

Das Anwenden von Nomogrammen zur Vorhersage des pathologischen Stadiums und des Behandlungsergebnisses bei Prostatakrebspatienten¹

von Glenn Tisman, M.D.

*übersetzt mit freundlicher Genehmigung des Prostate Cancer Research Institute²
von Ralf-Rainer Damm, März 2006
Das Korrekturlesen übernahm Jürg van Wijnkoop*

VIELE MALE, SEIT ICH ALS ONKOLOGE PRAKTIKIERE, BIN ICH MIR WIE EIN SCHIEDSRICHTER beim Disput zwischen dem urologischen Chirurgen und dem Radiologen vorgekommen, wenn sie um den ersten Platz beim Behandeln eines Prostatakrebspatienten wetteifern. Oft sehe ich diese Patienten wegen einer zweiten und manchmal einer dritten Meinung bezüglich einer Behandlungsempfehlung wieder. Diese Patienten sind im Allgemeinen hinsichtlich der Wahl der besten Behandlung verwirrt, denn oft ist ihnen Rat von Fachärzten gegeben worden, und es erstaunt sie, dass diese von vernünftigen und ehrenwerten Ärzten gegebenen Empfehlungen einander widersprechen und sogar diametral gegensätzlich sein können.

Ich will nicht so tun, als sei ich ein Alleswisser, und mein Gedächtnis für statistische Ergebnisse ist bei weitem nicht perfekt. Trotzdem habe ich eine Lösung gefunden, die mir hilft, Patienten einen objektiven Rat bezüglich ihrer Behandlung zu geben, der auf akademischen klinischen Studien beruht. Es hat sich gezeigt, dass die Treffgenauigkeit von Nomogrammen ärztliches Fachwissen bei weitem übertrifft, das sich oft eher auf ärztliche Befangenheit und weniger auf objektive Parameter begründet. Ich will nicht unterstellen, dass ärztliches Fachwissen wertlos sei. Ärzte führen medizinisches und wissenschaftliches Fachwissen plus praktischen Rat ins Feld, was helfen kann, medizinische, soziale und ökonomische Realitäten mit einzubeziehen, die von den Patienten in Betracht gezogen werden müssen, während sie verschiedene Therapien über sich ergehen lassen. Aber Nomogramme können ein wertvolles Werkzeug sein.

Definierte Nomogramme

Die meisten in der klinischen Medizin verwendeten Nomogramme sind lineare graphische Darstellungen, in denen der Benutzer lotrechte Linien zu anderen, mit einer Skala versehenen, Linien zu ziehen hat. Der Schnittpunkt ergibt ein numerisches Resultat. Dieses Verfahren führt im Grunde eine bestimmte mathematische Berechnung aus (ähnlich, wie man früher mit dem Rechenschieber gearbeitet hat). Der Schnitt-

punkt stellt die Lösung einer statistischen Funktion in einem Vorhersagemodell dar, welches das Ergebnis einer klinischen Studie ist. Die mit dem Verbinden der Linien gelöste statistische Gleichung ist häufig eine Regressionsgleichung, das heißt eine Multivariat-Analyse oder logistische Regression, die eine mathematische Näherung für eine Vorhersage ist. Mit dem Verwenden eines Nomogramms benötigt der Benutzer zum Lösen einer komplexen Gleichung keinen Rechner oder Computer mehr.

Ich bevorzuge das Nomogramm als Vorhersagewerkzeug für die sogenannte gruppierte Analyse, mit der versucht wird, einen Patienten in eine genau definierte Gruppe von Patienten mit ähnlichen, aber nicht exakt identischen Krankheitsmerkmalen einzufügen. Die Gruppen haben oft überlappende klinische Parameter. Ein Beispiel für eine gruppierte Analyse ist das Zusammenfassen von Patienten mit hohen PSA-Werten, hohen Gleason-Summen und fortgeschrittenem klinischen Stadium als Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs. Das Problem mit solchen Gruppierungen ist, dass manche Patienten, die in eine Gruppe mit schlechter Prognose aufgenommen wurden, nur ein oder zwei schlechte prognostische Merkmale haben können. Bei solchen Patienten ist ein besseren Verlauf zu erwarten als bei Patienten mit allen drei schlechten prognostischen Merkmalen.

Die gruppierte Analyse berücksichtigt kein fortlaufendes Überprüfen einer Variablen. Methoden für die Vorhersage von Ergebnissen unter Verwendung prognostischer Gruppierungen sind immer weniger genau als die Analyse mittels Nomogrammen, weil das Verwenden von Nomogrammen das fortlaufende Quantifizieren jeder einzelnen krankheitsbezogenen Variablen gestattet. Zum Beispiel ist das PSA in einem Nomogramm als eine beliebige Zahl zwischen eins und unendlich gewichtet, statt PSA 1-10 = Gewichtung 1 oder PSA 11-20 = Gewichtung 2 oder PSA 21-30 = Gewichtung 3 usw. wie in einer gruppierten Analyse.

Eine Recherche in der medizinischen Literatur ergibt viele nützliche Nomogramme für die Vorhersage von Behandlungsergebnissen bei Prostatakrebs. Jetzt bekommen wir eine klarere Vorstellung davon, wie Nomogramme beim Vorliegen

1 Using Nomograms to Predict Pathological Stage and Treatment Outcome for Patients with Prostate Cancer aus: PCRI *Insights*, Vol. 8, No. 4, Nov. 2005

2 Prostate Cancer Research Institute (PCRI) · 5777 West Century Boulevard, Suite 800 · Los Angeles, CA 90045, USA

unterschiedlicher klinischer Szenarien zur Analyse benutzt werden können. Ich hoffe, dass sie für Patienten und möglicherweise deren Ärzte von Wert sein werden, da sie sich beide um den Behandlungsplan bemühen, der am besten auf die individuelle Situation zugeschnitten ist.

Dieser Artikel beschreibt acht verschiedene Situationsszenarien, denen sich Prostatakrebspatienten häufig gegenübersehen:

