

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Direktorin

Prof. Dr. med. Margit Fisch

Martini-Klinik am UKE GmbH

Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg

Direktoren

Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prof. Dr. med. Hans Heinzer

## **Klinische Überprüfung präinterventioneller Daten von Patienten mit High Grade Prostatakarzinom (Gleason $\geq$ 4+4) zur Optimierung des Therapieergebnisses**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jens Hansen

aus Kassel

Hamburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 28.10.2010

Veröffentlichung mit Genehmigung des Fachbereiches

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Steuber

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. K.H. Felix Chun

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Maximilian Bockhorn

Stellv. Mitglied: Frau Prof. Dr. med. Margit Fisch

# Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung.....	5
2	Einleitung .....	7
2.1	Epidemiologie .....	7
2.1.1	Inzidenz, Prävalenz und Mortalität .....	7
2.1.2	Geographische Unterschiede .....	8
2.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	10
2.2.1	Alter .....	10
2.2.2	Hormonelle Faktoren.....	10
2.2.3	Genetische Faktoren.....	10
2.2.4	Ernährung .....	11
2.3	Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	11
2.3.1	Prostata-spezifisches Antigen- (PSA) vs. opportunes Screening des Prostatakarzinoms.....	11
2.3.2	Das prostata-spezifische Antigen (PSA).....	12
2.3.3	Digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung (DRE) .....	13
2.3.4	Einteilung suspekter Tastbefunde .....	14
2.3.5	Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung .....	15
2.3.6	Diagnostik des Prostatakarzinoms: Die TRUS-basierte Prostatabiopsie.....	15
2.3.7	Grading des Prostatakarzinoms, Klassifikation nach Gleason.....	16
2.4	Staging des Prostatakarzinoms.....	17
2.4.1	Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (AJCC/UICC 2002).....	17
2.4.2	Lokale Progression .....	18
2.4.3	Metastasierung .....	19
2.4.4	Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings.....	19
2.5	Therapieoptionen des Prostatakarzinoms .....	21
2.5.1	Allgemeine Therapieoptionen.....	21
2.5.2	Radikale Prostatektomie .....	21
2.5.3	Pelvine Lymphadenektomie bei Prostatektomie .....	22
2.5.4	Stadienadaptierte Therapie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms/ Einteilung in Risikogruppen / High Risk Prostatakarzinome.....	23
2.5.5	Radikale Prostatektomie, nerverhaltend.....	24
2.6	Prä-/perioperative Risikostratifizierung.....	27
2.6.1	Intraoperativer Schnellschnitt .....	29
2.6.2	Risikostratifizierung beim High Grade Prostatakarzinom .....	30
2.7	Zielsetzung der Doktorarbeit.....	30
3	Patienten und Methoden.....	32
3.1	Patientenkollektiv.....	32

3.2	<i>Methodik</i> .....	32
3.3	<i>Datenerhebung</i> .....	33
3.4	<i>Statistische Auswertung und Methoden</i> .....	34
3.5	<i>Univariate Analyse, Vorhersage Organüberschreitung (NOC)</i> .....	34
3.6	<i>Multivariate Analyse, Vorhersage NOC / Nomogrammerstellung</i> .....	35
3.7	<i>Kalibrierungskurve des NOC-Nomogramms</i> .....	35
3.8	<i>Interne Validierung des NOC-Nomogramms durch Bootstrapping</i> .....	35
3.9	<i>Erstellung Nomogramm signifikantes Downgrading (sig. DG)</i> .....	36
4	<i>Ergebnisse</i> .....	37
4.1	<i>Deskriptive Statistik</i> .....	37
4.2	<i>Histopathologische Ergebnisse der gesamten Prostata</i> .....	40
4.3	<i>Histopathologische Ergebnisse der einzelnen Prostatathälften</i> .....	44
4.4	<i>Regressionsanalyse und Nomogrammerstellung Organüberschreitung</i> .....	45
4.4.1	<i>Univariate Analyse</i> .....	45
4.4.2	<i>Multivariate Analyse</i> .....	46
4.4.3	<i>ROC-Kurve</i> .....	47
4.4.4	<i>Nomogramm und Kalibrierungskurve</i> .....	48
4.5	<i>Anwendungsbeispiel für das Nomogramm</i> .....	50
4.6	<i>Regressionsanalyse und Nomogrammerstellung signifikantes Downgrading</i> .....	51
4.6.1	<i>Univariate Analyse</i> .....	52
4.6.2	<i>Multivariate Analyse</i> .....	53
4.6.3	<i>ROC-Kurve</i> .....	54
4.6.4	<i>Nomogramm und Kalibrierungskurve</i> .....	55
5	<i>Diskussion</i> .....	58
6	<i>Zusammenfassung</i> .....	71
7	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	73
8	<i>Verwendete Abkürzungen und Fremdwörter</i> .....	83
9	<i>Danksagung</i> .....	85
10	<i>Lebenslauf</i> .....	86
11	<i>Erklärungen</i> .....	87

# 1 Fragestellung

Das Prostatakarzinom ist bei Männern weltweit die dritthäufigste onkologische Erkrankung [1]. In Deutschland werden pro Jahr etwa 58.000 Neuerkrankungen diagnostiziert [2]. Nach Abgaben in der Literatur findet sich bei ca. 5 Prozent aller Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom ein High Grade Tumor (Biopsie Gleason-Score  $\geq 4+4$ ) [3]. Erfolgt bei diesen Patienten eine radikale Prostatektomie in kurativer Intention, so liegt erwartungsgemäß bei einem Großteil dieser Patienten ein lokal fortgeschrittener Tumor vor, entweder mit Prostatakapselperforation, Samenblaseninfiltration und / oder Befall der regionären Lymphknoten. Um bei diesen Patienten ein bestmögliches onkologisches Ergebnis zu erzielen, erfolgt eine weite Exzision der Prostata mit gleichzeitiger ausgedehnter regionärer Lymphknotenentfernung. Eine nervschonende Operation zur Erhaltung der erektilen Funktion wird bei diesen Patienten in der klinischen Routine nicht angewandt, um einen positiven Resektionsrand zu vermeiden. Betrachtet man jedoch die histopathologischen Tumorstadien von bioptisch Gleason-4+4 Karzinomen, so zeigt sich nach aktueller Literatur in etwa 50 % der Patienten ein uni- bzw. bilateral organbegrenztes Tumorwachstum. Zudem beträgt der Anteil der Patienten, die im histopathologischen Präparat einen günstigeren Gleason-Score (Downgrading) im Vergleich zum Biopsieergebnis aufweisen etwa 45 Prozent [3]. Bei letzteren Patienten könnte durchaus ein selektiveres / schonenderes Verfahren mit möglicher Nerverhaltung angewandt und somit die postinterventionelle Lebensqualität verbessert werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher präoperativ erhobene Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für einen organüberschreitenden Tumor sowie für ein zu erwartendes Downgrading im endgültigen histologischen Präparat untersucht werden. Anhand dieser Parameter sollen Nomogramme erstellt werden, mit denen man diese beiden Endpunkte vorhersagen kann. Aus einer bestehenden Datenbank, die alle Patienten erfasst, die in den letzten Jahren im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Martini-Klinik Hamburg aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms behandelt wurden, sollen aus dem Zeitraum von 01 / 2004 bis 09 / 2009 die Patienten identifiziert und untersucht werden, bei denen ein

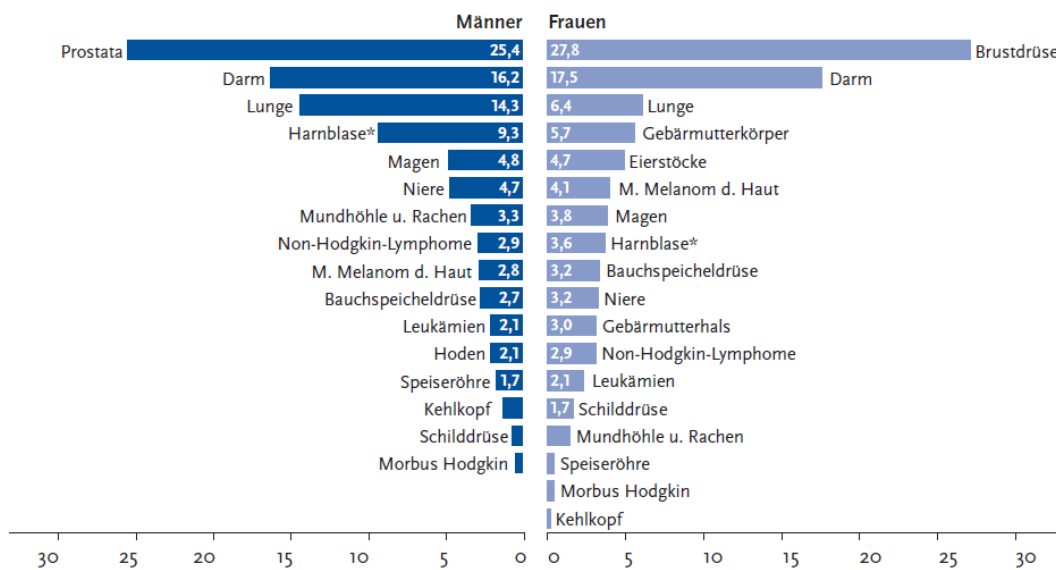
Prostatakarzinom Gleason  $\geq 4+4$  detektiert wurde, und die in der Folge einer radikalen Prostatektomie zugeführt wurden.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

#### 2.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen stellt das Prostatakarzinom ein großes Gesundheitsproblem dar. Das Prostatakarzinom machte 2004 etwa 25 % aller Krebsneuerkrankungen des Mannes aus (Abb. 1). Pro Jahr treten nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wie in Kapitel 1 beschrieben knapp 58.000 neue Fälle deutschlandweit auf [2].



**Abbildung 1:** Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2004. [2]

Es existieren Autopsiestudien, die darauf hinweisen, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms jedoch sogar noch über der Rate der jährlich registrierten Neuerkrankungen liegt. Dementsprechend kann bei 42 % aller Männer im 5. Lebensjahrzehnt und 64 % der Männer im 7. Lebensjahrzehnt ein Prostatakarzinom im Rahmen einer Autopsie entdeckt werden [4]. Bei keinem anderen Malignom ist diese Diskrepanz zwischen Inzidenz und Prävalenz

derart ausgeprägt. Entgegen der hohen Prävalenz des Prostatakarzinoms beträgt das Risiko ein „signifikantes“ Prostatakarzinom zu entwickeln lediglich 9 %, zudem versterben nur etwa 3 % ursächlich an ihrem Tumor. Dieses geringe Mortalitätsrisiko gemessen an der hohen Prävalenz bedeutet dennoch in Relation zur Population eine hohe karzinomspezifische Sterblichkeit. Allein in Deutschland lag der prostatakarzinomassoziierte Tod bei 10,4 % aller männlichen Krebssterbefälle per anno im Jahr 2002. Dies entspricht 11.400 Männern, die pro Jahr an Prostatakrebs versterben. Damit lag das Prostatakarzinom an dritter Stelle hinter der Mortalität des Kolonkarzinoms (12,8 %) sowie des Bronchialkarzinoms (26,8 %) [5].

### 2.1.2 Geographische Unterschiede

Geographisch hat sich die Prävalenz des Prostatakarzinoms einheitlich dargestellt. Hinsichtlich der Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen respektive Neuentdeckungen eines Prostatakarzinoms zeigen sich jedoch erhebliche geographische Unterschiede. Diese reichen von 140 Neuerkrankungen / 100.000 in den Vereinigten Staaten bis 1,5 - 3 / 100.000 in China [5] (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Angaben zur weltweiten Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms

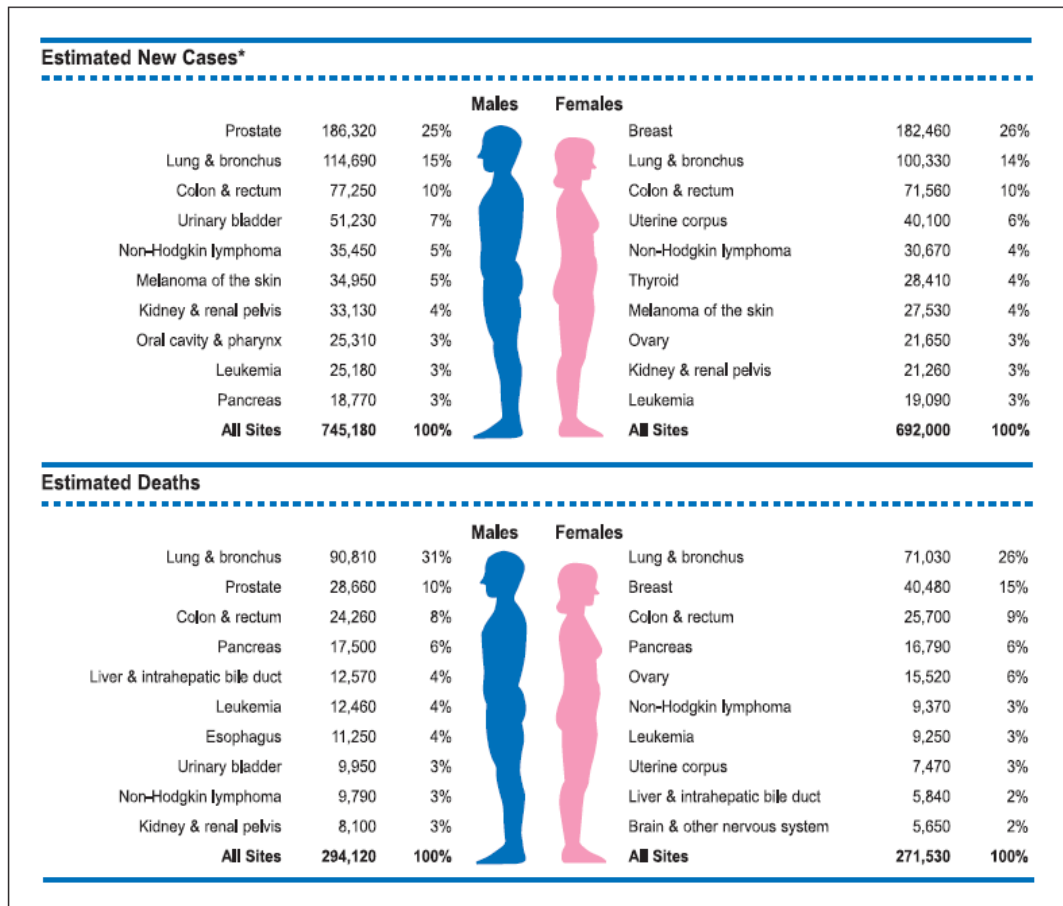
LAND / REGION	INZIDENZ	ASR (WELT)	MORTALITÄT
USA	140,8	104,3	26,2
Kanada	121,1	83,9	26,1
China	1,5-3	1,7	0,9
Nord-Europa	80,1	45,5	36,3
Süd-Afrika	18,4	42,8	11,1
Welt	17,8	21,2	6,7

Angaben zu Inzidenz und Mortalität beziehen sich auf 100.000 Personenjahre; ASR (Altersstandardisierte Rate): Inzidenz die eine Population haben würde, wenn eine standardisierte / einheitliche Altersverteilung bestehen würde.

Zur Begründung dieser geographischen Diskrepanz konnten umwelt-, rassisch- und diätisch bedingte Einflüsse in epidemiologischen Untersuchungen zwischen Asien und den westlichen Industrienationen herausgearbeitet werden. In einzelnen Ländern besteht aufgrund



sozioökonomischer Strukturen eine unterschiedliche Bereitstellung und Wahrnehmung von Früherkennungsprogrammen, dies hat erheblichen Einfluss auf die Rate jährlich entdeckter Neuerkrankungen [6]. Dem folgend zeigen die Vereinigten Staaten und Kanada, in beiden Ländern wird der Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Früherkennungstest anerkannt und flächendeckend angewandt, die weltweit höchsten Neuentdeckungsraten (Tab. 1) [1].



**Abbildung 2:** [7] Darstellung der erwarteten Inzidenz und der erwarteten Todesfälle der unterschiedlichen Malignomerkrankungen aus den USA für 2008.

## **2.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

### **2.2.1 Alter**

Das Alter ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren des Prostatakarzinoms. Selten treten Prostatakarzinome vor dem vierzigsten Lebensjahr auf, mit jeder hinzukommenden Lebensdekade zeigt sich ein logarithmischer Anstieg, dieser erreicht im 8. Lebensjahrzehnt seinen Höhepunkt. In den Vereinigten Staaten wurde ein medianes Alter von 71 Jahren zum Zeitpunkt der Neuerkrankung ermittelt, bei einem Altersgipfel der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit gegen Ende der 7. Lebensdekade [1]. Da die Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung überwiegend ein relativ hohes Lebensalter erreicht haben und das Prostatakarzinom zudem ein sehr unterschiedliches Progressionsverhalten aufweist, gestaltet sich die Bewertung der Frage schwierig, wie intensiv Patienten im höheren Alter einer konsequenten Diagnostik oder Therapie unterzogen werden sollten.

### **2.2.2 Hormonelle Faktoren**

Prostatakarzinomzellen werden einerseits durch das Testosteron sowie seinen Metaboliten Dihydrotestosteron zum Wachstum angeregt, andererseits entwickeln puberal kastrierte Männer kein Prostatakarzinom, daher scheint eine Androgenstimulation als Co-Faktor der Karzinogenese beim Prostatakarzinom erforderlich. Viele prospektive Studien untersuchen daher die Assoziation systemischer Androgenspiegel mit der Prostatakarzinom-Inzidenz. In der Mehrzahl aller Arbeiten kann entgegen den Erwartungen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden [8-10]. Lediglich eine Arbeit berichtet, dass Testosteron und Androstanediol positiv, Estradiol und das Sexualhormon-bindende-Globulin (SHBG) wiederum invers mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert sind [11].

### **2.2.3 Genetische Faktoren**

Etwa 5 - 10 % aller Prostatakarzinome unterliegen einer erblichen Disposition, eine positive Familienanamnese ist einer der konstantesten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Angehörige eines an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten (Vater oder Bruder) haben ein um das

2,2-fache erhöhtes individuelles Erkrankungsrisiko, bei zwei erkrankten Angehörigen um das 4,9-fache und bei drei Verwandten bereits um das 10,9-fache. Bei Verwandten I. Grades (Vater oder Bruder) ist das Risiko höher als bei Verwandten II. Grades (Onkel, Cousin, Großvater) [12-14].

#### **2.2.4 Ernährung**

Bei der Erklärung geographisch unterschiedlicher Prostatakarzinom-Prävalenz werden neben rassischen Unterschieden auch die Ernährungsgewohnheiten einzelner Kulturkreise untersucht. Demzufolge lässt sich anhand mehrerer Studien eine positive Assoziation zwischen fettreicher und faserarmer Ernährung, wie sie in nordamerikanischen und nordeuropäischen Regionen überwiegt und der Prostatakarzinom-Inzidenz nachweisen [15-17]. Eine hauptsächlich auf Getreide, Gemüse und Sojaprodukten basierende Ernährung ostasiatischer Länder könnte eine Erklärung für die dort beobachtete niedrige Karzinominzidenz darstellen, insbesondere da die in Sojaproteinen enthaltenen Phytoöstrogene (Isoflavonoide, Lignane) die 5- $\alpha$ -Reduktase hemmen und somit senkend auf den Dihydrotestosteron-Spiegel einwirken [18, 19].

### **2.3 Früherkennung des Prostatakarzinoms**

#### **2.3.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)- vs. opportunes Screening des Prostatakarzinoms**

Durch epidemiologische Erhebungen in den Vereinigten Staaten seit Einführung des PSA im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms lässt sich ein Anstieg der Prostatakarzinom-Inzidenz um 100 % beobachten [1, 20]. Dies wird begleitet von einem jährlichen Abfall der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 4,3 % seit 1991. Ein ähnlicher Trend zeigt sich auch in den europäischen Staaten, in denen Screening weit weniger intensiv betrieben wird, was die Interpretation erschwert. Tendenziell sieht man eine vergleichsweise ausgeprägtere Senkung der ursachenspezifischen Mortalität in den Screening-Regionen. Das karzinomspezifische Überleben scheint sich neben dem PSA-Effekt auch

durch verbesserte Therapiemodalitäten lokal fortgeschrittener und vor allem metastasierter Tumore zu verbessern. In Anbetracht des langsamen Tumorwachstums, des langen Krankheitsverlaufes im Falle einer progredienten Erkrankung sowie der fehlenden Vergleichsmöglichkeit randomisierter Studien kann die Frage, ob der Einsatz von PSA-basierten Screening-Strategien die prostatakarzinombedingte Sterblichkeit zu senken vermag, derzeit nicht suffizient beantwortet werden.

