

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:
Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Pathologische Ergebnisse der radikalen Prostatektomie bei
Patienten mit vermeintlich klinisch insignifikantem
Prostatakarzinom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ekaterina Lellig
aus
St. Petersburg
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Bastian

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Albrecht Schilling
Priv. Doz. Dr. Ute Ganswindt

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2014

Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	6
1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms	7
1.3 Pathologie des Prostatakarzinoms	9
1.3.1 Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation	9
1.3.2 Das histologische Grading.....	11
2. Diagnostik des Prostatakarzinoms	13
2.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA).....	13
2.1.1 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity).....	14
2.1.2 PSA-Prostatavolumenquotient (PSA-Density).....	15
2.1.3 Freies PSA	15
2.2 Digital-rektale Untersuchung (DRU).....	16
2.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS).....	17
2.4 Transrektale ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie.....	17
2.5 Staginguntersuchungen.....	18
3. Therapie des Prostatakarzinoms	19
3.1 Operative Therapie.....	19
3.1.1 Retropubische radikale Prostatektomie (RPE).....	20
3.1.2 Radikale perineale Prostatektomie (RPP).....	22
3.1.3 Laparoskopische Prostatektomie (LRP).....	22
3.1.4 Da Vinci	22
3.1.5 Pelvine Lymphadenektomie	24
3.2 Bestrahlung	25
3.2.1 Brachytherapie	25
3.2.2 Perkutane Strahlentherapie.....	25
3.3 Active Surveillance	27
3.4 Watchful waiting	28
3.5 Hormontherapie.....	28
4. Nachsorge	31
5. Ziel der Arbeit	33
6. Material und Methoden	34
6.1 Das Patientengut	34
6.2 Die Patientendaten	35
6.3 Die elektronische Datenerfassung.....	35
7. Ergebnisse	36
7.1 Einschlusskriterien.....	36
7.2 Weitere präoperative Parameter	38
7.3 Pathologische postoperative Befunde	39

7.4	Präoperatives „Undergrading“ und „Understaging“	40
7.4.1	Präoperatives Undergrading abhängig von:	42
7.4.1.1	Gleason-Score	42
7.4.1.2	PSA-Density	44
7.4.1.3	Prostatavolumen	46
7.4.1.4	Zahl der positiven Biopsien	47
7.4.1.5	Zahl der entnommenen Stanzen	48
7.4.1.6	Präoperatives T-Stadium.....	49
7.4.1.7	Präoperativer PSA-Wert.....	50
7.4.1.8	Alter	51
7.4.1.9	Digital-rektale Untersuchung	51
7.4.2	Postoperatives Understaging abhängig von:.....	53
7.4.2.1	PSA-Density	53
7.4.2.2	Prostatavolumen	54
	<i>Tabelle 26: T-Stadium in Abhängigkeit von Prostatavolumen</i>	54
7.4.2.3	Zahl der positiven Biopsien	55
7.4.2.4	Zahl der entnommenen Stanzen	56
7.4.2.5	Digital-rektale Untersuchung	57
7.4.3	Präoperatives Undergrading und Understaging bei Patienten mit präoperativer PSA-Density unter 0,15	57
7.4.3.1	Undergrading von der Zahl der positiven Biopsien	58
7.4.3.2	Understaging von der Zahl der positiven Biopsien.....	59
7.5	Logistisches Regressionsmodell	60
8.	Diskussion.....	63
8.1	Patientenspezifische Faktoren	63
8.2	Undergrading und Understaging	65
8.2.1	Gleason-Score.....	65
8.2.2	PSA-Density	66
8.2.3	Prostatavolumen.....	67
8.2.4	Zahl der positiven Prostatastanzen	69
8.2.5	Zahl der entnommenen Biopsien.....	71
8.2.6	Alter und PSA-Wert	74
8.3	Active Surveillance	75
9.	Zusammenfassung	81
10.	Danksagung	83
11.	Literaturverzeichnis.....	84

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUA	American Urological Association
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EERPE	endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie
f-PSA	freies PSA
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
HT	Hormontherapie
LAE	Lymphadenektomie
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LRP	laparoskopische Prostatektomie
NCCN	National Comprehensive Cancer Networks
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Q-PSA	PSA-Quotient
RPE	radikale Prostatektomie
RPP	Radikale perineale Prostatektomie
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
Vs.	versus

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: TNM-KLASSIFIKATION 7. AUFLAGE 2010	11
TABELLE 2: DAS HISTOPATHOLOGISCHE GRADING	12
TABELLE 3: KRITERIEN FÜR EIN LOW RISK PROSTATAKARZINOM	36
TABELLE 4: PSA-WERT - PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=308)	36
TABELLE 5: GLEASON-SCORE - PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=308)	37
TABELLE 6: HISTOPATHOLOGISCHER BEFUND - PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=308)	37
TABELLE 7: DRU - PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=159)	38
TABELLE 8: ALTER ALS EVENTUELLER PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=308)	38
TABELLE 9: PROSTATAVOLUMEN ALS EVENTUELLER PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=307)	38
TABELLE 10: PSA-DENSITY ALS EVENTUELLER PRÄDIKTOR FÜR LOW RISK PROSTATAKARZINOM (N=308)	39
TABELLE 11: HISTOPATHOLOGISCHE BEFUNDE POSTOPERATIV	40
TABELLE 12: UNDERGRADING UND UNDERSTAGING ABHÄNGIG VON DEN PRÄOPERATIVEN BEFUNDEN	42
TABELLE 13: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN GLEASON-SCORE	42
TABELLE 14: UNDERGRADING BZW. KEIN UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN GLEASON-SCORE	44
TABELLE 15: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PRÄOPERATIVEN PSA-DENSITY	45
TABELLE 16: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON PROSTATAVOLUMEN (</>50 CCM)	46
TABELLE 17: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PROSTATAVOLUMEN (</>30 CCM)	46
TABELLE 18: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	47
TABELLE 19: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER ENTNOMMENEN STANZEN	48
TABELLE 20: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-STADIUM	49
TABELLE 21: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN PSA-WERT	50
TABELLE 22: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER DER PATIENTEN	51
TABELLE 23: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM DRU-BEFUND	52
TABELLE 24: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM DRU-BEFUND	52
TABELLE 25: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PRÄOPERATIVEN PSA-DENSITY	53
TABELLE 26: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON PROSTATAVOLUMEN	54
TABELLE 27: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	55
TABELLE 28: UNDERSTAGING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER ENTNOMMENEN BIOPSIEN	56
TABELLE 29: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VOM DRU-BEFUND	57
TABELLE 30: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	58
TABELLE 31: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	59
TABELLE 32 UNABHÄNGIGE PRÄOPERATIVE PRÄDIKTOREN FÜR POSTOPERATIVES UPGRADING (N=139)	60
TABELLE 33 UNABHÄNGIGE PRÄOPERATIVE PRÄDIKTOREN FÜR POSTOPERATIVES UPGRADING (N=288)	61
TABELLE 34 UNABHÄNGIGE PRÄOPERATIVE PRÄDIKTOREN FÜR POSTOPERATIVES UPSTAGING (N=288)	61
TABELLE 35 UNABHÄNGIGE PRÄOPERATIVE PRÄDIKTOREN FÜR POSTOPERATIVES UPGRADING (N=159)	61

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN GLEASON-SCORE	43
ABBILDUNG 2: UNDERGRADING BZW. KEIN UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄOPERATIVEN GLEASON-SCORE	44
ABBILDUNG 3: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PRÄOPERATIVEN PSA-DENSITY	46
ABBILDUNG 4: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER ENTNOMMENEN STANZEN	49
ABBILDUNG 5: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-STADIUM	50
ABBILDUNG 6: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER DER PATIENTEN	51
ABBILDUNG 7: UNDERGRADING IN ABHÄNGIGKEIT VOM DRU-BEFUND	53
ABBILDUNG 8: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PRÄOPERATIVEN PSA-DENSITY.....	54
ABBILDUNG 9: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON PROSTATAVOLUMEN	55
ABBILDUNG 10: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	56
ABBILDUNG 11: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VOM DRU-BEFUND.....	57
ABBILDUNG 12: T-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZAHL DER POSITIVEN BIOPSIEN	60

1. EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes ¹. In Deutschland werden nach Angaben des Robert-Koch-Instituts jährlich knapp 49.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Somit steht diese Krebsart (28%) an der Spitze der Krebserkrankungen, noch vor Darm- (9%) und Lungenkrebs (15%). Die Inzidenz beträgt etwa 120 pro 100.000 Männer über alle Altersklassen hinweg. Bei über 75-Jährigen steigt die Erkrankungsrate auf über 800 Fälle pro 100.000 an. Vor dem 45. Lebensjahr tritt diese Erkrankung nur selten auf. Die Mehrheit der Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, hat das 60. Lebensjahr bereits überschritten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei gut 70 Jahren. Etwa zehn Prozent der Erkrankungen verlaufen tödlich. Somit stellt das Prostatakarzinom die dritthäufigste tödliche Krebserkrankung nach Lungen- und Darmkrebs dar. In den Vereinigten Staaten von Amerika erkranken jedes Jahr 217.730 Patienten an Prostatakrebs und es versterben um die 32.050 Menschen aufgrund dieser Erkrankung ¹.

Mehrere Autopsie-Studien ergaben, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms weitaus höher liegt als die Inzidenz vermuten lässt. Schätzungsweise haben ein Drittel aller Männer über 60 Jahren und zwei Drittel aller Männer über 80 Jahren ein latentes Prostatakarzinom ². Dabei liegt das Lebenszeitrisiko eines 50-jährigen Mannes, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, bei ca. 42%. Die Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Tumors beträgt nur 9,5%; die Wahrscheinlichkeit an diesem Prostatakarzinom zu sterben - nur noch 2,9%. Diese Daten deuten auf langsames Wachstum des Tumors hin, sodass er zu Lebzeiten nicht immer auffällig wird und die Mehrheit der Männer aufgrund anderer Ursachen stirbt.

Die seit Ende der 1980er Jahre weit verbreitete Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Rahmen von Screening-Untersuchungen hatte eine Steigerung der Inzidenz des Prostatakarzinoms zur Folge. Die Mortalität der Erkrankung ist seitdem jedoch rückläufig, da die Mehrheit der Fälle noch in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert

wird³. Bei Diagnosestellung sind die Patienten normalerweise asymptomatisch, der Tumor damit potentiell noch heilbar.

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms ist weltweit sehr unterschiedlich. Es ist bekannt, dass diese Erkrankung in westlichen Ländern wesentlich häufiger vorkommt als beispielsweise in Asien⁴. Die schwarze Bevölkerung weist im Vergleich das höchste Risiko für das Prostatakarzinom auf. Männer aus den Entwicklungsländern präsentieren meist einen lokal fortgeschrittenen Tumor präsentieren^{5,6}. Die indischen Männer haben zum Beispiel eine hohe Wahrscheinlichkeit eines T3/T4-Prostatakarzinoms. Der Gleason-Score ist in dieser Bevölkerungsgruppe ebenfalls bedeutsam höher verglichen mit anderen Populationen.

Diese internationalen und ethnischen Unterschiede bezüglich der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms sind vermutlich auf Umwelteinflüsse und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen. Zugleich weist die ähnliche Rate an Prostatakarzinomen bei schwarzen karibischen und schwarzen afrikanischen Männern auf eine gemeinsame genetische Ätiologie hin⁷. Es konnte gezeigt werden, dass Männer, die denselben genetischen Hintergrund haben, aber in verschiedenen Ländern aufgewachsen sind, das Risiko für das Prostatakarzinom aufweisen, welches dem ihres Wohnsitzes entspricht⁸. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine Genveränderung bei der Völkerwanderung zur Erhöhung des Risikos, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, möglicherweise schon innerhalb einer Generation führen kann.⁹

1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind nach wie vor nicht bekannt. Als wichtigste Risikofaktoren, die die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen, gelten ein hohes Alter und die Ethnizität⁹. Auch der erbliche Faktor spielt eine wichtige Rolle¹⁰. Dabei sind die Zahl der an einem Prostatakarzinom erkrankten Verwandten sowie ihr Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von entscheidender Bedeutung. Eine positive Familienanamnese steigert sogar die prognostische Bedeutung des PSA-Wertes, sodass diese Patienten schon bei einem PSA-Wert über 3 ng/ml einer Stanzbiopsie unterzogen werden sollten¹¹. Canby-Hagino et al. haben eine hohe Prävalenz

des Prostatakarzinoms bei Männern mit familiärer Belastung festgestellt trotz unauffälliger digital-rektaler Untersuchung sowie PSA-Werten unter 4,0 ng/ml¹². Durch eine transrektale sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie der Prostata wurde bei 22 von 87 Patienten (25,3%) ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Dabei lag der durchschnittliche PSA-Wert lediglich bei 2,1 ng/ml. Eine hereditäre Form des Prostatakarzinoms wird durchschnittlich sechs bis sieben Jahre früher als ein sporadisches Prostatakarzinom diagnostiziert. Klinisch unterscheiden sich jedoch beide Formen nicht. Ein früherer Beginn einer hereditären Form hat zur Folge, dass ein größerer Anteil der betroffenen Männer - im Unterschied zu den Männern mit dem nicht hereditären Prostatakarzinom - auch daran stirbt. Als einzig effektive Maßnahme zur Verminderung der Prostatakarzinom mortalität in den Familien mit hereditären Formen der Erkrankung gilt derzeit das Screening, mit dem Ziel frühere Stadien diagnostizieren zu können¹².

Ernährungsgewohnheiten sind ein anderer bekannter Risikofaktor, der nicht nur ein Prostatakarzinom auslösen, sondern auch einen Einfluss auf die Progression haben kann¹¹. Epidemiologische Studien haben analog zum kolorektalen Karzinom eine hohe Korrelation zwischen dem Fettgehalt der Ernährung und dem Prostatakarzinomrisiko gezeigt¹³. Lycopene, die im Wesentlichen in industriell gefertigten Tomatenprodukten vorkommen, wirken antioxidativ und können daher das Wachstum eines Prostatakarzinoms verlangsamen¹⁴. Durch einen ausreichenden Konsum von Selen und Vitamin E kann das Prostatakarzinomrisiko ebenfalls gesenkt werden¹⁵.

Hormonelle Einflüsse sind als weitere Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom in Betracht zu ziehen. Testosteron ist äußerst wichtig für das normale Wachstum der Prostata. Ferner ist bekannt, dass die Initiation und Progression des Prostatakarzinoms androgenabhängig sind. Somit gilt das Testosteron als möglicher Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms¹⁶. Viele Autoren sind dagegen der Meinung, dass ein niedriger Testosteronspiegel mit der einer höheren Tumoraggressivität assoziiert ist¹⁷. 2006 zeigte Raynaud et al. in einer retrospektiven Studie, dass die langjährige Theorie über den Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und dem Risiko für ein Prostatakarzinom umstritten ist¹⁸. Es wurde bewiesen, dass das high-grade

Prostatakarzinom mit einem niedrigen Testosteronspiegel im Plasma assoziiert ist. Darüber hinaus ist der präoperative Wert zu einem unabhängigen Prädiktor für die extraprostatatische Ausbreitung des Tumors bei Patienten mit lokalisierten Formen des Prostatakarzinoms geworden. Das heißt, dass Männer mit einem niedrigen Testosteronspiegel eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine weiter fortgeschrittene Erkrankung diagnostiziert zu bekommen. Zudem ist ein niedriger Testosteronspiegel häufiger mit einem positiven Schnittrand nach einer radikalen Prostatektomie assoziiert. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Männer mit einem Androgenmangel ein kleineres Prostatavolumen sowie einen niedrigeren PSA-Wert aufweisen und dadurch oft erst spät einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden ¹⁸.

1.3 Pathologie des Prostatakarzinoms

95% der Prostatatumoren sind Adenokarzinome gefolgt von Urothelkarzinomen (3%). Sarkome und Plattenepithelkarzinome kommen extrem selten vor. Als Übergangsstadium zum manifesten Krebs oder als Präkanzerose wird die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet. Man unterscheidet zwischen low grade und high grade PIN, wobei die high grade PIN durch die häufigere Assoziation mit dem Prostatakarzinom im klinischen Alltag eine wichtigere Rolle spielt. Die low grade PIN kann dagegen vernachlässigt werden, da diese Diagnose nur eine geringere prädiktive Aussagekraft für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms aufweist ¹⁹.

1.3.1 Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Adenokarzinoms der Prostata erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation. Im Rahmen dieser Klassifikation werden die lokale Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), der regionäre Lymphknotenbefall (N-Stadium) und das Vorliegen potenzieller Fernmetastasen (M-Stadium) beurteilt. Es wird zwischen einer klinischen Stadieneinteilung (cTNM) auf der Basis der digital-rektalen Untersuchung, des PSA-Wertes und bildgebender Verfahren sowie einer pathologischen Klassifizierung (pTNM) anhand des endgültigen histologischen Befundes des Prostatektomiepräparates unterschieden.

Stadium	Definition
T: Primärtumor	
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen einer BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des resezierten Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt weniger als 5 % des resezierten Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
N: Regionäre Lymphknoten	
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.

Stadium	Definition
M: Fernmetastasen	
Mx	Es kann keine Aussage zu Fernmetastasen getroffen werden.
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation 7. Auflage 2010

In den letzten 15 Jahren wurde diese Klassifikation mehreren Anpassungen unterzogen. Bei der Neubearbeitung 1997 wurden T2 Karzinome statt in drei nur noch in zwei Gruppen (T2a - Tumor befällt einen Seitenlappen, T2b - Tumor befällt beide Seitenlappen) eingeteilt, wobei man T2a und T2b zusammengeschlossen hat. Um die Richtigkeit dieser Umwandlung zu prüfen, wurden mehrere Studien durchgeführt. Eine davon konnte beweisen, dass die neue Klassifikation einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate für Patienten mit einem Prostatakarzinom T2a und T2b mit sich bringt²⁰. Aufgrund dessen wurde das Stadium T2 nach neuerer Klassifikation von 2002 wieder in drei Untergruppen eingeteilt. Die wichtigste Veränderung ist jedoch, dass zur Beurteilung der Tumorausdehnung und zur Abschätzung der Prognose derzeit der Gleason-Score und die präoperativen PSA-Werte berücksichtigt und in Kombination mit dem T-Stadium beurteilt werden²¹.

1.3.2 Das histologische Grading

Die in den 70er Jahren von Gleason definierten Pattern dienen der histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms:

Gleason 1: Umschriebene Knoten von einheitlichen, einzelnen, enggepackten und glatt begrenzten Drüsen.

Gleason 2: Drüsen eher locker angeordnet, aber immer noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma.

Gleason 3: Tumor infiltriert das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber abgrenzbare Einheiten.

Gleason 4: Die Drüsen sind nicht länger einzeln und abgegrenzt, sondern

scheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen.

Gleason 5: Aufhebung der glandulären Differenzierung. Die Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen.

Da 40-50% der Tumoren multifokal vorliegen und verschiedene Grade der Zellveränderungen aufweisen, werden bei Prostatektomiepräparaten die Grade der zwei häufigsten Zellbilder addiert und als kombinierter Gleason-Score angegeben. Somit werden immer drei Zahlen angegeben: das häufigste Zellbild (Zahl 1), das zweithäufigste Zellbild (Zahl 2) und anschließend die Score-Summe aus beiden Zahlen (Zahl 3). Wobei ein Gleason-Score bis 3+4=7 eine günstigere Prognose aufweist und ein Gleason-Score ab 4+3=7 eine ungünstige Prognose hat. Bei Prostatastanzbiopsien werden dagegen das häufigste und das schlechteste Gleason-Pattern angegeben. Häufig wird ein sog. tertiärer Gleason angegeben. Dieser dient zur Beschreibung kleiner Tumorareale mit schlechterer Differenzierung als die beiden häufigsten Wachstumsmuster.

Das histopathologische Grading spielt auch eine große Rolle für die Beurteilung der Tumoraggressivität und wird im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung des entnommenen Gewebes bestimmt. Die unten stehende Tabelle zeigt die verschiedenen Einstufungen bezüglich des Gradings.

Stadium	Beschreibung
Gx	Es kann keine Aussage gemacht werden.
G1	Hochdifferenziert, noch sehr gewebeähnlich.
G2	Mäßig differenziert.
G3	Schlecht differenziert.

Tabelle 2: Das histopathologische Grading

2. DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS

Früher wurde das Prostatakarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium im Rahmen einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) oder bei Auftreten von Miktionsbeschwerden oder sogar durch Metastasen hervorgerufene Beschwerden diagnostiziert. Die DRU trägt zwar viel zur Früherkennung der Tumoren bei, was Hugh Hampton Young bereits im Jahr 1940 konstatierte: „... viele Männer könnten vom Prostatakarzinom chirurgisch geheilt werden, wenn eine Untersuchung früh stattfindet und der Arzt (auch nur kleine) Verhärtungen oder Knoten tastet“^{22, 23}. Allerdings hat die DRU nur eine Sensitivität von 70%. Seitdem die Möglichkeit der PSA-Bestimmung besteht, verläuft die Erkrankung des Prostatakarzinoms in den meisten Fällen asymptomatisch und wird frühzeitig durch einen erhöhten PSA-Wert (Normwert: < 4 ng/ml) entdeckt^{24, 25}. Es ist festgestellt worden, dass die PSA-Erhöhung der klinischen Manifestation des Prostatakarzinoms fünf bis zehn Jahre^{26, 27} oder sogar länger²⁸ vorausgehen kann. Ein erhöhter PSA-Wert ist jedoch nicht gleichzusetzen mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms, da er bei vielen gutartigen Erkrankungen wie zum Beispiel der benignen Prostatohyperplasie, der Prostatitis oder nach diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen an der Prostata ebenfalls erhöht sein kann. Umgekehrt kann auch bei niedrigen PSA-Werten eine Prostatakreberkrankung vorliegen. Ca. 20% der Patienten mit einem gesicherten Prostatakarzinom weisen zum Zeitpunkt der Diagnose einen „unauffälligen“ PSA-Wert von < 4 ng/ml auf²⁹. Wichtiges diagnostisches Mittel zur genaueren Abklärung eines erhöhten PSA-Wertes oder suspekten Tastbefundes ist die Entnahme einer Gewebeprobe aus der Prostata, im Idealfall die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie.

2.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist ein Glykoprotein von ca. 30 kDa, das primär in den Prostataepithelzellen produziert und in das Seminalplasma sezerniert wird. Dort dient es der Verflüssigung des Spermas. Es ist ein weitgehend organspezifischer Marker. Da es sowohl bei bösartigen als auch bei gutartigen Erkrankungen erhöht sein kann, ist es leider nicht tumorspezifisch. Maligne Zellen produzieren jedoch mehr PSA als normales oder hyperplastisches

Gewebe. Eine sichere Unterscheidung zwischen gutartiger und bösartiger Veränderung der Prostata mithilfe der PSA-Bestimmung ist jedoch nicht möglich, da es einen signifikanten Überlappungsbereich des Serum-PSA-Wertes (4-10 ng/ml) von Patienten mit BPH und klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen gibt. Die Wahrscheinlichkeit, dass im Rahmen der Stanzbiopsie ein Tumor entdeckt wird, korreliert mit steigender PSA-Konzentration. Der positive prädiktive Wert des PSA bei Männern mit einem PSA von 4-10 ng/ml und über 10 ng/ml beträgt jeweils 21-22% und 42-64%³⁰.

Patienten mit einer PSA-Konzentration von mehr als 10 ng/ml wird grundsätzlich eine Prostatastanzbiopsie empfohlen. Dabei wird in mehr als der Hälfte der Fälle ein Prostatakarzinom festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit an einem bereits fortgeschrittenen Tumor zu leiden, steigt bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml um das 24-50-fache^{31, 29, 32}.

Aus diesem Grund ist eine Gewebeentnahme auch bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml durchzuführen. Dieser Standpunkt ist allerdings umstritten, da die Prostatakarzinomentdeckungsrate von 20% für eine geringe Spezifität der im Graubereich liegenden PSA-Werte spricht und damit fast 80% Männer einer unnötigen Biopsie ausgesetzt werden. Die Bestimmung eines einzelnen PSA-Wertes ist zur Entscheidung für eine Biopsie nicht ausreichend. Zur Verbesserung der Aussagekraft des PSA-Wertes können noch zusätzliche Parameter herangezogen werden, wie zum Beispiel die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), der PSA-Prostatavolumenquotient (PSA-Density) und andere PSA-Isoformen. Es ist auch auf die altersspezifischen PSA-Referenzen zu achten. Insbesondere durch die Dynamik des PSA-Wertes im Verlauf kann die Entscheidung zur Gewebebiopsie erleichtert werden. So können auch bei einem PSA-Wert unter 4 ng/ml anhand der Anstiegsgeschwindigkeit Karzinompatienten entdeckt werden.