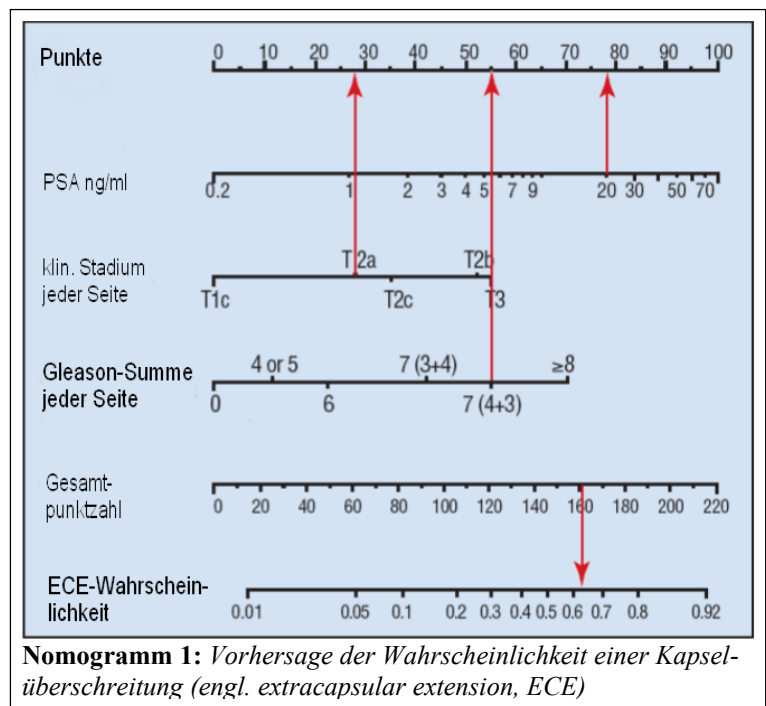
1. Die Wahrscheinlichkeit einer extrakapsulären Ausbreitung,
2. die Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls,
3. die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls durch den Tumor,
4. die Wahrscheinlichkeit eines latenten oder indolenten³ Tumors von geringer biologischer Aggressivität,
5. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen fünf Jahre nach einer 3D-konformalen externen Bestrahlung,
6. die Wahrscheinlichkeit für Erkrankungsfreiheit fünf Jahre nach einer Brachytherapie,
7. die Wahrscheinlichkeit eines medianen Überlebens bei kastrierten refraktären Patienten,
8. die Wahrscheinlichkeit für ein abnormales Skelettszintigramm

Die Wahrscheinlichkeit einer Kapselüberschreitung

Nomogramm 1 wurde von Ohori et al. konstruiert. Es unternimmt den Versuch, anhand der klinischen Eigenschaften des Krebses an Gewebeprobe nach einer Radikalen Prostatektomie (RP) die seitenspezifische Wahrscheinlichkeit einer extrakapsulären Tumorausbreitung [engl. extracapsular tumor extension (ECE)] vorherzusagen. Obwohl eine extrakapsuläre Ausbreitung keine Kontraindikation für das chirurgische Entfernen der Drüse oder eine Bestrahlung ist, sind Tumore, die die Kapsel der Prostata durchbrechen, in einem beträchtlichen Maß mit einer höheren Rezidivrate assoziiert.

Die Studiengruppe bestand aus 763 Patienten mit Prostatakrebs in den klinischen Stadien T2c-T3, die durch systematische Nadelbiopsie diagnostiziert und daraufhin mit Radikaler Prostatektomie behandelt worden waren. Mit ECE verbundene Variablen waren das klinische T-Stadium, die höchste Gleason-Summe in irgendeiner Stanzprobe, der prozentuale Anteil positiver Stanzungen, der prozentuale Krebsanteil in den Stanzungen jeder Seite und das PSA.

Ohori entwarf auf der Grundlage der logistischen Regressionsanalyse Nomogramme zur Vorhersage der seitenspezifischen ECE-Wahrscheinlichkeit und überprüfte sie intern. Insgesamt hatten 30 % der Patienten und 17 % von 1.526 Prostatalappen (links oder rechts) ECE. Die resultierenden Nomogramme wurden intern überprüft und hatten eine hervorragende Genauigkeit. Ohori zog daraus den Schluss, dass klinische Standardeigenschaften von Prostatakrebs in jedem Lappen



Nomogramm 1: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer Kapselüberschreitung (engl. extracapsular extension, ECE)

(PSA, tastbare Verhärtung und die Gleason-Summe anhand der Biopsie) zur Vorhersage der ECE-Wahrscheinlichkeit in RP-Gewebeprobe verwendet werden könnten. Er war der Meinung, dass das Vorhersage-Nomogramm 1 hinreichend genau für die Anwendung in der klinischen Praxis ist.

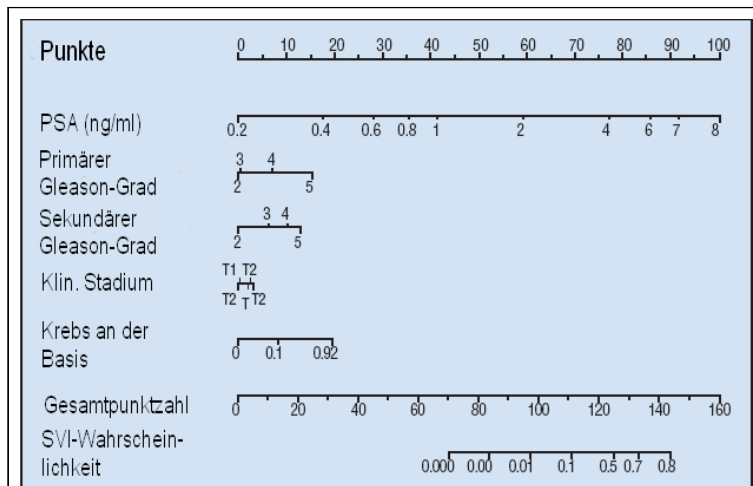
Das nachfolgende Szenario 1 veranschaulicht, wie das Nomogramm 1 anzuwenden ist (folgen Sie den Pfeilen, die die Punktezahl für jeden Parameter/jede Variable anzeigen), um die Wahrscheinlichkeit für extrakapsuläre Ausbreitung zu berechnen.

Fallszenario 1: Beim Benutzen von Nomogramm 1 ergibt sich für einen Patienten mit einem klinischen Stadium T2a (28 Punkte) mit einem Tumor im linken Lappen mit einer Gleason-Summe = 4+3 linksseitig (55 Punkte) und einem PSA von 20 ng/ml (= 78 Punkte) eine Gesamtpunktzahl von 161. **Gemäß Nomogramm 1 hat dieser Patient eine vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für eine extrakapsuläre Tumorausbreitung durch den linken Prostatalappen von 64 %.**

Die Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls

Koh et al. [2] legten das Nomogramm 2 vor, das sie dazu benutzten, das Risiko für einen Samenblasenbefall [engl. seminal vesicle involvement (SVI)] vorherzusagen. Patienten, bei denen der Tumor die Samenblasen befallen hat, werden wegen des hohen Risikos auf eine Metastasierung von den meisten urologischen Chirurgen als inoperabel betrachtet, und sie werden deshalb besser auf andere Weise behandelt. Koh analysierte eine retrospektive Kohorte von 763 Patienten mit Prostatakrebs in den klinischen Stadien T1c bis T3, die durch systematische Biopsie diagnostiziert und mit Radikaler Prostatektomie behandelt worden waren. Die Forscher zeichneten die Lage jeder Stanzprobe auf und maßen die Länge des Krebses und die Länge jeder Stanzprobe. Unter Zuhilfenahme der

3 träge, langsam wachsend (Anm. d. Übers.)



Nomogramm 2: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls (engl. seminal vesicle involvement, SVI)

logistischen Regressionsanalyse konstruierten sie ein Nomogramm zur Vorhersage eines SVI und erprobten es intern.