### **2.3.2 Das prostataspezifische Antigen (PSA)**

Der wichtigste Parameter zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Serumkonzentrationsbestimmung des PSA. Mit zunehmender Konzentration nimmt auch das Risiko eines vorliegenden Prostatakarzinoms zu. Das PSA ist jedoch kein karzinomspezifisches, sondern ein organspezifisches Protein. Deshalb werden insbesondere im Bereich unter 10 ng/ml erhöhte Werte auch durch gutartige Prostatavergrößerungen verursacht. Daraus ergibt sich ein signifikanter Mangel an Spezifität. PSA-Konzentrationen werden pragmatischerweise anhand der Wahrscheinlichkeit eines zugrundeliegenden Prostatakarzinoms in Referenzbereiche klassifiziert. Noch liegen die etablierten Referenzwerte des Gesamt-PSA bei < 4 ng/ml, > 4-10 ng/ml und > 10 ng/ml [21]. Es hat sich bewährt diese Einteilung zu verwenden, um Patienten bei unauffälligem Tastbefund über die gegebene Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Prostatakarzinoms (PCa) und eine eventuell notwendige Prostatabiopsie zu informieren. PSA-gestützte Biopsieempfehlungen gelten stets im Falle einer unauffälligen digital-rektalen Untersuchung (DRE), da bei auffälligem Tastbefund die Wahrscheinlichkeit eines PCa-Nachweises stets deutlich erhöht ist und ein PCa-bedingter PSA-Anstieg bis zu 6 Jahre vor dem palpablen Tumor manifest wird [22].

Gesamt-PSA-Bereich < 4ng/ml: Während in der Frühphase der PSA-Bestimmung ein Gesamt-PSA < 4ng/ml als Niedrigrisiko für ein PCa angesehen wurde, zeigen neuere Daten, dass auch bei einem Gesamt-PSA von 2,5 - 4 ng/ml in 19 - 22 % aller Fälle bei unauffälliger DRE ein PCa diagnostiziert werden kann. [23]. Daher wird diskutiert, den unteren Referenzbereich etwa auf einen Schwellenwert  $\geq 2,5$  ng/ml abzusenken.

Gesamt-PSA-Bereich 4 - 10 ng/ml: Im Bereich 4 - 10 ng/ml kann vom PSA-Wert alleine keine wegweisende Information erzielt werden, ob ein benigner oder maligner Prozess die PSA-Erhöhung bedingt („diagnostische Grauzone“). Der positiv-prädiktive Wert des PSA in großen Biopsieserien liegt zwischen 12 % und 32 % bei unauffälliger DRE [24-27]. Dies bedeutet, dass 3 von 4 Prostatabiopsien ohne Tumornachweis bleiben. In diesem Bereich besteht der größte Bedarf zur Verbesserung der Spezifität, d.h. der Reduktion unnötiger Biopsien.

Gesamt-PSA-Bereich > 10 ng/ml: In diesem PSA-Bereich liegt die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei etwa 50 % [28]. Im Falle eines PCa-Nachweises zeigt sich nur bei etwa 25 % ein organbegrenzter Tumor, was die prognostische Relevanz des PSA > 10 ng/ml verdeutlicht.

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit eines PCa-Nachweises in der Prostatabiopsie im Falle eines unauffälligen und eines suspekten Prostatatastbefundes in Abhängigkeit von der Gesamt-PSA Konzentration.

**Tabelle 2:** Prostatakarzinomwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des PSA-Wertes sowie des Tastbefundes (DRE)

<b>PCA- WAHRSCHEINLICHKEIT (%) IM PSA-BEREICH</b>			
	<b>2-4 mg/dl</b>	<b>4-10 mg/dl</b>	<b>&gt; 10 mg/dl</b>
<b>DRE negativ</b>	18,72	29,98	51,10
<b>DRE suspekt</b>	35,29	50,41	86,56

PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; DRE: Digital-rektale Untersuchung

### **2.3.3 Digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung (DRE)**

Nach einem erhöhten PSA-Wert ist die digital-rektale Untersuchung der zweithäufigste Untersuchungsbefund der zu weiteren diagnostischen Maßnahmen, zum Nachweis bzw. Ausschluss eines Prostatakarzinoms führt. Dabei werden Größe, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit untersucht. Streng genommen ermöglicht die DRE keine wirkliche Früherkennung, da etwa 60 - 70 % aller palpatorisch zu diagnostizierenden Prostatakarzinome bereits ein extraprostatatisches Wachstum aufweisen [29]. Zudem ist die DRE

eine subjektive Untersuchung und somit von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Darüber hinaus werden Tumore der lateralen, peripheren Zone oder der Transitionalzone nicht durch die DRE erfasst. Eine alleinige DRE ist somit als Früherkennungsmethode nicht ausreichend. Da jedoch kein noch so niedriger PSA-Wert ein Prostatakarzinom ausschließen kann, sollte die DRE als integraler Bestandteil der Früherkennung gelten. Screening-Studien haben gezeigt, dass in PSA-Bereichen unterhalb des gegenwärtig akzeptierten Schwellenwertes bis zu 20 % aller Karzinome über eine suspekte DRE entdeckt werden.

### 2.3.4 Einteilung suspekter Tastbefunde

**Tabelle 3:** Einteilung suspekter Befunde im Rahmen der digital-rektalen Untersuchung (DRE)

<b>B1-Knoten</b>	Tastbarer umschriebener Knoten, weniger als die Hälfte eines Prostatalappens betreffend.
<b>B2-Knoten</b>	Tastbarer umschriebener Knoten, mehr als die Hälfte eines Prostatalappens einnehmend.
<b>B3-Knoten</b>	Tastbarer umschriebener Knoten, beide Prostatalappen einnehmend. Die Rektumschleimhaut ist verschieblich.
<b>C-Knoten</b>	Tastbarer Tumorknoten, beide Prostatalappen einnehmend, die Rektumschleimhaut ist nicht mehr verschieblich gegenüber der Prostata.

### **2.3.5 Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung**

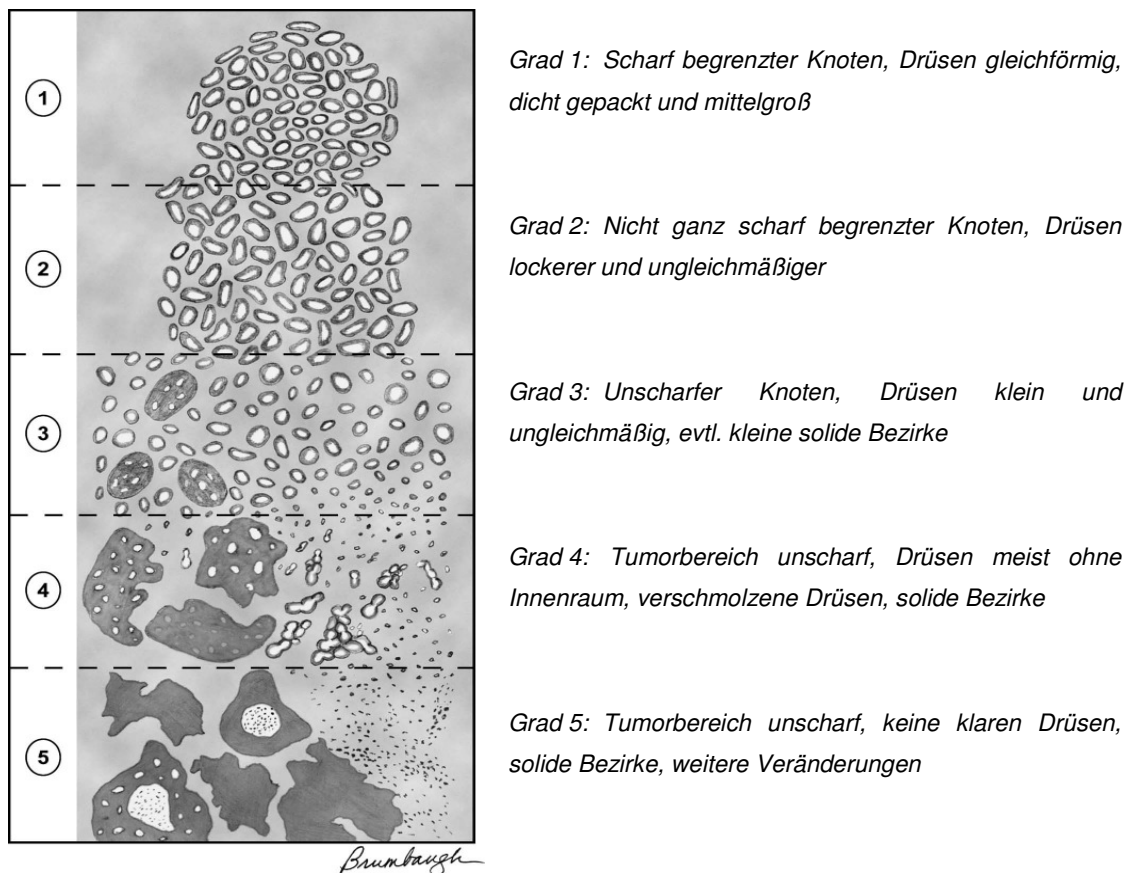
Die dritte Komponente der diagnostischen Trias der Früherkennung stellt der TRUS dar. Karzinomtypische Areale stellen sich klassischerweise sonographisch als hypoechogene Läsionen in der peripheren Zone der Prostata dar. Der TRUS gilt in der Sensitivität der DRE als überlegen, weist aber eine niedrigere Sensitivität als PSA und DRE kombiniert auf. Gemeinsam entdecken PSA und DRE bis zu 40 % aller Tumore, die mittels TRUS nicht erkannt werden. Kleine Karzinomherde ( $< 0.5 \text{ cm}^3$ ) können im TRUS nur unsicher erkannt werden. Nur ca. 50 % aller Karzinome erscheinen als hypoechogen, ca. 40 % zeigen ein isoechogenes Bild und etwa 10 % sind hyperechogen. Durch intraprostatiche Verkalkungen oder (Urachus)-Zysten entstehende Schallartefakte bedingen ebenfalls die diagnostische Ungenauigkeit [30]. Insgesamt werden aktuell die Befunde des PSA-Tests, der DRE und der TRUS in einem Diagnosealgorithmus zur Früherkennung des Prostatakarzinoms kombiniert.

### **2.3.6 Diagnostik des Prostatakarzinoms: Die TRUS-basierte Prostatabiopsie**

Zum Nachweis oder zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms ist nur die Biopsie der Prostata zur Gewebegewinnung geeignet. Als Methode der Wahl gilt heutzutage die TRUS-gesteuerte, systematische erweiterte Biopsie der Prostata. Dabei sollten mindestens 10 bis 12 Proben der peripheren Zone im apikalen, mittleren und basalen Bereich beider Prostatalappen entnommen werden [31]. Dieses Biopsieregime hat die klassische Sextantenbiopsie als Standard abgelöst, da mit ihm zwischen 20 - 30 % mehr Prostatakarzinome in der ersten Biopsiesitzung zu detektieren sind, bei vergleichbarer Morbidität gegenüber der Sextantenbiopsie. Gleichzeitig bleibt die Entdeckungsrate so genannter insignifikanter Prostatakarzinome unverändert [32, 33]. Wenn bei anhaltendem Karzinomverdacht die ersten beiden 10-12-fach Biopsieserien keinen Tumornachweis erbringen, kann eine so genannte Sättigungsbiopsie mit 20 bis 30 Biopsien vorgenommen werden. Diese Methode ist ebenfalls ambulant durchführbar und kann bei bis zu 50 % aller vorher als tumorfrei klassifizierten Patienten ein Prostatakarzinom nachweisen [34].

### 2.3.7 Grading des Prostatakarzinoms, Klassifikation nach Gleason

Die Gleasonklassifikation stammt aus dem Jahr 1966 und beruht auf einer Einteilung in fünf Gruppen (1 - 5), die sich nach den histopathologischen Wachstums- / Differenzierungsmustern richtet [35], wobei ein Gleason-Grad 1 am stärksten dem Ursprungsgewebe, dem Prostatanormalgewebe entspricht; ein Gleason-Grad 5 ist am entdifferenziertesten und entspricht demzufolge am wenigsten dem Ursprungsgewebe. Aus dem quantitativ führenden Wachstumsmuster und dem zweitrangigen Wachstumsmuster wird ein Score gebildet, da in den Prostatakarzinomen Areale unterschiedlicher Malignität vorkommen können, die prognostisch unterschiedliche Aussagekraft haben. Wird beispielsweise in einer Biopsie am häufigsten ein Gleason-3-Muster und am zweithäufigsten ein Gleason-4-Muster vorgefunden, so liegt ein Gleason-Score  $3+4=7$  vor. Der Gleason-Score wird als prognostisches Kriterium genutzt. Im Jahre 2005 wurde eine Modifikation des Gleason-Gradings vorgenommen, die wesentlichen Veränderungen haben Epstein et al. 2006 veröffentlicht [36].



**Abbildung 3:** Zeichnung des Prostatakarzinom-Gradings nach Gleason [36].



## **2.4 Staging des Prostatakarzinoms**

### **2.4.1 Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (AJCC / UICC 2002)**

Staging-Systeme dienen bei Erstdiagnose eines Malignoms, wie auch beim Prostatakarzinom, zur Erfassung und Beurteilung der Tumorausdehnung. In Abhängigkeit dessen, ob ein hochgradiger Verdacht auf eine Metastasierung vorliegt, werden in Zusammenschau mit anderen Parametern wie dem PSA-Wert oder dem Gleason-Score mögliche Therapieoptionen festgelegt (Tab. 4 nächste Seite).

**Tabelle 4:** TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach AJCC / UICC 2002 [37].

**Primärtumor (T)**

<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Keine Evidenz für einen Primärtumor
<b>T1</b>	Klinisch inapparenter Tumor (nicht palpabel und nicht durch bildgebende Verfahren sichtbar) <b>T1a:</b> Inzidenter Tumor in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes <b>T1b:</b> Inzidenter Tumor in $> 5\%$ des resezierten Gewebes <b>T1c:</b> Tumor in Stanzbiopsien identifiziert
<b>T2</b>	Tumor auf die Prostata beschränkt <b>T2a:</b> Weniger als die Hälfte eines Prostatalappens befallen <b>T2b:</b> Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens befallen <b>T2c:</b> Beide Prostatalappen befallen
<b>T3</b>	Tumor nicht mehr auf die Prostata beschränkt <b>T3a:</b> Ein- oder beidseitiger Kapseldurchbruch <b>T3b:</b> Tumorerfiltration der Samenblasen
<b>T4</b>	Tumor infiltrierte angrenzende Strukturen (außer Samenblasen) wie Sphincter externus, Rektum, Beckenboden oder laterale Beckenwand

**Regionale Lymphknoten (N)**

<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in regionären Lymphknoten

**Fernmetastasen (M)**

<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen <b>M1a:</b> Metastasen in nichtregionalen Lymphknoten <b>M1b:</b> Knochenmetastasen <b>M1c:</b> Andere Fernmetastasen

**2.4.2 Lokale Progression**

Die Ausdehnung des Prostatakarzinoms über die Prostatakapsel hinweg stellt einen prognostisch relevanten Schritt der lokalen Tumorprogression dar und wird in der TNM-Klassifikation sowohl klinisch als auch pathologisch als T3 Tumor beschrieben [37]. Die Kapselperforation erfolgt vorwiegend apikal und

basal. Bei weiterem Fortschreiten werden Samenblasen und Blasenboden infiltriert. Eine Beteiligung der Ureteren führt zur konsekutiven Harnstauung. Eine Infiltration des Rektums ist selten und nur in weit fortgeschrittenen Stadien zu finden.

### **2.4.3 Metastasierung**

Die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen, wobei beim lymphogenen Metastasierungsweg zuerst die obturatorischen und interniliakalen Lymphknotenstationen betroffen sind. Bei weiterem Fortschreiten der Metastasierung werden die extrapelvinalen, retroperitonealen Lymphknotenstationen befallen. Hämatogene Metastasen betreffen vorwiegend das Skelettsystem, etwa 85 % der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Patienten weisen Skelettmetastasen auf. In ca. 90 % der Fälle handelt es sich um osteoplastische Metastasen. LWS, Femur, Becken, BWS und Rippen sind in absteigender Häufigkeit überwiegend betroffen. Ursächlich für die häufige ossäre Filialisierung wird die Besonderheit des venösen Abflusses über den Sakralvenenplexus, der mit den prävertebralen Venen anastomosiert, postuliert. In sehr weit fortgeschrittenen Stadien ist eine Metastasierung in nahezu alle Organe möglich.

### **2.4.4 Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings**

Bei einem neu entdeckten Prostatakarzinom stehen in der klinischen Praxis zum initialen Staging Nomogramme zur Verfügung, also prädiktive Modelle, die insbesondere die Frage nach dem pathologischen Stadium und dem Lymphknotenbefall einzuschätzen vermögen. Bei gewissen Konstellationen können solche Modelle sinnvoll sein, um die Notwendigkeit bildgebender Verfahren einschätzen zu können.

Transrektaler Ultraschall: Die Bedeutung des TRUS liegt im Rahmen der Prostatabiopsie. Darüber hinaus hat der TRUS, insbesondere bei der Frage nach Organüberschreitung, keine große Bedeutung. Für die Erkennung eines extrakapsulären Wachstums des Prostatakarzinoms beträgt die Sensitivität maximal 60 % bei einer Spezifität von 40 - 50 % [30]. Für die TRUS-basierte Vorhersage der Samenblaseninfiltration gilt Ähnliches. Bei Samenblasen die pathologisch durch ein PCa infiltriert sind, zeigt sich in 15 - 40 % ein

unauffälliges Ultraschallbild. Aufgrund dessen ist der TRUS für das lokale Staging des Prostatakarzinoms von geringer Bedeutung. Ein neueres Verfahren, bei dem der TRUS mit einer Echtzeit-Elastographie kombiniert wird, bestimmt die Härtegrade innerhalb der Prostata vor dem Hintergrund, dass Prostatakarzinomherde in der Regel höhere Dichtewerte und einen höheren Härtegrad als gesundes Prostatagewebe aufweisen. Ziel soll eine höhere Detektionsrate und eine genauere Biopsieführung sein. In einer 2008 veröffentlichten Studie an 439 Patienten werden Sensitivitäts- und Spezifitätsraten für die Prostatakarzinomdetektion von 75,4 % bzw. 76,6 % erreicht [38].

*Skelettszintigraphie:* Zum Nachweis einer ossären Filialisierung ist die Skelettszintigraphie die sensitivste Methode und übertrifft die Sensitivität konventioneller Röntgenaufnahmen. Deshalb ist sie zum Nachweis ossärer Metastasen die Methode der ersten Wahl; nur bei suspekten Mehranreicherungen in der Skelettszintigraphie werden Röntgenziel-aufnahmen zur genaueren Beurteilung angefertigt. Jedoch sollte die Skelettszintigraphie nur bei bestimmten Befundkonstellationen Anwendung finden. Bei Patienten mit unauffälligem Tastbefund und niedrigen PSA-Werten bei Erstdiagnosestellung bedarf es in der Regel keiner Skelettszintigraphie. In den Leitlinien der American Urological Association (AUA) wird ein Knochenszintigramm routinemäßig nur bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml bzw. bei symptomatischen Patienten empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie, bei der 2.000 Patienten mit neu diagnostiziertem PCa und einem PSA-Wert < 20 ng/ml einer Skelettszintigraphie zugeführt wurden. Lediglich bei 0,8 % der Patienten (n = 7) zeigt sich dort ein positiver Befund.

*Computertomographie:* Die Computertomographie ist aufgrund unzureichender Kontrastierung innerhalb der Prostata zwischen Normalgewebe und Karzinomherd zur lokalen Stadieneinteilung und zur Vorhersage von kapselüberschreitenden oder samenblaseninfiltrierenden Karzinomen ungenau und der MRT oder der TRUS unterlegen. Anwendung kann die CT zur Beurteilung des Lymphknotenstatus oder zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Infiltration umliegender Strukturen wie Harnblase oder Rektum finden. Allerdings ist auch hier die MRT der CT aufgrund höherer Genauigkeit

vorzuziehen. Die CT ist aufgrund dessen normalerweise nur dann gerechtfertigt, wenn der PSA-Wert über 20 ng/ml liegt, der Gleason-Score 7 oder höher beträgt und das klinische Stadium bereits ein extraprostatitisches Wachstum (T3) nahe legt [39].

Magnetresonanztomographie (MRT): Laut Leitlinien der European Association of Urology (EAU) von 2008 stellt die MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung eine mögliche Option dar [40]. Die Spezifität dieser Untersuchung ist hoch bei jedoch nur mäßiger Sensitivität [41]. In Zukunft könnten durch technische Verbesserungen bessere Detektionsraten erreicht werden [41, 42].

## **2.5 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms**

### **2.5.1 Allgemeine Therapieoptionen**

Betroffenen Patienten steht bei Diagnosestellung ein breites therapeutisches Angebot zur Verfügung. Bei lokalisierter Tumorsituation bieten sich dem Patienten in Abhängigkeit der Befundkonstellation neben der operativen Therapie strahlentherapeutische Optionen wie die permanente Seed-Implantation (sog. Low-dose-rate- [LDR] Brachytherapie), die High-dose-rate- (HDR) Brachytherapie im Afterloading-Verfahren aber auch die perkutane Bestrahlung. Diese aktiven lokalen Behandlungsoptionen werden ergänzt durch ein abwartendes Management (Active Surveillance) und eine Hormonentzugstherapie. Bei initial lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen ist grundsätzlich keine Heilung zu erreichen. Jedoch kann das progressionsfreie Überleben, bei akzeptabler Lebensqualität, durch multimodale Therapiekonzepte sowie systemische Therapieformen wie Hormonentzugstherapie und / oder Chemotherapie signifikant verbessert werden.