2.1.1 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity)

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder PSA-Velocity ist der Verlauf des PSA-Wertes über die Zeit. Die hohe prädiktive Kraft diesen Parameters lässt ein Prostatakarzinom mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit diagnostizieren im Unterschied zu einem einzelnen PSA-Wert von 4,0 ng/ml, dessen Spezifität nur

60% beträgt³³. Die PSA-Werte bei Patienten mit einem Prostatakarzinom steigen rascher an als bei Gesunden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Männer mit einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr ein höheres Risiko aufweisen, ein Prostatakarzinom diagnostiziert zu bekommen³³. Potter SR et al. haben gezeigt, dass mehr als 95% der Männer mit einer PSA-Velocity unter 0,75 ng/ml/Jahr kein Prostatakarzinom aufweisen und 70% der Männer mit einem Prostatakarzinom den Grenzwert von 0,75 ng/ml/Jahr überschreiten³⁴.

2.1.2 PSA-Prostatavolumenquotient (PSA-Density)

Neben der Velocity nimmt der PSA-Prostatavolumenquotient oder die PSA-Density (Quotient aus PSA und dem Volumen der Prostata) einen hohen Stellenwert ein. Dies beruht auf der Beobachtung, dass ein Prostatakarzinom im Vergleich zur benignen Erkrankung zehnmal mehr PSA pro Volumeneinheit des prostatistischen Gewebes produzieren kann^{35, 36}. Dies erlaubt eine bessere Unterscheidung zwischen einem Prostatakarzinom und einer benignen Prostatahyperplasie. Eine PSA-Density von 0,15 ng/ml/cm³ ist ein am häufigsten empfohlener Schwellenwert, der laut der Ergebnisse einer Multicenterstudie bereits 50% der Prostatakarzinome bei Patienten mit unauffälliger digital-rektaler Untersuchung und mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml erfasst³⁷. Daraus folgt, dass die PSA-Density die Sensitivität des im diagnostischen Graubereich liegenden PSA-Wertes um 30% erhöht³⁸. Die Berechnung der PSA-Density bedarf einer transrektalen Sonographie zur Beurteilung des Prostatavolumens, was die Anwendung dieser Methode als Screeninguntersuchung des Prostatakarzinoms leicht einschränkt.

2.1.3 Freies PSA

Die Beobachtung, dass das PSA im Serum als an Proteinaseinhibitoren gebundenes und nicht-gebundenes, freies PSA (f-PSA) zirkuliert, führt zu einer weiteren Methode, um die Aussagekraft des PSA-Wertes zu verbessern. Das Q-PSA ist der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA-Wert. Patienten mit einem Prostatakarzinom weisen einen signifikant geringeren Anteil an f-PSA als Patienten mit einer BPH bzw. gesunde Männer auf. Wobei die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom vorliegt, mit sinkendem Anteil an f-PSA steigt. Angesichts der mit ca. 25% niedrigen Prostatakarzinominzidenz in

einer Screening-Population im PSA-Bereich von 2,5 bis 10 ng/ml³² ist die Bestimmung des Q-PSA von entscheidender Bedeutung. Bei einem Wert von weniger als 10% steigt die Entdeckungsrate des Prostatakarzinoms auf 56%³⁹. Um die Zahl der unnötigen Biopsien auf bis zu 20% reduzieren zu können, wird ein Q-PSA von 25% von vielen Experten als optimaler Schwellwert angesehen. Dabei weisen ungefähr 8% der Patienten trotz unauffälligem Q-PSA ein Prostatakarzinom auf.

2.2 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung wird seit Jahrzehnten angewandt. Aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit, ihrer geringen Kosten und ihres niedrigen Risikos ist sie auch heute ein unverzichtbares grundlegendes Untersuchungsverfahren in der Früherkennung des Prostatakarzinoms. Bei folgendem Befund - Asymmetrie, Holzhärte, Höckrigkeit der Prostata oder vereinzelter derber Knoten sowie Strangbildung bei lokal fortgeschrittenem Wachstum – muss immer an ein Prostatakarzinom gedacht werden. Die DRU kann Tumoren im peripher-dorsalen Anteil der Prostata aufdecken. In dieser Region befinden sich aber nur 85% der Karzinome. Bei kleinen, zentral oder periurethral lokalisierten Tumoren ist die Einschränkung dieser Untersuchung gegeben. Dies bedeutet, dass 25-35% der Karzinome bei der digitalen Palpation unentdeckt bleiben. Verglichen mit dem PSA-Wert hat die DRU eine niedrigere Prostatakarzinom-Detektionsrate – 55 % versus 82 %³². Es wird berichtet, dass eine bei der DRU suspekte Drüse in einem nicht unwesentlichen Teil mit einem signifikant höheren Risiko eines „high-grade“⁴⁰ oder bei Diagnosestellung nicht mehr auf das Organ beschränkten Karzinom assoziiert ist, dass nur noch bedingt kurativ therapiert werden kann⁴¹. Erwähnenswert sind folgende Studien, die die Prostatakarzinom-Inzidenz für DRU und PSA im Einzelnen und zusammen vergleichen. So zeigten z.B. Okotie et al., dass 20 % der Männer, die alleine durch einen suspekten Tastbefund aufgefallen sind, ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum im endgültigen histologischen Befund aufwiesen und genauso viele einen Gleason-Score von 7 oder höher. Bei den Patienten, die einen suspekten Tastbefund sowie einen erhöhten PSA-Wert hatten, werden mit höherer Wahrscheinlichkeit ungünstige pathologische Merkmale, eine niedrigere progressionsfreie Gesamtüberlebensrate und ein geringeres tumorspezifisches Überleben festgestellt⁴². Aus diesen Daten wird

ersichtlich, dass die Anwendung der DRU in Kombination mit der PSA-Bestimmung von großer Bedeutung ist und die Detektionsrate des Prostatakarzinoms durch die kombinierte Untersuchung erheblich gebessert werden kann. Es ist belegt, dass ein Prostatakarzinom in 18% der Fälle bei unauffälligem PSA-Wert durch die DRU allein entdeckt werden kann³².

2.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Eine weitere für die Früherkennung des Prostatakarzinoms wichtige Untersuchung ist die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS). Ihr Stellenwert ist in der korrekten Größenbestimmung der Prostata sowie in der verbesserten Orientierung des Operateurs bei der Gewebebiopsie zu sehen. Mit ihrer Hilfe ist auch eine bessere Beurteilung des im Rahmen einer DRU aufgefallenen verdächtigen Areales möglich. Andererseits kann eine wesentliche Zahl von Tumoren bei dieser Untersuchung übersehen werden³². Daher ist eine Biopsie bei einem suspektem Tastbefund ohne Rücksicht auf den sonographischen Befund zu empfehlen.

2.4 Transrektale ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie

Die transrektale ultraschallgesteuerte randomisierte Prostatabiopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und bei auffälligem Befund nach digital-rektaler Untersuchung oder einer unklaren PSA-Erhöhung über 4 ng/ml angezeigt. „High-Grade-PIN“ und die „Atypical Small Acinar Proliferation“ in der ersten Biopsie ist eine klare Indikation zur Re-Biopsie. In einer Studie mit 1136 Patienten ist man zum Schluss gekommen, dass auch bei Männern, deren Initialbiopsie negativ war, mindestens eine wiederholte Biopsie sinnvoll ist, falls die PSA-Werte dauerhaft erhöht bleiben⁴⁴. Es wurde festgestellt, dass 34% der Tumoren im Rahmen der ersten, 19% im Rahmen der zweiten, 8% im Rahmen der dritten und 7% im Rahmen der vierten Biopsie diagnostiziert werden. Dies bedeutet, dass 96% der Karzinome mithilfe der ersten zwei Biopsien entdeckt werden können.

Bei einer systematischen ultraschallgesteuerten Sextantenbiopsie werden je einer Biopsien aus drei Arealen (apikal, medial, basal) beider Prostataseitenlappen entnommen. Bei diesem Verfahren können leider, wie schon mehrfach untersucht wurde, in ca. 20% der Fälle Tumoren übersehen

werden. Durch eine Entnahme von mehr als sechs Stanzylindern kann nach Angaben von Chen et al. eine Verbesserung der Detektionsrate um 9,8% erreicht werden ⁴⁵. Dies bedeutet, eine suffiziente Detektionsrate wird von einer Entnahme von acht bis zwölf Biopsien erwartet, ohne dass dies das Risiko möglicher Komplikationen wesentlich erhöht. Zwölf Biopsien sind mittlerweile generell zu empfehlen, um eine vernünftige Diagnostik sicherzustellen.

Die Prostatastanzbiopsie hat als Nachteil, dass die pathologische Differenzierung des Karzinoms in ca. 30% der Fälle im Vergleich zum Präparat nach radikaler Prostatektomie unterschätzt wird ⁴⁶. Andererseits kann diese Untersuchung zur Entdeckung für den Patienten nicht relevanter Prostatakarzinome führen, die kleiner als 3 mm sind und daher keiner Therapie bedürften. Das Risiko hierfür liegt bei 4%.

2.5 Staginguntersuchungen

Nach histologischer Bestätigung eines Prostatakarzinoms in einer entnommenen Gewebeprobe sollte zum Ausschluss von Skelettmetastasen bei Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml oder entsprechender Symptomatik ein Knochenszintigramm durchgeführt werden. Eine Computertomographie (CT) des kleinen Beckens und Abdomens ist eine weitere für das sogenannte Staging erforderliche Untersuchung. Das CT hat jedoch keine hohe Sensitivität bezüglich extraprostatischer Ausbreitung des Tumors sowie Samenblaseninfiltration und in meisten Fällen kann keine Lymphknotenvergrößerung im kleinen Becken bewiesen werden. Die Untersuchung sollte daher nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Metastasierung, wie zum Beispiel bei einem Gleason-Score größer als 7 oder bei einem hohen PSA-Wert durchgeführt werden.

3. THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms stehen mehrere Behandlungsmethoden zur Verfügung: einerseits kurative Therapieansätze wie die Radikaloperation, die Strahlentherapie und die Brachytherapie, andererseits palliative Therapieansätze wie die Hormontherapie und die Chemotherapie. Zu den neueren Verfahren gehört die Active Surveillance. Alternative Verfahren wie Kryotherapie, Hyperthermie sowie auch die hochintensiv fokussierte Ultraschalltherapie (HIFU) haben derzeit keinen großen Stellenwert in der Behandlung des Prostatakarzinoms und sollten daher nur im Rahmen von Studien angewendet werden.

Die Wahl der Behandlung ist abhängig von Alter und somit der Lebenserwartung des Patienten, Tumorstadium, Malignität des Tumors, Höhe des PSA-Wertes und begleitenden Allgemeinerkrankungen. Voraussichtliche Ergebnisse der verschiedenen Therapieansätze, mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der ausgewählten Therapie sowie die Lebensqualität des Patienten während und nach Therapie müssen bei der Wahl des Therapieverfahrens diskutiert und berücksichtigt werden.

3.1 Operative Therapie

Die Therapie der ersten Wahl ist die Radikaloperation. Die Belastung durch die Operation ist aber nur dann gerechtfertigt, wenn Aussichten auf eine Heilung oder höhere Lebenserwartung bestehen. Die radikale Prostatektomie (RPE) kann mittels einer Unterbauchlaparotomie (retropubische radikale Prostatektomie - RRP) sowie durch einen perinealen Zugang (perineale radikale Prostatektomie - PRP) durchgeführt werden. Als weitere Variante kommt die RPE mittels Laparoskopie (endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie - EERPE; oder roboterunterstützte transperitoneale radikale Prostatektomie - Da Vinci) in Frage. Alle Zugangswege, außer dem perinealen, ermöglichen eine gleichzeitige Lymphadenektomie (LAE), die gemäß den EAU Guidelines, zum Ausschluss von Metastasen der Operation immer vorausgehen sollte. Die einzige Ausnahme dabei ist ein low-risk Prostatakarzinom, bei dem das Risiko für positive Lymphknoten 7% nicht überschreitet.

3.1.1 Retropubische radikale Prostatektomie (RPE)

In den letzten zwanzig Jahren hat die retropubische radikale Prostatovesikulektomie stark an Bedeutung gewonnen und ist zu einer Goldstandardmethode bei Behandlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms geworden⁴⁷. Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor profitieren von der Operation am meisten und besitzen die höchste Heilungswahrscheinlichkeit. Bei diesem Patientenkollektiv beträgt die postoperative prostatakarzinomspezifische 15-Jahre-Überlebensrate 80% bis 85%⁴⁸ und die 10-Jahre-Überlebensrate sogar 94%⁴⁹ bis 98%⁵⁰. Interessanterweise liefert die RPE in neueren Serien auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und bei High-Grade-Tumoren mit einem Gleason-Score 8-10 zufriedenstellende Ergebnisse⁵¹. Des Weiteren zeigen die neuesten Daten aus dem Tumorregister München, dass Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, bei denen neben den pelvinen Lymphknoten auch die Prostata komplett entfernt wurde, ein signifikant verlängertes Überleben haben (86% versus 40%)⁵¹. Neben dem Tumorstadium spielt auch die Differenzierung des Tumors eine entscheidende Rolle. Nach Angaben der National Cancer Institute SEER Database liegt die 10-Jahre-Überlebensrate bei Patienten mit einem mitteldifferenzierten Tumor bei 87%, bei Patienten mit schlechtdifferenzierten Tumoren bei 67%⁵².

Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind Harninkontinenz und Impotenz. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Inkontinenz unmittelbar nach der Operation auftritt, ist am höchsten und nimmt in der Folge kontinuierlich ab^{53, 54}. Von diesen Patienten nach einer radikalen Prostatektomie bleiben ca. 3-23% auch nach einem Jahr inkontinent⁵⁵.

Wei JT et al. wertete in seiner retrospektiven Studie über die Inkontinenz nach einer radikalen Prostatektomie den eventuellen Einfluss der Nerven- und Blasenhalserhaltenden Operationstechnik auf die postoperative Inkontinenzrate aus⁵⁶. Dabei zeigte sich, dass eine Resektion des neurovaskulären Bündels mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Inkontinenz verbunden ist. Ein Erhalt des Blasenhalsses spielte jedoch keine Rolle. Weitere negative Prognosefaktoren, die die postoperative Inkontinenzrate beeinflussen können, sind das Alter des Patienten, seine

präoperative Kontinenzsituation und das Auftreten einer Anastomosenstriktur⁵⁷.

Ein Forschungsteam aus den USA kam nach mehreren Studien zum Schluss, dass Übergewicht und körperliche Aktivität zwei weitere wichtige Prädiktionsfaktoren für die postoperative Inkontinenz sind⁵⁸. Die besten Ergebnisse bezüglich der postoperativen Inkontinenzrate wiesen die nicht adipösen und körperlich aktiven Männer auf. Nach 58 Wochen waren nur noch 16% der Patienten dieser Gruppe inkontinent. Ganz anders sah die Situation bei der anderen Gruppe (adipös mit verminderter körperlicher Aktivität) aus - 59% der Männer waren nach dieser Zeitspanne inkontinent.

Eine weitere schwerwiegende postoperative Komplikation ist die Impotenz. Erektile Dysfunktion hat einen dauerhaften Einfluss auf das Leben eines Mannes⁵⁹. Ähnlich wie bei der postoperativen Inkontinenz hängt die postoperative Inzidenz für eine erektile Dysfunktion am meisten von der präoperativen Sexualfunktion, sowie von der Operationstechnik („nerve-sparing“) und dem Alter des Patienten ab⁶⁰. Riesz et al. beurteilte mithilfe von Fragebögen die postoperative erektile Funktion der Patienten, die zwischen 1998 und 2007 am „Department of Urology and Uro-oncological Centre“ in Budapest einer nerverhaltenden radikalen Prostatektomie unterzogen wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass 59% der untersuchten Männer spontan bzw. mit medikamentöser Therapie potent waren⁶¹.

Zusammenfassend werden in der Literatur die Inkontinenz- und Impotenzraten nach einer radikaler Prostatektomie mit jeweils 0,3 bis 65,6% und 11,6% bis 86% angegeben⁶².

Obwohl die Rate an postoperativer erektiler Dysfunktion und Inkontinenz durch eine nervenerhaltende Operation reduziert wird, kann diese Methode nicht immer angewandt werden. Hierzu zählen Patienten mit hohen präoperativen PSA-Werten, ausgedehnten Tumorbefunden oder einem Gleason-Score über 8, die ein höheres Risiko für einen Residualtumor bei der nervensparenden Technik haben⁶³. Die zusätzliche Therapie mit Phosphodiesterase-5-Hemmern (z.B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) ist bei Patienten nach einer nervenerhaltenden Operationstechnik viel effektiver⁶⁴.

Neben der klassischen offenen radikalen Prostatektomie mit medianer Laparotomie steht der perineale Zugangsweg zur Verfügung. Alternativ stehen

minimalinvasive Verfahren (extraperitoneal oder transperitoneal laparoskopisch) und die roboterassistierte Laparoskopie („Da Vinci“) zur Wahl.

3.1.2 Radikale perineale Prostatektomie (RPP)

Die radikale perineale Prostatektomie (RPP) durch einen Schnitt am Damm ist eine angemessene Option für Männer mit low-risk-Prostatakarzinomen. Bei diesen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit einer extraprostatatischen Tumorausbreitung bei etwa 5%^{65, 66}, was es dem Operateur ermöglicht, auf die pelvine Lymphknotenentfernung zu verzichten. Im Falle eines intermediate- oder high-risk Tumors kann die RPP auch in Betracht gezogen werden. Aufgrund des erhöhten Risikos der lymphatischen Tumorausbreitung^{67, 68, 69} ist dann aber zuerst eine pelvine Staging-Lymphadenektomie durchzuführen.

3.1.3 Laparoskopische Prostatektomie (LRP)

Die laparoskopische Prostatektomie (LRP) gilt inzwischen als effektives Verfahren und wird zunehmend eingesetzt. Im Vergleich zum offenen Eingriff hat sie folgende Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie: kurzer Krankenhausaufenthalt, schneller Heilungsprozess, weniger Schmerzen, weit geringeres Infektionsrisiko, weniger Blutverlust und guter kosmetischer Effekt bei nur kleinen Operationsnarben. Histopathologisch werden aber nach diesem Eingriff öfter tumor-positive chirurgische Ränder nachgewiesen und manche Autoren berichten, dass die postoperative Harninkontinenz länger anhält^{70, 71, 72}. Unabhängig von der Operationstechnik ist für den Erfolg des Eingriffes die Erfahrung des Operateurs maßgebend. So zeigen beispielsweise Grossi FS et al. bei 100 retrospektiv untersuchten Patienten, die entweder einer retropubischen oder laparoskopischen Prostatektomie unterzogen wurden, dass es bezüglich des positiven Resektionsrandes keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt und dass die Rate für positive Resektionsränder in beiden Gruppen relativ niedrig - 8,2% (laparoskopisch) vs. 7% (offen chirurgisch - ist⁷³. Anderson et al. konnte in seiner Studie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen feststellen⁷⁴.

3.1.4 Da Vinci

Die Da Vinci-Technologie stellt eine wesentliche Weiterentwicklung der

laparoskopischen Operationstechnik des 21. Jahrhunderts dar und wird weltweit von immer mehr Chirurgen für Prostatektomien und andere schwierige urologische Eingriffe verwendet⁷⁵. Dabei handelt es sich um das modernste, minimal-invasive, Roboter unterstützte Verfahren, welches maximale Präzision bei minimaler Belastung ermöglicht. Verglichen mit der konventionellen laparoskopischen Prostatektomie hat das Da Vinci-System gegenüber der offenen Operation alle oben erwähnten Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie. Dieses System bietet jedoch noch zusätzlich bessere Sichtverhältnisse sowie einen ergonomisch optimierten Arbeitsplatz mit minimaler Rücken- und Gelenkbelastung⁷⁶.

Zwei großen Studien - von Pereira Arias et al. mit insgesamt 250 Patienten, die mithilfe Da Vinci-Technik prostatektomiert wurden, und von Villavicencio et al. mit insgesamt 100 Patienten, haben ähnliche Ergebnisse gezeigt. Der mediane Blutverlust bei diesem Operationsverfahren lag bei jeweils 150 ml (50-1150) und 210 ml (100-390), die Transfusionsrate bei 3,6% und 2%. Im Rahmen der Studien kam es zu keiner Konversion zur konventionellen laparoskopischen oder offenen Operation. Der Krankenhausaufenthalt dauerte im Durchschnitt 4,2 Tage (3-35) und 3,7 Tage (2-21)^{76, 77}. Bezüglich der postoperativen Potenz- und Kontinenzrate zeigt ein Review von Singh et al. folgende Ergebnisse: Die postoperative Potenzrate lag bei 73,6%, die Inkontinenzrate bei 87,1%⁷⁸. Diese Ergebnisse können mit denen der oben erwähnten Arbeit von Villavicencio et al. verglichen werden⁷⁷: 13% der Patienten wiesen eine präoperative erektile Dysfunktion auf. Bei den restlichen Patienten kam es in 62% der Fälle zu einer postoperativ neu aufgetretenen erektilen Dysfunktion. Eine komplette Kontinenz konnte in 69% der Fälle innerhalb von 3 und in 91% der Fälle innerhalb von 9 Monaten erreicht werden. Die verbliebenen 9% brauchten mindestens 1 Einlage pro Tag.

Zusammenfassend weist das DaVinci-System ähnliche intra- und postoperative Komplikationen bei gleichwertigen onkologischen und funktionellen Resultaten mit sehr guter Erhaltung der erektilen Funktion und Kontinenz wie die offenen Verfahren auf⁷⁶. Weitere Studien mit ausreichend langem Follow-Up sind jedoch notwendig^{77, 78}. Laut S3-Leitlinie besteht derzeit keine Evidenz, die eine klare Empfehlung in eine Richtung rechtfertigen würde.

3.1.5 Pelvine Lymphadenektomie

Durch eine pelvine Lymphadenektomie kann der Status der pelvinen Lymphknoten erhoben werden. Dieser liefert wichtige Informationen bezüglich Tumorstadium und Prognose und ist daher ein sehr wichtiger prognostischer Faktor beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. Die postoperative 10-Jahre-Überlebensrate unter Patienten mit einem negativen LK-Befund liegt bei 83%-97%, wohingegen sie im Falle eines positiven LK-Befundes nur noch 60%-70% beträgt ⁷⁹. Bei allen Männern mit einem Niedrigrisikoprofil-Prostatakarzinom kann den EAU Guidelines zufolge auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden. Wenn eine Lymphadenektomie durchgeführt wird, sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden.

Eine erweiterte Lymphadenektomie wird bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom empfohlen ⁸⁰. Dabei wird das lymphatische Gewebe nicht nur aus der Fossa obturatoria und entlang der V. iliaca externa entfernt, sondern auch entlang der Arteria und Vena iliaca interna. Somit liegt die mediane Anzahl entfernter Lymphknoten bei mindestens 20. Eden et al. sind dagegen der Meinung, dass auch Patienten alle Intermediär- und Hochrisikopatienten (PSA-Wert über 10,5 ng/ml, Biopsie mit Gleason-Score größer oder gleich 7 ⁸¹) mit einem klinisch lokal begrenzten Tumor, bei denen eine radikale Prostatektomie mit einem kurativen Ansatz durchgeführt wird, einer erweiterten Lymphadenektomie unterzogen werden sollen ⁸². Der gleichen Meinung sind auch Briganti et al.: Immer wenn eine Lymphadenektomie indiziert ist, sollte sie erweitert sein ⁸³.

Bader et al. konnten mit getrennten Untersuchungen der verschiedenen Lymphabflusslokalisationen zeigen, dass zwei Drittel der Patienten von einer erweiterten Lymphadenektomie profitieren, da die positiven Lymphknoten in 58% der Fälle an der Arteria iliaca interna und in 19% der Fälle nur dort gefunden werden ⁸⁴. Ein weiterer Vorteil der erweiterten Lymphadenektomie laut Eden CG ist, dass die prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate bei positiven Lymphknoten um 23% und bei negativen Lymphknoten um 15% reduziert werden kann ⁸².

Laut EAU Guidelines sollte eine erweiterte Lymphadenektomie bei allen Hochrisikopatienten durchgeführt werden, denn das geschätzte Risiko für

positive Lymphknoten liegt bei 15-40%⁸⁵. Eine nicht erweiterte pelvine Lymphadenektomie sollte nicht mehr durchgeführt werden, da in diesem Falle mindestens die Hälfte der befallenen Lymphknoten nicht entfernt wird.

