UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktorin
Prof. Dr. med. Margit Fisch

Martiniklinik am UKE GmbH
Prostatakarzinomzentrum
Direktoren
Prof. Dr. med. Hartwig Huland
Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Kritische Bewertung der Vorhersagefähigkeit eines pathologisch unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms in einer „low- risk“ Patientenkohorte

Dissertation

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

vorgelegt von

Susanne Vogel
aus Berlin

Hamburg 2011

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.01.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. K.H. Felix Chun

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Thomas Steuber

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. med. Sven Mahner

Meinen Eltern,
Iris und Frank (†) Vogel,
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG……..7

2 EINLEITUNG……9

2.1 Epidemiologie……...9

2.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität……...9

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren……13

2.2.1 Das Alter……13

2.2.2 Hormonelle Faktoren……...14

2.2.3 Genetische Faktoren……... 14

2.2.4 Ethnische Faktoren……..15

2.2.5 Ernährungsgewohnheiten…….. 16

2.2.6 Infektionen……16

2.2.7 Prävention…… 17

2.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms……18

2.3.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA) und freies PSA(fPSA)…...18

2.3.2 Die digitorektale Untersuchung (DRU)…… 20

2.3.3 Die transrektale Sonographie (TRUS)……..21

2.3.4 Die Ultraschall- gestützte Biopsie…… 21

2.3.5 Moderne bildgebende Verfahren……...23

2.4 Lokalisationen des Prostatakarzinoms……24

2.5 Die Pathologie des Prostatakarzinoms……. 24

2.5.1 Die Stadieneinteilung nach dem TNM-System……... 25

2.5.2 Die histologische Klassifikation nach Gleason…….. 27

2.6 Symptome und Verlauf……28

2.6.1 Der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms……... 28

2.6.2 Die Symptomatik…….. 29

2.6.3 „low-risk“ Tumoren und Stadienmigration……... 29

2.6.4 „intermediate-risk“ und „high-risk“ Tumoren……..... 32

2.6.5 Metastasierungswege…… 33

2.6.6 Rolle des Tumorvolumens…… 33

2.7 Staging des Prostatakarzinoms……..34

2.7.1 Bildgebende Verfahren zur Stadienvorhersage…….. 35

2.8 Therapie des Prostatakarzinoms…….. 36
2.8.1 „Active surveillance“(AS)……36
2.8.2 „Watchful-waiting“(WW)…….. 37
2.8.3 Operative Therapie…….. 37
2.8.4 Strahlentherapie……..42
2.8.5 Fokale Therapieverfahren…….. 44
2.8.6 Androgendeprivation……... 49

3 PATIENTEN UND METHODEN……50
3.1 Patienten…… 50
3.2 Tumorvolumetrie anhand der Paraffinschnitte von 20 Prostatektomiepräparaten…….. 52
3.3 Erhebung der Patientendaten……53
3.4 Studienendpunkte……54
3.5 Statistische Auswertung…….. 54

4 ERGEBNISSE……56
4.1 Patientencharakteristika…….. 56
4.1.1 Altersverteilung……56
4.1.2 Präoperative PSA-Werte und Anteil des fPSA……...57
4.1.3 Klinisches Tumorstadium……... 57
4.1.4 Prostatavolumen…….. 58
4.1.5 Anzahl der Stanzbiopsien pro Patient…….. 58
4.1.6 Anzahl der positiven Stanzen pro Patient……... 58
4.2 Pathologisches Tumorstadium nach radikaler Prostatektomie in der Gesamtkohorte (n=243)……60
4.3 Risikofaktorenanalyse zur Vorhersage eines unilateralen PCa…… 61
4.3.1 Univariable logistische Regressionsanalyse……... 61
4.3.2 Multivariable logistische Regressionsanalyse…….....61
4.4 Genauigkeit der Risikofaktoren……61
4.4.1 Genauigkeit im univariablen logistischen Regressionsmodell……..61
4.4.2 Genauigkeit im multivariablen logistischen Regressionsmodell…..62
4.5 Subgruppenanalysen……63
4.5.1 Subgruppenanalyse: 1 positiver Biopsiezylinder (n=166)……. 63
4.5.2 Subgruppenanalyse: 2 positive Biopsiezylinder (n=77)……..... 64
4.6 Tumorvolumina……..66

5 DISKUSSION……69

6 FAZIT……..75

7 LITERATURVERZEICHNIS…… 76

8 ABKÜRZUNGS- UND FREMDWORTVERZEICHNIS……89

9 DANKSAGUNG……91

10 CURRICULUM VITAE…… 92

11 ERKLÄRUNGEN…….. 93

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Seit Einführung der Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zur Detektion werden immer mehr Prostatakarzinome im Frühstadium entdeckt. Im Verlauf der letzten Jahre konnten eine Verschiebung zugunsten von frühen Tumorstadien sowie das Verschwinden metastasierter Erkrankungen bei Diagnosesicherung beobachtet werden. Zurzeit werden in Deutschland jährlich circa 65.000 Prostatakarzinome mit steigender Tendenz diagnostiziert *(Abb. 1) [1]*. Als Goldstandard der kurativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gilt derzeit die radikale retropubische Prostatektomie.

Dennoch werden aktuell immer mehr Stimmen laut, die die radikale Prostatektomie bei Tumoren im Frühstadium als Übertherapie ansehen und stattdessen fokale bzw. hemiablative Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms propagieren. Die Idee dabei ist es, lediglich den sogenannten „Indextumor“, der das größte Volumen aufweist und prognostisch am relevantesten ist, zu behandeln. Mögliche „Satellitentumoren“ werden zumeist nicht in das Therapieregime eingeschlossen. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Behandlung durch hochfokussierten Ultraschall (HIFU) und die Kryoablation zu nennen. Diskutiert werden diese Verfahren vor allem bei Patienten, bei denen mittels systematischer Stanzbiopsie lediglich auf einer Prostataseite malignes Gewebe (Tumorstadium pT2a bzw. pT2b) verifiziert wird.

In dieser retrospektiven Arbeit soll nun an insgesamt 243 radikal prostatektomierten „low-risk“ Prostatakarzinom-Patienten untersucht werden, wie oft bei stanzbioptisch gesichertem, unilateralem Prostatakarzinom sowie einer Niedrigrisiko-Konstellation bezüglich klinischer Faktoren wie dem PSA-Wert oder dem klinischen Tumorstadium, im Prostatektomiepräparat ein bilaterales und/oder sogar organüberschreitendes Tumorwachstum vorliegt.
Darüber hinaus erfolgt eine Bestimmung des Tumorvolumens der initial tumorfreien Seite, um dessen klinische Signifikanz zu charakterisieren. Zusätzlich werden bestimmte klinische Risikofaktoren in ihrer Genauigkeit zur Vorhersage eines streng einseitig lokalisierten Tumors überprüft.

Durch den Informationsgewinn kann die Patientenberatung verbessert und eine genaue Therapieplanung ermöglicht werden. Nicht zuletzt kann anhand der Informationen eine Aussage über die Effektivität fokaler Therapieverfahren getroffen und so gegebenenfalls (ggf.) die Gefahr eines unbehandelten aktiven Prostatakarzinoms reduziert werden.

2 EINLEITUNG

2.1 Epidemiologie

2.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

Zurzeit werden in Deutschland jährlich mehr als 60.000 Prostatakarzinome mit steigender Tendenz diagnostiziert (Abb.1)*[1].*

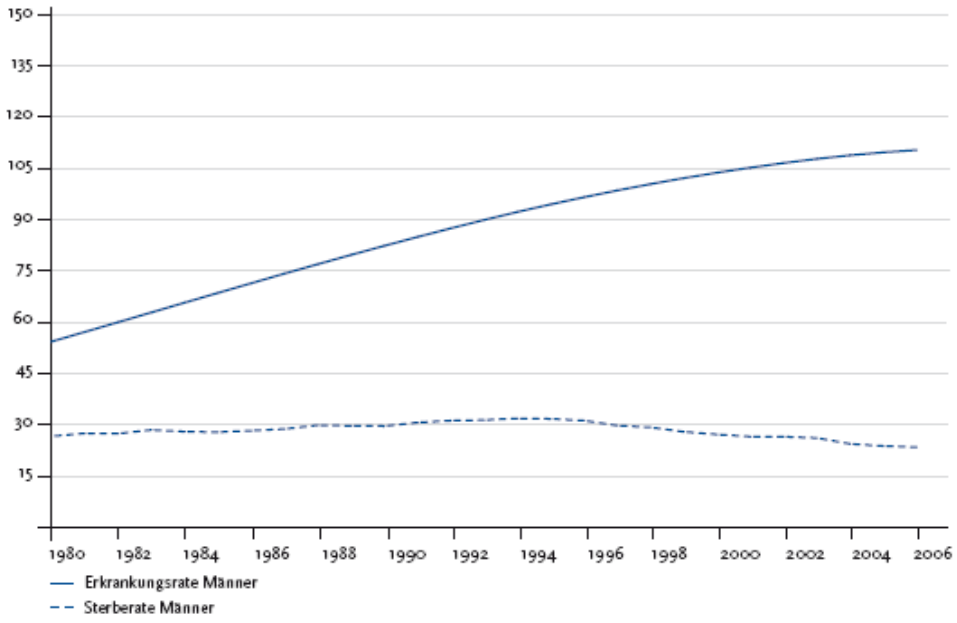

Abb. 1 *Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1980-2006, ICD- 10 C61 Fälle pro 100.000 (Europastandard) [1]*

Damit ist das Prostatakarzinom mit 25,4% die häufigste bösartige Neubildung beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,1% in Deutschland und weltweit an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren und entspricht damit ungefähr dem für Krebs insgesamt *[1]*.

Bis 2004 verlaufen die für Deutschland geschätzten Inzidenzzahlen steigend. So hat sich die Anzahl der jährlich geschätzten Neuerkrankungen beim Prostatakarzinom binnen acht Jahren mehr als verdoppelt. Erklärt werden kann dies größtenteils durch den Einsatz neuer diagnostischer Methoden, wie beispielsweise die Bestimmung des PSA. Für eine zeitlich vorverlegte Diagnosestellung spricht auch die Absenkung des mittleren Alters.

In Obduktions-Studien kann ein großer Anteil unentdeckter, asymptomatischer Prostatakarzinome nachgewiesen werden. Bei 42 % aller Männer in der fünften Lebensdekade und 64 % der Männer in der siebten Lebensdekade kann ein „Autopsiekarzinom“ entdeckt werden *[2]*. Bei keiner anderen Tumorentität ist die Diskrepanz zwischen Inzidenz und Prävalenz derart groß. Trotz hoher Karzinomprävalenz liegt das Risiko ein signifikantes, also klinisch relevantes Prostatakarzinom zu entwickeln bei lediglich 9%; nur 3% der Männer versterben ursächlich an ihrem Tumor. Gemessen an der hohen Prävalenz, bedeutet das geringe Mortalitätsrisiko trotzdem eine hohe karzinomspezifische Sterblichkeit in Relation zur Population. Allein in Deutschland lag der Prostatakarzinom-assoziierte Tod mit 8,9% aller männlichen Krebstodesfälle pro Jahr im Jahre 2008 an dritter Stelle hinter der Mortalität des Bronchialkarzinoms (25,9 %) und des Kolonkarzinoms (11,3%) (Abb. 2) *[3]*.

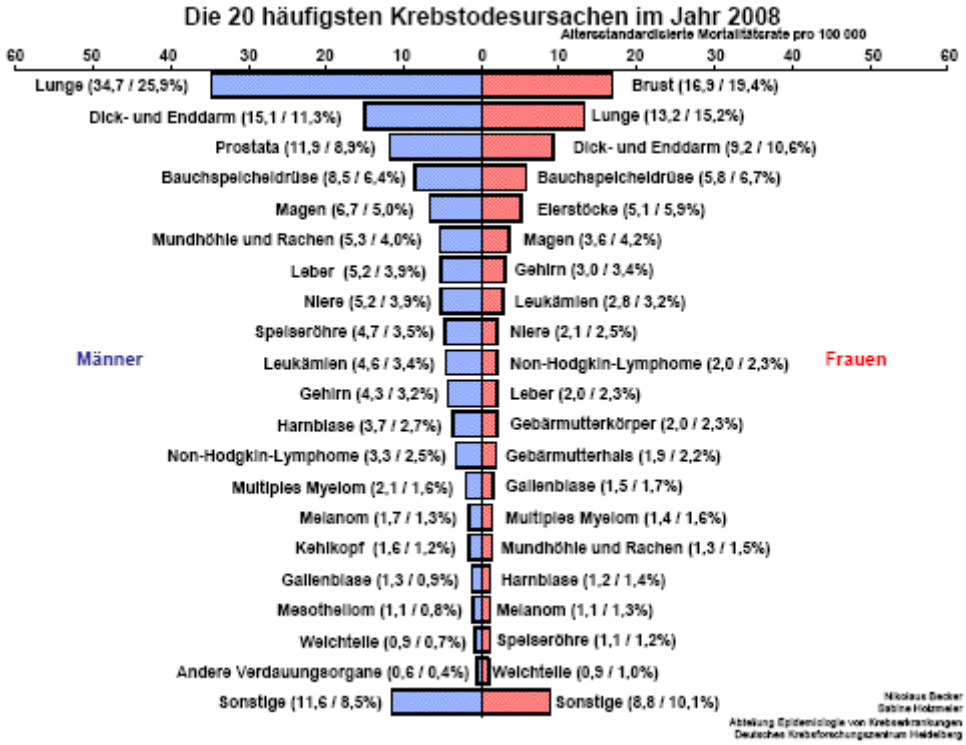

Abb. 2 Die *20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2008, aktualisiert 11/2010 [3]*

Im europäischen Vergleich liegt die in Deutschland ermittelte Prostatakarzinom-Inzidenz an fünfter Stelle; führend sind hier Schweden und Finnland (Abb. 3) *[4].*

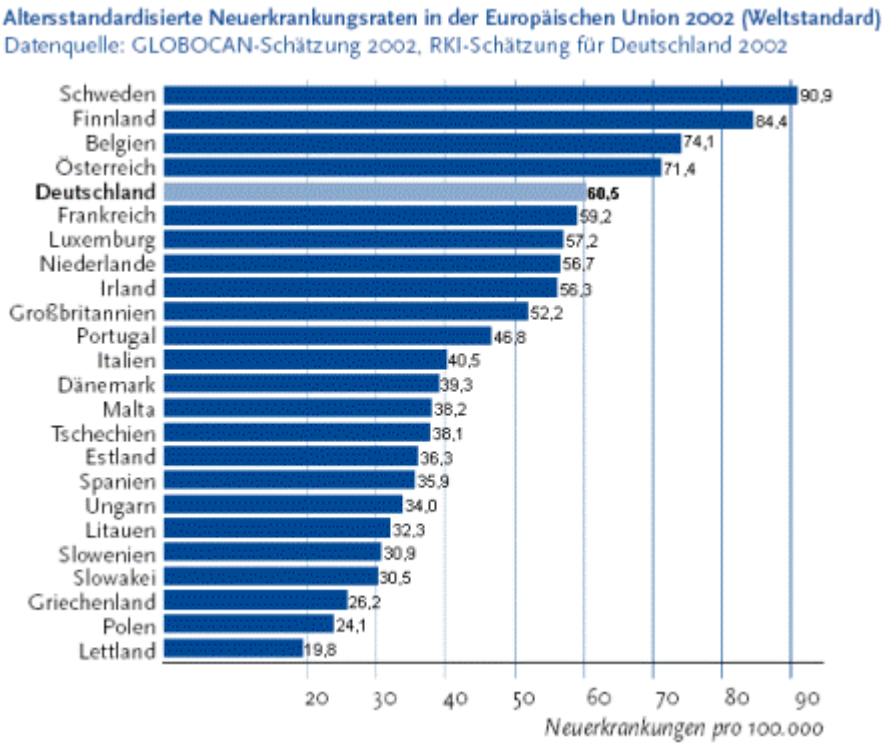

Abb. 3 *Neuerkrankungsraten in Deutschland im europäischen Vergleich nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) [4]*

Hier wird deutlich, dass die jährliche Neuentdeckungs- beziehungsweise (bzw.) Neuerkrankungsrate geographischen Unterschieden unterliegt. Im Vergleich zu den USA, wo durchschnittlich 140 Neuerkrankungen / 100.000 pro Jahr entdeckt werden, sind es zum Beispiel in Japan nur 12 /100.000 pro Jahr (Abb. 3). Umwelteinflüsse, diätetische und auch rassische Gründe sind maßgebend für diesen Unterschied. Aber auch kulturelle sowie sozioökonomische Gegebenheiten der einzelnen Länder führen zu unterschiedlichem Angebot und zu unterschiedlicher Akzeptanz von Vorsorgeprogrammen. Länder, in denen flächendeckend Früherkennungsprogramme angeboten werden und das prostataspezifische Antigen als Biomarker zum Einsatz kommt, weisen die weltweit höchsten Neuentdeckungsraten auf *[5]*.

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

2.2.1 Das Alter

Das Alter ist einer der bedeutendsten unabhängigen Risikofaktoren des Prostatakarzinoms. Eine Erkrankung vor der vierten Lebensdekade ist eine Seltenheit. Mit jedem weiteren Lebensjahrzehnt kommt es zu einem logarithmischen Anstieg des Risikos mit dem Gipfel in der achten Lebensdekade (Abb. 4) *[1].*

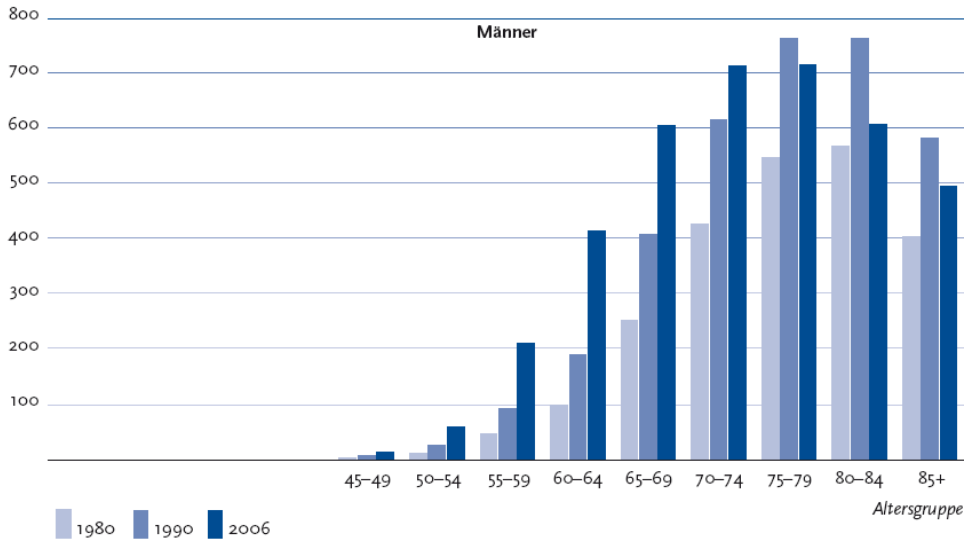

Abb. 4 *Altersspezifische Erkrankungsraten für das Prostatakarzinom in Deutschland für 1980, 1990 und 2006 pro 100.000 [1]*

Die frühzeitigere, hinsichtlich der Entwicklung der Krebserkrankung, aber auch in Bezug auf das Alter der Patienten, gestellte Diagnose, führt zu erheblich höheren Erkrankungsraten im Altersbereich zwischen 50 und 69 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter sank von 73 Jahren 1980 auf 69 Jahre 2006.

Schwierig ist in diesem Zusammenhang die Frage zu beantworten, mit welcher Intensität sich Patienten höheren Alters, in dem oft andere Komorbiditäten zum Tragen kommen, einer konsequenten Diagnostik und Therapie unterziehen sollten.