### **2.5.2 Radikale Prostatektomie**

Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist die operative Entfernung der gesamten Prostata einschließlich der Samenblasen sowie der Ampullen der Ductus deferentes (Prostatovesikulektomie) über einen extraperitonealen

Zugang. Proximal setzt man die Prostata im Bereich des Blasenhalses sowie apikal an der intrapelvin gelegenen Harnröhre unter subtiler Schonung des M. sphinkter externus urethrae ab. Anschließend wird die Kontinuität über eine Nahtanastomose zwischen Blasenhalss und Urethra wiederhergestellt [43]. Häufig wird ein retropubischer Zugang gewählt, bei dem man über einen medianen oder transversalen Unterbauchschnitt vorgeht. Dieser ermöglicht die simultane Entnahme der Beckenlymphknoten zur Abschätzung einer lymphogen metastasierten Erkrankung. Historisch wurde zuerst die perineale Radikaloperation durchgeführt, heutzutage wird dieser Zugang jedoch nur noch in wenigen Zentren praktiziert. Der Zugang erfolgt dabei über einen Dammschnitt in Steinschnittlagerung [44]. Eine laparoskopische Lymphadenektomie kann mit diesem Eingriff zum simultanen Lymphknotenstaging kombiniert werden. Die radikale Prostatektomie ist nicht ausschließlich der kurativen Therapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms vorbehalten. In gewissen Konstellationen kann sie auch als Bestandteil eines multimodalen Behandlungskonzeptes, z.B. in Kombination einer Hormonentzugstherapie, durchgeführt werden. Dies kann beispielsweise bei sehr jungen Patienten mit sehr aggressivem Tumor in den Biopsien in lokal fortgeschrittenerem Stadium aber ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung zur Vermeidung lokaler Komplikationen der Fall sein. Allgemeinen Empfehlungen folgend sollte ein operatives Vorgehen Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahren vorbehalten bleiben, da die Wahrscheinlichkeit nicht an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben mit steigendem Alter und bei klinisch relevanten Nebenerkrankungen deutlich zunimmt [45].

### **2.5.3 Pelvine Lymphadenektomie bei Prostatektomie**

Das Vorliegen einer lymphogenen Filialisierung ist bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml und einer Gleasonsumme in den Biopsien < 7 unwahrscheinlich [46]. Bei höheren PSA- und / oder Gleason-Werten wird die simultane regionäre Lymphadenektomie empfohlen. Dabei hat die Lymphadenektomie diagnostischen Charakter. Bei Nachweis von Prostatakarzinometastasen ist meist von einem systemischen Progress des Prostatakarzinoms auszugehen. Doch auch bei solchen Patienten mit Nachweis von positiven Lymphknoten können durch eine simultane Hormontherapie karzinomspezifische 10-Jahres Überlebensraten von 80 % [47] erreicht werden. Bislang gibt es keine

einheitlichen Richtlinien, wann und in welchem Ausmaß eine Lymphadenektomie stattfinden sollte. In den meisten Kliniken wird eine sogenannte „Standard“-Lymphadenektomie durchgeführt, welche die Dissektion der Fossa obturatoria zwischen A. iliaca externa und A. obturatoria beinhaltet. Über den Nutzen einer „ausgedehnten“ Lymphadenektomie unter Einbeziehung der Lymphknotenstationen entlang der A. iliaca interna, A. iliaca externa, A. iliaca communis sowie der präsakralen Lymphabflusswege wird derzeit kontrovers diskutiert [48]. Ob eine ausgedehnte Lymphadenektomie bei Lymphknotenbefall auch einen Überlebensvorteil betroffener Patienten mit sich bringt, ist derzeit nicht eindeutig belegt [49].

#### **2.5.4 Stadienadaptierte Therapie des klinisch lokalisierten**

##### **Prostatakarzinoms / Einteilung in Risikogruppen / High Risk**

##### **Prostatakarzinome**

Die Kombination mehrerer Variablen in einem multivariaten Prognosemodell führt durch synergistische Effekte zu einer präzisen Vorhersage mit einer Genauigkeit je nach Modell von bis zu 80 %. Derzeit gelten das Regressionsnomogramm nach Kattan zur Vorhersage des progressionsfreien 5-Jahres-Überlebens sowie die Einstufung in homogene Risikogruppen (Low, Intermediate, High) nach D'Amico [50] als prominenteste Beispiele, die in der täglichen Patientenberatung aber auch zur Randomisierung von Patienten in Behandlungsarme im Rahmen von Therapiestudien herangezogen werden. Zur Quantifizierung des Progressionsrisikos nach einer Operation oder Strahlentherapie hat sich vor allem die Kategorisierung nach D'Amico etabliert, welche eine einfache Unterteilung in folgende homogene Risikogruppen vorsieht:

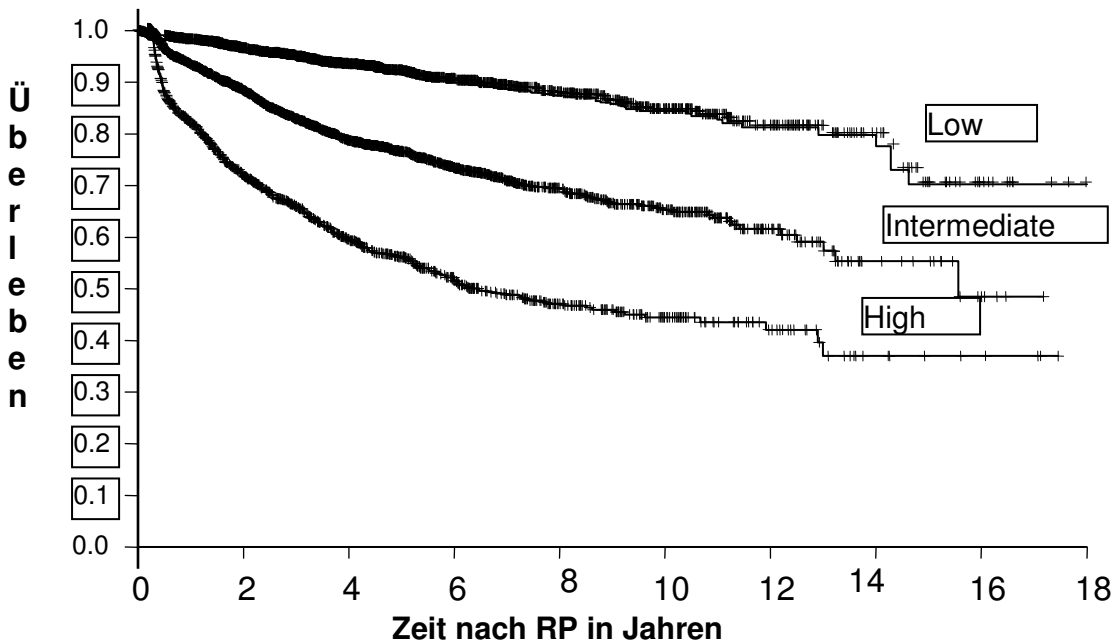
»**Low risk**«: PSA  $\leq$  10, Gleason-Summe  $\leq$  6, klinisches Stadium T1c, T2a

»**Intermediate risk**«: PSA  $\leq$  20, Gleason-Summe  $\leq$  7, klinisches Stadium T2b

»**High risk**«: PSA  $>$  20, Gleason-Summe  $\geq$  8, klinisches Stadium  $\geq$  T2c

Neben der in der klinischen Praxis am weitesten verbreiteten Klassifikation nach D'Amico gibt es noch weitere unterschiedliche Parameter anhand derer das Prostatakarzinom als „High Risk“ eingestuft wird. So ist ein klinisches T3-Stadium mit einem erhöhten Risiko für ein fortgeschrittenes und nicht mehr

lokal begrenztes PCa assoziiert, ebenso verhält es sich bei einem PSA-Wert  $\geq 20$  ng/ml. Auch ein Gleason-Score von  $\geq 4+4$  (HGPCa) ist mit einem erhöhten Risiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom assoziiert. Diese Einteilungen in Risikogruppen stellen zur Planung der weiteren Therapie eine wichtige Entscheidungshilfe dar.



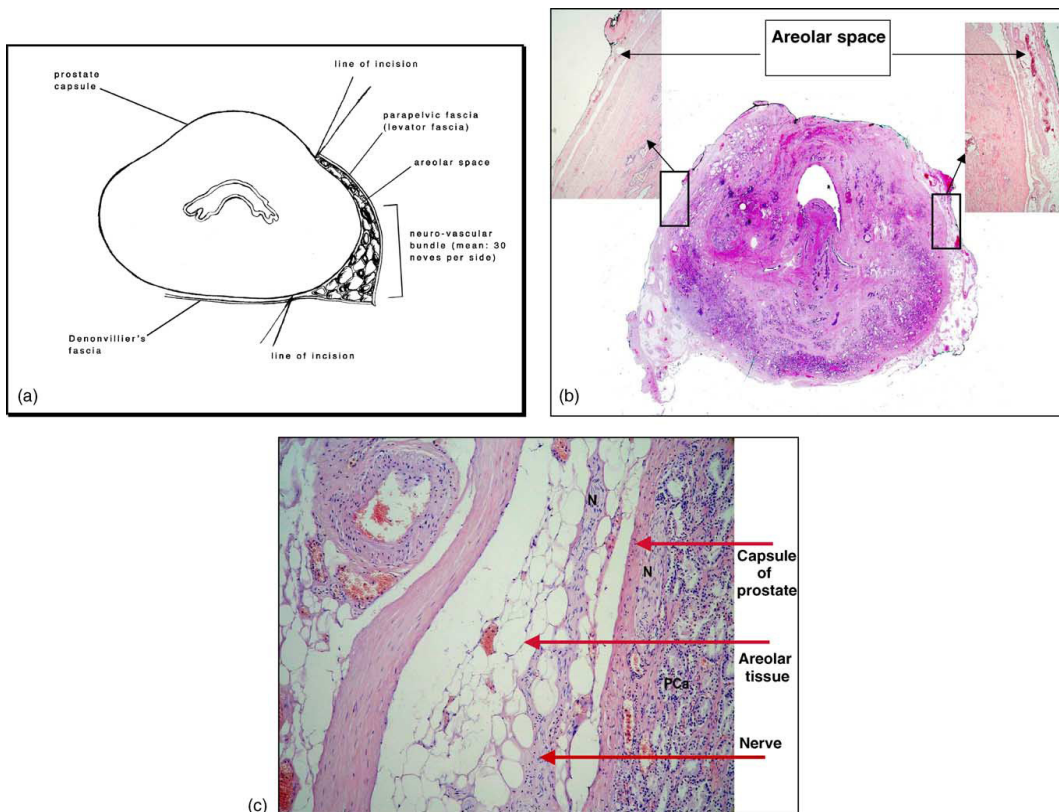
**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurven zum biochemisch rezidivfreien Überleben der einzelnen Risikogruppen nach D'Amico. Die Daten stammen von Patienten aus der Martini-Klinik Hamburg und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Bei den Hochrisikopatienten beträgt das biochemische rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren 55,3%, nach 10 Jahren sind dies 42,9%.

### 2.5.5 Radikale Prostatektomie, nerverhaltend

Nach erfolgter Therapie mit kurativem Ansatz steht für die Patienten zunächst die Genesung im Vordergrund. Doch neben dem onkologischen Langzeitresultat rücken für die Patienten frühzeitig die funktionellen Resultate in den Mittelpunkt. Neben der Frage der Kontinenz spielt dabei die erektile Funktion für die Lebensqualität eine enorme Rolle. In anatomischen Untersuchungen in den frühen 80er Jahren wurde eine Operationstechnik der Prostatektomie entwickelt, die den Erhalt der beidseitig rektolateral der Prostata verlaufenden Gefäß-Nerven-Bündel zulässt [51]. Die in den Gefäß-Nerven-Bündeln verlaufenden Nervenfasern der Nn. erigentes ziehen zum



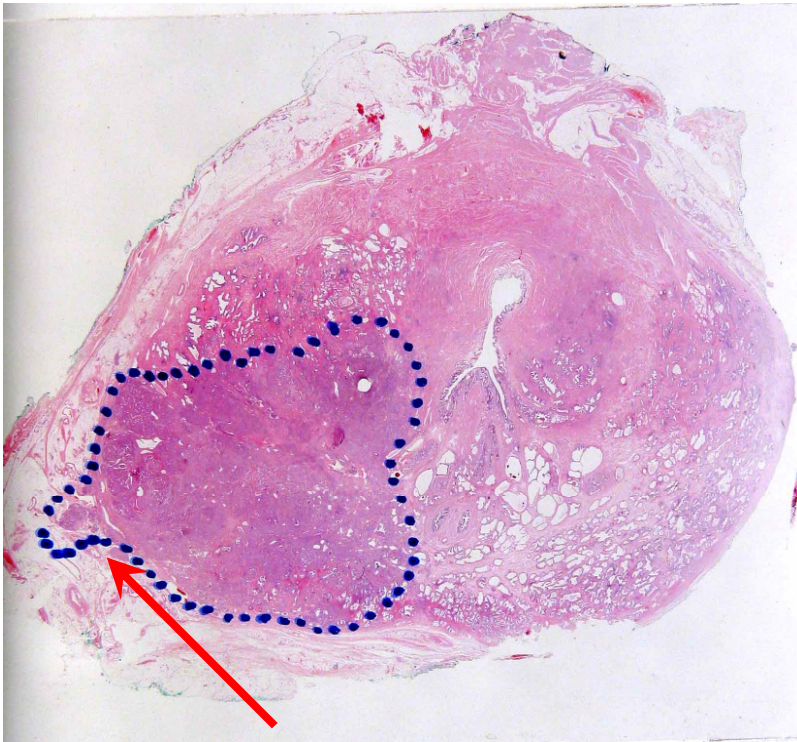
Apex der Prostata und weiter zu den Schwellkörpern und sind überwiegend für die penile Erektionsfähigkeit von Bedeutung. In den letzten Jahren wurde diese Operationstechnik in US-amerikanischen sowie europäischen Zentren stetig verbessert und stellt aktuell ein standardisiertes Operationsverfahren zur Erhaltung der erektilen Funktion sowie verbesserten postoperativen Kontinenz dar [52] [53].



**Abbildung 5:** (a) und (b): Der Prostata anliegendes, so genanntes areoläres Gewebe mit Fettgewebe, Bindegewebe, Venen und kleinen anbindenden Venen befindet sich zwischen der parapelvinen Faszie und der Prostatakapsel. In diesem Bereich liegen auf jeder Seite etwa 30 Nervenfasern. (c): Großflächenschnitt der Prostata, der das der Prostata anliegende Areal zwischen Prostatakapsel und der parapelvinen Kapsel zeigt [54].

Prospektiv angelegte Untersuchungen können den Erfolg der nerverhaltenden Operationstechnik belegen [55, 56]. Zwischen 86 und 90 % der Patienten haben ein Jahr nach beidseitig nerverhaltender Prostatektomie mit oder ohne Einnahme potenzfördernder Medikamente (PDE-5-Hemmer) über erektile Funktion berichtet; nach einseitiger Nerverhaltung immerhin bis zu 76 %. 56 -

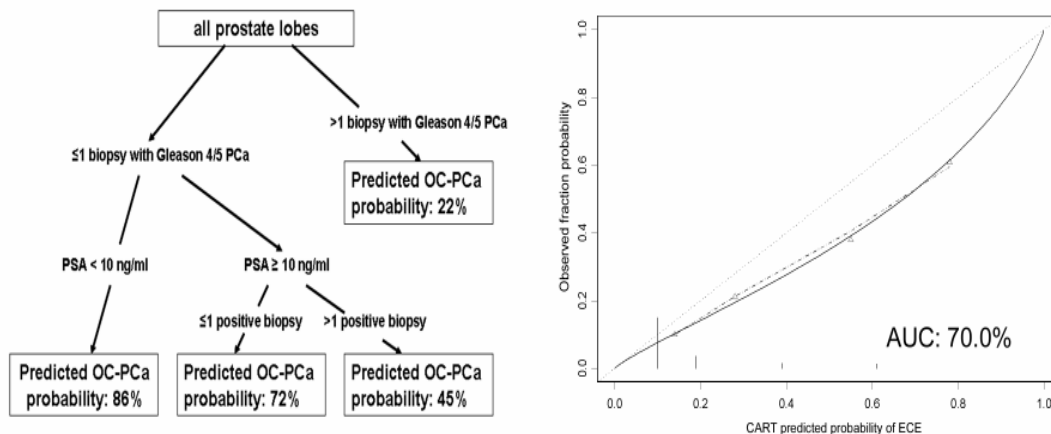
68 % der Männer nach bilateraler und 30 - 47 % nach einseitiger Nervschonung waren in der Lage Geschlechtsverkehr ohne jegliche Hilfsmittel auszuüben. Abhängig sind die funktionellen Resultate vom Patientenalter, der präoperativ bestehenden Potenzsituation sowie der Erfahrung des Operateurs [57]. Die nerverhaltende Operationstechnik hat neben dem Erhalt der erektilen Funktion auch einen positiven Effekt auf das Ergebnis der postoperativen Kontinenz [55] [58]. Die nerverhaltende Technik wird auch heute noch weitestgehend nur bei Patienten mit low und intermediate risk Karzinomen mit geringem Risiko einer extrakapsulären Tumorausdehnung angewendet, da sie bei Tumoren mit Kapselperforation ein erhöhtes Risiko für einen positiven Absetzungsrand mit sich bringt. Dies kann sich negativ auf das onkologische Langzeitergebnis auswirken [59] [60].



**Abbildung 6:** Großflächenschnitt einer Prostata nach radikaler Prostatektomie. Umrandet ist das Prostatakarzinom, welches die Prostatakapselfaser perforiert und das Gefäß-Nerven-Bündel der betroffenen Seite infiltriert (siehe Pfeil).

## 2.6 Prä- / perioperative Risikostratifizierung bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom

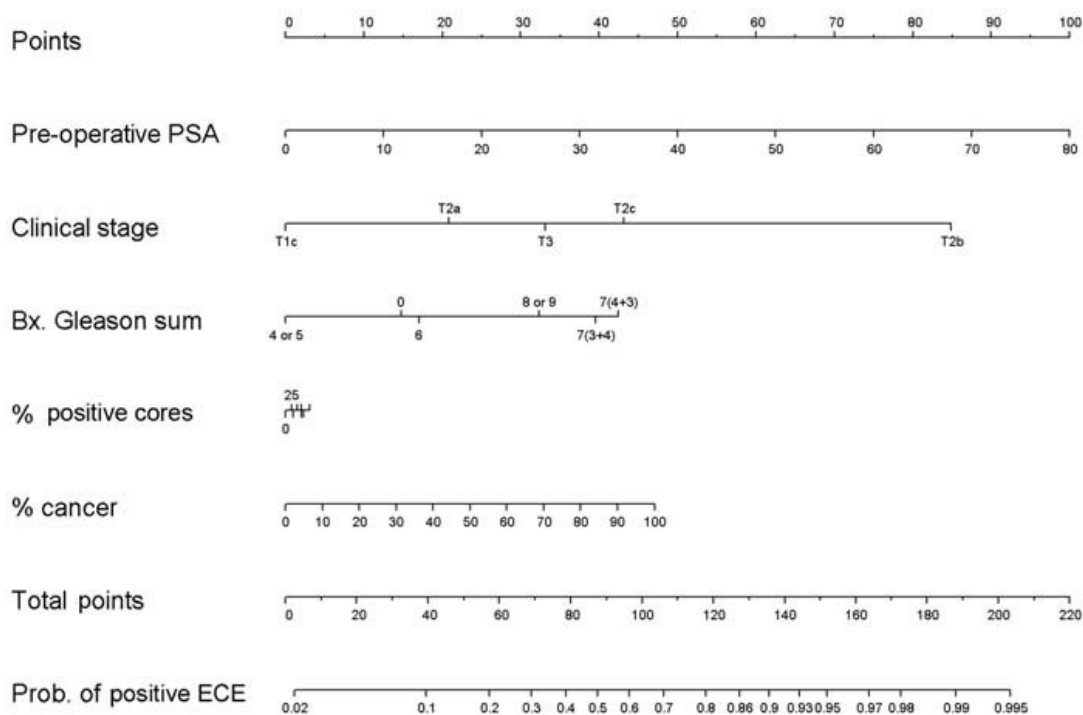
Um bei den betroffenen Patienten präoperativ bei klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom das Risiko eines kapselüberschreitenden oder die Samenblasen infiltrierenden Tumors abzuschätzen, werden laborchemische Parameter wie der PSA-Wert, klinische Parameter wie die DRE und das damit assoziierte klinische Stadium, Biopsieparameter wie der Gleason-Score und der prozentuale Tumoranteil an den Prostatastanzen herangezogen. Je nach Befundkonstellation und daraus resultierendem Risiko wird dann das intraoperative Vorgehen geplant. Es haben sich statistische Modelle etabliert, mit denen das Risiko eines lokal fortgeschrittenen Tumors pro Prostataseite mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden kann [61]. Dazu wurde beispielsweise die CART-Analyse angewandt [62], ein statistischer Entscheidungsbaum, der die Patienten in 3 homogene Risikogruppen für ein organüberschreitendes Prostatakarzinomwachstum kategorisiert (Abb. 7).



**Abbildung 7:** Beispielhafte schematische Darstellung einer CART-Analyse unter Verwendung präoperativer Risikofaktoren zur Vorhersage eines extraprostatatischen PCa-Wachstums im endgültigen pathologischen Präparat mit Kalibrierung [63].

