgeführten Staging-Untersuchung eine sentinelnode-basierte Lymphadenektomie. Hierfür injizierte man ein mit Tc-99m-markiertes Nanokolloid 17-24 Stunden vor Operationsbeginn unter transrektaler Ultraschallkontrolle in beide Lappen der Prostata. Intraoperativ als Wächterlymphknoten detektiertes Gewebe wurde entsprechend entnommen, sowie zusätzlich alle Lymphknoten der zugehörigen Region.

Das Lymphabflussgewebe wurde in folgende Regionen eingeteilt: die Region der Fossa obturatoria, die drei Iliakalregionen (externa, interna, communis) und die präsakrale Lymphknotenregion [28].

Die Anzahl der entfernten und die Anzahl der karzinompositiv befallenen Lymphknoten wurden dem histopathologischen Befund entnommen und dokumentiert.

2.2.3 Stanzbiopsie und Gleason Score

Die Gesamtzahl der durchgeführten Stanzen, die Anzahl der tumorpositiven Stanzen und der Gleason Score wurden erfasst. Der histopathologische Befund des Operationspräparats lieferte außerdem einen weiteren Gleason Score.

2.2.4 Risikogruppeneinteilung

Die Einteilung der Patienten in die drei Risikogruppen low-, intermediate- und high-risk erfolgte jeweils nach D'Amico et al. und nach NCCN, wobei der initiale PSA-Wert, der stanzbiopsische Gleason Score und das klinische TNM-Stadium berücksichtigt wurden. Bei der intermediate-risk-Gruppe wurde jeweils noch dokumentiert, wieviele der drei Kriterien (PSA, Gleason Score, cTNM) erfüllt wurden. Bei der high-risk-Gruppe nach NCCN wurden zusätzlich die Patienten mit einem T-Stadium von 3b oder 4 als very high-risk-Gruppe separat dargestellt. Außerdem wurde die Risikogruppeneinteilung erneut mit dem postoperativen Gleason Score und dem pathologischen TNM-Stadium durchgeführt und mit der präoperativen Zuordnung verglichen, wobei vor allem auch der Unterschied zwischen D'Amico et al. und NCCN untersucht wurde.

2.2.5 Krebsregisterabfrage

Im September 2013 erfolgte eine Abfrage des Krebsregisters Baden-Württemberg, wobei Todesfälle und Vitalstatus entsprechend dokumentiert und in Bezug auf das Operationsdatum mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve ausgewertet wurden.

2.3 Angewandte Vorhersagemodelle und Nomogramme

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die nachfolgend beschriebenen Vorhersagemodelle bei allen 433 Patienten entsprechend der vorliegenden Daten angewandt und miteinander verglichen.

Vorhersagemodell	Patientenanzahl	Lymphadenektomie	Parameter
Briganti et al. 2012	588 49 (8,3%) pN1	erweitert/ extendiert (entfernte LK: Median 19 (10-52))	- PSA - cT-Stadium - prim. und sek. Gleason Grade - % positiver Stanzen
Winter et al. 2015 (Oldenburg)	1296 231 (17,8%) pN1	sentinelnode- basiert (entfernte LK: Median 10 (7-13))	- PSA - cT-Stadium - Gleason Score
Partin et al. 2001 und 2011	5079 (2001) 102 (2%) pN1 und 5629 (2011) 79 (1,4%) pN1	Standard	- PSA - cT-Stadium - Gleason Score
Roach et al. 1994	212 36 (17,0%) pN1	Standard	- PSA - Gleason Score

Gancarczyk et al. 2003	1510 43 (2,8%) pN1	nicht definiert	- PSA - Gleason Score - % positiver Stanzen
mskcc-Calculator (LK-Befall) Kattan et al. 2003	5510 206 (3,7%) pN1	nicht definiert	- PSA - cT-Stadium - Gleason Score

Tabelle 5: Übersicht der angewandten Vorhersagemodelle

2.3.1 Briganti-Nomogramm

Das 2006 von Briganti et al. entwickelte Nomogramm [29] zur Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom wurde 2012 anhand von 588 Prostatakarzinompatienten weiterentwickelt [30]. Alle Patienten erhielten eine radikale Prostatektomie mit einer erweiterten Lymphadenektomie [30]. Zudem wurde das Briganti-Nomogramm 2013 von Hansen et al. extern validiert [31]. Bei PSA-Werten über 50 ng/ml und klinischen cT4-Stadien kann das Vorhersagemodell nicht angewendet werden [30]. Folgende klinische Parameter waren zur Anwendung des Nomogramms notwendig: PSA-Wert, klinisches T-Stadium, primärer und sekundärer Gleason Grade und die Prozentzahl der positiv befallenen Stanzen der Stanzbiopsie. Das Vorhersagemodell besteht aus mehreren Zahlenstrahlen, auf denen den klinischen Parametern unterschiedliche Punktzahlen zugeteilt werden. Zum Beispiel erhält man für ein cT1-Stadium null Punkte, für ein cT2-Stadium 22 und für ein cT3-Stadium 74 Punkte. Die einzelnen Punktzahlen der klinischen Parameter werden zum Schluss zu einer Gesamtpunktzahl addiert, die dann an einem

weiteren Zahlenstrahl in die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls umgewandelt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gesamtpunktzahl mit Hilfe der von Anders Bisbjerg entworfenen App für Android errechnet und anschließend die LK-Befallswahrscheinlichkeit am Wahrscheinlichkeitszahlenstrahl abgelesen.

2.3.2 Oldenburg-Nomogramm

Das von Winter/Wawroschek et al. in Oldenburg entwickelte und 2015 veröffentlichte Nomogramm zur Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beim Prostatakarzinom entstand durch die Analyse von 1296 Prostatakarzinompatienten, die zwischen 2005 und 2010 eine radikale Prostatektomie mit einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie erhalten hatten. Zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls wurden die Parameter PSA-Wert, klinisches T-Stadium und Gleason Score herangezogen [23].

Aus den drei erforderlichen Parametern (PSA-Wert, cT-Stadium, GS) wurde mit Hilfe des auf der Oldenburger Webseite angebotenen Kalkulators die LK-Befallswahrscheinlichkeit berechnet (http://www.prostatakarzinomzentrum.info/vorhersagetool_fuer_lymphknotenmetastasen__nomogramm_.html) [32]. Das Oldenburg-Nomogramm ist wie das Modell von Briganti et al. ein Zahlenstrahlmodell, bei dem den klinischen Parametern Punktzahlen zugeordnet werden. An einem Wahrscheinlichkeitszahlenstrahl kann dann anhand der Gesamtpunktzahl die LK-Befallswahrscheinlichkeit abgelesen werden. Für Patienten mit einem cT4-Stadium ist das Vorhersagemodell nicht definiert [23].

2.3.3 Partin-Tabellen

Die bereits 1993 und 1997 von Partin et al. veröffentlichten Partin Tables wurden 2001, 2007 und 2011 weiterentwickelt [33-36], da sich im Laufe der Zeit immer mehr low-risk-Patienten im klinischen Alltag präsentierten und diese Patienten zunehmend berücksichtigt werden sollten [36]. Außerdem fand 2005 eine Überarbeitung und Vereinheitlichung des Gleason Gradings statt, was bei den neueren Tabellen ebenfalls berücksichtigt wurde (siehe Kapitel 1.2.4) [12].

Anhand des PSA-Wertes, des klinischen T-Stadiums und des Gleason Scores kann an den Partin Tables die Wahrscheinlichkeit einer organbegrenzten Erkrankung, eines Kapseldurchbruches, eines Samenblasenbefalls und eines Lymphknotenbefalls abgelesen werden [35]. Für die Weiterentwicklung 2001 wurden 5079 und für das Update 2011 5629 Prostatakarzinompatienten analysiert, welche eine radikale Prostatektomie und eine Standard-Lymphadenektomie erhalten hatten. Für cT3- und cT4- Stadien sind die Partin Tables allerdings nicht definiert [33, 36].

In der vorliegenden Arbeit wurden bei den Tübinger Prostatakarzinompatienten zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls die Partin Tables von 2001 und 2011 angewandt. Für die Partin Tabellen von 2001 wurde der CaP-Calculator herangezogen (<http://www.capcalculator.org/login.php>), ein Internettool, das mehrere verschiedene Vorhersagemodelle berechnen kann [37]. Für die Tables von 2011 wurde ein Berechnungstool der Website der Johns Hopkins Klinik benutzt (<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>) [38].

2.3.4 Roach-Formel

Die Partin Tables stellen auch die Grundlage für die Roach Formel zur Vorhersage des Risikos eines Lymphknotenbefalls dar. Sie wurde 1994 von Roach et al. bei 212 Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie entwickelt und veröffentlicht:

$$\text{Roach Formel: Risiko Lymphknotenbefall} = \frac{2}{3} \times \text{PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10 \text{ in } \%$$

Durch die Einführung eines Cutoffs bei 15% (errechnetes Risiko < 15% = low-risk-Patient bzw. errechnetes Risiko \geq 15% = high-risk-Patient) hilft die Formel dabei, Prostatakarzinompatienten mit einem erhöhten Risiko für einen Lymphknotenbefall von Patienten mit einem geringen Risiko von Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden. Für einen initialen PSA-Wert > 40 ng/ml verliert die Formel ihre Gültigkeit [39].

Das Risiko eines Lymphknotenbefalls für das Tübinger Patientenkollektiv wurde in dieser Arbeit mit der Roach Formel berechnet.

2.3.5 Gancarczyk-Tabellen

Zur Entwicklung des Gancarczyk-Nomogramms wurden zwischen 1990 und 2001 in einer Multicenter-Studie 1510 Prostatakarzinompatienten analysiert, welche radikal prostatektomiert wurden und außerdem präoperativ eine transrektale Ultraschalluntersuchung und eine Stanzbiopsie erhalten hatten. Das 2003 von Gancarczyk et al. veröffentlichte Nomogramm stellt Tabellen dar, in denen man anhand des initialen PSA-Wertes, des Gleason Scores und des Prozentsatzes der positiv befallenen Stenzen die Wahrscheinlichkeit einer organbegrenzten Erkrankung, eines Befalls der Kapsel oder der Samenblasen, sowie eines Lymphknotenbefalls ablesen kann [40].

Das Gancarczyk-Nomogramm wurde mit Hilfe des Internettools CaP-Calculator (<http://www.capcalculator.org/login.php>) am Tübinger Patientenkollektiv angewandt [37].

2.3.6 mskcc-Calculator

Das Nomogramm des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) bzw. das Kattan-Pretreatment-Nomogramm existiert in der aktuellen Form seit 2011 [41] und kann auf der Webseite des MSKCC als Internettool genutzt werden (<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op>) [42]. Die für die Berechnung benötigten Parameter sind: initialer PSA-Wert, Gleason Score der Stanzbiopsie, klinisches T-Stadium, Prozentsatz der positiv befallenen Stenzen und Alter des Patienten. Daraus wird die Wahrscheinlichkeit einer organbegrenzten Erkrankung, eines Kapseldurchbruches, eines Lymphknotenbefalls und eines Samenblasenbefalls sowie die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für fünf und zehn Jahre bzw. die Zehn- und Fünfzehnjahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Prostatektomie ermittelt [41, 43]. Der mskcc-Calculator nutzt für jede Vorhersage eines bestimmten Aspektes unterschiedliche Kattan-Nomogramme. In der Zeit von 1985 bis 2000 wurden für das Nomogramm zur Vorhersage des Lymphknotenbefalls 5510 Patienten analysiert, die eine radikale Prostatektomie erhalten hatten und deren PSA-Wert nicht oberhalb von 50 ng/ml lag. Daraus wurde 2003 das entsprechende Vorhersagemodell entwickelt [44].

Die notwendigen Parameter wurden im August 2013 auf der Website des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers (<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op>) eingegeben. Die errechnete Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls wurde dokumentiert und mit den anderen im Rahmen dieser Arbeit angewandten Nomogrammen verglichen.

2.4 Statistische Methoden

Die Datenerhebung erfolgte in einer Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond (WA), USA), in der folgende Daten der 433 Patienten dokumentiert wurden: Patientenalter, OP-Termin, initialer PSA-Wert, primärer und sekundärer Gleason Grad sowie der Gleason Score der Stanzbiopsie und der postoperativen Histologie, das klinische und das pathologische TNM-Stadium, die Gesamtzahl der bei der Lymphadenektomie entnommenen Lymphknoten sowie die Anzahl der positiven Lymphknoten, das Prostatavolumen, die Gesamtzahl der Stenzen sowie die Anzahl der tumorpositiven Stenzen, das Vorliegen eines CT- oder MRT-Befundes und das Ergebnis der Abfrage des Krebsregisters Baden-Württemberg. Danach wurden die Risikogruppeneinteilungen nach D'Amico et al. und nach NCCN mit den klinischen und als Vergleich mit den pathologischen Daten vorgenommen sowie die sieben Vorhersagemodelle (Briganti et al., Oldenburg, Partin Tables 2001 und 2011, Roach-Formel, Gancarczyk et al. und der mskcc-Calculator) angewandt, wobei anschließend die Risikogruppen und die errechneten Wahrscheinlichkeiten ebenfalls in der Excel-Tabelle dokumentiert wurden. Pro Patient wurden somit über 30 Einzelwerte aufgenommen und insgesamt folglich ungefähr 13.500 Werte dokumentiert und analysiert. Die Erstellung der deskriptiven Häufigkeitsdarstellungen in Form von Tabellen oder Säulendiagrammen erfolgte mit Excel, für die Erstellung der ROC-Kurven der angewandten Nomogramme und für die Durchführung der logistischen Regression wurden die Daten in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk (NY), USA) überführt und entsprechend ausgewertet.

2.4.1 Deskriptive Analyse (Häufigkeitsverteilungen)

Die dokumentierten Daten sowie der Vergleich des klinischen und des pathologischen TNM-Stadiums und der Risikogruppen wurden entsprechend ihrer Häufigkeitsverteilung untersucht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Tabellen oder Säulendiagrammen.

2.4.2 ROC-Kurven der Vorhersagemodelle

Mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22 wurde für alle angewandten Vorhersagemodelle eine ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) erstellt. Mittels der ROC-Kurven konnten die verschiedenen Nomogramme verglichen werden. Hierbei bewertete die ROC-Kurve die Vorhersagemodelle hinsichtlich ihrer Sensitivität und ihrer Spezifität, also hinsichtlich der Fragestellung, ob sich das Vorhersagemodell dazu eignet, die lymphknotenpositiven Patienten zu erkennen und von den Patienten ohne Lymphknotenbefall zu unterscheiden.

Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die AUC (Area under the curve), gilt dabei als Maß für die Testgenauigkeit. Je besser ein Vorhersagemodell ist, desto größer ist seine AUC. Die AUC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei Werte unter 0,5 eventuell durch eine falsche Orientierung der untersuchten Variablen entstehen können. AUC-Werte über 0,9 gelten als hervorragend, zwischen 0,8 und 0,9 als gut und zwischen 0,7 und 0,8 als akzeptabel [45]. Ein perfektes Nomogramm, das fehlerfrei die Patienten mit von den Patienten ohne Lymphknotenbefall unterscheiden kann, hat einen AUC-Wert von 1. Je kleiner der AUC-Wert wird, desto schlechter ist das Vorhersagemodell, das heißt, umso eher entspricht das Ergebnis dem Zufall. Folglich entspricht der Vorhersagewert eines Nomogramms mit einem AUC-Wert von 0,5 dem Ergebnis einer zufälligen Klassifikation [45, 46].

Mittels SPSS wurden zusätzlich aus den errechneten ROC-Kurven, die auch als Grenzwertoptimierungskurven bezeichnet werden, ROC-Tabellen erstellt, in denen die Sensitivität und die Spezifität für mögliche Vorhersagewerte der entsprechenden Nomogramme dargestellt wurden. Diese möglichen Vorhersagewerte können alle als Grenzwerte in Frage kommen, um die Patienten mit Lymphknotenbefall von denen ohne zu unterscheiden.

Auf der Suche nach dem optimalen Grenzwert, dem optimalen Cutoff-Wert mit maximaler Summe aus Sensitivität und Spezifität, wurde der Youden-Index bestimmt.

$$\text{Youden-Index} = \text{Maximum} \{ \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1 \}$$

Der Youden-Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Youden-Index von 1 bei einem idealen Vorhersagemodell erwartet wird. Bei diesem perfekten Vorhersagemodell gibt es keinen falsch-positiv oder falsch-negativ eingeteilten Patienten, sondern alle Patienten mit werden von den Patienten ohne Lymphknotenbefall korrekt unterschieden. Ein Vorhersagemodell mit einem Youden-Index von null ist wiederum nicht aussagekräftig, sondern ein reines Zufallsprodukt. Der angegebene Vorhersagewert des Youden-Index entspricht somit dem mathematisch errechneten optimalen Cutoff-Wert des Vorhersagemodells. Folglich ist dieser Vorhersagewert eines Nomogramms dafür geeignet die LK-positiven Patienten (Vorhersagewerte über dem Cutoff-Wert) von den Patienten ohne Lymphknotenbefall (Vorhersagewerte unter dem Cutoff-Wert) zu trennen [47].

Die ROC-Kurven sowie die ROC-Tabellen wurden für die beim Patientenkollektiv angewandten Vorhersagemodelle mittels SPSS erstellt und die AUC mit Standardfehler sowie der Youden-Index für jedes Nomogramm errechnet und miteinander verglichen. Zusätzlich wurden die ROC-Kurven aller angewandten Nomogramme anhand einheitlicher Patientenzahlen (nicht alle Vorhersagemodelle waren für alle Patienten definiert) in einem Diagramm dargestellt und ihre errechneten AUC-Werte ebenfalls miteinander verglichen.

Zudem wurden die einzelnen optimalen Cutoff-Werte bestimmt und daraufhin dargestellt, wie viele der LK-positiven Patienten bzw. der high-risk Patienten nach D'Amico et al. und nach NCCN oberhalb dieser Cutoff-Werte lagen und wie viele darunter.

Darüber hinaus wurden die beiden Risikoklasseneinteilungen nach D'Amico et al. und nach NCCN ebenfalls mittels ROC-Kurven hinsichtlich der Vorhersage eines positiven Lymphknotenbefalls miteinander verglichen.

2.4.3 Logistische Regression - Erstellung eines Vorhersagemodells

Mittels binärer logistischer Regressionsanalyse mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22 wurde aus den vorhandenen klinischen Parametern klinisches cT-Stadium, Gleason Score, PSA-Wert und Prozentsatz positiver Stenzen des Patientenkollektivs ein neues Vorhersagemodell erstellt.

Die binäre logistische Regressionsanalyse eignet sich zur Modellerstellung, um Wahrscheinlichkeiten zu berechnen. Sie untersucht dabei die Abhängigkeit einer nominalskalierten dichotomen Variablen Y von einer oder mehreren unabhängigen Variablen x_1-x_n . Dabei ist p die errechnete Wahrscheinlichkeit, dass $Y=1$ ist, also dass in diesem Fall ein Lymphknotenbefall vorhanden ist [48].

Logistische Regressionsgleichung:
$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

Um zu untersuchen, bei welchen der klinischen Parameter ein Zusammenhang zur abhängigen Variablen Y (LK-Befall) besteht, wurde mittels ROC-Analyse jeder der vier Parameter einzeln untersucht und anhand der AUC errechnet, welche klinischen Parameter sich als unabhängige Variablen x im logistischen Regressionsmodell eignen und bei welchen Variablen kaum eine Abhängigkeit besteht, die also für das Vorhersagemodell nicht signifikant sind.

2.4.4 Validierung und Vergleich des erstellten Vorhersagemodells

Leave-One-Out-Kreuzvalidierung:

Mit Hilfe einer Leave-One-Out-Kreuzvalidierung wurde das Vorhersagemodell einer internen Validierung unterzogen, sodass anhand der daraus errechneten ROC-Kurve eine AUC bestimmt werden konnte, die wiederum am Tübinger Patientenkollektiv mit den bereits angewandten sieben Vorhersagemodellen verglichen werden konnte. Diese Kreuzvalidierung ist nötig, da ansonsten keine Aussage über ein Modell getroffen werden kann, das am selben Datensatz konstruiert und überprüft wurde.

Bei der Leave-One-Out-Kreuzvalidierung wird jeder einzelne Patientenfall separat beobachtet und bei diesem dann das aus den restlichen Patientenfällen mittels logistischer Regression berechnete Modell angewandt. So erhält jeder Patientenfall einen Vorhersagewert, als ob er sich außerhalb des Patientenkollektivs befunden hätte. Aus diesen Vorhersagewerten wird eine ROC-Kurve errechnet und die AUC bestimmt, welche dann zu einem Vergleich herangezogen werden darf [49].

Validierung mittels externer Patientendaten:

Das neu erstellte Tübinger Vorhersagemodell, ebenso wie zwei der bereits bei den Tübinger Prostatakarzinompatienten angewandten sieben Modelle, wurde an einem 414 Prostatakarzinompatienten (medianes Alter 66, Spanne 46 bis 78) umfassenden Patientenkollektiv aus dem Klinikum Augsburg angewandt, das innerhalb eines Zeitraums von Januar 2003 bis Dezember 2007 eine Lymphadenektomie erhalten hatte (Ethikvotum 030/2015R). Die mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22 erstellten ROC-Kurven wurden miteinander verglichen und ihre AUC analysiert. Des Weiteren wurden auch die einzelnen klinischen Parameter und die Risikoklassifizierungen nach D'Amico et al. und nach NCCN hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls untersucht, um Unterschiede zum Tübinger Patientenkollektiv herauszuarbeiten.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse (Häufigkeitsverteilungen)

Sowohl das Gesamtpatientenkollektiv als auch die 27 LK-positiven Patienten wurden jeweils in Abgrenzung zueinander deskriptiv analysiert.

3.1.1 Tumorklassifikation nach TNM und Lymphknotensampling

T-Stadium:

Von den 433 analysierten Patienten wurden die meisten Patienten als klinisches cT2c-Stadium eingestuft (Details siehe Tabelle 6). Bei drei Patienten konnte das klinische T-Stadium nicht ermittelt werden.

Auch postoperativ lag bei den meisten Patienten ein pathologisches pT2c-Stadium vor (siehe Tabelle 6). 30 Patienten erhielten eine primäre Radiatio, somit konnte das pathologische T-Stadium nicht bestimmt werden, bei einem weiteren Patienten war das pT-Stadium nicht definiert.

Bei 192 Patienten stimmte das klinische mit dem pathologischen T-Stadium überein, in 32 Fällen kam es zu einem Downstaging, bei 178 Patienten lag ein Upstaging vor, wobei es sich bei 58 Patienten um ein Upstaging von cT2 zu pT3 handelte. Für die in Tabelle 7 aufgeführten Down- und Upstagingstufen wurden jedem T-Stadium (T1c-T4) Zahlen von 1-7 zugeordnet und die jeweilige Differenz zwischen pathologischem und klinischem T-Stadium gebildet. Ein cT1c- und pT4-Stadium entspräche zum Beispiel einem Upstaging um sechs Stufen. Abbildung 1 stellt das Down-/Upstaging beim T-Stadium zusätzlich graphisch dar.

T-Stadium der 27 LK-positiven Patienten:

In Tabelle 8 wird die Verteilung des klinischen und des pathologischen T-Stadiums der 27 pN1-Patienten dargestellt. Bei einem Patienten konnte das klinische T-Stadium nicht ermittelt werden. Das pathologische T-Stadium lag bei 19 der 27 Patienten vor. In acht Fällen stimmte das klinische mit dem pathologischen T-Stadium überein, zweimal kam es zu einem Downstaging und neunmal zu einem Upstaging, wobei einmal ein Upstaging von cT2 zu pT3 vorlag (siehe Tabelle 9).

ERGEBNISSE

T-Stadium	Klinisches cT-Stadium		Pathologisches pT-Stadium	
	n	%	n	%
1c	15	3,5	-	-
2a	111	25,6	57	13,2
2b	78	18,0	17	3,9
2c	162	37,4	235	54,3
3a	41	9,5	51	11,8
3b	22	5,1	31	7,2
4	1	0,2	11	2,5
x	3	0,7	31	7,2

Tabelle 6: T-Stadium-Häufigkeitsverteilung der n=433 Patienten

Stufen Down-/Upstaging	n	%
-3	4	1,0
-2	4	1,0
-1	24	6,0
Downstaging	32	8,0
0	192	47,8
1	83	20,6
2	67	16,7
3	24	6,0
4	3	0,7
5	1	0,2
Upstaging	178	44,3
cT2 zu pT3	58	14,4

*Tabelle 7: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=402 Patienten
Bildung der Down- und Upstagingstufen (Differenz aus pT- und cT-Stadium). Den möglichen T-Stadien (T1c-T4) werden hierbei Nummern von 1-7 zugeordnet.*

ERGEBNISSE

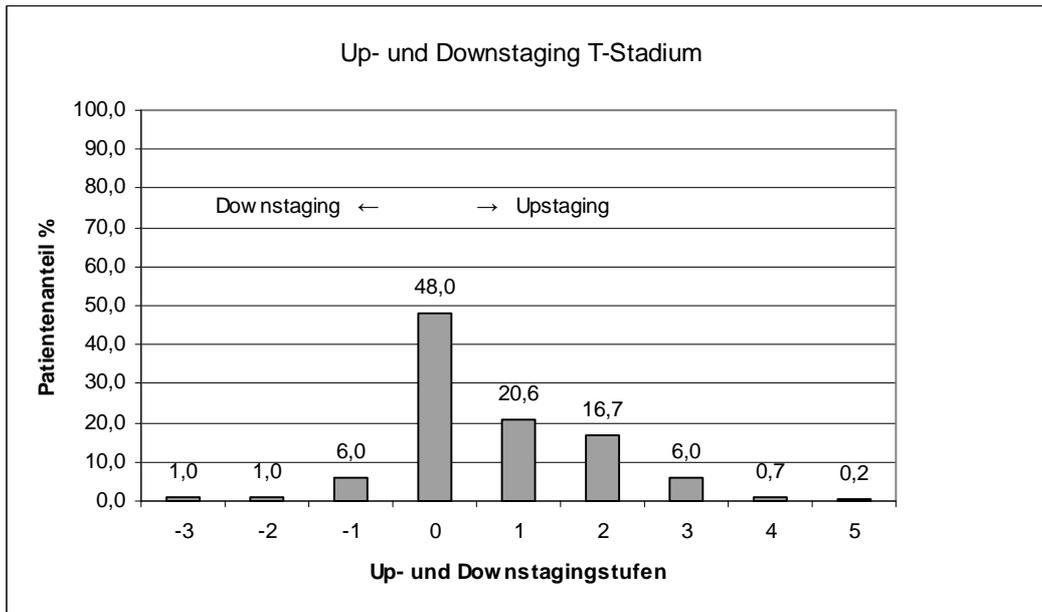


Abbildung 1: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=402 Patienten
 Bildung der Down- und Upstagingstufen (Differenz aus pT- und cT-Stadium). Den möglichen T-Stadien (T1c-T4) werden hierbei Nummern von 1-7 zugeordnet.