Insgesamt 60 Patienten (7,9 %) hatten SVI. In Stanzproben aus der Prostatabasis lag bei 437 Patienten Krebs vor, von denen 12,8 % SVI hatten, verglichen mit nur 1,2 % von den 326 ohne Krebs in der Basis. Keiner der 275 Patienten mit einem PSA < 10 ng/ml und keinem Krebs in der Basis hatte SVI. In einer multivariaten Analyse waren das Serum-PSA ($p < 0,0005$), der primäre Gleason-Grad ($p < 0,028$) und der prozentuale Anteil von Krebs an der Basis ($p < 0,005$) die einzigen signifikanten Vorhersagefaktoren für SVI. Die Vorhersagegenauigkeit eines Standardmodells, das nur das Stadium, den Grad und das PSA umfasste, wurde durch Hinzunahme von Krebs in der Basis maximal erhöht ($p < 0,0013$). Ein Nomogramm, das diese Variable mit einschloss, erbrachte SVI-Wahrscheinlichkeiten, die bei 68 % der Fälle um weniger als 10 % vom Standardmodell abwichen.

Entsprechend zogen Koh et al. die Schlussfolgerung, dass das Vorliegen und die Menge von Krebs bei systematischen Nadelbiopsien aus der Basis der Prostata das Vorliegen von SVI nachhaltig vorhersagt.

Fallszenario 2: Wir wollen Nomogramm 2 verwenden und dort die Daten eines Patienten eingeben, der sich mit einem PSA von 6 ng/ml (85 Punkte, hergeleitet durch Ziehen einer senkrechten Linie von der PSA-Linie beim Wert 6 hoch zur Punktzahllinie (der Schnittpunkt ergibt den Wert 85). Der Patient hat ferner einen T2a-Tumor (0 Punkte), einen primären Gleason-Grad 4 (7 Punkte), einen sekundären Gleason-Grad 3 (6 Punkte) und 50 % Krebs in den Biopsiestanzproben aus der Basis (30 Punkte). Die Gesamtpunktzahl beträgt 128. Eine Senkrechte von der Linie mit der Gesamtpunktzahl kreuzt die Linie mit der SVI-Wahrscheinlichkeit bei 0,6 oder einem Wert von 60 %. Bei diesem Patienten läge also ein sechzigprozentiges Risiko auf SVI vor. Hätte der Patient dagegen einen T2a-Tumor mit einem primären Gleason-Grad = 3 (null Punkte), einem sekundären Gleason-Grad 3 (5 Punkte), ein PSA von 4 (77 Punkte) und keine tumorpositiven Stenzen aus der Basis (null

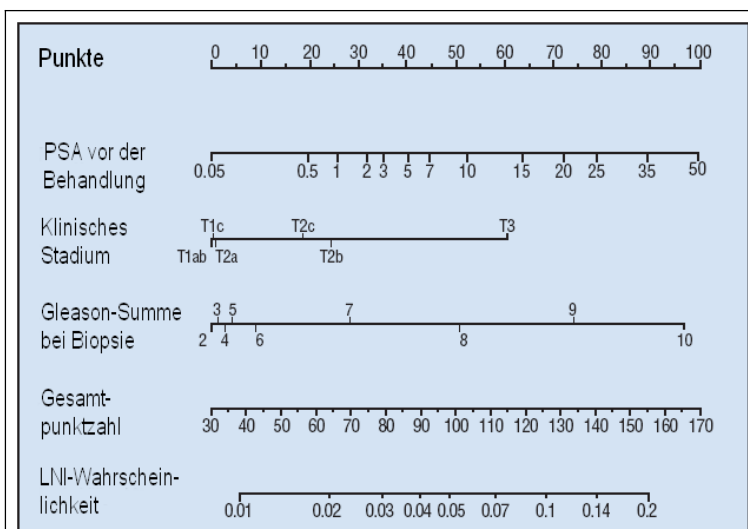
Punkte) gehabt (Gesamtpunktzahl = 82), dann würde Nomogramm 2 ein Risiko von null Prozent für Samenblasenbefall vorhersagen. Patienten, bei denen der Tumor die Samenblasen befallen hat, erleiden häufig ein Rezidiv mit extraprostatatischen Metastasen.

Vorhersage von Lymphknotenbefall

Caggiano et al [3] entwickelten Nomogramme für die präoperative Vorhersage von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs. Ihre Studie war eine retrospektive nichtrandomisierte Analyse von 7.014 Patienten, die zwischen 1985 und 200 an sechs Instituten mit radikaler Prostatektomie (RP) behandelt worden waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Vorgeschichte mit präoperativer Androgenablationstherapie, Salvage-RP oder ein PSA von mehr als 50 ng/ml vor Beginn der Behandlung gehabt hatten. Am Ende wurden 5.510 Patienten in die Studie aufgenommen, für die vollständige klinische und pathologische Informationen vorlagen. Lymphknotenmetastasen lagen bei 206 Patienten (3,7 %) vor.

Die präoperativen Vorhersagefaktoren für Lymphknotenmetastasen bestanden aus dem PSA-Wert vor der Behandlung, dem klinischen Stadium (nach dem TNM-Klassifikationsschema von 1992) und der Gleason-Summe nach Biopsie. Diese Vorhersagefaktoren wurden in Nomogrammen auf der Basis der logistischen Regressionsanalyse angewendet, um die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen vorherzusagen.

Das PSA vor Beginn der Behandlung, die Gleason-Summe nach Biopsie, das klinische Stadium und die Klinik stellten Vorhersagefaktoren für den Lymphknotenstatus dar ($p < 0,001$). **Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Krankheit nicht haben wird, wenn es auf alle Patienten mit negativem Ergebnis beschränkt wurde, betrug 99 %, wenn die Ergebnisse aus dem Nomogramm ein Risiko von 3 % oder weniger für positive Lymphknoten vorhersagte.**



Nomogramm 3: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls (engl. lymph node involvement, LNI)

Unter Verwendung klinischer Informationen erstellten die Forscher zwei kalibrierte und bestätigte Nomogramme (eins ist hier als Nomogramm 3 wiedergegeben), die bei Männern mit lokalisiertem Prostatakrebs, die Kandidaten für eine Radikale Prostatektomie sind, präzise pathologisch negative Lymphknoten vorhersagen.

Fallszenario 3: Nach Nomogramm 3 hätte ein Patient mit einem PSA von 10 (53 Punkte) mit einem T1c-Tumor (null Punkte) und einer Gleason-Summe von 7 (28 Punkte) (Gesamtpunktzahl = 81) ein Risiko von nur 3 % für einen Lymphknotenbefall.