Später erfolgte die Entwicklung eines Regressionskoeffizient-basierten Nomograms zur Vorhersage eines extrakapsulären Tumorwachstums aus

einer Hamburger Arbeitsgruppe [64]. Dieses Nomogramm bietet den Vorteil einer individuellen und linearen Abschätzung des Progressrisikos von 0 – 100 %. Das Nomogramm wurde an einer Prostatektomiepopulation von 1.118 Patienten validiert, wobei die untersuchten 2.236 Prostatahälften jeweils separat ausgewertet wurden. Als Prädiktoren für extrakapsuläres Karzinomwachstum werden das klinische Stadium, der vor Therapiebeginn bestimmte PSA-Wert, die Gleason-Summe der Biopsate, der prozentuale Anteil der karzinombefallenen Stanzzyylinder sowie der tumorbefallene Anteil einer jeweiligen Stanzbiopsie herangezogen. Insgesamt ergibt sich eine seitenspezifische Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Tumors von 84 %.

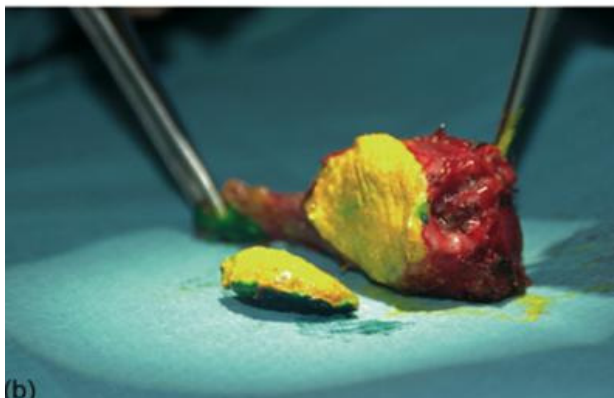


**Abbildung 8:** Nomogramm zur Vorhersage des seitengetrenten Risikos für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms. Anwendung: Aufsuchen des für den jeweiligen Patienten zutreffenden PSA-Wertes auf der PSA-Achse. Zeichnen einer senkrechten Linie bis zur Punkte-Achse und Notieren der Punktzahl. Diesen Prozess muss man für zwei weitere Prädiktoren wiederholen und die Punkte summieren. Anschließend erfolgt das Aufsuchen der errechneten Summe auf der Gesamtpunkt-Achse und das Ablesen des darunterliegenden prozentualen Risikos für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Karzinoms.

### 2.6.1 Intraoperativer Schnellschnitt

Intraoperativ kann zusätzlich zur Vermeidung eines positiven Absetzungsrandes in Zusammenhang mit der Nerverhaltung eine Schnellschnittuntersuchung des lateralen Randes der Prostata vorgenommen werden. Hierbei wird z.B. nach primär beidseitig nerverhaltender Prostatektomie das Prostatektomiepräparat farbmarkiert und die laterodorsal den Gefäß-Nerven-Bündeln anliegende Konvexität der Prostata als Schnellschnittpräparat zur pathologischen Begutachtung versandt. Im Falle tumorfreier Absetzungsränder können die Gefäß-Nerven-Bündel in situ belassen werden. Anderenfalls erfolgt die sekundäre Resektion des Gefäß-Nerven-Bündels auf der entsprechenden Seite.

In einer Arbeit von Eichelberg, C. et al. [65], welche 2006 erschienen ist, zeigt sich, dass in lediglich 14 % (5 / 35) der Fälle ein Tumorbefall der sekundär resezierten Gefäß-Nerven-Bündel vorliegt. Dies bedeutet, ein Großteil der Patienten wird im Sinne der Erhaltung funktionell wichtiger Strukturen für die Erektionsfähigkeit eventuell übertherapiert.



**Abbildung 9:** Darstellung eines intraoperativen Schnellschnittes zur Überprüfung der Nerverhaltung. Dabei werden dorso-lateral dünne Scheiben von der Prostata abgeschnitten, dort wo diese mit dem Gefäß-Nerven-Bündel korrespondiert. Unter (a) sieht man das abgetrennte Prostatagewebe. Unter (b) kann man sehen, wie die artefiziellen Ränder und der eigentliche Prostatarand farblich markiert werden. Dabei werden die durch den Operateur hervorgerufenen artefiziellen Randoberflächen gelb markiert.

## **2.6.2 Risikostratifizierung beim High Grade (Gleason $\geq$ 4+4)**

### **Prostatakarzinom, ein klinisches Problem**

Bei einer radikalen Prostatektomie bei Patienten mit einem HGPCa liegt die Rate der Patienten mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom in der Literatur bei 36 - 41 % [66, 67]. Dies stellt zwar eine hohe Rate lokal fortgeschrittener und aggressiv wachsender Tumore dar, umgekehrt bedeutet es jedoch, dass bis zu 40 % der Patienten ein lokalisiertes Prostatakarzinom aufweisen. Darüber hinaus zeigt sich histopathologisch in etwa 45 % der Fälle [3] ein prognostisch besserer und weniger aggressiver Tumor als in den Biopsien (Downgrading). Würde man all diese Patienten auf beiden Seiten nicht nerverhaltend operieren mit der Konsequenz einer hundertprozentigen erektilen Impotenz, so bestünde in vielen Fällen eine Übertherapie. Die Schwierigkeit in der Beantwortung der Frage, ob eine nerverhaltende Operationstechnik angewandt werden darf, betrifft also vor allem die Patienten mit stanzbioptisch gesichertem HGPCa. Daher wäre es wichtig, aus den Daten dieses Patientenkollektivs ein Vorhersageinstrument zu entwickeln, das es ermöglicht, nach Seiten getrennt das Risiko eines organüberschreitenden Karzinomwachstums abzuschätzen. Denn entgegen der häufig angewendeten Praxis, dass bei Patienten mit bioptisch einseitig nachgewiesenem HGPCa auf beiden Seiten im Rahmen einer radikalen Prostatektomie die Gefäß-Nerven-Bündel entfernt werden, könnte möglicherweise bei vielen dieser Patienten eine komplette oder partielle / einseitige Schonung dieser wichtigen funktionellen Strukturen erreicht werden, ohne das onkologische Ergebnis zu kompromittieren.

## **2.7 Zielsetzung der Doktorarbeit**

Aufgrund der besonderen Situation bei Patienten mit stanzbioptisch gesichertem HGPCa hinsichtlich einer nerverhaltenden Operation, die Gefahr das onkologische Ergebnis zu kompromittieren berücksichtigend, ist das Ziel dieser Doktorarbeit, Hilfsmittel zur präoperativen Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums sowie eines Downgradings zu erstellen. Hierfür sollen jeweils zur präoperativen Risikoabschätzung

Risikoparameter identifiziert werden, die mit einem organüberschreitenden Tumorwachstum sowie einem Downgrading assoziiert sind. Signifikante Parameter sollen dann in Nomogrammen kombiniert und ihre Vorhersagegenauigkeit quantifiziert werden.



## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten untersucht, die durch erhöhte PSA-Werte und / oder auffällige digital rektale Untersuchungsbefunde auffielen, und bei denen in der Folge eine Prostatastanzbiopsie vorgenommen wurde. Im Falle des Nachweises eines Prostatakarzinoms erfolgte bei fehlendem Metastasennachweis im präoperativen Staging die Zuweisung zur operativen Therapie mittels radikaler Prostatektomie an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder die zugehörige Martini-Klinik als spezialisiertes Zentrum im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2009. Von allen Patienten, die in diesem Zeitraum operiert wurden, wurden ausschließlich diejenigen in die Studie miteinbezogen, bei denen im Rahmen der Prostatastanzbiopsie ein HGPCa (Gleason-Summe  $\geq 8$ ) nachgewiesen wurde. Einschlusskriterium war ebenfalls, dass die präoperativen Biopsien im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder der Martini-Klinik entnommen und von dem institutionellen Uropathologen befundet wurden, um den Fehler der interindividuellen Abweichung der Befunde zu minimieren. Im oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 6.513 Patienten einer radikalen Prostatektomie bei stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom zugeführt. Vierhundert der Patienten wiesen ein HGPCa (6,1 %) auf. Von diesen 400 Patienten lag für 321 Männer ein vollständiger Datensatz zur Auswertung vor. Bei der stationären Aufnahme gaben die jeweiligen Patienten die schriftliche Einverständniserklärung zur statistischen Datenauswertung ab.

### **3.2 Methodik**

Aus den in der Datenbank gespeicherten perioperativen Daten sollten diejenigen herausgefiltert werden, anhand derer es möglich ist, zwei definierte Ereignisse vorherzusagen. Die beiden Ereignisse waren zum einen ein organüberschreitendes Prostatakarzinom (extrakapsuläres Wachstum und / oder Samenblaseninfiltration), zum anderen ein zu erwartendes Downgrading im endgültigen histopathologischen Präparat. Dabei wurde das Downgrading als signifikantes Downgrading definiert. Dies bedeutet, dass im endgültigen histopathologischen Resultat trotz eines HGPCa in den Prostatastanzbiopsien



ein Gleason-Score  $\leq 3+4$  vorliegt, also ein mäßig differenzierter Tumoranteil überwiegt. Zur Vorhersage der beiden Ereignisse sollten Nomogramme erstellt werden, die sich präoperativ einfach zu erhebender Parameter bedienen. Zu den präoperativ erhobenen und in der Datenbank erfassten Parametern zählen:

- Alter
- PSA-Wert
- Tastbefund (DRE)
- Anzahl der Prostatastanzen, gesamt und nach Seite getrennt
- Anzahl der positiven Prostatastanzen, gesamt und nach Seite getrennt
- %-Tumoranteil in den Prostatastanzen, gesamt und nach Seite getrennt
- Gleason-Score in den Prostatabiopsien, maximaler Gleason-Score gesamt und maximaler Gleason-Score nach Seite getrennt
- Prostatavolumen

Die einzelnen Parameter wurden zum einen deskriptiv statistisch untersucht, darüber hinaus wurden die oben aufgeführten Parameter zunächst in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich ihrer Signifikanz zur Vorhersage eines der oben genannten Endpunkte evaluiert. Anschließend wurden die Parameter, die sich im Rahmen der univariaten Analyse als signifikante Vorhersageparameter zeigten, einer multivariaten Regressionsanalyse zugeführt. Basierend auf den Regressionskoeffizienten dieser multivariaten Vorhersagemodelle wurden dann Nomogramme generiert.

Von den perioperativen bzw. postoperativen Parametern wurden das Ergebnis der Nerverhaltung, eine eventuelle Entnahme von Lymphknoten und das histopathologische Ergebnis (pT-Stadium, pN-Stadium, R-Status, Gleason-Score) erfasst.

### **3.3 Datenerhebung**

Die für die Studie wesentlichen Patientendaten wurden aus dem in der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf und der Martini-Klinik Hamburg etablierten und zur Dokumentation von Forschungsdaten zugelassenen Datenbanksystem „UrolData“, basierend auf dem FileMaker®-System, gewonnen. Diese Datenbank erfasst digital sämtliche Patientencharakteristika, Untersuchungsbefunde, operative Daten,

histologische Befunde sowie Nachbeobachtungsdaten und ermöglicht zugleich den Datenexport zur wissenschaftlichen Auswertung. Die präoperativen Daten (DRE, Biopsie-Gleason-Score mit quantitativen Angaben wie Anzahl positiver Prostatastanzen, %-Karzinomvolumen in den Prostatastanzen, PSA-Wert) wurden im Rahmen der Erstvorstellung durch den aufnehmenden Arzt in die Datenbank eingespeist.

Die operativen Daten, wie die gewählte Operationstechnik (primär nervehaltend vs. primär nicht nervehaltend), und die Schnellschnittergebnisse wurden durch den Operateur erfasst. Nach Eingang des endgültigen histopathologischen Befundes wurden diese durch die behandelnden Stationsärzte bzw. durch Dokumentationsassistenten ebenfalls in die Datenbank eingegeben (Histopathologie der Prostatektomie-Präparate, Lymphknotenbefunde). Im Falle fehlender Befunden wurden diese, sofern dies möglich war, nachgetragen.

### **3.4 Statistische Auswertung und Methoden**

Wie weiter oben bereits erwähnt, wurden klinische Variablen auf ihre Wertigkeit überprüft, definierte Endpunkte wie seitenspezifisches organüberschreitendes Tumorwachstum (NOC: Kapselperforation und / oder Samenblaseninfiltration) und ein zu erwartendes signifikantes Downgrading (Gleason-Score im endgültigen histopathologischen Präparat  $\leq 3+4$ ) vorherzusagen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software „SPSS Statistics“ in der Version 17.0 der Firma SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, sowie „S-Plus“ in der Version 8.0 der Firma TIBECO Software Inc., Palo Alto, California, USA. Neben deskriptiven Analysen wurden hauptsächlich multivariate Regressionsmodelle zur statistischen Auswertung benutzt.

### **3.5 Univariate Analyse, Vorhersage Organüberschreitung (NOC)**

Zunächst wurden zur seitenspezifischen Vorhersage eines NOC präoperativ erhobene Parameter (Alter, PSA-Wert, DRE, Biopsie-Gleason-Score, Anzahl positiver Stanzen, %-Tumoranteil in den Stanzen, Prostatavolumen) univariat mittels logistischer Regressionsmodelle überprüft. Die Aussagekraft der einzelnen Parameter wurde durch die Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall

(CI) quantifiziert. Das Signifikanzniveau wurde mittels eines P-Wertes  $< 0,05$  festgelegt.

### **3.6 Multivariate Analyse, Vorhersage NOC / Nomogrammerstellung**

Univariat signifikante Parameter wurden anschließend in ein multivariates logistisches Regressionsmodell übertragen. Zeigten sich Variablen auch in der multivariaten logistischen Regression signifikant mit einem NOC assoziiert, wurden diese zur Erstellung eines Regressionskoeffizient-basierten Vorhersagemodells (Nomogramm) herangezogen.

### **3.7 Kalibrierungskurve des NOC-Nomogramms**

Bei der Kalibrierung des Nomogramms sind die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten des jeweiligen Modells für das Ereignis (NOC bzw. Downgrading) gegen die beobachteten Zahlen an tatsächlichen Ereignissen gegeneinander aufgetragen. Dabei stellt die x-Achse die für das jeweilige Modell errechnete Wahrscheinlichkeit (in %) des vorherzusagenden Ereignisses dar. Die y-Achse stellt die tatsächlich beobachteten Ereignisse dar. Die 45°-Linie entspricht dabei dem Zustand perfekter Vorhersagen. Hier fallen vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten mit den tatsächlich beobachteten zusammen. Alle Punkte des Graphen, die sich oberhalb der 45°-Linie befinden, zeigen eine Unterschätzung der Wahrscheinlichkeit des Ereignisses durch die Modelle an, wohingegen Punkte unterhalb der 45°-Linie eine Überschätzung darstellen. Die errechnete Kalibrierungskurve wird im Vergleich zur idealen Kurve aufgetragen. Beim Vergleich der beiden Kurven können Abweichungen in der Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich einer Über- bzw. Unterschätzung in den Vorhersagen in bestimmten Bereichen abgelesen werden.

### **3.8 Interne Validierung des NOC-Nomogramms durch Bootstrapping**

Die in der multivariaten Analyse signifikanten Parameter des Nomogramms wurden in der Folge mittels 200-Bootstrapping-Analyse überprüft. Dafür wurde zur internen Validierung die Wahrscheinlichkeit des organüberschreitenden Tumorwachstums (NOC) im Vergleich zum tatsächlichen NOC (d.h. Nomogramm Kalibrierung) auf die gesamte Stichprobe bezogen verglichen. Dies wurde wieder mit 200-Bootstrapping mit

Ziehen und Zurücklegen der einzelnen Datensätze durchgeführt, um eine Überbewertung in der Genauigkeit des Nomogramms zu verringern (Reduzierung eines „overfit bias“).

### **3.9 Erstellung Nomogramm signifikantes Downgrading (sig. DG)**

Das gleiche methodologische Vorgehen wurde zur Erstellung eines Nomogramms zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings angewendet. Allerdings wurden hierbei die entsprechenden Parameter nicht seitenspezifisch betrachtet, sondern die gesamte Prostata betreffende präoperative Parameter wurden in die Untersuchungen miteinbezogen. Zu diesen Parametern zählen Alter, PSA-Wert, DRE, primärer Gleasonwert in den Biopsien, sekundärer Gleasonwert in den Biopsien, prozentualer Anteil positiver Stenzen, prozentualer Tumoranteil in den Stenzen und das Prostatavolumen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Von den zwischen Januar 2004 und September 2009 operierten Männern zeigen 400 von 6.513 Patienten (6,1 %) bioptisch ein HGPCa. Von 321 Patienten (4,9 % der operierten Männer) liegt ein kompletter Datensatz vor, diese Daten werden retrospektiv untersucht. Das mittlere Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt der Operation beträgt 65,3 Jahre mit einem Minimum von 43 und einem Maximum von 75 Jahren sowie einem Median von 66,3 Jahren.

Der mittlere PSA-Wert liegt bei 13,3 ng/ml, mit einer Spannweite von 1,05 ng/ml bis 108,6 ng/ml und einem Median von 8,8 ng/ml.

Das Prostatagesamtvolumen liegt bei durchschnittlich 44 ml und reicht von 12 ml im Minimum bis zu 138 ml im Maximum. Der Median des Prostatavolumens beträgt 40 ml.

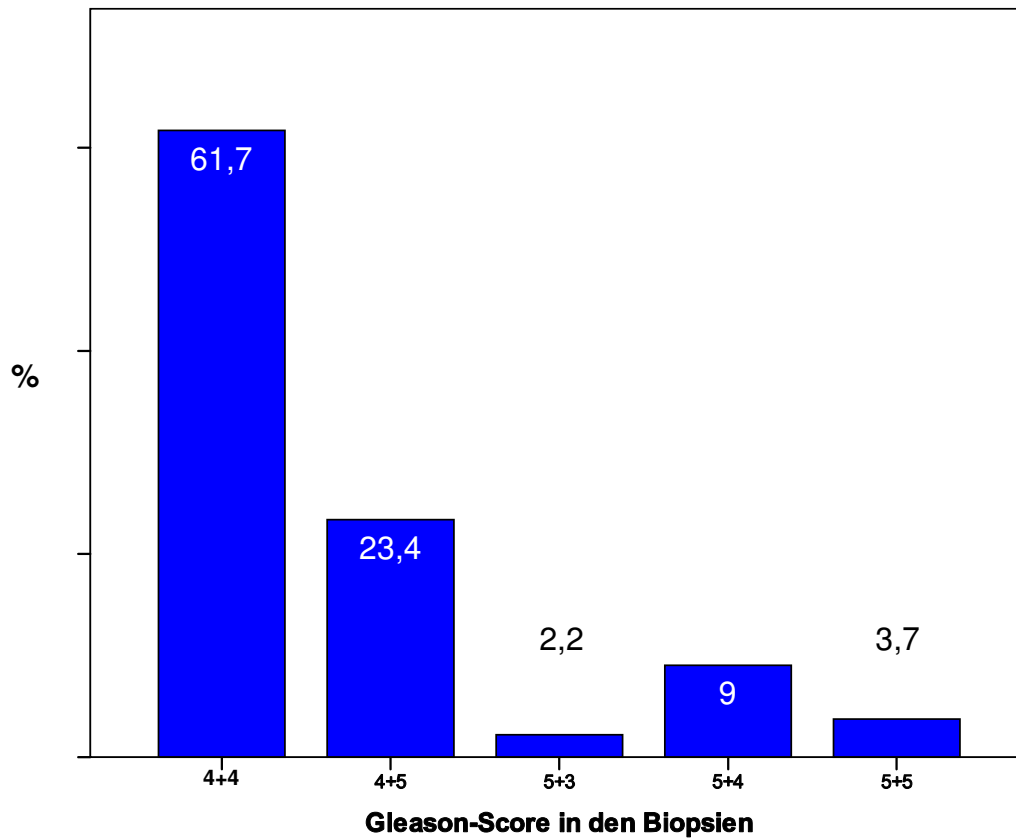
#### **Tastbefund / Klinisches Stadium präoperativ**

Der überwiegende Teil der Patienten hat einen unauffälligen digital-rektalen Tastbefund ohne Nachweis eines palpablen Tumorknotens. Dies betrifft 63,3 % der Patienten (n = 203). Bei 22,7 % (n = 73) ist ein Knoten palpabel, der weniger als die Hälfte eines Prostatalappens einnimmt (B1-Knoten). Ein mehr als die Hälfte eines Prostatalappens einnehmender Knoten (B2-Knoten) ist bei 11,2 % der Patienten (n = 36) zu tasten. Fünf Patienten (1,6 %) haben einen tastbaren B3-Knoten (beide Prostatalappen betreffend), bei vier Patienten (1,2 %) zeigt sich die Prostata nicht mehr abgrenzbar gegenüber den umgebenden Strukturen in der digital-rektalen Untersuchung, was klinisch einem organüberschreitenden Prostatakarzinom entspricht (C-Knoten).

#### **Gleason-Score in der Biopsie**

Insgesamt zeigt sich bei 198 der 321 HGPCa-Patienten (61,7 %) ein Prostatakarzinom mit einem maximalen Gleason-Score von 4+4 in den Biopsien, 75 Patienten (23,4 %) weisen einen maximalen Gleason-Score 4+5

auf. Ein führendes Gleason-5-Muster wird bei 48 Patienten (14,9 %) beobachtet, davon haben 7 Patienten (2,2 %) einen Gleason-Score 5+3, 29 Patienten (9 %) einen Gleason-Score 5+4 und 12 Patienten (3,7 %) einen Gleason-Score von 5+5. In 71 Fällen (22,1 %) zeigt sich in den untersuchten Prostatastanzen auf beiden Seiten ein HGPCa.