2.2.2 Hormonelle Faktoren

Hormone haben in unterschiedlichem Maße Einfluss auf die Regulation des Zellzyklus, die Proliferation, die Apoptose oder auch die Metastasierung von Tumorzellen. Bezüglich des Prostatakarzinoms wurde bislang ein Testosteron- bzw. Dihydrotestosteron- abhängiges Tumorwachstum angenommen, was nicht zuletzt auf der Beobachtung basiert, dass präpubertär kastrierte Männer kein Prostatakarzinom entwickeln. Unter dem Einfluss von Testosteron konnte zwar ein beschleunigtes Wachstum der Prostatakarzinomzellen nachgewiesen werden, jedoch konnten zahlreiche retro- und prospektiv randomisierte Studien keine Erhöhung des Prostatakarzinomrisikos durch Anwesenheit von Testosteron, dem Metaboliten Dihydrotestosteron oder unterschiedlich hohen Spiegeln der Hormone zeigen *[6].* In einer prospektiv randomisierten Studie, in der der 5-α-Reduktasehemmer Finasterid, der die Konversion von Testosteron in das metabolisch wirksamere Dihydrotestosteron blockiert, auf seine protektive Wirkung untersucht wurde, ergab sich keine Hormonabhängigkeit der Karzinogenese. Im Finasterid-Arm zeigte sich nach sieben Jahren eine Reduktion der Karzinomprävalenz um 25% *[7-9].* Auf der anderen Seite zeigten sich in der Finasterid-Gruppe häufiger aggressivere Tumoren, was die direkte klinische Interpretation erschwert.
Die uneinheitliche Datenlage ermöglicht derzeit keine sichere Aussage über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinomrisikos.

2.2.3 Genetische Faktoren

Prostatakarzinome treten familiär gehäuft auf. Bei einem betroffenen direkten Angehörigen, beispielsweise Vater oder Bruder, ist das individuelle Erkrankungsrisiko um das 2,2-fache, bei zwei erkrankten Angehörigen um das 4,9-fache und bei drei betroffenen Verwandten schon um das 10,9-fache erhöht. Dabei ist das Risiko abhängig vom Verwandtschaftsgrad und höher bei Verwandten I.

Grades (Vater, Bruder) gegenüber Verwandten II. Grades (Onkel, Großvater) *[10-12].*

Untersuchungen familiärer Prostatakarzinome auf chromosomaler Ebene konnten vier genetische Mutationen identifizieren, die zu einer erhöhten Prädisposition mit hoher Penetranz führen. Sie werden als „major susceptibility genes“ bezeichnet. Drei dieser Genloci befinden sich auf Chromosom 1 in den Regionen 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP) und 1p36 (CAPB). Das vierte Gen liegt auf dem X-Chromosom in der Region Xq27-28. Darüber hinaus werden prädisponierende Gene mit niedriger Penetranz diskutiert *[13-15].*

2.2.4 Ethnische Faktoren

Bei afrikanisch-stämmigen Männern werden höhere Inzidenzraten für das Prostatakarzinom erhoben. In Amerika liegt die Prostatakarzinom-Inzidenz bei der afroamerikanischen Population mit 255,5 / 100.000 pro Jahr um das 1,6-fache höher als in der kaukasischen Bevölkerung, die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität sogar um 24-fache *[16].*

Am ehesten lässt sich diese Diskrepanz durch den limitierten Zugang afrikanisch stämmiger Männer zu leistungsfähigen Gesundheitssystemen erklären. Darüber hinaus werden aber auch Ernährungsgewohnheiten diskutiert. Auf molekularer Ebene ist möglicherweise die kurze „CAG Wiederholung“ auf dem Androgenrezeptor-Gen der Prostatadrüsenzelle *[17,18]* für die höhere Karzinominzidenzrate afrikanisch stämmiger Männer verantwortlich.

2.2.5 Ernährungsgewohnheiten

Wie auch für zahlreiche andere Tumorentitäten konnte in vielen Studien eine ballaststoffarme und fettreiche Ernährung, wie sie am ehesten in den westlichen, nordamerikanischen und nordeuropäischen Kulturkreisen vorkommt, als ein Risikofaktor in der Entstehung des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden *[19-21].* Eine mögliche Erklärung für die niedrige Karzinominzidenz in den asiatischen Ländern könnte die dort vorherrschende Ernährung, die vor allem auf pflanzlichen Produkten wie Gemüse und Soja basiert, sein. Insbesondere die in den Soja-Proteinen enthaltenen Phytoöstrogene können durch Hemmung des Enzyms 5-α-Reduktase den Dihydrotestosteron-Spiegel senken *[22,23].* Eine mögliche protektive Wirkung wird auch Antioxidantien-haltigen Nahrungsmitteln zugesprochen; dies ist derzeit jedoch noch Forschungsgegenstand.

2.2.6 Infektionen

Der kausale Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und der Entstehung des Prostatakarzinoms ist relativ neu. In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. In der ersten, nichtandrogen-sensitiven Phase werden bestimmte Mutationen sowie Sauerstoffradikale und Karzinogene für die Entstehung einer inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Chronische Entzündungsreaktionen sind hierbei ein wesentlicher Faktor.

In der androgen-sensitiven Phase steht das Entgiftungsenzym Glutathion-S-Transferase, das durch entzündliche Prozesse aktiviert wird und in fast allen Prostatakarzinomen verloren geht, im Mittelpunkt. Somit scheint die Inaktivierung des Enzyms eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung zu spielen und führt letztlich zur Entwicklung einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie *[24]*.

Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko einer Karzinomentstehung ursächlich verknüpft sind. Die Odds-Ratio (OR) für jegliche

Geschlechtskrankheit in Assoziation mit einem Prostatakarzinom beträgt 1,48 und die einer Prostatitis 1,6 *[25, 26].*

2.2.7 Prävention

Zur Prävention des Prostatakarzinoms wurden in der jüngsten Vergangenheit zahlreiche prospektive und retrospektive Studien durchgeführt, die sich insbesondere mit dem Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln beschäftigten. So wurde beispielsweise in der SELECT-Studie *[27]* der positive Effekt der supportiven Einnahme von Vitamin E und Selen untersucht. Da sich jedoch kein nachweisbarer Nutzen ergab und es darüber hinaus sogar zu Gesundheitsschäden durch die synthetisch hergestellten Nahrungsergänzungsstoffe kam, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Ähnlich erging es einer Untersuchung, die sich auf den Effekt von Vitamin C in der Prävention des Prostatakarzinoms fokussierte *[28].*

Erste Analysen zur Inzidenz des Prostatakarzinoms unter Einnahme von 5-α-Reduktasehemmern wiesen jedoch eine Reduktion der Karzinomprävalenz um bis zu 24,8 % auf *[29-32].* Aufgrund des langen natürlichen Verlaufes beim Prostatakarzinom ist die Nachbeobachtungszeit begrenzt und es liegen noch keine Langzeitdaten vor. Ob dieser unzulänglichen Datenlage und den nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen, ist eine präventive Einnahme derzeit nicht anzuraten.

2.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Seit Einführung des PSA in den frühen 1980er Jahren wurden immer mehr Prostatakarzinome im Frühstadium entdeckt. In der Folge war in epidemiologischen Erhebungen in den USA ein Sprung der Prostatakarzinominzidenz um 100 % zu vermerken. Dadurch kam es allerdings auch zu einem Anstieg der Prävalenz des unilateralen Prostatakarzinoms (Tumorstadien pT2a/pT2b) und einer Regredienz des Tumorvolumens *[33]*, was zu einem moderaten Abfall der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 4,3% jährlich seit 1988 führte. Da ein ähnlicher Trend auch in den weit weniger Screening-intensiven europäischen Staaten zu verzeichnen ist, bleibt die Interpretation unklar. Es ist jedoch eine vergleichsweise stärker ausgeprägte Senkung der ursachenspezifischen Mortalität in den Screening-Regionen zu verzeichnen.
Neben dem PSA-Effekt werden auch verbesserte Therapiemethoden lokal fortgeschrittener und metastasierter Tumore diskutiert, die gleichsam das ursachenspezifische Überleben verbessern. Zur weiteren Klärung der Effektivität des PSA-Screenings werden zwei große randomisierte Studien in Europa (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) sowie den Vereinigten Staaten (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer, PLCO trial) durchgeführt. Laut ersten Ergebnissen, die im Jahr 2009 veröffentlicht wurden, konnte in der ERSPC-Studie eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20 % für die PSA-Screeninggruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

2.3.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA) und freies PSA (fPSA)

Unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms hat das PSA die größte klinische Bedeutung. Das PSA ist ein Glykoprotein, das von sekretorischen Prostatadrüsenzellen produziert wird. Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron stimuliert *[34]*. Aufgabe des Glykoproteins ist es, das Ejakulat zu verflüssigen. Wird die Gewebeschranke durchbrochen, wie beispielsweise durch eine Biopsie, Zystoskopie, ein Prostatakarzinom oder eine Prostatamassage, steigt der Serumwert des PSA.

Das PSA ist jedoch kein tumorspezifischer, sondern ein organspezifischer Marker. Dies bedeutet, dass erhöhte PSA-Werte auch mit einer benignen Prostatahyperplasie oder einer Prostataentzündung einhergehen können. Das bringt einen signifikanten Mangel an Spezifität mit sich, zumal die Werte in Abhängigkeit von den angewendeten Assays variieren können.
Nichts desto trotz hat das PSA eine Früherkennung von Prostatakrebs erst möglich gemacht. Darüber hinaus werden neuentdeckte Prostatakarzinome in deutlich früheren pathologischen Stadien erkannt und sind damit prognostisch günstiger. Dieser Trend wird als sogenannte „Stadienmigration“ bezeichnet *[35].* Auch bei den radikal prostatektomierten Patienten der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppenbdorf spiegelt sich dies wieder: Im Jahr 2007 wiesen 82% der Patienten einen gut bis mittel differenzierten Tumor auf, 78% hatten eine PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 77% war der Tumor nicht zu tasten.
Dennoch weist der PSA-Wert aufgrund seiner hohen Sensitivität bei geringer Spezifität Limitationen auf, was im „Prostate Cancer Prevention Trial“ dargelegt wurde. Ein PSA-Schwellenwert kann die Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht sicher ausschließen *[10].* Derzeitig wird pragmatischerweise zur Früherkennung ein PSA-Schwellenwert von 4,0 ng/ml bei unauffälligem digitorektalen Tastbefund empfohlen *[36].* Dieser Wert hat sich im Klinikalltag bewährt und spiegelt das Verhältnis zwischen gerechtfertigten und unnötigen Biopsien wieder.
Trotz der verbesserten Screening-Methoden sank die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität nur um 4,3% jährlich seit 1991.
Zur Verbesserung der Spezifität des PSA-Wertes wurden Modifikationen des PSA erdacht, wie beispielsweise die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, die den PSA-Anstieg in Abhängigkeit von der Zeit erfasst. Bei einem PSA-Anstieg von > 0,75 ng/ml / Jahr wurde eine Sensitivität von 72% und Spezifität 95% für das Vorliegen eines Prostatakrebses beschrieben *[37].* Aber auch hier können Faktoren, wie entzündlich bedingte Veränderungen oder auch analytische Fehler beim Messen der Werte, nachteilig sein.

Liegt der größte Teil des PSA im Blut in einem stabilen Verhältnis mit Antiproteasen vor (55-95%), lassen sich nur etwa 5-45% als freies PSA nachweisen *[38].* Bei benignen Veränderungen ist das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA höher

als bei Karzinomen *[39]*. Das Verhältnis wird durch Messung von freiem und Gesamt-PSA berechnet.
Studien haben gezeigt, dass ein Schwellenwert des %fPSA zwischen 14% und 25% zu einer 19-64%igen Ersparnis unnötiger Biopsien führt bei einer Sensitivität von 71-95% *[40,41].*

Neuere Biomarker zur Früherkennung von Prostatakarzinomen befinden sich derzeit noch in der Erprobung. Das PCA3 ist ein Gen, das ausschließlich von Prostatagewebe synthetisiert wird. Kommt es zur Entartung der Zellen, wird PCA3 überexprimiert. Somit kann der erhaltene PCA3-Score als Biomarker für eine Biopsieentscheidung herangezogen werden.

2.3.2 Die digitorektale Untersuchung (DRU)

Die DRU zählt zur Basisdiagnostik der Detektion des Prostatakarzinoms. Dabei ist darauf zu achten, dass die Untersuchung immer nach einer Blutentnahme zur Bestimmung des PSA-Wertes durchzuführen ist, denn eine Manipulation am Organ kann die zu messenden Werte erheblich verfälschen. Bei der Untersuchung werden die Prostatagröße, die Konsistenz, die Oberflächenbeschaffenheit, das Vorhandensein tumorverdächtiger Verhärtungen oder Indurationen sowie die Druckdolenz überprüft. Sind Unebenheiten oder Knoten zu spüren, so gilt der Tastbefund als positiv. Dennoch sind Spezifität und Sensitivität für organbegrenzte Tumoren gering, denn der mit 60-70% weitaus größere Anteil aller palpatorisch diagnostizierten Prostatakarzinome wächst bereits extraprostatisch *[42].* Außerdem werden mittels DRU nur die peripheren und rektumnahen Bereiche erfasst.

2.3.3 Die transrektale Sonographie (TRUS)

Ein weiteres probates Mittel in der Früherkennung stellt der transrektale, hochauflösende Ultraschall (TRUS) dar. Als tumorsuspekte Areale gelten echoarme oder – inhomogene Bereiche in der Prostataperipherie. Diese weisen in 20-30% der Fälle maligne Zellen auf. Der TRUS gilt der Sensitivität der DRU zwar als überlegen, hat aber eine geringere Sensitivität als PSA und DRU gemeinsam. Somit weist der TRUS sowohl eine niedrigere Spezifität als auch einen niedrigen positiv-prädiktiven Wert auf und ist damit nicht Früerkennnungsmethode der ersten Wahl. Die Kombination aus den Befunden des PSA-Tests, der DRU und des TRUS wird derzeit zur Früherkennung des Prostatakarzinoms herangezogen.

2.3.4 Die Ultraschall-gestützte Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist indiziert im Verdachtsfall eines Prostatakarzinoms zur Sicherung der pathologischen Diagnose. Sie ist dann angebracht, wenn bei einem Patienten der digitorektale Tastbefund auffällig und/oder der PSA-Wert erhöht ist.
Die TRUS-gesteuerte systematische Sextantenbiopsie (Abb.5) wurde im Jahre 1989 von Hodge eingeführt und war zunächst auf insgesamt sechs Probeentnahmen beschränkt *[43]*. Hier konnte erstmals gezeigt werden, dass die systematische Prostatabiopsie eine höhere Karzinomdetektionsrate aufweist, als die Biopsie suspekter Areale allein.
Beeinflussende Faktoren der Detektionsrate sind das Entnahmemuster (Lokalisationen der Biopsien), die Anzahl der entnommenen Stanzzylinder und das Prostatavolumen. Die von *Hodge et al.* veröffentlichte Sextantenbiopsie umfasst drei Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens in Höhe des Apex, der Mitte und der Basis. Dabei sollten aus den echoarmen Arealen ebenfalls Proben entnommen werden. Modifiziert wurde diese Verfahren durch Stamey, der die Entnahme aus dem lateralen Drittel jedes Prostatalappens vorschlug. Dadurch wird die periphere Zone als Hauptentstehungsort des Prostatakarzinoms besser abgebildet.
Mit zunehmender Erhöhung der Biopsiezahl und fortschreitender Einbeziehung der peripheren Zone stieg die Detektionsrate kontinuierlich an, ohne dabei zu einem Anstieg der Morbidität zu führen. Der heutige Standard dieser sogenannten

„extended prostate biopsy“ umfasst dabei mindestens zehn bis 18 Biopsien in der peripheren Zone im apikalen, mittleren und basalen Bereich beider Prostatalappen *[44]* (Abb. 5) und erweist um 20-30% höhere Detektionsraten als die ursprüngliche Sextantenbiopsie.
Im Jahr 2001 zeigten *Gore et al. [45]* anhand von 396 Patienten, dass die Detektionsrate eines Prostatakarzinoms mittels 10-fach Biopsie gegenüber der ursprünglichen Sextantenbiopsie signifikant höher war, wobei aber kein signifikanter Unterschied zwischen 10- und 12-fach Biopsie bestand.

Wird auch durch eine Wiederholung der 10-18-fach Biopsie bei persistentem Karzinomverdacht kein Nachweis eines Tumors erbracht, so kann eine Sättigungsbiopsie hilfreich sein. Bei dieser werden zwischen 20 und 30 Proben entnommen. Auch diese Methode ist im ambulanten Bereich möglich und vermag bei bis zu 50% aller vorher als tumorfrei klassifizierten Patienten ein Prostatakarzinom nachzuweisen *[46].*
Zur Erstdiagnostik wird die Sättigungsbiopsie jedoch nicht empfohlen. *Jones et al.* konnten eine ähnliche hohe Detektionsrate beim Vergleich von Sättigungsbiopsie und 10-fach Biopsie als initialer Prozedur zeigen (44.6% vs. 61.7%; *p*> 0.9) *[47]*.

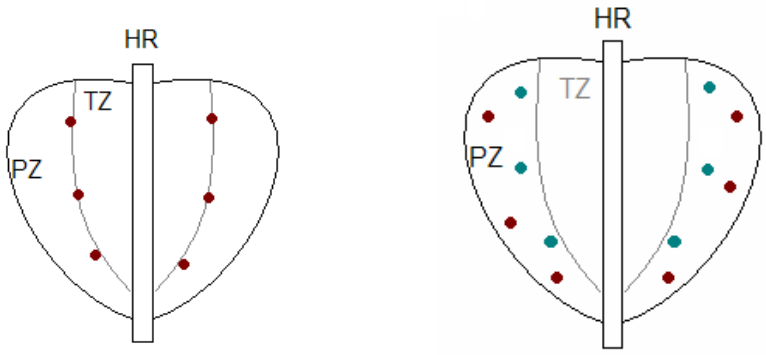

Abb. 5 *Biopsieschema der Sextanten- (A) sowie 12-fach Prostatabiopsie (B) TZ= Transitionalzone; PZ= Periphere Zone; HR= Harnröhre*

2.3.5 Moderne bildgebende Verfahren

Signifikante Komplikationen im Zusammenhang mit einer transrektalen Prostatabiopsie, die einer stationären Behandlung bedürfen, etwa Blutungen oder eine Prostatitis, sind zwar mit weniger als 1 % selten, kommen aber dennoch vor. Aus diesem Grund sind moderne bildgebende Verfahren, mit deren Hilfe Tumor-verdächtige Areale in der Prostata sichtbar gemacht werden können, derzeit im Zentrum des Interesses. Vor allem die Magnetresonanztomographie bietet hier wichtige Ansätze. Hier ist insbesondere die MR-Spektroskopie zu nennen, mit deren Hilfe Signalintensitäten dargestellt werden können, die in Relation zu den Konzentrationen von Cholin (einem Parameter für Membranstrukturen), Citrat (einem Energielieferanten, der für die Prostata spezifisch ist), Kreatin und Polyaminen stehen. Typischerweise ist bei Prostatakarzinomen die Konzentration von Cholin, aufgrund der vermehrten Proliferation und des Tumorwachstums, erhöht und stellt zusätzlich einen Faktor für die Tumoraggressivität dar *[48].* Gleichermaßen können mit kontrastmittelunterstützten MR-Untersuchungen (dceMRI), durch Anflutung des zumeist Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und dessen Distribution in das Gewebe, Aussagen über die Quantität der Blutgefäße, das Blutvolumen und den Blutfluss gemacht werden. Typischerweise zeigen Prostatakarzinome ein hohes neoangiogenetisches Potential, wobei Gefäßwände im Allgemeinen eine höhere Fragilität aufweisen und damit eine höhere Kapillarpermeabilität zeigen *[49].* In einem Prostatakarzinom werden dabei zumeist erhöhte Flussraten bei verminderten Transitraten und erhöhten Austauschraten zwischen Gewebe und Blutpool gemessen.