Vorhersage von latenten oder indolenten Tumoren mit niedriger biologischer Aggressivität

Männern, bei denen ein klinisch lokalisierter Prostatakrebs diagnostiziert wird, stehen eine Anzahl von Behandlungsoptionen zur Verfügung, darunter Watchful Waiting, Radikale Prostatektomie und Bestrahlung. Mit der weitverbreiteten Anwendung des PSA-Tests wird Prostatakrebs in einem früheren Stadium des Krankheitsverlaufs diagnostiziert, viele Tumore sind klein und bergen ein geringes gesundheitliches Risiko für den Patienten, zumindest kurzfristig. Eines von Michael Kattans [4] vielen nützlichen Nomogrammen (als Nomogramm 4 wiedergegeben) lässt sich verwenden, um die Wahrscheinlichkeit dafür zu bestimmen, dass der Tumor eines Patienten eine niedrige biologische Aggressivität hätte (ein sogenannter latenter Tumor, der keine unmittelbare Behandlung erfordert). Um Männer, bei denen Prostatakrebs diagnostiziert wurde, besser beraten zu können, entwickelte Kattan auf der Grundlage des Serum-PSA, des klinischen Stadiums, des Gleason-Grades gemäß Biopsie und dem per Ultraschall bestimmten Prostatavolumen dieses statistische Modell, das präzise das Vorliegen eines kleinen, mittelgradig differenzierten, auf die Prostata beschränkten Krebses vorhersagt.

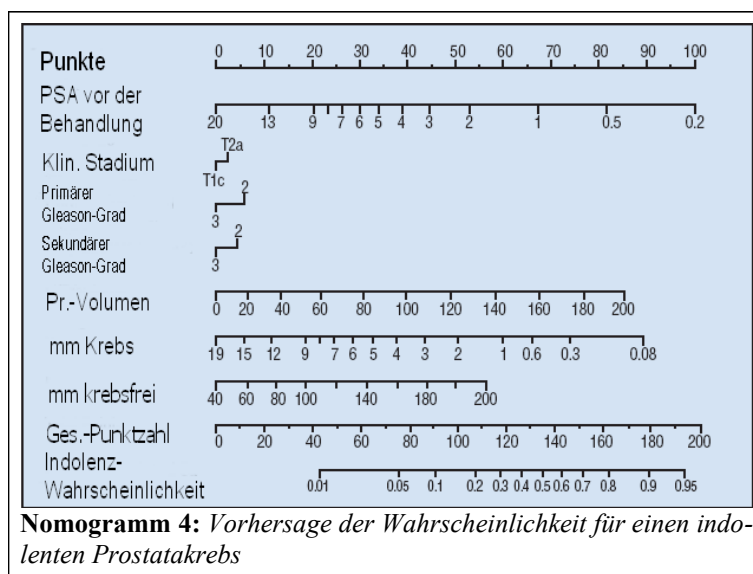
In diese Analyse waren 409 Patienten eingeschlossen, bei denen per systematischer Nadelbiopsie Prostatakrebs im klinischen Stadium T1c oder T2a, N0 (Lymphknoten negativ) oder NX (Lymphknotenstatus nicht bekannt) und M0 (kein Vorliegen von Fernmetastasen oder MX (Status von Fernmetastasen nicht bekannt) diagnostiziert worden war. Sie wurden ausschließlich mit Radikaler Prostatektomie behandelt.

Zusätzlich Angaben aus den Biopsien waren die Anzahl und der prozentuale Anteil von Stanzproben mit Krebs und mit hochgradigem Krebs, zusätzlich zur Gesamtlänge der befallenen Stenzen. Indolenter Krebs wurde als pathologisch auf das Organ beschränkter Krebs mit einem Volumen von 0,5 cm³ oder darunter und ohne schlecht differenzierte Anteile definiert. Die logistische Regression wurde angewandt, um mehrere Vorhersagemodelle und Nomogramme zu konstruieren.

Insgesamt hatten 80 (20 %) der Patienten einen indolenten Krebs. Das Nomogramm 4 sagte das Vorliegen eines indolenten Krebses mit einer Diskriminierung (Fläche unter den

*receiver operating characteristics curves*⁴) für verschiedene Modelle als zwischen 0,64 und 0,79 liegend voraus. Die Kalibrierung des Modells erschien gut.

Kattan zog die Schlussfolgerung, dass sich mit Nomogrammen, die die Variablen vor der Behandlung mit einbeziehen (klinisches Stadium, PSA und die Krebsmenge in Stanzproben aus einer systematischen Biopsie) die Wahrscheinlichkeit dafür vorhersagen lässt, dass ein Mann mit Prostatakrebs einen indolenten Tumor und folglich ein geringes Risiko hat Nomogramm 4 weist eine gute Unterscheidungsfähigkeit und eine gute Kalibrierung auf und kann für den Patienten und den Arzt von Nutzen sein, wenn die verschiedenen Behandlungsoptionen für Prostatakrebs durchgesprochen werden.



Klinisches Szenario 4: Wenn man Nomogramm 4 heranzieht, dann hat ein Patient mit einem PSA von 3,5 ng/ml vor der Behandlung (42 Punkte), einem klinischen Stadium T1c (null Punkte), einer Gleason-Summe nach Biopsie von 3+2 = (0 Punkte) + (5 Punkte), einem per Ultraschall bestimmten Prostatavolumen von 60 cm³ (30 Punkte) und einer Gesamtlänge von 45 mm gutartigem Gewebe in allen Stenzen zusammen (3 Punkte) eine Gesamtpunktzahl von 103 Punkten. Die Wahrscheinlichkeit für diesen Patienten für einen indolenten (oder sog. latenten) Krebs läge bei etwa 18 %.

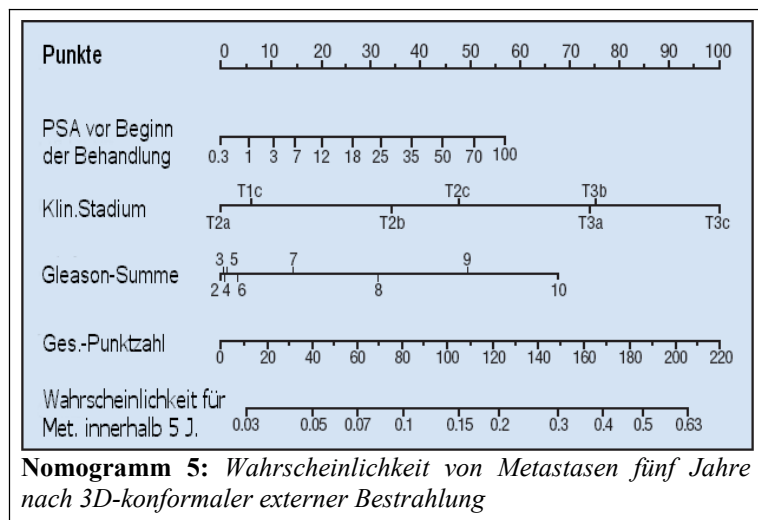
Vorhersage der Wirksamkeit einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie

Kattan ist ein überaus produktiver Forscher und hat viele Nomogramme für die unterschiedlichsten Krebse entwickelt, darunter viele zum Prostatakrebs. Nomogramm 5 wurde für das Vorhersagen der Wahrscheinlichkeit erstellt, dass ein Patient innerhalb von fünf Jahren nach einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie (3D-CRT) auf die Prostata

⁴ Die *receiver operating characteristics curve* ("ROC-Kurve") ist ein bestimmtes statistisches Verfahren (Anm. d. Übers.)