**Abbildung 10:** Prozentuale Verteilung des maximalen Gleason-Scores in den Prostatabiopsien, bezogen auf die gesamte Prostata.

**Tabelle 5:** Allgemeine Patientencharakteristika der 321 untersuchten Patienten (Betrachtung der gesamten Prostata).

<b>Alter</b>	<b>Jahre</b>
Median	66,3
Range	43,6 - 75,8
<b>PSA</b>	<b>ng/ml</b>
Median	8,8
Range	1,05 - 108,6
<b>Anzahl Klinisches Stadium</b>	<b>n (%)</b>
T1c	203 (63,3)
T2 (insgesamt)	114 (35,5)
T2a	73 (22,7)
T2b	36 (11,2)
T2c	5 (1,6)
T3	4 (1,2)
<b>Prostatagesamtvolumen</b>	<b>ml</b>
Median	40
Range	12 – 138
<b>Anzahl Prostatastanziopsien gesamt</b>	<b>n</b>
Median	8
Range	6 - 34
<b>Prozentualer Tumoranteil der Stanzen gesamt (%)</b>	<b>%</b>
Median	11,29
Range	4 – 97
<b>Verteilung maximaler Gleason-Score in den Biopsien n (%)</b>	<b>n (%)</b>
4+4	198 (61,7)
4+5	75 (23,4)
5+3	7 (2,2)
5+4	29 (9,0)
5+5	12 (3,7)

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Patientendaten wurde nicht nur die gesamte Prostata betrachtet, sondern auch die einzelnen Prostatahälften bezüglich bestimmter Parameter einzeln ausgewertet. Die einzelnen Ergebnisse dieser separaten Betrachtung der Prostatalappen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6:** Betrachtung der einzelnen Prostatalappen, jede Prostataseite wurde isoliert betrachtet, Verteilung der präoperativen Parameter.

<b>Maximaler Gleason-Score in den Biopsien / Seite</b>	<b>n (%)</b>
kein Tumor	135 (21,1)
< 4+4	133 (20,7)
4+4	225 (35)
4+5	89 (13,9)
5+3	9 (1,4)
5+4	36 (5,6)
5+5	15 (2,3)
<b>Klinisches Stadium, Anzahl</b>	<b>n (%)</b>
T1c	515 (80,2)
T2a	73 (11,4)
T2b	36 (5,6)
T2c	10 (1,6)
T3	8 (1,2)
<b>Prozentualer Tumoranteil in den Stanzen (%)</b>	<b>%</b>
Mittelwert	20,1
Median	11,3
Minimum	0
Maximum	97

## 4.2 Histopathologische Ergebnisse der gesamten Prostata

### Histopathologisches Stadium

Nach histologischer Untersuchung des Prostatapräparates nach radikaler Prostatektomie zeigt sich bei 122 der 321 Patienten (38 %) ein organbegrenzttes Prostatakarzinom, welches einem histopathologischen Stadium pT2 entspricht. Bei 102 Patienten (31,8 %) kann ein die Prostata kapsel überschreitendes Wachstum, einem Stadium pT3a entsprechend, festgestellt werden. Bei 28,7 % (n = 92) der Patienten zeigt sich ein Stadium pT3b, in diesem Fall sind die Samenblasen von dem Prostatakarzinom infiltriert. Bei 5 Patienten (1,5 %) ist eine Infiltration umliegender Organstrukturen zu beobachten, ein Stadium pT4.

### Histopathologischer Lymphknotenstatus

Im Rahmen der postoperativen histologischen Aufarbeitung der intraoperativ entnommenen Lymphknoten ist bei 258 Patienten (80,4 %) kein Nachweis von



lymphogenen Metastasen des Prostatakarzinoms gegeben. Bei 59 Patienten (18,4 %) sind Lymphknotenmetastasen zu beschreiben, bei 4 Patienten (1,2 %) kann keine Aussage zu möglichen Metastasen in den Lymphknoten gemacht werden.

### **Perforation der Prostatakapsel, nach Seite getrennt**

In der seitengetrennten Untersuchung der einzelnen Prostatalappen zeigt sich auf der rechten Seite bei 124 Patienten (38,6 %) ein kapselüberschreitendes Karzinomwachstum. Bei den übrigen 197 Patienten (61,4 %) ist auf der rechten Seite das Prostatakarzinom auf die Prostata begrenzt, ohne die Prostatakapsel zu durchbrechen. Linksseitig zeigt sich bei 147 Patienten (45,8 %) eine kapselüberschreitende Ausdehnung des Prostatakarzinoms, bei den übrigen 174 Patienten (54,2 %) ist der Tumor nicht über die Prostatakapsel hinaus gewachsen.

### **Organbegrenzter Tumor, gesamte Prostata**

Bei 122 Patienten (38 %) ist beidseitig eine Tumorausdehnung lediglich innerhalb der Prostatakapsel vorzufinden. Bei 113 Patienten (35 %) liegt zumindest einseitig ein organbegrenzter Tumor vor. In 199 Fällen (62 %) ist der Tumor nicht ausschließlich auf die Prostata begrenzt, sondern zeigt entweder ein Wachstum über die Prostatakapsel hinaus und / oder eine Infiltration der Samenblasen bzw. umliegender Organe wie Harnblase und Rektum.

### **Positiver Absetzungsrand**

Nach histologischer Aufarbeitung der entnommenen Prostatae zeigt sich in 73,5 % (n = 236) der Präparate ein tumorfreier chirurgischer Absetzungsrand. Ein nur einseitiger Tumorkontakt von Prostatakarzinomzellen mit dem Absetzungsrand ist bei 16,2 % (n = 52) gegeben, linksseitig bei 22 Präparaten (6,9 %) und rechtsseitig bei 30 Präparaten (9,3 %). Ein beidseitiger Tumorkontakt mit dem chirurgischen Schnittrand kann bei 33 Präparaten (10,3 %) nachgewiesen werden.

## **Gleason-Score im histopathologischen Präparat**

Nach Aufarbeitung der Prostatae durch die Pathologie zeigt sich die Verteilung des Gleason-Scores wie in Tabelle 7 aufgeführt.

***Tabelle 7:** Histopathologische Ergebnisse, auf die gesamte Prostata nach radikaler Prostatektomie bezogen (siehe nächste Seite).*

<b>Pathologisches Tumorstadium pT</b>	<b>n (%)</b>
pT2	122 (38)
pT3a	102 (31,8)
pT3b	92 (28,7)
pT4	5 (1,5)
<b>Lymphknotenstatus pN</b>	<b>n (%)</b>
N0	258 (80,4)
N1	59 (18,4)
NX	4 (1,2)
<b>Extrakapsuläres Wachstum gesamt</b>	<b>n (%)</b>
Kein ECE	121 (37,7)
Unilaterales ECE	129 (40,2)
nur links	76 (23,7)
nur rechts	53 (16,5)
Beidseits	71 (22,1)
<b>ECE rechts (beidseits + nur rechts)</b>	<b>n (%)</b>
Ja	124 (38,6)
<b>ECE links (beidseits + nur links)</b>	<b>n (%)</b>
Ja	147 (45,8)
<b>Nerverhaltung</b>	<b>n (%)</b>
Keine	114 (35,5)
Links	74 (23,1)
Rechts	83 (25,9)
Beidseits	50 (15,5)
<b>Positive Abtragungsebene, R1</b>	<b>n (%)</b>
Keine	236 (73,5)
Unilateral	52 (16,2)
davon links	22 (6,9)
davon rechts	30 (9,3)
Beidseits	33 (10,3)
<b>Samenblaseninfiltration</b>	<b>n (%)</b>
Keine	226 (70,5)
Unilateral	49 (15,2)
davon links	29 (9,0)
davon rechts	20 (6,2)
Beidseits	46 (14,3)
<b>Verteilung Gleason-Score im Präparat</b>	<b>n (%)</b>
3+3	1 (0,3)
3+4	87 (27,1)
3+5	2 (0,6)
4+3	147 (45,8)
4+4	12 (3,7)
4+5	52 (16,2)
5+3	4 (1,2)
5+4	15 (4,7)
5+5	1 (0,3)

### **Samenblaseninfiltration**

Der Nachweis einer beidseitigen Samenblaseninfiltration findet sich bei 14,3 % (n = 46), eine ausschließlich einseitige Beteiligung liegt bei 15,2 % vor (n = 49). Linksseitig ist dies in 29 (9 %), auf der rechten Seite in 20 Fällen (6,2 %) gegeben. Betrachtet man die einzelnen Prostatahälften isoliert, so ergibt sich bei 642 Prostatalappen eine Infiltration der Samenblasen der ipsilateralen Seite bei 22 % der Prostatalappen (n = 141), die übrigen 78 % (n = 501) weisen keine Samenblaseninfiltration auf (Tab. 8).

### **Nerverhaltung**

Die Erhaltung der Gefäß-Nerven-Bündel mit den Nn. erigentes konnte bei der Mehrzahl der Patienten zumindest einseitig durchgeführt werden. Eine beidseitige Nerverhaltung war bei 50 Patienten möglich (15,6 %). Einseitig auf der linken Seite wurde in 23,1 % der Fälle (n = 74) nerverhaltend operiert, rechtsseitig war dies bei 25,9 % (n = 83) möglich. Insgesamt 114 Patienten (35,5 %) konnten nicht nerverhaltend operiert werden. Rechtsseitig wurde bei insgesamt 133 Prostatahälften (41,4 %) eine Nerverhaltung durchgeführt, links war dies 124 Prostatahälften (38,6 %) der Fall.

## **4.3 Histopathologische Ergebnisse der einzelnen Prostatahälften**

### **Tumorausdehnung**

Betrachtet man die einzelnen 642 Prostatahälften für sich, so zeigt sich bei 357 Prostataseiten (55,6 %) ein organbegrenzt, die Prostatakapsel nicht durchdringendes und die Samenblasen nicht infiltrierendes Prostatakarzinom. Bei den übrigen 285 Prostatahälften (44,4 %) findet sich ein extrakapsuläres Karzinomwachstum und / oder eine Infiltration der Samenblasen auf der jeweiligen Seite.

## Extrakapsuläres Wachstum

Bei 271 Prostatahälften (42,2 %) zeigt sich eine die Prostatakapsel überschreitende Tumorausdehnung, bei den übrigen 57,8 % ist die Kapsel intakt.

**Tabelle 8:** Untersuchung der einzelnen Prostatahälften, dabei wurde jede Prostataseite isoliert betrachtet. Verteilung von organüberschreitendem Wachstum (extrakapsuläre Tumorausdehnung und / oder Infiltration der Samenblasen) im histopathologischen Präparat.

	n (%)
<b>Organüberschreitender Tumor (NOC)</b> (Kapselperforation und / oder Samenblaseninfiltration)	285 (44,4)
<b>Organbegrenzter Tumor</b>	357 (55,6)
<b>Extrakapsuläres Tumorwachstum</b>	
Vorhanden	271 (42,2)
keine Kapselperforation	371 (57,8)
<b>Samenblaseninfiltration</b>	
Vorhanden	141 (22)
keine Samenblaseninfiltration	501 (78)

## 4.4 Regressionsanalyse und Nomogrammerstellung

### Organüberschreitung

#### 4.4.1 Univariate Analyse

Es wurden zunächst die klinischen Variablen wie PSA-Wert, Tastbefund, Biopsie-Gleason-Score, Prostatagesamtvolumen, prozentualer Anteil positiver Stenzen in den Biopsien und prozentualer Tumoranteil in den Stenzen in einer univariaten Regressionsanalyse mit dem Endpunkt des organüberschreitenden Tumorwachstums hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft dieses Endpunktes untersucht. Wie in Tabelle 7 dargestellt ist, sind bis auf das Prostatagesamtvolumen alle genannten Variablen signifikant mit einem organüberschreitenden PCa assoziiert ( $p < 0,05$  für alle Variablen). Nach

Quantifizierung der Vorhersagenauigkeit der einzelnen Variablen zeigt der prozentuale Tumoranteil in den Stanzen mit 80 % die engste Assoziation mit einem organüberschreitenden Tumorwachstum.

**Tabelle 9:** *Univariate Analyse einzelner Parameter zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums.*

	p-Wert	OddsRatio	95%-Konfidenzintervall	AUC
PSA	< 0,005	1,05	1,03-1,06	0,65
BxGleason-Score ≤3+3	< 0,005			0,7
≤3+3 vs. 3+4	< 0,005	0,12	0,07-0,19	
≤3+3 vs. 4+3	0,007	0,32	0,14-0,74	
≤3+3 vs. ≥ 4+4	0,16	0,66	0,37-1,18	
Prostatagesamtvolumen	0,69	1,00	0,99-1,01	0,51
%-Anteil Stanzen positiv	< 0,005	1,00	1,02-1,04	0,79
%-Tumoranteil in Stanzen	< 0,005	1,06	1,05-1,07	0,8
Positiver Tastbefund	< 0,005	0,17	0,11-0,27	0,63

#### 4.4.2 Multivariate Analyse

##### **Vorhersage eines nicht organbegrenzten Karzinoms in einer multivariaten Analyse**

Zur Vorhersage eines nicht organbegrenzten Prostatakarzinoms wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter anschließend in einer multivariaten Analyse untersucht. Dabei zeigen sich sowohl in univariater Analyse als auch in multivariater Analyse das präoperativ erhobene klinische Stadium, der PSA-Wert, der Biopse-Gleason-Score, der prozentuale Anteil positiver Stanzen in den Biopsien und der prozentuale Tumoranteil in den Stanzen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) mit einem organüberschreitenden

Tumorstadium assoziiert. In der multivariaten Analyse zur Vorhersage eines nicht organbegrenzten Prostatakarzinoms ergibt sich eine unkorrigierte Vorhersagegenauigkeit von 84 %. Zur Vorhersage eines NOC wurde nicht die Prostata als Ganzes, sondern die einzelnen Prostatalappen isoliert betrachtet. Die einzelnen Werte sind in Tabelle 10 aufgeführt.

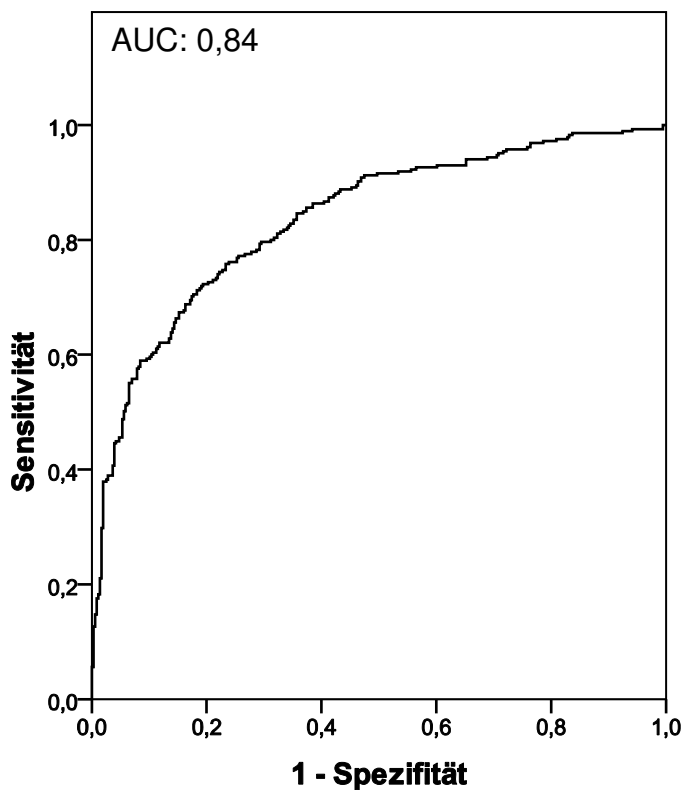
**Tabelle 10:** P-Wert und Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in der multivariaten Analyse zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorstadiums

	p-Wert	OddsRatio	95%-Konfidenzintervall	AUC
PSA	< 0,005	1,04	1,02-1,06	0,84
BxGleason-Score ≤ 3+3	0,02			
≤ 3+3 vs. 3+4	0,01	0,34	0,19-0,58	
≤ 3+3 vs. 4+3	0,17	0,53	0,21-1,31	
≤ 3+3 vs. ≥ 4+4	0,08	0,5	0,24-1,03	
Prostatagesamtvolumen	0,89	0,99	0,99-1,01	
%-Anteil Stenzen positiv	0,03	1,01	1,00-1,02	
%-Tumoranteil Stenzen	< 0,005	1,04	1,03-1,06	
Positiver Tastbefund	< 0,005	0,34	0,2-0,57	

#### 4.4.3 ROC-Kurve

Bei der Darstellung der ROC-Kurven wird die Sensitivität gegen 1 - Spezifität aufgetragen. Dadurch erhält man die „Area under the curve“. Je größer die Fläche unter der Kurve ist, desto höher ist die Vorhersagegenauigkeit. Die nach Untersuchung der einzelnen Parameter in der multivariaten Analyse unkorrigierte Vorhersagegenauigkeit des multivariablen Modells liegt bei 0,837 (84 %).

## ROC-Kurve



**Abbildung 11:** AUC der multivariaten Analyse von PSA, klinischem Stadium, bioptischem Gleason-Score, prozentualem Anteil positiver Stenzen und prozentualem Tumoranteil in den Biopsien zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums. Unkorrigierte Vorhersagegenauigkeit von 0,84.

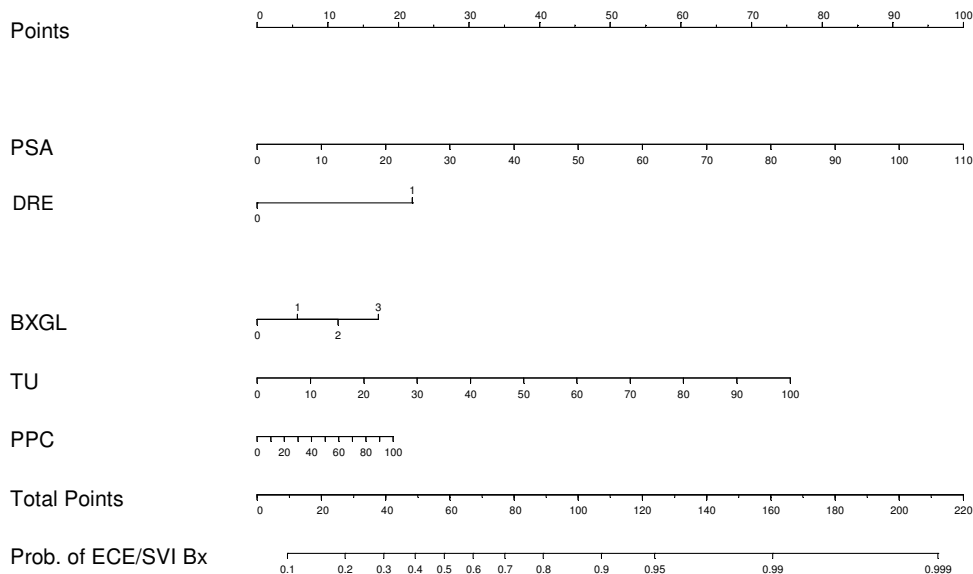
### 4.4.4 Nomogramm und Kalibrierungskurve

#### Nomogramm zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums

Das Nomogramm zur Vorhersage eines NOC wurde entsprechend den Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse mit dem PSA-Wert, dem Tastbefund (DRE), dem Gleason-Score in den Biopsien, dem prozentualen Anteil positiver Stenzen und dem prozentualen Tumoranteil in den Prostatastanzen erstellt. Die durch Bootstrapping korrigierte



Vorhersagewahrscheinlichkeit eines NOC durch das Nomogramm liegt bei 83 %. Ein Anwendungsbeispiel für das Nomogramm ist unter Abschnitt 4.5 dargestellt.