T-Stadium	Klinisches cT-Stadium		Pathologisches pT-Stadium	
	n	%	n	%
1c	-	-	-	-
2a	1	3,7	1	3,7
2b	1	3,7	-	-
2c	8	29,6	5	18,5
3a	8	29,6	2	7,4
3b	8	29,6	9	33,3
4	-	-	2	7,4
x	1	3,7	8	29,6

Tabelle 8: T-Stadium-Häufigkeitsverteilung der n=27 LK-positiven Patienten

Stufen Down-/Upstaging	n	%
-2	1	5,3
-1	1	5,3
Downstaging	2	10,5
0	8	42,1
1	8	42,1
2	1	5,3
Upstaging	9	47,4
cT2 zu pT3	1	5,3

*Tabelle 9: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=19 LK-positiven Patienten
Bildung der Down- und Upstagingstufen (Differenz aus pT- und cT-Stadium). Den möglichen T-Stadien (T1c-T4) werden hierbei Nummern von 1-7 zugeordnet.*

N-Stadium und Lymphknotensampling:

18 Patienten wurden klinisch im Rahmen durchgeführter Bildgebungen als cN1-Stadium eingeordnet, wobei sich bei vier der Patienten der klinische Verdacht eines positiven Lymphknotenbefalls durch die Lymphadenektomie bestätigen ließ und sie somit auch ein pathologisches pN1-Stadium aufwiesen. Die restlichen 14 Patienten wurden nach der Lymphadenektomie herabgestuft. 22 Patienten erfuhren nach durchgeführtem Lymphknotensampling ein Upstaging von cN0 zu pN1 im Vergleich zum Bildgebungsbefund.

Bei 365 der 433 Patienten wurde durch die Lymphadenektomie das durch die im Rahmen des Stagings stattgefundene Bildgebung festgelegte cN0-Stadium bestätigt. Diese Patienten hatten somit auch ein pathologisches pN0-Stadium. In 28 Fällen lag kein Bildgebungsbefund oder eine sonstige Information über das klinische N-Stadium vor, 27 dieser Patienten erwiesen sich als pN0-Patienten, ein Patient zeigte einen positiven Lymphknotenbefall und somit ein pathologisches pN1-Stadium.

Die mediane Anzahl der bei der Lymphadenektomie entnommenen Lymphknoten betrug 13 mit einer Spanne von zwei bis 44 Lymphknoten, im Mittel wurden 14,25 Lymphknoten entnommen. Bei 27 der 433 Patienten lag ein positiver Lymphknotenbefall und somit ein pN1-Stadium vor. Bei 406 Patienten zeigte das durchgeführte Lymphknotensampling keinen Nachweis eines Lymphknotenbefalls.

N-Stadium und Lymphknotensampling der 27 LK-positiven Patienten:

Bei den 27 LK-positiven Patienten lag die mediane Anzahl der entnommenen Lymphknoten bei 17 mit einer Spanne von acht bis 26 und einem Mittelwert von 17,56. Im Durchschnitt erwiesen sich zwei Lymphknoten als positiv, bei 16 der 27 Patienten zeigte allerdings nur ein Lymphknoten einen positiven Tumorbefall. Vier der 27 pN1-Patienten wurden bereits klinisch im Rahmen einer Bildgebung dem cN1-Stadium zugeordnet, bei einem Patient konnte kein klinisches N-Stadium ermittelt werden, sodass es bei 22 Patienten das N-Stadium betreffend zu einem Upstaging kam (siehe Tabelle 10).

Klinisches N-Stadium	n	%
cN0	22	81,5
cN1	4	14,8
cNx	1	3,7

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des cN-Stadiums der 27 pN1-Patienten

M-Stadium:

In 432 Fällen ergab sich nach den Staging-Untersuchungen kein Anhalt für Fernmetastasen. Bei einem Patienten wurde das mögliche Vorhandensein einer Fernmetastase am linken Humerus aufgrund geäußerter Schmerzen und eines knochenszintigraphischen Untersuchungsbefundes diskutiert, eine histopathologische Bestätigung oder eine Korrelation mit einer zweiten Bildgebung lag jedoch nicht vor.

3.1.2 Bildgebende Verfahren

362 (83,6%) der 433 Patienten erhielten im Rahmen des Stagings eine MRT- und 43 (9,9%) Patienten eine CT-Untersuchung der Prostata und des Beckens, in 28 (6,5%) Fällen erfolgte keine CT- oder MRT-Bildgebung. Alle Patienten erhielten eine transrektale Ultraschalluntersuchung.

Bei den 27 LK-positiven Patienten wurde in 21 (77,8%) Fällen eine MRT- und in fünf (18,5%) Fällen eine CT-Untersuchung durchgeführt, bei einem (3,7%) Patienten lag außer der TRUS keine Bildgebung vor.

3.1.3 Stanzbiopsie und Gleason Score

Stanzbiopsie:

Die mediane Anzahl der entnommenen Stanzen des Patientenkollektivs lag bei sechs mit einer Spanne von einer bis zwölf Stanzen, im Mittel wurden 6,9 Stanzen entnommen, bei fünf Patienten lag kein Stanzbefund vor, da bei ihnen das Prostatakarzinom im Rahmen einer transurethralen Prostatektomie bei benigner Prostatahyperplasie als Zufallsbefund entdeckt wurde. Im Mittel waren 2,5 Stanzen positiv (Median 2, Spannbreite 0-10) und 4,4 Stanzen negativ (Median 4, Spannbreite 0-11). Der mittlere Prozentsatz positiver Stanzen betrug 39% (Median 33%, Spannbreite 0%-100%).

Stanzbiopsie der 27 pN1-Patienten:

Bei den 27 LK-positiven Patienten lag die mediane Anzahl der entnommenen Stanzen bei sieben mit einer Spanne von zwei bis zwölf Stanzen, wobei der Mittelwert bei 7,2 Stanzen lag. Im Mittel waren 4,2 Stanzen positiv (Median 4, Spanne 1-10) und 2,9 Stanzen negativ (Median 2, Spanne 0-9). Der mittlere prozentuale Anteil positiver Stanzen lag bei 62,4% (Median 63%, Spanne 10%-100%).

Gleason Score:

Bei vier der 433 Patienten konnte kein initialer Gleason Score aus der Stanzbiopsie ermittelt werden, bei 30 Patienten lag kein postoperativer Gleason Score vor. Bei 428 Patienten wurde der primäre und der sekundäre Gleason Grad aus der Stanzbiopsie bestimmt, in 402 Fällen konnte das Gleason Grading aus dem

histopathologischen Befund des Operationspräparats entnommen werden (30 Patienten erhielten eine primäre Radiatio und wurden nicht operiert).

Die Gleason-Score- und Gleason-Grad-Verteilungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

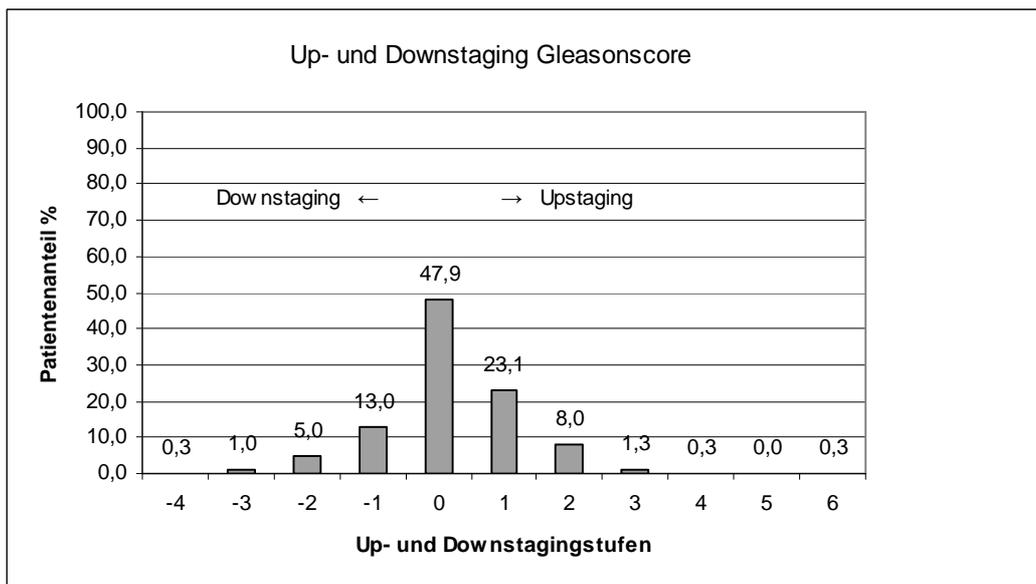
Bei 399 der 433 Patienten konnte der initiale mit dem postoperativen Gleason Score verglichen werden. In 191 Fällen (47,9%) stimmten der initiale und der postoperative Gleason Score überein. Bei 77 Patienten (19,3%) kam es zu einem Downstaging und bei 131 Patienten (32,8%) zu einem Upstaging (siehe Abbildung 2).

	Initialer GS		Postoperativer GS	
	n	%	n	%
Gleason Score				
2	-	-	-	-
3	6	1,4	2	0,5
4	21	4,8	11	2,5
5	45	10,4	70	16,2
6	137	31,6	78	18,0
7	184	42,5	198	45,7
3+4	140	32,3	158	36,5
4+3	43	9,9	39	9,0
5+2	1	0,2	1	0,2
8	27	6,2	27	6,2
9	9	2,1	16	3,7
10	-	-	1	0,2
Keine Angaben	4	0,9	30	6,9
Primärer Gleason Grad				
1	5	1,2	1	0,2
2	52	12,0	51	11,8
3	301	69,5	280	64,7
4	59	13,6	58	13,4
5	11	2,5	12	2,8
Keine Angaben	5	1,2	31	7,2

ERGEBNISSE

	Initialer GS		Postoperativer GS	
	n	%	n	%
Sekundärer Gleason Grad				
1	2	0,5	1	0,2
2	40	9,2	45	10,4
3	216	49,9	159	36,7
4	154	35,6	169	39,0
5	16	3,7	28	6,5
Keine Angaben	5	1,2	31	7,2

*Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung Gleason Score bei n=433 Patienten
Initialer und postoperativer Gleason Score: Median 7 (Spanne 3-9 bzw. 3-10); primärer
und sekundärer Gleason Grad: initial und postop. Median 3 (Spanne 1-5)*



*Abbildung 2: Up- und Downstaging Gleason Score bei n=399 Patienten
Null = keine Stadienänderung (initialer und postoperativer GS stimmen überein)*

Gleason Score der LK-positiven Patienten:

Die entsprechenden Häufigkeitsverteilungen werden in Tabelle 12 dargestellt. In acht Fällen der 27 LK-positiven Patienten existierte kein postoperativer Gleason Score (diese Patienten erhielten keine Prostatektomie, sondern eine primäre Radiatio). Somit konnte in 19 Fällen der 27 pN1-Patienten der initiale mit dem postoperativen Gleason Score verglichen werden: Bei 63,2% (n = 12) lag eine Stadienbestätigung vor, bei 36,8% (n = 7) kam es zu einem Upstaging. Ein Downstaging existierte bei den LK-positiven Patienten nicht.

	Initialer GS		Postoperativer GS	
	n	%	n	%
Gleason Score				
2	-	-	-	-
3	1	3,7	-	-
4	-	-	-	-
5	3	11,1	1	3,7
6	2	7,4	1	3,7
7	11	40,7	5	18,5
3+4	5	18,5	2	7,4
4+3	5	18,5	3	11,1
5+2	1	3,7	-	-
8	7	25,9	6	22,2
9	3	11,1	6	22,2
10	-	-	-	-
Keine Angabe	-	-	8	29,6
Primärer Gleason Grad				
1	-	-	-	-
2	2	7,4	-	-
3	12	44,4	6	22,2
4	11	40,7	8	29,6
5	2	7,4	5	18,5
Keine Angabe	-	-	8	29,6

	Initialer GS		Postoperativer GS	
	n	%	n	%
Sekundärer Gleason Grad				
1	1	3,7	-	-
2	3	11,1	1	3,7
3	9	33,3	6	22,2
4	8	29,6	7	25,9
5	6	22,2	5	18,5
Keine Angabe	-	-	8	29,6

*Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung Gleason Score der n=27 pN1-Patienten
Initialer Gleason Score: Median 7 (Spanne 3-9); primärer Gleason Grad: Median 3 (Spanne 2-5); sekundärer Gleason Grad: Median 4 (Spanne 1-5)
Postoperativer Gleason Score: Median 8 (Spanne 5-9); primärer Gleason Grad: Median 4 (Spanne 3-5); sekundärer Gleason Grad: Median 4 (Spanne 2-5).*

3.1.4 PSA-Wert

Der initiale PSA-Wert aller 433 Patienten lieferte folgende Werte:

Median = 8,29 ng/ml, Mittelwert = 11,29 ng/ml (Spanne 0,12 - 209,60 ng/ml).

Bei den 27 LK-positiven Patienten: Median 11,30 ng/ml, Mittelwert 24,71 ng/ml (Spanne 3,40 - 209,60 ng/ml). Die detaillierte PSA-Verteilung zeigt Tabelle 13.

Initialer PSA-Wert bei n = 433 und n = 27 pN1-Patienten

	PSA ≤ 10 ng/ml	PSA 10 - 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
n=433 Patienten	282 (65,1%)	110 (25,4%)	41 (9,5%)
n=27 pN1-Pat.	12 (44,4%)	7 (25,9%)	8 (29,6%)

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung des initialen PSA-Wertes

3.1.5 Risikogruppeneinteilung

Die 433 Patienten wurden anhand des initialen PSA-Wertes, des Gleason Scores und des TNM-Stadiums sowohl nach D'Amico et al. als auch nach NCCN in die Risikogruppen low-, intermediate- und high-risk eingeteilt.

Präoperativ konnten 426 (siehe Tabelle 14), postoperativ 409 Patienten ihrer Risikogruppe zugeordnet werden (siehe Tabelle 15). Bei 404 Patienten war es möglich, die präoperative mit der postoperativen Risikogruppe zu vergleichen und sie vor allem bezüglich eines Risikoklassenwechsels zu untersuchen (siehe Abbildung 4). Die postoperative Einteilung fand lediglich zum Vergleich mit der präoperativen Einteilung statt. Denn formal sind die Risikogruppen sowohl nach D'Amico et al. als auch nach NCCN ausschließlich für das klinische TNM-Stadium definiert.

Es gab folgenden Unterschied zwischen D'Amico et al. und NCCN: bei D'Amico et al. wurden von allen High-risk-Patienten präoperativ 130 Patienten bzw. postoperativ 208 Patienten aufgrund ihres cT2c-/pT2c-Stadiums als solche eingestuft. Diese cT2c-/pT2c-Patienten befanden sich bei NCCN in der intermediate-risk Gruppe (siehe Abbildung 3).

Von den 100 präoperativen high-risk Patienten nach NCCN wurden 17 Patienten (17,0%) als very-high-risk eingestuft, von den 106 postoperativen HR-Patienten waren es 31 Fälle (29,2%).

Risikogruppe	D'Amico et al.		NCCN	
	n	%	n	%
1 (LR)	66	15,5	66	15,5
2 (IR)	52	12,2	105	24,6
3 (IR)	51	12,0	109	25,6
4 (IR)	9	2,1	28	6,6
2+3+4 (IR)	112	26,3	242	56,8
5 (HR)	230	54,0	100	23,5
6 (N1)	18	4,2	18	4,2

*Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung präop. Risikogruppen bei n=426 Patienten
Den Risikogruppen wurden entsprechende Ziffern zugeordnet: 1 = Low-risk (LR), 2 = ein Faktor Intermediate-risk (IR), 3 = zwei Faktoren Intermediate-risk (IR), 4 = drei Faktoren Intermediate-risk (IR), 5 = High-risk (HR) und 6 = LK-positiv.*

Risikogruppe	D'Amico et al.		NCCN	
	n	%	n	%
1 (LR)	35	8,6	35	8,6
2 (IR)	19	4,6	94	23,0
3 (IR)	12	2,9	117	28,6
4 (IR)	2	0,5	30	7,3
2+3+4 (IR)	33	8,1	241	58,9
5 (HR)	314	76,8	106	25,9
6 (N1)	27	6,6	27	6,6

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung postop. Risikogruppen bei n=409 Patienten
 Den Risikogruppen wurden entsprechende Ziffern zugeordnet: 1 = Low-risk (LR), 2 = ein Faktor Intermediate-risk (IR), 3 = zwei Faktoren Intermediate-risk (IR), 4 = drei Faktoren Intermediate-risk (IR), 5 = High-risk (HR) und 6 = LK-positiv.

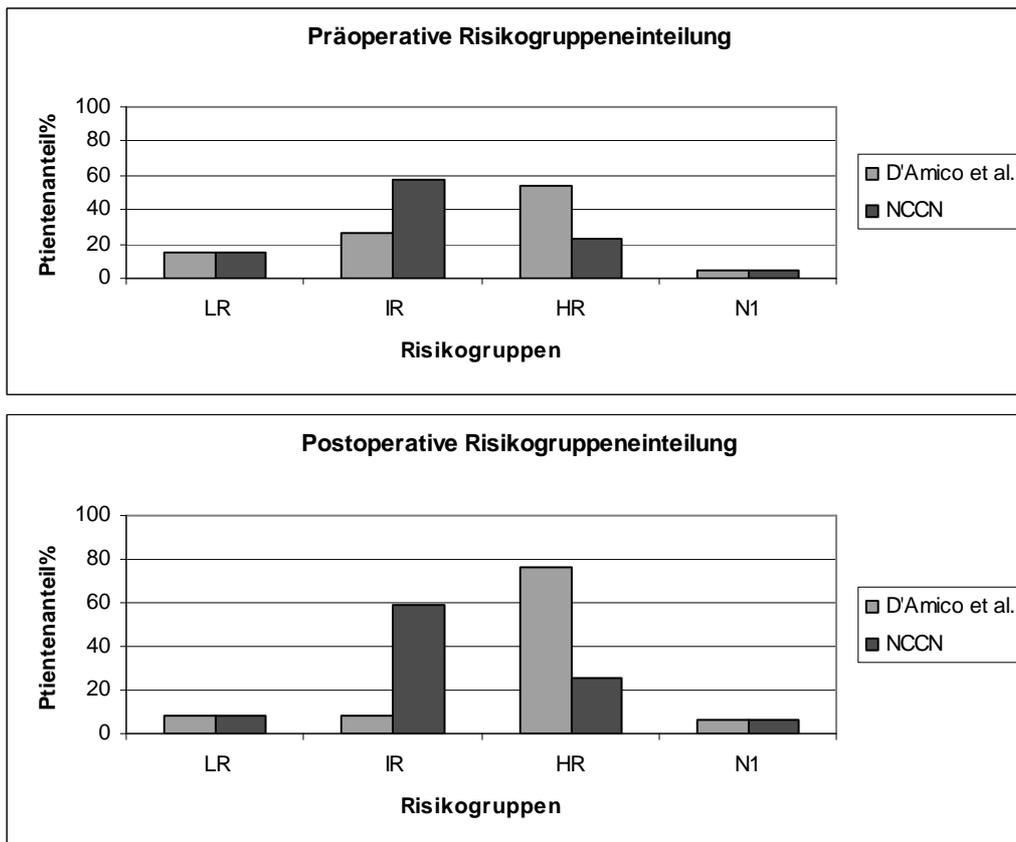


Abbildung 3: Risikogruppeneinteilung prä- (n=426) und postoperativ (n=409)

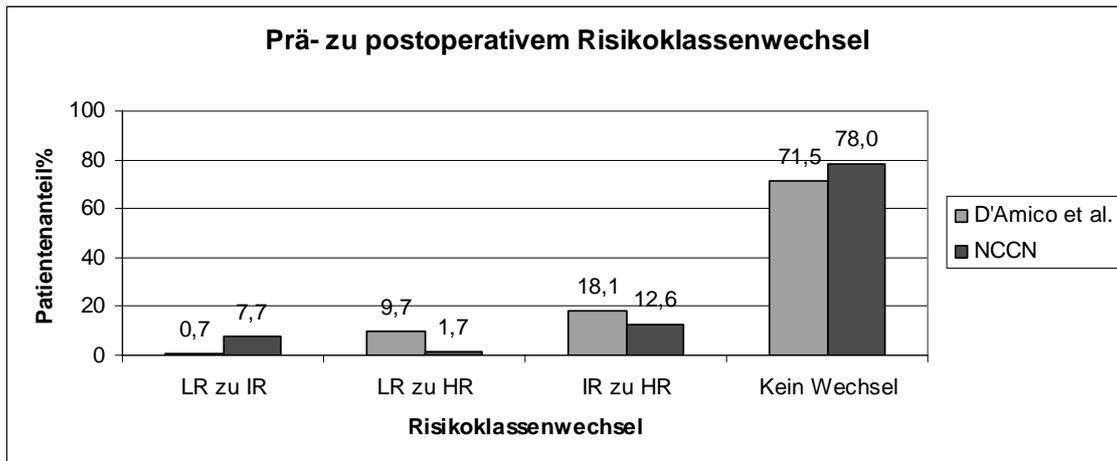


Abbildung 4: Darstellung eines Risikoklassenwechsels bei n=404 Patienten

Untersuchung der präoperativen Risikogruppen der 27 pN1-Patienten:

Weder nach D'Amico et al. noch nach NCCN wurde ein LK-positiver Patient initial als low-risk Patient eingestuft. Nach D'Amico et al. wurde lediglich ein Patient der intermediate-risk Gruppe und 22 Patienten der high-risk Gruppe zugeordnet, nach NCCN waren es fünf IR-Patienten und 18 HR-Patienten. In vier Fällen lag bereits klinisch der Verdacht eines Lymphknotenbefalls vor. In Tabelle 16 wurde sowohl der prozentuale Anteil an den 27 pN1-Patienten berechnet als auch der prozentuale Anteil in der entsprechenden präoperativen Risikoklasse.

Risikogruppe	D'Amico et al.			NCCN		
	n	%pN1	%Klasse	n	%pN1	%Klasse
LR	-	-	-	-	-	-
IR	1	3,7	0,9	5	18,5	2,1
HR	22	81,5	9,6	18	66,7	18,0
HR - vHR				13	48,2	15,7
Very-HR	-	-	-	5	18,5	29,4
N1	4	14,8	22,2	4	14,8	22,2

*Tabelle 16: Risikogruppenverteilung der 27 LK-positiven Patienten
Patientenzahlen der Risikogruppen: D'Amico et al.: n = 112 IR-Pat. und n = 230 HR-Pat., NCCN: n = 243 IR-Pat., n = 83 HR-Pat. und 17 very-HR-Pat., n = 18 cN1-Pat.*

3.1.6 Krebsregisterabfrage

Die im September 2013 erfolgte Krebsregisterabfrage lieferte folgende Ergebnisse: Von 433 Patienten waren 365 Patienten (84,3%) am Leben, 32 Patienten (7,4%) waren verstorben und in 36 Fällen lagen keine Informationen vor.

Bei den 27 LK-positiven Patienten beliefen sich die Todesfälle auf 5 Patienten (18,5%), 21 Patienten (77,8%) waren im September 2013 am Leben und für einen Patienten existierte keine Information.

Die mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve errechnete mittlere Überlebenszeit des Gesamtpatientenkollektivs betrug 9,87 Jahre (Standardfehler 0,11), der LK-positiven Patienten 8,94 Jahre (Standardfehler 0,45) und der LK-negativen Patienten 9,93 Jahre (Standardfehler 0,11). Das 5-Jahres-Überleben lag sowohl bei den LK-positiven als auch bei den LK-negativen Patienten bei 96%.

3.1.7 Vorhersagemodelle

Die Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten der 433 Patienten wurden mit mehreren Vorhersagemodellen berechnet und jeweils der Mittelwert, der Standardfehler des Mittelwerts (SEM), der Median, das Maximum und das Minimum in Tabellenform dargestellt. Es wurde das gesamte Patientenkollektiv (Tabelle 17) und die 27 pN1-Patienten getrennt (Tabelle 18) betrachtet. Eine Darstellung der höchsten Risikogruppen beider Klassifizierungssysteme befindet sich im Anhang (siehe Seite 94f.).

Die Vorhersagemodelle konnten jeweils nicht für das gesamte Patientenkollektiv angewendet werden:

1. Briganti-Nomogramm:

Bei elf Patienten konnten nicht alle notwendigen Parameter ermittelt werden, bei weiteren sechs Patienten war es nicht möglich, das Nomogramm anzuwenden, da entweder der PSA-Wert über 50 ng/ml lag oder das klinische T-Stadium als cT4 beschrieben wurde. Somit wurde bei 416 von 433 Patienten die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls mithilfe des Briganti-Nomogramms bestimmt.

2. Oldenburg-Nomogramm:

Bei sechs Patienten lagen die Parameter nicht vollständig vor und bei einem weiteren Patienten konnte aufgrund des cT4-Stadiums das Nomogramm nicht angewandt werden, sodass letztendlich bei 426 von 433 Patienten die Anwendung des Nomogramms nach Winter et al. möglich war.

3. Partin-Tabellen 2001 und 2011:

Bei sieben Patienten lagen die Parameter nicht vollständig vor, für 24 Patienten wiesen die Tabellen von 2001 keinen Wert auf, 64 Patienten hatten ein cT3- oder cT4-Stadium, für welches die Partin Tables nicht definiert sind, sodass die Tabellen nach Partin et al. bei 338 (2001) bzw. bei 362 (2011) von 433 Patienten angewandt werden konnten.