Dies mag vielversprechend klingen, jedoch sind die Studienpopulationen derzeit noch sehr klein und die Verfahren Gegenstand der Forschung, so dass der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms immer noch die Prostatabiopsie ist. Zudem muss bei diesen modernen Techniken auch der nicht unerhebliche Kostenaufwand für die notwendigen Gerätschaften und Verfahren bedacht werden.

2.4 Lokalisationen des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist schon aus der Historie als multifokale Tumorentität bekannt.
Zwei Drittel der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, ein Viertel in der so genannten Transitionalzone (=Übergansgzone). Nur ein sehr geringer Anteil entsteht in der zentralen Zone der Drüse. Die wachstumsbedingte späte Kompression der Harnröhre und die damit verbunden Beschwerden, insbesondere bei der Miktion, erklären den zumeist asymptomatischen Verlauf zu Krankheitsbeginn. Die meisten Malignome haben die Tendenz multifokal und unabhängig voneinander zu wachsen *[50].* Dies bedeutet natürlich auch, dass bei stanzbioptisch gesichertem, einseitig lokalisiertem Prostatakarzinom ein Tumorwachstum der Gegenseite nicht auszuschließen ist.

2.5 Die Pathologie des Prostatakarzinoms

Begrifflich werden vier Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden *[51]*:

1. Manifestes Prostatakarzinom: Dies ist durch digitorektalen Tastbefund zu diagnostizieren und kann stanzbioptisch histologisch gesichert werden.

2. Inzidentes Prostatakarzinom: In dem bei der Behandlung einer Prostatahyperplasie (BPH) gewonnenen Operationsmaterial findet der Pathologe in etwa 3-5% der Fälle ein Karzinom.

3. Latentes Prostatakarzinom: Bei 40% der 50-Jährigen und mehr als 60% der über 80-Jährigen wird in der Autopsie ein vorher nicht bekanntes Prostatakarzinom gefunden.

4. Okkultes Prostatakarzinom: Der digitorektale Tastbefund ist unauffällig, die Manifestation erfolgt durch Metastasen.

2.5.1 Die Stadieneinteilung nach dem TNM-System

Tab.1 ***TNM-System bei Prostatakarzinom*** *(nach UICC, 6. Aufl. 2002). Erläuterungen siehe Text (A1 bis D2 = Einstufung nach dem amerikanischen Whitmore-Jewett-System):*

T			**Primärtumor**
	TX		Nicht zu beurteilen
	T0		Nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor; A0)
	T1		Klinisch nicht erkennbar (weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar)
		T1a	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in 5% des Gewebes oder weniger (A1)
		T1b	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in mehr als 5% des Gewebes (A2)
		T1c	Durch Nadelbiopsie (z.B. wegen erhöhtem PSA) diagnostiziert (B0)
	T2		Begrenzt auf die Prostata
		T2a	In höchstens der Hälfte eines Prostatalappens (einer Prostataseite; B1)
		T2b	In mehr als der Hälfte eines Prostatalappens (B2)
		T2c	In beiden Prostatalappen (B3)
	T3		Ausgebreitet durch die Prostatakapsel
		T3a	Ein- oder beidseitig (C1/C2)
		T3b	In die Samenblase(n) eingewachsen (C2)
	T4		Eingewachsen in andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (z.B. Blasenhals, äußerer Schließmuskel, Mastdarm, Beckenbodenmuskulatur, Beckenwand; C3)
N			**Regionäre Lymphknoten (Lymphknoten in der Umgebung)**
	NX		Nicht zu beurteilen
	N0		Nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)
	N1		Befallen (regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden; D1)

M			Fernmetastasen
	MX		Nicht zu beurteilen
	M0		Nicht vorhanden (kein Anhalt für Fernmetastasen)
	M1		Vorhanden (D2)
		M1a	In nicht-regionären Lymphknoten
		M1b	In Knochen
		M1c	An anderen Stellen des Körpers

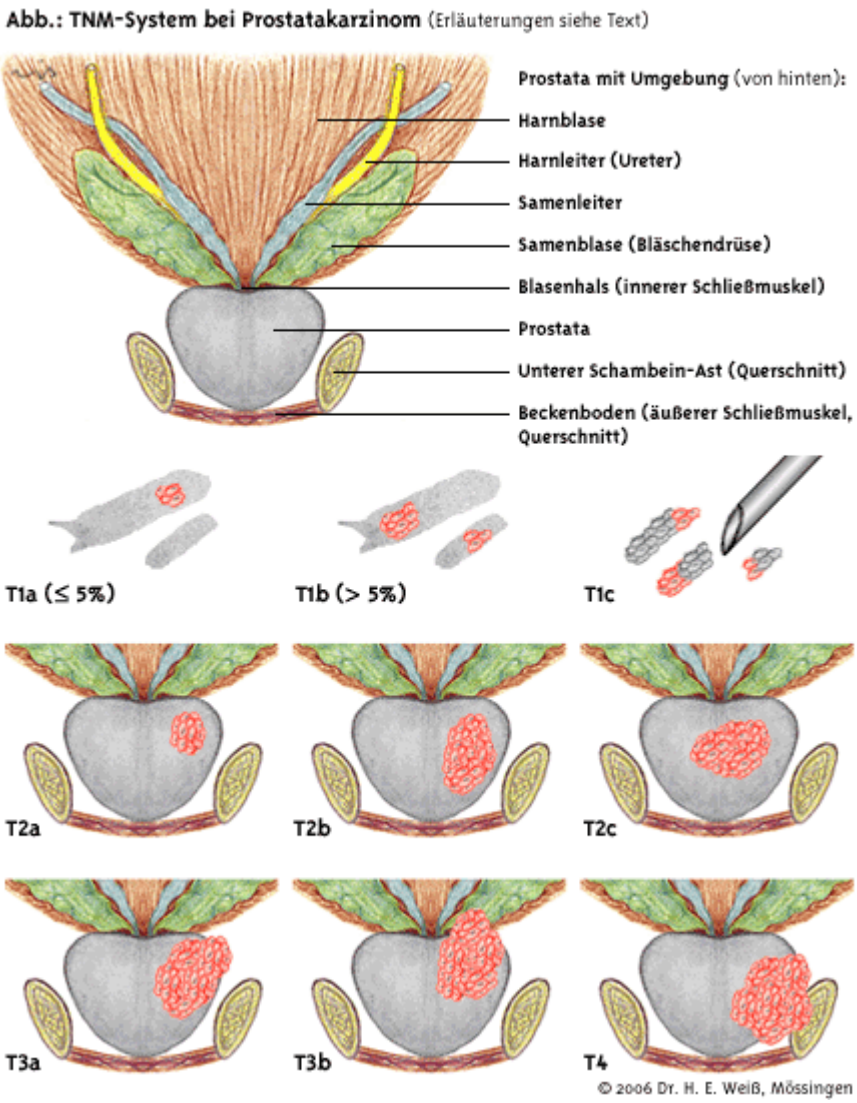

Abb. 6 *Aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage von C.Wittekind und H.-J. Meyer [52]*

2.5.2 Die histologische Klassifikation nach Gleason

Der Pathologe Dr. Donald Gleason beobachtete, dass die Krebszellen und die Drüsenarchitektur der Prostatakarzinome von der Morphologie sehr heterogen sein können *[53].* Auf dieser Basis führte er ein Einstufungssystem zur Beurteilung der Malignität des Prostatakarzinoms ein. Zu diesem Zweck werden fünf Wachstumsmuster von Gleason Grad 1 (= sehr gut differenziert) bis Gleason Grad 5 (= sehr niedrig differenziert) unterschieden (Abb.7). Die Reproduzierbarkeit der Klassifikation dieses Wachstumsmusters wird durch eine detaillierte Beschreibung garantiert. Hierfür wird mikroskopisch die Karzinomarchitektur begutachtet, indem die glanduläre Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma betrachtet werden. Dabei werden die zwei größten Areale des Tumors (primär, sekundär) beurteilt. Somit besteht der Gleason Score aus der Summe zweier Punktwerte zwischen 1 und 5 (beispielsweise 3+4=7). Bei nur einem Wachstumsmuster wird dieses doppelt gewertet (beispielsweise 3+3=6). Der kombinierte Grad reicht somit von 2 (1+1) bis 10 (5+5). Je höher der Wert ist, desto undifferenzierter stellt sich der Tumor dar und man kann Rückschlüsse auf ein beschleunigtes Wachstum und die Neigung zur Metastasierung ziehen.

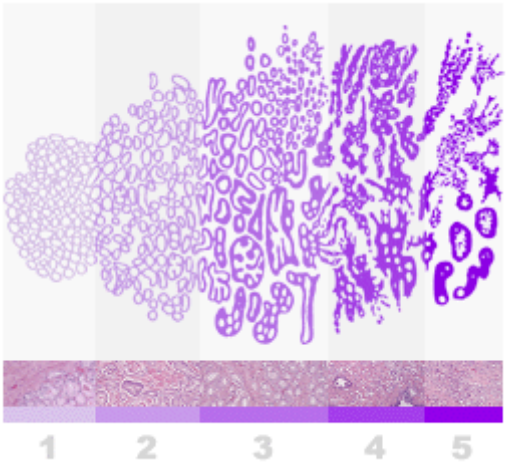

Abb. 7 *Histopathologsiche Einteilung nach Gleason [54]*

2.6 Symptome und Verlauf

2.6.1 Der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist am Allgemeinen als langsam progrediente Tumorentität bekannt. Metastasen treten, wenn überhaupt, meist sehr spät auf und die Rate an Patienten, die nachweislich an einem Prostatakarzinom versterben, ist gering. Aus diesen Gründen, und auch aufgrund der erst ab der fünften Lebensdekade erhöhten Karzinomprävalenz, muss man sich die Frage stellen, ob die betroffenen Patienten einer aktiven Therapie zugeführt werden müssen. Vor allem durch die hohe Sensitivität des PSA-Testes und der zunehmenden Screening-Dichte wird auch in der aktuellen Presse immer wieder die Frage nach einer Überdiagnostik oder einem „overtreatment“ laut.

Mit Hilfe multipler Langzeitstudien können heute Rückschlüsse auf den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms gezogen werden. *Johansson et al.* berichteten über 233 schwedische Patienten mit einem frühen Tumorstadium, die keiner kurativen Therapie zugeführt wurden *[55].* Zunächst konnten keine bzw. kaum Symptome oder Beschwerden beobachtet werden, doch etwa 15 Jahre nach Erstdiagnose waren Anstiege der Tumorprogressionsrate von 55% auf 64% und der Metastasierunghäufigkeit von 23% auf 49% zu beobachten. Die karzinomspezifische Sterblichkeit stieg von 21% auf 45%.

In einer amerikanischen Untersuchung konnte Ähnliches nachgewiesen werden. *Albertsen et al.* untersuchten insgesamt 767 Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 15 Jahren ohne kurative Therapie *[56].* Erschreckend ist hier der Anstieg der karzinomspezifischen Sterblichkeit auf 87 %, wenn eine schlechte Tumordifferenzierung, Gleason Score ≥ 7, initial diagnostiziert wurde.

Hier wird deutlich, dass insbesondere jüngere Patienten, deren Lebenserwartung höher ist als zehn Jahre, sowie Patienten, bei denen ein aggressiveres Tumorwachstum vorliegt, von einer rechtzeitigen Einleitung einer Therapie profitieren.

2.6.2 Die Symptomatik

In frühen Stadien verursacht das Prostatakarzinom im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie, die sich durch obstruktive Miktionsbeschwerden bemerkbar macht, keine typischen Symptome. Dies erklärt auch das Unverständnis, mit dem einem die betroffenen Patienten oft gegenübertreten.
Mit zunehmendem und infiltrativem Tumorwachstum können jedoch lokale Symptome wie Miktionsbeschwerden, Harnverhaltungen oder auch Makrohämaturie auftreten. Im weiteren Progress kann es sogar zu einer Verlegung der Ureterostien durch die Tumormasse kommen, was eine konsekutive Harnstauungssituation nach sich zieht. Im Rahmen einer lymphogenen Metastasierung ist es möglich, dass durch Kompression von Ureteren, Gefäßen oder Nerven, verursacht durch die Lymphknotenpakete, Harnabflussstörungen, Thrombosen oder Nervenausfälle die Folge sind. Durch eine Metastasierung in das Skelettsystem können Knochenschmerzen oder sogar pathologische Frakturen entstehen. Im Endstadium können Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks zu Gewichtsverlust und Tumoranämie führen.
Sind Symptome vorhanden, so liegt der Anteil der nicht kurativen Karzinome zwischen 60 % und 97 %.

2.6.3 „low-risk“ Tumoren und Stadienmigration

Eine Niedrigrisiko-Konstellation liegt laut Guidelines der European Association of Urology (EAU) (03/2011) vor, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind *[57]*:

- Tumorstadium ≤ T2a
- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 3+3=6

In den letzten zwei Dekaden zeichnet sich ein Trend in Richtung solch früh entdeckter Tumoren ab (Abb. 8) *[59].* Entsprechend der klinischen Vorgaben zeigt die histopathologische Verifizierung dieser Tumoren nach radikaler Prostatektomie

meist ein heilbares Tumorstadium *[58,35]*. Das Phänomen der Verschiebung zugunsten organbegrenzter Tumoren (pT2) bei Erstdiagnose wird allgemein als Stadienmigration bezeichnet und ist als eindeutiger Verdienst der PSA-basierten Diagnostik zu bewerten.

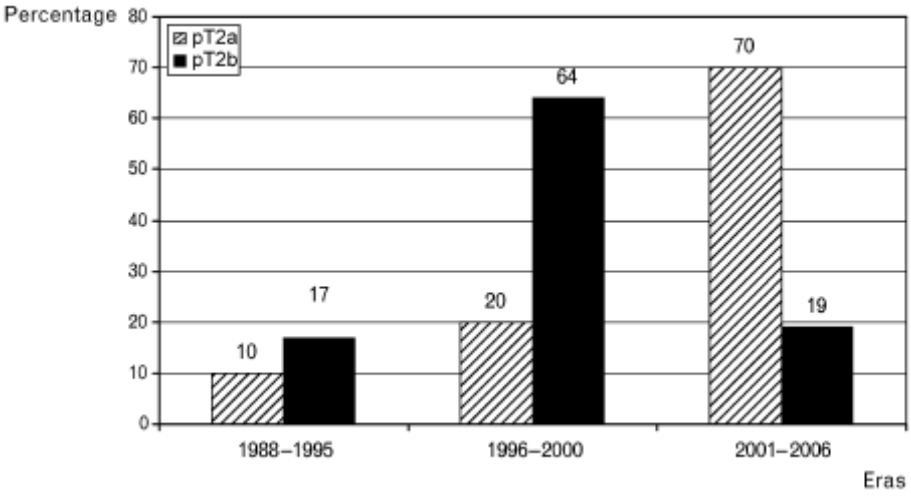

Abb. 8 *Entwicklung der Verteilung von low-risk Tumoren (pT2a) über drei Ären [59]*

Der Trend der Stadienmigration zugunsten lokalisierter Prostatakarzinome durch Verbreitung der PSA-Diagnostik ist auch am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und der Martiniklinik nach radikaler Prostatektomie nachzuvollziehen (Abb. 9) *[60]*.

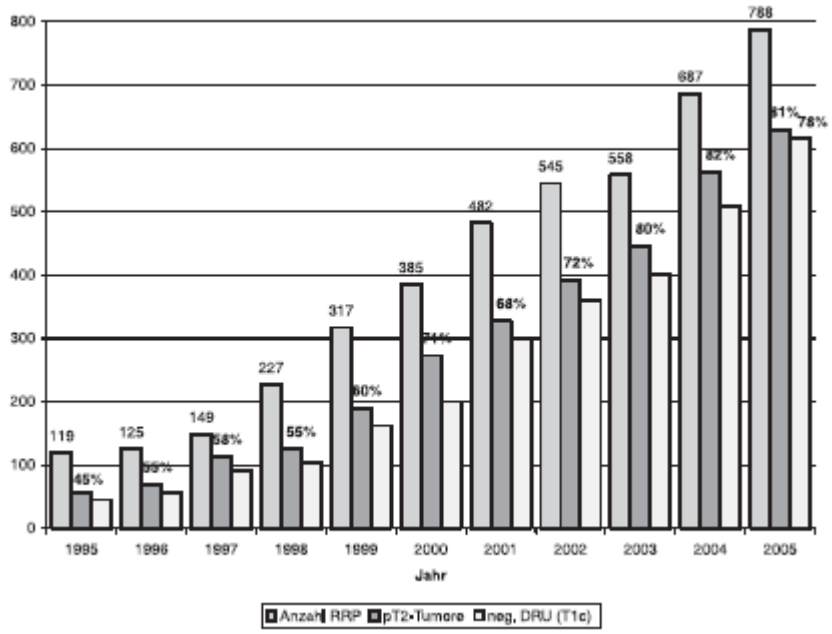

Abb. 9 *Darstellung der Fallzahlen und Stadienmigration der prostatektomierten Patienten anhand des Patientengutes des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und der Martiniklinik 1995-2005 (n=4382) [60]*

Auch hier stieg der Anteil der pT2-Tumoren von 1995 mit 46% auf > 80% aller im Jahr 2005 operierten Patienten.

Die Detektion der Prostatakrebserkrankung liefert zudem auch Vorteile in der Therapie. Bei lokalisierter Erkrankung kann im Rahmen der Prostatektomie eine nervschonende Operationstechnik zum Erhalt der erektilen Funktion angestrebt werden.

Neben hohen Heilungschancen kann somit die therapiebedingte Morbidität gering gehalten werden, was sich durch den Erhalt von Kontinenz und Potenz positiv auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt.

Empfohlen wird die radikale Prostatektomie für Patienten mit T1c oder T2a Karzinomen, jedoch ohne Lymphknotendissektion. Dennoch kann bei einer „low-risk“ Konstellation auch ein sogenanntes „watchful-waiting“ (WW) mit dem Patienten besprochen werden (siehe Therapie des Prostatakarzinoms, Kap. 2.8).

2.6.4 „intermediate-risk“ und „high-risk“ Tumoren

Beim „intermediate-risk” Prostatakarzinom handelt es sich ebenfalls um lokalisierte Tumoren. Laut EAU Richtlinien müssen folgende Kriterien vorliegen *[57]*:

- Tumorstadium cT2b-T2c *oder*
- Gleason Summe = 7 (3+4 oder 4+3) *oder*
- PSA-Wert 10-20 ng/ml

Die radikale Prostatektomie ist hier die empfohlene Therapieform, gegebenenfalls mit Entnahme der ilikalen Lymphknoten.

Nach den EAU Richtlinien ist das „high-risk“ Prostatakarzinom folgendermaßen definiert *[57]*:

- Tumorstadium > cT3a oder
- Gleason Summe 8-10 oder
- PSA-Wert > 20 ng/ml oder
- ein positiver Lymphknotenstatus

Bei Patienten mit einem cT3a Tumorstadium ist wiederum die radikale Prostatektomie eine mögliche Therapieform und sie sollte mit einer extendierten Lymphadenektomie kombiniert werden. Je nach postoperativem histopathologischen Befund ist ein multimodales Therapiekonzept mit nachfolgender Strahlentherapie und/oder Androgendeprivation mit dem Patienten zu diskutieren.
Ist der Tumor schon bei Diagnosestellung lokal weiter fortgeschritten, oder liegen bereits Lymphknoten- bzw. Organmetastasen vor, ist in vielen Fällen eine Strahlentherapie, ggf. in Kombination mit einer adjuvanten Androgendeprivation sinnvoll (siehe Therapie des Prostatakarzinoms, Kap. 2.8).