Metastasen entwickelt [5].

Kattans Gruppe führte eine retrospektive, nicht-randomisierte Analyse von 1.677 Patienten durch, die zwischen 1988 und 2000 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



(MSKCC) mit der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie behandelt worden waren. Die untersuchten klinischen Parameter waren der PSA-Wert vor der Behandlung, das klinische Stadium und die Gleason-Summe nach Biopsie. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurden bis zu deren Tod weiterverfolgt, und der Zeitpunkt der Metastasenbildung wurde festgehalten. Aus der MSKCC-Kohorte wurde ein Nomogramm zur Vorhersage der Fünf-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Metastasen entwickelt und an einer Reihe von 1.626 Patienten an einer Klinik in Cleveland geprüft.

159 Patienten entwickelten nach einer 3D-CRT Metastasen. Nach fünf Jahren hatten sich bei 11 % der Patienten Metastasen entwickelt. Ein auf der Grundlage der Daten dieser Männer entwickeltes Nomogramm erwies sich bei einem externen Datenbestand als hervorragend geeignet, unter Patienten zu unterscheiden, wie sich an einem Konkordanzindex von 0,81 zeigte. Daraus schloss Kattan, dass sein Nomogramm eine vernünftige Genauigkeit und Unterscheidungsfähigkeit hat.

Nomogramm 5 ist nützlich, um (1) vor der Behandlung Patienten zu beraten, die Kandidaten für eine externe Bestrahlung sind, und (2) Patienten für prospektive klinische Studien auszuwählen. Wenn der Arzt dieses Nomogramm benutzt, kann er eine vernünftig genaue Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit treffen, dass ein Patient innerhalb von fünf Jahren nach einer primären dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie Metastasen entwickeln wird. Dies ist im klinischen Sinne ein nützlicherer Endpunkt als ein biochemisches Rezidiv, weil ein großer Teil von Patienten mit Nur-PSA-Rezidiven (biochemischen Rezidiven) keine weitere Progression der Erkrankung haben werden.

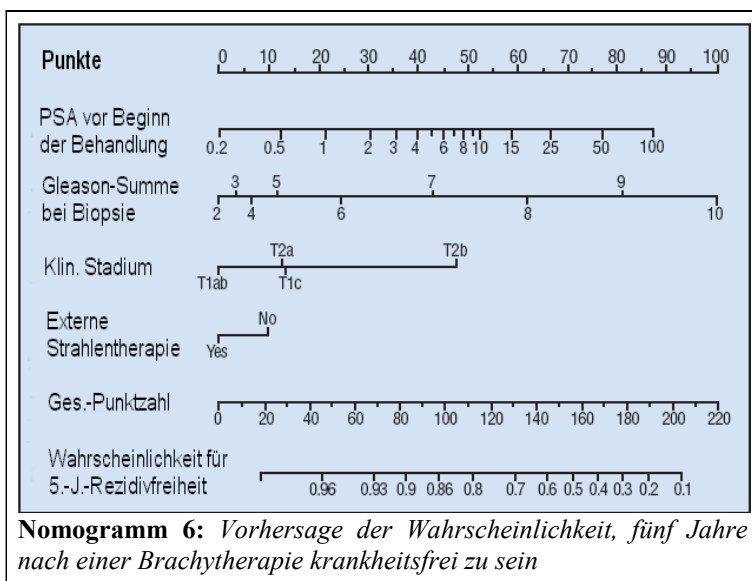
Klinisches Szenario 5: Aus Nomogramm 5 ergibt sich für einen Patienten mit einem PSA von 12 ng/ml (20 Punkte),

einem klinischen Stadium T2b (33 Punkte), einer Gleason-Summe 4+3 = 7 (15 Punkte) eine Gesamtpunktzahl von 68 Punkten. Dieser Patient hat ein achtprozentiges Risiko, fünf Jahre nach einer 3D-CRT als Primärtherapie Metastasen zu haben.

Vorhersage des Erfolges einer Brachytherapie

Kevin Slawin vom Baylor College of Medicine arbeitete mit Michael Kattan und Christopher DiBlasio [6] zusammen, um Nomogramm 6 zu entwickeln, mit dem sich der Erfolg einer Brachytherapie (Seeds) für die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs vorhersagen lässt. Dieses Hilfswerkzeug gestattet auf der Basis von Faktoren wie dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium und den Biopsie-Ergebnissen eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Behandlung eines Patienten.

Klinisches Szenario 6: Wenn man Nomogramm 6 benutzt, dann hat ein Patient mit einem T2a-Tumor (12 Punkte), einem Anfangs-PSA von 6 ng/ml (45 Punkte) und einer Gleason-Summe von 6 (25 Punkte), der keine zusätzliche externe Bestrahlung bekommen soll (10 Punkte), eine

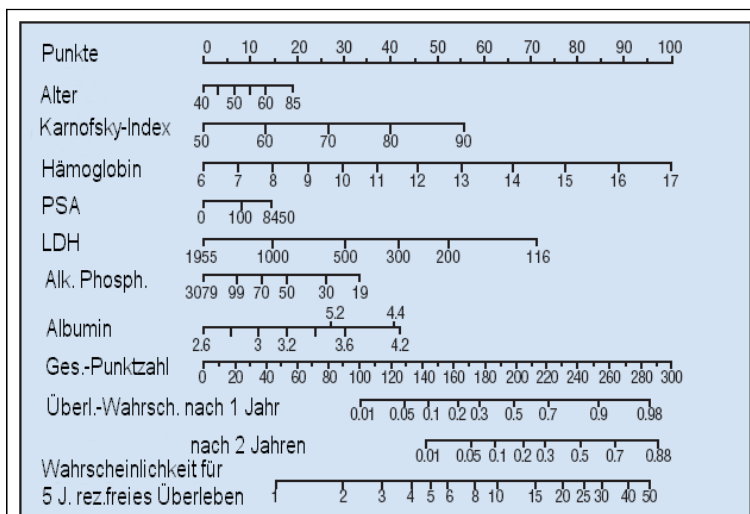


Gesamtpunktzahl von 92. Folglich hätte er eine Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben nach der Brachytherapie von annähernd 87 %.