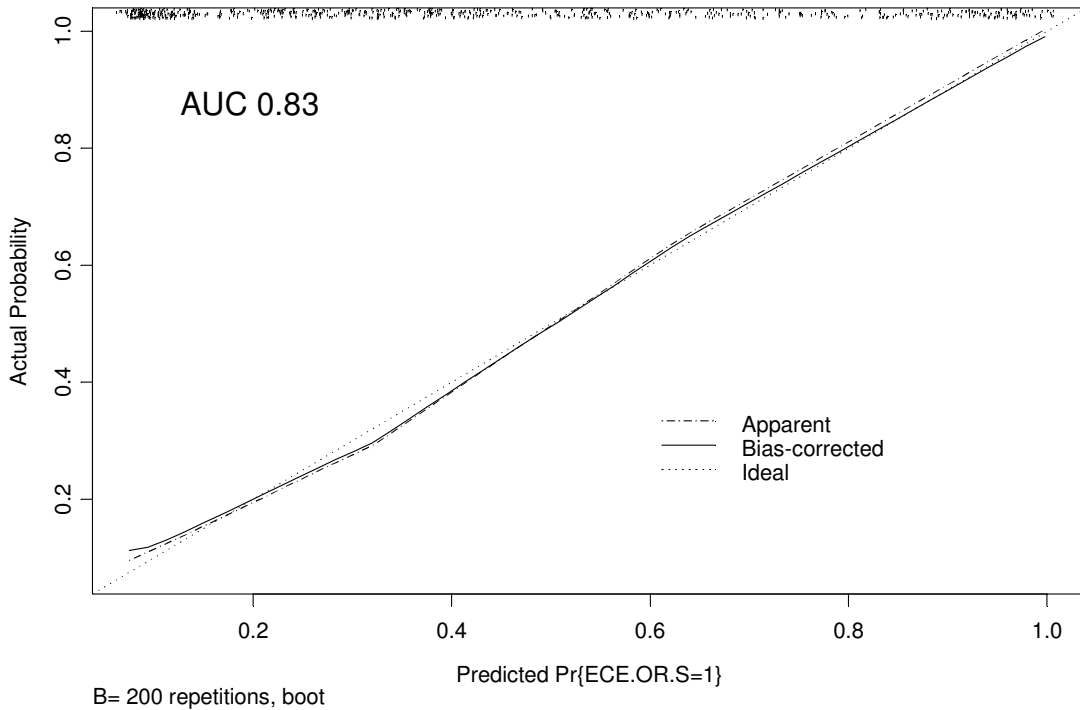


**Abbildung 12:** Nomogramm zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums. PSA = Prostata-spezifisches Antigen; DRE = Digital-Rektale Untersuchung, wobei 0 einem unauffälligen Tastbefund und 1 einem positiven Tastbefund entspricht; BXGL = Biopsie-Gleason-Score. TU = %-Tumoranteil in den Prostatastanzen. PPC = %-Anteil positiver Stanzen.

### Kalibrierungskurve eines Nomogramms zur Vorhersage eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms

Die Kalibrierungskurve des Nomogramms ist neben einer idealen Geraden für die Vorhersage, welche im 45°-Winkel verläuft, aufgetragen. Je besser die Vorhersagegenauigkeit des Nomogramms, desto näher verläuft die Kalibrierungskurve an der idealen Geraden. Die hier zum NOC-Nomogramm gehörende Kalibrierungskurve verläuft nahezu im gesamten Bereich parallel zur idealen Geraden, welche im 45°-Winkel verläuft. Lediglich im unteren Bereich (niedriger Wahrscheinlichkeitsbereich) verläuft die Kalibrierungskurve

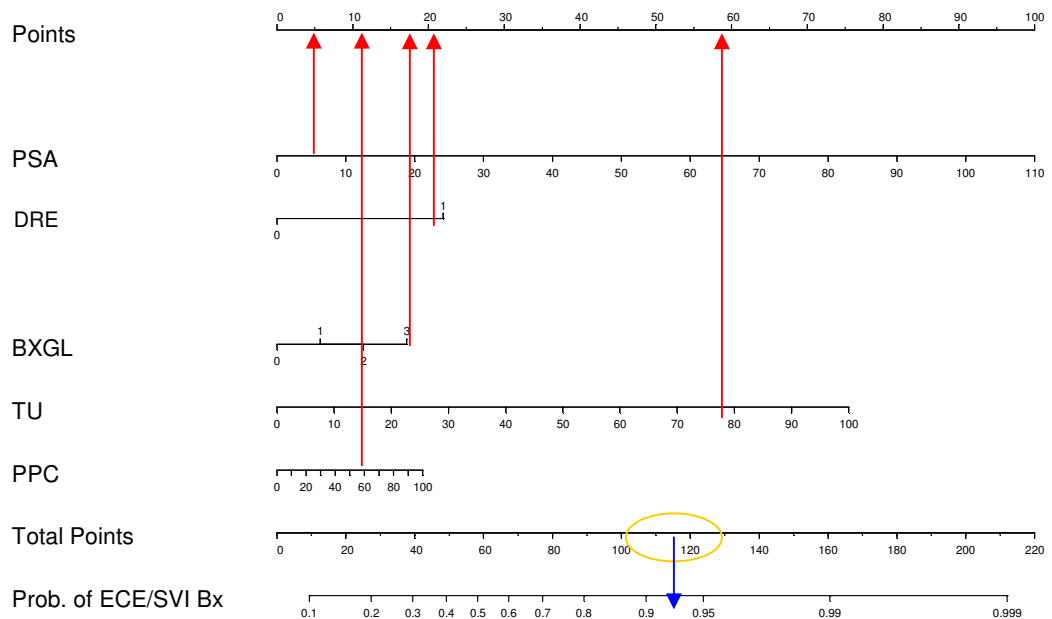
etwas oberhalb der idealen Geraden, was einer Überschätzung des Risikos für ein NOC durch das Nomogramm in diesem Bereich spricht (siehe Abb.13).



**Abbildung 13:** Kalibrierungskurve des Nomogramms zur Vorhersage eines organüberschreitenden Wachstums eines Prostatakarzinoms.

#### 4.5 Anwendungsbeispiel für das Nomogramm

Bei der Anwendung eines Nomogramms werden die Werte der jeweiligen Parameter auf der zugehörigen Skala eingegeben und senkrecht mit der dafür vorgesehenen Punkteskala verbunden. Die Gesamtsumme der einzelnen Punkte wird dann auf der dafür vorgesehenen Gesamtpunkteskala aufgetragen und von dem entsprechenden Wert ausgehend eine senkrechte Verbindungslinie mit der Skala für die jeweilige Wahrscheinlichkeit gezogen. Dort lässt sich dann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines organüberschreitenden Tumors ablesen.



**Abbildung 14:** Nomogramm mit Anwendungsbeispiel: Bei einem Patienten mit einem PSA-Wert von 5 ng/ml, einem auffälligen Tastbefund in der DRE, einem Biopsie-Gleason-Score  $\geq 4+4$  (BXGL) auf der jeweiligen Seite, einem dortigen %-Tumoranteil von etwa 80 % und einem %-Anteil tumorbefallener Stansen von 60 % beträgt dem Nomogramm folgend das Risiko für ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum und / oder eine Samenblasen-infiltration etwa 92 %.

## 4.6 Regressionsanalyse und Nomogrammerstellung signifikantes Downgrading

### Downgrading des Gleason-Scores im histopathologischen Präparat

Nach histopathologischer Aufarbeitung des Prostatapräparats zeigt sich in 235 Fällen (73,2 %) ein Downgrading des Gleason-Scores dahingehend, dass kein HGPCa (Gleason-Score  $\geq 4+4$ ) vorliegt, sondern ein günstigerer Differenzierungsgrad (Gleason-Score  $\leq 4+3$ ). Bei den übrigen 86 Patienten

(26,8 %) ist auch im endgültigen histopathologischen Befund ein HGPCa zu beschreiben.

### Signifikantes Downgrading des Gleason-Scores im histopathologischen Präparat

Ein signifikantes Downgrading im Sinne eines Gleason-Scores im endgültigen histopathologischen Ergebnis  $\leq 3+4$  zeigt sich bei 89 Patienten (27,7 %).

**Tabelle 11:** Vergleich von bioptisch gesichertem Gleason-Score (horizontal) und dem tatsächlichen histopathologischen Gleason-Score nach Prostatektomie (vertikal). Die oberhalb der grau markierten Kästchen aufgeführten Werte entsprechen einem Downgrading.

		Bioptischer Gleason-Score					Total
		4+4	4+5	5+3	5+4	5+5	
Pathologischer Gleason-Score	3+3	1	0	0	0	0	1
	3+4	69	12	5	1	0	87
	3+5	0	1	0	1	0	2
	4+3	102	35	0	8	2	147
	4+4	11	1	0	0	0	12
	4+5	13	21	2	12	4	52
	5+3	0	1	0	1	2	4
	5+4	1	4	0	6	4	15
	5+5	1	0	0	0	0	1
Total		198	75	7	29	12	321

#### 4.6.1 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse zur Vorhersage des signifikanten Downgradings mit führendem Gleason-3 Muster im histopathologischen Präparat zeigt sich, dass der PSA-Wert, der primäre Gleasonwert und der sekundäre Gleasonwert, der Tastbefund (DRE), der prozentuale Tumoranteil in den Stenzen und der prozentuale Anteil positiver Stenzen signifikant mit einem signifikanten Downgrading assoziiert sind. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

**Tabelle 12:** Univariate Analyse zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings

	p-Wert	OddsRatio	95%-Konfidenzintervall	AUC
Alter	0,22	1,03	0,98-1,07	0,55
PSA	< 0,005	0,94	0,9-0,97	0,64
DRE, kein Tastebefund Kein Tastbefund vs. Einseitiger Tastbefund Kein Tastbefund vs. Beidseitiger Tastbefund	0,01			0,58
	0,99	0,52	0,5-0,25	
	0,99	0,922	1,04-0,45	
Prostatavolumen Kat.	0,47	1,22	0,71-2,1	0,52
%-Anteil positiver Stanzen	0,04	0,98	0,97-1,0	0,58
%-Tumoranteil Stanzen	0,03	0,98	0,97-0,99	0,58
Primärer Gleasonwert	0,03	0,39	0,17-0,91	0,55
Sekundärer Gleasonwert	< 0,005	0,34	0,19-0,61	0,6

#### 4.6.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Regressionsanalyse sind der PSA-Wert, der Tastbefund, der primäre und der sekundäre Gleasonwert und der prozentuale Anteil positiver Stanzen signifikant zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings im histopathologischen Präparat.

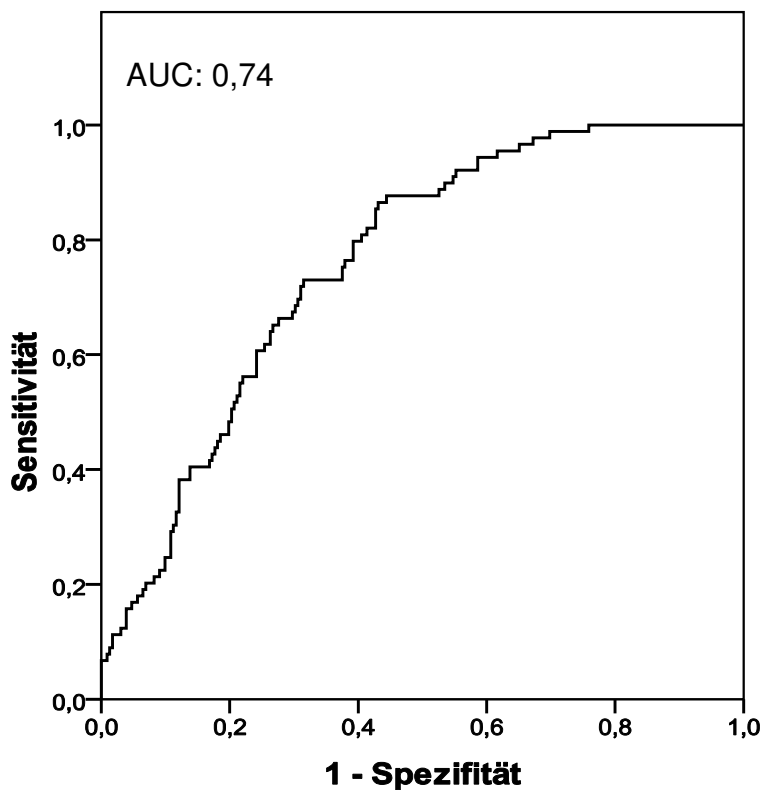
**Tabelle 13:** Parameter zur Vorhersage eines möglichen signifikanten Downgradings

	p-Wert	OddsRatio	95%-Konfidenzintervall	AUC
Alter	0,31	1,03	0,98 -1,08	0,74
PSA	<0,005	0,93	0,89 -0,97	
DRE	0,04	0,56	0,33 -0,94	
%-Anteil positiver Stenzen	0,02	1,02	1,003 -1,03	
%-Tumoranteil Stenzen	0,07	0,98	0,96 -1,00	
Primärer Gleasonwert	0,01	0,3	0,12 -0,76	
Sekundärer Gleasonwert	<0,005	0,26	0,13 -0,5	

#### 4.6.3 ROC-Kurve

Die nach Untersuchung der einzelnen Parameter in der multivariaten Analyse unkorrigierte Vorhersagegenauigkeit des multivariablen Modells liegt bei 0,74 (74 %) (siehe Abb. 15).

## ROC-Kurve

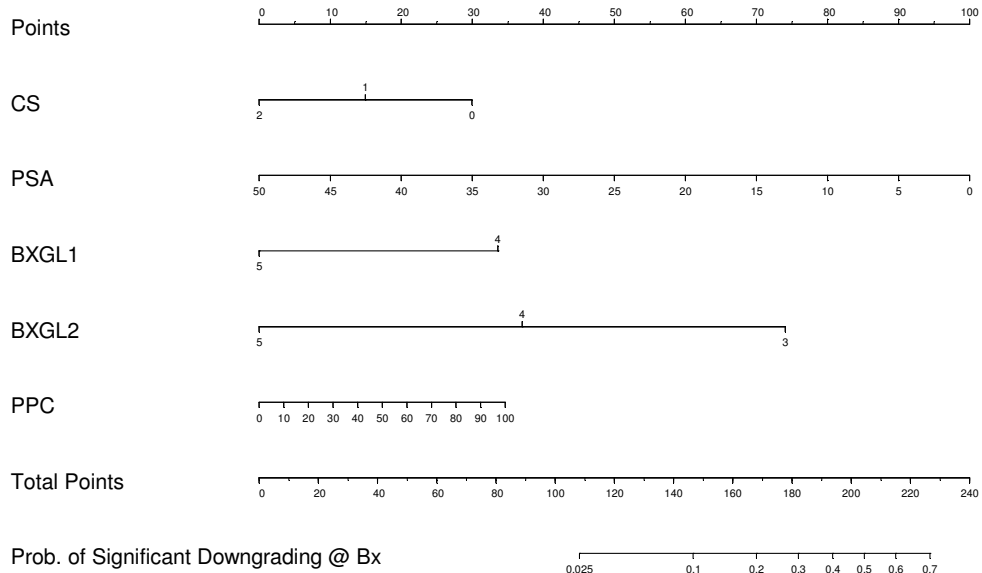


**Abbildung 15:** ROC-Kurve zur Vorhersagewahrscheinlichkeit eines signifikanten Downgradings, AUC 0,74.

### 4.6.4 Nomogramm und Kalibrierungskurve

#### **Nomogramm zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings**

Das Nomogramm zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings wurde entsprechend den Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse mit dem Tastbefund (DRE), dem PSA-Wert, dem primären und dem sekundären Gleasonwert in den Biopsien und dem prozentualen Tumoranteil in den Stanzen erstellt. Die durch Bootstrapping korrigierte Vorhersagewahrscheinlichkeit eines signifikanten Downgradings durch das Nomogramm liegt bei 71 %.

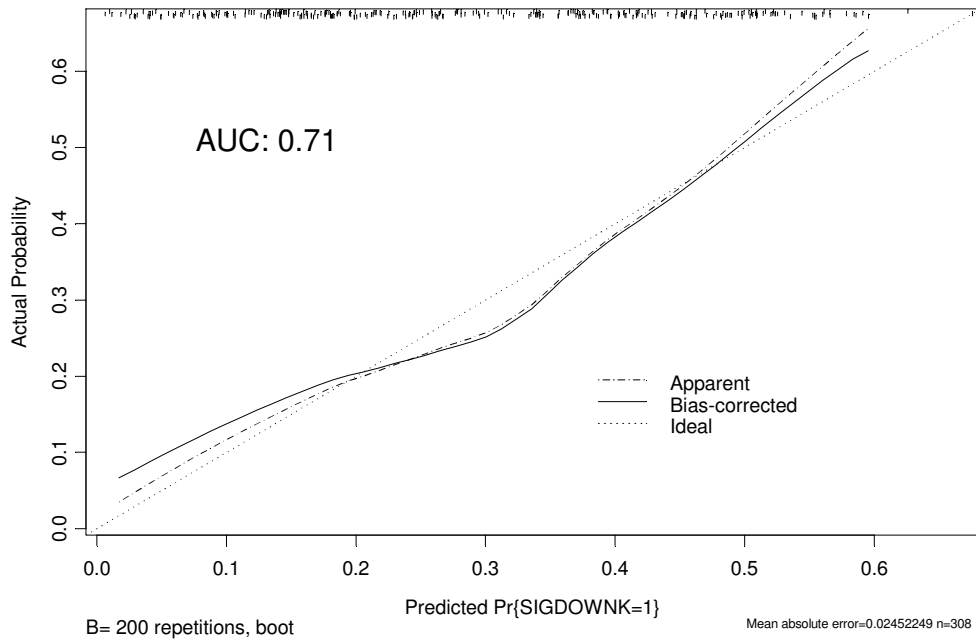


**Abbildung 16:** Nomogramm zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings. CS = Tastbefund, dabei 2 = beidseitiger Tastbefund, 1 = einseitiger Tastbefund, 0 = kein Tastbefund; PSA = Prostataspezifisches Antigen; BXGL1 = primärer / führender Gleasonwert in den Biopsien; BXGL2 = sekundärer Gleasonwert in den Biopsien, PPC = %-Anteil tumorbefallener Stenzen.

### Kalibrierungskurve des Nomogramms zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings

Die Kalibrierungskurve des Nomogramms ist neben einer idealen Geraden für die Vorhersage, welche im 45°-Winkel verläuft, aufgetragen. Je besser die Vorhersagegenauigkeit des Nomogramms ist, desto näher verläuft die Kalibrierungskurve an der idealen Geraden. Im unteren Bereich (Vorhersagewahrscheinlichkeit niedrig) tendiert das Nomogramm zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Risikos, während es im mittleren Bereich eher zu einer Überschätzung kommt. Im oberen Bereich (Vorhersagewahrscheinlichkeit hoch) zeigt sich dann erneut eine Unterschätzung (siehe Abb. 17).





**Abbildung 17:** Kalibrierungskurve des Nomogramms zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings.

## 5 Diskussion

Seit der Einführung neuer diagnostischer Maßnahmen zur Früherkennung wie Bestimmung des PSA-Wertes, verbesserter bildgebender Verfahren wie dem transrektalen Ultraschall, fortschrittlicher Biopsietechniken und schließlich statistisch erarbeiteter Nomogramme ist das Prostatakarzinom zu einer kalkulierbaren Erkrankung geworden. Bis zur Einführung dieser heute als Standarduntersuchungen geltenden Neuerungen wurde das Adenokarzinom der Prostata erst in vergleichsweise fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, der weitere Krankheitsverlauf galt dann als schwer einschätzbar. Ebenso wie die Methoden zur Früherkennung wurden in den letzten Jahrzehnten die Therapiemöglichkeiten stetig weiterentwickelt. Neben der Bestrahlung und der hormonellen Therapie haben besonders auch die operativen Techniken eine immense Veränderung erfahren. Nachdem die radikale Prostatektomie anfangs mit großem Blutverlust und hohen Inkontinenzraten und fast 100%iger Impotenz verbunden war, konnte durch eine kontinuierliche Verbesserung und Verfeinerung der Operationstechnik hin zu einer „Anatomischen Prostatektomie“ [68] diesen Problemen begegnet werden. So gilt die radikale retropubische Prostatektomie heute nach wie vor als Goldstandard der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms und wird zu dessen Therapie bei gegebener Indikation von allen Leitlinien der urologischen Gesellschaften weltweit empfohlen [40, 69]. In Abteilungen mit entsprechender operativer Erfahrung und geübten Operateuren ist die radikale Prostatektomie heute ein Routineeingriff geworden, welcher mit geringer Morbidität und einer entsprechend geringen Einschränkung der postoperativen Lebensqualität einhergeht, wie eine von Budäus et al. 2009 veröffentlichte Arbeit zeigt. Bei 1.150 Patienten, die alle in einer Klinik von erfahrenen Operateuren operiert wurden, wurden dabei perioperative Komplikationen und die mit der Operation verbundene Morbidität erfasst. Die mediane Operationsdauer liegt bei den untersuchten Patienten bei 165 Minuten, bei einem medianen Blutverlust von 580 ml. Die Bluttransfusionsrate liegt bei 4,3 %. Rektale, ureterale Verletzungen oder ein perioperativer Tod werden nicht beobachtet. Ein postoperatives Hämatom im kleinen Becken zeigen 5,3 % der Patienten, eine Lymphozele 7,5 %. Bei lediglich 1,3 % der Patienten ist

innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage eine tiefe Beinvenenthrombose zu diagnostizieren. [70]. Eine 2003 veröffentlichte Arbeit aus der gleichen Klinik von Augustin et al. beschreibt ähnliche Daten. Bei nur 4 % der insgesamt 1.243 Patienten werden perioperativ schwerere Komplikationen beobachtet. Intraoperativ zeigt sich in 0,7 % der Fälle eine schwere Komplikation, darunter 3 Rektumverletzungen (0,2 %) und 4 Ureterverletzungen (0,3 %). Bei einem Patienten (0,1 %) kommt es zu einer Verletzung des N. obturatorius. Eine postoperative tiefe Beinvenenthrombose wird bei nur einem Prozent der Patienten festgestellt [71].

Bei ansonsten gesunden Prostatakarzinompatienten können bei beidseitiger Nerverhaltung postoperative Kontinenzraten von über 92 % sowie Potenzraten von bis zu 96,5 % erreicht werden, und dies bei 5-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebensraten von bis zu 93 % [54]. Diese positiven Ergebnisse haben zu einer flächendeckenden Anerkennung der radikalen retropubischen Prostatektomie geführt.