2.6.5 Metastasierungswege

Die primäre lymphogene Metastasierung zeichnet sich in der Regel durch einen Befall der obturatorischen Lymphknoten sowie der Lymphknoten entlang der Vena und Arteria iliaca externa aus. Später sind auch Absiedlungen in den extrapelvinen und retroperitonealen Lymphknoten möglich.
Auf hämatogenem Wege bildet das Prostatakarzinom bevorzugt Fernmetastasen im Skelettsystem. Mit abnehmender Häufigkeit werden die Lendenwirbelsäule, das Os femur, Beckenknochen, Brustwirbelsäule und Rippen infiltriert. Zu 90 % handelt es sich hierbei um osteoplastische Metastasen. Im Spätstadium sind quasi Absiedlungen in allen Organsystemen möglich, vor allem lassen sich aber hepatogene und pulmonale Filiae finden.

2.6.6 Rolle des Tumorvolumens

Das Tumorvolumen ist ein anerkannter prognostischer Faktor nach radikaler Prostatektomie. Eine exakte Bestimmung des Tumorvolumens erfordert allerdings eine vollständige Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates und morphologische, computergestützte Analysen. Derartige Untersuchungen erscheinen jedoch für die Routinediagnostik oft zu aufwendig, so dass das Tumorvolumen in der Praxis oft approximativ ermittelt wird:

● entweder durch Abschätzung des prozentualen Anteils an Tumorgewebe umgerechnet auf das bekannte Organvolumen,
● oder durch Ausmessen des Tumors am Paraffinschnitt mit der Formel: Tumorlänge x Breite x Schnittdicke x Anzahl der tumorinfiltrierten Schnitte x „shrinking factor“. Dieser Faktor korrigiert die durch die Paraffineinbettung verursachte Schrumpfung des Gewebes.

Prognostisch relevant ist vor allem das Tumorvolumen der primären Gleason-Grade 4 und 5. Das kritische Volumen dieser Grade liegt nach Untersuchungen von John McNeal, einem berühmten amerikanischen Prostatapathologen, bei 3,5 cm^3. Wenn

dieser Wert überschritten wird, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen um den Faktor 100 *[61]*.

Als klinisch signifikant wird nach Stamey (1992) ein Tumorvolumen von ≥ 0.5 cm^3 angesehen *[62]*.

2.7 Staging des Prostatakarzinoms

Zur Beurteilung der lokalen Tumorsituation wird beim Prostatakarzinom die digitorektale Untersuchung kombiniert mit der Bestimmung des PSA-Wertes und der Prostatabiopsie herangezogen. Bei der Biopsie sind Zahl und Lokalisation der positiven Befunde, der Anteil der Tumorinvasion in den Biopsiezylindern und der Gleason-Score entscheidend *[63]*.
Darüber hinaus existieren verschiedene Algorithmen zur Vorhersage des postoperativen Tumorstadiums auf der Basis präoperativ verfügbarer Parameter. *Partin et al. (1997, 2001)* entwickelten erstmals breit akzeptierte Nomogramme anhand von präoperativem PSA-Wert, dem klinischem Tumorstadium und dem Gleason-Score der Biopsate. Mittlerweile gibt es zahlreiche weitere Nomogramme, die Vorhersagen zur Tumorausbreitung liefern. Insbesondere in Bezug auf günstigere Tumorstadien, mit niedrigen PSA-Werten (<10 ng/ml), günstigem Differenzierungsgrad (Gleason-Score ≤ 3+3) und klinischem Stadium T1c oder T2a, erfolgt durch bildgebende Verfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit kein zusätzlicher Informationsgewinn über den der Nomogramme hinaus. Falsch-positive oder falsch-negative Befunde sind häufig, was zu einer falschen Stadienvorhersage und ggf. weiterer unnötiger Diagnostik führt *[63]*. Mit dem Anstieg des PSA-Wertes und einer ungünstigeren Tumordifferenzierung steigt jedoch auch das Risiko eines lokal fortgeschrittenen Tumorprogresses, sowie einer ossären und/oder lymphogenen Metastasierung. In diesen Fällen sind moderne bildgebende Verfahren zu Staging-Zwecken und folglich zur Planung der richtigen Therapieform sinnvoll und notwendig.

2.7.1 Bildgebende Verfahren zur Stadienvorhersage

Die **transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)** hat eine große Bedeutung für die Durchführung einer gezielten Prostatabiopsie. Um das lokale Tumorstadium zu beurteilen, ist sie jedoch nur eingeschränkt geeignet. Sie ist zum einen relativ stark untersucherabhängig und liefert nur wenig Information über die DRU hinaus *[63]*.
Genauer ist hier ein neueres Verfahren, bei welchem die TRUS-Untersuchung mit einer **Echtzeit-Elastographie** kombiniert wird. Die Prostatakarzinomherde haben in der Regel eine höhere Dichte als gesundes Prostatagewebe und heben sich farblich ab. Somit verspricht man sich höhere Detektionsraten und eine genauere Biopsieführung.
Eine weitere Option zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums ist die Durchführung einer **Magnetresonanztomographie (MRT)**. Bei hoher Spezifität ist die Sensitivität jedoch nur mäßig *[63]*. Durch technische Verbesserungen könnten hier zukünftig bessere Detektionsraten erreicht werden *[64, 65]*.
Zum Nachweis von Skelettmetastasen ist die **Skelettszintigraphie** das Standardverfahren. Sie wird jedoch zumeist erst bei Patienten mit mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren und PSA-Werten >20 ng/ml empfohlen, da bei frühen Karzinomstadien eine Knochenbeteiligung selten ist *[66]*.
Weniger Bedeutung zur Vorhersage des Tumorstadiums hat die **Computertomographie (CT)**. Da hier die Kontrastierung zwischen Karzinomverbänden und gesundem Prostatagewebe nicht ausreicht, ist auch eine Aussage bzgl. eines kapselüberschreitenden Tumorwachstums oder einer Samenblasenbeteiligung kaum möglich. Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus oder aber der Infiltration periprostatischer Strukturen (Rektum, Harnblase) kann die CT herangezogen werden. Jedoch ist auch hier die MRT genauer und der CT vorzuziehen.

2.8 Therapie des Prostatakarzinoms

Der Therapie des Prostatakarzinoms stehen heute unterschiedliche Methoden zur Verfügung und somit bietet sich den betroffenen Patienten ein breites therapeutisches Spektrum. Neben der operativen Therapie existieren zur Behandlung der lokal begrenzten Tumoren strahlentherapeutische Möglichkeiten wie die High-Dose-Rate- (HDR) Brachytherapie, die Seed-Implantation, aber auch die perkutane Bestrahlung. Wie bei operativen Verfahren wird auch hier ein kurativer Ansatz angestrebt. Bezüglich der Rezidivfreiheit sind in Studien beide Therapieansätzen vergleichbar.
Darüber hinaus bestehen die Möglichkeiten eines abwartenden Managements und der Hormonentzugstherapie.
Handelt es sich jedoch um bereits lokal fortgeschrittene, oder gar metastasierte Karzinome, kann mit den zur Verfügung stehenden Methoden formal keine Heilung erreicht werden. Das weitere Fortschreiten der Erkrankung kann jedoch mit Hilfe mulimodaler Therapiekonzepte verzögert und somit das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert werden.

2.8.1 Active Surveillance (AS)

Da viele Studien einen progressionsfreien Krankheitsverlauf gezeigt haben *[67]*, kam es zur Entwicklung abwartender Strategien, die sich durch eine nicht invasive Therapie bei klinisch vermutlich insignifikanten Karzinomen auszeichnen.

Bei der „active surveillance“ sollen klinisch insignifikante Tumoren durch Einsatz der möglichen Früherkennungsmaßnahmen erkannt werden. Patienten mit niedriger Tumorlast werden erst im Krankheitsprogress unter kurativem Therapieansatz behandelt. Es existieren etliche Studien mit verschiedenen Kriterien der Einstufung des Progressionsrisikos der Tumoren. Die derzeit verwendeten Kriterien sind eine Gleason-Summe ≤ 6, ohne Gleason 4- oder -5-Differenzierung, ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml sowie ein klinisches Tumorstadium T1 oder T2a. Zusätzlich werden diesem Zusammenhang die PSA-Kinetik, ein Tumorbefall von mehr als 50% einer jeweiligen Biopsie und die PSA-Dichte diskutiert.

2.8.2 „Watchful-waiting“ (WW)

Beim so genannten „watchful-waiting“ wird der Tumor durch Bestimmung des PSA-Wertes und eine körperliche Untersuchung turnusmäßig kontrolliert. Liegt ein biochemischer Progress vor, kann dann eine Hormonentzugstherapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen jedoch darüber informiert werden, dass auf diese Weise keine Heilung erreicht, sondern der Krankheitsverlauf lediglich verzögert wird.

2.8.3 Operative Therapie

Radikale Prostatektomie

Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist es, die gesamte Prostata mit ihrer Kapsel, die anliegenden Samenbläschen sowie die Ampullen der Ductus deferentes zu entfernen. Es gibt mehrere etablierte operative Verfahren, um die radikale Entfernung der Prostata durchzuführen. Die einzelnen operativen Verfahren unterscheiden sich in der Operationstechnik und im operativen Zugangsweg, führen aber alle zum gewünschten postoperativen Ergebnis. Zumeist wird ein retropubischer, extraperitonealer Zugang bevorzugt, der den Vorteil bietet, durch die mediane Unterbauchlaparatomie gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie durchzuführen. Nach Freilegung der Prostata und Durchtrennung des Plexus Santorini wir die Drüse am Apex unter Schonung des Musculus sphinkter urethrae externus von der Urethra abgesetzt. Darauf folgen die Resektion der Prostata vom Blasenhals und die Herstellung einer neuen Anastomose zwischen Blase und Urethra *[68]*.
Möglich ist auch ein perinealer Zugangsweg. Hier erfolgt die Freilegung und Entfernung der Prostata über einen Dammschnitt in Steinschnittlagerung *[69]*. Nachteilig ist dabei jedoch, dass der Eingriff nicht mit einer simultanen Dissektion der pelvinen Lymphknoten kombiniert werden kann.
Die radikale Prostatektomie bietet einen kurativen Therapieansatz beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Jedoch wird sie in jüngster Zeit in Ausnahmefällen, beispielsweise bei besonders jungen Patienten, auch als Teil eines palliativen

Therapiekonzeptes angewendet und dient hierbei vor allem der Vermeidung tumorbedingter lokaler Komplikationen.
Nach allgemeinen Empfehlungen sollte ein operatives Vorgehen einem Patientenkollektiv mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren vorbehalten bleiben, da mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit relevanter Komorbiditäten steigt und somit auch das Risiko, an diesen und nicht an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben, zunimmt *[70]*.

Nervschonende radikale Prostatektomie

Neben der Tumortherapie und dem onkologischen Langzeitergebnis spielt die postoperative Lebensqualität für die Patienten eine entscheidende Rolle. Zum einen ist die postoperative Belastungsinkontinenz mit sozialen Einschränkungen verbunden, zum anderen kann der Verlust der Erektionsfähigkeit zu psychischen und familiären Konflikten führen. In anatomischen Studien konnte ein dorsolateral der Prostata gelegenes Gefäßnervenbündel identifiziert werden, welches für die penile Erektion maßgeblich ist. So wurde eine nervschonende Operationstechnik entwickelt, die die Erhaltung des Gefäßnervenstranges (Abb. 10), dessen Fasern zum Prostataapex und weiter zu den Schwellkörpern ziehen, bei Patienten mit einem geringen Risiko des extraprostatischen Tumorwachstums ermöglicht *[71]*. Die Weiterentwicklung dieser Technik in den letzten Jahren führte zu deutlich besseren postoperativen Potenz- und Kontinenzraten *[72,73]*.

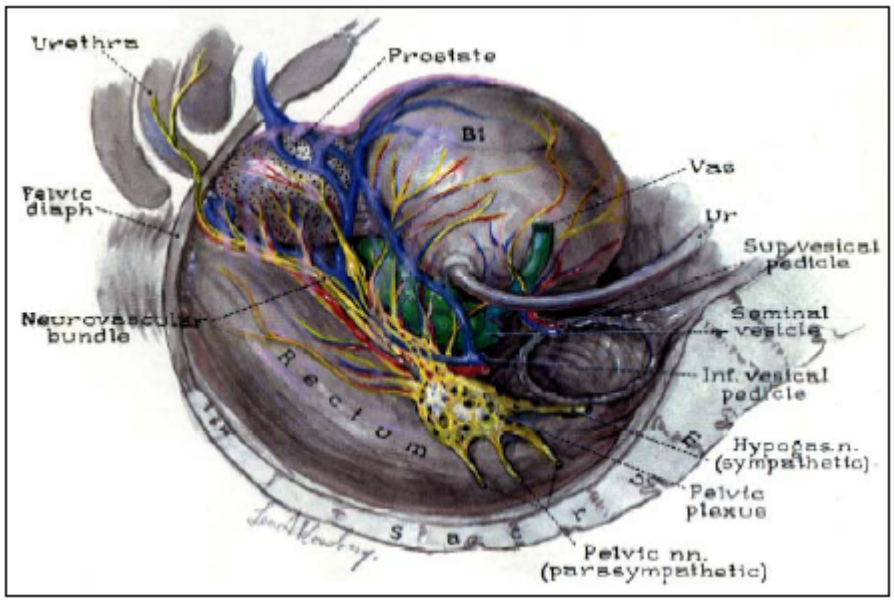

Abb. 10 *Darstellung des Gefäßnervenbündels zwischen Prostatakapsel und parapelviner Faszie. Es beinhaltet Fett, Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäße und außerdem etwa 30 Nervenfasern auf jeder Seite [74]*

Befragungen von Patienten nach beidseitig nervschonender radikaler Prostatektomie haben gezeigt, dass 86 – 90% der Männer mit und ohne Einnahme von erektionsfördernden Medikamenten (PDE-5-Inhibitoren) über eine erektile Funktion berichten. Selbst bei nur einseitiger Nervschonung liegt der Anteil derer mit erektiler Funktion noch bei 76%. Werden keine erektionsfördernden Arzneimittel eingenommen, sind 56 – 68% der Männer nach beidseitiger und 30 – 47% nach einseitiger Nerverhaltung potent.

Die funktionellen postoperativen Resultate sind zum einen vom Patientenalter und der präoperativen Potenzlage, zum anderen von der Erfahrung des Operateurs abhängig *[75]*.

Darüber hinaus besteht bei der Nervschonung auch ein positiver Effekt auf die postoperative Kontinenz, die bei bilateraler Nervschonung signifikant besser ist als ohne *[76,77]*.

Mit progredientem Wachstum und zunehmender Entdifferenzierung neigt das Prostatakarzinom zur Ausbreitung entlang der Perineuralscheiden und somit zu extrakapsulärem Tumorwachstum. In diesen Fällen besteht bei der Durchführung der Nervschonung ein erhöhtes Risiko, positive Absetzungsränder und damit eine

Verschlechterung der onkologischen Situation in Bezug auf Tumorrezidive und karzinomspezifisches Überleben zu riskieren *[78,79]*. Empfohlen wird daher ein nervschonendes Verfahren nur bei Patienten mit klinischem Tumorstadium T1c, einer Gleason-Summe < 7 und einem PSA-Wert < 10 ng/ml *[66]*.

Eine genauere Riskoeinschätzung ist mit Hilfe der Partin-Tabellen und der Hamburger CART-Analyse *[80]* sowie Regressionsmodellen möglich.

Zusätzlich dienen intraoperative Schnellschnittuntersuchungen (Abb. 11) der Verifizierung der Tumorsituation in den lateralen Bereichen der Prostata und der Vermeidung einer positiven Abtragungsebene *[81]*. Dabei wird nach primär beidseitig nervschonender Prostatektomie das Präparat farbmarkiert und die laterodorsal den Gefäßnervenbündeln anliegende Konvexität der Prostata als Schnellschnittpräparat in das pathologische Institut gesendet. Liegen tumorfreie Abtragungsebenen vor, können die Gefäßnervenstränge in situ belassen werden, andernfalls erfolgt die sekundäre Resektion derselben auf der betroffenen Seite.

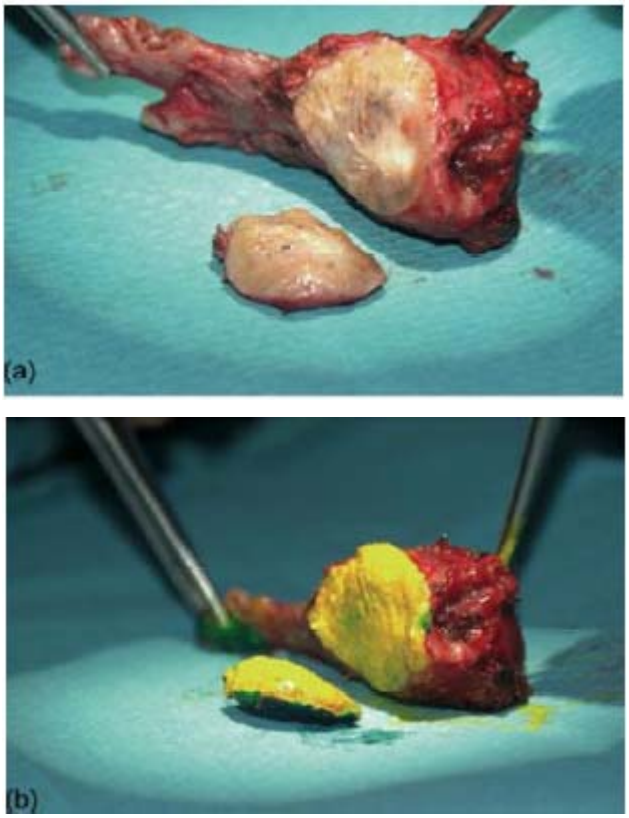

Abb. 11 *Intraoperativer Schnellschnitt zur Planung der Nervschonung. Am dorso-lateralen Rand, wo das Gefäßnervenbündel mit der Prostatakapsel korrespondiert, werden dünne Scheiben von der Prostata abgeschnitten (a). Die artifiziellen Oberflächen werden farbmarkiert (b).*

Eine genaue Kalkulation der Tumorausdehnung und damit der möglichen Kapselüberschreitung im Vorfeld würde das operative Vorgehen immens erleichtern. Der Bildgebung sind in diesem Falle jedoch Grenzen gesetzt, so dass statistische Vorhersagemodelle und Nomogramme *[82]* entwickelt wurden, die mit Hilfe der vorhandenen Parameter die Wahrscheinlichkeit eines extrakapsulären Tumorprozesses berechnen. Dies erleichtert dem Operateur die Entscheidung über die zu wählende Operationstechnik.

Es kommt immer wieder vor, dass in pathologischen Befunden relativ karge Informationen bezüglich der Anzahl der entnommenen Biopsien und der Entnahmeorte enthalten sind. Oder es besteht ein Widerspruch zwischen dem pathologischen Biopsieergebnis und dem digitorektalen Tastbefund. In solchen

Fällen konnten im Rahmen der präoperativen Vorbereitung weit lateral gelegene Re-Biopsien entnommen werden, die die Entscheidung für oder gegen eine Nervschonung vereinfachen.

Laparoskopische und Roboter-assistierte Prostatektomie

Hierbei handelt es sich um relativ neue minimal-invasive Verfahren, so dass die Studienlage noch nicht sehr ergiebig ist und Langzeitbeobachtungen ausstehend sind. Der Wechsel von offener zu minimal-invasiver Operationstechnik bedeutet eine völlig neue Erfahrung für die Chirurgen, die die anatomischen Gegebenheiten aus einer neuen Perspektive betrachten und sich an den Gebrauch neuer Instrumente gewöhnen müssen.
Es hat sich gezeigt, dass aufgrund des erzeugten Pneumoperitoneums der Druck auf das Gefäßsystem erhöht wird und damit der intraoperative Blutverlust geringer gehalten werden kann *[83]*. Zudem besteht die Annahme, dass durch optische Vergrößerung der Kamera die Nervschonung noch gezielter erfolgen kann. Resultate, die dies bestätigen, liegen derzeit aber noch nicht vor.
Ein Nachteil dieser Verfahren scheinen die vergleichsweise langen Lernkurven und die damit verbundene anfänglich längere Operationsdauer zu sein. Darüber hinaus handelt es sich teure Verfahren, die teilweise eine Zuzahlung der Patienten erforderlich machen. Sie bleiben daher zumeist größeren Zentren vorbehalten.