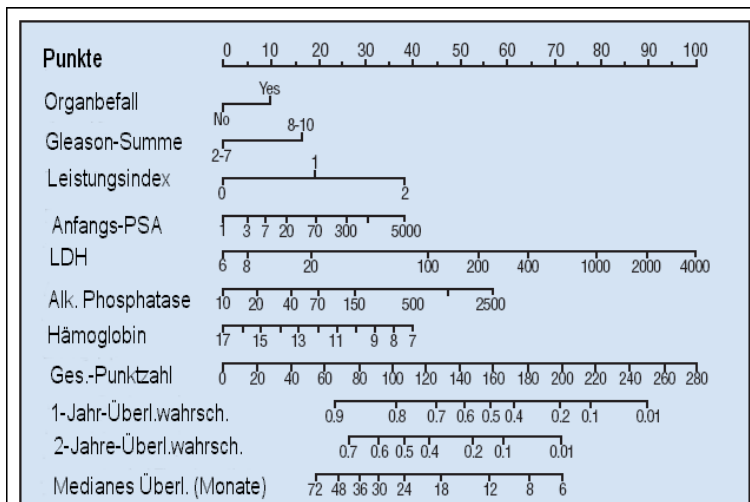
Vorhersage für das Überleben von Patienten, die eine Kastration ablehnen

Die Nomogramme 7 und 8 wurden in einer Veröffentlichung von Matt Galsky und William Kelly diskutiert [7]. Es handelt sich um Zwei-Punkte-Nomogramme (Nomogramm 7 von Smaletz et al. und Nomogramm 8 von Halabi et al.). Beide gründen auf Variablen vor der Behandlung, die routinemäßig bei Patienten mit chemischer Kastration (einer Form des Androgenentzugs) und refraktärem Prostatakrebs bestimmt wurden. Diese Modelle bieten ein benutzerfreundliches

Format, in dem sich anspruchsvolle Überlebensvorhersagen für solche Patienten machen lassen, die nach Hormonenzug einen rezidiven Prostatakrebs aufweisen. Diese Modelle scheinen die Fähigkeit für das Vorhersagen des Behandlungsergebnisses bei Patienten mit metastatischer Erkrankung unter Kastration verbessert zu haben.



Nomogramm 7: Vorhersage des medianen Überlebens von kastrierten refraktären Patienten



Nomogramm 8: Vorhersage des medianen Überlebens von kastrierten refraktären Patienten

In Nomogramm 7 wurden klinische und biochemische Determinanten von 409 Patienten bewertet, die in 19 aufeinanderfolgende Behandlungsprotokolle aufgenommen worden waren. Die Variablen waren das Alter des Patienten, der Karnofsky-Index⁵ (siehe Tabelle 1), das Hämoglobin, PSA, LDH⁶, die alkalische Phosphatase (AP) und das Albumin im Serum. Diese Parameter wurden für das Erstellen eines Nomogramms miteinander kombiniert, mit dem das mediane, das Ein-Jahres- und das Zwei-Jahres-Überleben vorhergesagt werden. Das

Nomogramm wurde intern und extern bewertet. Graphische Kalibrierungen deuteten darauf hin, dass das Nomogramm für alle Vorhersagen gut kalibriert war.

Parameter für eine weiter fortgeschrittene Erkrankung, wie ein schlechter Leistungsindex, niedriges Albumin und Hämoglobin und hohe LDH- und AP-Spiegel waren mit niedrigeren prognostischen Bewertungen assoziiert. Ein höheres Alter ging mit besserem Überleben einher, aber insgesamt war der Beitrag des Alters bescheiden. Der Einfluss des PSA und des Albumin auf die Vorhersage war nicht so groß, wie intuitiv erwartet. Interessanterweise gingen höhere PSA-Werte mit besserem Überleben einher. Insgesamt war der Beitrag des PSA klein, und die Änderungen bei anderen Vorhersageparametern, die PSA-Anstiege oft begleiten, machen den anscheinend vorhandenen⁷ Schutzeffekt des PSA wahrscheinlich wieder zunichte.

Über Nomogramm 8 wurde kürzlich von Halabi et al. berichtet. In diesem Modell wurden Daten aus sechs "Krebs- und Leukämie-Gruppe-B-Protokollen"⁸ zusammengefasst, in die 1101 Patienten mit metastatischem Prostatakrebs unter Kastration aufgenommen worden waren. Die Variablen wurden zunächst in einem univariaten Modell bestimmt, und alle signifikanten Parameter wurden dann in ein multivariates Modell eingegeben. In der multivariaten Analyse bestanden die statistisch signifikanten prognostischen Faktoren zum Gesamtüberleben aus dem Leistungsindex, der Gleason-Summe aus der ursprünglichen Prostatektomie oder den Biopsieproben, dem LDH, dem PSA, der alkalischen Phosphatase und dem Hämoglobin.

Nomogramm 8 wurde auf der Grundlage dieser Parameter erstellt, unter zusätzlicher Berücksichtigung der Frage, ob Metastasierung in Organe (wie die Leber) vorliegt oder nicht. Anders als Nomogramm 7 berücksichtigt Nomogramm 8 das Vorliegen von Organbefall und die Gleason-Summe. Allerdings ist der Beitrag jedes dieser Parameter bescheiden. Ferner gingen in Nomogramm 8 höhere Ausgangs-PSA-Werte mit einer schlechteren Prognose einher. Eine Einschränkung bei beiden Modellen ist, dass sie anhand von Daten sorgsam ausgewählter Patienten entwickelt wurden, die die Auswahlkriterien für klinische Studien erfüllten. Sie sind deshalb für Patienten mit schlechtem Leistungsindex oder schwerwiegender organischer Dysfunktion möglicherweise nicht anwendbar. Hinzu kommt, dass das Ausmaß der Unterscheidung in beiden Modellen darauf hinauslief, dass bei annähernd 30 % der Patientenpaare der Patient, dem die bessere Prognose gestellt worden war, zuerst starb (hoppla). Dies unterstreicht den Bedarf an besseren Modellen.

Klinisches Szenario 7: Aus Nomogramm 7 ergibt sich für

- 5 Der Karnofsky-Index KI wird oft in Studien als Voraussetzung für die Teilnahme genannt. Er stellt in einer Skala die Leistungsfähigkeit des Patienten dar (Anm. d. Übers.)
- 6 Laktatdehydrogenase (ein unspezifischer Tumormarker) (Anm. d. Übers.)
- 7 Im Originaltext steht hier das Adverb "seemingly", das sowohl "scheinbar" als auch "anscheinend" bedeuten kann. Es ist unklar, welche dieser beiden unterschiedlichen Bedeutungen der Verfasser hier gemeint hat (Anm. d. Übers.)
- 8 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)