3.2 Bestrahlung

Die Strahlentherapie (RT) stellt bei adäquater Dosierung und technischer Durchführung eine mit der radikalen Prostatektomie gleichwertige Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. Lokal fortgeschrittene Tumoren, bei denen eine Operation mit Aussicht auf Heilung nicht mehr möglich ist, können ebenfalls bestrahlt werden. Diesbezüglich konnten Widmark et al. eine signifikante Überlegenheit des kombinierten Vorgehens mit einer Strahlentherapie ggü. einer alleinigen Hormontherapie sogar beim Gesamtüberleben zeigen⁸⁶. Auch bei Patienten, bei denen eine Operation aufgrund von Begleiterkrankungen oder wegen des fortgeschrittenen Alters zu riskant wäre, stellt die Bestrahlung eine Alternative dar. Die Bestrahlung erfolgt entweder interstitiell (Brachytherapie) oder als externe perkutane Bestrahlung.

3.2.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie unterteilt sich ihrerseits in zwei Verfahren: die „Low-Dose-Rate“-LDR-Brachytherapie mittels permanenter Implantation von Strahlern (Seeds) in die Prostata und die temporäre „High-Dose-Rate“-HDR-Brachytherapie in Afterloadingtechnik nach Implantation von Kathetern in die Prostata. Die Brachytherapie gehört zu einem minimal-invasiven Verfahren, das bei Patienten mit einem lokalisierten low-risk-Prostatakarzinom angewendet werden kann. Die Einschlusskriterien sind eine Prostatagröße bis maximal 50 ml, ein PSA-Wert geringer als 10 ng/ml und ein histologischer Gleason-Score unterhalb von 7.

3.2.2 Perkutane Strahlentherapie

Die externe Bestrahlung kann als alleinige Therapie in der primären Situation oder adjuvant nach Radikaloperationen bei positivem Schnittrand sowie im Falle eines Rezidivs eingesetzt werden. Bei den lokalisierten Tumoren können durch die Bestrahlung – zunehmend (intermediate und high risk) auch in Kombination mit einer Hormontherapie – vergleichbare onkologische Resultate

wie bei der radikalen Operation erreicht werden. Zumindest geht dies aus Daten hervor, die die ersten fünf bis acht Jahre nach Therapie untersucht haben^{87, 88, 89}. Solche Vergleiche sind jedoch schwierig, da die Patienten, die sich einer Bestrahlung unterziehen, in der Regel älter sind. Aufgrund dessen wird es kontrovers diskutiert, ob die langfristigen Ergebnisse (10 Jahre und mehr) nach einer Bestrahlung genauso vielversprechend sind wie die der Radikaloperation^{90, 54}. Im Falle eines biochemischen bzw. lokalen Rezidivs im Prostatabett nach RPE ermöglicht die externe Strahlentherapie im Sinne einer Salvage-Radiatio als einziges gesichertes Verfahren einen nochmals kurativen Therapieansatz und sollte günstigerweise bei noch niedrigen Rezidiv-PSA-Werten (optimal < 0,5 ng/ml) eingeleitet werden⁹¹.

Die Nebenwirkungen der externen Strahlentherapie sind Hautirritationen, chronische Darm- und Blasenentzündungen bis zur Schrumpfbilase aber auch Inkontinenz und Impotenz. Ob sich die Inzidenz von Komplikationen postoperativ und nach Bestrahlung unterscheiden, bleibt im Wesentlichen wegen eines Mangels an randomisierten Studien, die beide Behandlungsmethoden vergleichen, ungeklärt⁵⁴. Die vorliegende retrospektive Studie von Potosky et al. mit jeweils 901 und 286 Männern mit einem frühen Stadium eines Prostatakarzinoms, die operativ oder mittels Radiatio behandelt wurden, hat folgende Komplikationsrate innerhalb von 5 Jahren nach der Behandlung festgestellt: Männer, die prostatektomiert wurden, weisen ein dreimal so hohes Risiko einer Harninkontinenz auf als die Patienten, die sich einer externen Strahlentherapie unterzogen haben (14-16% vs. 4%). Darüber hinaus waren operierte Patienten häufiger impotent (79.3% vs. 63.5%⁹² oder 80% vs. 62%⁹³). Andererseits berichten Männer nach der Bestrahlung über andere schwerwiegende Komplikationen wie Verschlechterung der Verdauungsfunktion im Sinne einer Diarrhoe sowie über schmerzhafte Hämorrhoiden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe von Madalinska JB. Sie hat gezeigt, dass prostatektomierte Patienten viel häufiger mit den Problemen einer Harninkontinenz oder erektilen Dysfunktion konfrontiert sind als die Patienten, die mittels einer externen Bestrahlung therapiert wurden (jeweils 39%-49% vs. 6%-7% und 80%-91% vs. 41%-55%). Irritative Miktionsbeschwerden und Diarrhoen treten häufiger nach einer Bestrahlung auf (jeweils 30-35% nach Bestrahlung vs. 6%-7% nach Operation)

⁹⁴. Litwin et al. haben in ihrer Studie neben den nach einer Prostatektomie und externen Bestrahlung auftretenden Komplikationen die Komplikationen nach einer Brachytherapie untersucht. Dabei haben sie wie auch andere Autoren festgestellt, dass die Kontinenz- und Potenzrate nach Bestrahlung für Niedrig- und Mittelrisikogruppen besser ist als nach der Operation und nach externer Bestrahlung besser als nach einer Brachytherapie ⁹⁵. In der Hochrisikogruppe nimmt die kurative Effizienz der Bestrahlung ab. Die nervenerhaltende Technik vermindert zwar den Unterschied in erektiler Funktion zwischen RPE und Radiatio, gleicht ihn jedoch nicht komplett aus ⁹⁵.

3.3 Active Surveillance

Active Surveillance oder Active Monitoring als eine Therapiemöglichkeit beruht auf der Annahme, dass Patienten mit organbegrenzten Tumoren von einer radikalen Therapie wenig profitieren würden. Das Ziel von Active Surveillance ist bei Männern, deren Tumore nicht zum Progress neigen, die Operation und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden. Insbesondere bei einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren erscheint dieses Vorgehen angebracht. Ziel ist dabei, durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen einen Tumorprogress rechtzeitig zu erkennen, sodass eine kurative Behandlung noch möglich ist. Die Tatsache, dass die Mehrheit der Prostatatumoren sehr wohl progredient sind, macht eine radikale Therapie bei den meisten jüngeren Patienten erforderlich. Daher ist diese Option für die Männer im Alter von 75 Jahren oder älter geeignet, die an zusätzlichen Allgemeinerkrankungen leiden. Ferner sind ein PSA-Wert unter 10 ng/ml, eine PSA-Velocity von weniger als 1 ng/ml pro Jahr, ein Gleason-Score von maximal 6, kein Gleason-Muster 4 oder 5, maximal 2 von insgesamt mindestens 6 entnommenen Biopsiezylindern positiv mit jeweils weniger als 50% Tumoranteil und ein unauffälliger Tastbefund Kriterien, die für ein Überwachungsprotokoll wie Active Surveillance angelegt werden.

Im Rahmen einer schwedischen Studie wurden 223 Männer mit frühen Stadien eines Prostatakarzinoms untersucht und danach 10 Jahre lang nachkontrolliert. Obwohl 53% der Patienten einen Progress der Erkrankung erlebt haben, sind nur 19 (9%) auch daran verstorben ⁹⁶. Im späteren Bericht über diese Gruppe (durchschnittlich 21 Jahre Nachsorge) sind nur noch 36% progressionsfrei

geblieben, die Hälfte der Patienten hat Metastasen entwickelt ⁹⁷. Die Prostatakarzinom-Mortalitätsrate ist von 15 pro 1000 pro Jahr innerhalb von den ersten 15 Jahren auf 44 pro 1000 pro Jahr nach 15 Jahren gestiegen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine frühzeitige operative Behandlung, besonders bei den jüngeren Patienten mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung über 15 Jahre, vorzuziehen ist.

Somit bleibt der Stellenwert der Active Surveillance in der Behandlung der Patienten mit organbegrenzten Tumoren unklar. Nach den Richtlinien der American Urological Association (AUA) soll eine „Aktive Überwachung“ als eine angemessene Option für Männer mit low- und intermediate-risk Tumoren ungeachtet des Patientenalters angesehen werden ⁵⁴. Sie empfehlen jedoch, die Patienten über die Ergebnisse der skandinavischen Studie zu informieren und darauf hinzuweisen, dass die RPE verglichen mit Active Surveillance nicht nur zu einem niedrigeren Risiko eines Rezidivs des Tumors und zu einer niedrigeren Prostatakarzinom bedingten Morbidität führt, sondern auch die Überlebensrate verbessert ⁹⁸. Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) sowie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) sehen Active Surveillance bei geeigneter Niedrigrisikokonstellation ebenfalls als eine den lokal kurativen Therapieverfahren ebenbürtige Handlungsoption an.

3.4 Watchful waiting

Beim „Watchful Waiting“ oder “deferred treatment” / “symptom-guided treatment” dagegen wird solange keine Therapie eingeleitet bis eine lokale oder systemische Progression der Erkrankung auftritt. Dann können palliative Therapiemaßnahmen wie die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) bei obstruktiver Miktionsymptomatik oder eine Strahlen- und Hormontherapie bei metastasenbedingten Schmerzen zum Einsatz kommen.

3.5 Hormontherapie

Eine Hormontherapie (HT) wird vor allem bei lokal fortgeschrittenen oder bei metastasierten Prostatakarzinomen angewendet, wenn eine Operation aufgrund des fortgeschrittenen Lokalbefundes nicht mehr in Frage kommt oder nach erfolgter Operation, wenn bereits Lymphknoten befallen sind, die nicht vollständig entfernt werden konnten (adjuvante Therapie) oder im Falle eines

systemischen Rezidives (palliative Therapie). Wie schon oben genannt, weisen die Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren nach einer RPE im Unterschied zu den Männern mit organbeschränkten Karzinomen schlechtere Ergebnisse auf. Obwohl man durch eine neoadjuvante HT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren die Rate von positiven Schnitträndern vermindern kann, wird dadurch keine Verbesserung der Überlebensrate erreicht^{99, 100, 101}. Weiterhin kann die HT als eine Alternative zur Active Surveillance betrachtet werden, insbesondere bei Patienten, die sich eine aktive Behandlung wünschen und zur gleichen Zeit die lokalen Komplikationen einer radikalen Therapie vermeiden wollen. Eine adjuvante Therapie kann sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie verbessern, vor allem bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen. In einer Studie wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 Jahren gezeigt, dass sich das progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben und prostatakarzinomspezifisches Überleben bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die sofort nach der Operation eine adjuvante Hormontherapie erhalten haben, im Unterschied zu denen, die eine Hormontherapie erst bei der Prostatakarzinomprogression bekommen haben, signifikant verlängerte^{102, 103}. Mittlerweile existieren einige Studien, die die Kombination aus einer primären Strahlentherapie und einer Hormontherapie untersucht haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Strahlentherapie und 3-jähriger Hormontherapie die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bei Hochrisikopatienten signifikant reduzierte. Nach einem medianen Follow-up von 66 Monaten waren in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Strahlentherapie 38% der Patienten verstorben (78 von 207), während sich unter der Kombination aus Hormon- und Strahlentherapie die Gesamtmortalität auf 24% verringerte (50 von 207 Patienten)¹⁰⁴.

Zusammengefasst kommen für Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom drei Therapieoptionen in Frage: RPE, RT und Active Surveillance. Die American Urological Association kam zum Schluss, dass die derzeitig über die Ergebnisse und Komplikationen verfügbaren Daten nicht ausreichend sind, um eine bestimmte Form der Therapie empfehlen zu können⁵⁴. Daher müssen die Patienten über alle drei Optionen sowie über die

jeweiligen Vorteile und Nachteile des entsprechenden Vorgehens informiert werden.

4. NACHSORGE

Leider kann das Wiederauftreten des Tumors sogar nach einer primär kurativen Therapie bei einem lokalisierten Prostatakarzinom nicht ausgeschlossen werden, sodass alle Patienten lebenslang sorgfältig nachgesorgt werden müssen. Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung von Rezidiven und Metastasen. Bei den weit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen sind eine kontinuierliche Behandlung und gegebenenfalls eine rechtszeitige Umstellung der Therapie von entscheidender Bedeutung⁹. Zu den unverzichtbaren Nachsorgeuntersuchungen gehört die Bestimmung des PSA-Wertes in Kombination mit einer digital-rektalen Untersuchung⁹. Abhängig von den Symptomen, die die Patienten aufweisen, sind zusätzliche urologische Untersuchungen, wie z. B. Zystoskopie und transrektaler Ultraschall angezeigt⁹. Die Nachsorge fängt gleich nach Abschluss der Therapie an und wird im ersten postoperativen Jahr alle drei Monate, in den darauf folgenden Jahren halbjährlich durchgeführt. Bei einem Rezidiv des Prostatakarzinoms wird die optimale Behandlung von der initialen Therapie sowie von der geschätzten Lebenserwartung des Patienten abhängig gemacht. Eine weiterführende kurative Behandlung ist nur bei einem Lokalrezidiv, nicht bei einer Metastasierung möglich¹¹.

Zusammengefasst könnte eine abwartende und kontrollierte Haltung für viele Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom eine Alternative zur sofortigen kurativen Therapie darstellen. Aufgrund der fehlenden Kriterien für die Indikationsentscheidung hat die Option der Active Surveillance aber immer noch keinen klar definierten Platz. Viele bisher zu diesem Thema durchgeführte und publizierte Studien schafften darüber auch keine Klarheit. Alle Autoren sind sich zwar einig, dass eine mögliche Übertherapie durch die aktive Überwachung bei einer bestimmten Gruppe der Patienten vermieden werden kann. Dennoch gibt es aber immer noch keine eindeutigen Kriterien, wie die Patienten selektiert werden sollten und ab wann man sicher von einem klinisch unsignifikanten Prostatakarzinom sprechen darf. Nach den Richtlinien der American Urological Association ist die Strategie einer aktiven Überwachung bei jungen Patienten mit lokalisierten Formen eines gut- und mittelgradig

differenzierten Prostatakarzinoms (Nx-N0, M0) im Stadium T1a und mit Lebenserwartung über 10 Jahren empfehlenswert. Nach den Richtlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) kommt eine Active Surveillance nur noch bei Männern mit einem low-risk Prostatakarzinom in Frage. Bei einem mittelgradigen Risiko dürfen nur die Patienten mit einer niedrigeren Lebenserwartung unter zehn Jahren aktiv überwacht werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen wie eine PSA-Evaluation, DRU, TRUS und die Wiederholung der Stanzbiopsie sind unerlässlich. Inzwischen ist es anhand mehrerer Studien unbestritten, dass eine abwartende Option nur beim Vorhandensein von folgenden Voraussetzungen erlaubt werden kann: Der Gleason-Score muss kleiner oder gleich 6 sein, es dürfen nicht mehr als drei Stenzen positiv sein und die PSA-Verdopplungszeit muss mehr als drei Jahre betragen. Dabei stellt sich die Frage, ob der präoperative Gleason-Score und die Anzahl der positiven Stenzen im Hinblick auf den Malignitätsgrad und auf die Tumorausbreitung aussagekräftig sind, so dass man sich bei der Therapieentscheidung auf diese Befunde stützen kann.

5. ZIEL DER ARBEIT

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war festzustellen, ob es präoperative Parameter gibt, die ein insignifikantes Prostatakarzinom mit hoher Sicherheit vorhersagen können bzw. wie viele Patienten mit einem vermeintlich klinisch insignifikanten Prostatakarzinom nach der pathologischen Aufarbeitung der Prostatektomie Präparate doch von einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom betroffen sind. Die bisher vorhandenen Einschlusskriterien für Active Surveillance sollten auf ihre Zuverlässigkeit überprüft werden. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob eine Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit dieser Kriterien erreicht werden kann.

6. MATERIAL UND METHODEN

6.1 Das Patientengut

Das untersuchte Patientengut beinhaltet alle an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München im Zeitraum von 2004 bis 2007 behandelten Patienten, die an einem vermeintlich klinisch insignifikanten Prostatakarzinom erkrankten. Von insgesamt 849 untersuchten Patienten, die in diesem Zeitraum einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, entsprachen 308 Patienten den festgelegten Einschlusskriterien und konnten daher in die Auswertung aufgenommen werden.

Das erste und wichtigste Einschlusskriterium war die Anamnese eines durch eine transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie der Prostata gesicherten Prostatakarzinoms (cT1c) oder eines im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata diagnostizierten inzidentellen Prostatakarzinoms mit nicht mehr als einen 5%tigen Tumorbefall des resezierten Gewebe (cT1a). Berücksichtigt wurden die Anzahl der entnommenen (mindestens sechs) und der positiven Stanzen (maximal 2 positive Stanzbiopsien einseitig).

Weitere Einschlusskriterien waren ein PSA-Wert nicht über 10 ng/ml sowie eine Gleason-Score Summe nicht über 6. Es wurden Patienten sowohl mit einem negativen als auch mit einem positiven (cT2a) Tastbefund in die Studie eingeschlossen.

Aufgrund der manchmal fehlenden Angabe bezüglich des Befundes der digital-rektalen Untersuchung konnte dieser Parameter bei 149 Patienten in der Studie nicht erfasst werden. Eine Stanzbiopsie der Prostata wurde in allen Fällen entweder aufgrund des erhöhten PSA-Wertes oder aufgrund eines suspekten Tastbefundes bei der digital-rektalen Untersuchung durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit eines präoperativen „Undergradings“ bzw. „Understagings“ wurde in Abhängigkeit von den oben genannten Einschlusskriterien sowie anderen präoperativen Parametern wie z. B. Prostatavolumen, Patientenalter oder PSA-Density errechnet.

6.2 Die Patientendaten

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der im Archiv der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU gespeicherten Daten. Die in den Akten fehlenden Daten wurden bei den Hausärzten oder niedergelassenen Urologen telefonisch erfragt. Die Dateneingabe erfolgte in eine eigens für diese Erhebung erstellte SPSS 15.0-Datenbank.

6.3 Die elektronische Datenerfassung

Es wurden insgesamt 308 auswertbare Fälle erfasst, die retrospektiv analysiert wurden. Alle relevanten Erhebungsmerkmale wurden in Form von Tabellen oder Diagrammen dargestellt. Die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, IL) und STATISTICA 8 (StatSoft Inc., Tulsa, OK) durchgeführt. Die Korrelationsanalyse zwischen den kategorialen Variablen (z B. Upgrading/ Upstaging) wurden mit Hilfe chi-square Test durchgeführt. Die konstanten Variablen (z B. Alter, PSA-Wert etc.) wurden mit dem Mann-Whitney U Test analysiert. Zur Identifikation unabhängiger Faktoren für Upgrading und Upstaging wurden verschiedene Regressionsmodelle erstellt und durchgetestet. Dabei wurden odds ratio, 95%-Konfidenzintervall sowie p-Wert berechnet. Für alle statistischen Auswertungen wurde eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) von 5% ($p \leq 0,05$) festgelegt.

7. ERGEBNISSE

7.1 Einschlusskriterien

Im Rahmen der Datenerhebung wurden insgesamt 849 Patientenakten gesichert. In die Datenbank eingegeben wurden nur die Patienten, die alle in der unten folgenden Tabelle aufgeführten Einschlusskriterien, erfüllten und dem entsprechend ein vermeintlich klinisch insignifikantes Prostatakarzinom aufwiesen:

PSA	≤ 10 ng/ml
Gleason-Score	≤ 6
TUR-P	< 5%-iger Tumorbefall
Tumorstadium	≤ cT2a
Biopsie	≤ 2 positive Stanze (einseitig)
	≥ 6 entnommene Stenzen
DRU	negativ oder positiv

Tabelle 3: Kriterien für ein low risk Prostatakarzinom

Alle in unsere Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen PSA-Wert von unter 10 ng/ml. Der Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert von kleiner 4 ng/ml lag bei 20 % (61 von 308). Die Mehrheit der untersuchten Patienten wies einen oberhalb des Normbereiches liegenden PSA-Wert von größer 4 ng/ml (247 von 308) auf. Mittelwert und Median lagen bei jeweils 5,72 und 5,60.

n=308	Range	Mean	Median
PSA	0,44 - 10 ng/ml	5,72	5,60

Tabelle 4: PSA-Wert - Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=308)

75% der Patienten wiesen einen präoperativen Gleason-Score von 6 (232 von 308 Patienten) und 25% der Patienten einen Gleason-Score kleiner 6 (76 von 308 Patienten) auf.

Gleason-Score	n=308
Gleason-Score = 6	232 Patienten (75%)
Gleason-Score < 6	76 Patienten (25%)

Tabelle 5: Gleason-Score - Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=308)

94% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom einer sonographisch gesteuerten transrektalen Biopsie der Prostata mit mindestens 6 Proben unterzogen. 59% der Patienten wiesen bei der pathologischen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes nur eine, 35% - zwei positive Stanzen auf. Bei 6% der Patienten wurde das Prostatakarzinom im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata diagnostiziert. Dabei hatten alle Patienten nicht mehr als 5%tigen Tumorbefall des resezierten Gewebes.

Zahl der entnommenen Stanzen	n=308
< 12 entnommene Stanzen	174 Patienten (57%)
≥ 12 entnommene Stanzen	114 Patienten (37%)
TUR-P	20 Patienten (6%)
Zahl der positiven Stanzen	n=308
Eine positive Stanze	181 Patienten (59%)
Zwei positive Stanzen	107 Patienten (35%)

Tabelle 6: Histopathologischer Befund - Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=308)

Der DRU-Befund war nach Aktenlage nur bei 159 Patienten zu evaluieren. Dabei war diese Untersuchung in 25% der Fälle (40 von 159 Patienten) auffällig.

DRU	n=159
DRU positiv	40 Patienten (25%)
DRU negativ	119 Patienten (75%)

Tabelle 7: DRU - Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=159)

7.2 Weitere präoperative Parameter

Die Wahrscheinlichkeit eines präoperativen „Undergradings“ bzw. „Understaging“ wurde in Abhängigkeit von den oben genannten Einschlusskriterien sowie anderen präoperativen Parametern wie z. B. Alter, Prostatavolumen und PSA-Density errechnet.

Das Durchschnittsalter in unserem Kollektiv lag bei 64 Jahren (Mittelwert), wobei der jüngste Patient 38 und der älteste 78 Jahre alt war. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren. Über 77% der Patienten (239 von 308) aus unserem Kollektiv hatten das 60. Lebensjahr bereits überschritten.

n=308	Range	Mean	Median
Alter	37 - 78 Jahre	64	65

Tabelle 8: Alter als eventueller Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=308)

Nach Aktenlage war das Prostatavolumen bei 307 von 308 Patienten zu evaluieren. Das gemessene Prostatavolumen lag im Median bei 34 cm³. Der Mittelwert betrug 37,3, bei einem Range von 2 (bei Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata) bis 133 cm³.

n=307	Range	Mean	Median
Prostatavolumen	2 - 133 cm ³	37,3	34,0

Tabelle 9: Prostatavolumen als eventueller Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=307)

Die PSA-Density ist ein weiterer wichtiger Parameter, der eventuell ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom voraussagen könnte. Laut unserer Daten lag die PSA-Density in 55% der Fälle unter 0,15 (171 von 308 Patienten) und somit im Bereich der sogenannten Epstein-Kriterien für ein insignifikantes Karzinom. 45% der Patienten (137 von 308) wiesen eine PSA-Density von über 0,15 auf. Mittelwert und Median lagen bei jeweils 0,20 und 0,15.

n=308	Range	Mean	Median
PSA-Density	0,001 - 0,97	0,20	0,15

Tabelle 10: *PSA-Density als eventueller Prädiktor für low risk Prostatakarzinom (n=308)*

7.3 Pathologische postoperative Befunde

Im untersuchten Patientengut wurde bei 232 von 308 Patienten (75%) postoperativ ein Prostatakarzinom im Stadium \geq pT2b diagnostiziert. 8% der Operierten wiesen sogar ein Stadium \geq pT3a auf. Ein den präoperativen Parametern entsprechender, weniger ausgedehnter Befund (Tumor im Stadium $<$ pT2b) wurde lediglich in 25% der Fälle (76 von 308 Patienten) festgestellt.

38% der Patienten (118/308) erfuhren postoperativ von einem höheren Gleason-Score (Gleason-Score $>$ 6) als er präoperativ histologisch diagnostiziert wurde.

Positive Lymphknoten und Samenblaseninfiltration traten jeweils in nur 1% der Fälle auf.

Histopathologisch positive Schittränder (R1) lagen bei 33 von 308 Patienten (11%) vor.