2.8.4 Strahlentherapie

Kurative Therapieansätze bieten radioonkologische Methoden. Nennenswert sind hier insbesondere die dreidimensional geplante Radiotherapie und die intensitätsmodulierte Brachytherapie. Ziel aller Verfahren ist eine Dosiseskalation am Zielorgan Prostata und eine nach Möglichkeit große Schonung der angrenzenden Organstrukturen.

Bei der **perkutanen dreidimensional geplanten Strahlentherapie** wird bei jedem Patienten ein kompletter CT-Datensatz des Beckens zur individuellen Berechnung

der Zielvolumina der Prostata, sowie der umliegenden gesunden Organe zugrunde gelegt. Dadurch wird eine fraktionierte Applikation höherer Strahlendosen bis zu 78 Gy möglich *[84]*. Bei der IMRT wird durch eine Dosismodifikation innerhalb der einzelnen Bestrahlungsfelder eine weitere Verbesserung der Dosisleistung erreicht. Aufgrund des hohen Aufwands in Berechnung und Durchführung wird die IMRT jedoch bislang nur an wenigen Zentren in Deutschland angeboten.
Die **Brachytherapie** ist ein Verfahren, bei dem hohe Strahlendosen durch interstitielle Strahlenquellen erreicht werden. Möglich ist hier einerseits die temporäre Afterloadingtherapie mit Iridium-192 *[85]*, andererseits die permanente Seedimplantation mittels Iod-125 oder Palladium-103. Oft werden die Brachytherapien in Kombination mit einer anschließenden perkutanen Bestrahlung durchgeführt *[84]*.

Nebenwirkungen und Komplikationen der Strahlentherapie zeigen sich oftmals erst spät. Zu den akuten Nebenwirkungen gehören Miktionsbeschwerden und Diarrhoen, die aus entzündlichen Prozessen resultieren und in der Regel reversibel sind.
Chronische Strahlenschäden wie die chronische Zystitis oder Proktitis, Urethrastrikuren durch Vernarbungen und Darmulzerationen werden nach der Radiation Therapy Oncology Group in vier Schweregrade unterteilt. Die Häufigkeit mittelgradiger bis schwerer Komplikationen divergiert je nach Strahlenart – und verfahren und beläuft sich laut Literatur auf 6 bis 10% *[86]*. Über eine radiogen induzierte erektile Dysfunktion wird bei etwa 45-65% der Patienten berichtet *[87]*.
Durch die Manipulation am Zielorgan Prostata kann es postinterventionell zu Schwellungen oder Blutungen in diesem Bereich kommen, woraus dann eine Harnverhaltung resultieren kann. Daher sind ein großes Prostatavolumen und eine obstruktive Miktionslage als Kontraindikationen einer Brachytherapie anzusehen.
Der klinische Erfolg der Strahlentherapie ist in den ersten 12 bis 18 postinterventionellen Monaten mitunter schwer zu beurteilen, da es zu einem sogenannten PSA-Bounce-Phänomen kommen kann. Damit ist ein nach primärem PSA-Abfall auftretender Wiederanstieg desselben gemeint. Hernach kann es zu einem erneuten Abfall kommen. Es wird deutlich, dass sich der Nachweis bzw. der Ausschluss eines Tumorrezidivs schwierig gestalten kann. Daher kam es im Jahr 2005 auf einer Konsensuskonferenz in Phoenix zu einer Neudefinition der bis dahin geltenden Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

(ASTRO). Danach wird ein Tumorrezidiv durch einen Anstieg des PSA-Wertes von 2 ng/ml oder mehr über den Nadir-Wert definiert *[88]*.

2.8.5 Fokale Therapieverfahren

Durch die Messung des PSA-Wertes zur Frühdetektion des Prostatakarzinoms, hat der Anteil der unilateral lokalisierten, „low-risk" Tumoren in den Prostatektomiepräparaten in den letzten 5 Jahren stark zugenommen *[89].*

Aus diesem Grund gewinnen unilaterale bzw. fokale Therapieansätze immer mehr an Popularität, mit der Absicht, einerseits eine adäquate Tumortherapie zu erzielen, andererseits aber weniger invasiv zu sein als Therapieverfahren, die sich auf die gesamte Prostata beziehen. Dadurch soll die Therapie-assoziierte Morbidität gesenkt werden *[90-92]*. Um diese Therapieverfahren zu rechtfertigen, muss man annehmen, dass eine genaue Lokalisation des Tumors bzw. der Tumoren innerhalb der Prostata möglich ist und dass zudem mit Hilfe der Diagnostik auch keine Tumorareale übersehen werden. Mit anderen Worten sollte ein unilaterales, organbegrenztes Prostatakarzinom mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln vorhersagbar sein.

Dennoch muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass von den fokalen Behandlungsverfahren lediglich der hoch intensivierte fokussierte Ultraschall (HIFU) sowie die Kryoablation in den Guidelines der EAU aufgeführt werden und dies auch nur unter dem Stichwort „experimentelle lokale Therapieverfahren". Auf das Fehlen von Langzeitergebnisse wird hier deutlich hingewiesen.

Grundlage der Kontrolle des klinischen Verlaufes nach HIFU oder Kryoablation, insbesondere des PSA-Wertes zur Rezidivdiagnostik, sind die Kriterien der Strahlentherapie.

Hoch intensivierter fokussierter Ultraschall (HIFU)

Bei dieser Behandlung werden Ultraschallwellen (3 MHz) gebündelt, so dass im Fokuspunkt hohe Temperaturen von etwa 90°C erreicht werden. Durch eine rektale Sonde, die dem Patienten eingeführt wird, werden dreidimensionale Bilder der Prostata erzeugt und das Ultraschallbündel kann auf die tumorösen Prostataareale eingestellt werden. Durch die entstehende Hitze soll ein Absterben der Karzinomzelle erreicht werden. Die Therapie erfolgt zumeist in einer ambulant durchgeführten Sitzung. Der Patient befindet sich dabei in Rechtsseitenlage (Abb. 12).
In den aktuellen Guidelines der EAU werden vor dem Hintergrund der bislang dürftigen Datenlage keine Indikationen zur Anwendung der HIFU-Therapie genannt *[57]*.

Abb. 12 *HIFU-Therapie*
Darstellung eines Ablatherm® Gerätes (EDAP-TMS, Lyon, Frankreich) in Funktion [93]

Prostatakrebsbehandlungen mittels HIFU erfolgen seit etwa fünf Jahren, so dass derzeit noch keine Langzeitdaten existieren, um auch eine Langzeitheilung zu beanspruchen.
Das geschädigte Gewebe wird innerhalb von etwa sechs Monaten abgebaut. Aus den wenigen Studien geht kaum etwas über den PSA-Verlauf hervor. Danach wird der Nadir (Tiefpunkt, meist nach 3 Monaten) nach drei bis sechs (bis zu 18) Monaten erreicht. Er korreliert dabei signifikant mit dem krankheitsfreien Überleben *[94]*. Die „PSA-freie“ Überlebensrate beträgt 63-87% nach 5 Jahren und hängt von der Risikogruppe und der Definition des PSA-Progresses ab.
Die gravierendste Nebenwirkung war anfänglich die durch die Hitze verursachte Fistelbildung zwischen Rektum und Harnblase, insbesondere bei mehr als einer Therapiesitzung. Zudem wird bei einigen Patienten eine Stressinkontinenz innerhalb der ersten beiden postinterventionellen Monate beobachtet, die jedoch durch Training der Beckenbodenmuskulatur reversibel sein kann.
Ähnlich wie bei der Brachytherapie kann auch hier eine ödematöse Schwellung des Prostatagewebes durch die Manipulation auftreten, so dass im Rahmen einer HIFU-Therapie in der Regel eine suprapubische Harnableitung gelegt wird, um

postinterventionellem Harnverhalt vorzubeugen. Auch hier stellt die obstruktive Miktionslage demnach eine Kontraindikation für das Verfahren dar; ggf. muss im Vorfeld eine transurethrale Desobstruktion erfolgen.

Kryoablation

Hierunter versteht man einen Eingriff zur Zerstörung von Gewebe mittels starker Kälte (von griechisch kryos = Frost): Eiskristalle zerstechen Zellmembranen, Wasserentzug denaturiert Eiweiße, chemische Veränderungen führen zur Apoptose der Zellen und die Schädigung von Blutgefäßen unterbricht die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen.
In den aktuellen Guidelines der EAU wird, mit deutlichem Hinweis auf das Fehlen von Langzeitdaten, folgende potentielle Indikation zur Durchführung eines Kryoablation gestellt:
Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom (PSA < 10 ng/ml, Tumorstadium ≤ T2a, Gleason Score ≤ 6) oder Patienten mit intermediate-risk Tumoren (PSA > 10 ng/ml, oder Gleason Score ≥ 7, oder Tumorstadium ≥ T2b). Zudem sollte das Prostatavolumen ≤ 40 ml sein *[57]*.
Die Kryoablation der Prostata (englisch: CSAP = cryosurgical ablation of the prostate; Ablation = Abtragung) erfolgt meist während eines kurzen stationären Aufenthalts in Spinalanästhesie oder Vollnarkose: Unter TRUS-Kontrolle werden transperineal mehrere Nadeln in die Prostata und ihre Umgebung eingeführt (Abb. 13). Dabei befindet sich der Patient in Steinschnittlage.

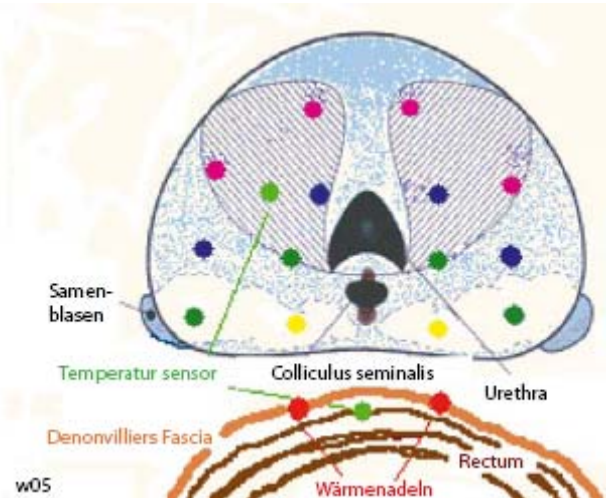

Abb. 13 *Schema der Nadelplatzierung innerhalb der Prostata bei der Kryotherapie [95]*

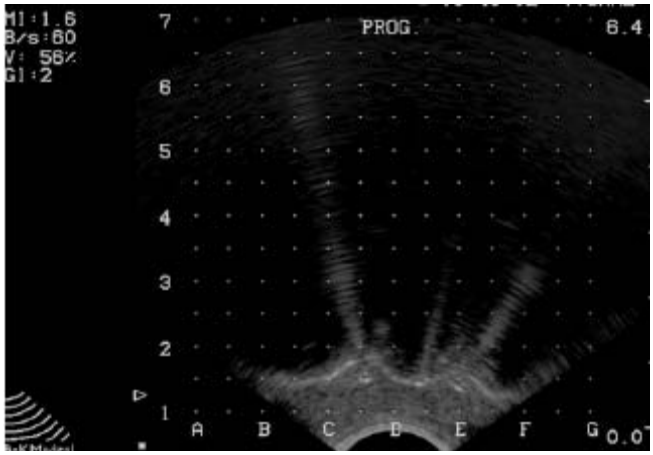

Abb. 14 *Ansicht der komplett gefrorenen Prostata im transrektalen Ultraschall. Die Wärmenadeln halten das Eis vom Rektum ab. [95]*

Dabei gibt es „Kältenadeln“ zum Gefrieren und Auftauen, sowie „Wärmenadeln“ zum Schutz des Rektums und Temperatursonden; ein Wärmekatheter schützt zudem die Harnröhre. Die gesamte Prostata oder auch nur Teilgebiete werden zweimal sehr

rasch auf mindestens -30°C abgekühlt, für 10 Minuten auf dieser Temperatur gehalten und anschließend zunächst passiv, dann aktiv wieder aufgetaut.
Nach dem Eingriff ist für einige Tage ein Blasenkatheter nötig, weil das geschädigte Gewebe auch bei dieser Therapieform anschwillt.
Da die laterodorsal der Prostata lokalisierten Gefäßnervenbündel nur in Ausnahmefällen geschont werden können, kommt es bei fast allen Behandelten zunächst zu einer teilweise reversiblen erektilen Dysfunktion *[96]*.
Wegen der akuten Schädigung und des anschließenden langsamen Abbaus des Gewebes steigt der PSA-Wert nach Kryoablation zunächst an und fällt dann langsam und unter Schwankungen ab, ähnlich wie nach einer Strahlentherapie. Dies erschwert das Erkennen des Nadirs (Tiefpunkt, meist nach 3 Monaten) sowie eines möglichen Wiederanstiegs, der ein Lokalrezidiv des Tumors kennzeichnet.

2.8.6 Androgendeprivation

Wie bereits beschrieben, hat das Hormon Testosteron, genauer gesagt seine aktive Form Dihydrotestosteron, auf die Tumorproliferation einen entscheidenden Einfluss. Schon 1949 beschrieben Hodges und Huggins den Einfluss des Androgenentzugs auf das Wachstum der Prostatakarzinomzellen *[97,98]*. Der Effekt bzw. der Nutzen der Androgendeprivation wurde in einer Placebo-kontrolliert durchgeführten Studie der Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACUR) an tausenden Patienten nachgewiesen *[99]*. Die antiandrogene Therapie hat sich vor allem als palliatives Konzept zur systemischen Behandlung des Prostatakarzinoms bewährt und ist zudem Forschungsgegenstand neoadjuvanten und/oder adjuvanter Ansätze. Die führte zur Entwicklung zahlreicher Einzelsubstanzen und Substanzgruppen.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 4234 Patienten, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und an der Martiniklinik als spezialisiertem Zentrum im Zeitraum von 2000 bis 2008 radikal prostatektomiert wurden.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die präoperativ folgende klinische Kriterien eines „low-grade“ Prostatakarzinoms erfüllten:

- maximal zwei positive ipsilaterale Prostatabiopsiezylindern bei einem Minimum von zehn Stanzzylindern pro Patient
- einen PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- ein klinisches Tumorstadium ≤ T2a
- eine Gleason Summe ≤ 3+3=6

Fanden im Vorfeld Prostata-chirurgische Eingriffe oder jegliche Form von Hormontherapie statt, wurden diese Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Nach Berücksichtigung der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien resultiert eine Kohorte von 243 „low-risk“ Prostatakarzinom-Patienten, welche in unsere Analyse einfließen (Abb. 15).

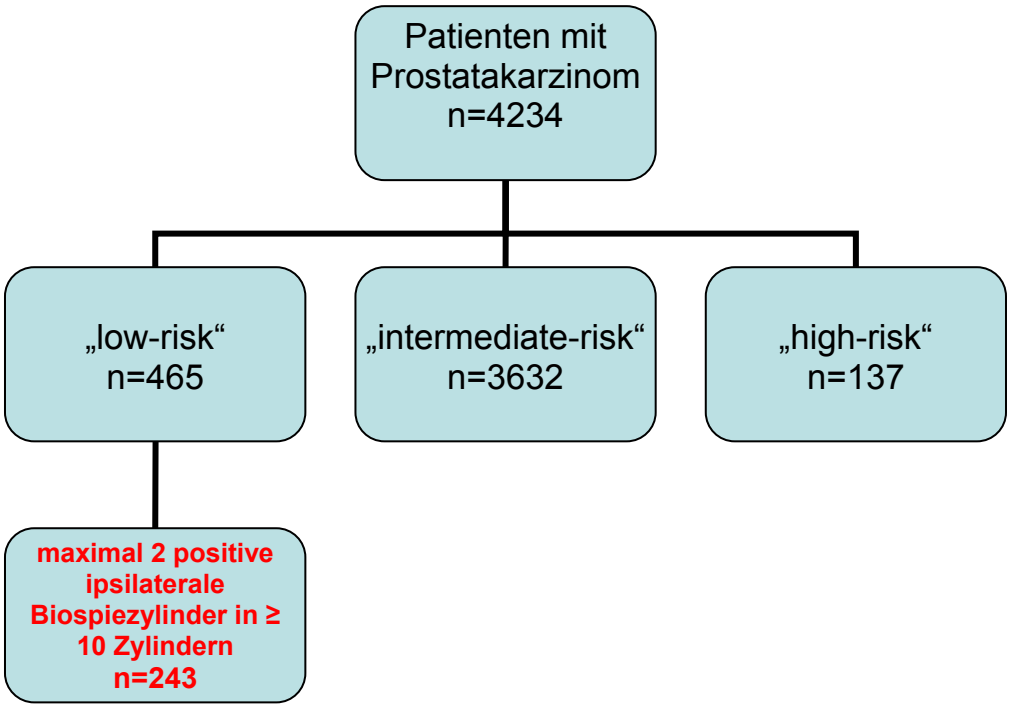

Abb. 15 *Rekrutierung der Patienten*

Nach entsprechenden Voruntersuchungen in Hinblick auf das Operationsrisiko, sowie Aufklärung und Überprüfung der Operationsindikation wurden die Patienten einer radikalen retropubischen Prostatektomie zugeführt.

Bei allen Männern erfolgte zunächst die Bestimmung des PSA-Wertes (Abbott Axym PSA assay, Abbott Park, Il, USA) vor digitorektaler Untersuchung oder transrektalem Ultraschall (TRUS).
Der prozentuale Anteil des freien PSA wurde mittels folgender Formel bestimmt: **%fPSA = f PSA / t PSA** *[100,101]*.

Nach erfolgter radikaler Prostatektomie schließt sich eine komplette histologischer Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates in 3 mm Großflächenschnitten auf Basis des etablierten Stanford-Protokolls *[102]* an. Dabei werden sowohl die Standard-TNM-Klassifikation *[52]*, das Gleason-Grading *[103]* als auch die tertiäre Gleasondiffenzierung, der maximale Tumordurchmesser, mögliche Lymph- und Blutgefäßinvasion und der Status der Abtragungsebene untersucht.

3.2 Tumorvolumetrie anhand der Paraffinschnitte von 20 Prostatektomiepräparaten

Ein wichtiges Kriterium unserer Analyse ist das Tumorvoluminen auf beiden Seiten der Prostata, wenn im Prostatektomiepräparat ein bilaterales Tumorwachstum gezeigt werden kann.

Zu diesem Zweck werden exemplarisch die in Paraffin eingebetteten histologischen Schnitte der aufgearbeiteten Prostatektomiepräparate mit bilateralem Tumorbefall von insgesamt 20 Patienten untersucht. Mit Hilfe von Schablonen (Abb. 16) werden zunächst die Flächen der einzelnen Tumorareale (cm²) der Schnittpräparate, die durch die Kollegen der Pathologie markiert wurden, bestimmt.

Zur Unterscheidung zwischen linker und rechter Prostataseite wird die Farbmarkierung des Präparatrandes (links = blau und rechts = grün) herangezogen. Dies macht eine seitengetrennte Tumorvolumetrie möglich.