Tabelle 1 – Karnofsky-Index, Punktzahl (%), Definitionen

Kann normale Tätigkeiten und Arbeiten ausführen. Bedarf keiner besonderen Pflege	100	Normal, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Vorliegen einer Erkrankung
	90	Kann normale Tätigkeiten ausführen, geringfügige Anzeichen oder Symptome der Erkrankung
	80	Mit Mühe normale Aktivität; einige Anzeichen oder Symptome der Erkrankung
Kann keine Arbeit ausführen; kann zu Hause leben und sich weitgehend selbst versorgen; benötigt Unterstützung wechselnder Intensität	70	Kann sich selbst versorgen; ist zu normaler Aktivität oder aktiver Arbeit nicht in der Lage
	60	Benötigt gelegentliche Unterstützung, kann sich aber weitgehend selbst versorgen
	50	Benötigt erhebliche Unterstützung und häufige medizinische Betreuung
Kann sich nicht selbst versorgen; Betreuung wie in einem KH oder Heim erforderlich; Erkrankung schreitet u. U. schnell voran	40	Behindert, erfordert besondere Betreuung und Unterstützung
	30	Stark behindert, Hospitalisierung ist angeraten, auch wenn Tod nicht unmittelbar bevorsteht
	20	Sehr krank; Hospitalisierung erforderlich; aktive unterstützende Behandlung erforderlich
	10	Todgeweiht; tödliche Prozesse schreiten schnell voran
	0	Tot

einen unter Kastration refraktären 75-jährigen Mann (12 Punkte) mit einem Karnofsky-Leistungsindex (siehe Tabelle 1) von 80 (unter Mühe normale Aktivität mit einigen krankheitsbedingten Beschwerden = 40 Punkte), einem Hämoglobin von 11 (37 Punkte), einem PSA von 44 (5 Punkte), LDH = 300 (43 Punkte), alkalische Phosphatase = 99 (7 Punkte) und Albumin = 3,0 (12 Punkte) eine Gesamtpunktzahl von 156. Die Chance für ein Überleben um ein Jahr wird mit etwa 16 % errechnet. Der Patient hat eine mediane Lebenserwartung von etwa 1,8 Monaten (das mediane Überleben ist die Überlebenszeit von 50 % der in der Studie erfassten Patienten).

Klinisches Szenario 8: Nach Nomogramm 8 hätte ein Mann ohne Organbefall (kein Tumor in der Lunge, der Leber usw.) (0 Punkte), einem Tumor mit einer Gleason-Summe von 8 (17 Punkte), einem ECOG-Leistungsindex⁹ = 0 (siehe Tabelle 2) (0 Punkte), einem Ausgangs-PSA = 300 (25 Punkte), einem LDH = 20 (18 Punkte), einer alkalischen Phosphatase = 40 (15 Punkte) und einem Hämoglobin = 9 (30 Punkte) eine Gesamtpunktzahl von 105. Seine Chance für ein Überleben um ein Jahr betrüge 78 % (24 Monate = 50 %), und das mediane Überleben wäre 24 Monate.

9 ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ein Netzwerk aus Forschern, Ärzten und medizinischem Personal in den USA; entwickelte im Jahre 1982 den ECOG Performance Status (ECOG-Leistungsindex) zur Spezifikation der Beeinträchtigung eines Patienten durch die Erkrankung (Anm. d. Übers.)

Vorhersage eines positiven Knochenszintigramms (Streuung des Tumors in die Knochen)

Die Ärzte ordnen bei Patienten mit steigendem PSA und einem biochemischen Rezidiv nach Radikaler Prostatektomie oft in periodischen Abständen eine Skelettszintigraphie zum Überprüfen auf Vorliegen von Metastasen an, aber die meisten Szintigraphien sind negativ. Eine Gruppe von Ärzten am Memorial Sloan Kettering Hospital in Manhattan, New York untersuchte die Eigenschaften von Patienten, um ein Vorhersagemodell für eine positive Skelettszintigraphie zu erstellen.

Sie ermittelten alle Patienten mit einem messbaren PSA nach Radikaler Prostatektomie und analysierten zum Zeitpunkt jeder Szintigraphie die folgenden Merkmale auf Übereinstimmung mit einem positiven Szintigramm: PSA vor der OP, Zeitspanne bis zum biochemischen Rezidiv [engl. time to biochemical recurrence (BCR)], pathologische Befunde bei der RP, PSA vor der Szintigraphie (sog. "Trigger-PSA"¹⁰), PSA-Kinetiken (PSA-Verdoppelungszeit, PSA-Anstiegssteilheit und PSA-Geschwindigkeit) und die Zeit vom biochemischen PSA-Rezidiv bis zur Skelettszintigraphie. Die Ergebnisse wurden in ein Vorhersagemodell eingearbeitet. Anmerkung: Dieses Nomogramm ist nur bei einem Mann anwendbar, der nach einer Radikalen Prostatektomie ein biochemisches Versagen entwickelt und keine weitere Prostatakrebsbehandlung gehabt hat.

An 239 Patienten mit biochemischem PSA-Rezidiv, die keine Androgendprivationstherapie erfahren hatten, waren 414 Skelettszintigraphien vorgenommen worden. Nur bei 60 (14,5 %) ergab sich ein positiver Befund für Metastasen. Nomogramm 9 wurde für die Vorhersage von Skelettszintigraphie-Resultaten entwickelt und eingesetzt. Das Trigger-PSA, die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und die PSA-Anstiegssteilheit waren mit positiven Szintigraphien assoziiert. Ein Nomogramm mit hoher Auflösung könnte dazu verwendet werden, Patienten gemäß ihrem Risiko für eine positive Szintigraphie zu selektieren. Der Verzicht auf Szintigraphien bei Patienten mit niedrigem Risiko könnte die Anzahl der verordneten Szintigraphien beträchtlich verringern [8].

Nomogramm 9 basiert auf 414 Skelettszintigraphien an 239 Patienten, die am MSKI beobachtet wurden. Jede Teilung auf der Skala entspricht Punkten auf der obersten Achse. Die Punktzahlen für alle Vorhersagevariablen werden nacheinan-

10 Zum Bestimmen des Trigger-PSA nehme man den aktuellen PSA-Wert und berechne die PSA-Anstiegssteilheit und die Anstiegsgeschwindigkeit anhand der letzten drei PSA-Werte, von denen der dritte das Trigger-PSA ist (die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wird gemessen in ng/ml/Monat, und die PSA-Anstiegssteilheit in $\log[\text{ng/ml}]/\text{Monat}$). [Die Anstiegssteilheit berechnet sich aus der Differenz der $\log_2(\text{PSA-Werte})$, dividiert durch die Zeit zwischen den Messungen in Monaten. Hilfswerkzeuge für das Berechnen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (engl.: PSA velocity) und -steilheit (engl.: PSA slope) stehen bei www.nomograms.org zur Verfügung.

der bestimmt und zum Ermitteln der Gesamtpunktzahl ad- eingetragen, und unmittelbar darunter ist die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für eine positive Skelettszintigraphie abzulesen.

einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 5 ng/ml/Monat und einer PSA-Steilheit von 0,5 hätte 137 Punkte, was eine 92-prozentige Wahrscheinlichkeit für eine positive Skelettszintigraphie ergibt.