Positive Schnittränder	33/308	11%
Samenblaseninfiltration	4/308	1%
Positive Lymphknoten	4/308	1%
≥ T2b	232/308	75%
≥T3a	24/308	8%
Gleason-Score postoperativ höher als präoperativ	118/308	38%
Gleason 3+3=6	50/118	42%
Gleason 3+4=7	58/118	49%
Gleason 4+3=7	7/118	6%
Gleason 4+4=8	1/118	1%
Gleason 4+5=9	2/118	2%
Gleason 5+4=9	0/118	0%

Tabelle 11: Histopathologische Befunde postoperativ

7.4 Präoperatives „Undergrading“ und „Understaging“

	Staging		Grading	
	kein Understaging <pT2b	Understaging T2b und >T2b	kein Undergrading	Undergrading
Präoperativer Gleason-Score (n=308)	p = 0,037		p = 0,0001	
Gleason-Score<6 (n=76)	53 (22,0%)	188 (78,0%)	14 (18%)	62 (82%)
Gleason-Score=6 (n=232)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	176 (76%)	56 (24%)
PSA-Density (n=308)	p = 0,024		p = 0,033	
<0,15 (n=171)	51 (29,8%)	120 (70,2%)	117 (68,4%)	54 (31,6%)
>0,15 (n=137)	25 (18,2%)	112 (81,8%)	77 (52,6%)	60 (43,8%)
Prostatavolumen (n=307)	p = 0,037		p = 0,091	

Ergebnisse

	Staging		Grading	
	kein Understaging <pT2b	Understaging T2b und >T2b	kein Undergrading	Undergrading
<50ccm (n=241)	53 (22,0%)	188 (78,0%)	140 (58,1%)	101 (41,9%)
≥50ccm (n=66)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	46 (69,7%)	20 (30,3%)
Zahl der positiven Stanzen (n=308)	p = 0,003		p = 0,045	
TUR-P (n=20)	8 (40,0%)	12 (60,0%)	17 (85,0%)	3 (15,0%)
Eine (n=181)	54 (29,8%)	127 (70,2%)	110 (60,8%)	71 (39,2%)
Zwei (n=107)	15 (14,0%)	92 (86,0%)	60 (56,1%)	47 (43,9%)
Zahl der entnommenen Stanzen (n=308)	p = 0,400		p = 0,023	
<12 (n=174)	40 (23,0%)	134 (77,0%)	104 (59,8%)	70 (40,2%)
≥12 (n=114)	29 (25,4%)	85 (74,6%)	72 (63,2%)	42 (36,8%)
TUR-P (n=20)	8 (40,0%)	12 (60,0%)	18 (90,0%)	2 (10,0%)
Präop. T-Stadium (n=308)			p = 0,014	
<pT2b (n=76)			57 (75,0%)	19 (25,0%)
T2b und >T2b (n=232)			137 (59,1%)	95 (40,9%)
Präoperativer PSA-Wert (n=308)	p = 0,507		p = 0,055	
kleiner 4 (n=61)	17 (27,9%)	44 (72,1%)	45 (73,8%)	16 (26,2%)
größer 4 (n=247)	59 (23,9%)	188 (76,1%)	149 (60,3%)	98 (39,7%)
Alter (n=308)	p=0,109		p=0,572	
unter 60 Lebensjahr (n=69)	23 (33,3%)	46 (66,7%)	46 (66,7%)	23 (33,3%)
Alter 60 und höher (n=239)	53 (22,2%)	186 (77,8%)	148 (61,9%)	91 (38,1%)
DRU (n=159)	p = 0,833		p = 1,000	
Negativ (n=119)	30 (25,2%)	89 (74,8%)	78 (65,5%)	41 (34,5%)
Positiv (n=40)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	26 (65,0%)	14 (35,0%)
Patienten mit PSA-Density < 0,15 (n=171)				

	Staging		Grading	
	kein Understaging <pT2b	Understaging T2b und >T2b	kein Undergrading	Undergrading
Zahl der positiven Stanzien	p = 0,003		p = 0,344	
TUR-P	6 (40,0%)	9 (60,0%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)
Eine	36 (36,0%)	64 (64,0%)	69 (69,0%)	31 (31,0%)
Zwei	9 (16,1%)	47 (83%)	34 (60,7%)	22 (39,3%)
Schnittträger	p=0,003		p=0,595	
Negativ	51 (32,1%)	108 (67,9%)	107 (67,3%)	52 (32,7%)
Positiv	0 (0%)	12 (100%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)

Tabelle 12: Undergrading und Understaging abhängig von den präoperativen Befunden

7.4.1 Präoperatives Undergrading abhängig von:

7.4.1.1 Gleason-Score

288 Patienten wurden aufgrund des suspekten Tastbefundes oder des erhöhten PSA-Wertes einer Stanzbiopsie der Prostata unterzogen. 20 Patienten bekamen bei unauffälliger Vorsorge eine transurethrale Resektion der Prostata. Bei allen 308 Patienten wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. 232 (75%) Patienten hatten dabei einen Gleason-Score von 6, die anderen 76 Patienten (25%) dieses Kollektivs hatten einen Gleason-Score von unter 6.

Gleason-Score	Undergrading	
Gleason=6	56/232	24%
Gleason<6	62/76	82%

Tabelle 13: Undergrading in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

Patienten mit dem präoperativen Gleason-Score von 6 erfahren nach der radikalen Prostatektomie von einem schlechter differenzierten Tumor in 24%

der Fälle (56 von 232 Patienten). Bei Patienten mit einem niedrigeren Gleason-Score (kleiner 6) kommt es viel häufiger zum präoperativen Undergrading – in 82% der Fälle (62 von 76 Patienten). Aus dieser Tabelle wird also ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit der präoperativen Unterschätzung der Entdifferenzierung bei höherem Grad (Gleason-Score 6) kleiner ist als bei gut differenzierten Tumoren (Gleason-Score kleiner 6). Das heißt, je niedriger der Gleason-Score in der Stanzbiopsie ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines höheren Scores im histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie. Der Chi-Quadrat Test zeigte hierfür deutliche Signifikanz ($p=0,0001$).

Das unten folgende Diagramm zeigt inwieweit die präoperativen und postoperativen histologischen Befunde nicht miteinander übereinstimmen:

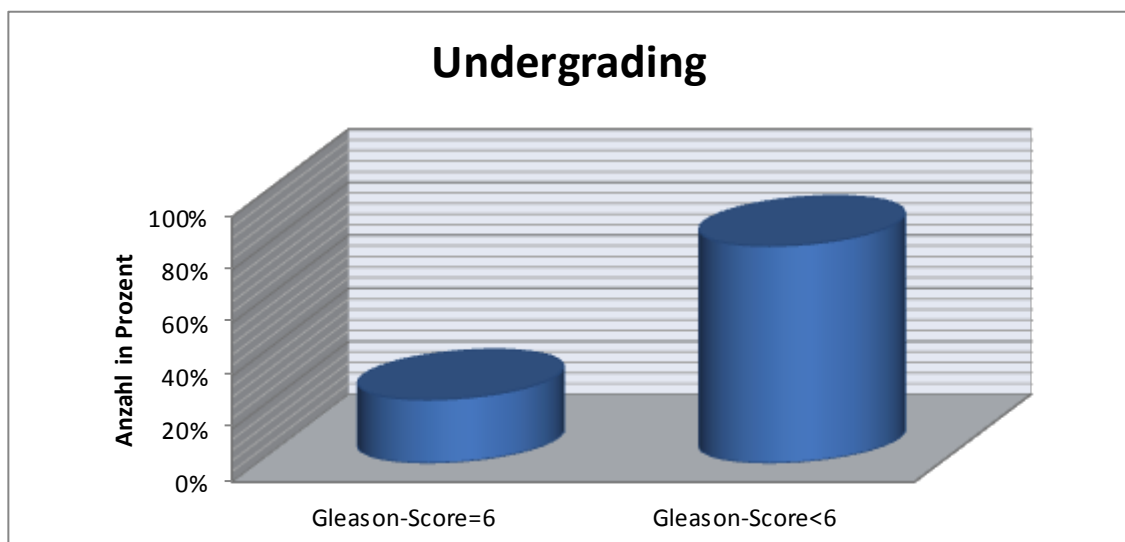


Abbildung 1: Undergrading in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

Die beiden Gleason-Score-Gruppen (Gleason-Score < 6 und Gleason-Score = 6) zusammengenommen, zeigen eine 38%ige Wahrscheinlichkeit eines präoperativen Undergrading:

Gleason-Score	Undergrading (p=0,0001)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
Gleason-Score < 6	14 (18,0%)	62 (82,0%)	76 (100%)
Gleason-Score = 6	176 (76,0%)	56 (24,0%)	232 (100%)
Gesamt	190 (62,0%)	118 (38,0%)	308 (100%)

Tabelle 14: Undergrading bzw. kein Undergrading in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

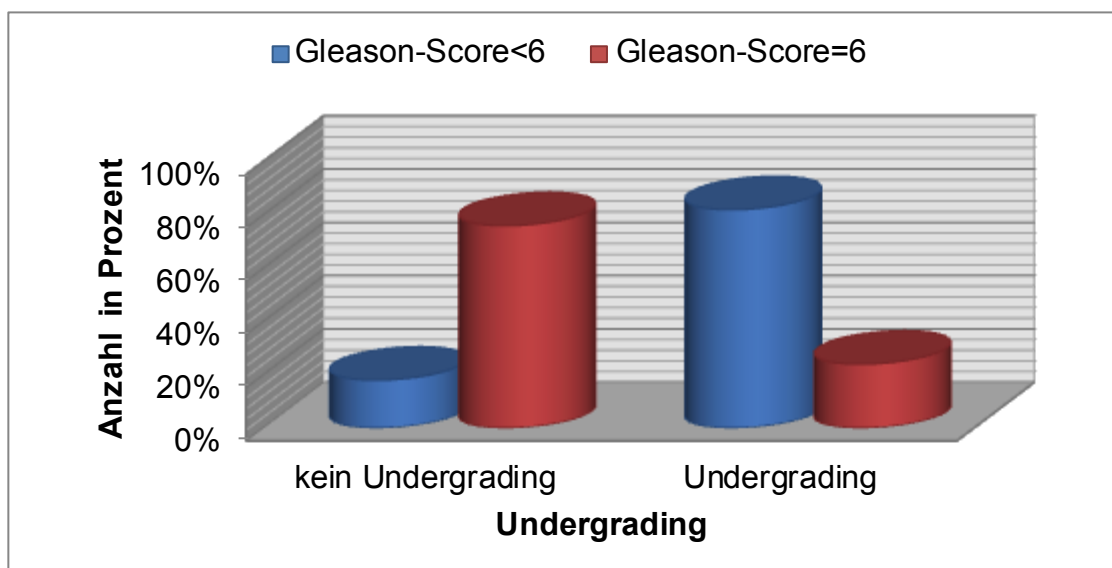


Abbildung 2: Undergrading bzw. kein Undergrading in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

7.4.1.2 PSA-Density

Die PSA-Density ist ein wichtiger Parameter, der zu einer richtigen Beurteilung des in der Grauzone liegenden PSA-Wertes dient und die Sensitivität des PSA-Werte um ca. 30% erhöht³⁸. In unserer Studie untersuchten wir den Stellenwert dieses Parameters in Hinblick auf eine präoperative Abschätzung des Tumorstadiums.

PSA-Density (n=308)	Undergrading (p=0,033)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
Density < 0,15	117 (68,4%)	54 (31,6%)	171 (100%)
Density > 0,15	73 (53,3%)	64 (46,7%)	137 (100%)
Gesamt	190 (61,7%)	118 (38,3%)	308 (100%)

Tabelle 15: Undergrading in Abhängigkeit von der präoperativen PSA-Density

Von 308 in unserer Studie untersuchten Patienten hatten 137 (44,5%) einen PSA-Density-Wert größer als 0,15 und wiesen dabei eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms auf. Bei 171 Patienten (55,5%) war der PSA-Dichte-Wert unauffällig (kleiner als 0,15). In der Patientengruppe mit einer PSA-Density größer als 0,15 zeigt sich eine fast gleichmäßige Verteilung zwischen den Patienten mit und ohne präoperatives Undergrading – jeweils 46,7% und 53,3%. Bei Patienten mit PSA-Density kleiner als 0,15 sieht diese Verteilung anders aus: zu einem Undergrading kam es in nur 31,6% der Fälle (54 Patienten von 171), die restlichen 117 Patienten (68,4%) zeigten im endgültigen histologischen Befund keine Differenzierungsgradveränderungen im Vergleich mit dem histologischen Befund der Biopsie. Mit einem p-Wert von 0,010 zeigen diese Daten eine hohe statistische Signifikanz. Das unten dargestellte Diagramm zeigt noch mal den Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (PSA-Density <0,15 und >0,15):

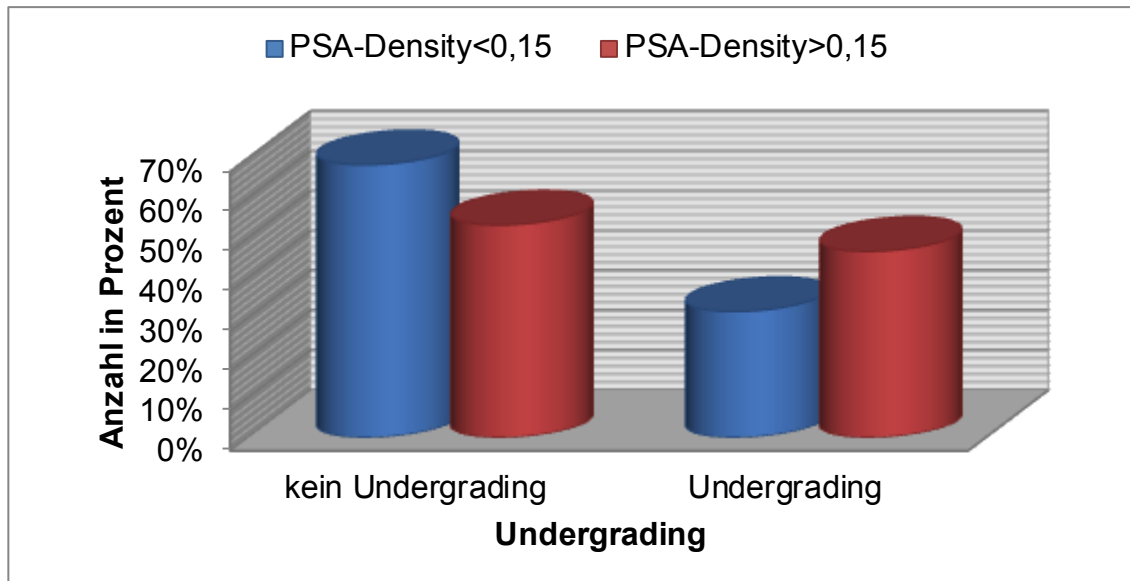


Abbildung 3: Undergrading in Abhängigkeit von der präoperativen PSA-Density

7.4.1.3 Prostataavolumen

Prostataavolumen (n=307)	Undergrading (p=0,091)		Gesamt
	Kein undergrading	undergrading	
unter 50	140 (58,1%)	101 (41,9%)	241 (100%)
über 50	46 (69,7%)	20 (30,3%)	66 (100%)
Gesamt	186 (60,6%)	121 (39,4%)	307 (100%)

Tabelle 16: Undergrading in Abhängigkeit von Prostataavolumen (</>50 ccm)

Bei einem Prostataavolumen von unter 50 cm³ wird das Tumorstadium in 41,9% der Fälle unterschätzt (101 Patienten von 241). Bei Patienten mit größeren Drüsen (über 50 cm³) kommt es viel seltener zu einem präoperativen undergrading (20 Patienten von 66 – 30.3%) (p=0,091). Wenn man als Grenzwert ein Prostataavolumen von 30 cm³ nimmt, führt es zu wesentlichen Veränderungen der Daten:

Prostataavolumen	Undergrading (p=0,789)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
unter 30	81 (60,9%)	52 (39,1%)	133 (100%)
über 30	113 (64,6%)	62 (35,4%)	175 (100%)
Gesamt	194 (63,0%)	114 (37,0%)	308 (100%)

Tabelle 17: Undergrading in Abhängigkeit vom Prostataavolumen (</>30 ccm)

Patienten mit einem Prostatavolumen von unter 30 cm³ und über 30 cm³ erfahren postoperativ gleich oft von einem mehr ausgedehnten Tumorbefund als es präoperativ erwartet wurde - in jeweils 39,1% und 35,4% der Fälle. In der Patientengruppe, ohne Undergrading ist auch kein relevanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem Prostatavolumen größer oder kleiner 30 cm³ zu sehen – 52 von 133 (60%) Patienten mit einem Prostatavolumen unter 30 cm³ und 113 von 175 (64,6%) Patienten mit einem Prostatavolumen über 30 cm³ wurden präoperativ unterschätzt. Hier konnte aber keine statistische Signifikanz gezeigt werden (p=0,789).

7.4.1.4 Zahl der positiven Biopsien

Wie bereits erwähnt, zählt die Anzahl der positiven Stanz zu den wichtigsten Parametern, die bei der Identifizierung histologisch bzw. klinisch insignifikanter Karzinome und daher bei der Auswahl geeigneter Patienten für eine aktive Überwachung, berücksichtigt werden sollte. In unserer Studie wurden nur Patienten mit ≤2 positiven Biopsien sowie die Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom untersucht. Dabei zeigen sich folgende Ergebnisse:

Zahl der positiven Stanz	Undergrading (p=0,045)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
inzidentell	17 (85,0%)	3 (15,0%)	20 (100%)
eine	110 (60,8%)	71 (39,2%)	181 (100%)
zwei	60 (56,1%)	47 (43,9%)	107 (100%)
Gesamt	187 (60,7%)	121 (39,3%)	308 (100%)

Tabelle 18: Undergrading in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass die Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom, das heißt mit einem zufällig im Rahmen einer TUR-P diagnostizierten Prostatakarzinom am seltensten ein Undergrading aufweisen – 15,0% der Fälle (3 von 20 Patienten). Bei Patienten mit einem durch eine Stanzbiopsie entdeckten Tumor kommt es viel öfter zu einem Undergrading – in 39,2% der Fälle bei Patienten mit einer und in 43,9% der Fälle bei Patienten mit zwei positiven Stanz. Wobei am häufigsten der Tumordifferenzierungsgrad bei Patienten mit 2 positiven Stanz unterschätzt wird (43,9%). Diese Daten zeigen jedoch keine statistische Signifikanz.

7.4.1.5 Zahl der entnommenen Stenzen

Nach Daten von Ravery et al. sollte eine Biopsie der Prostata mit zwölf Stenzen das diagnostische Mittel der ersten Wahl sein, da es bei diesem Verfahren ein angemessenes Gleichgewicht zwischen der Prostatakarzinom-Detektionsrate und den möglichen Komplikationen besteht⁹⁶. Der Stellenwert einer Saturationsbiopsie - Entnahme von insgesamt 24 Proben und mehr – ist noch nicht geklärt⁹⁷. In Anbetracht dieser Daten nahmen wir zwölf Stenzen als Grenze an und unterteilten unsere Patienten in drei Gruppen: Patienten, die einer Stanzbiopsie mit weniger oder mehr als 12 unterzogen wurden (jeweils 174 und 114 Patienten) und Patienten, bei denen das Prostatakarzinom im Rahmen einer TUR-P festgestellt worden war (20 Patienten).

Zahl der entnommenen Stenzen	Undergrading (p=0,023)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
unter 12	104 (59,8%)	70 (40,2%)	174 (100%)
über 12	72 (63,2%)	42 (36,8%)	114 (100%)
inzidentell	18 (90,0%)	2 (10,0%)	20 (100%)
Gesamt	194 (63,0%)	114 (37,0%)	308 (100%)

Tabelle 19: Undergrading in Abhängigkeit von der Zahl der entnommenen Stenzen

Von 174 Patienten aus der ersten Gruppe kam es in 40,2% der Fälle (70 Patienten) zu einem Undergrading, in 59,8% der Fälle (104 Patienten) – zu keinem Undergrading. In der zweiten Gruppe sind folgende Zahlen zu eruieren: 63,2% der Patienten wiesen kein Undergrading auf, bei 36,8% der Patienten wurde postoperativ ein weiter fortgeschrittenes Stadium festgestellt als präoperativ. Unter den Patienten, bei denen das Prostatakarzinom zufällig im Rahmen der histologischen Untersuchung nach TUR-P festgestellt wurde, ist folgende Verteilung zu sehen: nur 10% der Patienten (2 von 20 Patienten) weisen im endgültigen histologischen Befund nach einer radikalen Prostatektomie einen weiter fortgeschrittenen Befund auf. Bei 90% der Patienten (18 von 20 Patienten) zeigt sich kein Undergrading.

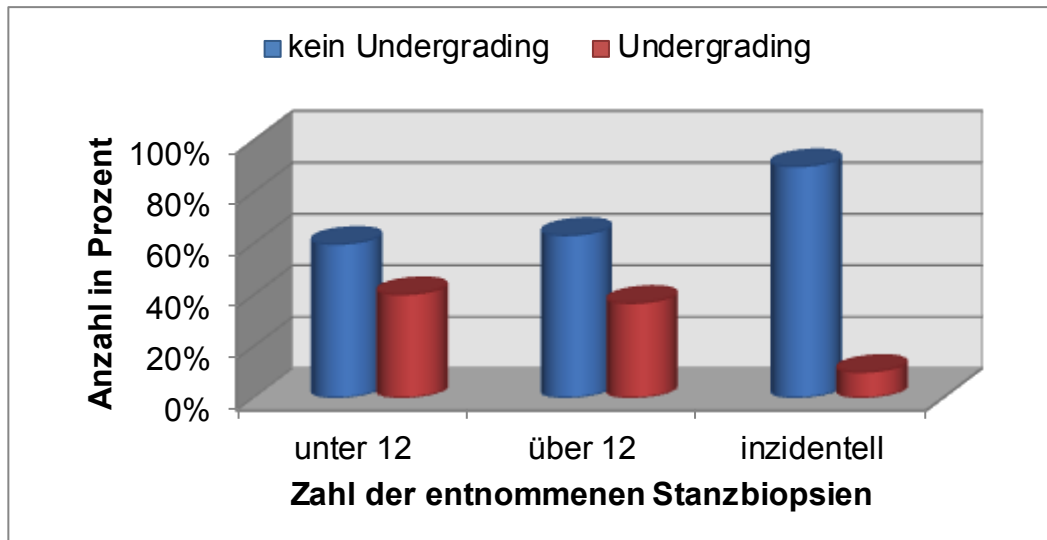


Abbildung 4: Undergrading in Abhängigkeit von der Zahl der entnommenen Stanzbiopsien

7.4.1.6 Präoperatives T-Stadium

Aus der unten folgenden Tabelle wird ersichtlich, dass es bei den weiter fortgeschrittenen Stadien (T2b und >T2b) öfter als bei lokal begrenzten Tumoren (<T2b) zum Undergrading kommt – 40,9% vs. 24,0%. Kein Undergrading kommt im Gegenteil bei weiter fortgeschrittenen Stadien (T2b und >T2b) seltener vor – 59,1% gegen 76,0%. Der exakte Test nach Fischer zeigte hierfür eine deutliche Signifikanz ($p=0,014$).

T-Stadium	Undergrading ($p=0,014$)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
< T 2b	57 (75,0%)	19 (25,0%)	76 (100%)
≥ T2b	137 (59,1%)	95 (40,9%)	232 (100%)
Gesamt	194 (63,0%)	114 (37,0%)	308 (100%)

Tabelle 20: Undergrading in Abhängigkeit vom T-Stadium

Das folgende Diagramm zeigt den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Wahrscheinlichkeit des präoperativen Undergradings:

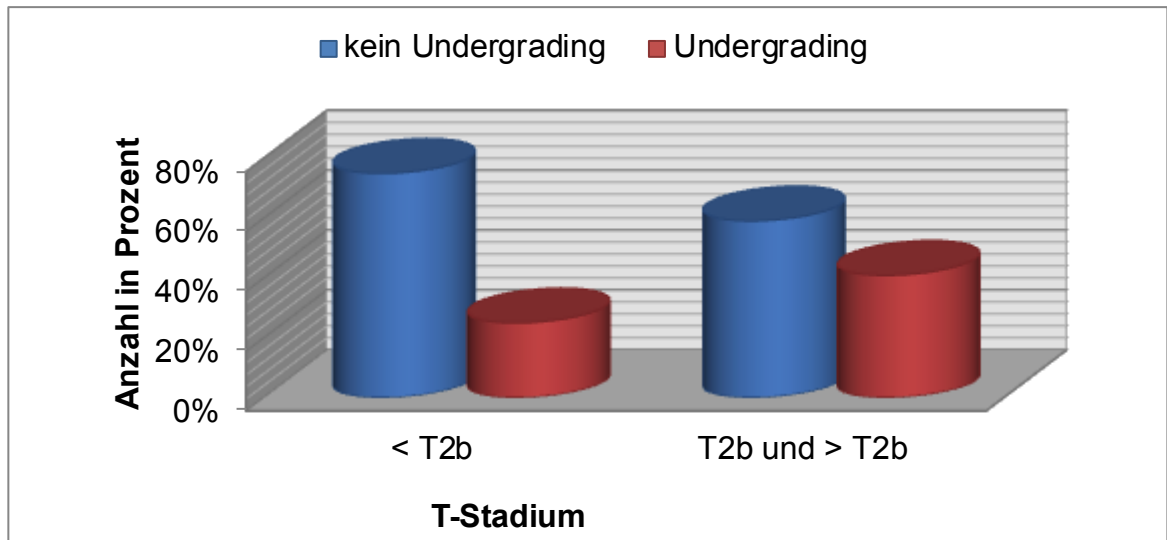


Abbildung 5: Undergrading in Abhängigkeit vom T-Stadium

7.4.1.7 Präoperativer PSA-Wert

Wie schon oben erwähnt, fällt die Mehrheit der Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert auf. Einige Patienten haben jedoch zu dem Zeitpunkt der Diagnose einen PSA-Wert im Normbereich, d. h. einen unter 4,0 ng/ml liegenden PSA-Wert, sodass man sich bei der Diagnosestellung und bei der Therapiewahl nicht allein auf den PSA-Wert stützen kann.