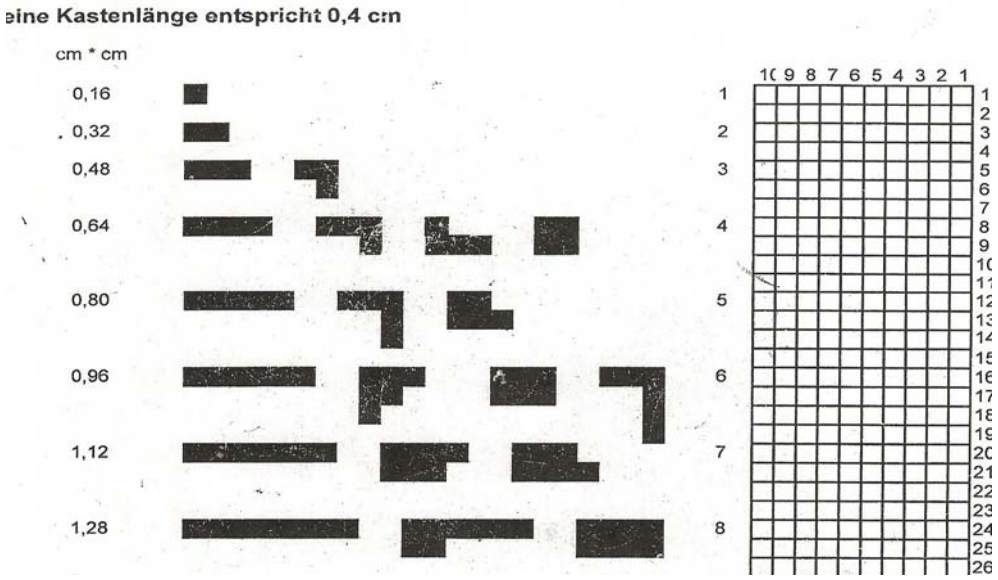

Abb. 16 *Schablonen zur Bestimmung der Tumorfläche (aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf)*

Die jeweiligen Flächen werden zunächst mit der Schnittdicke (3mm nach dem Stanford-Protokoll) multipliziert.
Durch Fixierung der Präparate in 10% gepuffertem Formalin kommt es zu einer Schrumpfung des Gewebes, so dass Tumorfläche und – volumen geringer sind als im Originalpräparat. Daher wird noch die Multiplikation mit einem sogenannten „shrinking factor“ notwendig. In der Literatur variieren die Werte dieses Faktors zwischen 1,12 und 1,15. In dieser Arbeit wird mit dem Faktor 1,15 gerechnet, orientierend an der Arbeit von Sara Jonmarker aus Schweden, veröffentlicht im Jahr 2006 *[104]*.
Die Formel zu Berechnung des Tumorvolumens lautet demnach wie folgt:

V = Tumorfläche (cm^2) x 0,3 cm x 1,15

Die errechneten Werte werden sowohl miteinander als auch mit dem präoperativen Biopsieergebnis verglichen. Auf diese Weise kann schließlich ermittelt werden, wie sich das Tumorvolumen der ursprünglich negativ biopsierten Prostataseite zu dem der Gegenseite verhält.

3.3 Erhebung der Patientendaten

Die Erhebung der ausgewerteten Patientendaten stützt sich im Wesentlichen auf das, in der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf etablierte, und zur Dokumentation von Forschungsdaten zugelassene Datenbanksystem „UrolData“, basierend auf dem FileMaker®-Software-Paket. Hier werden patientencharakteristische Daten, Untersuchungsergebnisse, operative und histologische Befunde als auch Nachbeobachtungsdaten erfasst und stehen der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung.

Prä- und postoperative Daten sowie externe Untersuchungsbefunde werden in die Datenbank eingegeben. Zusätzlich werden die detaillierten histopathologischen Befunde nach Erhalt durch das ärztliche Personal oder durch Dokumentationsassistenten eingefügt.

3.4 Studienendpunkte

Insgesamt können folgende Studienendpunkte festgelegt werden:

1. Bei wie vielen stanzbioptisch gesicherten „low-grade“ Prostatakarzinompatienten liegt im Prostatektomiepräparat tatsächlich ein unilaterales und bei wie vielen ein bilaterales Tumorwachstum vor?
2. Bei wie vielen Patienten der Kohorte liegt ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum vor (Tumorstadium > pT2c)?
3. Bei wie vielen Patienten kommt es histopathologisch zu einem „Upgrading“ der Tumordifferenzierung (Gleason Summe > 6)?
4. Gibt es Risikofaktoren für das Vorliegen eines unilateralen Prostatakarzinoms?
5. Welche Aussage kann über das Tumorvolumen der stanzbioptisch negativen Gegenseite gemacht werden, wenn sich histopathologisch ein bilaterales Tumorwachstum ergibt?

3.5 Statistische Auswertung

Die Hauptunterteilung erfolgt in einseitiges Tumorwachstum und bilaterales bzw. nicht organbegrenztes Tumorwachstum im Prostatektomiepräparat
(≤ pT2b versus ≥ pT2c).
Mittels univariabler und multivariabler logistischer Regressionsanalyse wird die Vorhersagefähigkeit von folgenden, rein präoperativen klinischen Risikofaktoren in Bezug auf das Vorliegen eines unilateralen, organbegrenzten Tumors untersucht:

- Alter
- PSA-Wert
- prozentualer Anteil des freien PSA (%fPSA)
- Drüsenvolumen
- Anzahl der positiven Biopsiezylinder (zwei versus eins)
- klinisches Tumorstadium (T2a versus T1c)

Die vier erstgenannten Risikofaktoren stellen dabei kontinuierliche Variablen dar, während die Anzahl der positiven Biopsiezylinder als auch das klinische Tumorstadium kategorisierte Variablen sind. Das Signifikanzlevel ist mit $p < 0.05$ definiert.

Zusätzlich wird die Vorhersagegenauigkeit eines jeden klinischen Risikofaktors bestimmt. Die prädiktive Genauigkeit wird für binäre Daten anhand der „Area under the curve“ (AUC) der „Receiver-Operator Characteristics“- (ROC-) Analyse für logistische Regressionsmodelle ermittelt. Sie kann hierbei Werte zwischen 0.5 (≈ 50%) bis 1.0 (≈ 100%) erreichen, wobei ein Wert von 0.5 einem Münzwurf bzw. ein Wert von 1.0 einer perfekten Vorhersage entspricht. Da jedoch kein Modell perfekt ist und zu 100% ein Ereignis richtig vorhersagen kann, werden in der Regel prädiktive Genauigkeitswerte zwischen 70 bis 80% akzeptiert *[105]*.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit der Statistik-Software S-Plus Professional in der Version 1.0 (Mathsoft, Seattle, USA) oder Statistical Package for Social Science in der Version 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 62 Jahren, der Median bei 64 Jahren. Der jüngste eingeschlossene Patient hat ein Alter von 42, der älteste von 76 Jahren (Abb. 17).

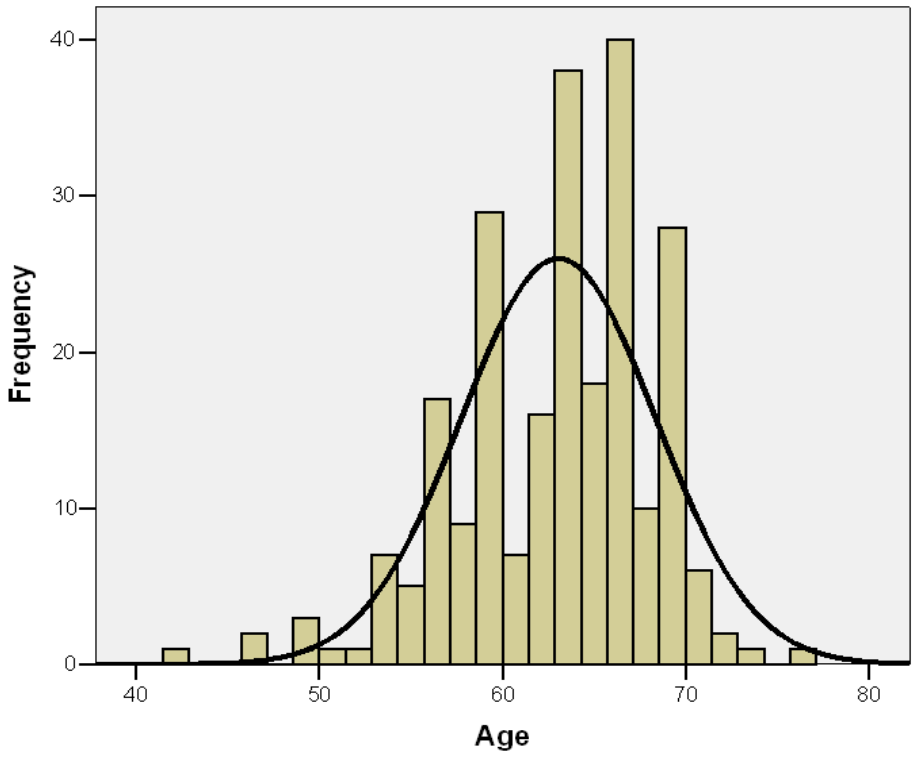

Abb. 17 *Altersverteilung der Patienten im untersuchten Kollektiv*

4.1.2 Präoperative PSA-Werte und Anteil des fPSA

Der mittlere PSA liegt bei 5,5 ng/ml, der Median bei 5,4 ng/ml mit einer Range von 0,5 ng/ml bis 9,9 ng/ml.
Der Anteil des freien PSA im Serum liegt im Mittel bei 18,1%, im Median bei 17,2 % mit einer Range von 0,9 % bis 75,3 %.

4.1.3 Klinisches Tumorstadium

Bei insgesamt 89,7 % der Patienten im Kollektiv (n=218) liegt nach den erfolgten Untersuchungen ein Tumorstadium T1c vor. Dies bedeutet, dass der Tumor durch Nadelbiopsie (bei erhöhtem PSA-Wert) diagnostiziert wurde. Ein Tumorstadium T2a, was bedeutet, dass höchsten in der Hälfte eines Prostatalappens tumoröse Zellen enthalten sind (Abb. 18), wird bei 10,3 % der Patienten (n=25) identifiziert.

Abb. 18 *Lokalisation eines T2a-Prostatakarzinoms [52]*

4.1.4 Prostatavolumen

Das mittlere Volumen der Drüse liegt bei 56 ccm, der Median bei 51 ccm. Das Volumen der kleinsten Prostata beträgt 20, das der größten 160 ccm.

4.1.5 Anzahl der Stanzbiopsien pro Patient

Wie schon beschrieben, ist zum Einschluss in die Studie ein Minimum von zehn Stanzzylindern notwendig. Die mittlere Anzahl der Stanzen beträgt 12 pro Patient, der Median liegt bei zehn. Maximal wurden 28 Biopsiezylinder pro Patient entnommen.

4.1.6 Anzahl der positiven Stanzen pro Patient

Nach den Einschlusskriterien liegt das Maximum der tumorbefallenen Stanzbiopsien bei zwei ipsilateralen Proben. In unserem Patientenkollektiv ist bei 68,3 % (n=166) eine Stanzbiopsie positiv, bei 31,7 % (n=77) sind zwei ipsilaterale Biopsiezylinder von Tumor betroffen.

Tab. 2 *Überblick über die präoperativen Patientencharakteristika im untersuchten Kollektiv (Unterteilung in Gesamtkohorte und 2 Subgruppen)*

Variable	Gesamtkohorte (%)	1 pos. Biopsie (%)	2 pos. Biopsien (%)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (Median)	63 (64)	62 (63)	65 (66)
Range	42-76	42-70	46-76
Präop. PSA (ng/ml)			
Mittelwert (Median)	5.5 (5.4)	5.4 (5.2)	5.8 (5.8)
Range	0.5-9.9	0.5-9.9	1.0-9.5
% fPSA			
Mittelwert (Median)	18.1 (17.2)	18.5 (18.0)	17.1 (17.3)
Range	0.9-75.3	1.2-75.3	0.9-60.4
Klin. Tumorstadium			
T1c	218 (89.7%)	159 (96%)	59 (77%)
T2a	25 (10.3.%)	7 (4%)	18 (23%)
Drüsenvolumen (ccm)			
Mittelwert (Median)	56 (51)	57 (52)	52 (51)
Range	20-160	20-160	40-120
Gleason Score			
≤ 3+3	243 (100%)	166 (100%)	77 (100%)
Anzahl d. Stanzzylinder			
Mittelwert (Median)	12 (10)	12(10)	12 (10)
Range	10-28	10-28	10-28
Anzahl pos. Stanzylinder			
1	166 (68.3%)	166 (100%)	0
2	77 (31.7%)	0	77 (100%)

4.2 Pathologisches Tumorstadium nach radikaler Prostatektomie in der Gesamtkohorte (n=243)

Nach erfolgter radikaler Prostatektomie zeigt sich in der pathologischen Evaluation bei insgesamt 36,2% der 243 Patienten (n=88) ein unilateraler, organbegrenzter Tumor. Die verbleibenden 63,8% der Patienten (n=155) weisen entweder ein bilaterales oder sogar kapselüberschreitendes Tumorwachstum auf. Genauer gesagt, liegt bei 56,7% der Patienten (n=140) ein bilaterales Tumorwachstum vor, bei 6,2% (n=15) ein extrakapsuläres Tumorwachstum und / oder eine Infiltration einer oder beider Samenblasen (Abb. 19).

Nach den Einschlusskriterien darf der stanzbioptisch bestimmte Differenzierungsgrad maximal Gleason 3+3=6 betragen.

Die histologische Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate ergibt in 29,2 % der Fälle (n=71) ein sogenanntes „Upgrading“. Dies bedeutet, dass bei den betroffenen Patienten eine Gleason Summe von 3+4=7 bzw. 4+3=7 (n=69) und 4+4=8 (n=2) vorliegt.

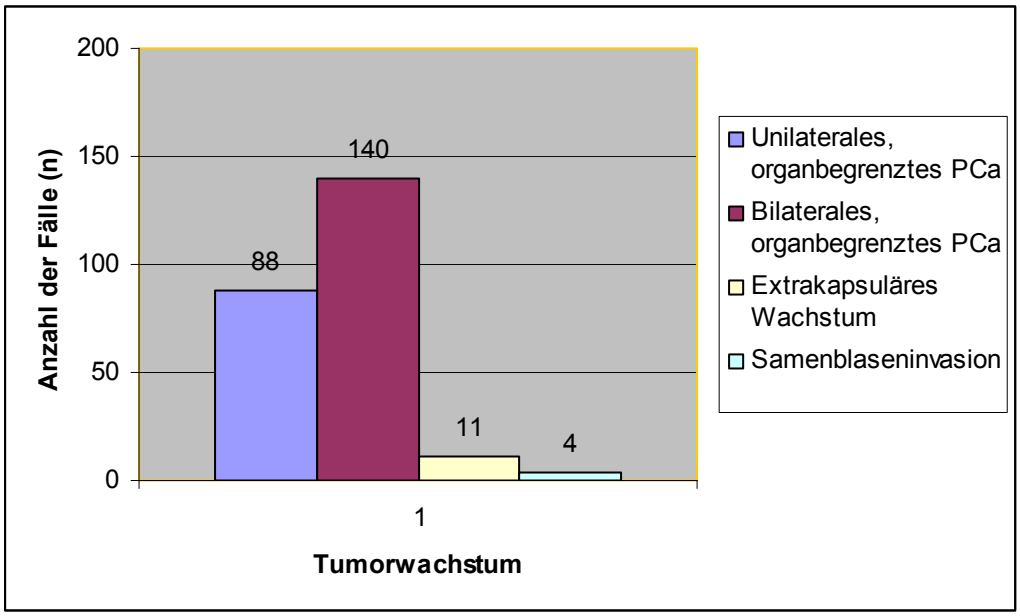

Abb. 19 *Tumorstadien der Gesamtkohorte (n=243)*

4.3 Risikofaktorenanalyse zur Vorhersage eines unilateralen PCa in der Gesamtkohorte (n=243)

4.3.1 Univariable logistische Regressionsanalyse

Folgende Parameter wurden bezüglich ihrer Vorhersage des Vorliegens eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms überprüft:
Alter, PSA, %fPSA, klinisches Stadium T2a vs. T1c, Prostatavolumen und die Anzahl der positiven Stanzen 2 vs. 1.
Lediglich die Anzahl der positiven Stanzen (2 vs. 1) ist ein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Vorliegen eines unilateralen Prostatakarzinoms (p=0,05; Odds Ratio [OR] 0,55). Alle anderen Parameter haben keinen Einfluss auf das Vorliegen eines unilateralen Prostatakarzinoms (Tab. 3).

4.3.2 Multivariable logistische Regressionsanalyse

Erneut wurden folgende Parameter überprüft:
Alter, PSA, %fPSA, klinisches Stadium T2a vs. T1c, Prostatavolumen und die Anzahl der positiven Stanzen 2 vs. 1.
Die multivariable Regression ergibt, dass allein das Alter der Patienten (p=0,047; [OR] 0,95) den einzigen unabhängigen Vorhersagewert eines unilateralen organbegrenzten Tumors darstellt (Tab. 3).

4.4 Genauigkeit der Risikofaktoren

4.4.1 Genauigkeit im univariablen logistischen Regressionsmodell

Die Ergebnisse der Genauigkeit der einzelnen Risikofaktoren sind in Tab. 3 dargestellt. Der genaueste Wert zur Vorhersage eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms ist das im TRUS gemessene Prostatavolumen mit einer AUC von 57 %, gefolgt vom Patientenalter (AUC=56,5 %) und der Anzahl der positiven Stanzbiopsate (Abb. 21).

4.4.2 Genauigkeit im multivariablen logistischen Regressionsmodell

Die kombinierte Genauigkeit aller Variablen zur Vorhersage eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms liegt bei 58,1 % (Tab. 3).

Tab. 3 *Überblick über Ergebnisse der uni- und multivariablen logistischen Regressionsanalyse und der Genauigkeiten*

	Univariat		Multivariat	
Prädiktor	OR, p-Wert	Genauigkeit	OR; p-Wert	Genauigkeit
Alter	0.96; p=0.08	56.5%	0.95; p=0.047	58.1%
PSA	0.97; p=0.7	53.3%	0.95, p=0.5	
% fPSA	1.01; p=0.9	50.1%	0.99; p=0.6	
Klin. Stadium T2a vs. T1c	1.20; p=0.7	50.7%	1.26; p=0.6	
Drüsenvolumen	1.01; p=0.1	57.0%	1.01; p=0.06	
Anzahl pos. Stanzen 2 vs. 1	0.55; p=0.05	55.6%	0.60; p=0.09	

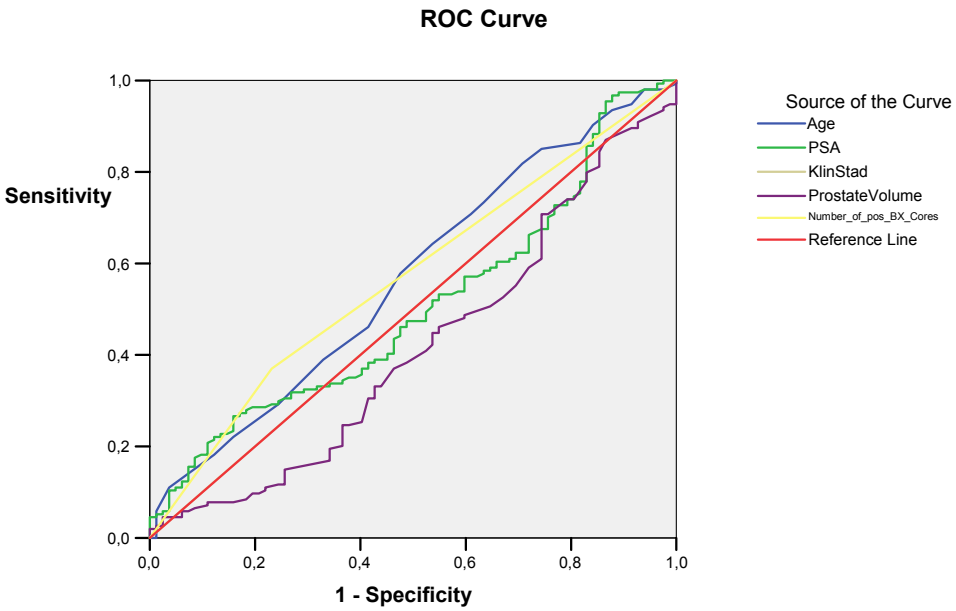

Abb. 20 *ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells*

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Subgruppenanalyse: 1 positiver Biopsiezylinder (n=166)

Interessanterweise zeigt sich bei noch strengeren Biopsiekriterien mit lediglich einem positiven Stanzzylinder (n=166), dass der Anteil derer mit unilateralem, organbegrenztem Prostatakarzinom bei 40% der Patienten (n=66) liegt. Ein bilaterales bzw. organüberschreitendes Tumorwachstum kann bei 60 % (n=100) nachgewiesen werden. Explizit liegt bei 55% (n=92) ein bilaterales, bei 3% (n=5) ein organüberschreitendes Tumorwachstum und bei 2% (n=3) eine Samenblaseninfiltration vor (Abb. 20).