4. Roach-Formel:

Bei vier Patienten waren die notwendigen Daten nicht vorhanden, bei weiteren neun Patienten lag der PSA-Wert über 40 ng/ml, sodass bei insgesamt 420 von 433 Patienten das Risiko eines Lymphknotenbefalls mit der Roach Formel berechnet werden konnte. Bei 61 Patienten ergab die Roach-Formel ein negatives Ergebnis. Da aber die LK-Befallswahrscheinlichkeit keine negativen Werte annehmen kann, wurde das Ergebnis bei diesen Patienten gleich Null gesetzt.

5. Gancarczyk-Tabellen:

Bei 424 von 433 Patienten konnte die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls mit den Gancarczyk-Tabellen bestimmt werden, da bei neun Patienten die erforderlichen Daten nicht vollständig vorlagen.

6. mskcc-Calculator:

Bei zwölf der 433 Patienten konnten nicht alle zur Berechnung benötigten Parameter ermittelt werden und bei weiteren fünf Patienten lag der initiale PSA-Wert über 50 ng/ml, sodass für diese Patienten das Vorhersagemodell nach Kattan et al. nicht definiert war. Insgesamt konnte also die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall bei 416 der 433 Patienten bestimmt werden.

	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gancarczyk	mskcc-Calculator
Patienten	416	426	338	362	420	424	416
LK-Befallswahrscheinlichkeit							
Mittelwert	14,5%	26,0%	9,1%	3,7%	12,3%	4,4%	6,1%
SEM	0,79%	0,99%	0,56%	0,26%	0,40%	0,24%	0,34%
Median	10,0%	22,7%	5,0%	2,0%	12,7%	2,0%	3,9%
Maximum	90,0%	88,1%	38,0%	24,0%	42,0%	32,0%	54,7%
Minimum	2,5%	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	1,0%

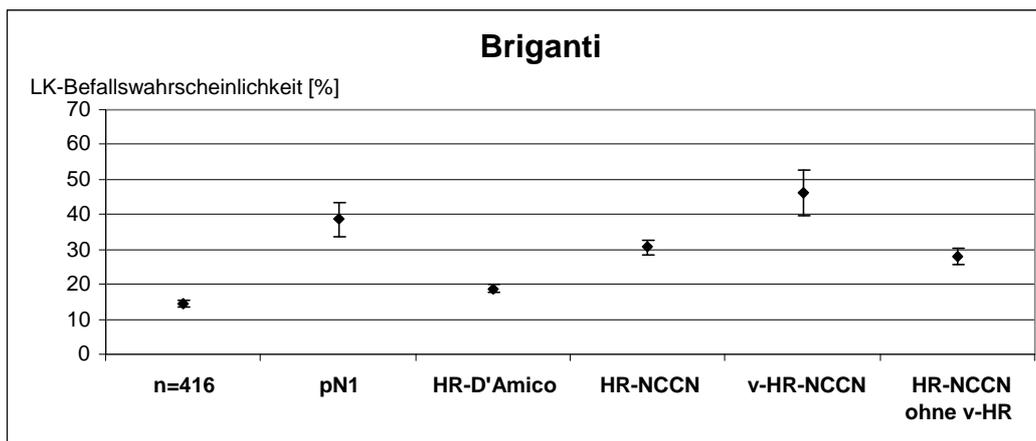
Tabelle 17: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten bei n=433 Patienten

ERGEBNISSE

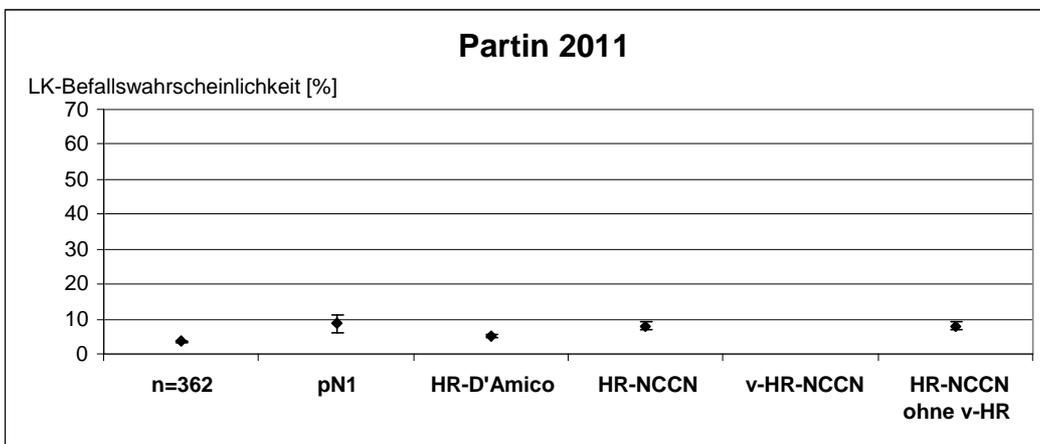
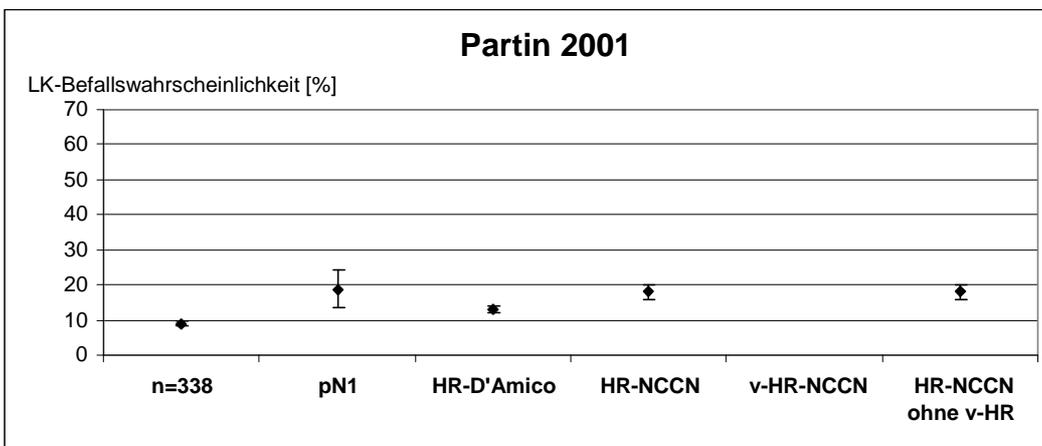
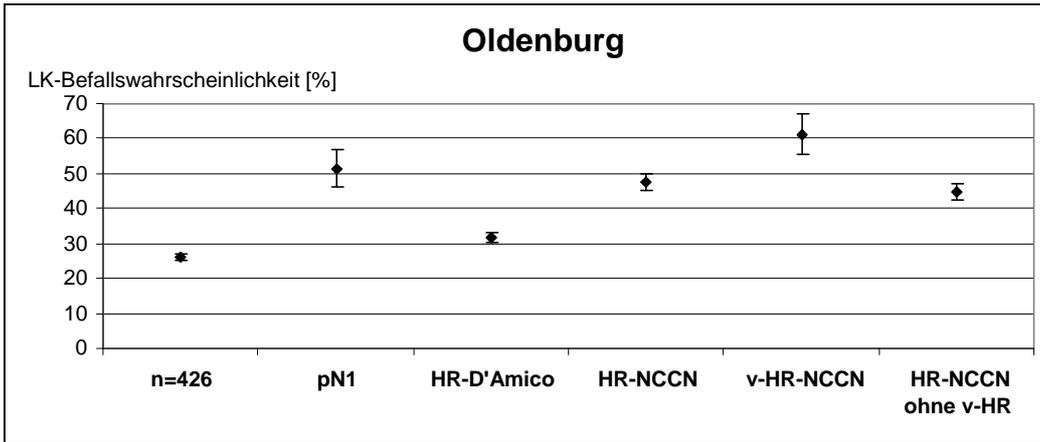
	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gan-carczyk	mskcc-Calculator
Patienten	23	26	10	10	23	26	23
LK-Befallswahrscheinlichkeit							
Mittelwert	38,7%	51,5%	18,8%	8,7%	16,7%	10,0%	16,4%
SEM	4,88%	5,41%	5,33%	2,71%	2,02%	1,81%	2,84%
Median	40,0%	52,6%	11,5%	7,0%	17,3%	7,5%	11,3%
Maximum	90,0%	88,1%	38,0%	20,0%	31,3%	32,0%	54,7%
Minimum	10,0%	7,5%	3,0%	0,0%	0,0%	2,0%	2,4%

Tabelle 18: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten bei n=27 pN1-Patienten

Durch die unterschiedlichen Voraussetzungen der Vorhersagemodelle ergaben sich verschieden große Patientengruppen (338-426 Patienten), für die die LK-Befallswahrscheinlichkeit vorhergesagt werden konnte. Die Mittelwerte (inklusive Standardfehler) der LK-Befallswahrscheinlichkeit wurden für verschiedene Patientengruppen pro Modell dargestellt (Abbildung 5).



ERGEBNISSE



ERGEBNISSE

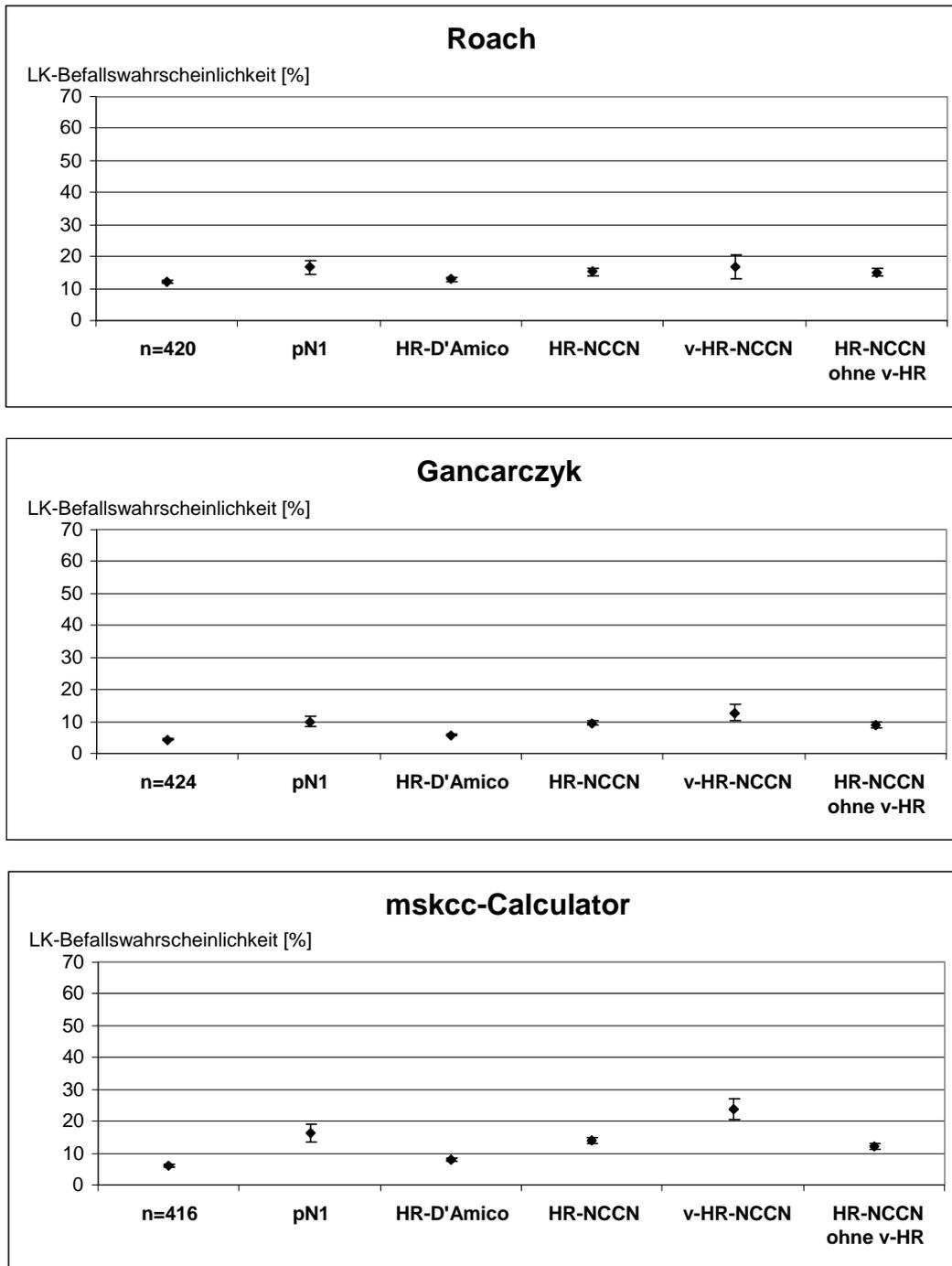
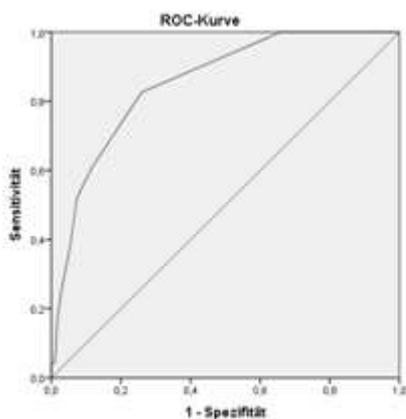


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Mittelwerte der Vorhersagemodelle LK-positive Patienten (pN1), High-risk-Patienten nach D'Amico et al. (HR-D'Amico), High-risk-Patienten nach NCCN (HR-NCCN), Very-high-risk-Patienten nach NCCN (v-HR-NCCN)

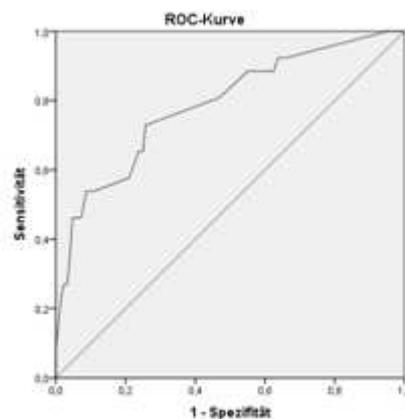
3.2 ROC-Kurven der Vorhersagemodelle

3.2.1 ROC-Kurven

Zu jedem der zur Vorhersage der Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeit angewandten Vorhersagemodelle wurde mittels SPSS eine ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) und eine ROC-Tabelle erstellt. Hierbei bewertete die ROC-Kurve die Vorhersagemodelle hinsichtlich ihrer Sensitivität (Anteil erkrankter Patienten an den positiv getesteten Patienten) und ihrer Spezifität (Anteil gesunder Patienten an den Patienten mit negativem Testergebnis). Somit wurde untersucht, ob sich das Vorhersagemodell dazu eignet, die lymphknoten-positiven Patienten zu erkennen und von den Patienten ohne Lymphknotenbefall zu unterscheiden (siehe Kapitel 2.4.2). Bei der ROC-Kurve wurde die Sensitivität auf der Y-Achse und die Spezifität in Form von 1-Spezifität auf der X-Achse dargestellt. Eine ROC-Kurve nahe der Diagonalen deutet auf ein Zufallsprodukt hin. Eine ROC-Kurve eines guten Vorhersagemodells verläuft möglichst nahe der Y-Achse (steigt zu Beginn senkrecht an), so erhält man eine hohe Trefferquote und eine geringe Fehlerquote. Zu jedem Vorhersagemodell wurde eine einzelne ROC-Kurve erstellt (Abbildung 6). Außerdem wurden jeweils noch mehrere Kurven in einem Diagramm zusammengefasst, um die Nomogramme besser vergleichen zu können (Abbildung 7).

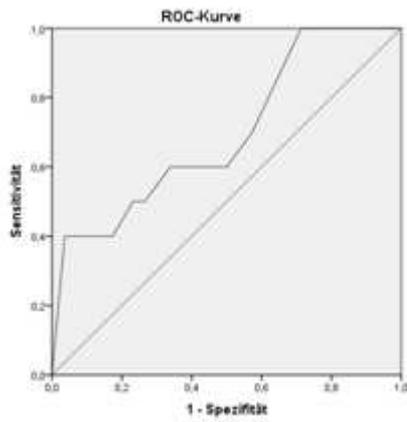


ROC-Kurve Briganti-Nomogramm

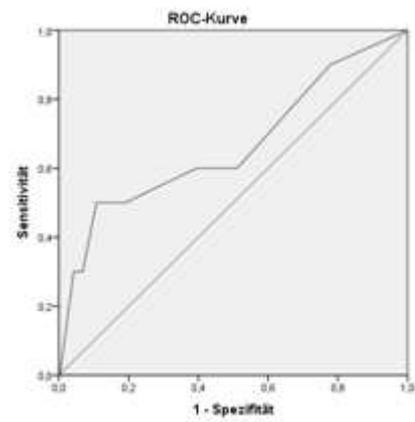


ROC-Kurve Oldenburg-Nomogramm

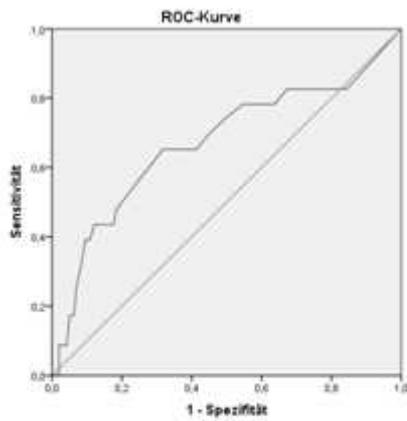
ERGEBNISSE



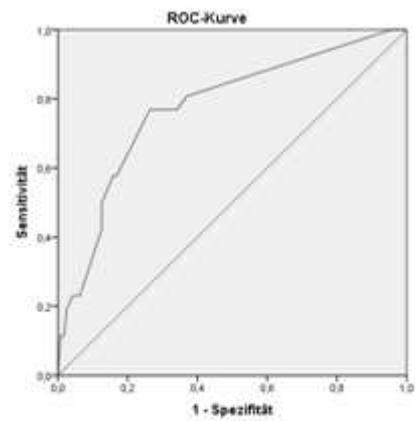
ROC-Kurve Partin-Tabellen 2001



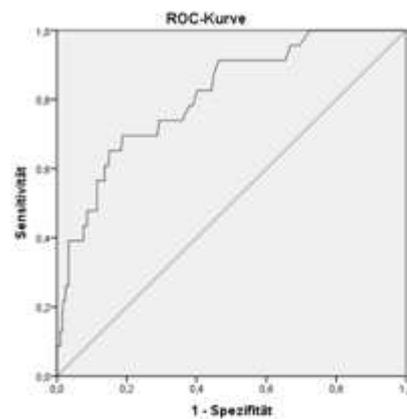
ROC-Kurve Partin-Tabellen 2011



ROC-Kurve Roach-Formel



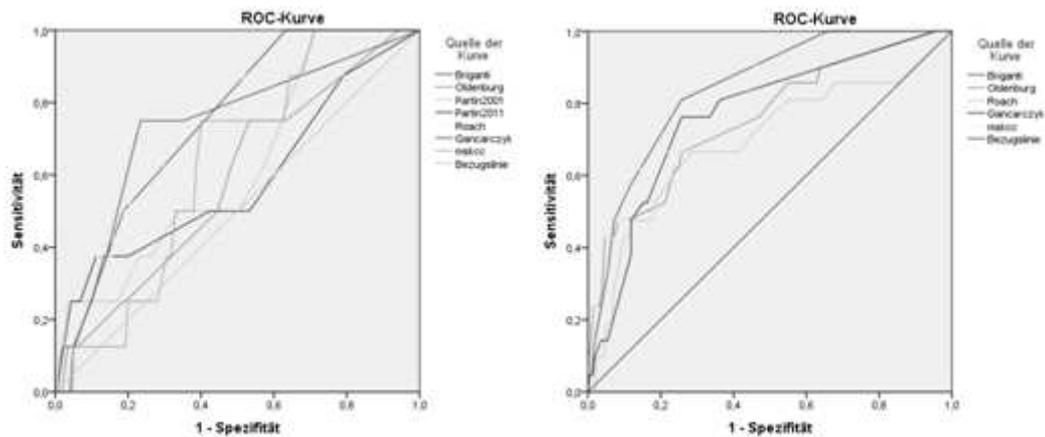
ROC-Kurve Gancarczyk-Tabellen



ROC-Kurve mskcc-Calculator

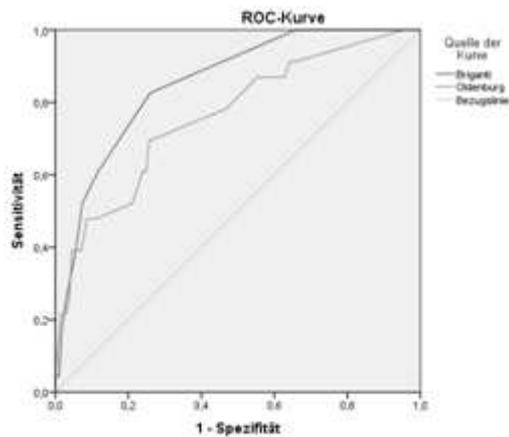
Abbildung 6: ROC-Kurven der einzelnen Vorhersagemodelle

ERGEBNISSE



ROC-Kurven aller angewandten Nomogramme

ROC-Kurven ohne Partin-Tabellen



ROC-Kurven Briganti- und Oldenburg-Nomogramm

Abbildung 7: ROC-Kurven der Nomogramme im Vergleich

3.2.2 ROC-Tabellen

Aus den ROC-Kurven, die auch als Grenzwertoptimierungskurven bezeichnet werden, wurden ROC-Tabellen erstellt, in denen die Sensitivität und die Spezifität für mögliche Vorhersagewerte der entsprechenden Nomogramme dargestellt wurden. Neben der Sensitivität und der Spezifität wurden noch 1-Spezifität, Youden-Index sowie die Anzahl der als richtig-positiv, richtig-negativ, falsch-positiv und falsch-negativ eingeteilten Patienten angegeben.

Die optimalen Cutoff-Werte der einzelnen Vorhersagemodelle wurden in Tabelle 19 dargestellt. Der optimale Cutoff-Wert innerhalb eines analysierten Patientenkollektivs ist der Vorhersagewert, bei dem ein Nomogramm seine maximale Sensitivität und seine maximale Spezifität erreicht, also der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1) maximal groß wird. Dieser optimale Cutoff-Wert der Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeit ist dazu geeignet, Patienten mit einem positiven LK-Befall (Vorhersagewert liegt oberhalb des Cutoffs) von den LK-negativen Patienten (Vorhersagewert liegt unterhalb des Cutoffs) zu trennen. Je näher der Youden-Index an eins liegt, desto besser ist das Vorhersagemodell dazu geeignet, diese Trennung der Patienten durchzuführen. Je weiter die errechnete LK-Befallswahrscheinlichkeit vom optimalen Cutoff-Wert abweicht, desto mehr nehmen die Spezifität oder die Sensitivität ab.

Die detaillierten ROC-Tabellen befinden sich im Anhang (siehe Seite 96ff.), wobei bei den Partin-Tabellen von 2001, der Roach-Formel und beim mskcc-Calculator lediglich der Bereich um den optimalen Cutoff-Wert dargestellt wurde, da die von SPSS erstellten Tabellen über 100 mögliche Grenzwerte zeigten und diese für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung waren.

Optimaler Cutoff-Wert und Youden-Index aus den ROC-Tabellen der Nomogramme:

Nomogramm	Optimaler Cutoff (positiv, wenn \geq)	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
Briganti	15,0%	0,826	0,260	0,740	0,567	19	291	102	4
Oldenb.	29,5%	0,731	0,258	0,743	0,473	19	297	103	7
Partin01	35,5%	0,400	0,037	0,963	0,363	4	316	12	6
Partin11	9,5%	0,500	0,108	0,892	0,392	5	314	38	5
Roach	15,0%	0,652	0,317	0,683	0,335	15	271	126	8
Gancar.	4,5%	0,769	0,264	0,736	0,505	20	293	105	6
mskcc	7,6%	0,696	0,188	0,812	0,507	16	319	74	7

Tabelle 19: ROC-Tabellen am optimalen Cutoff-Wert der LK-Befallswahrscheinlichkeit

3.3 Vorhersagemodellvergleich anhand der ROC-Analysen

In Tabelle 20 wurde die aus den ROC-Kurven errechnete AUC mit Standardfehler und der Youden-Index aller angewandten Nomogramme miteinander verglichen.

	LK-positiv	LK-negativ	fehlend	AUC	Standardfehler	Youden-Index
Briganti	23	393	17	0,853	0,036	0,567
mskcc-Calc	23	393	17	0,811	0,045	0,507
Oldenburg	26	400	7	0,788	0,050	0,473
Gancarczyk	26	398	9	0,775	0,049	0,505
Partin 2001	10	328	95	0,696	0,087	0,363
Roach	23	397	13	0,670	0,068	0,335
Partin 2011	10	352	71	0,664	0,103	0,392

*Tabelle 20: Vergleich der Vorhersagemodelle (AUC und Youden-Index)
Vorhersagemodelle nach absteigender AUC sortiert (Gesamtzahl n=433 Patienten)*

Ferner wurden alle angewandten Nomogramme in einem direkten Vergleich zusammengefasst (siehe Abbildung 7, S.45) und die AUC und ihr Standardfehler anhand einheitlicher Patientenzahlen verglichen (Tabelle 21). Außerdem wird in Tabelle 21 ein Vergleich ohne die Partin Tabellen analysiert (die Partin Tables sind für cT3- und cT4-Stadien nicht definiert, sodass beim direkten Vergleich aller Nomogramme diese Patientengruppe komplett ausgeschlossen wurde). Als letztes wurde das Briganti- und das Oldenburg-Nomogramm direkt miteinander verglichen, da dies für die spätere externe Validierung des neu entwickelten Tübinger Modells von Bedeutung war.