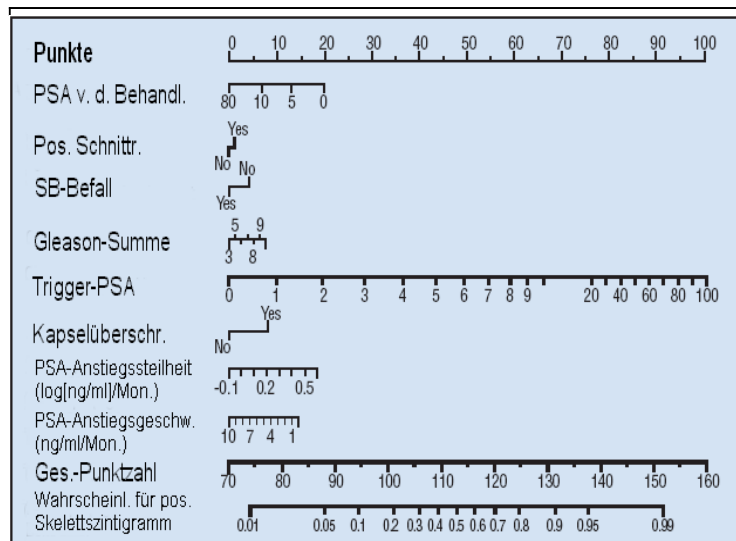
Tabelle 2 – ECOG-Leistungsindex

Diese Abstufungen und Kriterien werden von Ärzten und Forschern verwendet, um zu bestimmen, wie die Erkrankung eines Patienten voranschreitet, inwieweit die Erkrankung den Patienten in seinen täglichen Verrichtungen beeinträchtigt, und um die angemessene Behandlung und Prognose zu bestimmen. Sie sind hier für im Gesundheitswesen Tätige mit aufgenommen.

GRAD	ECOG
0	Voll aktiv, erbringt ohne Einschränkung die gleiche Leistung wie vor der Erkrankung.
1	Bei aller körperlich anstrengenden Aktivität eingeschränkt, aber gehfähig und in der Lage, leichte oder sitzende Tätigkeit auszuüben, z. B. leichte Hausarbeit, Bürotätigkeit.
2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, kann aber keinerlei Arbeit verrichten. Mehr als 50 % der wachen Zeit auf den Beinen.
3	Kann sich eingeschränkt selbst versorgen, mehr als 50 % der wachen Zeit auf das Bett oder einen Stuhl angewiesen.
4	Vollständig behindert. Kann sich nicht mehr selbst versorgen. Vollkommen auf das Bett oder einen Stuhl angewiesen.
5	Tot.

Schlussfolgerung

Eindeutig macht das Verwenden von Nomogrammen objektive Abschätzungen für das Behandlungsergebnis von Patienten jederzeit verfügbar. Sie werden durch Erfahrungen gestützt, die an Hunderten zuvor behandelter und in klinische Studien aufgenommener Patienten gewonnen wurden. Ihre Anwendung drängt naturgemäß subjektive ärztliche Voreingenommenheit an den Rand, sollte aber ärztliches Wissen und ärztliche Erfahrung nicht vollkommen wertlos machen. Der Einsatz von Nomogrammen und ärztliche Erfahrung sollten einander beim Festlegen der schließlichen Vorgehensweise ergänzen. Die Nomogramme sind einfach aufgebaut und verlangen vom Benutzer nicht, dass er einen Rechner oder Computer benutzt oder wertvolle Zeit mit dem Lösen komplexer Gleichungen zubringt. Jeder Patient, der daran interessiert ist, an der Entscheidungsfindung mitzuwirken, braucht nur aus seiner Patientenakte die erforderlichen Eingangsdaten zu sammeln, um für seinen individuellen Fall ein Nomogramm anzuwenden.



Nomogram 9: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer abnormalen Skelettszintigraphie

Fallszenario 9: Mit Nomogramm 9 hätte ein Patient mit negativem ECE, SVI und LNI (Lymphknotenbefall), aber einem präoperativen PSA von 10,1, einer anhand von Gewebeproben aus der RP bestimmten Gleason-Summe von 7, einem PSA von 8 zum Zeitpunkt einer Skelettszintigraphie, einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 3 ng/ml/ Monat und einer PSA-Anstiegssteilheit von 0,2 eine Gesamtpunktzahl von 90. Dies sagt eine siebenprozentige Wahrscheinlichkeit für eine positive Szintigraphie voraus. Ein anderer Mann mit ebenfalls negativem ECE, SVI und LNI, einem präoperativen PSA von 8,1, einer nach der RP bestimmten Gleason-Summe von 9, einem PSA von 63 zum Zeitpunkt der Szintigraphie,

Literatur

1. Ohori, M, Kattan MW, Koh H, Maru N et al: Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. The Journal of Urology, Vol. 171, 1844–1849, 2004.
2. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, et al A Nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer. The Journal of Urology, Vol. 170, 1203–1208.
3. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al: A pre-operative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. The Journal of Urology, Vol. 170, 1798–1803, November 2003.
4. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al: Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small moderately differentiated, confined tumors. The Journal of Urology, Vol. 170, 1792–1797, November 2003.
5. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al: Pretreatment Nomogram That Predicts 5-Year Probability of Metastasis Following Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, 4568-4571, 2003.
6. Slawin KM, DiBlasio CJ, Kattan MW: Minimally invasive therapy for prostate cancer: Use Nomograms to counsel about the choice and outcome of therapy. Reviews in Urology, Vol 6 SUPPL. 4, S3-8, 2004.
7. Galsky M, Kelly WK: Use of nomograms for predicting survival in patients with castrate prostate cancer. Urology, Vol 62 (Supplement 6B), 119-127, 2003.

8. Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Rabbani F, et al: Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23 1962-1968, 2005.

Anmerkung des PCRI: Nomogramme liefern Wahrscheinlichkeiten, die sich auf wissenschaftliche Studien begründen, in die Hunderte oder Tausende von Patienten einbezogen wurden. Sie bieten zwar eine gewisse Anleitung, der Leser sollten dennoch bedenken, dass sie unter Umständen nicht auf Behandlungen beruhen, die sich heutzutage angewandter Techniken bedienen (z. B. IMRT).

Über den Verfasser



Dr. med. Glenn Tisman promovierte 1969 an der State University of New York at Buffalo School of Medicine in Medizin. Er belegt Fachkurse in Hämatologie und Onkologie am Bronx VA Hospital, der Mt. Sinai Hospital School of Medicine of New York, dem City of Hope National Medical Center und dem

USC Norris Cancer Center. Seit 1970 betreibt er in Whittier, Kalifornien, eine Privatpraxis für Hämatologie und Onkologie.

Dr. Tismans Forschungsgebiete umfassen Untersuchungen der Empfindlichkeit von Tumorzellen in Gewebekulturen auf Medikamente, den Metabolismus von Homozystein, Vitamin B12 und Folsäure bei Prostatakrebspatienten, die eine kombinierte Hormonblockade durchführen, und das Anwenden von Computertechnologie zum Lösen klinischer Probleme beim Prostatakrebs. Er hat beim Entwickeln der Software auf der Grundlage neuraler Netze, „Prostate Cancer Tools“ I und II für die Diagnostik und Behandlung von Prostatakrebspatienten eng mit Dr. Stephen Strum zusammengearbeitet. Er hat die medizinischen Softwareprogramme ChemoRx und ChemoRx-Plus für das Palm OS und für das Internet entwickelt, das international von Tausenden von Ärzten, Krankenschwestern und Apothekern zur sicheren Behandlung von Krebspatienten verwendet wird.