Ein histopathologisches „Upgrading“ kann ebenfalls in 29% der Fälle (n=49) gezeigt werden. Bei 28% der Patienten (n=47) wird ein Differenzierungsgrad Gleason 3+4=7 bzw. 4+3=7 und bei 1% (n=2) eine Gleason Summe 4+4=8 identifiziert.

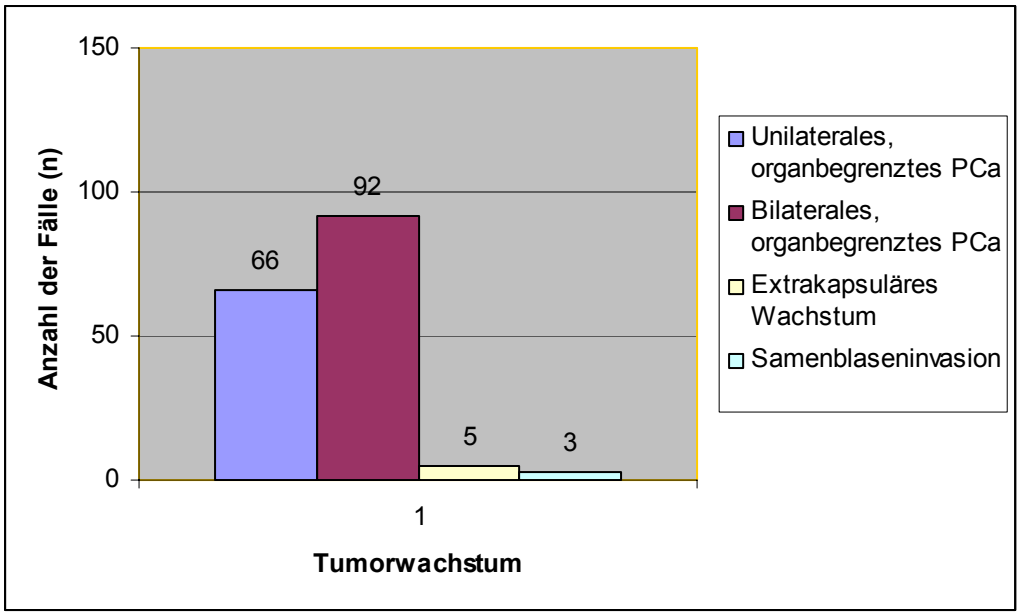

Abb. 21 *Tumorstadien der Subguppenanalyse mit nur 1 positiven Biopsiezylinder (n=166)*

4.5.2 Subgruppenanalyse: 2 positive Biopsiezylinder (n=77)

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, bei denen zwei positive Biopsate vorliegen, sieht die Verteilung wie folgt aus:
Ein unilaterales, organbegrenztes Prostatakarzinom kann bei 27% der Männer (n=22) entdeckt werden. Bei den übrigen 73% (n=55) liegt ein bilaterales und / oder extrakapsuläres Tumorwachstum vor. Genauer gesagt wird bei 63% (n= 48) ein bilaterales, bei 8% (n=6) ein extrakapsulär wachsendes Karzinom und bei 2% (n=1) eine Infiltration der Samenblasen nachgewiesen (Abb. 21).
Bei 30% der Patienten (n=23) kommt es zu einem histologischen „Upgrading“ des Tumors; bei 29% (n=22) wird die Gleason Summe 7 bestimmt, bei 1% (n=1) der Gleason-Differenzierungsgrad 4+4=8.

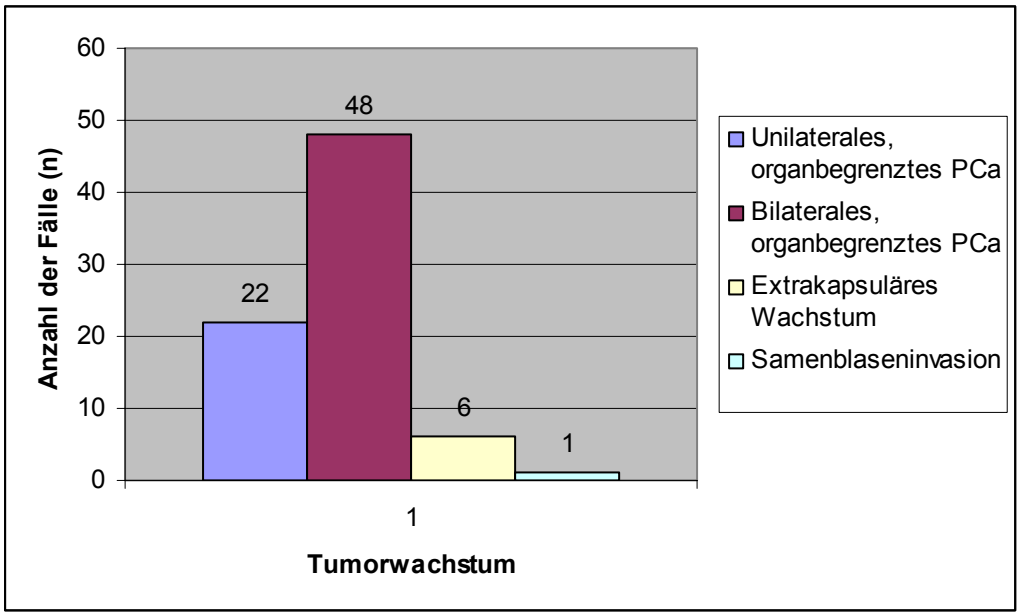

Abb. 22 *Tumorstadien der Subguppenanalyse mit 2 positiven Biopsiezylinder (n=77)*

4.6 Tumorvolumina (n=20 Patienten)

Das Tumorvolumen wurde exemplarisch anhand der Paraffinschnitte von 20 Prostatektomiepräparaten bestimmt (Abb. 22).
Insgesamt 40% der Patienten (n=8) weisen auf der in der Biopsie als tumorfrei deklarierten Prostataseite ein signifikantes Tumorwachstum mit einem Tumorvolumen > 0,5 cm³ auf (Abb. 23).
Bei 45% der Männer (n=9) ist das Tumorvolumen auf der Gegenseite sogar größer als auf der positiv biopsierten (Tab. 4).

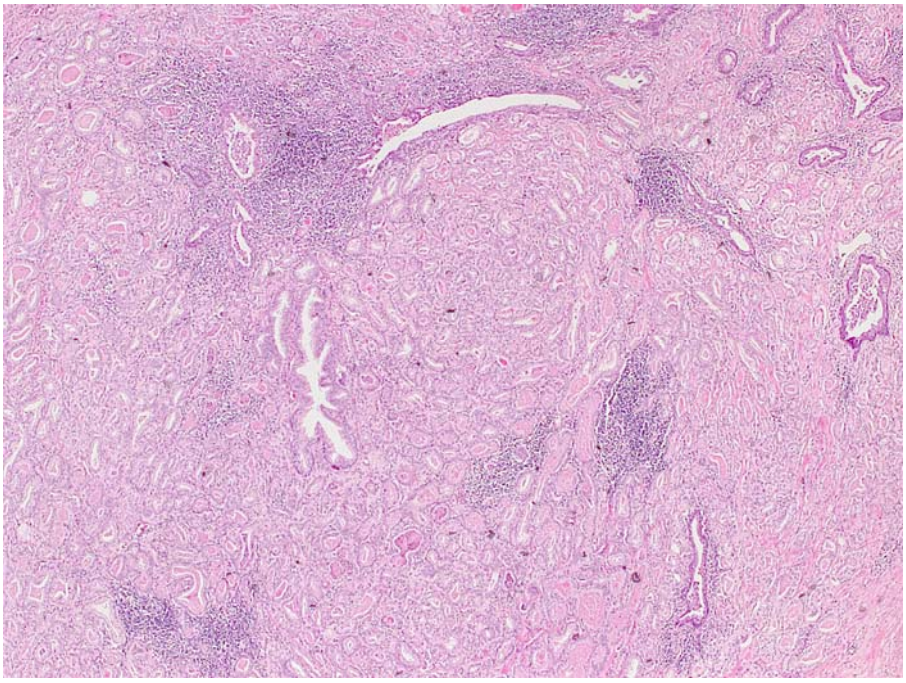

Abb. 23 *Paraffinschnitt eines „low-risk“ Gleason 3+3- Prostatakarzinoms (Ausschnitt)*

Tab. 4 *Tumorvolumina der positiv biopsierten und negativ biopsierten Prostataseite exemplarisch an 20 Patienten. Die Patienten mit signifikantem Tumorvolumen auf der negativen Bx-Seite sind farblich markiert.*

Patient	**Tumor-volumen der positiven Biopsieseite (cm³)**	**Tumor-volumen der negativen Biopsieseite (cm³)**
1	0.11	0.44
2	0.89	0.11
3	0.66	0.28
4	1.90	1.71
5	0.11	0.39
6	0.55	0.72
7	1.93	0.83
8	0.11	0.10
9	0.36	0.44
10	0.55	1.05
11	0.48	0.39
12	0.22	0.17
13	0.10	0.44
14	0.17	0.17
15	0.60	0.17
16	0.10	0.17
17	1.44	1.16
18	0.77	2.98
19	0.33	1.04
20	0.43	0.61

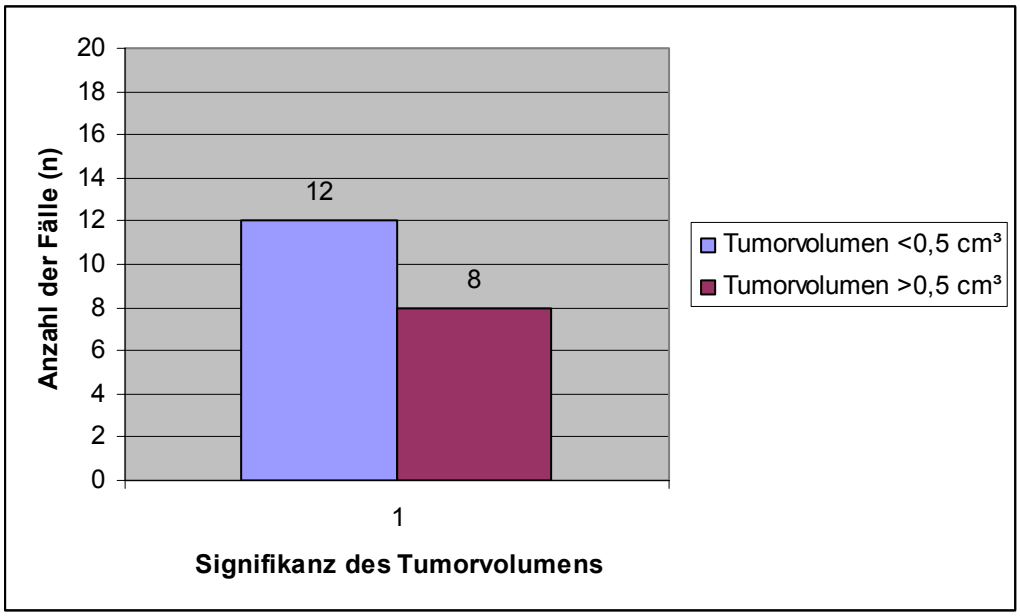

Abb. 24 *Signifikanz des Tumorvolumens (n=20)*

5 DISKUSSION

Schon in der Historie wird das Prostatakarzinom als heterogene Tumorentität beschrieben. Es wird von einem „Indextumor“ und mehreren „Satellitentumoren“ ausgegangen, was bedeutet, dass es sich um ein multifokales Tumorwachstum handelt.

Über die Jahre haben verschiedene Studien zeigen können, dass der Anteil unilateraler Tumoren im Prostatektomiepräparat von 8% zwischen 1988 und 1995 auf 17% zwischen 2001 und 2006 gestiegen ist *[59]*, so dass die radikale Prostatektomie zum Teil als Übertherapie angesehen wird. Dies führte wiederum zur wachsenden Attraktivität fokaler oder unilateraler Therapiemethoden, die sich auf die Behandlung des „Indextumors“ der in der Biopsie von Tumor betroffenen Seite beschränken; quasi als Alternative zur Therapie der gesamten Drüse bei Patienten mit „low-risk“ Konstellationen. Ziel solcher Strategien ist es, auf der einen Seite Tumorkontrolle zu erreichen und auf der anderen Seite gleichzeitig die Morbidität einer großen Operation zu senken.

Große Studien wie die European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) demonstrierten jedoch, dass durch Einführung des PSA-Screenings das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, auf etwa 31% reduziert werden konnte *[107]*. Dies ist letztlich auch ein Verdienst der radikalen Prostatektomie, so dass man absolut nicht von Überdiagnostik bzw. Übertherapie sprechen kann.

Aus diesem Grund wird der Stellenwert fokaler Methoden zur Therapie des Prostatakarzinoms derzeit kontrovers diskutiert.

Daher wurde in dieser Arbeit die Rate von bilateralen und/oder extraprostatisch wachsenden Tumoren in einer aktuellen „low-risk“ Prostatakarzinom-Kohorte (definiert als PSA < 10 ng/ml, klinisches Tumorstadium ≤ T2a, Biopsie Gleason-Summe ≤ 6) mit einem Maximum zweier unilateral lokalisierter positiver Biopsiezylinder untersucht.

Das Resultat war, dass der Prozentsatz derer, die tatsächlich ein unilaterales, organbegrenztes Prostatakarzinom aufwiesen überraschenderweise nur bei 36,2% lag. Der Großteil der Patienten, nämlich 57,6%, hatte in Wirklichkeit einen Tumor,

der beide Prostatalappen betrifft (Abb. 19). Und das, obwohl das Biopsieergebnis nur einen von Tumor betroffenen Prostatalappen vorhergesagt hat.

Zählte man nun noch die Patienten, bei denen ein extraprostatisches Tumorwachstum bzw. eine Samenblaseninvasion vorlag, dazu, so stieg der Anteil auf 63,8%. Dies entspricht etwa zwei Dritteln der Patienten mit bioptisch gesichertem unilateralem, organbegrenztem Prostatakarzinom.

Betrachtet man unter noch strengeren Einschlusskriterien ausschließlich die Patienten, die initial nur einen positiven Biopsiezylinder aufzuweisen hatten, lag der Prozentsatz derer mit bilateralem und/oder extraprostatischem Tumorwachstum interessanterweise mit 60% nur leicht darunter.

Auch wenn die Kriterien für das Vorliegen eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms streng eingehalten werden, wies demnach mehr als jeder zweite Patient einen bilateralen bzw. organüberschreitenden Tumor im Prostatektomiepräparat auf und wurde somit im Vorfeld falsch eingestuft. Anders formuliert wären über 60% der Männer unseres Kollektivs möglicherweise einer fokalen Therapie zugeführt worden, obwohl ein bilaterales oder extraprostatisches Tumorwachstum vorlag.

Die Arbeitsgruppen um *Scales et al. [108]* und *Yoon et al. [109]* kamen bereits vor drei bzw. vier Jahren zu gleichen Ergebnissen.

Trotz klinischem und stanzbioptisch gesichertem Nachweis eines unilateralen Prostatakarzinoms zeigte ein Großteil der betroffenen Männer auch ein kontralaterales Tumorwachstum im Prostatektomiepräparat. *Yoon et al. [109]* untersuchten die Prostatektomiepräparate von 100 Patienten. Die Kriterien waren denen der vorliegenden Arbeit ähnlich: < drei positive ipsilaterale Biopsiezylinder mit einer Gleason- Summe ≤ 6. Bei 85% der Patienten lag klinisch ein T1c Tumorstadium vor, bei 15% war das Stadium T2a. 65% der Patienten der Kohorte zeigten jedoch ein kontralaterales bzw. extrakapsuläres Tumorwachstum im Prostatektomiepräparat. Demnach wären auch hier etwa 20% der Patienten mit einer fokalen Therapiemethode nicht hinreichend behandelt worden.

Wie wichtig dieser Sachverhalt ist, wird anhand der Zahlen für das Prostatakarzinom-spezifische Überleben deutlich. *Isbarn et al.* (2009) aus unserer Arbeitsgruppe zeigten an 436 radikal prostatektomierten Patienten, dass das 10-Jahres Karzinom-spezifische Überleben für pT2 Tumoren bei 98%, für pT3a Tumoren bei 96%, für pT3b Tumoren bei 85% und für pT4 Tumoren bei nur noch 72% lag *[110]*. Je weiter

lokal fortgeschritten der Tumor ist, desto mehr steigt die Wahrscheinlichkeit, an selbem zu versterben.

Auffallend in unserer Analyse war zudem die Diskrepanz zwischen der Gleason-Klassifizierung der Tumoren in der Biopsie und der im Prostatektomiepräparat. Nach den Einschlusskriterien sollte die Gleason-Summe von 6 nicht überschritten werden. Es zeigte sich jedoch bei 29,2% der Patienten der Gesamtkohorte im Prostatektomiepräparat eine Tumordifferenzierung ≥ Gleason 3+4 und damit ein sogenanntes „Upgrading“. Die Subgruppenanalyse der Patienten mit nur einem positiven Prostatabiopsat zeigte ebenfalls ein „Upgrading“ bei 29% der Patienten. Diese Tatsache hat auf die Prognose des karzinomspezifischen Überlebens einen ungünstigeren Einfluss, wie wiederum *Isbarn et al.* (2009) bestätigen konnten. Aus bereits erwähnter Analyse von 436 radikal prostatektomierten Patienten ging hervor, dass die 10-Jahres biochemische Rezidivfreiheit bei 100%, 94%, 83% und 80% für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 6 vs. 3+4 vs. 4+3 vs. ≥ 8 lag. Die Unterschiede der 10-Jahres biochemischen Rezidivfreiheit von den Patienten mit einer Gleason Summe ≤ 6 zu allen anderen Differenzierungsgraden waren dabei statistisch signifikant (p=0.02) *[110]*.

Auch *Porter et al.* (2006) konnten in einer großen Serie mit 787 radikal prostatektomierten Männern zeigen, dass unter anderem die Gleason Summe einen statistisch signifikanten Risikofaktor für das Prostatakarzinom-spezifische Überleben darstellt (p≤0.001) *[111]*. Das Prostatakarzinom-spezifische Überleben lag 20 Jahre nach radikaler Prostatektomie bei 64,5% für Tumore mit der Gleason Summe 8 bis 10, bei 85% für Tumore mit der Gleason Summe 6.

Es ist offensichtlich, dass die Durchführung einer fokalen Tumortherapie, die nach unserer Auswertung in 60% der Fälle einen Tumor der negativ biopsierten Seite nicht mitbehandelt hätte, einen weitreichenden negativen Einfluss auf das Prostatakarzinom-spezifische Überleben, als auch die biochemische Rezidivfreiheit haben kann.