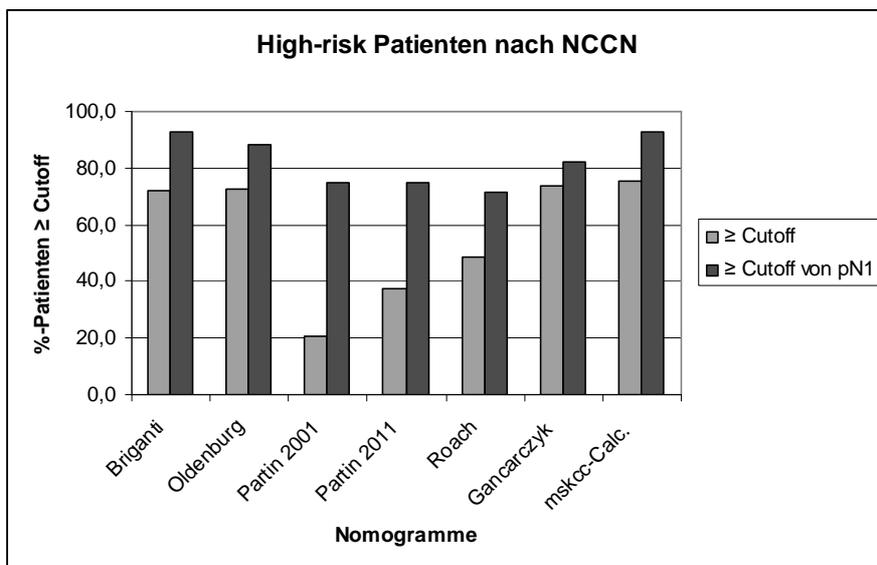
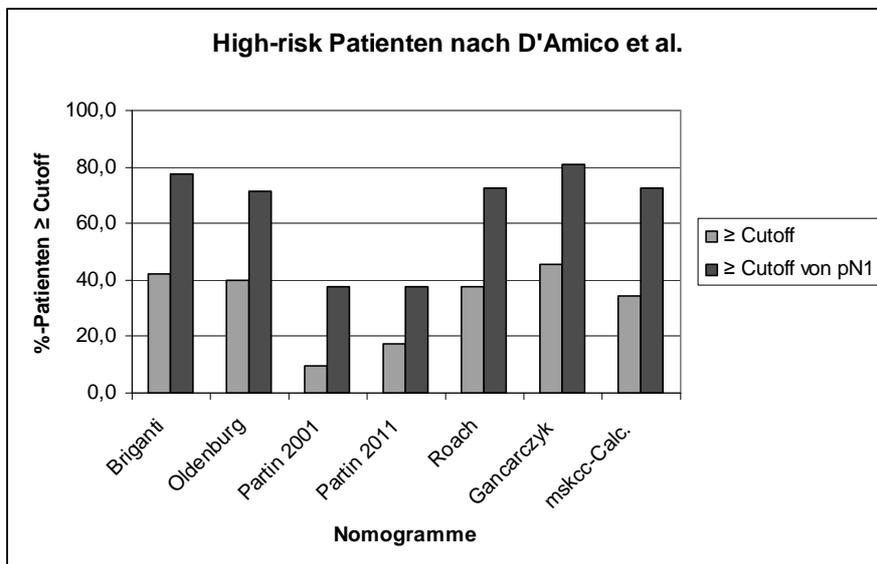
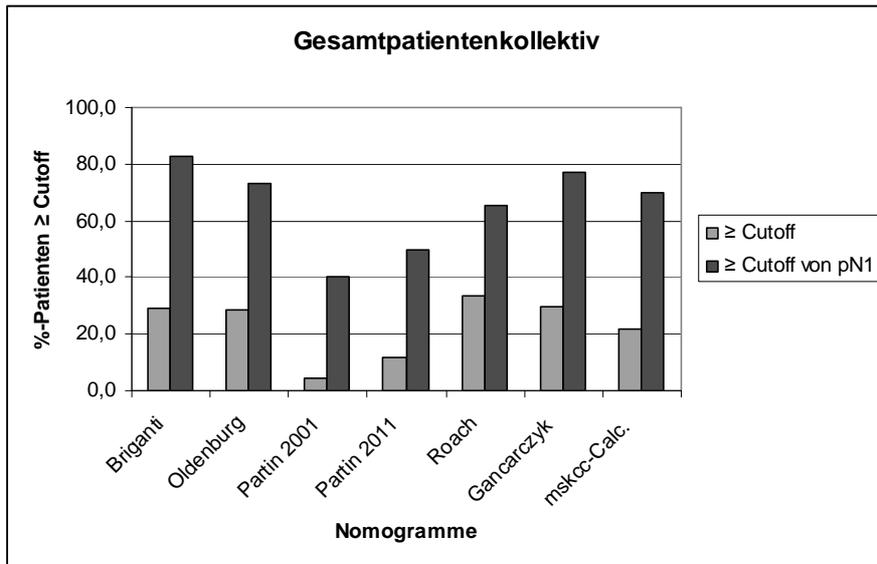
	LK-positiv	LK-negativ	fehlend	AUC	Standardfehler
Alle angewandten Nomogramme im Vergleich					
Briganti	8	321	104	0,749	0,068
Gancarczyk				0,731	0,093
Roach				0,706	0,108
mskcc				0,629	0,073
Partin2001				0,624	0,094
Partin2011				0,584	0,117
Oldenburg				0,583	0,096
Angewandte Nomogramme im Vergleich ohne Partin-Tabellen					
Briganti	21	389	23	0,842	0,038
mskcc				0,804	0,048
Gancarczyk				0,768	0,053
Oldenburg				0,756	0,059
Roach				0,695	0,068
Briganti- und Oldenburg-Nomogramm im Vergleich					
Briganti	23	393	17	0,853	0,036
Oldenburg				0,762	0,054

Tabelle 21: AUC der Vorhersagemodelle im direkten Vergleich (anhand einheitlicher Patientenzahlen und nach absteigender AUC sortiert)

3.4 Cutoff-Werte-Vergleich

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs, der LK-positiven Patienten sowie innerhalb der high-risk Risikogruppen nach D'Amico et al. und nach NCCN wurden die jeweiligen Patientenanteile berechnet, die ober- und unterhalb des optimalen Cutoff-Wertes der einzelnen Vorhersagemodelle lagen (Tabelle im Anhang auf Seite 103ff.). In Abbildung 8 wurde dann dargestellt, wieviele der gesamten Patienten, wieviele der high-risk Patienten und wieviele der entsprechenden LK-positiven Patienten oberhalb der Cutoff-Werte der Nomogramme lagen. So konnten die beiden Risikoklasseneinteilungen nach D'Amico et al. und NCCN miteinander verglichen und überprüft werden, ob die pN1-Patienten als solche (LK-Befallswahrscheinlichkeit > Cutoff) erkannt wurden oder nicht.

ERGEBNISSE



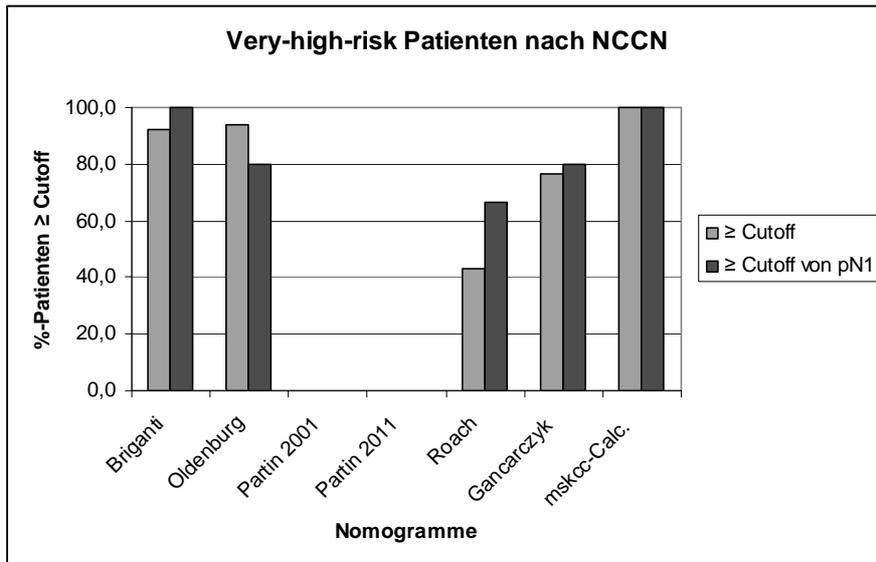


Abbildung 8: Oberhalb des optimalen Cutoffs liegende Patientenanteile \geq Cutoff = Prozentsatz der Patientengruppe, der oberhalb des Cutoffs liegt; \geq Cutoff von pN1 = Prozentsatz der pN1-Patienten innerhalb der Patientengruppe, der oberhalb des Cutoffs liegt

In Abbildung 8 kann zum Beispiel gezeigt werden, dass die mit dem Briganti-Nomogramm errechnete LK-Befallswahrscheinlichkeit bei 83% aller pN1-Patienten oberhalb des errechneten optimalen Cutoff-Wertes liegt. Betrachtet man nur die pN1-Patienten, die als High-risk-Patienten nach D'Amico et al. eingeteilt wurden, sind es 78%. Bei den pN1-Patienten, die nach NCCN als high-risk eingestuft wurden sind es 93%. Somit ist die Einteilung nach D'Amico et al. beim Briganti-Nomogramm schlechter als die Einteilung nach NCCN. Dies bestätigt sich auch bei der Betrachtung der übrigen Vorhersagemodelle.

3.5 ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen

Für die präoperativen Risikoklasseneinteilungen nach D'Amico et al. und nach NCCN wurden ebenfalls ROC-Kurven erstellt und die AUC-Werte, der Youden-Index und der optimale Cutoff hinsichtlich eines positiven Lymphknotenbefalls miteinander verglichen (Abbildung 9 und Tabelle 22). Der optimale Cutoff-Wert gibt den Wert an, bei dem die Risikogruppeneinteilung am besten die LK-positiven von den LK-negativen Patienten trennen kann.

ERGEBNISSE

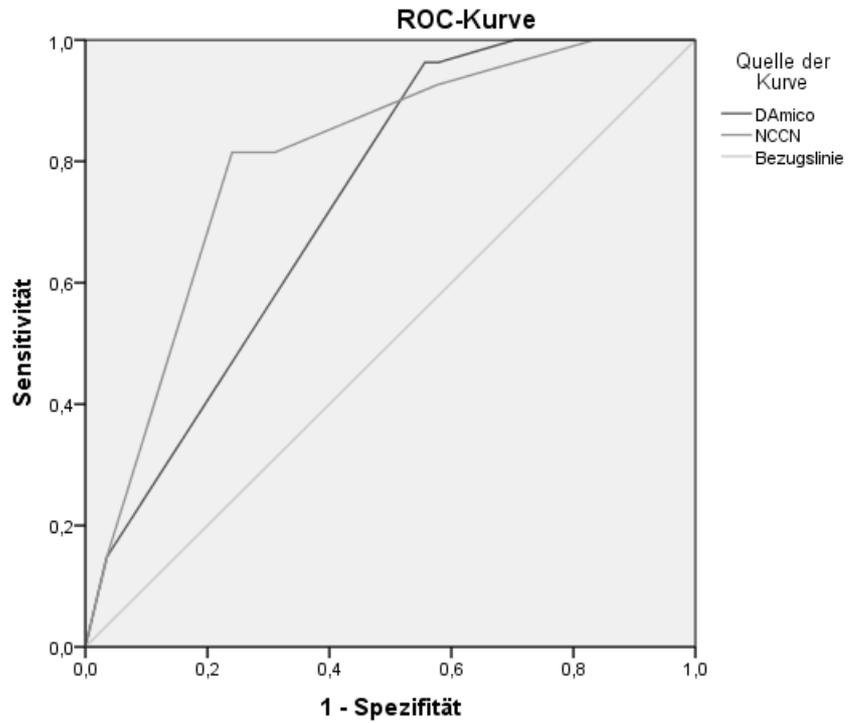


Abbildung 9: ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen
Gesamtpatientenzahl $n = 433$, LK-negativ $n = 399$, LK-positiv $n = 27$ und fehlend $n = 7$ Patienten

	D'Amico et al.	NCCN		D'Amico et al.	NCCN
AUC	0,733	0,804	LK-positiv	27	27
Standardfehler	0,038	0,039	LK-negativ	399	399
Youden-Index	0,407	0,574	Richtig positiv	26	22
Optimaler Cutoff	4,50	4,50	Richtig negativ	177	303
Sensitivität	0,963	0,815	Falsch positiv	222	96
Spezifität	0,444	0,759	Falsch negativ	1	5

Tabelle 22: Vergleich der Risikoklasseneinteilungen
Gesamtpatientenzahl $n = 433$, LK-negativ $n = 399$, LK-positiv $n = 27$ und fehlend $n = 7$ Patienten:

In Tabelle 22 konnte gezeigt werden, dass bei beiden Risikogruppeneinteilungen der errechnete optimale Cutoff-Wert bei 4,5 lag. Dies bedeutet, dass sich bei beiden Systemen der Cutoff-Wert bei der High-risk-Gruppeneinteilung (4 = intermediate-risk mit drei erfüllten Faktoren, 5 = high-risk) befand. Die AUC und den Youden-Index betreffend lieferte die NCCN-Einteilung die besseren Werte, folglich auch eine höhere Sensitivität und Spezifität.

3.6 Logistische Regression - Erstellung eines Vorhersagemodells

3.6.1 Variablendefinition

Damit mit dem klinischen Parameter cT-Stadium gerechnet werden konnte, erfolgte die Umschreibung des eigentlichen Stadiums in Zahlenwerte von eins bis sieben (siehe auch Down- und Upstagingstufen Kapitel 3.1.1), wobei die eins einem cT-Stadium von cT1c und die sieben einem cT-Stadium von cT4 entsprach (Tabelle 23).

cT-Stadium	Variable
1c	1
2a	2
2b	3
2c	4
3a	5
3b	6
4	7

Tabelle 23: Umrechnung des cT-Stadiums

Bei den übrigen drei Parametern wurde mit den Zahlenwerten gerechnet: PSA-Wert, Gleason Score (Werte von zwei bis zehn) und Prozentsatz der positiven Stenzen, wobei hier die Anzahl der positiven Stenzen durch die Gesamtstanzenzahl geteilt und mit 100 multipliziert wurde. Eine mögliche Kategorisierung oder Logarithmierung der Variablen erbrachte keinen Vorteil.

3.6.2 Überprüfung der klinischen Parameter mittels ROC-Kurven

Um zu untersuchen, bei welchen der klinischen Parameter ein Zusammenhang zum LK-Befall besteht, wurde mittels ROC-Analyse (Abbildung 10) jeder der vier Parameter (PSA-Wert, Gleason Score, cT-Stadium und Prozentsatz positiver Stenzen) einzeln untersucht. Anhand der AUC wurde errechnet, welche klinischen Parameter sich als Variablen im logistischen Regressionsmodell eignen und bei welchen Variablen kaum eine Abhängigkeit besteht, die also für das Vorhersagemodell nicht signifikant sind (Tabelle 24).

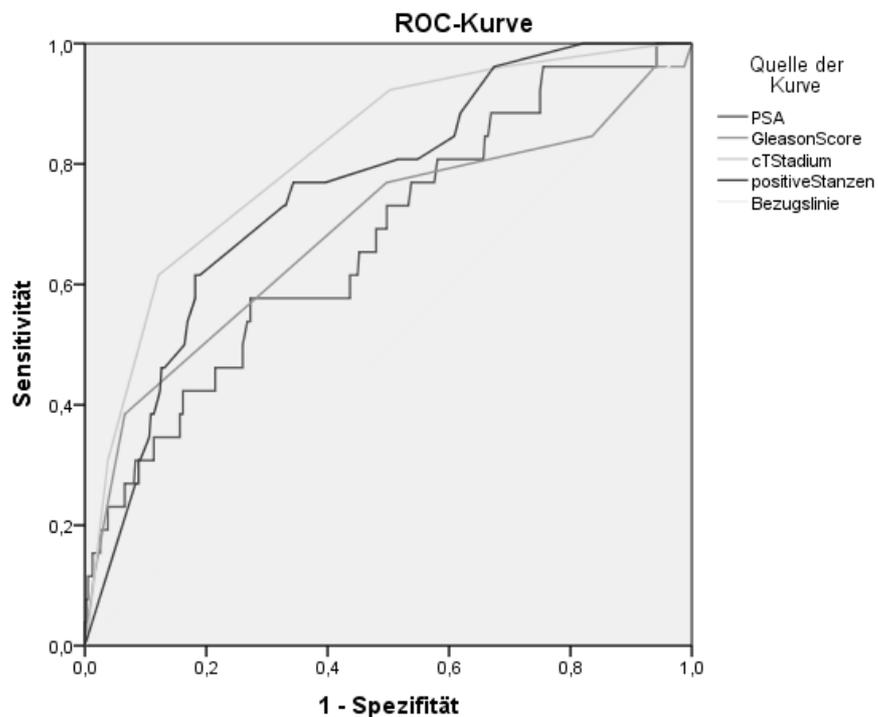


Abbildung 10: ROC-Kurven der einzelnen klinischen Parameter

	LK-positiv	LK-negativ	fehlend	AUC	Standardfehler	optimaler Cutoff
cT-Stadium	26	396	11	0,819	0,042	4,5 (> 2c)
% positiver Stenzen				0,758	0,046	57,5%
Gleason Score				0,688	0,064	7,5 (>7)
PSA-Wert				0,676	0,056	10,94 ng/ml

Tabelle 24: AUC-Werte der einzelnen klinischen Parameter

Zusätzlich wurde in Tabelle 25 noch mittels AUC einer ROC-Analyse untersucht, ob es einen Vorteil bringt, den Gleason Score in primären und sekundären Gleason Grad aufzuteilen. Eine getrennte Betrachtungsweise lieferte allerdings keine höhere AUC.

	LK-positiv	LK-negativ	fehlend	AUC	Standardfehler
Gleason Score	26	395	12	0,687	0,064
prim. Gleason Grade				0,679	0,061
sek. Gleason Grade				0,568	0,070

Tabelle 25: AUC-Werte Gleason Score, prim. und sek. Gleason Grade

Wie in Tabelle 24 und in Tabelle 25 zu sehen ist, lieferten nur das cT-Stadium und der Prozentsatz positiver Stenzen gute bzw. akzeptable AUC-Werte (> 0,7), weshalb lediglich diese beiden klinischen Parameter zur Erstellung des Tübinger Vorhersagemodells zur LK-Befallswahrscheinlichkeit mittels logistischer Regressionsanalyse verwendet wurden.

3.6.3 Binäre logistische Regressionsanalyse

Mittels binärer logistischer Regressionsanalyse wurde das Tübinger Vorhersagemodell erstellt, um die LK-Befallswahrscheinlichkeit zu berechnen. Die Regressionsanalyse untersucht dabei die Abhängigkeit des LK-Befalls von den Variablen cT-Stadium (Variable x_1) und Prozentsatz positiver Stenzen (Variable x_2). Dabei ist p die errechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Lymphknotenbefall vorhanden ist.

Allgemeine logistische Regressionsgleichung (siehe Kapitel 2.4.3):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)}}$$

Die binäre logistische Regressionsanalyse mittels SPSS ergab folgende Werte für die Koeffizienten der Variablen x_1 (cT-Stadium) und x_2 (Prozentsatz positiver Stenzen):

Konstante β_0 :	-7,978	(mit einem Standardfehler von 1,066)
β_1 für x_1 (cT-Stadium):	1,022	(mit einem Standardfehler von 0,214)
β_2 für x_2 (% pos. Stenzen):	0,021	(mit einem Standardfehler von 0,007)
e: Eulersche Zahl		

Daraus ergibt sich die folgende logistische Regressionsgleichung als Tübinger Vorhersagemodell für die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls:

Tübinger Vorhersagemodell:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-7,978 + 1,022 x_1 + 0,021 x_2)}}$$

$x_1 = cT\text{-Stadium}$ und $x_2 = \% \text{ pos. Stenzen}$

Die ROC-Kurve der mit diesem Modell errechneten Wahrscheinlichkeiten ergibt einen AUC-Wert von 0,863 mit einem Standardfehler von 0,034 (zum Vergleich: Briganti 0,853 ± 0,036 / Oldenburg 0,788 ± 0,050) und einem optimalen Cutoff-Wert von 6,5%.

3.7 Patientenbeispiel mit allen Vorhersagemodellen

Die LK-Befallswahrscheinlichkeiten aller sieben angewandten Vorhersagemodelle und des neuen Tübinger Modells wurden hier exemplarisch für einen Patientenfall (Nummer 245, LK-positiv) dargestellt, wobei für das Tübinger Modell auch die Formel aufgeführt wurde.

Vorhergesagte LK-Befallswahrscheinlichkeit:

Patient 245: PSA-Wert: 11,31 ng/ml; GS: 4+3=7; cT-Stadium (mit MRT): 2c (Stufe 4); % pos. Stenzen: 100% (10 positive Stenzen bei insgesamt 10 Stenzen):

- Briganti-Nomogramm:	50,0%	(Cutoff: 15,0%)
- Oldenburg-Nomogramm:	45,3%	(Cutoff: 29,5%)
- Partin-Tabellen 2001:	38,0%	(Cutoff: 35,5%)
- Partin-Tabellen 2011:	20,0%	(Cutoff: 9,5%)
- Roach-Formel:	24,0%	(Cutoff: 15,0%)
- Gancarczyk-Tabellen :	7,0%	(Cutoff: 4,5%)
- mskcc-Calculator:	5,6%	(Cutoff: 7,6%)

- Tübinger Formel: 14,3% (Cutoff: 6,5%)

Tübinger Formel:
$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-7,978 + 1,022 \times 4 + 0,021 \times 100)}} = 0,143$$

3.8 Validierung und Vergleich des erstellten Vorhersagemodells

3.8.1 Deskriptive Statistik des Tübinger Modells

Zunächst werden in Tabelle 26 und Abbildung 11 die mit dem neuen Modell gewonnen Ergebnisse dargestellt (wie in Kapitel 3.1.7 nach unterschiedlichen Patientengruppen getrennt):

	n=433	p-N1	HR-D'Amico	HR-NCCN	Very-HR-NCCN	HR-NCCN ohne v-HR
n	425	26	228	99	17	82
Mittelwert	6,2%	20,6%	9,4%	14,6%	37,5%	9,9%
SEM	0,5%	3,0%	0,7%	1,4%	3,6%	1,0%
Median	2,8%	15,9%	5,5%	10,3%	35,8%	7,6%
Maximum	56,3%	56,3%	56,3%	56,3%	56,3%	31,7%
Minimum	0,1%	0,8%	0,1%	0,1%	18,3%	0,1%

*Tabelle 26: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten des neuen Modells
Gesamtzahl n = 433 Patienten, n = 27 pN1-Patienten, Gesamtzahl der high-risk Patienten: D'Amico et al. n = 230, NCCN n = 100, very-high-risk NCCN n = 17, high-risk NCCN ohne very-high-risk n = 83*

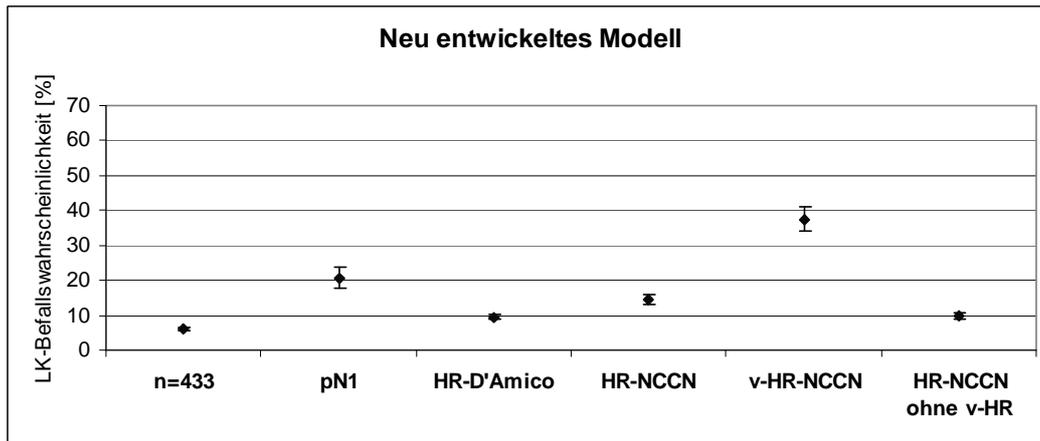


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Mittelwerte des neuen Modells

3.8.2 Leave-One-Out-Kreuzvalidierung

Die ROC-Kurve der mittels Leave-One-Out-Kreuzvalidierung errechneten Wahrscheinlichkeiten ergibt einen AUC-Wert von 0,837 mit einem Standardfehler von 0,038.

3.8.3 Validierung mittels externer Patientendaten

Die externe Validierung des Tübinger Vorhersagemodells wurde an einem insgesamt 414 Prostatakarzinompatienten umfassenden Patientenkollektiv aus Augsburg durchgeführt (Ethikvotum 030/2015R).

Augsburger Patientenkollektiv:

cT-Stadium (TRUS)	- cT2b: 295 Patienten - cT2c: 89 Patienten - cT3a: 30 Patienten	Upstaging: 312 (75,4%) Wechsel von cT2 zu pT3: 112
pT-Stadium	- pT2a: 45 Patienten - pT2b: 6 Patienten - pT2c: 217 Patienten - pT3a: 90 Patienten - pT3b: 44 Patienten - pT4: 12 Patienten	

pN-Stadium	- pN0: 320 Pat. (77,3%) - pN1: 94 Pat. (22,7%)	<u>Lymphadenektomie (entfernte LK):</u> - Mittelwert: 15,2 - Median: 14 - Spanne: 2-53
Stanz- biopsie	<u>entnommene Stanzen:</u> - Mittelwert: 8,7 Stanzen - Median: 7 Stanzen - Spanne: 1-34	<u>Prozentsatz positiver Stanzen:</u> - Mittelwert: 51,8% - Median: 50% - Spanne: 0-100%
Gleason Score	- Median: 6 - Spanne: 3-10	
PSA-Wert	≤ 10 ng/ml: 284 Pat. 10-20 ng/ml: 80 Pat. > 20 ng/ml: 50 Pat.	
Risiko- gruppen	D'Amico et al. IR: 242 Patienten HR: 172 Patienten	NCCN IR: 305 Patienten HR: 109 Patienten

Tabelle 27: Klinische Parameter des Augsburger Patientenkollektivs

ROC-Kurven zur Überprüfung der klinischen Parameter:

Mittels ROC-Kurven (Abbildung 12) sollte wie in Kapitel 3.6.2 überprüft werden, welcher Zusammenhang beim Augsburger Patientenkollektiv zwischen den einzelnen klinischen Parametern und dem Lymphknotenbefall besteht (Tabelle 28). Außerdem sollte untersucht werden, ob Unterschiede zu den Tübinger Patienten existieren (Tabelle 29).