Die von Patienten erwarteten guten funktionellen postoperativen Ergebnisse hinsichtlich der Erektionsfunktion können nur bei einer sorgfältigen Erhaltung der unmittelbar paraprostatisch verlaufenden Gefäß-Nerven-Stränge erreicht werden. Eine nerverhaltende radikale Prostatektomie wird insbesondere bei Patienten mit bioptischem HGPCa kontrovers diskutiert, bzw. es stellt sich die Frage, bei welchen Patienten, bis zu welchem Tumorstadium und unter welchen Sicherheitsaspekten die Nerverhaltung durchgeführt werden darf, ohne einen positiven Schnittrand zu riskieren, was zu einer Kompromittierung des onkologischen Ergebnisses führen kann. Der eindeutige Einfluss von Schonung des periprostatischen Gefäß-Nerven-Bündels auf die Erektionsfähigkeit gilt als bewiesen, dies bestätigen 2009 erneut sowohl Budäus et al. [70] als auch Briganti et al. [72]. Palisaar et al. zeigen für das pT2-Prostatakarzinom, dass eine nerverhaltende Operationstechnik keinen negativen Einfluss auf das Auftreten biochemischer Rezidive und damit das onkologische Ergebnis hat [73]. Bei einem HGPCa ist das Risiko für das Vorliegen eines pT3-Tumors jedoch erhöht, daher gilt es die Patienten zu identifizieren, bei denen trotz HGPCa ein pT2-Tumor vorliegt. Laut Angaben in der Literatur liegt bei etwa 40 % der Patienten mit HGPCa ein organbegrenzter

Tumor vor [66, 67]. Da aufgrund der immer weiter verbreiteten Früherkennungsuntersuchungen auch immer häufiger jüngere Männer betroffen sind, spielt die Erhaltung der Potenz eine umso größere Rolle.

Es existieren Nomogramme, mit deren Hilfe ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum vorhergesagt werden kann. Diese basieren allerdings auf Daten, die alle Risikogruppen des Prostatakarzinoms umfassen (Low Risk, Intermediate Risk, High Risk). Zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumors speziell in der Gruppe der Patienten mit HGPCa gibt es solch ein Nomogramm bei Durchsicht der entsprechenden Literatur bisher nicht. Für die Planung einer nerverhaltenden Operationstechnik kann eine mögliche Vorhersage einer Kapselperforation oder einer Samenblaseninfiltration von Bedeutung sein.

Ist man in der Lage diesen Anteil von bis zu 40 % pT2-Tumoren bei Patienten mit einem HGPCa in der Biopsie zu identifizieren? Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass die präoperativ bestimmten Parameter wie der PSA-Wert, der Tastbefund, Biopsieresultate in Form des prozentualen Tumoranteils an den Prostatastanzen, der Anteil positiver Stenzen sowie der Gleason-Score in der uni- und multivariaten Analyse invers mit einem pT2-Tumor assoziiert sind und somit Prädiktoren zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumors darstellen. Durch Kombination dieser Parameter konnte ein Nomogramm erstellt werden, das es ermöglicht ein kapselperforierendes und / oder samenblasen-infiltrierendes Karzinom zu prognostizieren. Das hier für Patienten mit einem HGPCa entwickelte und intern validierte Nomogramm zur Vorhersage eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms im histopathologischen Präparat zeigt eine Vorhersagegenauigkeit von 83 %. Durch Anwendung der oben aufgeführten präoperativ erhobenen Parameter in diesem Nomogramm kann dem beratenden Arzt und den Patienten mit stanzbioptisch gesichertem HGPCa eine Beratungs- bzw. Entscheidungshilfe im Vorfeld einer Therapie gegeben werden. Durch dieses Nomogramm können Patienten identifiziert werden, bei denen trotz bioptisch gesichertem HGPCa der Versuch einer Nerverhaltung im Rahmen der radikalen Prostatektomie unternommen werden könnte. Seitengetrennt kann dabei entschieden werden, ob eine ein- bzw. beidseitige

Nerverhaltung überhaupt in Betracht zu ziehen wäre, oder ob eine nerverhaltende Operationstechnik das onkologische Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit kompromittieren würde. Man könnte beispielsweise einen Grenzwert bei einer Wahrscheinlichkeit für einen organüberschreitenden Tumor von 30 % ansetzen. Dies könnte bedeuten, dass man bei den Patienten, die für die jeweilige Prostatahälfte eine Wahrscheinlichkeit  $< 30\%$  für eine Organüberschreitung des Tumors durch das entsprechende Nomogramm aufweisen, eine Nerverhaltung auf der jeweiligen Seite in Betracht ziehen würde. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass dieser Grenzwert willkürlich festgesetzt ist, um eine mögliche Anwendbarkeit zu demonstrieren. Die durch das Nomogramm gewonnene Information kann dann in eine präoperative Beratung des Patienten einfließen. Dadurch können auch diejenigen Männer im Vorfeld einer Operation identifiziert werden, bei denen eine nerverhaltende Operationstechnik aufgrund eines zu hohen Risikos für eine Organüberschreitung nicht in Betracht kommt. Auch diese Patienten könnten bereits im Vorfeld einer Operation darüber informiert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Nomogramm eine Vorhersagegenauigkeit von 83 % hat, also keine hundertprozentige Einschätzung möglich ist. Demzufolge liegt in 17 % der Fälle eine Fehleinschätzung durch das Nomogramm vor. Daher muss bei den Patienten, die für eine nerverhaltende Operation in Betracht zu ziehen sind, intraoperativ die Möglichkeit der Nervschonung mittels Schnellschnittuntersuchungen überprüft werden. Die Ergebnisse der Schnellschnitte sind dann maßgeblich für die Entscheidung, ob ein Gefäß-Nerven-Bündel reseziert werden muss oder belassen werden kann. Die Anwendung des Nomogramms kann auch aus ökonomischer Sicht sehr sinnvoll sein. Denn bei den Patienten, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen organüberschreitenden Tumor vorhergesagt wird, könnte auf eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung hinsichtlich der Nerverhaltung verzichtet werden. Dies kann zum einen Zeitersparnis, zum anderen aber natürlich auch eine Kostenersparnis mit sich bringen.

Zur Verbesserung einer präoperativen Therapieplanung werden auch alternativ zur nomographischen Vorhersage bildgebende Verfahren angewandt. Speziell bei der Frage des Prostatarandes bei nicht eindeutig organüberschreitenden Karzinomen gibt es aktuell jedoch noch keine

etablierten Verfahren. Ein neueres bildgebendes Verfahren könnte jedoch speziell bei der Frage einer möglichen Nerverhaltung bedeutsam sein, zumindest in Kombination oder ergänzend im Nomogramm. Dieses vielversprechende Verfahren ist Histoscanning. Histoscanning ist eine Methode, die computerunterstützt die Rohdaten einer konventionellen rektalen Ultraschalluntersuchung auswertet. Hierdurch soll eine genauere und verbesserte Unterscheidung, Visualisierung und Größenbestimmung von verändertem Prostatagewebe vor allem bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom möglich sein. Aus den Rohdaten des Ultraschalls werden in einem diagnostisch aufwendigen Verfahren tumorsuspekte Veränderungen des Gewebes farblich markiert darstellbar. Der Untersucher wertet jedes Schnittbild der etwa 30 einzelnen Schnittbilder aus. Dadurch soll es möglich sein, eine genaue Aussage über Größe und Lokalisation sowie eventueller Organüberschreitung des Tumors zu treffen. Mit dieser Methode war es in einer prospektiven Studie von Spethmann et al. [74] möglich, mit einer Genauigkeit von etwa 95 % vorherzusagen, dass kein Tumor im Randbereich der Prostata vorhanden ist, dort wo auch die intraoperativen Schnellschnittproben gewonnen werden. Sollten sich diese zunächst vielversprechenden Resultate dieses bildgebenden Verfahrens bestätigen lassen, so könnten auch die präoperativen Befunde dieser Untersuchung eventuell das Nomogramm in seiner Vorhersagegenauigkeit verbessern. Allerdings bleiben noch weitere Auswertungen dieses Verfahrens abzuwarten, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt Histoscanning kein routinemäßiges diagnostisches Verfahren darstellt und somit aktuell noch keinen, das Nomogramm sinnvoll ergänzenden Parameter darstellt.

Das präoperative Staging des Prostatakarzinoms ist zum einen wichtig für mögliche therapeutische Maßnahmen beispielsweise bezüglich einer Nerverhaltung. Zum anderen hat die Frage nach dem Outcome der HGPCa-Patienten einen wichtigen Stellenwert, besonders auch die Frage berücksichtigend, ob sich ein organbegrenztes Tumorwachstum oder auch ein Downgrading begünstigend auf das Outcome auswirkt. Eine französische Arbeit aus 2008 [75] untersuchte das Outcome von Patienten mit einem histopathologischen Gleason-Score  $\geq 8$  im Prostatektomiepräparat. Ein pT2 Stadium hatten 24 %, 29 % ein pT3a und 27 % ein pT3b sowie 20 % ein pT4

Stadium. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben war erwartungsgemäß am besten in der Gruppe der organbegrenzten Tumore mit 73 % und betrug 30 % bei pT3b-Tumoren. Tumoren mit aggressiven Tumoranteilen und organüberschreitendem Wachstum haben dementsprechend und bekanntermaßen eine schlechtere Prognose [45]. Diese Angaben bezüglich einer Organbegrenzung des Tumors nach histopathologischer Aufarbeitung decken sich in etwa mit den Ergebnissen dieser Doktorarbeit. Hier kann sogar ein Anteil an pT2-Tumoren von 38 % festgestellt werden. Zudem liegt der Anteil eines zumindest einseitig organbegrenzten Karzinomwachstums bei den pT3-Tumoren bei 35 %. Bei Betrachtung der einzelnen Prostatahälften zeigt sich in 55,6 % der insgesamt 642 Prostatahälften kein organüberschreitendes Tumorwachstum (kein extrakapsuläres Wachstum und / oder keine Samenblaseninfiltration), so dass auf der jeweiligen Seite durch Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündels kein erhöhtes Risiko für einen positiven Absetzungsrand besteht. Mit dem Anteil von 38 % an beidseitig organbegrenzten Prostatakarzinomen (pT2) decken sich die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse mit der aktuellen Literatur. Entsprechend findet sich in zwei Untersuchungen von Patienten mit einem HGPCa nach Prostatektomie bei 36 % (Loeb et al. [66]) und 41 % (Bastian et al. [67]) ein pT2-Tumor. In derselben Arbeit von Bastian et al. wird für die Patienten mit HGPCa mit organbegrenztem Tumor und negativem chirurgischem Absetzungsrand ein 5-Jahres bzw. 10-Jahres biochemisch-rezidivfreies Überleben von 79 % bzw. 50 % angegeben, verglichen mit 40 % bzw. 27 % für die gesamte Patientenkohorte. Dies zeigte einen signifikanten Vorteil bei Patienten mit auf die Kapsel beschränkter Tumorausdehnung. Bei diesen Männern würde auch eine nerverhaltende Operationstechnik das onkologische Outcome nicht verschlechtern.

Eine Arbeit von Mian et al. aus 2002 [76] untersuchte das Outcome von 188 Patienten mit einem bioptischen HGPCa mit einer Gleason-Summe  $\geq 8$  die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Das mediane Follow-Up der Patienten liegt bei 5 Jahren. Von diesen operierten Patienten haben 31 % der Patienten ein organbegrenzt Karzinom mit negativem Absetzungsrand, 57 % weisen insgesamt einen tumorfreien chirurgischen Absetzungsrand auf. Ein organüberschreitendes Wachstum mit positivem Schnittrand zeigen

9 % der Patienten, bei 21 % liegt eine Infiltration der Samenblasen vor. Insgesamt liegt das 5-Jahres bzw. das 7-Jahres rezidivfreie Überleben bei 71 % respektive 55%. Die Arbeit zeigt, dass etwa 1/3 der untersuchten Patienten mit HGPCa einen beidseitig organbegrenzten Tumor aufweisen und mehr als die Hälfte der Patienten nach 7 Jahren kein biochemisches Rezidiv zeigt, trotz eines HGPCa in den Biopsien. Hurwitz, D`Amico et al. [77] haben 168 Patienten mit HGPCa retrospektiv untersucht. Dabei zeigt sich bei den Patienten mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml und einem %-Anteil positiver Stenzen < 50 % ein signifikant besseres biochemisch rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren von 67 %, verglichen mit 23 % insgesamt. Diese Daten der aufgeführten Arbeiten zeigen, dass die bei uns als signifikante Prediktoren eines organüberschreitenden Tumors identifizierten Parameter auch das Risiko eines Rezidivs einschätzen lassen. Demzufolge haben die Patienten, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein organbegrenzter Tumor vorliegt, der es erlauben würde, eine Schonung der Gefäß-Nerven-Stränge durchzuführen, auch ein niedrigeres Risiko dafür, ein biochemisches Rezidiv zu bekommen. Eine nervschonende Operation wäre in dieser Situation also möglich, ohne das onkologische Outcome in großem Maße zu kompromittieren. Diese Patienten gilt es herauszufiltern, um möglichst eine Übertherapie im Sinne des Verlustes funktioneller Strukturen wie des neurovaskulären Bündels zu vermeiden.

Grossfeld et al. [78] haben in einer 2005 im Journal of Urology veröffentlichten Arbeit präoperative Parameter hinsichtlich ihrer Assoziation mit einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie untersucht. Dabei zeigen sich teilweise die auch hier zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumors indentifizierten Parameter wie der präinterventionelle PSA-Wert, der bioptische Gleason-Score und der %-Anteil positiver Stenzen als signifikante Vorhersageparameter eines Rezidivs. Bei einem medianen Follow-Up von 3,1 Jahren wird bei insgesamt 32 % der Patienten ein rezidivfreies Überleben beobachtet. Insgesamt wurden 547 Patienten retrospektiv untersucht. Bei den Patienten, die bei Diagnosestellung einen PSA-Wert unter 10ng/ml aufweisen, zeigt sich nach 5 Jahren mit 47 % eine signifikant höhere Rate biochemisch rezidivfreien Überlebens, im Gegensatz zu 19 % bei den Patienten, die einen PSA-Wert > 10 ng/ml



aufweisen. Um bei dem im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchten Patientenkollektiv die Outcome-Daten der anderen Arbeiten zu bestätigen, müsste in einem nächsten Schritt das Follow-Up der Patienten ausgewertet werden, sobald ein ausreichender Nachbeobachtungszeitraum erreicht ist.

Bei der prätherapeutischen Einschätzung des Prostatakarzinoms insbesondere bei HGPCa hat, wie die Literatur zeigt, auch die Einschätzung eines möglichen Downgradings einen wichtigen Stellenwert. Neben der Beurteilung des lokalen Stagings hat auch das Grading des Prostatakarzinoms Einfluss auf die Therapieentscheidung. Eine Arbeit von Donohue et al. [3] aus 2006 zeigt, dass Patienten mit in der Biopsie nachgewiesenem HGPCa im endgültigen histopathologischen Ergebnis des Prostatektomiepräparates in 45 % ein Downgrading des Gleason-Scores, das heißt einen günstigeren Gleason-Grad im Prostatektomiepräparat gegenüber der Biopsie, aufweisen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen dieser Doktorarbeit; hier zeigt sich in 73 % der Fälle ein Downgrading (z.B. ein Gleason-Score 4+3 in der endgültigen Histologie bei bioptischem Gleason-4+4-Tumor) und in 28 % der Fälle ein signifikantes Downgrading (z.B. ein Gleason-Score 3+4 in der endgültigen Histologie bei bioptischem Gleason-4+4-Tumor). In einem Großteil der Angaben zum bioptischen Gleason-Score wird die tatsächliche Tumordifferenzierung somit überschätzt. Prognostisch bedeutender für die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs ist der endgültige Gleason-Score im histopathologischen Prostatapräparat, auch wenn das bioptische Ergebnis des Gleason-Scores einen prognostischen Co-Faktor darstellen kann [79]. Vor allem die Vorhersage eines möglichen signifikanten Downgradings im endgültigen histopathologischen Präparat bei zuvor stanzbioptisch gesichertem HGPCa hin zu einem Gleason-Score  $\leq 3+4$  kann in der klinischen Praxis einen wichtigen Stellenwert z.B. bei der Therapieplanung einnehmen. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Downgradings wäre dementsprechend auch das Risiko für das Vorliegen eines aggressiveren, kapselüberschreitenden Tumors geringer. In Zusammenschau mit dem Nomogramm zur Vorhersage eines organüberschreitenden Tumorwachstums könnte man eine gute Planung zur Erhaltung funktioneller Strukturen präoperativ durchführen. Daneben könnten auch strahlentherapeutische Optionen besser geplant werden.

In der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse dieser Doktorarbeit zeigt sich, dass ein niedriger PSA-Wert, ein unauffälliger Tastbefund, ein niedriger prozentualer Anteil positiver Stanzungen sowie der primäre und der sekundäre Gleasonwert signifikante Parameter zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings darstellen. Kombiniert man die genannten Risikoparameter in ein Regressionskoeffizient-basiertes Nomogramm, so lässt sich ein signifikantes Downgrading in 28 % der Fälle mit einer Genauigkeit von 71 % vorhersagen.

In einer 2009 im BJUI veröffentlichten Arbeit aus Cleveland von Moussa A., Klein E. et al. [80] werden retrospektiv Daten von Patienten untersucht, die zwischen 2000 und 2007 bei stanzbiologisch gesichertem Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden. Diese Studie untersucht neben möglichen Prediktoren für ein Downgrading auch Prediktoren für ein mögliches Upgrading. Ein großes Prostatavolumen und ein niedriger prozentualer Tumoranteil in den Prostatastanzen sind dort signifikante Prediktoren für ein Downgrading. Beide Parameter zeigen sich in dieser Doktorarbeit nicht als signifikant mit einem signifikanten Downgrading assoziiert. Moussa et al. beschreiben in der Gruppe der High Risk Karzinome ein Downgrading von 44 %. Die bereits weiter oben erwähnte Arbeit von Grossfeld et al. zeigt ein Downgrading bei 38 % der Patienten [78]. Betrachtet man zum Vergleich die 73 % der Patienten mit Downgrading aus dieser Doktorarbeit mit den 45 % von Donohue et al. und den 44 % von Moussa et al., so zeigt sich doch ein deutlicher höherer Anteil an Patienten mit Downgrading. Die Abweichung zwischen den Ergebnissen letzterer Arbeiten und den Daten dieser Doktorarbeit kann darin liegen, dass sich die Klassifikationskriterien des Gleason-Scores 2005 geändert haben [36]. So werden Biopsien seit der Modifikation des Gleason-Scores beispielweise bei einem Gleason-4-Anteil von 98 % und einem Gleason-3-Anteil von 2 % nicht mehr, wie dies zuvor der Fall war, als Gleason-Score 4+3 eingestuft, sondern als Gleason-Score 4+4 [36]. Dies soll einem überwiegend aggressiveren Gleason-Muster besser gerecht werden, führt folgerichtig aber auch dazu, dass mehr Patienten über eine Prostatabiopsie mit einem HGPCa diagnostiziert werden. In der hier vorliegenden Arbeit werden Patienten aus dem Zeitraum von 2004 bis 2009 betrachtet, die Arbeit von Donohue et al.

beispielsweise umfasst Patienten von 1983 bis 2004. Die in der Zwischenzeit stattgefundenene Modifikation der Gleason-Klassifikation kann Einfluss darauf genommen haben, dass in unserem Patientenkollektiv mehr Patienten mit einem Gleason-Score 4+4 diagnostiziert wurden, die nach vorheriger Klassifikation noch einen Gleason-Score von 4+3 aufgewiesen hätten, was dementsprechend zu einem größeren Anteil an Patienten geführt hat, die potenziell ein Downgrading aufweisen könnten.

Wenn man die Daten der Patienten mit beobachtetem Downgrading betrachtet, stellt sich die Frage, welchen prognostischen Wert ein zu erwartendes und beobachtetes Downgrading für den Patienten hat. In der Literatur finden sich Arbeiten, die den prognostischen Vorteil hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei Downgrading aufzeigen. Bezüglich eines Downgradings wird in der Arbeit von Bastian et al. [67] ein Anteil von 34 % angegeben. Das 5-Jahres bzw. 10-Jahres biochemisch rezidivfreie Überleben dieser Patienten wird mit 62 % bzw. 38 % angegeben. Donohue et al. [3] zeigten insgesamt ein 5-Jahres bzw. 10-Jahres biochemisch rezidivfreies Überleben von 51 % bzw. 39 % bei Patienten mit stanzbiopischem HGPCa-Nachweis. Bei den Patienten, die ein Downgrading aufweisen, liegt der Anteil des 10-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens mit 56 % signifikant höher, verglichen mit 27 % bei den Patienten, die auch im histopathologischen Präparat einen Gleason-Score  $\geq 8$  aufweisen. Dies zeigt die prognostische Bedeutung eines Downgradings. Manoharan et al. [81] haben bei einem medianen Follow-up von 49 Monaten bei 79 Patienten mit HGPCa einen Anteil der Patienten mit zu diesem Zeitpunkt bestehender Rezidivfreiheit von 62 % gezeigt. Allerdings war der Grenzwert eines PSA-Rezidivs in dieser Arbeit bei einem PSA-Wert von 0,4 ng/ml angesetzt, anders als dies beispielsweise bei den EAU-Leitlinien der Fall ist [40]. Ein präoperativer PSA-Wert  $> 20$  ng/ml wird bei Manoharan et al. als ein signifikanter Prediktor eines Rezidivs beschrieben. Zudem wird ein Downgrading in 31 % der Fälle beobachtet.