Von 308 Patienten wiesen präoperativ 61 Patienten (20%) einen unter 4 ng/ml liegenden PSA-Wert auf. 247 Patienten (80%) hatten einen im Graubereich (4-10 ng/ml) oder höher (über 10 ng/ml) liegenden PSA-Wert.

PSA	Undergrading (p=0,055)		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
Kleiner 4	45 (73,8%)	16 (26,2%)	61 (100%)
Größer 4	149 (60,3%)	98 (39,7%)	247 (100%)
Gesamt	194 (63,0%)	114 (37,0%)	308 (100%)

Tabelle 21: Undergrading in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass es bei Patienten mit höheren PSA-Werten öfter zu einem Undergrading kommt als bei Patienten mit normalen PSA-Werten (39,7% gegen 26,2%). Unter den Patienten, die kein Undergrading aufweisen (194 Patienten), ergibt sich folgende Verteilung: 60,3% der Patienten hatten einen PSA-Wert größer als 4 ng/ml; 73,8% der Patienten einen PSA-Wert kleiner als 4 ng/ml.

7.4.1.8 Alter

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines Prostatakarzinoms das sechzigste Lebensjahr bereits überschritten hat. Um festzustellen in welcher Altersgruppe ein Undergrading häufiger vorliegt, haben wir das vorliegende Patientengut in zwei Gruppen unterteilt: ein Alter von unter 60 Jahren oder ein Alter von 60 Jahren und höher.

Die unten folgende Tabelle fasst diese Daten zusammen:

Alter	Undergrading (p=0,572)		Gesamt
	kein Undergrading	Undergrading	
Alter unter 60	46 (66,7%)	23 (33,3%)	69 (100%)
Alter 60 und höher	148 (61,9%)	91 (38,1%)	239 (100%)
Gesamt	194 (63,0%)	114 (37,0%)	308 (100%)

Tabelle 22: Undergrading in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

In der ersten Altersgruppe (Alter unter 60 (n=69)) kam ein Undergrading in 33,3% (23 Patienten) der Fälle vor, in der zweiten Altersgruppe (60 Jahre alt und älter (n=239)) in 38,1% der Fälle (91 Patienten). Hier ist kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen. Das unten folgende Diagramm macht diese Daten übersichtlicher:

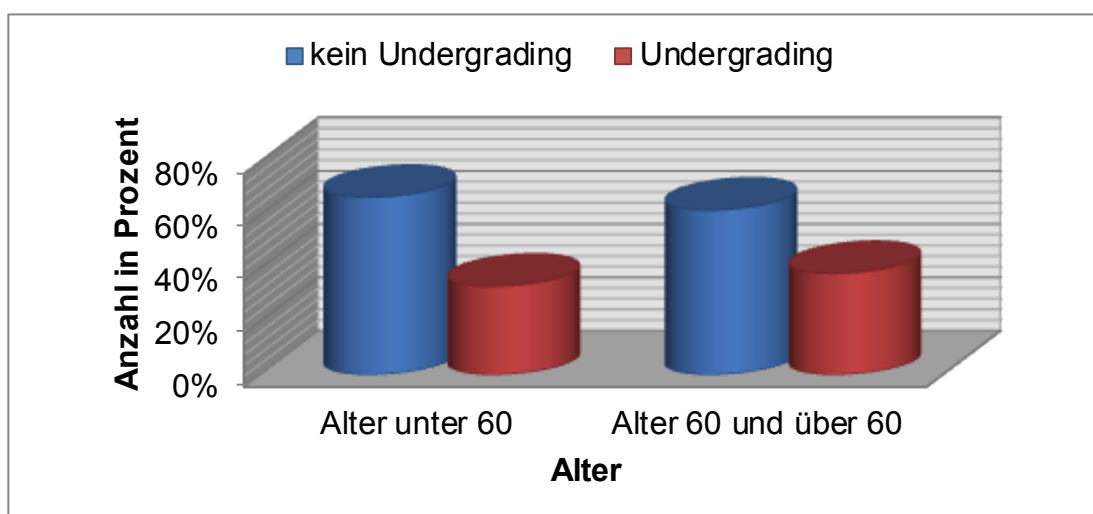


Abbildung 6: Undergrading in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

7.4.1.9 Digital-rektale Untersuchung

Eine präoperative DRU war nur bei 159 von 308 Patienten (52%)

nachzuvollziehen. Davon wiesen 40 Patienten (25%) einen suspekten Befund auf, bei 119 Patienten (75%) war diese Untersuchung unauffällig, sprich das Karzinom war nicht tastbar.

DRU-Befund	Undergrading	
positiv	14/40	35,0%
negativ	41/119	34,5%

Tabelle 23: Undergrading in Abhängigkeit vom DRU-Befund

Bezüglich der präoperativen Undergradingrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit positiven und negativen Tastbefunden. Wobei in beiden Kollektiven eine relativ hohe Undergradingrate von jeweils 35,0% und 34,5% festgestellt wurde. Dies spricht für die niedrige Aussagekraft des Tastbefundes hinsichtlich des wirklichen Differenzierungsgrades des Tumors ($p=1,000$).

DRU	Undergrading		Gesamt
	Kein Undergrading	Undergrading	
negativ	78 (65,5%)	41 (34,5%)	119 (100%)
positiv	26 (65,0%)	14 (35,0%)	40 (100%)
Gesamt	104 (65,4%)	55 (34,6%)	159 (100%)

Tabelle 24: Undergrading in Abhängigkeit vom DRU-Befund

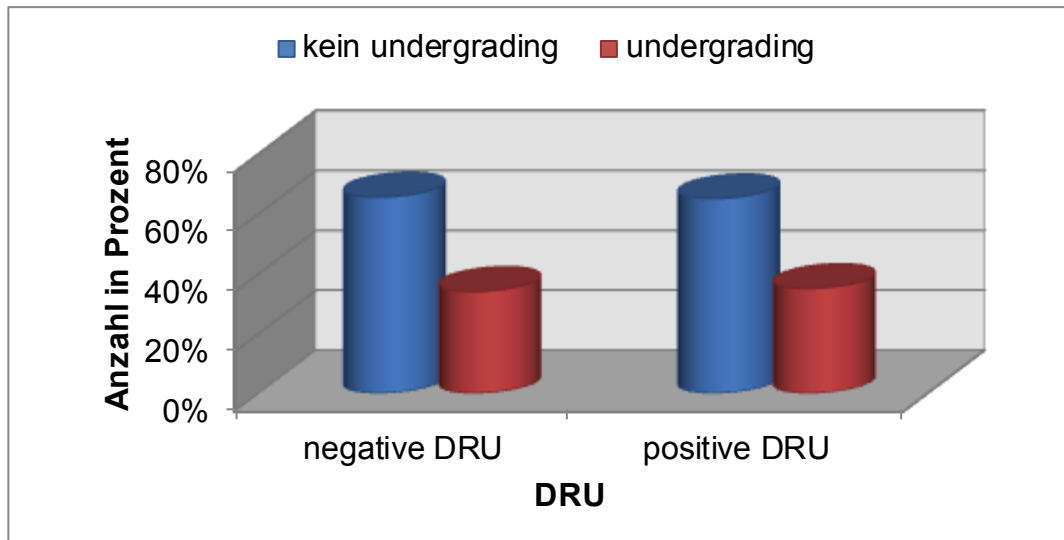


Abbildung 7: Undergrading in Abhängigkeit vom DRU-Befund

7.4.2 Postoperatives Understaging abhängig von:

7.4.2.1 PSA-Density

PSA-Density	T-Stadium < oder > T2b		Gesamt
	<T2b	T2b oder >T2b	
Density < 0,15	51 (29,8%)	120 (70,2%)	171 (100%)
Density > 0,15	25 (18,2%)	112 (81,8%)	137 (100%)
Gesamt	76 (24,7%)	232 (75,3%)	308 (100%)

Tabelle 25: T-Stadium in Abhängigkeit von der präoperativen PSA-Density

Von 308 Patienten wiesen 171 (55,5%) eine PSA-Density kleiner als 0,15 auf, in 44,5% der Fälle (137 Patienten) wurde eine PSA-Density größer als 0,15 festgestellt. Ein weit fortgeschrittenes Stadium (T2b oder >T2b) wurde in beiden Kollektiven öfter (75,3% der Fälle) diagnostiziert: in 70,2% der Fälle bei Patienten mit einer PSA-Density kleiner als 0,15 und in 81,8% der Fälle bei Patienten mit einer PSA-Density größer als 0,15. Ein <T2b-Stadium wurde in jeweils 29,8% und 18,2% der Fälle entdeckt (p-Wert=0,024). Das unten aufgeführte Diagramm veranschaulicht die oben dargestellten Daten:

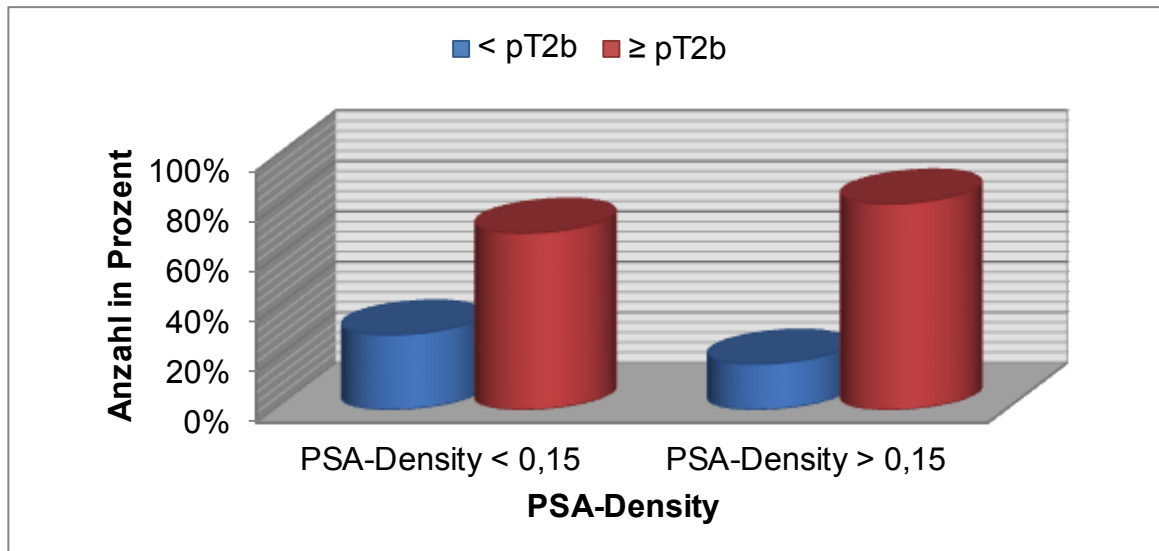


Abbildung 8: T-Stadium in Abhängigkeit von der präoperativen PSA-Density

7.4.2.2 Prostatavolumen

Prostatavolumen	T-Stadium < oder > T2b		Gesamt
	<T2b	T2b oder >T2b	
unter 50cm ³	53 (22,0%)	188 (78,0%)	241 (100%)
über 50cm ³	23 (34,8%)	43 (65,2%)	66 (100%)
Gesamt	76 (24,8%)	43 (65,2%)	307 (100%)

Tabelle 26: T-Stadium in Abhängigkeit von Prostatavolumen

Von den 307 untersuchten Patienten hatten 250 (81%) ein Prostatavolumen kleiner als 50 cm³, 57 Patienten (19% der Fälle) größer als 50cm³. Ein Stadium mit einem Tumorbefall weniger als 50% eines Seitenlappens (<T2b) wurde unter Patienten mit einem Prostatavolumen kleiner als 50 cm³ in 21,2% der Fälle (53 Patienten) diagnostiziert, wobei ein weiter fortgeschrittenes Stadium (T2b und >T2b) bei 197 Patienten entdeckt werden konnte (78,8% der Fälle). Männer mit einem größeren Prostatavolumen wiesen ein <T2b Stadium in 38,6% der Fälle (22 Patienten), ein T2b und >T2b Stadium in 61,4% der Fälle (35 Patienten) auf (p=0,037). Diese Daten werden in Form eines Diagramms wie folgt dargestellt:

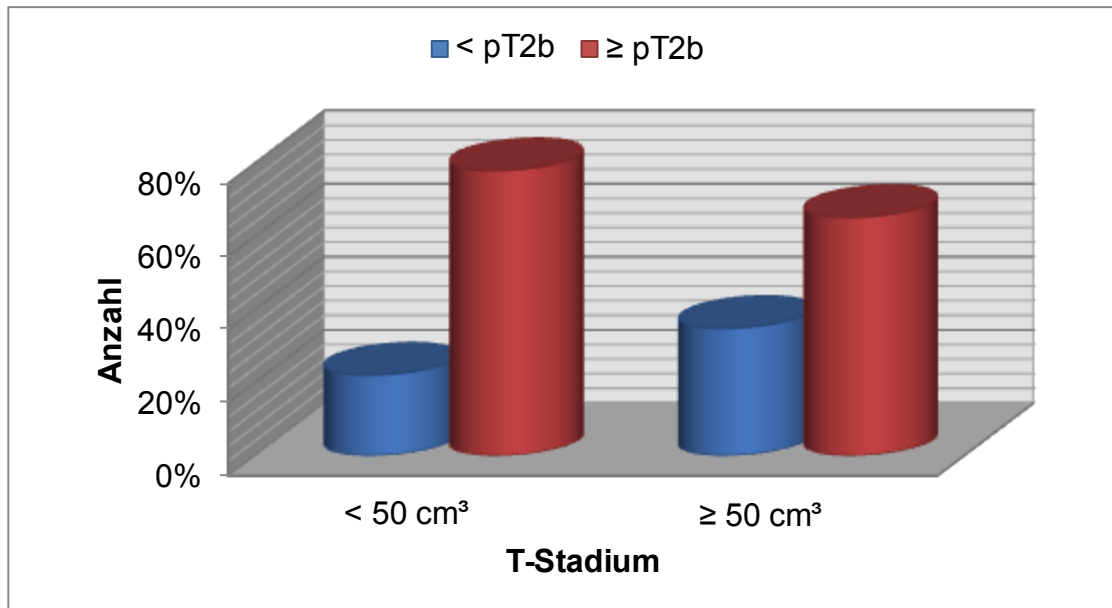


Abbildung 9: T-Stadium in Abhängigkeit von Prostatavolumen

7.4.2.3 Zahl der positiven Biopsien

Des Weiteren wurde noch der Zusammenhang zwischen dem postoperativen Tumorstadiums und der Zahl an positiven Stanzten in dieser Studie überprüft. Die erhobenen Daten waren mit einem p-Wert von 0,003 als signifikant zu werten:

Zahl der positiven Stanzten	T-Stadium		Gesamt
	<pT2b	T2b und >T2b	
inzidentell	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20 (100%)
eine	54 (29,8%)	127 (70,2%)	181 (100%)
zwei	15 (14,0%)	92 (86,0%)	107 (100%)
Gesamt	77 (25,0%)	231 (75,0%)	308 (100%)

Tabelle 27: T-Stadium in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom erfahren in 60,0% der Fälle (12 von 20 Patienten) nach einer radikalen Prostatektomie von einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium, wenn der Tumor mehr als 50% eines Seitenlappens oder sogar beide Lappen befallen hat. Bei Patienten mit einer oder zwei positiven Biopsien ist dies viel häufiger der Fall – jeweils in 70,2% und 86,0% der Fälle. Im unten aufgeführten Diagramm wird der Zusammenhang zwischen der Zahl der positiven Stanzten und dem postoperativen Stadium des Prostatakarzinoms graphisch dargestellt:

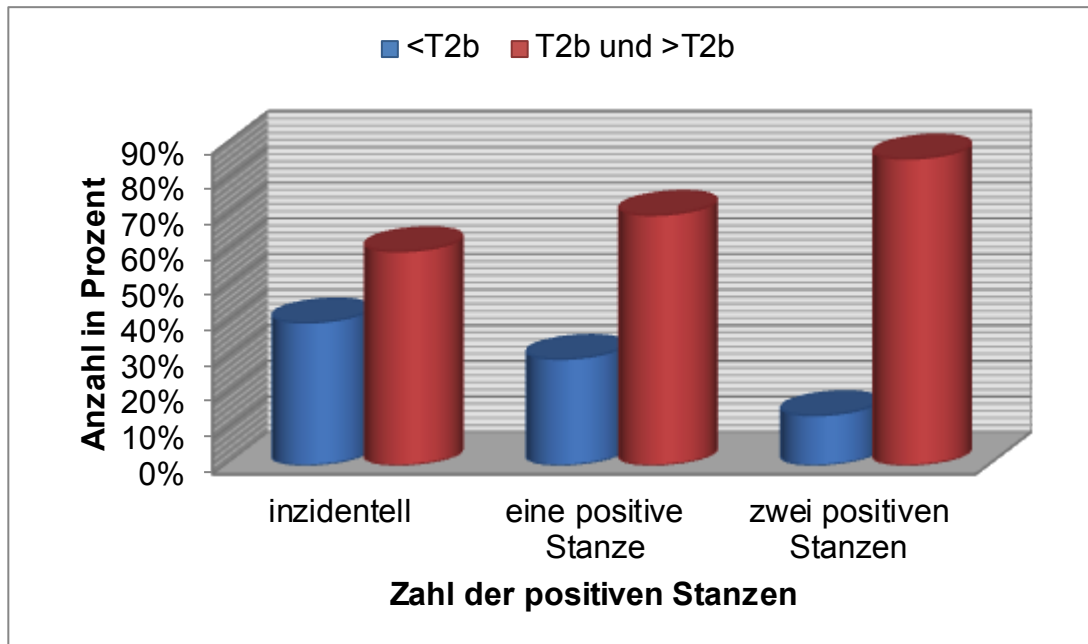


Abbildung 10: T-Stadium in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

7.4.2.4 Zahl der entnommenen Stanzen

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt, dass die Patienten mit einem zufällig im Rahmen einer TUR-P diagnostizierten Prostatakarzinom am seltensten ein weiter fortgeschrittenes T2b und >T2b-Stadium aufweisen – in 60,0% der Fälle (12 von 20 Patienten). Ein großer Unterschied ist aber zwischen den drei Gruppen auf jeden Fall nicht zu sehen. Bei Patienten mit einem durch eine Stanzbiopsie entdeckten Tumor wird ein mehr als 50% eines Seitenlappens oder beide Seitenlappen befallener Tumor in 77,0% der Fälle (Patienten mit weniger als 12 entnommenen Stanzen) und in 74,6% der Fälle (Patienten mit mehr als 12 entnommenen Stanzen) diagnostiziert. Diese Daten zeigen ebenfalls keine statistische Signifikanz (p-Wert=0,400).

Zahl der entnommenen Stanzen	T-Stadium		Gesamt
	<pT2b	T2b und >T2b	
unter 12	40 (23,0%)	134 (77,0%)	174 (100%)
über 12	29 (25,4%)	85 (74,6%)	114 (100%)
inzidentell	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20 (100,0%)
Gesamt	77 (25,0%)	231 (75,0%)	308 (100%)

Tabelle 28: Understaging in Abhängigkeit von der Zahl der entnommenen Biopsien

7.4.2.5 Digital-rektale Untersuchung

DRU	T-Stadium < oder > T2b		Gesamt
	<T2b	T2b oder >T2b	
Negativ	30 (25,2%)	89 (74,8%)	119 (100%)
Positiv	9 (22,5%)	31 (77,5%)	40 (100%)
Gesamt	39 (24,5%)	120 (75,5%)	159 (100%)

Tabelle 29: T-Stadium in Abhängigkeit vom DRU-Befund

Ein <T2b Stadium, das heißt, ein Tumorbefall von weniger als 50% eines Seitenlappens, wurde bei Patienten mit einem suspekten Tastbefund (40 Patienten) in 22,5% der Fälle (9 Patienten) diagnostiziert, wobei ein weiter fortgeschrittenes Stadium (T2b und >T2b) bei 31 Patienten entdeckt werden konnte (77,5% der Fälle). Patienten mit einer unauffälligen DRU (119 Patienten) wiesen ein <T2b Stadium in 25,2% der Fälle (30 Patienten), ein T2b und >T2b Stadium – in 74,8% der Fälle (89 Patienten) auf. Das folgende Diagramm verdeutlicht diese Ergebnisse:

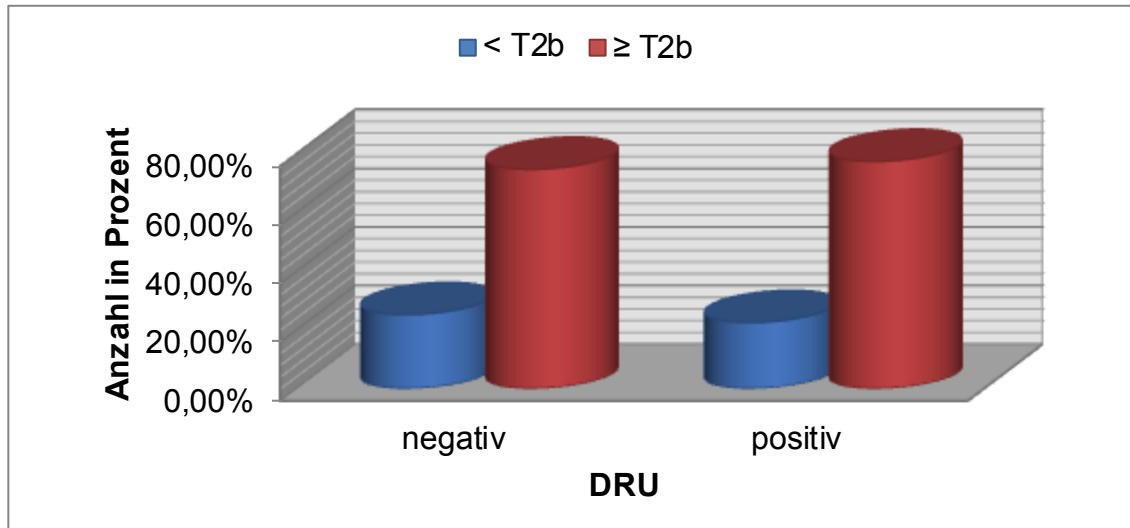


Abbildung 11: T-Stadium in Abhängigkeit vom DRU-Befund

7.4.3 Präoperatives Undergrading und Understaging bei Patienten mit präoperativer PSA-Density unter 0,15

Wie schon oben erwähnt, ist die PSA-Density ein wichtiger Wert für die frühzeitige Prostatakarzinomentdeckung. Aufgrund ihrer geringen Spezifität im Falle einer benignen Prostatahyperplasie oder anderer benignen Erkrankungen ist sie jedoch nicht ideal, sodass ihre Prädiktionsrate trotz vieler zu diesem

Thema durchgeführten Studien umstritten bleibt^{108, 109, 110}.

In unserer Studie hatten 171 Patienten präoperativ eine PSA-Density von kleiner als 0,15. Bei diesen Patienten überprüften wir, ob es einen Zusammenhang zwischen der Zahl der positiven Biopsien und dem präoperativen Undergrading ($p=0,344$) bzw. dem postoperativen Tumorstadium ($p=0,003$) gibt.