ERGEBNISSE

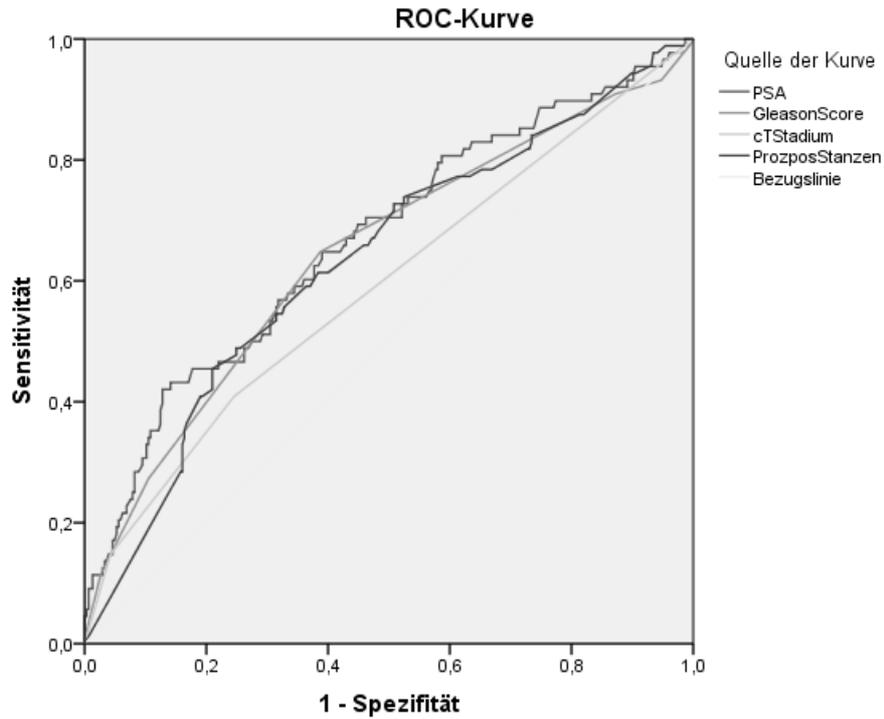


Abbildung 12: ROC-Kurven der klinischen Parameter aus Augsburg

Klinische Parameter nach absteigender AUC sortiert:

	LK-positiv	LK-negativ	fehlend	AUC	Standardfehler	optimaler Cutoff
PSA-Wert	88	305	21	0,667	0,034	14,05 ng/ml
Gleason Score				0,644	0,035	6,5 (>6)
% positiver Stanzen				0,634	0,034	76,0%
cT-Stadium				0,591	0,036	3,5 (> 2b)

Tabelle 28: AUC-Werte der klinischen Parameter aus Augsburg

	AUC Tübingen	AUC Augsburg	optimaler Cutoff Tübingen	optimaler Cutoff Augsburg
cT-Stadium	0,819	0,591	4,5 (> 2c)	3,5 (> 2b)
% positiver Stanzen	0,758	0,634	57,5%	76,0%
Gleason Score	0,688	0,644	7,5 (>7)	6,5 (>6)
PSA-Wert	0,676	0,667	10,94 ng/ml	14,05 ng/ml

Tabelle 29: AUC-Vergleich der klinischen Parameter Tübingen-Augsburg

Wie in Tabelle 29 zu sehen ist, liegen alle AUC-Werte aus Augsburg unter den Tübinger Werten, vor allem beim cT-Stadium und beim Prozentsatz positiver Stanzen existieren die größten Unterschiede. Dies muss bei der Bewertung der später angewandten Vorhersagemodelle berücksichtigt werden.

ROC-Kurven der Risikogruppeneinteilungen:

Auch bei den Augsburger Patienten wurden die beiden Risikogruppeneinteilungen mittels ROC-Kurven bezüglich eines Lymphknotenbefalls verglichen (Abbildung 13), um das Ergebnis der Tübinger Patienten dieses Vergleichs aus Kapitel 3.5 zu überprüfen (Tabelle 30).

	D'Amico et al.		NCCN			D'Amico et al.		NCCN	
	Aug	Tü	Aug	Tü		Aug	Tü	Aug	Tü
AUC	0,668	0,733	0,697	0,804	LK-positiv	94	27	94	27
Standard- fehler	0,030	0,038	0,031	0,039	LK-negativ	320	399	320	399
Youden- Index	0,285	0,407	0,315	0,574	Richtig positiv	65	26	54	22
Optimaler Cutoff	3,50	4,50	3,50	4,50	Richtig negativ	190	177	237	303
Sensitivität	0,691	0,963	0,574	0,815	Falsch positiv	130	222	83	96
Spezifität	0,594	0,444	0,741	0,759	Falsch negativ	29	1	40	5

Tabelle 30: AUC-Werte der Risikoklasseneinteilungen Augsburg (Aug)-Tübingen (Tü)

Der AUC-Werte-Vergleich der ROC-Analysen der beiden Risikogruppeneinteilungen ergab sowohl in Tübingen als auch in Augsburg einen höheren AUC-Wert für die Einteilung nach NCCN gegenüber D'Amico et al. (Tabelle 30).

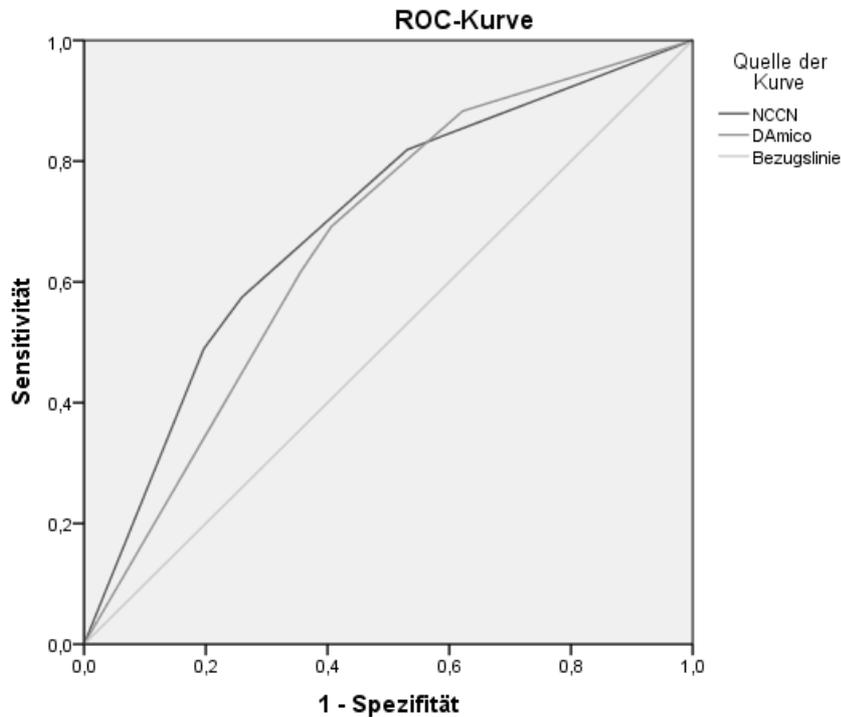


Abbildung 13: ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen aus Augsburg

ROC-Kurven der Vorhersagemodelle:

Das neu entwickelte Tübinger Vorhersagemodell wurde an den Augsburger Patienten im Vergleich zum Briganti- und zum Oldenburg-Nomogramm angewandt und mittels ROC-Kurven analysiert (Abbildung 14). Das Briganti-Nomogramm wurde zum Vergleich ausgewählt, da es beim Tübinger Patientenkollektiv am besten abschnitt (siehe Kapitel 3.3) und das Oldenburg-Nomogramm, da Winter et al. bei der Erstellung ebenfalls mit einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie operierte.

In Tabelle 31 wurden sowohl die AUC-Werte aufgeführt als auch neben Sensitivität und Spezifität die optimalen Cutoff-Werte. Diese Cutoff-Werte geben die Wahrscheinlichkeitswerte an, bei denen die Vorhersagemodelle das Augsburger Patientenkollektiv am besten in LK-positive und LK-negative Patienten trennen konnten.

	AUC	Standardfehler	Optimaler Cutoff	Sensitivität	Spezifität
Briganti et al.	0,665	0,035	15,0%	0,557	0,679
Oldenburg	0,667	0,034	10,7%	0,797	0,462
Tübingen	0,637	0,036	3,1%	0,595	0,639

Tabelle 31: Augsburger AUC-Werte der Vorhersagemodelle (n = 79 pN1-Patienten, n = 299 pN0-Patienten, 36 Patienten fehlend)

Beim Tübinger Patientenkollektiv erreichte das Briganti-Nomogramm eine AUC von 0,853 (Standardfehler 0,036) und einen optimalen Cutoff-Wert von 15,0%, das Oldenburger Vorhersagemodell eine AUC von 0,788 (Standardfehler 0,050) und einen optimalen Cutoff-Wert von 29,5%. Das Tübinger Modell lieferte bei seinen eigenen Patienten einen Cutoff-Wert von 6,5%. Dies zeigt, dass lediglich der errechnete optimale Cutoff-Wert beim Briganti-Nomogramm in Tübingen und in Augsburg identisch ist, die anderen Werte weichen voneinander ab.

Der optimale Cutoff-Wert ist der Wert für die LK-Befallswahrscheinlichkeit, der sich am besten dazu eignet ein analysiertes Patientenkollektiv in LK-positive (> Cutoff-Wert) und LK-negative (< Cutoff-Wert) Patienten einzuteilen. Für den Fall, dass sich diese Cutoff-Werte bei mehreren Vorhersagemodell-Validierungen bestätigen ließen, könnten diese Werte auch bei der Therapieplanung eine Rolle spielen. Aus diesem Grund wurden die errechneten Cutoff-Werte hier miteinander verglichen.

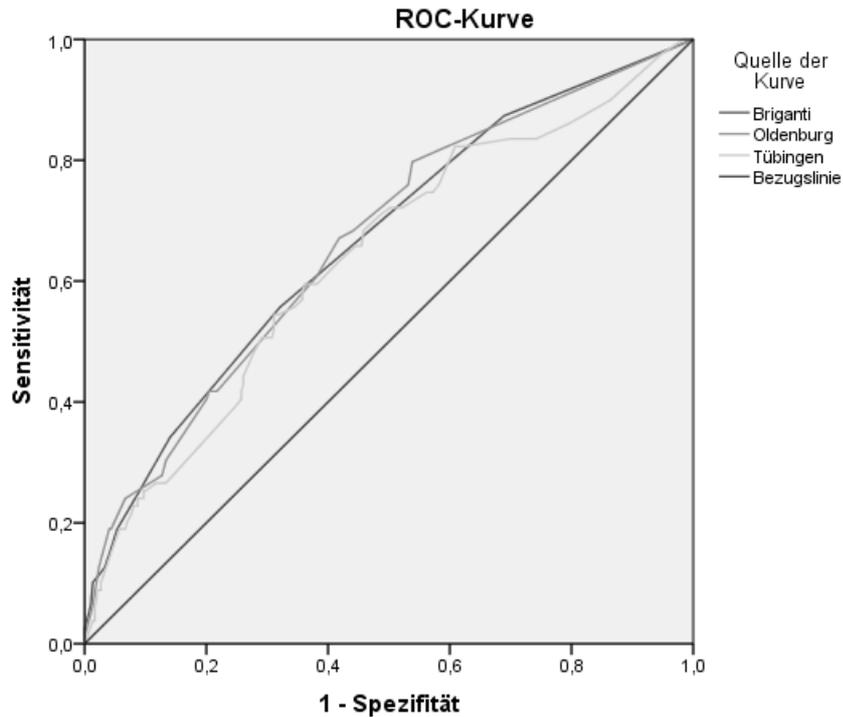


Abbildung 14: Augsburger ROC-Kurven der Vorhersagemodelle

3.9 Nutzung des Tübinger Vorhersagemodells

Das Tübinger Vorhersagemodell kann als Tübinger Formel einfach im klinischen Alltag in Form einer Exceltabelle angewandt werden. Es muss lediglich das mittels MRT-Bildgebung bestimmte cT-Stadium in Stufenform (Stufen 1-7) und der Prozentsatz positiver Stanzungen (Anzahl positiver Stanzungen/Gesamtstanzungenanzahl) eingegeben werden. Dann kann mit der Tübinger Formel die LK-Befallswahrscheinlichkeit berechnet werden. Die Tübinger Formel kann auch bei nicht MRT-bestimmten cT-Stadien angewandt werden, allerdings zeigte sich bei ihrer Entwicklung eine besonders hohe Vorhersagekraft der MRT-basierten Stadien für die LK-Befallswahrscheinlichkeit, was bei der Formel entsprechend gewichtet wird.

Tübinger Formel:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-7,978 + 1,022 x_1 + 0,021 x_2)}}$$

$x_1 = cT\text{-Stadium}$ und $x_2 = \% \text{ pos. Stanzungen}$

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Parameter TNM-Stadium, Befunde der Stanzbiopsie, Gleason Score und PSA-Wert des aus 433 Prostatakarzinompatienten bestehenden Patientenkollektivs zunächst deskriptiv vor und nach einer zwischen August 2002 und Februar 2009 durchgeführten sentinel-node-basierten Lymphadenektomie miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgte im September 2013 eine Krebsregisterabfrage, um das Überleben der Patienten auswerten zu können.

Außerdem wurden die 433 Prostatakarzinompatienten sowohl in die Risikogruppen low-, intermediate- und high-risk nach D'Amico et al. als auch nach NCCN eingeteilt und diese Klassifikationen hinsichtlich eines positiven Lymphknotenbefalls einander gegenübergestellt.

Des Weiteren wurden sieben Vorhersagemodelle für einen Lymphknotenbefall beim Prostatakarzinom anhand klinischer Parameter angewandt und jeweils mittels ROC-Kurven beurteilt.

Mittels binärer logistischer Regressionsanalyse wurde mit den vorliegenden klinischen Parametern des Patientenkollektivs ein neues Vorhersagemodell für die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls aufgestellt und sowohl mittels interner Leave-One-Out-Kreuzvalidierung als auch anhand externer Patientendaten validiert und wiederum mittels ROC-Kurven mit den am besten abgeschnittenen Vorhersagemodellen verglichen.

Hinsichtlich der Bewertung einer retrospektiven Analyse eines Patientenkollektivs gegenüber einer prospektiven kontrollierten Studie ergeben sich Limitationen. Zum Beispiel wurden die klinischen Parameter nicht unter einheitlichen Bedingungen erhoben. Dies reicht von der pathologischen Einschätzung der Stanzbiopsie über die bildgebende Diagnostik bis hin zu Komorbiditätsfaktoren der Patienten und der Wahl von Folgetherapien. Andererseits entspricht die Datenerhebung somit dem klinischen Alltag.

Zudem sollte die Funktionalität der unterschiedlichen Vorhersagemodelle eben in diesem Alltag überprüft werden, weshalb eine retrospektive Analyse in diesem Fall und vor allem zur Modellerstellung geeignet ist.

Die Aussagekraft der Arbeit wird außerdem durch folgende Faktoren gestärkt: Die Verwendung zweier homogener Operationskollektive im Hinblick auf die sentinelnode-basierte Lymphadenektomie und die enge Auswahl der Operateure, sowie die einheitliche pathologische Auswertung der Sentinelnode-Präparate und die relativ homogen verteilten Staging-Untersuchungen (in Tübingen >80% MRT bzw. > 90% Schnittbildgebungen im Gegensatz dazu in Augsburg digitalrektale Untersuchungen und transrektaler Ultraschall).

Bezüglich des Überlebens der Prostatakarzinompatienten ergab die Krebsregisterabfrage im September 2013 und deren Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurve folgendes Ergebnis: Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtpatientenkollektivs betrug 9,87 Jahre, die der LK-positiven Patienten 8,94 Jahre und die der LK-negativen Patienten 9,93 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebenszeit lag sowohl bei den LK-positiven als auch bei den LK-negativen Patienten bei 96%. Somit scheint ein positiver (meistens limitierter) Lymphknotenbefall unter Therapie die kurzfristige Überlebenszeit nicht negativ zu beeinflussen. Dies wird übrigens auch in einer Veröffentlichung von Spahn et al. aus dem Jahre 2009 so dargestellt [50].

Ein Vergleich mit der aktuell vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten 5-Jahres-Überlebenszeit von 93% bestätigt diese Aussage. Das mediane Alter lag beim Robert-Koch-Institut bei 70 und in Tübingen bei 64 Jahren, was ein Grund für die geringgradig höhere Überlebenszeit in Tübingen sein kann [1].

4.1 Klinische Parameter und Risikogruppeneinteilung

4.1.1 Klinische Parameter

Im Vergleich der präoperativen klinischen Parameter zu den postoperativen konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass es in fast der Hälfte aller Patientenfälle sowohl beim T-Stadium (47,8%) als auch beim Gleason Score (47,9%) zu keinem Up- oder Downstaging kam. Beim T-Stadium lag in 44,3% ein Upstaging und nur in 8,0% ein Downstaging vor. Allerdings gab es innerhalb der hochgestuften Patienten auch 15 cT1c-Patienten (3,7%), die auf jeden Fall ein Upstaging erfuhren, da kein pT1c-Stadium existiert.

Bei den LK-positiven Patienten wiesen 90% ein cT2c-Stadium oder cT3-Stadium auf, sodass ein positiver Lymphknotenbefall beim Vorliegen eines solchen cT-Stadiums im Gegensatz zu den niedrigeren Stadien bei diesem Patientenkollektiv wahrscheinlicher ist. Bei Untersuchung der Abhängigkeit eines Lymphknotenbefalls vom cT-Stadium mittels ROC-Kurve wird in Tabelle 24 dargestellt, dass der optimale Cutoff-Wert zwischen cT2c- und cT3a-Stadium liegt, was bedeutet, dass sich das cT3a-Stadium am besten dazu eignet, die LK-positiven von den LK-negativen Patienten zu trennen. Hier wurden also die wenigsten Patienten fälschlich in die jeweils andere Gruppe eingeteilt. Allerdings kann es durchaus von Vorteil sein, auch bereits die cT2c-Patienten verstärkt auf einen positiven Lymphknotenbefall hin zu untersuchen, da das klinische T-Stadium in der vorliegenden Arbeit häufiger unterschätzt als überschätzt wurde. Dass der Grenzwert bei den untersuchten Tübinger Patienten zwischen cT2c und cT3a liegt, kann unter anderem daran liegen, dass insgesamt der Anteil der LK-positiven Patienten mit 6,2% relativ gering war. Des Weiteren kann dies aber auch durch die über 90% durchgeführten Schnittbildgebungen erklärt werden, da ein makroskopischer LK-Befall primär vom Patientenkollektiv ausgeschlossen wurde. Bei D'Amico et. al zählt das T2c-Stadium bereits zu den High-risk-Patienten [13], wohingegen dies bei NCCN erst ab einem T3a-Stadium der Fall ist [15].

Nur vier der 27 pN1-Patienten wurden mittels CT- oder MRT-Bildgebung (ein Patient der 27 erhielt kein CT/MRT) bereits in ein cN1-Stadium eingeteilt, bei 22 Patienten lag vor der Lymphadenektomie kein Verdacht eines positiven Lymphknotenbefalls vor. Dadurch kam es in 81,5% zu einem Upstaging.

Somit scheint bei diesem Patientenkollektiv die Ermittlung des cN-Stadiums mittels CT-/MRT-Bildgebung nicht geeignet zu sein. Zu dieser Aussage kam auch Borley et al. in einer Studie aus dem Jahr 2003, wobei bei Borley et al. die MRT-Bildgebung minimal besser abschnitt als die CT-Bildgebung, bei der kein LK-positiver Patient erkannt wurde [51]. Auch in Tübingen wurden die vier korrekt eingeteilten cN1-Patienten mittels MRT-Untersuchung detektiert.

In einer Kernspinuntersuchung kann aber vor allem das T-Stadium gut dargestellt werden, da ein kapselüberschreitendes Wachstum und intraprostatiche Läsionen gut beurteilbar sind [3]. Auch in den S3-Leitlinien wird eine Schnittbildgebung für High-risk-Patienten empfohlen [16]. Die Wertigkeit einer MRT-Untersuchung für das akkurate T-Staging zeigt sich aber ebenfalls an den beiden in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektiven. Die T-Staging-Aussage konnte in Tübingen (83% erhielten ein MRT) in ca. 50% der Fälle bestätigt werden, während es in Augsburg (100% TRUS) bei 75% der Patienten zu einem Upstaging kam (siehe Kapitel 4.2.2 und Kapitel 4.3).

Beim Vergleich der LK-positiven Patienten zum gesamten Patientenkollektiv zeigte sich ein Unterschied des Prozentsatzes der positiven Stanzeln: der Median der pN1-Patienten lag mit 63% positiver Stanzeln fast doppelt so hoch wie der Median aller Patienten mit 33%. Der mittels der ROC-Kurven errechnete optimale Cutoff-Wert lag hier bei 57,5%, was sich auch mit der Häufigkeitsverteilung deckt. Somit können 60% positiv befallene Stanzeln als guter Grenzwert und Indikator für ein höheres LK-Befallsrisiko angesehen werden. Auch Gancarczyk et al. definiert bei der Beurteilung der tumor-befallenen Prostatastanzen bei der Aufstellung seines Vorhersagemodells die Gruppe mit dem höchsten Risiko eines Lymphknotenbefalls ab einem Prozentsatz größer als 60% positiver Stanzeln, womit sein Ergebnis sich mit den ermittelten Werten dieser Arbeit deckt [40].

Wie in Tabelle 24 dargestellt, liegt der errechnete optimale Grenzwert für die Vorhersage eines Lymphknotenbefalls beim Gleason Score bei > 7 und beim PSA-Wert bei 10,94 ng/ml. Vor allem beim Gleason Score wird dies bei der Risikogruppeneinteilung ebenso gehandhabt, denn sowohl nach D'Amico et al. als auch nach NCCN werden Patienten mit einem Gleason Score größer als sieben in die High-risk-Gruppe eingeteilt. Patienten mit einem PSA-Wert größer als 10 ng/ml gelten nach beiden Risikoklassifikationssystemen aber als Intermediate-risk-Patienten und erst ab einem PSA-Wert größer 20 ng/ml als High-risk-Patienten [13, 15]. Allerdings zeigt auch die Häufigkeitsverteilung des PSA-Wertes der LK-positiven Patienten, dass 44,4% von ihnen einen Wert unter 10 ng/ml aufwiesen, also der PSA-Wert hier nicht so aussagekräftig zu sein

scheint. Hingegen hatten acht der 41 Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml einen positiven Lymphknotenbefall, was einem Prozentsatz von beinahe 20% entspricht. Diese positive Korrelation höherer PSA-Werte mit dem LK-Befall führte beispielsweise 1994 zur Entwicklung der Roach-Formel [39].

4.1.2 Risikogruppeneinteilung

Bei der Betrachtung der Risikoklassifikationssysteme D'Amico et al. und NCCN zeigte sich hinsichtlich der prä- und postoperativen Risikoklassifizierung lediglich in 28,5% der Fälle bei D'Amico und in 22% der Fälle bei NCCN ein Klassenwechsel. Allerdings kam es bei D'Amico et al. bei 9,7% der Patienten zu einem Wechsel von low- zu high-risk. Im Gegensatz dazu gab es bei 7,7% der Patienten bei NCCN einen Wechsel von low- zu intermediate-risk. Dies kommt durch die bereits angesprochene unterschiedliche Bewertung des T2c-Stadiums zustande. Die postoperative Risikogruppeneinteilung wurde jedoch lediglich in dieser Arbeit durchgeführt, um die präoperative Einteilung überprüfen zu können. Sowohl D'Amico et al. als auch NCCN sind ausschließlich für klinische TNM-Stadien definiert um Entscheidungen in der Therapieplanung besser treffen zu können [13, 15].

Hinsichtlich eines positiven Lymphknotenbefalls zeigten beide Systeme den mittels ROC-Kurven errechneten optimalen Cutoff-Wert bei 4,5, also ab einer High-risk-Gruppeneinteilung (4=intermediate-risk mit drei erfüllten Faktoren, 5=high-risk). Der optimale Cutoff-Wert gibt ja den Wert wieder, bei dem die meisten Patienten korrekt in LK-negative und LK-positive Patienten getrennt werden konnten. Also wäre es dem errechneten Cutoff-Wert zufolge sinnvoll, alle High-risk-Patienten auf einen Lymphknotenbefall hin zu untersuchen. Die europäischen Leitlinien ziehen die Lymphadenektomie-Grenze bei den Intermediate-risk-Patienten, wodurch im vorliegenden Patientenkollektiv tatsächlich alle pN1-Patienten erkannt worden wären [20].

Die AUC-Werte der ROC-Kurven zeigten, dass die Einteilung nach NCCN eine höhere Sensitivität und Spezifität bei diesem Patientenkollektiv besaß als die Einteilung nach D'Amico et al.. Hier wurden zwar alle pN1-Patienten bis auf einen (bei NCCN waren es alle bis auf fünf Patienten) korrekt als High-risk-Patienten (für dieses Kollektiv errechneter optimaler Cutoff) erkannt. Allerdings

wurden mit 208 Patienten auch 126 Patienten mehr als bei NCCN in die High-risk-Gruppe eingeteilt, die letztendlich LK-negativ waren.

Sowohl nach D'Amico et al. als auch nach NCCN wurde keiner der pN1-Patienten in die Low-risk-Gruppe eingeteilt. Somit scheint das Risiko eines positiven Lymphknotenbefalls für diese Gruppe innerhalb des analysierten Patientenkollektivs sehr gering zu sein. Dieses Fazit deckt sich mit dem Expertenkonsens der S3-Leitlinien, wobei bei Low-risk-Patienten (cT1c, PSA < 10 ng/ml und Gleason \leq 6) auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden kann [16].