In welchen Situationen kann die Erwartung eines signifikanten Downgradings in der täglichen Praxis bedeutsam sein? Das Nomogramm zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings kann im klinischen Alltag bei der

Patientenberatung bezüglich der potenziellen Therapieoptionen verwendet werden. Durch Anwendung des Nomogramms zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings könnte sich die prätherapeutische Einstufung eines Patienten in die Risikogruppen (low, intermediate und high) verändern, da der Gleason-Score maßgeblich zur Einstufung in die klinische Risikoklassifizierung nach D`Amico herangezogen wird, und sich damit auch die Zahl der in Frage kommenden Therapieoptionen erweitern. Hat zum Beispiel ein Patient bei einem PSA-Wert von 6 ng/ml und einem unauffälligen Tastbefund einen Gleason-Score von 4+4 in den Prostatabiopsien, so würde dieser Patient entsprechend der Risikoklassifikation nach D`Amico in die Gruppe der High Risk Karzinome eingestuft werden. Sollte sich durch das Nomogramm nun mit hoher Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Downgrading vorhersagen lassen, so kämen für diesen Patienten eventuell auch andere Therapieoptionen in Betracht, als dies bei einer Einstufung in die High Risk Gruppe der Fall wäre. In einem solchen Fall würde dann ein intermediäres Risiko für eine Progression nach Lokalthherapie nach D`Amico-Kriterien [50] vorliegen. Durch ein signifikantes Downgrading hin zu einem Gleason-Score von 3+4 wäre dann beispielsweise auch eine LDR-Brachytherapie (Seed-Implantation) bei vorliegender Grenzindikation in Betracht zu ziehen, eine strahlentherapeutische Option, die aufgrund zu geringer biologischer Strahlenintensität bei High Risk Karzinomen nicht möglich ist [82].

Ein weiteres Beispiel für die klinische Anwendung dieses Nomogramms wäre die Planung einer perkutanen Radiatio mit oder ohne begleitende Langzeithormontherapie. Bei Patienten mit HGPCa hat sich ein Vorteil in der strahlentherapeutischen Behandlung mit begleitender Hormontherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie gezeigt. In einer Phase-III-Studie mit einem mittleren Follow-Up-Zeitraum von 9,7 Jahren wurde eine niedrigere karzinomspezifische Mortalität bei begleitender antihormoneller Therapie / Orchiektomie von 43 % gegenüber 64 % bei alleiniger Strahlentherapie beobachtet [83]. Daher wird in den S3-Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms bei Tumoren mit hohem Progressionsrisiko eine perkutane Radiatio mit Langzeithormontherapie über mindestens 2 Jahre empfohlen [84]. In dieser Gruppe der High Risk Karzinome könnte dieses Nomogramm eine Entscheidungshilfe darstellen, da bei der Strahlentherapie anders als bei der

Prostatektomie lediglich die Prostatastanzbiopsien histologisch zur Beurteilung des Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos zur Verfügung stehen. Wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Downgrading hin zu einem führenden Gleason-3-Muster durch das Nomogramm zu erwarten wäre, so könnte dies die Therapieentscheidung im Einzelfall beeinflussen. Beispielsweise könnte in solchen Fällen auf eine zusätzliche antihormonelle Therapie neben einer perkutanen Radiatio verzichtet werden. Gerade bei älteren, kardiovaskulär oder endokrinologisch komorbiden Patienten könnte sich dies positiv auswirken, wenn auf die begleitende antihormonelle Therapie mit den spezifischen Nebenwirkungen verzichtet werden könnte.

Die Arbeit von Donohue et al. [3] zeigt einen Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen von 20 %, dies deckt sich ungefähr mit den 18,6 % dieser Doktorarbeit. Es liegen also bei etwa einem Fünftel der Patienten zum Zeitpunkt der Operation bereits nachweisbare lymphogene Metastasen vor. Solche Patienten sind sicherlich nicht diejenigen, bei denen eine nervschonende Operation durchgeführt werden sollte, oder bei denen auf eine begleitende Hormontherapie neben einer Bestrahlung verzichtet werden sollte. Es gilt also diejenigen herauszufiltern, bei denen aufgrund eines organbegrenzten Tumors und / oder eines Downgradings die Wahrscheinlichkeit eines langjährigen biochemisch rezidivfreien Verlaufs hoch ist.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Werte für das Downgrading und einen organbegrenzten Tumor liegen in etwa in den Bereichen, die in der Literatur beschrieben sind. Beim Downgrading ist der Anteil der Patienten höher als in der Literatur beschrieben. Ein Grund hierfür könnte wie oben beschrieben die Modifikation des Gleason-Scores sein. Zum anderen können auch interpersonelle Unterschiede bezüglich des Pathologen ursächlich sein. Die beiden entwickelten Nomogramme können in der prätherapeutischen Entscheidungsfindung wichtige Hilfestellungen bieten, um Patienten noch besser zu beraten und dann einer geeigneten Therapieform zuzuführen. In entsprechenden Fällen können eine Übertherapie und die damit verbundenen Folgen vermieden werden. Die Anwendung ist mit geringem zeitlichen und nahezu keinem finanziellen Aufwand verbunden und somit nahezu ubiquitär

möglich. In einem nächsten Schritt nach hier erfolgter interner Validierung des Nomogramms sollte eine externe Validierung des Nomogramms erfolgen. Zum anderen wird das Follow-Up der hier untersuchten Patienten zu erfassen sein.

## 6 Zusammenfassung

Bei High-Grade Prostatakarzinomen mit einem bioptisch gesicherten Gleason-Score  $\geq 4+4$  besteht ein erhöhtes Risiko für ein organüberschreitendes Tumorwachstum mit Kapselperforation und / oder Infiltration der Samenblasen. Eine aufgrund dessen angewandte nicht nerverhaltende Operationstechnik würde in vielen Fällen eine Übertherapie mit Verlust der Erektionsfähigkeit bedeuten. Die in dieser Arbeit vorliegenden Daten zeigen, dass jedoch bei 38 % ein pT2-Stadium vorliegt, 35 % zeigen trotz eines pT3-Stadiums eine zumindest einseitige Organbegrenzung. Insgesamt findet sich bei 55 % der Prostatahälften eine Organbegrenzung des Tumors. Lediglich bei 27 % der Patienten liegt bilateral und bei 35 % unilateral ein organüberschreitender Tumor vor. Um bei betroffenen HGPCa-Patienten präoperativ eine Vorhersage machen zu können, ob zumindest einseitig eine nerverhaltende Operationstechnik bei zumindest einseitig organbegrenzter Tumorausdehnung möglich ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Werkzeug in Form eines Nomogramms entwickelt, mit dem man mit einer Vorhersagegenauigkeit von 83 % einen kapselüberschreitenden und / oder Samenblasen infiltrierenden Tumor prognostizieren kann. Dabei waren in univariater Analyse als auch in multivariater Analyse das präoperativ erhobene klinische Stadium, der PSA-Wert, der Biopsie-Gleason-Score, der prozentuale Anteil positiver Stenzen in den Biopsien und der prozentuale Tumoranteil in den Stenzen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Die klinische Anwendung beruht auf der Identifizierung der Patienten, die potenziell einer nervschonenden Operation zugeführt werden könnten bzw. derer, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ein organüberschreitendes Tumorwachstum zu hoch ist. Dies kann in der Patientenberatung genutzt werden. Intraoperativ sollte die nervschonende Technik durch intraoperative Schnellschnittuntersuchungen überprüft werden.

Des Weiteren zeigt sich in der Literatur, dass in vielen Fällen ein Downgrading des Gleason-Scores zu beobachten ist. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv ist ein Downgrading in 73 % der Fälle zu beschreiben, ein signifikantes Downgrading wird bei 28 % der Patienten beobachtet. Um

vorhersagen zu können, bei welchen Patienten dies der Fall sein kann, ist ebenfalls ein Nomogramm zur Vorhersage eines signifikanten Downgradings erarbeitet worden. Mit diesem Nomogramm ist es möglich, mit einer Genauigkeit von 71 % einen prognostisch günstigeren Gleason-Score im endgültigen histopathologischen Präparat vorherzusagen.

Die entwickelten Nomogramme können im klinischen Alltag präoperative Hilfestellungen bieten, um unnötige funktionell einschränkende Therapieentscheidungen zu vermeiden, wie dies beispielsweise bei der Planung einer nervschonenden radikalen Prostatektomie oder im Rahmen der Planung strahlentherapeutischer Therapiekonzepte der Fall ist.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. A Cancer Journal for Clinicians, 2006. **56**(2): p. 106-30.
2. *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 6. überarbeitete Auflage. 2008: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
3. Donohue J.F. et al., *Poorly Differentiated Prostate Cancer Treated With Radical Prostatectomy: Long-Term Outcome and Incidence of Pathological Downgrading*, J Urol, 2006. **176** p. 991-995.
4. Sakr, W.A., et al., *High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases*. In Vivo, 1994. **8**(3): p. 439-43.
5. Postma, R. and F.H. Schroder, *Screening for prostate cancer*. Eur J Cancer, 2005. **41**(6): p. 825-33.
6. Jemal, A., et al., *Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(3): p. 590-5.
7. Jemal, A., et al., *Cancer Statistics, 2008*. A Cancer Journal for Clinicians, 2008. **58**(2): p. 71-96.
8. Hsing, A.W. and G.W. Comstock, *Serological precursors of cancer: serum hormones and risk of subsequent prostate cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993. **2**(1): p. 27-32.
9. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer*. Prostate, 1995. **27**(1): p. 25-31.

10. Comstock, G.W., G.B. Gordon, and A.W. Hsing, *The relationship of serum dehydroepiandrosterone and its sulfate to subsequent cancer of the prostate*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1993. **2**(3): p. 219-21.
11. Gann, P.H., et al., *Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(16): p. 1118-26.
12. Hayes, R.B., et al., *Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer*. *Int J Cancer*, 1995. **60**(3): p. 361-4.
13. Whittemore, A.S., et al., *Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada*. *Am J Epidemiol*, 1995. **141**(8): p. 732-40.
14. Steinberg, G.D., et al., *Family history and the risk of prostate cancer*. *Prostate*, 1990. **17**(4): p. 337-47.
15. Armstrong, B. and R. Doll, *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices*. *Int J Cancer*, 1975. **15**(4): p. 617-31.
16. Rose, D.P., A.P. Boyar, and E.L. Wynder, *International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption*. *Cancer*, 1986. **58**(11): p. 2363-71.
17. Kushi, L. and E. Giovannucci, *Dietary fat and cancer*. *Am J Med*, 2002. **113** Suppl 9B: p. 63-70.
18. Kolonel, L.N., et al., *Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. **9**(8): p. 795-804.
19. Morrissey, C. and R.W. Watson, *Phytoestrogens and prostate cancer*. *Curr Drug Targets*, 2003. **4**(3): p. 231-41.

20. Jemal, A., et al., *Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States*. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2005. **14**(3): p. 590-595.
21. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
22. Gann, P.H., C.H. Hennekens, and M.J. Stampfer, *A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer*. *JAMA*, 1995. **273**(4): p. 289-94.
23. Schroder, F.H., et al., *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam*. *Eur Urol*, 1999. **35**(5-6): p. 539-43.
24. Andriole, G.L. and W.J. Catalona, *Prostate carcinoma*. *Annu Rev Med*, 1994. **45**: p. 351-9.
25. Cooner, W.H., et al., *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen*. *J Urol*, 1990. **143**(6): p. 1146-52; discussion 1152-4.
26. Ellis, W.J., et al., *Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*. *J Urol*, 1994. **152**(5 Pt 1): p. 1520-5.
27. Hammerer, P. and H. Huland, *Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation*. *J Urol*, 1994. **151**(1): p. 99-102.
28. Catalona, W.J., et al., *Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening*. *JAMA*, 1993. **270**(8): p. 948-54.

29. Chodak, G.W. and H.W. Schoenberg, *Early detection of prostate cancer by routine screening*. JAMA, 1984. **252**(23): p. 3261-4.
30. Shinohara, K., Wheeler, T.M., Scardino, P.T., *The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations*. J Urol, 1989: p. 142: 76-82.
31. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 71-4; discussion 74-5.
32. Chun, F.K., et al., *Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram*. Eur Urol, 2007. **52**(2): p. 436-45.
33. Palisaar, J., et al., *[Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results, and complications]*. Urologe A, 2003. **42**(9): p. 1188-95.
34. Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series*. Eur Urol, 2006. **50**(3): p. 498-505.
35. Gleason, D., *Classification of prostatic carcinoma*. Cancer Chemother. Rep, 1966. **50**: p. 125-128.
36. Epstein, J.I., et al., *Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists*. Advances in Anatomic Pathology, 2006. **13**(1): p. 57-59.
37. Fleming, I., Cooper, J., and Henson, D., *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1997.

38. Salomon, G., et al., *Evaluation of Prostate Cancer Detection with Ultrasound Real-Time Elastography: A Comparison with Step Section Pathological Analysis after Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2008. **54**(6): p. 1354-1362.
39. Wolf, J.S., Jr., et al., *The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy*. J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 993-9.
40. Heidenreich, A., et al., *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 68-80.
41. Hersh, M.R., E.L. Knapp, and J. Choi, *Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate*. Cancer Control, 2004. **11**(6): p. 5.
42. Hricak, H., *New horizons in genitourinary oncologic imaging*. Abdominal Imaging, 2006. **31**(2): p. 182-187.
43. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. **49**(1): p. 38-48.
44. Deming, C.L., *A new operating table for perineal prostatic surgery*. J Urol, 1951. **65**(3): p. 490-3.
45. Albertsen, P.C., et al., *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 975-80.
46. Briganti, 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, 2006. **98**(4): p. 788-793.

47. Ghavamian, R., et al., *Radical retropubic Prostatectomy plus Orchiectomy versus Orchiectomy alone for pTxN+ Prostate Cancer: A Matched Comparison*. J Urol, 1999. **161**(4): p. 1223-1228.
48. Bader, P., et al., *Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?* J Urol, 2002. **168**(2): p. 514-8; discussion 518.
49. Bhatta-Dhar, N., et al., *No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(3): p. 528-31.
50. D'Amico AV, W.R., Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, and R.A. Tomaszewski JE, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. , *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
51. Walsh, P.C., H. Lepor, and J.C. Eggleston, *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. Prostate, 1983. **4**(5): p. 473-85.
52. Gerber, G.S., et al., *Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1996. **276**(8): p. 615-9.
53. Bigg, S.W., L.R. Kavoussi, and W.J. Catalona, *Role of nerve-sparing radical prostatectomy for clinical stage B2 prostate cancer*. J Urol, 1990. **144**(6): p. 1420-4.
54. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. **49**(1): p. 38-48.
55. Noldus, J., et al., *[Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Results of a patient survey]*. Urologe A, 2001. **40**(2): p. 102-6.

56. Catalona, W.J., et al., *Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 433-8.
57. Chun, F.K., et al., *Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients*. BJU Int, 2006. **98**(6): p. 1204-9.
58. Michl, U., et al., *[Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy]*. Urologe A, 2003. **42**(9): p. 1196-202.
59. Freedland, S.J., et al., *Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 2142-6.
60. Ohori, M., et al., *Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J Urol, 1995. **154**(5): p. 1818-24.
61. Partin, A.W., 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, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
62. Graefen, M., et al., *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol, 2001. **165**(3): p. 857-63.
63. Karakiewicz, P.I., F. K. Chun, et al. , *Prostate cancer nomograms are superior to neural networks*. Can J Urol, 2006. **13**: p. Suppl 2: 18-25.
64. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. J Urol, 2006. **175** : p. 939-44; discussion 944.

65. Eichelberg, C., et al., *Frozen Section for the Management of Intraoperatively Detected Palpable Tumor Lesions During Nerve-Sparing Scheduled Radical Prostatectomy*. *Eur Urol*, 2006. **49**(6): p. 1011-1018.
66. Stacy Loeb, E.M.S., Bruce J. Trock, Jonathan I. Epstein, Elizabeth B. Humphreys, and Patrick C. Walsh, *What Are the Outcomes of Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer*. *Oncology*, 2009
67. Bastian PJ, G.M., Aronson WJ, et al., *Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8-10*. *Cancer*, 2006. **107**: p. 1265-1272.
68. Chun, F.K., et al., *Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer*. *The World Journal of Urology*, 2006. **24**(3): p. 273-80.
69. M.P. Wirth, M.-O.G., M. Fröhner, C. Thomas, J.W. Thüroff, *Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms. S3-Leitlinie Prostatakarzinom (DGU)*, 2009: p. 64-68.
70. Budaus, L., et al., *Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy*. *Eur Urol*, 2009. **56**(2): p. 317-24.
71. Augustin, H., et al., *Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002*. *Eur Urol*, 2003. **43**(2): p. 113-8.
72. Briganti, A., et al.,, *Prediction of sexual function after radical prostatectomy*. *Cancer*, 2009. **115** (13 Suppl): p. 3150-9
73. Palisaar, R.J., et al.,, *Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure*. *Eur Urol*, 2005. **47**(2): p. 176-84



74. Spethmann, J., Salomon, G. et al., *Accuracy of computer-aided transrectal ultrasonography detection (Histoscanning) of prostate cancer in the prediction of a negative margin in radical prostatectomy patients*. Eur Urol Suppl, 2010. **9**(2): p. 65-66.
75. Rodriguez-Covarrubias F, S.L.e.a., *The outcome of patients with pathological Gleason score  $\geq 8$  prostate cancer after radical prostatectomy*. BJU Int., 2008. **101**: p. 305-307.
76. Mian, B. et al., *Outcome Of Patients With Gleason Score 8 Or Higher Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy Alone*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1675.-1680.
77. Hurwitz, D.A.e.a., *Radical Prostatectomy for High-Grade Prostate Cancer*. Urology, 2006. **68**: p. 367-370.
78. Grossfeld, G.D., et al., *Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer*. J Urol, 2003. **169**(1): p. 157-63.
79. Müntener, M. et al., *Prognostic Significance of Gleason Score Discrepancies between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2008. **53**: p. 767-776.
80. Moussa AS, K.E.e.a., *Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer*. BJU Int, 2008. **103**: p. 43-48.
81. Manoharan M, B.V., Kim SS, et al., *Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of  $\geq 8$* . BJU Int., 2003. **92**: p. 539-544.

82. *Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms. LDR-Brachytherapie.* DGU S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 1.0, 2009: p. 72-76.
83. Granfors T, M.H., Damber JE, Tomic R, *Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone.* J Urol, 2006. **176**(2): p. 544-7.
84. *Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms. Perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils.* DGU S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 1.0, 2009: p. 68-71.

## 8 Verwendete Abkürzungen und Fremdwörter

A.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASR	Altersstandardisierte Rate
AUA	The American Urological Association
AUC	Area under the curve
Aufl.	Auflage
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
BXGL	Biopsie-Gleason-Score
BXGL1	primärer Gleasonwert in den Biopsien
BXGL2	sekundärer Gleasonwert in den Biopsien
ca.	circa (ungefähr)
cm <sup>3</sup>	Kubik-Zentimeter
cPSA	Komplex-gebundenes PSA
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DG	Downgrading
DRE	Digital-rektale Untersuchung (digital rectal examination)
EAU	European Association of Urology
ECE	extracapsular extensio (extrakapsuläre Tumorausdehnung)
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
Followup	Nachbeobachtungszeitraum
fPSA	freie Form des prostataspezifischen Antigens
%fPSA	Anteil an freiem PSA in Prozent
ggf.	gegebenenfalls
HDR	high-dosis-rate
HGPCa	High Grade Prostatakarzinom
LDR	low-dosis-rate

M.	Musculus (Muskel)
ml	Milliliter
mRNA	Messenger RNA (Boten-Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanz Tomographie
N.	Nervus (Nerv)
Nn.	Nervi (Nerven)
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NOC	Organüberschreitendes Tumorwachstum (non-organ confined)
OR	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostatapezifisches Antigen
RP	Radikale Prostatektomie
ROC	Receiver operating characteristics Analyse
sig. DG	Signifikantes Downgrading (histopathologisch Gleason-Score $\leq$ 3+4 nach bioptischem HGPCa)
s.o.	siehe oben
SVI	Samenblaseninfiltration (Seminal vesicle invasion)
TNM	klinische Stadieneinteilung nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Lymphknoten, M = (Fern-)Metastasen)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TU	%-Tumoranteil in den Prostatastanzen
UICC	Union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
V.	Vena (Vene)
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## 9 Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Steuber, der mir während der Fertigstellung dieser Arbeit stets bei Fragen und Unklarheiten mit seinem Rat zur Seite stand und mich unterstützte.

Ebenso möchte ich mich bei Jongi bedanken, der jederzeit bei statistischen Verwirrungen bereit war zu helfen, und mich auch darüber hinaus motivierend unterstützt hat.

Ein nicht in Worte zu fassender Dank gebührt Melanie, die nicht nur meine Launen während der Fertigstellung der Arbeit ertragen hat, sondern mich auch moralisch und mit Ihrem Rat, vor allem in formalen Dingen, unterstützt hat.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Oma Elfriede, die mir all das bisher Erlebte und Erreichte ermöglicht hat.

## 10 Lebenslauf

## 11 Erklärungen

### EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

---

Jens Hansen