7.4.3.1 Undergrading von der Zahl der positiven Biopsien

Zahl der positiven Stenzen	Undergrading		Gesamt
	Kein undergrading	undergrading	
inzidentell	12 (80,0%)	3 (20,0%)	15 (100%)
eine	69 (69,0%)	31 (31,0%)	100 (100%)
zwei	34 (60,7%)	22 (39,3%)	56 (100%)
Gesamt	115 (67,3%)	56 (32,7%)	171 (100%)

Tabelle 30: Undergrading in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

Von 171 Patienten mit einer präoperativen PSA-Density kleiner als 0,15 hatten 15 ein Prostatakarzinom zufällig (inzidentell) im Rahmen einer TUR-P diagnostiziert bekommen, die übrigen 156 Patienten wurden durch eine Prostatastanzbiopsie diagnostiziert. Davon hatten 100 Patienten nur eine, 56 zwei positive Stenzen. In der ersten Gruppe (inzidentelles Prostatakarzinom) zeigte sich in 20,0% der Fälle (3 Patienten) ein Undergrading, in 80,0% (12 Patienten) der Fälle – nicht. In der zweiten Gruppe (eine positive Stanze) ist eine etwas schlechtere, wenn auch ähnliche Verteilung zu sehen: 69,0% der Patienten wiesen kein Undergrading auf, bei 31,0% der Patienten wurde postoperativ ein schlechter differenzierter Tumor festgestellt als präoperativ. Auch bei Patienten aus der dritten Gruppe (mit zwei positiven Stenzen) unterscheiden sich die Daten nur gering von denen in den anderen beiden Gruppen: 39,3% der Patienten (22 von 56 Patienten) weisen im endgültigen histologischen Befund nach einer radikalen Prostatektomie einen weiter fortgeschrittenen Befund auf, bei 60,7% der Patienten (34 von 56 Patienten) bleibt der Befund gleich.

7.4.3.2 Understaging von der Zahl der positiven Biopsien

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der positiven Stenzen und dem postoperativen Tumorstadium wurde in unserer Studie ebenfalls überprüft, wobei die analysierten Daten mit einem p-Wert von 0,003 das Signifikanzniveau erreichten:

Zahl der positiven Stenzen	T-Stadium		Gesamt
	<pT2b	T2b und >T2b	
inzidentell	6 (40,0%)	9 (60,0%)	15 (100%)
eine	36 (36,0%)	64 (64,0%)	100 (100%)
zwei	9 (16,1%)	47 (83,9%)	56 (100%)
Gesamt	51 (29,8%)	120 (70,2%)	171 (100%)

Tabelle 31: T-Stadium in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom und Patienten mit nur einer positiven Stanze zeigen fast gleich oft nach einer radikalen Prostatektomie ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium mit Tumorbefall von mehr als 50% eines Seitenlappens oder sogar beider Seitenlappen – jeweils in 60,0% (9 von 15 Patienten) und 64,0% der Fälle (64 von 100 Patienten). Bei Patienten mit zwei positiven Stenzen ist ein postoperatives Upstaging noch häufiger der Fall – bei 83,9% der Patienten (47 von 56 Patienten) wird ein T2b oder >T2b Stadium diagnostiziert. Auf dem unten aufgeführten Diagramm ist eindeutig zu sehen, dass die Patienten mit einem unauffälligen präoperativen PSA-Density-Wert von unter 0,15 ein weiter fortgeschrittenes Prostatakarzinom deutlich häufiger aufweisen als einen kleinen Tumor, unabhängig davon, ob es sich um ein inzidentelles Karzinom oder einen Tumor, der mittels einer Stanzbiopsie diagnostiziert wurde, handelt.

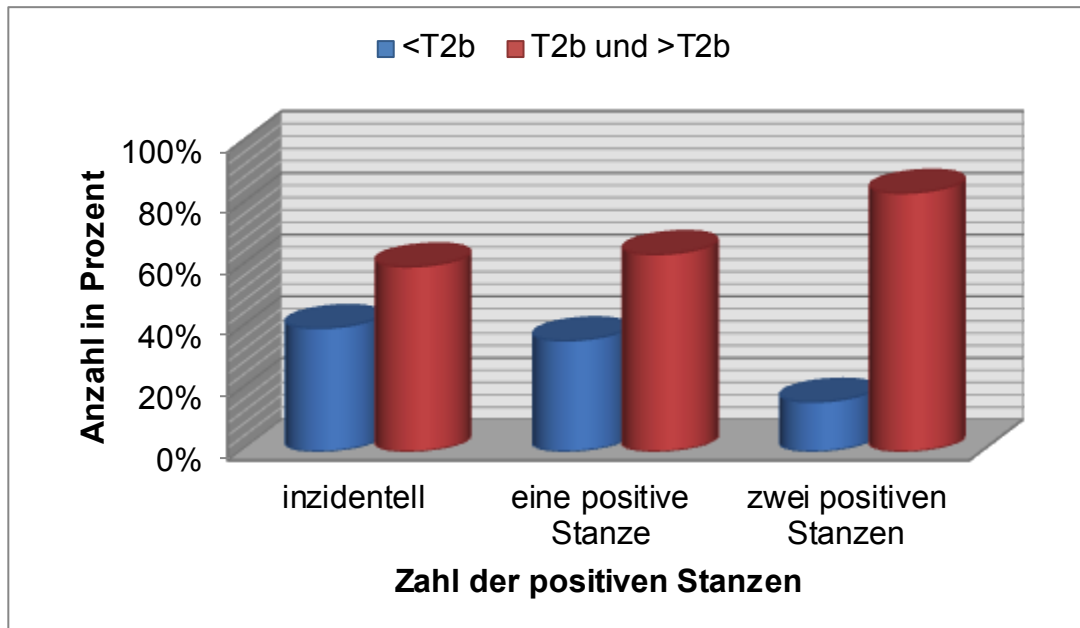


Abbildung 12: T-Stadium in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Biopsien

7.5 Logistisches Regressionsmodell

Es wurden verschiedene Regressionsmodelle zur Identifikation unabhängiger Faktoren für Upgrading und Upstaging erstellt und durchgetestet, basierend ebenfalls auf den präoperativ vorliegenden und oben beschriebenen Informationen.

Mit Einbeziehung des DRU-Befundes und abzüglich von 20 Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom ergab sich für das Upgrading das folgende Modell (n=139):

Upgrading	Odds ratio	95% confidence interval	p-Wert
Prostatavolumen <50 / ≥50	0,17	0,04 – 0,74	0,017
Alter ≤60 / >60	0,48	0,18 – 1,29	0,144
PSA präoperativ ≤4 / >4	1,51	0,39 – 5,90	0,551
Gleason-Score präoperativ <6 / =6	0,02	0,01 – 0,09	<0,001
Zahl der positiven Stenzen 1 / 2	0,95	0,37 – 2,42	0,908
DRU +/-	1,08	0,41 – 2,86	0,870

Tabelle 32 Unabhängige präoperative Prädiktoren für postoperatives Upgrading (n=139)

Da die DRU offenbar nicht relevant ist, wurde folgendes Regressionsmodell mit n=288 erstellt.

Upgrading	Odds ratio	95% confidence interval	p-Wert
Prostatavolumen <50 / ≥50	0,38	0,18 – 0,81	0,012
Alter ≤60 / >60	1,26	0,64 – 2,49	0,497
PSA präoperativ ≤4 / >4	1,90	0,86 – 4,20	0,113
Gleason-Score präoperativ <6 / =6	0,06	0,03 – 0,12	<0,001
Zahl der positiven Stenzen 1 / 2	1,13	0,63 – 2,03	0,673

Tabelle 33 Unabhängige präoperative Prädiktoren für postoperatives Upgrading (n=288)

Mit Einbeziehung des DRU-Befundes war kein signifikantes Regressionsmodell für das Upstaging möglich (n=288):

Upstaging	Odds ratio	95% confidence interval	p-Wert
Prostatavolumen <50 / ≥50	0,42	0,16 – 1,10	0,074
Alter ≤60 / >60	0,92	0,33 – 2,56	0,875
PSA präoperativ ≤4 / >4	1,58	0,51 – 4,85	0,423
Gleason-Score präoperativ <6 / =6	1,15	0,44 – 2,98	0,773
Zahl der positiven Stenzen 1 / 2	4,31	1,36 – 13,69	0,012
DRU + / -	0,95	0,37 – 2,44	0,906

Tabelle 34 Unabhängige präoperative Prädiktoren für postoperatives Upstaging (n=288)

Ohne DRU waren bei n=139 die Anzahl der positiven Biopsien sowie das Prostatavolumen die einzigen unabhängigen Prädiktoren für das Upstaging:

Upstaging	Odds ratio	95% confidence interval	p-Wert
Prostatavolumen <50 / ≥50	0,41	0,22 – 0,78	0,006
Alter ≤60 / >60	1,47	0,76 – 2,83	0,250
PSA präoperativ ≤4 / >4	1,57	0,77 – 3,24	0,215
Gleason-Score präoperativ <6 / =6	0,92	0,48 – 1,79	0,814
Zahl der positiven Stenzen 1 / 2	2,67	1,39 – 5,12	0,003

Tabelle 35 Unabhängige präoperative Prädiktoren für postoperatives Upgrading (n=159)

Die odds ratio (OR) bezieht sich immer auf die „höhere“ Variante jedes Parameters, also z. B. bei Gleason-Score=6 sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein

Upgrading stark im Vergleich zu Gleason-Score<6. Enthält das 95%-Konfidenzintervall die Odds Ratio 1 nicht, spricht man von einem signifikanten Ergebnis für die entsprechenden präoperativen Parameter. Dies bedeutet, dass der p-Wert kleiner als 5 % ist. Da man am Konfidenzintervall nicht ablesen kann, wie viel kleiner der p-Wert ist, wurde die Berechnung des p-Wertes extra durchgeführt. Hier wurde mit einem p-Wert von <0,005 das Signifikanzniveau für folgende Parameter erreicht: Prostatavolumen und Gleason-Score präoperativ für Upgrading bei dem Modell mit oder ohne Einbeziehung des DRU-Befundes sowie Zahl der positiven Stenzen und Prostatavolumen für Upstaging bei dem Modell ohne Berücksichtigung des DRU-Befundes.

8. DISKUSSION

8.1 Patientenspezifische Faktoren

Die radikale Prostatektomie wird gegenwärtig als Goldstandard in der Therapie des neu diagnostizierten lokal begrenzten Prostatakarzinoms angesehen. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es nach der Einführung der PSA-Bestimmung zu einer Stadienverschiebung bei den neu diagnostizierten Karzinomen¹⁰⁵ bzw. zu einer frühzeitigen Entdeckung von Prostatakarzinomen kam¹⁰⁶. Die häufigsten Komplikationen der operativen Therapie des Prostatakarzinoms - wie erektile Dysfunktion und Funktionsstörungen des Harntraktes - können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen¹⁰⁷.

Aktuell gibt es eine zunehmende Anzahl an Publikationen in der urologischen Fachliteratur, die zu dem Schluss kommen, dass Patienten mit einem histologisch insignifikanten Prostatakarzinom keiner radikalen Therapie bedürfen und dass diese Patienten aktiv überwacht werden können⁵⁴. So lassen sich auch die operationsbedingte Komplikationen vermeiden. Einige Autoren sind sogar überzeugt, dass auch histologisch signifikante Tumore nicht immer klinisch relevant und daher auch nicht zwangsläufig therapiebedürftig sind^{108, 109}. Dabei stützen sie sich auf die Erkenntnis, dass nicht alle an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten daran sterben werden. Eine skandinavische Studie zeigt, dass nach zehn Jahren etwa 15 Prozent aller radikal Prostatektomierten und etwa 25 Prozent aller nicht therapierten Patienten eine Fernmetastasierung aufweisen⁹⁸. Das bedeutet, dass beobachtete Patienten nur 10% häufiger eine Progression der Erkrankung erleben im Vergleich mit den radikal therapierten Patienten. Eine weitere Studie, die die langzeitigen Ergebnisse bzw. Komplikations- und Überlebensraten bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie, die entweder unmittelbar nach der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms oder mit einer Verzögerung von 2 Jahren durchgeführt wurde, zeigt, dass die Patienten unabhängig von der Art der Behandlung dieselbe Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines nicht kurablen Tumors aufweisen, mindestens für die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung¹¹⁰. Die unerlässlichen

Voraussetzungen für den Erfolg eines verzögerten Eingriffs waren eine sorgfältige Patientenauswahl (kleinvolumige Tumore mit niedrigem Grading) sowie eine aktive Überwachung nach einem strikten Untersuchungsprotokoll zum Ausschluss bzw. der Früherkennung einer Tumorprogression.

In der vorliegenden Arbeit wurden 308 Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom untersucht. Alle wiesen ein histologisch insignifikantes Karzinom auf und hatten laut der 1998 von D'Amico et al. beschriebenen Kriterien ¹¹¹ (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score \leq 6, sog. T1c- bzw. T2a-Tumor) ein Niedrigrisikoprofil. Bei der retrospektiven Analyse der histologischen Untersuchung der gesamten Prostata wurde jedoch festgestellt, dass die Differenzierung des Prostatakarzinoms trotz sorgfältiger Auswahl der Patienten in einem Drittel und die Ausbreitung des Tumors sogar in einem Dreiviertel der Fälle präoperativ unterschätzt wurden.

In einer vergleichbaren Arbeit von Griffin R. et al. wurden 292 Männer untersucht, die bei der Stanzbiopsie der Prostata maximal 2 positive Stenzen hatten und einen Gleason-Score von 6 aufwiesen ¹¹². Diese Studie kam zu folgenden Ergebnissen: das Tumorstadium bzw. der Differenzierungsgrad bei den Patienten mit einem präoperativen „low volume Gleason 3+3“ Prostatakarzinom wird in einem Drittel der Fälle unterschätzt. Aufgrund dieses häufigen „Understaging“ bzw. „Undergrading“ ist laut Griffin eine umgehende Therapie - eine radikale Prostatektomie - bei allen Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom empfehlenswert. Eine Verzögerung des Eingriffes auch in Form von Active Surveillance würde bei den meisten Patienten nur zu einer unnötigen Verzögerung der notwendigen Therapie und den damit verbundenen Ängsten führen.

Ziel unserer Arbeit war festzustellen, welche präoperativen diagnostischen Parameter als verlässige Prädiktoren für ein histologisch insignifikantes Prostatakarzinom angesehen werden bzw. bei der Auswahl der für Active Surveillance geeigneten Patienten helfen könnten.

Wie schon oben erwähnt, braucht man für die Entscheidung, ob die Patienten für eine abwartende Therapieoption geeignet sind, klare standardisierte Kriterien. Diese von vielen Autoren, wie z.B. Epstein et al., D'Amico et al., Carrol et al., Choo et al., Patel et al. usw., beschriebenen Kriterien

unterscheiden sich voneinander. Dennoch schließen sie alle den Gleason-Score ein, der unter 6 sein sollte, um von einem Niedrigrisikoprofil sprechen zu können.

8.2 Undergrading und Understaging

8.2.1 Gleason-Score

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit einem präoperativ niedrigen Gleason-Score < 6 viel öfter im Unterschied zu den Patienten mit einem Gleason-Score = 6 postoperativ nach der pathologischen Untersuchung des Gewebes eine höhere Tumoraggressivität aufweisen – 82% vs. 24% ($p < 0,0001$). Da ein Gleason-Score von 6 oder kleiner 6 bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms als ein prognostisch günstiger Parameter internationale Gültigkeit besitzt, ist es von fundamentaler Wichtigkeit zu wissen, wie oft anhand dieses Parameters die Tumoraggressivität präoperativ unterschätzt wird.

In einer vergleichbaren Arbeit von Gofrit et al. wurden 448 Patienten untersucht¹¹³. Alle eingeschlossenen Patienten hatten einen präoperativen Gleason-Score von 6. Ein Undergrading konnte hier in 20,3% der Fälle (91 Patienten) festgestellt werden. Diese Daten sind unseren Daten sehr ähnlich – 20,3% gegen 24%. In den anderen zu diesem Thema publizierten Studien variiert der prozentuale Anteil des Undergradings zwischen 37,6%¹¹⁴ und 65,8%¹¹⁵.

Eine weitere Arbeit von Berglund et al. liefert bezüglich des Undergradings ähnliche Ergebnisse und bestätigt damit ebenfalls unsere Daten¹¹⁶. Es wurden 104 Patienten in diese Studie eingeschlossen, die auf Grund des histologischen Befundes nach der Stanzbiopsie der Prostata alle Standardkriterien für Active Surveillance erfüllten und trotzdem innerhalb von 3 Monaten nach der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms einer wiederholten Biopsie unterzogen wurden. 16% der Patienten zeigen dabei in der zweiten Biopsie einen Gleason-Score von 7 auf, ein Patient hatte sogar einen Gleason-Score von 9. Insgesamt wurde die Tumorausdehnung (mehr als 3 positive Stanzbiopsien oder Befall von mehr als 50% pro Stanze in der wiederholten Biopsie) in 26% der Fälle unterschätzt.

Es gibt aber auch Studien, die propagieren, dass der Gleason-Score aus den

Standardkriterien, auf die man sich bei der Diagnosestellung und Therapiewahl stützt, ausgeschlossen werden kann. Hiroyuki et al. sind der Meinung, dass das Alter des Patienten, der prozentuale Tumoranteil in der Stanzbiopsie und die PSA-Density die drei wichtigsten Parameter sind, die einerseits, relativ einfach zu evaluieren und andererseits, sehr aussagekräftig sind bezüglich der Identifikation eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms sind ¹¹⁷. Dabei stützen sie sich auf die These, dass eine Korrelation zwischen der PSA-Density und der Tumoraggressivität besteht. Kunde et al. kamen zu dem Schluss, dass die PSA-Density für die Aggressivitätsdetermination der klinisch lokalisierten Tumoren bei der Kandidatenauswahl für eine Active Surveillance sehr hilfreich sein kann ¹¹⁸.

8.2.2 PSA-Density

Die PSA-Density ist ein von Benson et al. eingeführtes Untersuchungsverfahren, das zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität des in der sogenannten Grauzone liegenden PSA-Wertes dient und dadurch die Patientenauswahl (Patienten mit einem klinisch insignifikanten Prostatakarzinom) für eine abwartende Therapie erleichtert ¹¹⁹, da - wie bereits oben erwähnt - malignes Prostatagewebe zu einem 10-mal höheren Anstieg des PSA-Serumspiegels führt als gesunde Prostatazellen ¹²⁰. In einer Arbeit von Ströbel G. wurde evaluiert, dass die PSA-Density einen signifikanten Parameter zur Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und BPH darstellt, sie daher eine hohe diagnostische Wertigkeit hat und somit eine Verbesserung in der Prostatakarzinomdiagnostik erzielt ³⁸. Anders gesagt, wiesen Männer mit einem hohen PSA-Wert und einer normal großen Prostata mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom auf als Männer mit einem genau so hohen PSA-Wert und einer größeren Drüse. Das heißt, der PSA-Wert in Beziehung zu mProstatavolumen soll das Tumolvolumen in der Drüse reflektieren ¹¹⁸.

Unsere Arbeit bezieht sich vor allem auf die Fragestellung, ob die PSA-Density im Falle eines schon diagnostizierten Prostatakarzinoms für die Unterscheidung zwischen den klinisch signifikanten und nicht signifikanten Tumoren hilfreich sein kann. Kundu et al. haben vor kurzem einen Zusammenhang zwischen PSA-Density und Prostatakarzinom-Aggressivität festgestellt. Sie sind zum

Schluss gekommen, dass die PSA-Density kleiner als 0,15 in Kombination mit einem low risk, klinisch insignifikantem Karzinom ein histologisch insignifikantes Karzinom sowie die postoperative Prognose voraussagen und damit bei der Auswahl der für Active Surveillance geeigneten Kandidaten sehr hilfreich sein kann ¹¹⁸.

Im Gegensatz dazu konnte eine hohe diagnostische Wertigkeit der PSA-Density bezüglich der Prostatakarzinom-Aggressivität in unserer Studie nicht bewiesen werden. Ein weit fortgeschrittenes Stadium (T2b- oder > T2b) wurde in beiden Kollektiven (PSA-Density < und > 0,15) häufig (75,6% der Fälle) diagnostiziert - in 70,6% der Fälle bei Patienten mit einer PSA-Density kleiner 0,15 und in 81,8% der Fälle bei Patienten mit einer PSA-Density größer 0,15. Ein <T2b-Stadium wurde in jeweils 29,4% und 18,2% der Fälle entdeckt (p=0,032).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den anderen Studien erhoben. Giannarini et al. führten z. B. eine Studie zum Thema „PSA-Density als prädiktiver Parameter für das pathologische Stadium eines Prostatakarzinoms“ durch ¹²¹. Hier stellten sie fest, dass PSA-Wert, PSA-Density und PSA-Density der Transitionalzone keinen großen Unterschied bezüglich der Verbesserung der Früherkennung von pathologisch insignifikanten Prostatakarzinomen aufweisen. Das kann dadurch erklärt werden, dass die zur PSA-Density-Bestimmung angewandte Formel (der PSA-Wert wird auf das mittels TRUS bestimmte Prostatavolumen berechnet) das total-PSA von dem nicht malignen Anteil der Drüse nicht berücksichtigt wird.

8.2.3 Prostatavolumen

Auf der Suche nach einem Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und Gleason-Score wurden viele Studien durchgeführt. Dabei versuchten die Autoren die Frage zu beantworten, ob sich hinter den kleinvolumigen Drüsen öfter ein Tumor verbirgt.

R. Turley et al. haben zu diesem Thema eine Studie durchgeführt ¹²². Sie nahmen an, dass die großen Drüsen mit einem höheren Risiko eines präoperativen Undergradings assoziiert sind, da bei einer Prostatastanzbiopsie von größeren Drüsen prozentual weniger Gewebe im Unterschied zu den kleineren Drüsen entnommen wird. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass uns „the highest grade disease“ bei dieser Untersuchung im Falle einer

großvolumigen Drüse eher entgeht, wesentlich höher. Voraussetzung ist, dass immer die gleiche Anzahl an Proben entnommen wird. Ihre Studie zeigte zusätzlich, dass es eine Korrelation zwischen einem kleinen TRUS-Volumen und einer höheren „Undergrading“-Wahrscheinlichkeit gibt. 24% aller in diese Studie eingeschlossenen Patienten (mit beliebigen Prostatavolumina) hatten nach einer radikalen Prostatektomie einen höheren Gleason-Score als nach der Prostatastanzbiopsie: 14% - einen niedrigeren und 62% einen identischen Gleason-Score in beiden Untersuchungen. Wobei größere Drüsen mit einer verminderten Wahrscheinlichkeit eines Upgradings signifikant assoziiert waren ($p < 0,001$). Für Gleason 2-6 Tumore lag die Wahrscheinlichkeit eines Upgradings bei Drüsen größer 60 cm^3 bei 12.6%, bei Drüsen kleiner 20 cm^3 dagegen bei 45.5%. Diese Ergebnisse sollten laut R. Turley bei der Therapieentscheidung bei Patienten mit einem scheinbar low grade Prostatakarzinom berücksichtigt werden.

In unserer Studie konnte eine ähnliche Korrelation gezeigt werden. Von den 241 ausgewerteten Patienten mit einem Prostatavolumen von unter 50 cm^3 wiesen 101 (41,9%) nach einer radikalen Prostatektomie einen schlechter differenzierten Tumor auf. Bei Patienten mit größeren Drüsen kam es seltener zu einem präoperativen „Undergrading“ (30,3%). Allerdings wurde das Signifikanzniveau in der vorliegenden Arbeit nicht erreicht.

Eine zweite Studie von Turley RS et al. zu diesem Thema hat gezeigt, dass kleine Drüsen nur bei Männern, die einer extended-core Biopsie der Prostata unterzogen wurden, mit dem Risiko eines Upgradings positiv assoziiert sind ($p = 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eines Upgradings bei Männern mit kleinen Drüsen, die nur eine Sextantenbiopsie hatten, ist deutlich geringer ($p = 0,22$). Diese Daten bestätigen die Hypothese, dass das Risiko eines Upgradings bei einem aggressiveren Tumor in einer kleinen Prostata ansteigt und bei einer ausgedehnten Prostatastanzbiopsie einer kleinen Drüse abnimmt ¹²³.

Des Weiteren ist eine Studie von Antunes et al. zu erwähnen ¹²⁴. Die Autoren dieser Studie analysierten den Einfluss der Zahl der entnommenen Biopsien auf die Konkordanz zwischen dem Biopsie- und Prostatektomie- Gleason-Score. Sie stellten fest, dass die Prädiktion des endgültigen postoperativen Gleason-Scores durch die Entnahme von mehr Stanzbiopsien verbessert werden kann.