4.2 Vorhersagemodelle eines Lymphknotenbefalls

4.2.1 Angewandte Vorhersagemodelle

Bei der graphischen Darstellung der Mittelwerte (Abbildung 5 und Abbildung 11) der einzelnen High-risk-Kategorien der verschiedenen Risikogruppeneinteilungen zeigt sich, dass sich bei allen sieben Nomogrammen wie auch beim neu entwickelten Vorhersagemodell der Mittelwert der High-risk-Gruppe nach NCCN am nächsten beim Mittelwert der pN1-Patienten befindet. Damit kommt eine Vorauswahl der Patienten nach NCCN im Durchschnitt bei der Bewertung der klinischen Parameter als Vorhersage eines Lymphknotenbefalls den klinischen Parametern der LK-positiven Patienten wohl am nächsten. Alle Nomogramme zeigten, unabhängig von den verwendeten klinischen Parametern, die Mittelwerte der einzelnen High-risk-Gruppen entsprechend der jeweiligen Schärfe der Gruppeneinteilung ($HR\text{-D'Amico} < HR\text{-NCCN} < v\text{-HR-NCCN}$). Bei der Betrachtung der ober- und unterhalb der mittels ROC-Kurven errechneten optimalen Cutoff-Werte liegenden Patienten in Abbildung 8 zeigt sich ebenfalls, dass die Risikogruppeneinteilung nach NCCN bei allen sieben angewandten Vorhersagemodellen die größtmögliche Übereinstimmung mit den LK-positiven Patienten liefert. Dies wird auch durch den bereits erwähnten guten AUC-Wert der NCCN-Risikoklassifizierung von 0,804 bestätigt. Somit stellte sich die NCCN-Risikogruppeneinteilung in der vorliegenden Arbeit bei jedem der sieben angewandten Vorhersagemodelle als besser geeignet heraus als die Einteilung nach D'Amico et al..

Die Auswertung der ROC-Kurven zeigt, dass Briganti et al. innerhalb des analysierten Patientenkollektivs die AUC-Werte betreffend die Patienten bestmöglich einteilte, folglich die beste Sensitivität und Spezifität bezüglich der Vorhersage eines positiven Lymphknotenbefalls besaß. Eine AUC von 0,853 des Nomogramms nach Briganti et al. beschreibt somit ein gutes Modell, da der AUC-Wert über 0,8 liegt. Dies bedeutet, dass das Modell die pN1-Patienten gut von den LK-negativen trennen kann ohne zu viele Patienten falsch einzuteilen. Am errechneten optimalen Cutoff-Wert von 15,0% erreicht das Briganti-Nomogramm bei 416 Tübinger Patienten (n=23 pN1-Patienten (6%)) eine Sensitivität von 82,6% und eine Spezifität von 74,0%. Damit würden 17,4% der pN1-Patienten (n = 4) nicht als solche erkannt werden, aber 74,0% der LK-negativen Patienten (n = 291) wären korrekt eingeteilt worden. Im Vergleich zur 2013 veröffentlichten externen Validierung von Hansen et al. (n=1282; n=155 pN1 (12%); AUC 0,829; Cutoff 4%; Sensitivität 89,7%; Spezifität 52,7%) lag in Tübingen vor allem eine höhere Spezifität vor [31]. Ansonsten weisen beide Kollektive ähnlichen Werte auf. Hansen et al. hatte aber eine größere Patientenzahl mit einem höheren Anteil pN1-Patienten zur Verfügung. Außerdem führte er wie Briganti et al. bei der Nomogrammerstellung eine erweiterte Lymphadenektomie durch. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit einer sentinelnode-basierten Technik operiert [30, 31].

Hieraus kann aber auch die Konsequenz gezogen werden, dass im Falle des analysierten Patientenkollektivs das Briganti-Nomogramm seine Gültigkeit auch bei sentinelnode-basiert lymphadenektomierten Patienten nicht verliert und für einen Cutoff-Wert von 15% ebenfalls eine hohe Spezifität von 74% bei einer akzeptablen Sensitivität von 82,6% erreicht werden kann.

Bei der Modellerstellung wurde von Briganti et al. eine erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt und im Mittel 20,8 (Median 19; Spanne 10-52) Lymphknoten entnommen (zum Vergleich: in Oldenburg sentinelnode-basiert Median 10; Spanne 7-13 [23]). Insgesamt wurden bei Briganti et al. 588 Patienten, davon 49 pN1-Patienten (8,3%), analysiert, was zum Erstellen eines guten Vorhersagemodells ausreichend zu sein scheint [30].

Außerdem zeigte sich, dass Briganti et al. mit dem klinischen T-Stadium und mit dem Prozentsatz der positiven Stenzen die zwei Parameter mit in sein Modell einbezog, die in der vorliegenden Arbeit bei der Analyse der einzelnen klinischen Parameter mittels ROC-Kurven (Tabelle 24) die beste Signifikanz lieferten. Vor allem der Prozentsatz der positiven Stenzen liefert wohl einen entscheidenden Vorteil. Zumindest veränderte Briganti et al. selbst sein bereits 2006 entwickeltes erstes Nomogramm dahingehend, dass er beim aktuellen Nomogramm von 2012 diesen Prozentsatz mit einbezog [29, 30].

Ein weiterer positiver Aspekt des Briganti-Nomogramms besteht darin, dass es lediglich für Patienten mit einem PSA-Wert über 50 ng/ml und für ein cT4-Stadium nicht definiert ist. Damit ist es auch für High-risk-Patienten mit einem erhöhten LK-Befalls-Risiko anwendbar [30].

Insgesamt überzeugte das Briganti-Nomogramm auch mit einer einfachen grafischen Anwendbarkeit, allerdings wäre ein Internettool, bei dem automatisch die Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Lymphknotenbefalls angezeigt wird, eine Verbesserung im klinischen Alltag.

Als ein weiteres gutes Vorhersagemodell im vorliegenden Patientenkollektiv erwies sich der mskcc-Calculator nach Kattan et al. mit einer AUC von 0,811. Das Nomogramm verwendet die drei klassischen klinischen Parameter PSA-Wert, cT-Stadium und Gleason Score, das Ergebnis der Stanzbiopsie bleibt unberücksichtigt. Bei der Entstehung des Modells analysierte Kattan et al. 5510 Prostatakarzinompatienten aus sechs unterschiedlichen medizinischen Zentren. Das Vorhersagemodell ist wie das Briganti-Nomogramm für Patienten mit einem PSA-Wert bis 50 ng/ml definiert. Allerdings lag bei der Modellerstellung der Prozentsatz der pN1-Patienten lediglich bei 3,7%. Die Benutzung des Internettools erwies sich als benutzerfreundlich und alltagstauglich. Neben dem wahrscheinlichen Lymphknotenbefall wird zum Beispiel auch das progressionsfreie Überleben nach Prostatektomie oder die Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls berechnet [44].

Einen durchaus akzeptablen AUC-Wert der ROC-Kurve zwischen 0,7 und 0,8 lieferte das Gancarczyk-Vorhersagemodell, das jedoch den beim vorliegenden Tübinger Patientenkollektiv am stärksten mit dem LK-Befall korrelierenden Parameter, das cT-Stadium (Tabelle 24), nicht berücksichtigt. Den Prozentsatz der positiven Stenzen als zweitstärksten Parameter bezieht Gancarczyk et al. aber mit in sein Modell ein. Ein weiterer Vorteil des Nomogramms besteht darin, dass es für jeden PSA-Wert, für jeden Gleason Score und jeden Prozentsatz positiver Stenzen definiert ist und es so zu keinem Ausschluss von Patienten kommt. Zudem kann es durchaus im klinischen Alltag einmal nötig sein, einen eventuellen Lymphknotenbefall ohne das Vorliegen eines cT-Stadiums (z.B. keine Bildgebung vorhanden) abschätzen zu müssen, wofür sich das in Tabellenform gestaltete, sehr einfach und schnell zu handhabende Nomogramm gut eignet. Gancarczyk et al. analysierte bei der Modellerstellung mit 1510 Patienten ein großes Kollektiv, allerdings lag der Prozentsatz der pN1-Patienten lediglich bei 2,8%. Damit lag er noch unterhalb des Tübinger Prozentsatzes, der sich bei 6,2% befand. Die verwendete Lymphadenektomietechnik zur Modellerstellung wurde in der Veröffentlichung von Gancarczyk et al. nicht definiert [40].

Eine besonders einfache Methode einen positiven Lymphknotenbefall abzuschätzen, liefert die bereits 1994 entwickelte Roach-Formel, die allerdings nur den PSA-Wert und den Gleason Score berücksichtigt, also die zwei Parameter, die in der vorliegenden Arbeit die geringste Korrelation mit einem LK-Befall bei hauptsächlich mit MRT untersuchten Patienten zeigten. Außerdem ist dieses Modell, das auf den ersten Partin Tabellen von 1993 basiert, für einen PSA-Wert über 40 ng/ml nicht definiert, deshalb kann bei einigen Hochrisikopatienten die Roach-Formel nicht angewandt werden. Des Weiteren war das bei der Formel-Entwicklung zur Verfügung stehende Patientenkollektiv mit 212 Patienten vergleichsweise klein, wobei ein Prozentsatz von 17% pN1-Patienten wiederum beim Vergleich aller sieben angewandten Nomogramme im höchsten Bereich lag. So konnte die ROC-Kurve durchaus akzeptable AUC-Werte liefern, womit hier also ein praktisches, schon lange existierendes und somit mit viel klinischer Erfahrung verbundenes Vorhersagemodell überprüft wurde, das nach wie vor,

zumindest bei den Tübinger Patienten, seine Gültigkeit besitzt. Außerdem konnte anhand des Patientenkollektivs aus Augsburg gezeigt werden, dass vor allem die Vorhersagekraft des T-Stadiums ohne Schnittbildgebung deutlich abnahm (AUC von 0,819 in Tübingen auf 0,591 in Augsburg). Hier waren PSA-Wert und Gleason Score die aussagekräftigeren Parameter (siehe Tabelle 28), womit für dieses Patientenkollektiv (ohne Schnittbilddiagnostik) die Roach-Formel besser geeignet wäre als das neu entwickelte Tübinger-Vorhersagemodell. Dieses wäre dann vor allem bei Patienten mit MRT-Diagnostik einsetzbar (siehe Kapitel 4.2.2 und 4.3).

In der vorliegenden Arbeit konnte der bereits 1994 eingeführte Cutoff-Wert von 15% bestätigt werden, damit teilte Roach et al. das Patientenkollektiv in eine High-risk-Gruppe (oberhalb des Cutoffs von 15%) und eine Low-risk-Gruppe (unterhalb des Cutoffs von 15%) ein. Er sprach den High-risk-Patienten einen wahrscheinlichen LK-Befall von 40% und den Low-risk-Patienten einen von 6% zu. Unter Berücksichtigung dieses hier bestätigten Cutoff-Wertes eignet sich die Roach-Formel folglich sehr gut als unkomplizierte Methode, einen eventuell vorliegenden positiven Lymphknotenbefall abzuschätzen. Mit einer Sensitivität von 65,2% und einer Spezifität von 68,3% lag die Roachformel deutlich schlechter als das Briganti-Nomogramm, aber auch bei Roach et al. wurden am Cutoff-Wert 15 der 23 pN1-Patienten als solche erkannt. Außerdem wurden 271 der 397 LK-negativen Patienten korrekt eingeteilt, was unter Berücksichtigung des Zeitfaktors bei der Modellanwendung im klinischen Alltag als positiv gewertet werden kann [39].

In der vorliegenden Arbeit schnitten beide Partin-Tabellen, die von 2001 (AUC 0,696) und die von 2011 (AUC 0,664) nicht so gut ab wie die restlichen angewandten Modelle. Partin et al. brachte mit seinen Veröffentlichungen von 1993 und 1997 eines der ersten Nomogramme zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums hervor, bei dem die gängigen klinischen Parameter PSA-Wert, Gleason Score und cT-Stadium mit Hilfe von leicht abzulesenden Tabellen eine Wahrscheinlichkeitsvorhersage lieferten [35].

In einer Validierungsstudie von Graefen et al. aus dem Jahre 2003 wurde auch eine Gültigkeit für ein europäisches, in diesem Fall deutsches, Patientenkollektiv nachgewiesen, wobei die Partin-Tabellen von 1997 einen AUC-Wert von 0,807 erreichten [52]. In einer weiteren Studie von 2004 zeigte Augustin et al. für die Partin Tabellen von 2001 einen AUC-Wert von 0,790 [53]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Partin-Tabellen von 2001 gewählt, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2002-2009) die aktuellsten waren (die 2007 veröffentlichten Tabellen waren zu Beginn noch nicht veröffentlicht) und weiterhin die Tabellen von 2011, da sie zum jetzigen Zeitpunkt die neuesten Partin Tables darstellen [33, 36]. Das nicht ganz so gute Abschneiden im vorliegenden Fall kann dadurch erklärt werden, dass die Partin-Tabellen für T-Stadien über T3a nicht anwendbar sind und der Anteil dieser Patienten am Gesamtkollektiv bei 14,8% und der Anteil an den pN1-Patienten sogar bei 59,2% lag und dadurch der Prozentsatz der verbleibenden pN1-Patienten bei lediglich 3,0% (2001) und 2,8% (2011) lag (Briganti et al. in Tübingen 5,5%). Dies konnte auch bereits bei der Modellentwicklung beobachtet werden, hier lag dieser Prozentsatz 2001 bei 2% und 2011 bei 1,4% (bei Briganti et al. bei 8,3% [30]) [33, 36]. Tabelle 20 zeigt zwar, dass die Vorhersagemodelle in Tübingen besser abschnitten, bei denen der Anteil an pN1-Patienten höher lag. Andererseits lieferten die Partin Tables aber auch im direkten Vergleich aller Modelle mit den gleichen Patientenzahlen (also ohne die Patienten mit den hohen cT-Stadien) ein schlechteres Ergebnis (Tabelle 21).

Insofern liegt das Problem eher am niedrigen pN1-Prozentsatz bei der Modellerstellung als an der geringen zu verwendenden pN1-Patientenzahl in Tübingen sowie an der niedrigeren Anzahl entfernter Lymphknoten bei der bei Partin durchgeführten Standard-Lymphadenektomie.

Partin et al. hatte mit 5079 (2001) und 5629 (2011) eines der größten Patientenkollektive zur Verfügung [33, 36], wobei Graefen et al. bei den 2001 entstandenen Tabellen kritisierte, dass im Gegensatz zu 1997, die darauffolgenden Tabellen nicht mehr in einer Multicenter-Studie entwickelt worden waren [54].

Zudem wurde bei Partin et al. die zur Modellentwicklung führende Lymphadenektomie lediglich in Form einer Standard-Lymphknotenentfernung durchgeführt, deshalb kann letztendlich bei strenger Interpretation des Ergebnisses der Partin-Tabellen lediglich eine Aussage über den Lymphknotenstatus in der Fossa obturatoria gemacht werden. Um dies zu überprüfen, führte Walz et al. 2012 einen Nomogramm-Vergleich zwischen Briganti et al. (erweiterte Lymphadenektomie bei Modellentwicklung) und den Partin Tables durch, wobei das Briganti-Nomogramm von 2006 einen AUC-Wert von 0,88 und die Partin-Tabellen von 2007 einen AUC-Wert von 0,84 erreichten. Er operierte hierfür 173 Patienten in Form einer erweiterten Lymphadenektomie und hatte einen Prozentsatz von 6,9% pN1-Patienten [55]. Obwohl diese beiden Nomogramme nicht explizit in der vorliegenden Arbeit angewandt wurden, zeigte die Studie von Walz et al. durchaus, dass die Partin-Tabellen in einem Patientenkollektiv, das zu 94,8% aus cT1c- oder cT2a-Patienten bestand, vergleichbare Ergebnisse zu anderen Vorhersagemodellen liefern konnten [55]. Bei Patienten mit höheren cT-Stadien sollte dann allerdings die Bewertung mit anderen Modellen im Vordergrund stehen.

Das Abschneiden des erst 2015 von Winter et al. veröffentlichten Nomogramms aus Oldenburg wurde in der vorliegenden Arbeit mit besonderem Interesse verfolgt, da zum Einen bis zum jetzigen Zeitpunkt keine veröffentlichten Validierungen existieren und so das Oldenburg-Nomogramm schwer einzuschätzen war, zum Anderen wurde das Nomogramm als erstes Modell auf Basis einer Sentinelnode-Lymphadenektomie entwickelt, was beim vorliegenden Tübinger Patientenkollektiv ebenfalls der Fall war. Insofern bestand zu Beginn der Arbeit die Vermutung, dass auf Grund der identischen Operationstechnik das Oldenburger Vorhersagemodell besonders gut im Vergleich zu anderen Modellen abschneiden müsste. Winter et al. hatte mit 17,8% pN1-Patienten an einem 1296 Patienten umfassenden Studienkollektiv einen der höchsten Prozentsätze an LK-positiven Patienten für die Modellentwicklung zur Verfügung [23]. Dies kann als Vorteil gegenüber anderen Modellen gesehen werden.

Allerdings lag die operativ entfernte Lymphknotenanzahl mit einem medianen Wert von 10 (Spanne 7-13) unterhalb der von Briganti et al. [23], was unter Umständen einer der Gründe für das etwas schlechtere Abschneiden (AUC 0,788) sein kann. Dies ist aber auf die sentinelnode-basierte Lymphadenektomie zurückzuführen und die geringere Anzahl entnommener Lymphknoten ist eben auch der Vorteil dieser Operationstechnik gegenüber der extendierten Lymphadenektomie. Denn wie Winter et al. in den Veröffentlichungen von 2015 und 2011 zeigte, kann der sentinelnode-basierten Technik eine nahezu adäquate Staginggenauigkeit bei einer niedrigeren Komplikationsrate (je mehr Lymphknoten entfernt, desto höher) und einer geringeren Morbidität zugesprochen werden [22, 23].

Zudem zeigte sich beim direkten Vergleich aller Nomogramme an der identischen Patientenzahl (Tabelle 21), dass für das Oldenburger Nomogramm Patienten mit höheren cT-Stadien für einen guten AUC-Wert der ROC-Kurve wichtig sind (diese waren wegen der fehlenden Definition der Partin Tables weggefallen), bei diesen Patienten scheint Winter et al. folglich gute Vorhersagewerte zu liefern. Eine weitere Ursache für das beim Tübinger Patientenkollektiv schlechtere Abschneiden als das Briganti-Nomogramm können die in die Bewertung einfließenden Parameter darstellen. Neben PSA-Wert und Gleason Score wird hier nur noch das cT-Stadium zur Vorhersage genutzt, der Prozentsatz positiver Stenzen, der sich in der vorliegenden Arbeit hinter dem cT-Stadium als zweitwichtigster Parameter herausstellte, bleibt unberücksichtigt [23]. Insgesamt veröffentlichte Winter et al. also ein Nomogramm mit zufriedenstellenden AUC-Werten beim vorliegenden Tübinger Patientenkollektiv, welches ebenso sentinelnode-basiert lymphadenektomiert wurde. Das im Internet zur Verfügung stehende Berechnungstool zeichnet sich durch eine einfache und rasche Anwendbarkeit des Nomogramms im klinischen Alltag aus.

Nach genauerer Betrachtung der einzelnen klinischen Parameter und dem Vergleich der sieben bereits existierenden Vorhersagemodelle für einen möglichen positiven Lymphknotenbefall folgte nun die Entwicklung eines neuen Modells mittels logistischer Regression anhand des Tübinger Patientenkollektivs.

4.2.2 Erstellung des neuen Vorhersagemodells

Zunächst wurde die Korrelation der einzelnen vorhandenen klinischen Parameter mit einem Lymphknotenbefall anhand von ROC-Kurven überprüft, um so herauszufinden, welche Parameter in einem neu aufgestellten Modell berücksichtigt werden sollten. Hier zeigte sich, dass vor allem das cT-Stadium und der Prozentsatz positiver Befallener Stenzen signifikant mit einem LK-Befall korrelieren. Die gute Korrelation des cT-Stadiums kann unter Umständen damit erklärt werden, dass es bei dem analysierten Patientenkollektiv in 93,5% der Fälle durch eine Schnittbildgebung (83,6% erhielten ein MRT und 9,9% ein CT) bestimmt wurde und so eine höhere Übereinstimmung mit dem pathologischen T-Stadium erzielt werden konnte. Tabelle 25 zeigt, dass es nicht von Vorteil ist, den Gleason Score in primären und sekundären Gleason Grade aufzuschlüsseln, die AUC-Werte waren schlechter als beim Gleason Score alleine. Dass der PSA-Wert die geringste Korrelation aufweist, war durchaus zu erwarten, da die Höhe des PSA-Wertes nicht ausschließlich von dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms abhängt, sondern auch vom Alter des Mannes und vom Prostatavolumen. Außerdem kann der Wert auch bei einer Prostatahyperplasie, einer Prostatitis oder bei mechanischer Reizung (z.B. beim Fahrradfahren) erhöht im Blut vorkommen [3].

Das mittels binärer logistischer Regression entwickelte neue Tübinger Modell berücksichtigt lediglich die beiden stärksten Parameter und liefert hierbei mit einem AUC-Wert von 0,863 einen besseren Wert als das cT-Stadium alleine (AUC 0,819). Für die Anwendung muss lediglich das klinische T-Stadium in Werte von eins bis sieben (Tabelle 23) umgewandelt werden und aus dem Stanzbefund der Prozentsatz der positiven Stenzen an der Gesamtzahl der entnommenen Stenzen berechnet werden. Das cT-Stadium sollte möglichst MRT-basiert ermittelt worden sein. Nach dem Einsetzen dieser beiden Werte in die ermittelte Regressionsgleichung liefert diese Formel die errechnete Wahrscheinlichkeit für einen positiven Lymphknotenbefall. Die Gleichung ist für alle cT-Stadien und für Prozentsätze positiver Stenzen von 0%-100% gültig, was

durchaus bereits als Vorteil gegenüber anderen Vorhersagemodellen gewertet werden kann.

Im Vergleich mit dem am besten abgeschnittenen Modell, dem Briganti-Nomogramm, sind im Tübinger Modell lediglich die beiden wichtigsten Parameter berücksichtigt. Ansonsten können aber Parallelen zum Briganti-Nomogramm aufgezeigt werden, was auf ein aussagekräftiges Modell hinweisen könnte. Sowohl die Patientenzahl (Briganti 588 - Tübingen 425) als auch der Anteil an pN1-Patienten (Briganti 8,3% - Tübingen 6,1%) befinden sich in ähnlichen Bereichen [30], und Briganti et al. stellte hiermit ein Nomogramm mit guten Ergebnissen auf. Gleichfalls lag die bei der Lymphadenektomie, in der vorliegenden Arbeit ebenfalls sentinelnode-basiert durchgeführt, entnommene Lymphknotenanzahl (Tübingen: Median 13; Spanne 2-44) höher als beim Oldenburg-Nomogramm (Median 10; Spanne 7-13) [23]. Mit einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie wurde das Tübinger Patientenkollektiv auf identische Weise wie bei Winter et al. operiert, im Gegensatz hierzu operierte Briganti et al. mit Hilfe einer erweiterten Lymphadenektomie, wobei aber das Nomogramm auch bei den sentinelnode-operierten Tübinger Patienten ein gutes Testergebnis lieferte. Aus diesem Grund wurden diese beiden Nomogramme ausgewählt, um mit dem neuen Tübinger Modell mittels ROC-Kurven verglichen zu werden. Ob also das Tübinger Modell letztendlich in der Lage sein wird, einen Lymphknotenbefall ebenso zuverlässig wie das Briganti- oder das Oldenburg-Nomogramm vorherzusagen, wurde zunächst mit Hilfe einer durchgeführten internen Leave-One-Out-Kreuzvalidierung überprüft. Des Weiteren erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine Validierung im Vergleich zu Briganti et al. und Winter et al. anhand externer Patientendaten.

4.3 Validierung des neu erstellten Vorhersagemodells

Die nach der internen Leave-One-Out-Kreuzvalidierung errechnete ROC-Kurve lieferte eine AUC von 0,837. Damit schnitt das neue Tübinger Modell im Vergleich aller sieben angewandten Vorhersagemodelle am zweitbesten hinter dem Briganti-Nomogramm (AUC 0,853) ab. Folglich kann das Tübinger Modell mit einer AUC größer 0,8 ebenfalls als gutes Modell angesehen werden. Dass

das Tübinger Modell einen höheren AUC-Wert lieferte als die restlichen sechs Vorhersagemodelle, bestätigte die Wichtigkeit der beiden klinischen Parameter cT-Stadium und Prozentsatz positiver Stenzen, die ja, wie bereits erwähnt, die höchste Korrelation mit einem positiven Lymphknotenbefall zeigten. Der Vorteil des Tübinger Modells gegenüber Briganti et al. liegt darin, dass lediglich zwei klinische Parameter berücksichtigt werden und es aus diesem Grund weniger störanfällig ist bei fast gleichwertigem Ergebnis. Zudem ist es im klinischen Alltag schneller anzuwenden. Außerdem werden im Rahmen des Stagings immer mehr cT-Stadien MRT-basiert ermittelt und auch eine aus zwölf Stenzen bestehende Biopsie wird in den S3-Leitlinien als Standard empfohlen [16], womit eine leichte Bestimmung der im Tübinger Modell verwendeten Parameter ohne weiteren Aufwand möglich ist.

In der externen Validierung am Augsburger Patientenkollektiv konnten mehrere Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vom Tübinger Patientenkollektiv bestätigt werden. Auch in Augsburg wurde das klinische T-Stadium im Vergleich zum pT-Stadium unterschätzt, allerdings wurde hier zur Bestimmung eine digitalrektale Untersuchung und eine transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt, was die Upstagingquote von 75,4% teilweise erklären kann. Eine erweiterte Bildgebung mittels MRT oder CT fand bei den 414 Augsburger Patienten nicht statt oder wurde zur Ermittlung des cT-Stadiums nicht verwendet. Dadurch konnte das cT-Stadium nicht so differenziert bestimmt werden. Datenbankbedingt wurden lediglich drei Stadien unterschieden: das auf eine Prostataseite beschränkte Stadium cT2a/b (als cT2b gewertet), das auf beide Seiten ausgedehnte Stadium cT2c und das kapselüberschreitende Stadium cT3 (als cT3a gewertet). Es waren keine Patienten mit einem cT1c-Stadium vorhanden. Diese cT-Stadien hatten auch Einfluss auf die Risikogruppeneinteilung, da hier nur in intermediate-risk und high-risk unterschieden werden konnte. Aber auch bei diesem Kollektiv schnitt die Einteilung nach NCCN, was den LK-Befall betraf, besser ab als D'Amico et al. NCCN lieferte im ROC-Kurven-Vergleich eine AUC von 0,697, D'Amico et al. einen AUC-Wert von 0,668. Allerdings lag beim Augsburger Kollektiv der optimale Cutoff bei beiden Systemen bei bereits drei Intermediate-

risk-Kriterien im Gegensatz zu Tübingen, wo dies bei den High-risk-Patienten der Fall war. Dieser Unterschied lässt sich teilweise dadurch erklären, dass in Augsburg die cT-Stadien nicht MRT-basiert definiert und das cT2a/b-Stadium zusammengefasst wurde. Folglich war das Kollektiv nur auf drei klinische T-Stadien verteilt (cT2a/b, cT2c, cT3a).

Die Rate der pN1-Patienten lag mit 22,7% deutlich über der der Tübinger Patienten mit 6,1%. Deshalb schien das Augsburger Patientenkollektiv für eine Modellvalidierung bezüglich eines positiven Lymphknotenbefalls äußerst geeignet zu sein.

Alle drei beim Augsburger Patientenkollektiv angewandten Vorhersagemodelle Briganti, Oldenburg und Tübingen lieferten im ROC-Kurven-Vergleich vergleichbare AUC-Werte (Briganti 0,665, Oldenburg 0,667, Tübingen 0,637), allerdings lagen diese deutlich niedriger als beim Tübinger Patientenkollektiv. Beim Blick auf die AUC-Werte der einzelnen klinischen Parameter kann hierfür eine Erklärung gefunden werden. Während sich die AUC-Werte der beiden mit dem LK-Stadium schlecht korrelierenden Parameter PSA-Wert und Gleason Score im selben Bereich befanden (zwischen 0,644 und 0,688), wichen die AUC-Werte der beiden anderen Parameter gegenüber Tübingen deutlich ab. In Augsburg befanden sich das cT-Stadium (0,591) und der Prozentsatz positiver Stanzungen (0,634) unterhalb der beiden schlecht korrelierenden Parameter, in Tübingen deutlich darüber. In allen drei Modellen spielt das cT-Stadium eine essentielle Rolle und da in Augsburg kaum eine Korrelation mit dem LK-Stadium gezeigt werden konnte, erklärt dies auch, warum alle drei Modelle schlechtere AUC-Werte lieferten als in Tübingen. Somit scheint es für diese Vorhersagemodelle (Briganti, Oldenburg und Tübingen) wichtig zu sein, vor allem das klinische T-Stadium möglichst differenziert MRT-basiert zu bestimmen, um eine bessere Prädiktion des Lymphknotenstatus zu erreichen. Eine MRT-Bildgebung im Rahmen des Stagings bei Prostatakarzinompatienten scheint vor allem in Bezug auf das T-Staging Vorteile zu bringen (siehe Kapitel 4.1.1). Dies zeigte auch Penzkofer et al. in einer Veröffentlichung von 2014, in der vor allem die gute Möglichkeit, vom Karzinom betroffene Areale der Prostata und deren Ausbreitung mittels MRT zu detektieren, beschrieben wird [56].

Dass die Kernspinuntersuchung beim Prostatakarzinom eine immer größere Rolle spielt, zeigt zum Beispiel auch die Einführung eines standardisierten Prostata-MRT-Befundungsschemas (PI-RADS) der European Society of Urogenital Radiology von 2012. Hierbei soll die Qualität von Kernspinuntersuchungen beim Prostatakarzinom erhöht werden [57].

Sowohl die vorliegende Arbeit (siehe Kapitel 4.1.1) als auch Borley et al. in einer Veröffentlichung von 2003 kamen zu dem Ergebnis, dass eine MRT-Bildgebung jedoch nicht geeignet zu sein scheint, cN0-Patienten auf einen Lymphknotenbefall mittels MRT-Bildgebung zu untersuchen [51]. Allerdings muss hier zumindest im Falle des Tübinger Patientenkollektivs erwähnt werden, dass Patienten mit einem klinisch klaren LK-Befall (Lymphknoten tastbar oder im MRT extrem vergrößert), eine extendierte Lymphadenektomie erhielten und somit nicht Teil der vorliegenden Analyse waren. Diese Patienten wurden dann ja mittels MRT aber durchaus erkannt.

Das Ergebnis der Stanzbiopsie ist insgesamt gesehen ein Parameter, der von vielen Faktoren bei der Bestimmung abhängt und folglich sehr variabel zu sein scheint. Zunächst ist im klinischen Alltag die Stanzbiopsieanzahl unterschiedlich (Tübinger Kollektiv: Median 6, Spanne 2-12, Augsburger Kollektiv: Median 7, Spanne 1-34). Auch werden in der Regel die Stanzbiopsien von niedergelassenen Urologen entnommen und von externen Pathologiezentren beurteilt, was wiederum Unterschiede bedingen kann. Allerdings scheint dies bei den beiden Vorhersagemodellen, die den Stanzbefund berücksichtigen, Briganti et al. und das neue Tübinger Modell, keine so große Auswirkung zu haben (wie bei allen drei Modellen das cT-Stadium). Denn alle drei Vorhersagemodelle waren, die AUC betreffend, in Augsburg schlechter als in Tübingen und im Falle des Oldenburger Nomogramms spielte der Stanzbefund keine Rolle.

Bei den ROC-Analysen konnte für jedes Patientenkollektiv und jedes Vorhersagemodell ein optimaler Cutoff-Wert der LK-Befallswahrscheinlichkeit errechnet werden (Tabelle 19 und Tabelle 31). An diesem Grenzwert erreicht die Summe aus Spezifität und Sensitivität ihr Maximum. Somit eignet sich dieser Wert, das Patientenkollektiv in Patienten mit einem hohen ($>$ Cutoff-Wert) und einem niedrigen ($<$ Cutoff-Wert) LK-Befallsrisiko zu trennen. Nach mehreren Modellvalidie-

rungen an unterschiedlichen Patientenkollektiven sollte sich hier dann für jedes Vorhersagemodell ein Wahrscheinlichkeitswert herausstellen. Folglich hätte ein Patient mit einer errechneten LK-Befallswahrscheinlichkeit oberhalb dieses validierten Cutoff-Wertes ein hohes LK-Befallsrisiko und sollte zum Beispiel im Falle einer primären Radiatio eine Beckenbestrahlung erhalten. Bei Patienten unterhalb des Wertes wäre dann die LK-Befallswahrscheinlichkeit gering. Allerdings ist solch eine Cutoff-Anwendung erst nach ausreichend klinischer Erfahrung möglich, wie zum Beispiel der 15%-Wert bei der Roach-Formel [39]. Und auch hier existiert eine Veröffentlichung aus dem Jahre 2012 von Abdollah et al., in der gefordert wird, diesen Cutoff-Wert auf 6% abzusenken [58]. Die europäischen Leitlinien empfehlen eine Lymphadenektomie ab einem LK-Befallswahrscheinlichkeitswert größer als 5% beim Briganti-Nomogramm, beim mskcc-Calculator oder bei der Roach-Formel [20]. Beim Vergleich der errechneten Cutoff-Werte in Tübingen und in Augsburg stimmte lediglich der Briganti-Cutoff mit 15% überein. Beim Oldenburg-Nomogramm lag der Cutoff bei 29,5% und bei 10,7%, beim Tübinger Modell bei 6,5% und bei 3,1%. Um einen genauen Cutoff-Wert zu erhalten, müssen diese Modelle weiter an verschiedenen Patientenkollektiven validiert werden. Vor allem im Falle des Tübinger Modells wäre ein Kollektiv mit einer MRT-Bildgebung und einem höheren pN1-Patientenanteil dann wünschenswert.

Das neue Tübinger Modell sowie das Vorhersagemodell von Winter et al. aus Oldenburg lieferten aber sowohl am Tübinger als auch am Augsburger Patientenkollektiv ähnlich gute Ergebnisse wie das Briganti-Nomogramm, womit bestätigt werden konnte, dass Modelle auf der Grundlage einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie genauso aussagekräftig sind wie solche, die auf einer erweiterten Lymphknotenresektion beruhen. Wie bereits von Winter et al. beschrieben, kann also der sentinelnode-basierten Lymphadenektomie eine nahezu äquivalente Staginggenauigkeit bei geringerer Morbidität zur erweiterten Operationstechnik zugesprochen werden [23]. In einer weiteren Studie von 2011 zeigte Winter et al., dass die Komplikationen einer Lymphadenektomie von der Anzahl der entfernten Lymphknoten abhängen [22]. Allerdings empfeh-

len sowohl die europäischen als auch die S3-Leitlinien weiterhin eine extendierte Lymphadenektomie (außer bei Low-risk-Patienten) [16, 20].

Die von Schilling et al. analysierte Lage der Sentinel-Lymphknoten und der Lokalisation der befallenen Lymphknoten am Tübinger Patientenkollektiv bestätigt, dass eine allein auf die Fossa obturatoria beschränkte Lymphadenektomie bzw. eine Bestrahlung lediglich dieser Region bei einem hohen LK-Befallsrisiko nicht ausreichend wäre. Zwar befanden sich 48,4% der positiven Lymphknoten in der Fossa obturatoria, aber bei 28,6% der Patienten lagen die Lymphknotenmetastasen ausschließlich außerhalb der Fossa und wären bei einer Standard-Lymphadenektomie nicht erkannt worden. Die übrigen 51,6% der positiven Lymphknoten waren in der Iliakalregion (interna 33,9%, externa 11,3%, communis 6,4%) lokalisiert. Die Verteilung der Sentinel-Lymphknoten zeigte sich wie folgt: 41,2% Fossa obturatoria, 33,9% A. iliaca interna, 19,9% A. iliaca externa, 3,9% A. iliaca communis, 1% präsakral und 0,1% paraaortal. 12,5% der Patienten hatten Sentinel-Lymphknoten nur innerhalb und 13,4% nur außerhalb der Fossa obturatoria [28].

In Zukunft könnte aber die Sentinelnode-Technik in Kombination mit Vorhersagemodellen auch als Marker befallener Lymphknoten in der Strahlentherapie genutzt werden. Dadurch wäre es zunächst vor allem bei komorbiden Patienten möglich, auf eine Lymphadenektomie als Staging-Untersuchung oder eine pelvine Radiatio zu verzichten. Zusätzlich könnte man so auch mit Hilfe einer Sentinelnode-Markierung einzelne Lymphknoten mit in das Bestrahlungsfeld einbeziehen, wenn hierfür durch Vorhersagemodelle eine hohe LK-Befallswahrscheinlichkeit ermittelt wurde. Dass die Verwendung der Sentinelnode-Technik im Rahmen einer Strahlentherapie bereits Vorteile bringen kann, zeigte Müller et al. mit einer 2016 veröffentlichten Studie, in der mit Hilfe einer Sentinelnode-Markierung stattgefundenen intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) bei High-risk-Prostatakarzinompatienten gute klinische Ergebnisse (kein pelvines LK-Rezidiv nach fünf Jahren) erzielt werden konnten. In dieser Studie wurden sentinelnode-markierte Lymphknoten individuell in das Bestrahlungsfeld miteinbezogen. Hiermit wurde eine 5-Jahres-überlebensrate bei High-risk-Patienten von 84,4% erreicht [59].

Ob sich das neu entwickelte Tübinger Modell im klinischen Alltag zur Vorhersage eines Lymphknotenbefalls behaupten und gegenüber anderen Modellen bessere Ergebnisse liefern kann, müssen weitere Validierungen, am besten an Patientenkollektiven mit MRT-Bildgebung und höheren pN1-Anteilen, zeigen. Es kann aber durchaus bereits jetzt nach den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Validierungen als gutes Vorhersagemodell gewertet werden. Zudem sollte das neue Tübinger Modell bei weiteren positiven Validierungsergebnissen und regelmäßigem klinischen Gebrauch so weiterentwickelt werden, dass es im klinischen Alltag möglichst praktikabel angewendet werden kann, zum Beispiel im Rahmen eines möglichst einfach zu bedienenden Internettools.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 433 Prostatakarzinompatienten hinsichtlich eines positiven Lymphknotenbefalls nach sentinelnode-basierter Lymphadenektomie retrospektiv analysiert. Die Operationen fanden zwischen 2002 und 2009 am Universitätsklinikum Tübingen statt und in 27 Fällen konnte ein positiver Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Aus den Patientenakten wurden folgende Daten erhoben: initialer PSA-Wert, klinisches TNM-Stadium mit Hilfe von Bildgebungsbefunden, pathologisches TNM-Stadium der Lymphadenektomie und bei erfolgter Prostatektomie, Gleason Score aus dem histopathologischen Befund der Stanzbiopsie und ggf. aus der Untersuchung des Operationspräparates sowie der Prozentsatz der positiven Stanzen an der Gesamtstanzenzahl der Prostatastanzbiopsie. Die erhobenen klinischen Parameter wurden sowohl deskriptiv statistisch mittels Häufigkeitsverteilungen aufgearbeitet als auch in Bezug auf eine vorhandene Korrelation zu einem Lymphknotenbefall hin untersucht, zudem erfolgte eine Einteilung durch die Risikoklassifikationssysteme nach D'Amico et al. und nach NCCN und die Gegenüberstellung der beiden Systeme hinsichtlich der Vorhersage eines LK-Befalls. Des Weiteren wurden mit Hilfe der erhobenen klinischen Parameter sieben Vorhersagemodelle für einen positiven Lymphknotenbefall angewandt und mittels ROC-Kurven miteinander verglichen. Das eigentliche Ziel der vorliegenden Arbeit war die Aufstellung eines neuen Tübinger Vorhersagemodells anhand des Patientenkollektivs mittels binärer logistischer Regression und dessen Validierung.

Die Untersuchung der klinischen Parameter am Patientenkollektiv zeigte, dass das cT-Stadium neben dem Prozentsatz der positiven Stanzen die höchste Korrelation zum LK-Befall aufwies, obwohl es im Vergleich zum pT-Stadium tendenziell eher unterschätzt wurde. Bei der Betrachtung der beiden Risikoklassifikationssysteme mittels ROC-Kurven hinsichtlich eines LK-Befalls konnte dargestellt werden, dass die High-risk-Patienten bei der Einteilung nach NCCN eine bessere Kombination aus Sensitivität und Spezifität lieferten als bei der Einteilung nach D'Amico et al.. Im Rahmen des Vorhersagemodellvergleichs mittels ROC-Kurven schnitt das Briganti-Nomogramm mit einem AUC-Wert von 0,853 beim vorliegenden Patientenkollektiv am besten ab, was darauf zurückgeführt

werden kann, dass Briganti et al. als einziger die beiden in der vorliegenden Arbeit am stärksten mit dem LK-Befall korrelierenden klinischen Parameter, das cT-Stadium und den Prozentsatz positiver Stenzen, in sein Vorhersagemodell mit einbezieht. Insgesamt zeigten aber alle sieben angewandten Vorhersagemodelle unabhängig von der durchgeführten Lymphadenektomie-Operationstechnik akzeptable bis gute AUC-Werte der ROC-Kurven und hatten jeweils in ihrer klinischen Anwendung Vor- und Nachteile.

Das in der vorliegenden Arbeit mittels binärer logistischer Regression neu entwickelte Tübinger Vorhersagemodell berechnet die Wahrscheinlichkeit eines möglichen Lymphknotenbefalls lediglich aus den beiden am stärksten korrelierenden Parametern, dem cT-Stadium und dem Prozentsatz positiver Stenzen. Dabei sollte das cT-Stadium möglichst MRT-basiert definiert und der Prozentsatz positiver Stenzen aus einer Zwölfstanzenbiopsie bestimmt werden.

Im Rahmen einer internen und externen Validierung wurde das Tübinger Modell sowohl mit dem im Vergleich am besten abgeschnittenen Vorhersagemodell, dem Briganti-Nomogramm als auch mit dem Oldenburger Modell von Winter et al. verglichen, da letzteres ebenso wie das Tübinger Modell auf der Grundlage einer sentinelnode-basierten Lymphadenektomie entstanden war. Sowohl bei der internen Validierung mittels Leave-One-Out-Kreuzvalidierung als auch bei der externen Validierung an einem aus 414 Prostatakarzinompatienten bestehenden Patientenkollektiv der Urologischen Klinik in Augsburg lieferte das neu entwickelte Vorhersagemodell gleichwertige AUC-Werte gegenüber dem Briganti- und dem Oldenburg-Nomogramm.

Die neue Tübinger Formel war im ROC-Kurven-Vergleich besser als die Roach-Formel geeignet den Lymphknotenbefall vorherzusagen, wenn die Patienten eine Schnittbildgebung der Prostata zum T-Staging erhalten hatten (>80% mit MRT im Tübinger Patientenkollektiv). Daher kann die Tübinger Formel nun im klinischen Alltag neben der Roach-Formel vor allem bei diesem Patientengut die Vorhersage eines Lymphknotenbefalls verbessern. Allerdings sollte die Formel mit weiteren Patientenkollektiven, die eine MRT-Untersuchung bekommen, validiert und in eine möglichst praktikable Form für den klinischen Alltag gebracht werden.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=402 Patienten
- Abbildung 2: Up- und Downstaging Gleason Score bei n=399 Patienten
- Abbildung 3: Risikogruppeneinteilung prä- (n=426) und postoperativ (n=409)
- Abbildung 4: Darstellung eines Risikoklassenwechsels bei n=404 Patienten
- Abbildung 5: Grafische Darstellung der Mittelwerte der Vorhersagemodelle
- Abbildung 6: ROC-Kurven der einzelnen Vorhersagemodelle
- Abbildung 7: ROC-Kurven der Nomogramme im Vergleich
- Abbildung 8: Oberhalb des optimalen Cutoffs liegende Patientenanteile
- Abbildung 9: ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen
- Abbildung 10: ROC-Kurven der einzelnen klinischen Parameter
- Abbildung 11: Grafische Darstellung der Mittelwerte des neuen Modells
- Abbildung 12: ROC-Kurven der klinischen Parameter aus Augsburg
- Abbildung 13: ROC-Kurven der Risikoklasseneinteilungen aus Augsburg
- Abbildung 14: Augsburger ROC-Kurven der Vorhersagemodelle

7. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. 2010 [7]
Tabelle 2: Kriterien zur Einteilung des Gratings nach Gleason [3]
Tabelle 3: Risikogruppeneinteilung nach D'Amico et al. [13] und NCCN [14]
Tabelle 4: Charakteristika der analysierten Prostatakarzinompatienten
Tabelle 5: Übersicht der angewandten Vorhersagemodelle
Tabelle 6: T-Stadium-Häufigkeitsverteilung der n=433 Patienten
Tabelle 7: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=402 Patienten
Tabelle 8: T-Stadium-Häufigkeitsverteilung der n=27 LK-positiven Patienten
Tabelle 9: Up- und Downstaging T-Stadium bei n=19 LK-positiven Patienten
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des cN-Stadiums der 27 pN1-Patienten
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung Gleason Score bei n=433 Patienten
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung Gleason Score der n=27 pN1-Patienten
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung des initialen PSA-Wertes
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung präop. Risikogruppen bei n=426 Patienten
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung postop. Risikogruppen bei n=409 Patienten
Tabelle 16: Risikogruppenverteilung der 27 LK-positiven Patienten
Tabelle 17: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten bei n=433 Patienten
Tabelle 18: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten bei n=27 pN1-Patienten
Tabelle 19: ROC-Tabellen am optimalen Cutoff-Wert der LK-Befallswahrscheinlichkeit
Tabelle 20: Vergleich der Vorhersagemodelle (AUC und Youden-Index)
Tabelle 21: AUC der Vorhersagemodelle im direkten Vergleich
Tabelle 22: Vergleich der Risikoklasseneinteilungen
Tabelle 23: Umrechnung des cT-Stadiums
Tabelle 24: AUC-Werte der einzelnen klinischen Parameter
Tabelle 25: AUC-Werte Gleason Score, prim. und sek. Gleason Grade
Tabelle 26: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten des neuen Modells
Tabelle 27: Klinische Parameter des Augsburger Patientenkollektivs
Tabelle 28: AUC-Werte der klinischen Parameter aus Augsburg
Tabelle 29: AUC-Vergleich der klinischen Parameter Tübingen-Augsburg
Tabelle 30: AUC-Werte der Risikoklasseneinteilungen Augsburg (Aug)-Tübingen (Tü)
Tabelle 31: Augsburger AUC-Werte der Vorhersagemodelle

8. Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013. p. 88-91.*
2. Zeegers, M.P., Jellema, A., and Ostrer, H., *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis.* Cancer, 2003. 97(8): p. 1894-903.
3. Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., and Weidner, W., *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014: p. 219-62.
4. Hedinger, C.E. and Dhom, G., *Pathologie des männlichen Genitale: Hoden - Prostata - Samenblasen.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1991: p. 587.
5. Ganswindt, U., Schilling, D., Muller, A.C., Bares, R., Bartenstein, P., and Belka, C., *Distribution of prostate sentinel nodes: a SPECT-derived anatomic atlas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79(5): p. 1364-72.
6. Gademann, G., *Das Magdeburger Experiment - [DEGRO 2010] ; 16. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Magdeburg, 3. bis 6. Juni 2010 ; [Radioonkologie, Medizinische Physik, Strahlenbiologie].* Strahlentherapie und Onkologie; 186.2010, Sondernr. 1; München: Springer, Urban & Vogel, 2010: p. 63.
7. Wittekind, C. and Meyer, H.-J., *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* John Wiley & Sons, 2010: p. 229-33.
8. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., and Wesker, K., *Prometheus, Lernetlas der Anatomie, Innere Organe.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009: p. 292-335.
9. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L.M., and Kleijnen, J., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.* J Urol, 2006. 175(5): p. 1605-12.
10. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., and Stamey, T.A., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.* J Urol, 1989. 142(1): p. 71-4; discussion 74-5.
11. Freedland, S.J., Csathy, G.S., Dorey, F., and Aronson, W.J., *Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score.* J Urol, 2002. 167(2 Pt 1): p. 516-20.
12. Epstein, J.I., Allsbrook, W.C., Jr., Amin, M.B., and Egevad, L.L., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2005. 29(9): p. 1228-42.
13. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., and Wein, A., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. 280(11): p. 969-74.
14. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Prostate Cancer.* NCCN.org; Version 1.2015.
15. Rodrigues, G., Warde, P., Pickles, T., Crook, J., Brundage, M., Souhami, L., and Lukka, H., *Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review.* Can Urol Assoc J, 2012. 6(2): p. 121-7.
16. Wirth, M., Weißbach, L., and (DGU), D.G.f.U.e.V., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), 2014(Langversion 3.1): p. 47-60.
17. Studer, U.E., *Serie Prostatakarzinom: Bedeutung der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom.* Dtsch Arztebl International, 2004. 101(31-32): p. 2182-.

18. Bader, P., Burkhard, F.C., Markwalder, R., and Studer, U.E., *Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?* J Urol, 2002. 168(2): p. 514-8; discussion 518.
19. Wawroschek, F., Wagner, T., Hamm, M., Weckermann, D., Vogt, H., Markl, B., Gordijn, R., and Harzmann, R., *The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer.* Eur Urol, 2003. 43(2): p. 132-6; discussion 137.
20. Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., and Mottet, N., *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013.* Eur Urol, 2014. 65(1): p. 124-137.
21. Heidenreich, P., Vogt, H., Bachter, D., Büchels, H., Steinfeld, D., Wawroschek, F., Wengenmair, H., and Wagner, T., *Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung.* Dtsch Arztebl International, 2001. 98(9): p. 534-.
22. Winter, A., Vogt, C., Weckermann, D., and Wawroschek, F., *[Complications of pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer: different techniques in comparison and dependency on the number of removed lymph nodes].* Aktuelle Urol, 2011. 42(3): p. 179-83.
23. Winter, A., Kneib, T., Rohde, M., Henke, R.P., and Wawroschek, F., *First Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Involvement in Prostate Cancer Patients Undergoing Radioisotope Guided Sentinel Lymph Node Dissection.* Urol Int, 2015.
24. Augustin, H., Höttl, W., Schratte-Sehn, A., Remzi, M., and Pittrow, L., *Klinische Bedeutung von Normogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.* Journal für Urologie und Urogynäkologie (Ausgabe für Österreich), 2010. 17(2): p. 38-43.
25. Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Roehrborn, C.G., and Kattan, M.W., *An updated catalog of prostate cancer predictive tools.* Cancer, 2008. 113(11): p. 3075-99.
26. Lawton, C.A., DeSilvio, M., Roach, M., 3rd, Uhl, V., Kirsch, R., Seider, M., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S., Valicenti, R., Hahn, S., and Thomas, C.R., Jr., *An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69(3): p. 646-55.
27. Pommier, P., Chabaud, S., Lagrange, J.L., Richaud, P., Lesaunier, F., Le Prise, E., Wagner, J.P., Hay, M.H., Beckendorf, V., Suchaud, J.P., Pabot du Chatelard, P.M., Bernier, V., Voirin, N., Perol, D., and Carrie, C., *Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01.* J Clin Oncol, 2007. 25(34): p. 5366-73.
28. Schilling, D., Boekeler, U., Gakis, G., Schwentner, C., Corvin, S., Sotlar, K., Müller, A.C., Bares, R., and Stenzl, A., *Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer.* World J Urol, 2010. 28(6): p. 715-20.
29. Briganti, A., Chun, F.K., Salonia, A., Gallina, A., Farina, E., Da Pozzo, L.F., Rigatti, P., Montorsi, F., and Karakiewicz, P.I., *Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer.* BJU Int, 2006. 98(4): p. 788-93.
30. Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Sun, M., Freschi, M., Salonia, A., Karakiewicz, P.I., Rigatti, P., and Montorsi, F., *Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores.* Eur Urol, 2012. 61(3): p. 480-7.
31. Hansen, J., Rink, M., Bianchi, M., Kluth, L.A., Tian, Z., Ahyai, S.A., Shariat, S.F., Briganti, A., Steuber, T., Fisch, M., Graefen, M., Karakiewicz, P.I., and Chun, F.K., *External validation of the updated Briganti nomogram to predict lymph node invasion in prostate cancer patients undergoing extended lymph node dissection.* Prostate, 2013. 73(2): p. 211-8.
32. http://www.prostatakarzinomzentrum.info/vorhersagetool_fuer_lymphknotenmetastasen__nomogramm_.html. 08. Oktober 2015.