Diese Regel gilt jedoch ausschließlich für die kleinen ($<50\text{cm}^3$) Drüsen. Alle Patienten wurden je nach Zahl der entnommenen Stenzen (6, 8 und mehr als 10) in 3 Gruppen unterteilt. Folgende Ergebnisse wurden erreicht: Die Konkordanz-Rate lag für die Patienten aus der ersten, zweiten und dritten Gruppe bei jeweils 60,9%, 58,3%, und 64,6%. Bei den Patienten mit einem Prostatavolumen kleiner 50cm^3 – bei jeweils 58,3%, 58,3% und 65,1%, bei Patienten mit größeren (mehr als 50cm^3) Drüsen – bei jeweils 70%, 58,1% und 63,6%. Daraus folgt, dass die Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 50cm^3 von einem erweiterten Biopsieschema mit mehr als 10 Proben nicht profitierten.

8.2.4 Zahl der positiven Prostatastanzen

Wie schon oben erwähnt, wurden in unsere Studie nur die Patienten eingeschlossen, die maximal 2 positiven Stanzbiopsien einseitig hatten und auch die übrigen Einschlusskriterien erfüllten. Viele Autoren postulieren, dass die Zahl der positiven Prostatastanzen einer der wichtigsten Parameter ist, der bei der Entscheidung bezüglich der Therapie eines Prostatakarzinoms bzw. bei der Auswahl der Patienten, die für eine abwartende Therapie geeignet sind, hilft. Allerdings darf diese Zahl die Grenze von 3¹²⁵ positiven Stenzen nicht überschreiten. Andere sind der Meinung, dass die Wahrscheinlichkeit eines „low-grade/low-volume“ Tumors bei Männern mit mehr als einer positiven Stanze sehr klein ist – 42,5% bei einer positiven Stanze, 16,4% und 5,4% bei jeweils 2 und 3 positiven Stenzen. Sodass Active Surveillance laut Kattan et al. bei mehr als einer positiven Stanze nicht mehr zu empfehlen ist¹²⁶. Es gibt auch andere Autoren, die diese Meinung vertreten.

Nakanishi H et al. haben z. B. ein Nomogramm für die bessere Prädiktionsmöglichkeit eines low-volume/low-grade Prostatakarzinoms bzw. für die sicherere Auswahl von für Active Surveillance passenden Männern etabliert¹¹⁷ - wobei dieses Nomogramm nur Patienten mit einer einzigen positiven Stanze berücksichtigt. Das heißt, dass alle Patienten mit mehr als einer positiven Stanze, laut Nakanishi sofort einer radikalen Therapie unterzogen werden sollen.

Berglung et al. gehen auch davon aus, dass viele Patienten, die zwei oder drei positive Stenzen und am ehesten ein low-volume/low-grade Tumor haben, oft

ein Undergrading erfahren haben bzw. das Stadium und der Differenzierungsgrad des Tumors bei diesen Patienten unterschätzt werden. Sie schließen jedoch solche Patienten nicht, wie Nakanishi et al., aus der Active Surveillance-Gruppe aus ¹¹⁶. Sie empfehlen allen Patienten mit drei und weniger positiven Stanzten, vorausgesetzt sie erfüllen alle anderen für Active Surveillance notwendigen Kriterien, zwar eine abwartende statt einer operativen Therapie. Jedoch empfehlen sie bei allen Patienten, die aktiv überwacht werden, wiederholte Biopsien durchzuführen. Eine von Berglung et al. durchgeführte Studie hat gezeigt, dass 27% der einer wiederholten Biopsie unterzogenen Patienten bei der zweiten Untersuchung einen weiter fortgeschrittenen oder schlechter differenzierten Tumor aufweisen, der bei der ersten Biopsie anscheinend nicht entdeckt wurde.

In unserer Studie wurden aber, wie schon oben erwähnt, nur Patienten mit 2 oder weniger positiven Stanzten oder mit einem im Rahmen einer TUR-P diagnostizierten, sprich mit einem inzidentellen Prostatakarzinom, eingeschlossen. Es wurde der Zusammenhang zwischen der Zahl der positiven Stanzbiopsien und dem Undergrading (postoperativ wird ein höherer Differenzierungsgrad diagnostiziert) bzw. Understaging (postoperativ wird ein weiter fortgeschrittenes T-Stadiums diagnostiziert) überprüft. Unsere Studie zeigte, dass alle drei Patientengruppen - inzidentelles Prostatakarzinom, eine oder zwei positive Stanzten – postoperativ häufig einen schlechteren Befund aufweisen – jeweils 63,2%, 70,2%, 86,0% für das Understaging und 15,8%, 39,2%, 43,9% für das Undergrading. Wobei die Daten bezüglich des Understagings mit einem p-Wert von 0,003 eine hohe statistische Signifikanz zeigten. Daraus kann man die Rückschlüsse ziehen, dass weder die TUR-P, noch die Stanzbiopsie der Prostata ein sicheres diagnostisches Verfahren ist, auf das man sich bei der Auswahl der Patienten für Active Surveillance berufen kann. Huber et al. hat sogar festgestellt, dass bei nur einer positiven Stanzbiopsie keine Vorhersage für das histologische Stadium nach Radikaloperation und damit den wahrscheinlichen klinischen Verlauf getroffen werden kann ²².

Es gibt weitere Studien, die bezüglich des inzidentellen Prostatakarzinoms zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Argyropoulos et al. befassten sich in ihrer Studie mit dem Thema Charakteristika von Patienten mit einem inzidentellen

Prostatakarzinom¹²⁷. Als „true“ inzidentelles Prostatakarzinom wurden nur die Tumore definiert, die bei Patienten mit unauffälligen PSA-Wert und DRU im Rahmen einer TUR-P festgestellt wurden. Patienten mit bekannten Prostatakarzinomen, mit PSA-Werten über 4 ng/ml oder mit einer positiven Stanze wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Schließlich wurde ein inzidentelles Prostatakarzinom bei 34 von 786 Patienten (4,3%) diagnostiziert, wobei 32,3% der Patienten ein schlecht differenziertes Karzinom aufwiesen. Von 34 Patienten wiesen 17 die Stadien pT1a oder pT1b auf, 11 hatten einen Gleason-Score von 7-10. Daraus folgt, dass ein „true“ inzidentelles Prostatakarzinom eine niedrige Inzidenzrate hat, was durch die PSA-Ära, die um mehr als 50% die Inzidenzrate für inzidentelle Karzinome reduzierte, erklärt werden kann¹²⁸. Die schlecht differenzierten Tumore kommen aber bei Patienten mit einem zufällig entdeckten Karzinom relativ häufig vor¹²⁷. Eine andere Studie zu diesem Thema von Ahmed et al. zeigt eine höhere bei 31,4% liegende Inzidenzrate für das inzidentelle Prostatakarzinom, die Verteilung bezüglich des Differenzierungsgrades bleibt aber gleich - die Mehrheit von zufällig entdeckten Tumoren war mäßig bis schlecht differenziert, sodass eine abwartende Therapie bei solchen Patienten nicht zu empfehlen ist.

8.2.5 Zahl der entnommenen Biopsien

Bezüglich der Frage, ob Sextanten- oder Saturationsbiopsie nützlicher sind, wurden mehrere Studien durchgeführt, die unterschiedliche Ergebnisse liefern. Turley et al. stellten z. B. wie schon oben erwähnt fest, dass Patienten mit einer kleinen Drüse von einem erweiterten Biopsieschema eindeutig profitieren, da hierdurch das Risiko eines Undergradings vermindert wird¹²⁹.

Mehrere Autoren sind überzeugt, dass Biopsien der Prostata mit mehr als 6 Proben die Prostatakarzinomentdeckungsrate verbessern können. Uno et al. kamen in ihrer Studie zu den folgenden Ergebnissen: von 313 in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde bei 127 (40,6%) ein Prostatakarzinom diagnostiziert, wobei bei 22% der Patienten diese Diagnose nicht sicher hätte gestellt werden können, wenn die Patienten einer Sextantenbiopsie statt einem 12-fach Biopsieschema unterzogen worden wären¹³⁰. Daraus folgt, dass eine Prostatabiopsie mit 12 und mehr Stanzen eine deutlich höhere Detektionsrate für das Prostatakarzinom hat.

Eine weitere Studie über den Stellenwert und Nutzen der Saturationsbiopsie wurde von Stamatiou et al. durchgeführt ¹³¹. Sie unterteilten die 286 in die Studie eingeschlossenen Patienten in drei Gruppen: Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und positiver DRU, mit erhöhtem PSA-Wert aber unauffälliger DRU, mit erhöhtem PSA-Wert und negativer Biopsie in den letzten sechs Monaten. Das Prostatakarzinom wurde in diesen Gruppen bei einer Sextanten- oder mit über zehn Stanzbiopsie jeweils in 55,7% und 69%, in 11% und 23%, in 42% und 63% diagnostiziert. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die Prostatastanzbiopsie mit mehr als zehn Stanzbiopsie die Detektionsrate des Prostatakarzinoms in allen drei Gruppen bzw. bei Patienten mit verschiedenen Ausgangsdaten statistisch signifikant verbessert.

Alle oben genannten Autoren beschäftigten sich mit der Frage, ob eine Verbesserung der Detektionsrate für das Prostatakarzinom durch Erweiterung des Biopsieschemas erreicht werden kann. Unsere Studie hatte aber die Verminderung des präoperativen Undergradings und Understaging zum Ziel, sodass wir überprüften ob es einen Zusammenhang zwischen der Zahl der entnommenen Biopsien und dem präoperativen Undergrading oder Understaging gibt. Die Ergebnisse waren statistisch zwar nicht signifikant, den Daten der anderen Studien aber ähnlich. Patienten, die weniger als 12 Stanzbiopsien entnommen bekamen, zeigten am häufigsten ein präoperatives Undergrading (40,2%) oder Understaging (77,0%). Patienten, die ein Prostatakarzinom im Rahmen einer TUR-P gestellt bekamen, wiesen ein präoperatives Undergrading oder Understaging am seltensten (jeweils 10,0% und 63,2%) auf. Wobei eine relativ hohe Understagingrate in allen Patientengruppen zu bemerken ist. Daraus lässt sich folgern, dass Patienten, die einer Prostatastanzbiopsie mit 12 und mehr Proben ausgesetzt wurden, verglichen mit der anderen Gruppe, seltener ein präoperatives Undergrading oder Understaging aufweisen (36,8% und 74,6%).

Folgende Studien bestätigen die von uns erhobenen Ergebnisse:

Divrik et al. wollten den Stellenwert einer erweiterten Prostatastanzbiopsie im Vergleich mit einer Sextantenbiopsie ermitteln, sowie den Einfluss der Zahl der entnommenen Proben auf die Diskrepanz zwischen dem präoperativen Gleason-Score und dem histologischen Ergebnis nach radikaler Prostatektomie

analysieren¹³². Die untersuchten Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom mittels Biopsie mit 10 bis 14 Proben (erste Gruppe) bzw. Sextantenbiopsie (zweite Gruppe) diagnostiziert wurde. Dabei konnten folgende Zahlen ermittelt werden: in der ersten Gruppe lag die Zahl der Patienten mit einem präoperativen bzw. postoperativen Gleason-Score von 2-4, 5-6, 7 und 8 bei jeweils 9,7%, 55,3%, 21,4%, 13,6% und 1,9%, 47,6%, 32%, 18,4%. In der zweiten Gruppe wurde folgende Verteilung festgestellt: 5,4%, 60,2%, 24,7%, 9,7% und 4,3%, 41,9%, 38,7%, 15,1%. Die Autoren dieser Studie konnten zeigen, dass ein erweitertes Biopsie-Schema die Diskrepanz zwischen mittels Biopsie- bzw. Operation.-diagnostiziertem Gleason-Score minimiert.

Ähnliche Ergebnisse liefert eine von San Francisco et al. durchgeführte Studie⁴⁶. In dieser Studie wurde festgestellt, dass die Patienten, die einer Prostatastanzbiopsie mit 10 und mehr Proben unterzogen wurden, eine Übereinstimmung zwischen präoperativem und postoperativem Gleason-Score in 76% der Fälle (10% waren overgraded und 14% - undergraded) haben. Wobei die höchste Übereinstimmungsrate bei Patienten mit 13, 14 oder 16 entnommenen Stenzen festgestellt wurde: 89%, 87% und 100%. Kein einziger Patient aus dieser Gruppe (mehr als 10 Prostatastanzen) wies eine Diskrepanz zwischen präoperativem und postoperativem Gleason-Score von mehr als 2 Punkten auf. Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom mittels einer Sextantenbiopsie diagnostiziert wurde, hatten einen Übereinstimmungsgrad des Gleason-Score von 63% (12% der Patienten wurden over- und 25% undergraded). Diese Studie zeigte also, dass der Differenzierungsgrad eines mittels einer erweiterten (mit mehr als 10 Proben) Stanzbiopsie diagnostizierten Prostatakarzinoms ein viel besserer Prädiktor für den endgültigen (postoperativen) Gleason-Score ist als der Differenzierungsgrad eines mittels einer Sextantenbiopsie diagnostizierten Prostatakarzinoms. Daraus folgt, dass eine optimale Abwägung der Therapieoptionen nur bei einem Prostatakarzinom, das mittels einer erweiterten Biopsie festgestellt wurde, möglich ist.

Eine ähnliche Studie über die Rolle des Biopsieschemas für die fehlerfreie Prädiktion des postoperativen Gleason-Scores führten Mian et al. durch¹³³. Wie die anderen oben erwähnten Autoren kamen sie zum Schluss, dass die Anwendung eines erweiterten Biopsieschemas die Korrelation zwischen dem

Biopsie- und Prostatektomie- Gleason-Score erheblich verbessert und dadurch das Risiko eines präoperativen Undergradings vermindert. Außerdem haben sie in der Multivariatanalyse gezeigt, dass das Biopsieschema der einzige unabhängiger Gleason-Score-Prädiktor ist ($p=0,001$). Faktoren wie das Alter des Patienten, der präoperative PSA-Wert und der DRU-Befund spielten dabei keine wesentliche Rolle.

8.2.6 Alter und PSA-Wert

Es ist bekannt, dass die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines Prostatakarzinoms das sechzigste Lebensjahr bereits überschritten hat. In unserer Studie wollten wir einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten (Alter unter 60 Jahren oder Alter 60 Jahre und höher) und der Wahrscheinlichkeit eines präoperativen Undergradings feststellen. Es konnten jedoch keine relevanten Unterschiede in beiden Gruppen festgestellt werden. Wobei die älteren Patienten eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit eines präoperativen Undergradings aufwiesen: in der ersten Altersgruppe (Alter unter 60 Jahren) kam es zu einem Undergrading in 33,3%, in der zweiten (Alter 60 Jahre und höher) - in 38,1% der Fälle.

Die Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Isariyawongse et al. untersuchten z B. eine Diskrepanz zwischen Biopsie- und Prostatektomie-Gleason-Score sowie die prädiktive Rolle des Patientenalters und des präoperativen PSA-Wertes ¹³⁴. Sie haben dabei festgestellt, dass die älteren Männer (älter als 60 Jahre alt) im Vergleich mit den Männern im Alter unter 50 viel häufiger ein präoperatives Undergrading erfahren. Der Biopsie-Gleason-Score bei Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert zeigte - verglichen mit den Patienten aus der Gruppe mit einem PSA-Wert unter 10 ng/dl - eher ein präoperatives Undergrading. Aus dieser Studie kann man also folgende Rückschlüsse ziehen: Ein fortgeschrittenes Alter der Patienten sowie ein erhöhter PSA-Wert sind für den endgültigen Gleason Score wichtige prädiktive Faktoren, denen sicher eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Im Unterschied zu der oben erwähnten Studie wurden in unsere Studie nur die Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/dl eingeschlossen. Als Grenze zwischen den zwei Gruppen, in die die Patienten unterteilt wurden, wurde der

PSA-Wert von 4 ng/dl ausgewählt. Bezüglich der Rolle des PSA-Wertes in der Abschätzung eines endgültigen Gleason-Scores kamen wir aber in unserer Studie trotz der strengeren Einschlusskriterien zu ähnlichen Ergebnissen: bei Patienten mit höheren PSA-Werten kommt es öfter zu einem „Undergrading“ als bei Patienten mit normalen PSA-Werten (39,7% gegen 26,2%).

Kojma et al. kamen in ihrer Studie zum Schluss, dass mit höherem präoperativen PSA-Wert, auch die Wahrscheinlichkeit eines präoperativen Undergradings steigt ¹³⁵. Richstone et al. haben festgestellt, dass Patienten im Alter von über 70 Jahren mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einem postoperativen Upgrading rechnen müssen ¹³⁶.

8.3 Active Surveillance

Die Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (1989) revolutionierte die Früherkennung des Prostatakarzinoms. Der Einsatz von digital-rektaler Untersuchung in Kombination mit der Bestimmung des PSA-Wertes führte zu einer Stadienverschiebung der entdeckten Karzinome. Zwei Drittel der Tumoren werden heutzutage organbeschränkt diagnostiziert und sind damit potentiell heilbar ^{137,138}. Viele dieser Tumoren sind klinisch insignifikante Tumore, die möglicherweise gar keiner Therapie bedürften. Verschiedene Autopsie-Studien haben gezeigt, dass etwa jeder dritte Mann im Alter von über 50 Jahren ein Prostatakarzinom hat. Dabei führt nur ein bestimmter Anteil dieser latenten Prostatakarzinome zu einer manifesten Erkrankung ¹³⁹. Das Lifetime-Risiko, ein klinisch manifestes Prostatakarzinom zu entwickeln, beträgt ungefähr 17% (jeder 6. Mann), wobei nur jeder 30. Mann an einer metastasierten Erkrankung stirbt ¹⁴⁰. Aufgrund dieser Erkenntnis bzw. der Diskrepanz zwischen der Inzidenz und der Mortalitätsrate für das Prostatakarzinom in den USA stellen sich natürlich die Fragen, wie sich die Überdiagnostik bzw. die Übertherapie und somit die therapiebedingten Nebenwirkungen am besten vermeiden lassen und in welchem Patientenkollektiv sich eine aktive Überwachung als eine optimale „Therapie“-Option anbietet. Um diese Fragen beantworten zu können, wurden verschiedene Studien durchgeführt.

Laurence Klotz vertritt in seiner Arbeit „Active Surveillance for prostate cancer: for whom?“ die Meinung, dass ein good-risk Prostatakarzinom (Gleason-Score ≤ 6 , PSA <10 ng/ml, T1c bis T2a) bei der Mehrheit der Patienten ein indolenter,

langsam wachsender Tumor ist ¹⁴¹. Zur Identifizierung dieser Patienten, bzw. der Patienten mit einem niedrigen Risiko der Tumorphorprogression soll laut Klotz die PSA-Verdopplungszeit herangezogen werden. Eine der größten von ihm durchgeführten Studien (299 Patienten) zeigte, dass die überwiegende Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten über Jahre unter aktiver Überwachung geblieben ist, die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach einem medianen Follow-up von 8 Jahren bei 85% lag und das krankheitsspezifische Überleben 99,3% betrug ¹⁴². The European Randomized Screening Trial for Prostate Cancer hat eine 20%-tige Reduktion der Mortalitätsrate in dem screening Arm gezeigt ¹⁴³. Schätzungsweise müssen aber 1410 Männer einer Vorsorgeuntersuchung unterzogen und 48 Patienten prostatektomiert werden um einen einzigen Todesfall zu verhindern ¹⁴⁴. Laut Klotz werden statistisch zwischen 80 und 100 radikale Prostatektomien pro karzinombedingten Todesfall durchgeführt werden ¹⁴². Somit kann Active Surveillance als Kompromiss zwischen der radikalen Therapie, die eine Übertherapie für die Patienten mit einem indolentem Prostatakarzinom zur Folge hat, und der palliativen Therapie, die für viele Patienten mit einer aggressiven Form der Erkrankung eine Untertherapie bedeutet, gesehen werden kann ¹⁴¹. Die unten aufgeführten Nachteile einer abwartenden Therapie, die manchmal sehr schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben können, dürfen jedoch nicht vernachlässigt werden.

Laurence Klotz propagiert, dass die Patienten, die zuerst aufgrund einer klinisch nicht signifikanten Erkrankung einer aktiven Überwachung unterzogen werden, und die später doch eine Progression der Erkrankung aufweisen, in den meisten Fällen mit einer radikalen Operation immer noch kurativ behandelt werden können ¹⁴⁵. Im Gegensatz zu dieser Studie zeigte die Arbeitsgruppe von Freedland et al. den negativen Effekt einer Therapieverzögerung an Niedrigrisikopatienten ¹⁴⁶ und entdeckte damit das erste Problem der Active Surveillance. Die Patienten mit einem insignifikanten Prostatakarzinom, die nach der Diagnosestellung mehr als 180 Tage auf die Therapie warteten, weisen ein 2,7-fach höheres Risiko auf ein PSA-Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie zu bekommen als Patienten, die in den ersten 3 Monaten radikal prostatektomiert werden. Das bedeutet, dass die Patienten mit insignifikanten Tumoren und mit niedriger Wahrscheinlichkeit, eine schnelle

Progression der Erkrankung zu entwickeln, sehr sorgfältig ausgewählt werden sollten. Dabei müssen natürlich die Einschlusskriterien für Active Surveillance beachtet werden. Hier besteht jedoch das zweite Problem der Active Surveillance. Trotz der vielen zu diesem Thema bereits durchgeführten Studien und Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit gibt es bis jetzt immer noch keine einheitlichen Empfehlungen zu den Einschlusskriterien. Außerdem kann keines der bereits existierenden Kriterien ein klinisch oder anatomisch insignifikantes Prostatakarzinom mit ausreichender Sicherheit detektieren. Somit wird eine Identifizierung der Patienten mit klinisch insignifikanten Tumoren problematisch. Das resultiert darin, dass in einem großen Anteil der Patienten trotz strengster Selektionskriterien doch histologisch relevante Karzinome nicht erkannt werden ¹⁴⁷.

Wie schon oben erwähnt beschäftigte dieses Problem viele Autoren, wie z.B. Epstein et al., D'Amico et al., Carrol et al., Choo et al. und Patel et al.. Sie schlugen mehrere Kriterien vor, die sich voneinander zwar unterscheiden, sie schließen aber alle den Gleason-Score ein, der unter 6 sein sollte, um von einem Niedrigrisikoprofil sprechen zu können. Am häufigsten werden zur Auswahl der Patienten mit einem klinisch nicht signifikanten Tumor, bzw. für eine Überwachungsstrategie geeigneter Patienten, die Epstein-Kriterien (klinisches Stadium T1c, PSA-Dichte < 0,15 ng/ml, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, < 3 von 6 Biopsien positiv, < 50% Tumor in einer der Biopsien) angewendet.

Wobei Epstein et al. in seiner Pionierarbeit selbst zeigte, dass seine Kriterien nur in 73% der Fälle einen pathologisch nicht signifikanten Tumor richtig prognostizieren können ¹⁴⁸.

In den letzten Jahren nehmen die Nomogramme zur Prädiktion eines low-volume/low-grade Prostatakarzinoms einen stark wachsenden Stellenwert ein. Am meisten verwendete Nomogramme sind dabei von Partin et al. ¹⁴⁹, D'Amico et al. ¹⁵⁰, Kattan et al. ¹²⁶, Nakanishi et al. ¹¹⁷ und Chun et al. ¹⁵¹. Zusammen ergeben die Nomogramm-Studien jedoch eine den Epstein Kriterien ähnliche Genauigkeit von 73% bis 79% gegenüber 73% ¹⁵¹.

Noch eine erwähnenswerte Studie zu dem Thema „insignifikantes Prostatakarzinom“ wurde von Bastian et al. durchgeführt ¹⁵². Insgesamt

schlossen die Autoren 237 Patienten ein, die zwischen Dezember 2000 und August 2003 an Johns Hopkins Hospital prostatektomiert wurden. Alle Patienten erfüllten Epstein Kriterien und wiesen laut Definition ein insignifikantes Prostatakarzinom auf. Der endgültige histologische Befund nach radikaler Prostatektomie bestätigte die Diagnose in 91,6% der Fälle. Die übrigen 8,4% der Patienten erfuhren jedoch von einem Organ überschreitenden Tumor.

Somit besteht die Gefahr, dass Patienten mit einem aggressiven Prostatakarzinom nach Epstein Kriterien in 8,4% (Bastian et al) bis 27% (Epstein et al.) der Fälle falsch klassifiziert werden und aus diesem Grund eine falsche Therapie erhalten.

Jeldres et al. zeigte in seiner Arbeit mit 366 Patienten dieselben Ergebnisse. 20% der Patienten, die Epstein-Kriterien erfüllten, wiesen nach einer radikalen Prostatektomie ungünstige histologische Befunde auf mit einem Gleason-Score von 7 (88 Patienten, 24%) oder sogar einem nicht Organ begrenzten Tumor (30 Patienten, 8,3%)¹⁵³. Außerdem kann man davon ausgehen, dass einige Patienten sogar einen Tumor haben, der nicht mehr kurativ behandelt werden kann. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass laut Jeldres et al. mehr als 30% der Patienten, die die Epstein-Kriterien erfüllen, ein aggressives Prostatakarzinom haben und einer kurativen Therapie bedürfen. Mit Active Surveillance wären solche Patienten deutlich untertherapiert.

Unsere Studie schließt 308 Patienten mit einem histologisch gesicherten und laut der von D'Amico et al. beschriebenen Kriterien insignifikanten Prostatakarzinom ein und liefert den oben beschriebenen Studien ähnliche Ergebnisse. Von 232 (75%) Patienten aus unserer Studie, die präoperativ einen Gleason-Score von 6 hatten, wurden bei 56 (in 24% der Fälle) postoperativ ein schlechter differenzierter Tumor diagnostiziert. Bei den Patienten mit einem niedrigeren präoperativen Gleason-Score (kleiner 6) (76 Patienten (25%)) kam es - im Gegensatz zu der Vermutung, dass diese Patienten eine bessere Prognose haben müssten - noch öfter zu einem präoperativen Undergrading und zwar in 82% der Fälle (62 von 76 Patienten).

Eine Arbeit von Griffin R. et al. ähnelt unserer Studie am meisten. Wie schon oben erwähnt, wurden in diese Studie von 455 Männern mit einem histologisch

gesicherten Gleason 3+3 Prostatakarzinom, anhand der Zahl der positiven Prostatastanzen (2 oder weniger), 292 Männer mit einem „low volume“ Prostatakarzinom eingeschlossen¹¹². Dabei kamen die Autoren zu folgenden Ergebnissen: 84% der Patienten (245 von 292) mit einem präoperativen „low volume Gleason 3+3“ Prostatakarzinom hatten ein organbegrenzt Karzinom. Wobei 27% der Patienten (78 Männer) einen Gleason-Score von 7 oder mehr aufwiesen, 8% (25 Männer) hatten eine extrakapsuläre Ausdehnung des bekannten Prostatakarzinoms, bei 10% (29 Männer) konnten nach der radikalen Prostataektomie positive Schnittränder diagnostiziert werden. Schließlich wurde die Tumorausdehnung bei den Patienten mit einem präoperativen „low volume Gleason 3+3“ Prostatakarzinom in einem Drittel der Fälle unterschätzt. Aufgrund dieses häufigen „Undergradings“ ist laut Griffin eine umgehende Therapie bzw. eine radikale Prostatektomie bei allen Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom empfehlenswert. Eine Verzögerung des Eingriffes auch in Form von Active Surveillance würde bei den meisten Patienten nur zu einer unnötigen Verzögerung der notwendigen Therapie und der damit verbundenen Ängsten führen. Hier entsteht das dritte Problem des Active Surveillance und zwar die psychologische Belastung der Patienten mit einem unbehandelten Tumor. Eine Studie von Klotz verdeutlicht zum Beispiel, dass ein großer Teil der Patienten (12%), die sich zunächst für eine aktive Überwachung entschlossen haben, nach einem relativ kurzen Zeitintervall auch ohne evidenten Progress eine definitive Therapie suchen¹⁴⁶.

Schließlich ist die Identifizierung histologisch und klinisch insignifikanter Karzinome bzw. der für Active Surveillance am besten geeigneten Patienten der entscheidendste Faktor für den Erfolg der aktiven Überwachung. Leider gibt es momentan für Active Surveillance keine einheitlichen und international anerkannten Einschlusskriterien. Wie schon oben erwähnt wurden im Rahmen unserer Studie zur Identifikation unabhängiger Faktoren für Upgrading und Upstaging verschiedene Regressionsmodelle erstellt und durchgetestet. Es konnte gezeigt werden, dass ein Prostatavolumen <50 ml und v.a. ein präoperativer Gleason-Score ≤6 signifikante unabhängige Faktoren sind, die auf Upgrading bzw. Upstaging hindeuten und somit, von allen aktuell zur Verfügung stehenden Einschlusskriterien für Active Surveillance, Patienten mit einem insignifikanten Prostatakarzinom am sichersten identifizieren können. Die

Gefahr der Unterdiagnostik bzw. der Untertherapie besteht jedoch auch bei Anwendung dieser Kriterien in ca. 30% der Fälle. Zur Lösung des Problems der Untertherapie und der richtigen Zuordnung von Patienten zur geeigneten Therapiestrategie müssen also noch weitere klinische Studien durchgeführt werden.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Das Prostatakarzinom ist in Europa die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Diagnostik umfasst immer die Kontrolle des PSA-Wertes und eine repräsentative Gewebeprobe aus der Prostata. Mit den so erhobenen Befunden kann die Erkrankung und deren Prognose eingeschätzt werden. Als Therapieoptionen für ein lokalisiertes Prostatakarzinom geben die EAU-Leitlinien drei Therapievarianten vor: Die radikale Prostatektomie, eine perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie sowie eine Überwachung mit gegebenenfalls verzögerter Therapie. Für diese letzte Therapievariante – als Active Surveillance bezeichnet – werden strenge Einschlusskriterien angegeben. Der Reiz der aktiven Überwachung liegt darin, dass nur die Patienten einer radikalen Therapie zugeführt werden, die ein Fortschreiten des Prostatakarzinoms zeigen. Patienten mit einer stabilen Erkrankung werden weiter überwacht und müssen somit auch nicht mit den Nebenwirkungen der radikalen Therapie leben. Der zugrundeliegende Gedanke ist, dass manche Prostatakarzinompatienten bis zum Tode keinen Tumorprogress erleben und somit auch keiner Therapie bedürfen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun festzustellen, wie verlässlich die präoperativen diagnostischen Parameter zur Einschätzung des Progressionsrisikos sind. Die untersuchten Patienten erfüllten alle die aktuell gültigen Einschlusskriterien für eine Active Surveillance. Retrospektiv wurde mithilfe der präoperativen bzw. postoperativen histopathologischen Befunde analysiert, wie viele Patienten mit einem vermeintlich klinisch insignifikanten Prostatakarzinom anhand der präoperativen Diagnostik korrekt eingeschätzt wurden und tatsächlich an einem klinisch insignifikanten Prostatakarzinom erkrankt waren. Des Weiteren wurde untersucht, welche präoperativen Parameter die besten Prädiktoren mit der höchsten Vorhersagekraft für ein insignifikantes Prostatakarzinom sind.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass die Einschlusskriterien für Active Surveillance aktuell noch zu unsicher sind. Für viele Patienten (24% - 82%) verzögert sich dadurch der Zeitpunkt einer nötigen radikalen Therapie. Laut unseren Daten haben das Prostatavolumen, der präoperative Gleason-

Score und die Zahl der positiven Stanzbiopsien der Prostata die höchste Vorhersagekraft bezüglich der Aggressivität und Ausbreitung des Tumors. Trotz Berücksichtigung dieser präoperativen Parameter wurde jedoch die Differenzierung des Prostatakarzinoms in einem Drittel der Fälle unterschätzt (Undergrading). Die Ausbreitung des Tumors im Organ wurde sogar in einem Dreiviertel der Fälle unterschätzt (Understaging).

Die Überwachungsstrategie hat ohne Zweifel einen Stellenwert in der Behandlung des Prostatakarzinoms, jedoch fehlen derzeit noch zuverlässige Prädiktoren für eine sichere Prognoseabschätzung. Daher müssen die Patienten über die jeweiligen Vorteile und Nachteile der aktiven Überwachung informiert und aufgeklärt werden.

Ideal für eine optimierte Diagnostik wären molekulare Marker wie sie Gegenstand zahlreicher laufender Studien sind.

10. DANKSAGUNG

Den ersten Dank möchte ich an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Patrick J. Bastian, richten, der mir dieses Thema überlassen, mir sehr viel Geduld entgegen gebracht und mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen dieser Arbeit gesorgt hat.

Ein besonderes Wort des Dankes gilt Herrn Prof. Dr. Christian G. Stief, dem Ärztlichen Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Mein ganz besonderer persönlicher Dank gilt Herrn Dr. Peter Stanislaus, der mit seiner Betreuung und Engagement einen großen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Buchner bedanken, der bei EDV-technischen und statistischen Fragen stets zur Stelle war.

Ebenfalls gilt mein spezieller Dank meinen Eltern, die mir diese Universitätsausbildung ermöglicht haben, mir jederzeit zur Seite gestanden sind und mich ermuntert haben, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Christoph Lellig bedanken, der mich stets bestärkt und aufgebaut hat, wenn ich an mir gezweifelt habe.

11. LITERATURVERZEICHNIS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* Sep-Oct 2010;60(5):277-300.
2. Dorr VJ, Williamson SK, Stephens RL. An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Arch Intern Med.* Nov 22 1993;153(22):2529-2537.
3. Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, Roehl KA, Richie JP, D'Amico AV. Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol.* Mar 2006;175(3 Pt 1):907-912.
4. Ramsey SD, Zeliadt SB, Hall IJ, Ekwueme DU, Penson DF. On the importance of race, socioeconomic status and comorbidity when evaluating quality of life in men with prostate cancer. *J Urol.* Jun 2007;177(6):1992-1999.
5. Namiki M, Akaza H, Lee SE, et al. Prostate Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol.* Sep 2010;40 Suppl 1:i70-75.
6. Zeigler-Johnson CM, Rennert H, Mittal RD, et al. Evaluation of prostate cancer characteristics in four populations worldwide. *Can J Urol.* Jun 2008;15(3):4056-4064.
7. Ben-Shlomo Y, Evans S, Ibrahim F, et al. The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur Urol.* Jan 2008;53(1):99-105.
8. Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Drager BJ. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results Cancer Res.* 2007;174:101-107.
9. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 5:S3-S10.
10. Damber JE. Prostate cancer: epidemiology and risk factors. *Curr Opin Urol.* Sep 1998;8(5):375-380.
11. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* Sep 2002;168(3):906-913.
12. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/mL. *Urology.* Oct 2007;70(4):748-752.
13. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control.* Aug 1999;10(4):245-251.
14. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Mar 2004;13(3):340-345.
15. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol.* 1999;35(5-6):377-387.
16. Koo JM, Shim BS. Significance of Serum Testosterone for Prostate-Specific Antigen (PSA) Elevation and Prediction of Prostate Cancer in Patients with PSA Above 10 ng/ml. *Korean J Urol.* Dec 2010;51(12):831-

835.

17. Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest*. Feb 4 2011.
18. Raynaud JP. Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Dec 2006;102(1-5):261-266.
19. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*. Oct 1995;154(4):1295-1299.
20. Koh H, Maru N, Muramoto M, Wheeler TM, Scardino PT, Ohori M. [The 1992 TNM classification of T2 prostate cancer predicts pathologic stage and prognosis better than the revised 1997 classification]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. Jul 2002;93(5):595-601.
21. Roach M, 3rd, Weinberg V, Sandler H, Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score? *Cancer*. Jan 15 2007;109(2):213-220.
22. Huber J, Dallinger B. Eine Stanze positiv – Operieren wir zuviel? . *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2006;13(2):18-20.
23. Young H. A surgeon's autobiography. *New York: Harcourt Brace*. 1940.
24. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol*. Nov 10 2005;23(32):8146-8151.
25. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. Sep 15 2003;98(6):1169-1178.
26. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. Jan 25 1995;273(4):289-294.
27. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. Jun 18 2003;95(12):868-878.
28. Whittemore AS, Cirillo PM, Feldman D, Cohn BA. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *J Urol*. Sep 2005;174(3):872-876; discussion 876.
29. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. Mar 1992;147(3 Pt 2):841-845.
30. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med*. Mar 1 1997;126(5):394-406.
31. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. Apr 25 1991;324(17):1156-1161.
32. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. May 1994;151(5):1283-1290.
33. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.

- JAMA*. Apr 22-29 1992;267(16):2215-2220.
34. Potter SR, Carter HB. The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection. *Curr Urol Rep*. May 2000;1(1):15-19.
 35. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. Oct 8 1987;317(15):909-916.
 36. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. May 1989;141(5):1076-1083.
 37. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. Dec 1994;152(6 Pt 1):2031-2036.
 38. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. Sep 1 2005;104(5):993-1003.
 39. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. May 20 1998;279(19):1542-1547.
 40. Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol*. Feb 2009;6(2):68-69.
 41. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol*. May 1989;141(5):1136-1138.
 42. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. Dec 2007;70(6):1117-1120.
 43. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. Oct 1993;42(4):365-374.
 44. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. Jun 1994;151(6):1571-1574.
 45. Schostak M, Christoph F, Schrader M, Panick M, Lingnau A, Miller K. [Prostate biopsy -- practical examination of the adequacy of Chen's virtual strategy]. *Aktuelle Urol*. Apr 2005;36(2):149-153.
 46. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol*. Jan 2003;169(1):136-140.
 47. Loeb S, Catalona WJ. Open radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol*. Nov-Dec 2007;25(6):494-498.
 48. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. Nov 1994;152(5 Pt 2):1850-1857.

49. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int.* Jul 2010;106(1):37-43.
50. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol.* Feb 2002;167(2 Pt 1):528-534.
51. Bastian P, Roosen A, Strittmatter F. Kontrollieren, schneiden, bestrahlen? *MMW-Fortschritte der Medizin.* 19/2010.
52. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet.* Mar 29 1997;349(9056):906-910.
53. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population. *Urology.* Jul 2000;56(1):116-120.
54. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* Jun 2007;177(6):2106-2131.
55. Nyarangi-Dix JN, Schultz-Lampel D, Hohenfellner U, et al. [Conservative management of postoperative urinary incontinence in men]. *Urologe A.* Apr 2010;49(4):498-503.
56. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol.* Sep 2000;164(3 Pt 1):744-748.
57. Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int.* Jun 2006;97(6):1234-1241.
58. Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol.* Feb 2010;183(2):629-633.
59. Bokhour BG, Clark JA, Inui TS, Silliman RA, Talcott JA. Sexuality after treatment for early prostate cancer: exploring the meanings of "erectile dysfunction". *J Gen Intern Med.* Oct 2001;16(10):649-655.
60. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol.* Aug 2007;178(2):597-601.
61. Riesz P, Ruzs A, Szucs M, et al. [Prevention and treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy]. *Orv Hetil.* May 3 2009;150(18):831-837.
62. Alivizatos G, Skolarikos A, Laguna P. Recent data upon impotence, incontinence and quality of life issues concerning radical prostatectomy. *Arch Esp Urol.* Apr 2003;56(3):321-330.
63. Smith RC, Partin AW, Epstein JI, Brendler CB. Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extensive capsular perforation. *J Urol.* Aug 1996;156(2 Pt 1):454-457; discussion 457-458.
64. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology.* Feb 2000;55(2):241-245.
65. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-

- specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. May 14 1997;277(18):1445-1451.
66. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. Jul 1993;150(1):110-114.
 67. Hoenig DM, Chi S, Porter C, et al. Risk of nodal metastases at laparoscopic pelvic lymphadenectomy using PSA, Gleason score, and clinical stage in men with localized prostate cancer. *J Endourol*. Aug 1997;11(4):263-265.
 68. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. Sep 1 2002;95(5):1016-1021.
 69. Kawakami J, Meng MV, Sadetsky N, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. Oct 2006;176(4 Pt 1):1382-1386.
 70. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology*. May 2000;55(5):630-634.
 71. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol*. Apr 2003;169(4):1261-1266.
 72. Weizer AZ, Ye Z, Hollingsworth JM, et al. Adoption of new technology and healthcare quality: surgical margins after robotic prostatectomy. *Urology*. Jul 2007;70(1):96-100.
 73. Grossi FS, Di Lena S, Barnaba D, et al. Laparoscopic versus open radical retropubic prostatectomy: a case-control study at a single institution. *Arch Ital Urol Androl*. Jun 2010;82(2):109-112.
 74. Anderson JK, Murdock A, Cadeddu JA, Lotan Y. Cost comparison of laparoscopic versus radical retropubic prostatectomy. *Urology*. Sep 2005;66(3):557-560.
 75. Bladou F, Walz J. [Robotic-assisted radical prostatectomy]. *Prog Urol*. Dec 2009;19 Suppl 4:S183-188.
 76. Pereira Arias JG, Gamarra Quintanilla M, Leibar Tamayo A, Astobieta Odriozola A, Ibarluzea Gonzalez G. [Complications and incidences in our first 250 robotic radical prostatectomies]. *Actas Urol Esp*. May 2010;34(5):428-439.
 77. Villavicencio Mavrich H, Esquena Fernandez S, Salvador Bayarri J, et al. [Robotic radical prostatectomy: first 100 patients in Fundacio Puigvert]. *Actas Urol Esp*. Jan 2009;33(1):24-29.
 78. Singh I, Hemal AK. Robotic-assisted radical prostatectomy in 2010. *Expert Rev Anticancer Ther*. May 2010;10(5):671-682.
 79. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Oncol*. May-Jun 2004;22(3):198-202; discussion 202-194.
 80. Grimm MO, Thomas C, Frohner M, et al. [Pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy. Recommendations of the German S3 guideline]. *Urologe A*. Feb 2010;49(2):206-210.
 81. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high

- incidence of lymph node metastasis. *J Urol*. Apr 2002;167(4):1681-1686.
82. Eden CG, Arora A, Rouse P. Extended vs standard pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int*. Aug 2010;106(4):537-542.
 83. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol*. Jun 2009;55(6):1251-1265.
 84. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*. Aug 2002;168(2):514-518; discussion 518.
 85. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. 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*. Oct 2006;98(4):788-793.
 86. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. Jan 24 2009;373(9660):301-308.
 87. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am*. Mar-Apr 1997;3(2):78-87.
 88. Kanamaru H, Arai Y, Moroi S, Yoshida H, Yoshimura K, Okada K. Long-term results of definitive treatment in elderly patients with localized prostate cancer. *Int J Urol*. Nov 1998;5(6):546-549.
 89. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 15 2003;57(4):915-928.
 90. Gray CL, Powell CR, Riffenburgh RH, Johnstone PA. 20-year outcome of patients with T1-3N0 surgically staged prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *J Urol*. Jul 2001;166(1):116-118.
 91. Belka C, Ganswindt U. [Recurrence of prostate cancer--value of salvage radiotherapy]. *Urologe A*. Oct 2006;45(10):1266-1270.
 92. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. Sep 15 2004;96(18):1358-1367.
 93. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. Oct 4 2000;92(19):1582-1592.
 94. Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. Mar 15 2001;19(6):1619-1628.
 95. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, et al. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer*. Jun 1 2007;109(11):2239-2247.
 96. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L,

- Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*. Apr 22-29 1992;267(16):2191-2196.
97. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. Jun 9 2004;291(22):2713-2719.
 98. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. May 12 2005;352(19):1977-1984.
 99. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol*. Sep 2003;170(3):791-794.
 100. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol*. Dec 2000;38(6):706-713.
 101. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD006019.
 102. Karl A, Konety B. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: indications, contraindications and possible consequences. *F1000 Med Rep*. 2009;1.
 103. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. Jun 2006;7(6):472-479.
 104. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):103-106.
 105. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R, Schroder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol*. Aug 2000;164(2):411-415.
 106. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. Jan 2008;53(1):68-80.
 107. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. Mar 20 2008;358(12):1250-1261.
 108. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. May 4 2005;293(17):2095-2101.
 109. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst*. Sep 7 2005;97(17):1248-1253.
 110. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. Mar 1 2006;98(5):355-357.
 111. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome

- after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. Sep 16 1998;280(11):969-974.
112. Griffin CR, Yu X, Loeb S, et al. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urol*. Sep 2007;178(3 Pt 1):860-863; discussion 863.
 113. Gofrit ON, Zorn KC, Taxy JB, et al. Predicting the risk of patients with biopsy Gleason score 6 to harbor a higher grade cancer. *J Urol*. Nov 2007;178(5):1925-1928.
 114. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol*. May 1997;21(5):566-576.
 115. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J Urol*. Sep 2006;176(3):979-984; discussion 984.
 116. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol*. Nov 2008;180(5):1964-1967; discussion 1967-1968.
 117. Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, et al. A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer: a tool in selecting patients for active surveillance. *Cancer*. Dec 1 2007;110(11):2441-2447.
 118. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol*. Feb 2007;177(2):505-509.
 119. Loeb S, Roehl KA, Thaxton CS, Catalona WJ. Combined prostate-specific antigen density and biopsy features to predict "clinically insignificant" prostate cancer. *Urology*. Jul 2008;72(1):143-147.
 120. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. Mar 1992;147(3 Pt 2):815-816.
 121. Giannarini G, Scott CA, Moro U, Pertoldi B, Beltrami CA, Sellì C. Are PSA density and PSA density of the transition zone more accurate than PSA in predicting the pathological stage of clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol*. Jul-Aug 2008;26(4):353-360.
 122. Turley RS, Hamilton RJ, Terris MK, et al. Small transrectal ultrasound volume predicts clinically significant Gleason score upgrading after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol*. Feb 2008;179(2):523-527; discussion 527-528.
 123. Turley RS, Terris MK, Kane CJ, et al. The association between prostate size and Gleason score upgrading depends on the number of biopsy cores obtained: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Database. *BJU Int*. Nov 2008;102(9):1074-1079.
 124. Antunes AA, Leite KR, Dall'Oglio MF, Cury J, Srougi M. The effect of the number of biopsy cores on the concordance between prostate biopsy and prostatectomy Gleason score: a prostate volume-controlled study. *Arch Pathol Lab Med*. Jun 2008;132(6):989-992.

125. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol.* Dec 1998;160(6 Pt 2):2407-2411.
126. 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. *J Urol.* Nov 2003;170(5):1792-1797.
127. Argyropoulos A, Doumas K, Farmakis A, Aristas O, Kontogeorgos G, Lykourinas M. Characteristics of patients with stage T1b incidental prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(4):289-293.
128. Zigeuner RE, Lipsky K, Riedler I, et al. Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients. *Urology.* Sep 2003;62(3):451-455.
129. Sugishita K, Harabayashi T, Furuno T, Suzuki S, Shinohara N, Nonomura K. [Transrectal biopsy of the prostate for the detection of non-palpable prostate cancer: a comparison of 6 versus 12 core biopsy]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* Sep 2006;97(6):782-785.
130. Uno H, Nakano M, Ehara H, Deguchi T. Indications for extended 14-core transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology.* Jan 2008;71(1):23-27.
131. Stamatiou K, Alevizos A, Karanasiou V, et al. Impact of additional sampling in the TRUS-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urol Int.* 2007;78(4):313-317.
132. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* Sep-Oct 2007;25(5):376-382.
133. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology.* Feb 2006;67(2):379-383.
134. Isariyawongse BK, Sun L, Banez LL, et al. Significant discrepancies between diagnostic and pathologic Gleason sums in prostate cancer: the predictive role of age and prostate-specific antigen. *Urology.* Oct 2008;72(4):882-886.
135. Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology.* May 1995;45(5):807-812.
136. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int.* Mar 2008;101(5):541-546.
137. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA.* Oct 18 1995;274(15):1214-1220.
138. Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, et al. [Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle]. *Urologe A.* Mar 1999;38(2):114-123.

139. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. Apr 15 2008;112(8):1650-1659.
140. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. Mar-Apr 2008;58(2):71-96.
141. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*. Nov 10 2005;23(32):8165-8169.
142. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol*. Oct 2008;26(5):437-442.
143. Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol*. Jul 2010;58(1):90-95.
144. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. Mar 26 2009;360(13):1320-1328.
145. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: what are the results, and how safe is it? *Semin Radiat Oncol*. Jan 2008;18(1):2-6.
146. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti JC, Jr., Terris MK. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol*. Apr 2006;175(4):1298-1302; discussion 1302-1293.
147. Graefen M, Salomon G, Currlin E, Eichelberg C, Schlomm T, Huland H. [Selection criteria for the expected management of localised prostate cancer]. *Urologe A*. Nov 2005;44(11):1277-1278, 1280-1276.
148. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. Feb 2 1994;271(5):368-374.
149. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. Jun 2007;69(6):1095-1101.
150. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. Dec 1 2002;20(23):4567-4573.
151. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer*. Aug 15 2008;113(4):701-709.
152. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. Nov 1 2004;101(9):2001-2005.
153. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. Dec 2008;54(6):1306-1313.

Eidesstattliche Versicherung

Lellig, Ekaterina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Pathologische Ergebnisse der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit vermeintlich klinisch insignifikantem Prostatakarzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

20.11.2013

Ort, Datum

Ekaterina Lellig

Unterschrift Doktorandin/Doktorand