33. Eifler, J.B., Feng, Z., Lin, B.M., Partin, M.T., Humphreys, E.B., Han, M., Epstein, J.I., Walsh, P.C., Trock, B.J., and Partin, A.W., *An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011*. BJU Int, 2013. 111(1): p. 22-9.
34. Makarov, D.V., Trock, B.J., Humphreys, E.B., Mangold, L.A., Walsh, P.C., Epstein, J.I., and Partin, A.W., *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005*. Urology, 2007. 69(6): p. 1095-101.
35. Partin, A.W., Kattan, M.W., Subong, E.N., Walsh, P.C., Wojno, K.J., Oesterling, J.E., Scardino, P.T., and Pearson, J.D., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA, 1997. 277(18): p. 1445-51.
36. Partin, A.W., Mangold, L.A., Lamm, D.M., Walsh, P.C., Epstein, J.I., and Pearson, J.D., *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology, 2001. 58(6): p. 843-8.
37. <http://www.capcalculator.org/login.php>. 08. Oktober 2015.
38. <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. 08. Oktober 2015.
39. Roach, M., 3rd, Marquez, C., Yuo, H.S., Narayan, P., Coleman, L., Nseyo, U.O., Navvab, Z., and Carroll, P.R., *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28(1): p. 33-7.
40. Gancarczyk, K.J., Wu, H., McLeod, D.G., Kane, C., Kusuda, L., Lance, R., Herring, J., Foley, J., Baldwin, D., Bishoff, J.T., Soderdahl, D., and Moul, J.W., *Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms*. Urology, 2003. 61(3): p. 589-95.
41. Kattan, M.W., Yu, C., Salomon, L., Vora, K., Touijer, K., and Guillonneau, B., *Development and validation of preoperative nomogram for disease recurrence within 5 years after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer*. Urology, 2011. 77(2): p. 396-401.
42. <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op>. 23. August 2013.
43. Shariat, S.F., Kattan, M.W., Vickers, A.J., Karakiewicz, P.I., and Scardino, P.T., *CRITICAL REVIEW OF PROSTATE CANCER PREDICTIVE TOOLS*. Future oncology (London, England), 2009. 5(10): p. 1555-1584.
44. Cagiannos, I., Karakiewicz, P., Eastham, J.A., Ohori, M., Rabbani, F., Gerigk, C., Reuter, V., Graefen, M., Hammerer, P.G., Erbersdobler, A., Huland, H., Kupelian, P., Klein, E., Quinn, D.I., Henshall, S.M., Grygiel, J.J., Sutherland, R.L., Stricker, P.D., Morash, C.G., Scardino, P.T., and Kattan, M.W., *A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer*. J Urol, 2003. 170(5): p. 1798-803.
45. Janssen, J. and Laatz, W., *Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013: p. 717-20.
46. Fawcett, T., *ROC graphs: Notes and practical considerations for researchers*. Machine learning, 2004. 31: p. 1-38.
47. Schisterman, E.F., Perkins, N.J., Liu, A., and Bondell, H., *Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples*. Epidemiology, 2005. 16(1): p. 73-81.
48. Diaz-Bone, R. and Künemund, H., *Einführung in die binäre logistische Regression*. Mitteilungen aus dem Schwerpunktbereich Methodenlehre, 2003(56): p. 0886-0931.
49. Wollschläger, D., *Grundlagen der Datenanalyse mit R: eine anwendungsorientierte Einführung*. Springer-Verlag, 2015: p. 497-503.
50. Spahn, M., Joniau, S., Tombal, B., Bader, P., Frohneberg, D., Tizzani, A., Van Cangh, P., Van Poppel, H., and Gontero, P., *Radical prostatectomy in very high risk localized prostate cancer (PSA>20 ng/ml + cT3/T4 + biopsy Gleason score ≥ 8)*. Der Urologe, 2009. V 8.1: p. 107-8.
51. Borley, N.C., Fabrin, K., Sriprasad, S., Mondaini, N., Thompson, P.M., Muir, G.H., and Poulsen, J., *Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more*

- accurate staging in "high - risk" prostate cancer compared to MRI or CT. Scandinavian journal of urology and nephrology, 2003. 37(5): p. 382-386.*
52. Graefen, M., Augustin, H., Karakiewicz, P.I., Hammerer, P.G., Haese, A., Palisaar, J., Blonski, J., Fernandez, S., Erbersdobler, A., and Huland, H., *Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables.* Eur Urol, 2003. 43(1): p. 6-10; discussion 11.
 53. Augustin, H., Eggert, T., Wenske, S., Karakiewicz, P.I., Palisaar, J., Daghofer, F., Huland, H., and Graefen, M., *Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer.* J Urol, 2004. 171(1): p. 177-81.
 54. Graefen, M., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer - A multi-institutional update.* Aktuel Urol, 2004. 35(05): p. 377-378.
 55. Walz, J., Bladou, F., Rousseau, B., Laroche, J., Salem, N., Gravis, G., Briganti, A., Chun, F.K., Karakiewicz, P.I., and Fournier, G., *Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection.* Urology, 2012. 79(3): p. 546-51.
 56. Penzkofer, T. and Tempny-Afdhal, C.M., *Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective.* NMR Biomed, 2014. 27(1): p. 3-15.
 57. Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Rouviere, O., Logager, V., and Fütterer, J.J., *ESUR prostate MR guidelines 2012.* European Radiology, 2012. 22(4): p. 746-757.
 58. Abdollah, F., Cozzarini, C., Suardi, N., Gallina, A., Capitanio, U., Bianchi, M., Tutolo, M., Salonia, A., La Macchia, M., Di Muzio, N., Rigatti, P., Montorsi, F., and Briganti, A., *Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83(2): p. 624-9.
 59. Müller, A.-C., Eckert, F., Paulsen, F., Zips, D., Stenzl, A., Schilling, D., Alber, M., Bares, R., Martus, P., Weckermann, D., Belka, C., and Ganswindt, U., *Nodal Clearance Rate and Long-Term Efficacy of Individualized Sentinel Node-Based Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2016. 94(2): p. 263-271.

9. Anhang

9.1 LK-Befallswahrscheinlichkeiten der High-risk-Patienten

Gesamtzahl der high-risk-Patienten: D'Amico et al. n = 230, NCCN n = 100, very-high-risk NCCN n = 17, high-risk NCCN ohne very-high-risk n = 83

	HR-D'Amico	HR-NCCN	Very-HR-NCCN	HR-NCCN ohne v-HR
Briganti: n	222	93	13	80
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	18,8%	30,6%	46,2%	28,1%
SEM	1,23%	2,24%	6,75%	2,25%
Median	10,0%	20,0%	40,0%	20,0%
Maximum	90,0%	90,0%	90,0%	80,0%
Minimum	2,5%	2,5%	20,0%	2,5%
Oldenburg: n	228	98	16	82
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	31,6%	47,4%	61,3%	44,7%
SEM	1,49%	2,31%	5,90%	2,42%
Median	23,6%	49,5%	67,9%	37,7%
Maximum	88,1%	88,1%	88,1%	84,7%
Minimum	7,0%	12,9%	13,8%	12,9%
Partin 2001: n	159	39	0	39
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	13,2%	18,1%	-	18,1%
SEM	0,95%	2,17%	-	2,17%
Median	10,0%	13,0%	-	13,0%
Maximum	38,0%	38,0%	-	38,0%
Minimum	1,0%	3,0%	-	3,0%
Partin 2011: n	173	43	0	43
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	5,1%	8,1%	-	8,1%
SEM	0,43%	1,12%	-	1,12%
Median	3,0%	9,0%	-	9,0%
Maximum	24,0%	24,0%	-	24,0%
Minimum	0,0%	1,0%	-	1,0%

ANHANG

	HR-D'Amico	HR-NCCN	Very-HR-NCCN	HR-NCCN ohne v-HR
Roach: n	221	91	14	77
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	12,9%	15,3%	16,8%	15,0%
SEM	0,60%	1,09%	3,67%	1,12%
Median	12,7%	14,7%	12,7%	14,7%
Maximum	42,0%	42,0%	42,0%	38,7%
Minimum	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gancarczyk: n	228	99	17	82
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	5,8%	9,5%	12,8%	8,8%
SEM	0,41%	0,79%	2,47%	0,79%
Median	2,5%	8,0%	10,0%	7,5%
Maximum	32,0%	32,0%	32,0%	32,0%
Minimum	1,0%	2,0%	2,0%	2,0%
mkkcc-Calc.: n	223	94	14	80
LK-Befallswahrscheinlichkeit				
Mittelwert	8,0%	13,8%	23,9%	12,1%
SEM	0,53%	0,96%	3,40%	0,83%
Median	4,8%	11,5%	22,1%	11,0%
Maximum	54,7%	54,7%	54,7%	38,5%
Minimum	1,3%	3,5%	7,6%	3,5%

Tabelle A-1: Lymphknotenbefallswahrscheinlichkeiten der HR-Patienten

9.2 ROC-Tabellen

Briganti-Nomogramm: pN1 = 23 Patienten, pN0 = 393 Patienten, AUC = 0,853

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
1,5	1,000	1,000	0,000	0,000	23	0	393	0
6,3	1,000	0,659	0,341	0,341	23	134	259	0
15,0**	0,826	0,260	0,740	0,567*	19	291	102	4
25,0	0,609	0,117	0,883	0,492	14	347	46	9
35,0	0,522	0,074	0,926	0,448	12	364	29	11
45,0	0,391	0,056	0,944	0,335	9	371	22	14
55,0	0,261	0,031	0,969	0,230	6	381	12	17
65,0	0,174	0,018	0,982	0,156	4	386	7	19
75,0	0,043	0,010	0,990	0,033	1	389	4	22
85,0	0,043	0,000	1,000	0,043	1	393	0	22
91,0	0,000	0,000	1,000	0,000	0	393	0	23

*Tabelle A-2: ROC-Tabelle Briganti (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)*

ANHANG

Oldenburg-Nomogramm: $pN1 = 26$ Patienten, $pN0 = 400$ Patienten, $AUC = 0,788$

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
2,1	1,000	1,000	0,000	0,000	26	0	400	0
5,1	1,000	0,985	0,015	0,015	26	6	394	0
7,3	1,000	0,953	0,048	0,047	26	19	381	0
7,7	0,923	0,660	0,340	0,263	24	136	264	2
9,3	0,923	0,650	0,350	0,273	24	140	260	2
11,8	0,923	0,643	0,358	0,281	24	143	257	2
13,4	0,923	0,638	0,363	0,286	24	145	255	2
15,9	0,885	0,625	0,375	0,260	23	150	250	3
20,1	0,885	0,550	0,450	0,335	23	180	220	3
22,5	0,846	0,510	0,490	0,336	22	196	204	4
23,2	0,808	0,468	0,533	0,340	21	213	187	5
23,9	0,731	0,263	0,738	0,468	19	295	105	7
26,6	0,731	0,260	0,740	0,471	19	296	104	7
29,5**	0,731	0,258	0,743	0,473*	19	297	103	7
33,0	0,654	0,250	0,750	0,404	17	300	100	9
36,3	0,654	0,248	0,753	0,406	17	301	99	9
37,1	0,654	0,238	0,763	0,416	17	305	95	9
41,5	0,577	0,210	0,790	0,367	15	316	84	11
47,4	0,538	0,110	0,890	0,428	14	356	44	12
50,4	0,538	0,105	0,895	0,433	14	358	42	12
52,0	0,538	0,088	0,913	0,451	14	365	35	12
57,2	0,462	0,073	0,928	0,389	12	371	29	14
64,6	0,462	0,048	0,953	0,414	12	381	19	14
67,9	0,346	0,040	0,960	0,306	9	384	16	17
71,2	0,269	0,033	0,968	0,237	7	387	13	19
76,5	0,269	0,023	0,978	0,247	7	391	9	19
81,9	0,231	0,015	0,985	0,216	6	394	6	20
86,4	0,077	0,000	1,000	0,077	2	400	0	24
89,1	0,000	0,000	1,000	0,000	0	400	0	26

Tabelle A-3: ROC-Tabelle Oldenburg (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)

Partin-Tabellen 2001: pN1 = 10 Patienten, pN0 = 328 Patienten, AUC = 0,696

Grenzwerte (positiv, wenn ≥)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000	10	0	328	0
0,5	1,000	0,966	0,034	0,034	10	11	317	0
1,5	1,000	0,799	0,201	0,201	10	66	262	0
2,5	1,000	0,713	0,287	0,287	10	94	234	0
3,5	0,700	0,573	0,427	0,127	7	140	188	3
4,5	0,600	0,500	0,500	0,100	6	164	164	4
12,5	0,500	0,232	0,768	0,268	5	252	76	5
13,5	0,400	0,174	0,826	0,226	4	271	57	6
15,0	0,400	0,149	0,851	0,251	4	279	49	6
16,5	0,400	0,137	0,863	0,263	4	283	45	6
17,5	0,400	0,134	0,866	0,266	4	284	44	6
20,0	0,400	0,131	0,869	0,269	4	285	43	6
24,5	0,400	0,101	0,899	0,299	4	295	33	6
30,0	0,400	0,091	0,909	0,309	4	298	30	6
35,5**	0,400	0,037	0,963	0,363*	4	316	12	6
39,0	0,000	0,000	1,000	0,000	0	328	0	10

*Tabelle A-4: ROC-Tabelle Partin 2001 (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)*

Partin-Tabellen 2011: pN1 = 10 Patienten, pN0 = 352 Patienten, AUC = 0,664

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000	10	0	352	0
0,5	0,900	0,778	0,222	0,122	9	78	274	1
1,5	0,600	0,511	0,489	0,089	6	172	180	4
2,5	0,600	0,401	0,599	0,199	6	211	141	4
3,5	0,600	0,395	0,605	0,205	6	213	139	4
6,5	0,500	0,190	0,810	0,310	5	285	67	5
9,5**	0,500	0,108	0,892	0,392*	5	314	38	5
10,5	0,300	0,068	0,932	0,232	3	328	24	7
15,5	0,300	0,043	0,957	0,257	3	337	15	7
22,0	0,000	0,003	0,997	-0,003	0	351	1	10
25,0	0,000	0,000	1,000	0,000	0	352	0	10

*Tabelle A-5: ROC-Tabelle Partin 2011 (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)*

Roach-Formel: $pN1 = 23$ Patienten, $pN0 = 397$ Patienten, $AUC = 0,670$

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000	23	0	397	0
13,0	0,696	0,448	0,552	0,247	16	219	178	7
13,7	0,652	0,413	0,587	0,239	15	233	164	8
14,4	0,652	0,365	0,635	0,287	15	252	145	8
15,0**	0,652	0,317	0,683	0,335*	15	271	126	8
15,7	0,609	0,285	0,715	0,324	14	284	113	9
16,4	0,565	0,249	0,751	0,316	13	298	99	10
17,0	0,522	0,217	0,783	0,305	12	311	86	11
43,0	0,000	0,000	1,000	0,000	0	397	0	23

Tabelle A-6: ROC-Tabelle Roach (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)

Gancarczyk-Tabellen: pN1 = 26 Patienten, pN0 = 398 Patienten, AUC = 0,775

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
0,0	1,000	1,000	0,000	0,000	26	0	398	0
1,5	1,000	0,957	0,043	0,043	26	17	381	0
2,5	0,808	0,369	0,631	0,438	21	251	147	5
3,5	0,769	0,342	0,658	0,428	20	262	136	6
4,5**	0,769	0,264	0,736	0,505*	20	293	105	6
5,5	0,577	0,168	0,832	0,409	15	331	67	11
6,5	0,577	0,158	0,842	0,419	15	335	63	11
7,5	0,500	0,126	0,874	0,374	13	348	50	13
8,5	0,423	0,126	0,874	0,297	11	348	50	15
9,5	0,269	0,075	0,925	0,194	7	368	30	19
11,5	0,231	0,063	0,937	0,168	6	373	25	20
13,5	0,231	0,043	0,957	0,188	6	381	17	20
16,0	0,192	0,025	0,975	0,167	5	388	10	21
20,5	0,115	0,018	0,982	0,098	3	391	7	23
27,5	0,115	0,008	0,992	0,108	3	395	3	23
33,0	0,000	0,000	1,000	0,000	0	398	0	26

Tabelle A-7: ROC-Tabelle Gancarczyk (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)

mskcc-Calculator: pN1 = 23 Patienten, pN0 = 393 Patienten, AUC = 0,811

Grenzwerte (positiv, wenn \geq)	Sensi- tivität	1 - Spezifi- tät	Spezifi- tät	Sens. + Spez. - 1	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
0,0	1,000	1,000	0,000	0,000	23	0	393	0
7,2	0,696	0,204	0,796	0,492	16	313	80	7
7,3	0,696	0,196	0,804	0,500	16	316	77	7
7,4	0,696	0,193	0,807	0,502	16	317	76	7
7,6**	0,696	0,188	0,812	0,507*	16	319	74	7
7,7	0,652	0,183	0,817	0,469	15	321	72	8
7,8	0,652	0,181	0,819	0,472	15	322	71	8
8,0	0,652	0,176	0,824	0,477	15	324	69	8
55,7	0,000	0,000	1,000	0,000	0	393	0	23

*Tabelle A-8: ROC-Tabelle mskcc-Calc. (*Youden-Index, **optimaler Cutoff-Wert)*

9.3 Cutoff-Werte-Vergleich

Vergleich der ober- und unterhalb des errechneten optimalen Cutoff-Wertes liegenden Patienten innerhalb des gesamten Patientenkollektivs, der LK-positiven Patienten sowie innerhalb der high-risk Risikogruppen nach D'Amico et al. und nach NCCN:

	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gancar- czyk	mskcc- Calc.
Cutoff	15,0	29,5	35,5	9,5	15,0	4,5	7,6
pN1	23	26	10	10	23	26	23
pN0	393	400	328	352	397	398	393
n = 433 Patienten							
fehlend	17	7	96	71	13	9	17
≥ Cutoff	121	122	16	43	141	125	90
%	29,1%	28,6%	4,7%	11,9%	33,6%	29,5%	21,6%
< Cutoff	295	304	322	319	279	299	326
%	70,9%	71,4%	95,3%	88,1%	66,4%	70,5%	78,4%
LK-positive Patienten n = 27							
fehlend	4	1	17	17	4	1	4
≥	19	19	4	5	15	20	16
% (pN1)	82,6%	73,1%	40,0%	50,0%	65,2%	76,9%	69,6%
% von ≥ Cutoff	15,7%	15,6%	25,0%	11,6%	10,6%	16,0%	17,8%
<	4	7	6	5	8	6	7
% (pN1)	17,4%	26,9%	60,0%	50,0%	34,8%	23,1%	30,4%
% von < Cutoff	1,4%	2,3%	1,9%	1,6%	2,9%	2,0%	2,1%

ANHANG

	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gancar- czyk	mskcc- Calc.
Cutoff	15,0	29,5	35,5	9,5	15,0	4,5	7,6
High-risk Patienten nach D'Amico et al. n = 22 pN1- von n = 230 Patienten							
fehlend	8	2	71	57	9	2	7
≥ Cutoff	94	91	15	30	83	104	77
%	42,3%	39,9%	9,4%	17,3%	37,6%	45,6%	34,5%
< Cutoff	128	137	144	143	138	124	146
%	57,7%	60,1%	90,6%	82,7%	62,4%	54,4%	65,5%
pN1	18	21	8	8	18	21	18
fehlende pN1	4	1	14	14	4	1	4
pN0	204	207	151	165	203	207	205
≥	14	15	3	3	13	17	13
% (pN1)	77,8%	71,4%	37,5%	37,5%	72,2%	81,0%	72,2%
% von ≥ Cutoff	14,9%	16,5%	20,0%	10,0%	15,7%	16,3%	16,9%
<	4	6	5	5	5	4	5
% (pN1)	22,2%	28,6%	62,5%	62,5%	27,8%	19,0%	27,8%
% von < Cutoff	3,1%	4,4%	3,5%	3,5%	3,6%	3,2%	3,4%
High-risk Patienten nach NCCN n = 18 pN1- von n = 100 Patienten							
fehlend	7	2	61	57	9	1	6
≥ Cutoff	67	71	8	16	44	73	71
%	72,0%	72,4%	20,5%	37,2%	48,4%	73,7%	75,5%
< Cutoff	26	27	31	27	47	26	23
%	28,0%	27,6%	79,5%	62,8%	51,6%	26,3%	24,5%
pN1	14	17	4	4	14	17	14
fehlende pN1	4	1	14	14	4	1	4
pN0	79	81	35	39	77	82	80
≥	13	15	3	3	10	14	13
% (pN1)	92,9%	88,2%	75,0%	75,0%	71,4%	82,4%	92,9%
% von ≥ Cutoff	19,4%	21,1%	37,5%	18,8%	22,7%	19,2%	18,3%
<	1	2	1	1	4	3	1
% (pN1)	7,1%	11,8%	25,0%	25,0%	28,6%	17,6%	7,1%
% von < Cutoff	3,8%	7,4%	3,2%	3,7%	8,5%	11,5%	4,3%

ANHANG

	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gancar- czyk	mskcc- Calc.
Cutoff	15,0	29,5	35,5	9,5	15,0	4,5	7,6
Very-high-risk Patienten nach NCCN n = 5 pN1- von n = 17 Patienten							
fehlend	4	1	17	17	3	0	3
≥ Cutoff	12	15	-	-	6	13	14
%	92,3%	93,8%	-	-	42,9%	76,5%	100,0%
< Cutoff	1	1	-	-	8	4	0
%	7,7%	6,3%	-	-	57,1%	23,5%	0,0%
pN1	3	5	-	-	3	5	3
fehlende pN1	2	0	-	-	2	0	2
pN0	10	11	-	-	11	12	11
≥	3	4	-	-	2	4	3
% (pN1)	100,0%	80,0%	-	-	66,7%	80,0%	100,0%
% von ≥ Cutoff	25,0%	26,7%	-	-	33,3%	30,8%	21,4%
<	0	1	-	-	1	1	0
% (pN1)	0,0%	20,0%	-	-	33,3%	20,0%	0,0%
% von < Cutoff	0,0%	100,0%	-	-	12,5%	25,0%	0,0%

ANHANG

	Briganti	Oldenburg	Partin 2001	Partin 2011	Roach	Gancar- czyk	mskcc- Calc.
Cutoff	15,0	29,5	35,5	9,5	15,0	4,5	7,6
High-risk ohne very-high-risk Patienten nach NCCN n = 13 pN1- von n = 83 Patienten							
fehlend	3	1	44	40	6	1	3
≥ Cutoff	54	56	8	16	38	60	57
%	67,5%	68,3%	20,5%	37,2%	49,4%	73,2%	71,3%
< Cutoff	26	26	31	27	39	22	23
%	32,5%	31,7%	79,5%	62,8%	50,6%	26,8%	28,8%
pN1	11	12	4	4	11	12	11
fehlende pN1	2	1	9	9	2	1	2
pN0	69	70	35	39	66	70	69
≥	10	11	3	3	8	10	10
% (pN1)	90,9%	91,7%	75,0%	75,0%	72,7%	83,3%	90,9%
% von ≥ Cutoff	18,5%	19,6%	37,5%	18,8%	21,1%	16,7%	17,5%
<	1	1	1	1	3	2	1
% (pN1)	9,1%	8,3%	25,0%	25,0%	27,3%	16,7%	9,1%
% von < Cutoff	3,8%	3,8%	3,2%	3,7%	7,7%	9,1%	4,3%

Tabelle A-9: Ober- und unterhalb des optimalen Cutoffs liegende Patienten

10. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Radioonkologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von **PD Dr. med. Arndt-Christian Müller** durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch **PD Dr. med. Arndt-Christian Müller** (Oberarzt Radioonkologie UKT, ärztlicher Leiter MVZ) in Zusammenarbeit mit **Prof. Dr. med. Daniel Zips** (Ärztlicher Direktor Radioonkologie UKT), **Prof. Dr. med. David Schilling** (Oberarzt Urologie UKT, seit Juni 2015 Direktor der Klinik für Urologie am ISAR Klinikum München) und **Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl** (Ärztlicher Direktor Urologie UKT). Die externe Modellvalidierung erfolgte in Zusammenarbeit mit **Prof. Dr. med. Dorothea Weckermann** (Ärztliche Leitung der Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg).

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung und nach Anleitung durch **Prof. Dr. Peter Martus** (Direktor Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie) durch mich, im Falle der Leave-One-Out-Kreuzvalidierung durch **Prof. Dr. Martus** selbst. Die Kaplan-Meier-Kurve wurde durch **PD Dr. Arndt-Christian Müller** erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch **PD Dr. Arndt-Christian Müller** verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 08. November 2016

Alexandra Ernst

11. Danksagung

Allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich sehr herzlich danken:

- **PD Dr. Arndt-Christian Müller** für die Überlassung des Themas der Promotionsarbeit, für seine sehr gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung, seine ständige Ansprechbarkeit, seine Geduld und die Hilfe bei der Lösung meiner Fragen und Probleme.
- **Prof. Dr. Daniel Zips** für die Möglichkeit, meine Dissertation innerhalb der Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen anzufertigen.
- **Prof. Dr. David Schilling, Prof. Dr. Arnulf Stenzl und Prof. Dr. Dorothea Weckermann** für die Überlassung der Patientendaten.
- **Prof. Dr. Peter Martus** für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.
- **Silke Theden** für die große Hilfe bei der Datenerhebung, die Möglichkeit an dieser Promotionsarbeit im Studienzimmer zu arbeiten und die dabei entstandenen hilfreichen Gespräche.
- **Dr. Jörg Hennenlotter und Julian Heinkele** ebenfalls für die Hilfe bei der Datenerhebung.
- Meinen **Eltern**, die mir zwei Studien ermöglichten und mich während meiner kompletten Studienzzeit immer unterstützten sowie bei meiner Schwester **Larissa** und meinen **Freunden**, die mir immer den notwendigen Ausgleich zur Uni schafften und mich durch alle Höhen und Tiefen der Studienzzeit begleiteten.