In der Literatur wird beschrieben, dass es sich ab einem Tumorvolumen von 0,5 cm³ um ein signifikantes Prostatakarzinom handelt *[62]*. Wie entscheidend die Größe des Tumorvolumens in Hinblick auf den Krankheitsverlauf von Prostatatkrebspatienten ist, konnten *Ahyai et al.* (2010) aus unserer Hamburger Arbeitsgruppe nachweisen. Sie untersuchten die Prostatektomiepräparate von 932 Patienten mit histopathologisch organbegrenzten Tumoren. Das mittlere Tumorvolumen war signifikant höher in Patienten mit positivem histologischen Absetzungsrand und stellte letztlich einen unabhängigen Risikofaktor desselben dar (p<0.001) dar *[112]*. Ein positiver Absetzungsrand ist wiederum ein Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv.
Tumorvolumetrie ist jedoch bis heute eine schwierige, zeitaufwändige und teure Methode und wird daher im Klinikalltag eher selten angewendet.
Dies ist auch der Grund dafür, warum in der vorliegenden retrospektiven Arbeit nur exemplarisch anhand der Paraffinschnitte der Prostatektomiepräparate von 20 Patienten das Tumorvolumen der Gegenseite bestimmt wurde. Erstaunlicherweise war bei 45% der Patienten das Tumorvolumen der vermeintlich tumorfreien Seite größer, als das der positiv biopsierten Seite. Folglich war es bei diesen 45% nicht möglich, mittels Stanzbiopsie den „Indextumor“ zu erkennen und er hätte mittels HIFU oder Kryoablation nicht behandelt werden können. Weiterhin lag bei 40% der untersuchten Patienten ein signifikantes Tumorwachstum mit einem Tumorvolumen > 0,5 cm³ auf der negativ biopsierten Prostataseite vor.
Zwar sind 20 Patienten nur ein sehr kleines Kollektiv, aber dennoch lässt sich daraus schließen, dass 40% dieser Patienten mit einer fokalen Therapiemethode oder aber einem hemiablativen Verfahren einer nicht ausreichenden Behandlung zugeführt worden wären. *Yoon et al.* konnten Selbiges schlussfolgern. Von den 65% ihrer Kohorte, die letztendlich ein kontralaterales Tumorwachstum zeigten, handelte es sich bei 19% um ein signifikantes Tumorwachstum. In 23% der Fälle war das Tumorvolumen sogar größer als auf positiv biopsierten Prostataseite *[109]*.

Beim Versuch, signifikante, präoperative, klinische Risikofaktoren zur Vorhersage eines unilateralen, organbegrenzten Tumors zu identifizieren, war in der vorliegenden Arbeit lediglich die Anzahl der positiven Biopsiezylinder (2 vs. 1) statistisch signifikant assoziiert (Tab. 2). Im multivariablen logistischen

Regressionsmodell stellte ausschließlich das Patientenalter einen unabhängigen Vorhersagewert dar.
Zusätzlich ist die berechnete Genauigkeit aller untersuchten Risikofaktoren sehr gering. Die kombinierte Genauigkeit aller Vorhersagewerte in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse ergab einen Wert von nur 58%, was sozusagen einem Münzwurf gleicht. Keiner der Risikofaktoren konnte also mit ausreichender Genauigkeit ein unilaterales, organbegrenztes Prostatakarzinom vorhersagen.
Andere Autoren haben ebenfalls versucht, Risikofaktoren zur Vorhersage eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms zur bestimmen. So wiesen *Tareen et al. [113]* in einer retrospektiven Arbeit mit 590 radikal prostatektomierten Patienten in 72% der Fälle ein bilaterales Tumorwachstum nach, obwohl bei allen Männern in der Biopsie nur ein Prostatalappen von Tumor befallen war. Als klinische Risikofaktoren, anhand derer Kandidaten für fokale Therapieverfahren selektiert werden könnten, wurden unter anderem der PSA-Wert, das klinische Tumorstadium, der Gleason Grad, die Anzahl der positiven Biopsiezylinder und das Drüsenvolumen herangezogen. Die univariable logistische Analyse ergab hier ebenfalls, dass keiner dieser Parameter ein unilaterales und/oder organbegrenztes Karzinom vorherzusagen vermochte. Zur selben Schlussfolgerung kamen *Scales et al.* im Jahr 2007 in ihrer Arbeit mit einem Kollektiv von 261 Patienten *[108]*.

Um geeignete Kandidaten für die Anwendung eines fokalen Therapieverfahrens zu rekrutieren, müssen demnach noch andere klinische Risikofaktoren bzw. Methoden notwendig und wichtig sein. Denkbar wären hier neue bildgebende Verfahren wie die Elastographie, mit deren Hilfe auch kleine Tumorareale in der Prostata sichtbar gemacht werden können.

Zwar war es in unserem Kollektiv in 45% der Fälle nicht möglich, den „Indextumor“ stanzbioptisch zu sichern, aber es muss dennoch erwähnt werden, dass sich die Prostatakarzinom-Detektionsrate in den letzten Jahren durch Einführung der erweiterten Prostatabiopsie mit 10 bis 18 Stanzzylindern gegenüber der Standard-Sextantenbiospie deutlich erhöht hat. Dies konnten *Gore et. al* schon 2001 an 396 Patienten demonstrieren *[45]*. Dabei sind insbesondere die lateral lokalisierten

Stanzzylinder von Bedeutung. Interessanterweise hat sich eine Sättigungsbiopsie als initiales Schema nicht als besser erwiesen. *Jones et al.* haben die Ergebnisse der Sättigungsbiopsie mit denen einer 10fach Biopsie verglichen und dabei keine signifikant höhere Detektionsrate durch die Sättigungsbiopsie nachweisen können *[47]*. Momentan wird daher ein Minimum von 10 aber nicht mehr als 18 Proben zur Erstbiopsie empfohlen; bei einem Prostatavolumen ≥ 50 cm^3 wird zu 14 bis 18 Probeentnahmen geraten.

6 FAZIT

In der vorliegenden Arbeit wurde an 243 radikal prostatektomierten Patienten retrospektiv untersucht, ob ein bioptisch einseitiger Tumornachweis tatsächlich mit einem einseitigen, organbegrenzten Prostatakarzinom korreliert.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Vorliegen eines unilateralen, organbegrenzten Prostatakarzinoms auch bei „low-risk“ Patienten nicht sicher vorhergesagt werden kann. Im Gegenteil zeigte sich bei 64% der Patienten der Gesamtkohorte ein bilaterales und/oder organüberschreitendes Tumorwachstum. Betrachtet man sogar ausschließlich die Patienten, bei denen initial lediglich ein positiver Biopsiezylinder vorlag, konnte bei 60% ein Tumorwachstum in beiden Prostatalappen bzw. über die Prostatakapsel hinaus festgestellt werden. Zusätzlich kam es sowohl in der Gesamtkohorte, als auch in der Subgruppe nach histologischer Aufarbeitung in 29% der Fälle zu einem sogenannten „Upgrading“ hin zu aggressiveren Tumoren. Abschließend zeigte sich ein signifikantes Tumorvolumen auf der initial negativ biopsierten Seite bei 40% der Patienten.

Zusammenfassend lag bei all diesen, als „low-risk“ eingestuften, Patienten tatsächlich keine Niedrigrisiko-Konstellation vor.

Zusätzlich konnte keiner der überprüften präoperativen, klinischen Risikofaktoren mit ausreichender Genauigkeit einen unilateralen Tumor im Prostatektomiepräparat vorhersagen.

Dies bedeutet für Arzt und Patient, dass ein negativer Biopsiebefund auf einer Prostataseite ein kontralaterales, signifikantes Tumorwachstum und eine schlechtere Tumordifferenzierung nicht ausschließt.

Daher muss aus unseren Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass der Einsatz fokaler Therapiemethoden derzeit noch kritisch zu bewerten ist.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Krebs in Deutschland 2005-2006. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 7. überarbeitete Auflage. 2010: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

2. Sakr, W.A., et al., *High grade prostatic intraepithelial neopasia (HGPIN) and prostatic adenoarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases*. In Vivo, 1994. 8 (3): 439-43

3. Becker, N., Holzmeier, S., *Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2008; Alterstandardisierte Mortalitätsrate pro 100 000*. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 2008, aktualisiert 11/2010

4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI (2006) *Krebs in Deutschland*. 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage, Saarbrücken

5. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. 60: 277-300

6. Morgentaler, A., Testosterone *and Prostate Cancer: An historical perspective on a modern myth.* European Urology, 2006. 50(5): 935-39

7. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. 350 (22): 2239-46

8. Higgins, B., Thompson, I.M., *The Prostate Cancer Prevention Trial: current status*. J Urol, 2004. 171(2 Pt 2): S15-17, discussion S8

9. Thompson, I.M., et al., *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. J Nat Cancer Inst, 2006. 98(8): 529-34

10. 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): 361-4

11. Whittemor, 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): 732-40

12. Steinberg, G.D., et al., Family *history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. 17(4): 337-47

13. Xu, J., *Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics*. Am J Hum Genet, 2000. 66(3): 945-57

14. Gibbs. M., et al., *A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest*. Am J Hum Genet, 2000. 67(1): 100-9

15. Xu, J., et al., *Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome*. Nat Genet 1998, 20(2): 175-9

16. Jemal, A., et al., *Cancer Statistics, 2008*. A Cancer Journal for Clinicians, 2008. 58(2): 71-96

17. Edwards, A., et al., *Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups*. Genomics, 1992. 12(2): 241-53

18. Irvine, R.A., et al., *The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer*. Cancer Res, 1995. 55(9): 1937-40

19. Armstrong, B., Doll, R., *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices*. Int J Cancer, 1975. 15(4): 617-31

20. Rose, D.P., Boyar, A.P., and Wynder, E.L., *International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption*. Cancer, 1986. 58(11): 2363-71

21. Kushi, L., Giovannucci, E., *Dietary fat and cancer*. Am J Med, 2002. 113 Suppl 9B: 63S-70S

22. Kolonel, L.N., et al., *Vegetables, fruits, legumes, and prostate cancer: a multiethnic case-control study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. 9(8): 795-804

23. Morrissey, C., Watson, R.W., *Phytoestrogens and prostate cancer*. Curr Drug Targets, 2003. 4(3): 231-241

24. Nelson W.G., et al., *The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer*. J Urol, 2004. 172: S6-12

25. Dennis, L.K., Dawson, D.V., *Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer*. Epidemiology, 2002. 13(1): 72-79

26. Leslie, K.D., Charles, F.L., James, C.T., *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. Urology, 2002. 60(1) : 78-83

27. Lippman, S.M., et al*., Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers : The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA, 2009. 301(1): 39-51

28. Gaziano, J.M., et al., *Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men: The Physicians`Health Study II Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2008. 301(1): 52-62

29. Wilt, T.J., et al., Five-*alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention*. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD007091, 2008

30. Kramer, B.S., e al., *Use of 5-{alpha}-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2009. 27 (9): 1502-1516

31. Thompson, I.M., et al*., The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2003. 349(3): 215-224

32. Thompson, I.M., et al., *Finasteride Decreases the Risk of Prostatic Intraepithelial Neoplasia*. The Journal of Urology, 2007. 178(1): 107-110

33. Polascik T.J., et al., *Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy*. Prostate 2008. 68(13):1380-1386

34. Hilz, H., *Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance*. Der Urologe A, 1995. 34(4): 275-282

35. Noldus, J., et al., *Stage migration in clinically localized prostate cancer*. Eur Urol, 2000. 38(1): 74-78

36. 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): 1156-61

37. Carter, H.B., and Pearson, J.D., *PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept*. Urol Clin North Am, 1993. 20(4): 665-70

38. Lilja, H., et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1- antichymotrypsin*. Clin Chem, 1991. 37(9): 1618-25

39. Stenman, U.H., et al., *A complex between prostate-specific antigen and alpha 1- antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer*. Cancer Res, 1991. 51(1): 222-226

40. Christensson, A., et al., *Serum prostate-specific antigen complexed to alpha 1- antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. The Journal of Urology, 1993. 150(1): 100-105

41. Prestigiacomo, A.F., and Stamey, T.A., *Clinical usefulness of free and complexed PSA*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1995. 221: 32-34

42. Chodak, G.W., and Schoenberg, H.W., *Early detection of prostate cancer by routine screening*. JAMA, 1984. 252(23): 3261-4

43. Flanigan, R.C., et al., *Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localized prostate cancer*. The Journal of Urology, 1994. 152: 1506-09

44. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol, 1989. 142(1): 71-74; discussion 74-75

45. Gore J.L., et al., *Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial.* J Urol, 2001. 165: 1554-1559

46. Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series*. Eur Urol, 2006. 50(3): 198-505

47. Jones J.S., et al., *Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy.* J Urol, 2006. 175: 485-488

48. Heijmink S.W., et al., *Prostate Cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3T-comparison of image quality, localization, and staging performance.* Radiology, 2007. 244:184-195

49. Franiel, T., et al., *Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo in sequence.* Invest Radiol, 2008. 43:481-487

50. Cheng, L, et al., *Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (< 0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens*. Modern Pathology, 2005. 18(8): 1022-1026

51. Fathollah, K.M., Charles, J.D., and Isabell, A.S., *Pathology of carcinoma of the prostate*. Cancer, 1992. 70(S1): 235-253

52. Sobin, L.H., and Wittekind, C., *TNM Classification of Malignant Tumors, 6th Edition*. 2002: John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey

53. 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): 57-59

54. Wetzel, A.W., *Computational Aspects of Pathology Image Classification and Retrieval.* Journal of Supercomputing, 1997. 11:279-293

55. Johansson, J.E., et al., *Natural history of early, localized prostate cancer*. The Journal of the American Medical Association, 2004. 291(22): 2713-9

56. 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): 975-80

57. Heidenreich, A., et al., *EAU Guidelines on Prostate Cancer.* 2011 Edition. Update March 2011

58. Makinen, T., et al., *Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen.* Clin Cancer Res, 2003; 9: 2435-2439

59. Polascik, T.J., et al., *Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy*. Prostate, 2008. 68:1380-1386

60. Steuber, T., Graefen, M., Huland, H., *Einfluß der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms eine aktuelle Standortbestimmung.* Blickpunkt der Mann, 2006. 4(3): 19-25

61. Stamey, T.A., et al., *Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens.* J Urol, 2000. 163(4): 1155-1160

62. Stamey, T.A., McNeal, J.E., *Adenocarcinoma of the prostate.* In Campbell`s Urology, 6 th, ed, Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan, E.D. Jr., Saunders, W.B., Philadelphia. 1992. p 1159-1221

63. Aus, G., et al., *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. European Urology, 2005. 48(4) : 546-551

64. Hersh, M.R., Knapp, E.L., and Choi, J., *Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate*. Cancer Control, 2004. 11(6): 5

65. Hricak, H., *New horizons in genitourinary oncologic imaging*. Abdominal imaging, 2006. 31(2): 182-187

66. Heidenreich, A. et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. European Urology, 2008. 53(1): 68-80

67. Yatani, R., et al., *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. International Journal of Cancer, 1982. 29(6): 611-616

68. Graefen, M., Walz, J., and Huland, H., *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. 49(1): 38-48

69. Deming, C.L., *A new operating table for perineal prostatic surgery*. J Urol, 1951. 65(3): 490-493

70. Albertsen, P.C., et al., *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. The Journal of the American Medical Association, 1998. 280(11): 975-980

71. Walsh, P.C., Lepor, H., and Eggleston, J.C., *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. The Prostate, 1983. 4(5): 473-485

72. Gerber, G.S., et al., *Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer*. The Journal of the American Medical Association, 1996. 276(8): 615-619

73. Bigg, S.W., Kavoussi, L.R., and Catalona, W.J., *Role of nerve-sparing radical prostatectomy for clinical stage B2 prostate cancer*. The Journal of Urology, 1990. 144(6): 1420-1424

74. Strasser, H., Bartsch, G., Anatomic *basis for the innervation of the male pelvis*. Urologe A, 2004. 43(2): 128-132

75. 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): 1204-1209

76. Noldus, J., et al., Nerve-*sparing radical retropubic prostatectomy. Results of a patient survey*. Der Urologe A, 2001. 40(2): 102-106

77. Michl, U., et al., *Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy*. Der Urologe A, 2003. 42(9): 1196-1202

78. Freedland, S.J., et al., *Should a positive surgical margins following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database*. The Journal of Urology, 2003. 169(6): 2142-2146

79. Ohori, M., et al., *Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. The Journal of Urology, 1995. 154(5): 1818-1824

80. 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): 857-863

81. Eichelberg, C., et al., *Frozen section or the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. 49(6): 1011-1016; discussion 1016-1018

82. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. The Journal of Urology, 2006. 175(3 Pt 1): 939-944; discussion 944

83. Kordan, Y., et al., *Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy*. BJU Int., 2010. 106(7): 1036-1040

84. Schwarz, R., *Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results*. Urologe A, 2003. 42(9): 1212-20

85. Roach, M., 3rd, et al., *Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications or designing clinical trials*. J Urol, 2006. 176 (6 Pt 2): S16-20

86. Ataman, F., et al., *Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863*. Eur J Cancer, 2004. 40(11): 1674-81

87. Robinson, J.W., Moritz, S., and Fung, T., *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(4): 1063-8

88. Roach, M. et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 965-974

89. Bahn, D.K., et al., *Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation*. J Endourol, 2006. 20: 688-692

90. Lambert, E.H., et al., *Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer*. Urology, 2007. 69:1117-1120

91. Onik, G., et al., "*Male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation*. Urology, 2007. 70: 16-21

92. Ellis, D.S., Manny, T.B. Jr., and Rewcastle, J.C., *Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results*. Urology, 2007. 70: 9-15

93. Thüroff, S., Chaussy, C., *Therapie des lokalen Prostatakarzinoms mit hoch intensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU)*. Urologe A, 2001. 40: 191-194

94. Ganzer, R., et al., *PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer*. Eur Urol, 2008. 53(3): 547-553

95. Witzsch, U.K.F., Becht, E., *Kryoablation des lokalisierten Prostatakarzinoms*. Urologe, 2009. 48: 719-728

96. Robinson, J.W., et al*., A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes*. Cancer, 2009. 115(20): 4695-4704

97. Huggins, C., *Endocrine substances in the treatment of cancers*. The Journal of the American Medical Association, 1949. 141(11): 750-4

98. Huggins, C., and Hodges, C.V., *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection onseru phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. A Cancer Journal or Clinicians, 1972. 22(4): 232-40

99. Byar, D.P., and Corle, D.K., *Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies*. NCI Monogr, 1988. 7: 165-70

100. Stenman, U.H., et al., *A complex between prostate-specific antigen and α-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assays of the complex improve clinical sensitivity for cancer.* Cancer Res, 1991. 51: 222-226

101. Lilja, H., et al., *Prostate specific antigen in serum occurs pre-dominantly in complex with α-1-antichymotrypsin.* Clin Chem, 1991. 37: 1618-1625

102. Schmid, H.P., Mc Neal, J.E., Freiha, F.S., Stamey, T.A., *Systematische Methoden zur partiellen Gewebeuntersuchung von radikalen Prostatektomiepräparaten. Der Stellenwert des Tumorvolumens*. Akt Urol, 1993. 24: 33-39

103. Gleason, D.F., Mellinger, G.T., *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1973. 167 (Issue 2, Part 2): 953-958

104. Jonmarker, S. et al., *Tissue shrinkage after fixation with formalin injection in prostatectomy specimens.* Virchows Arch, 2006. 449: 297-301

105. Chun, F.K.-H., Karakiewicz, P.I., Briganti, A., *Prostate cancer diagnosis: importance of individualized risk stratification models over PSA alone.* Eur Urol, 2008. 54: 241-242

106. Cooperberg, M.R., Moul, J.W., Carroll, P.R., The changing face of prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 8146-8151

107. Roobol, M.J., et al., *Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen- based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).* Eur Urol, 2009. 56(4): 584-591.

108. Scales, C.D., et al., *Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for focal ablative therapy--results from the SEARCH database.* J Urol 2007. 178: 1249-1252

109. Yoon G.S., et al., *Residual tumor potentially left behind after local ablation therapy in prostate adenocarcinoma.* J Urol 2008. 179: 2203-2206; discussion 2206

110. Isbarn, H., et al., *Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era.* BJUI 2009. 106: 37-43

111. Porter, C.R., et al., *25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series.* J Urol 2006. 176(2): 569-574

112. Ahyai, S.A., et al., *Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer.* BJU Int 2010. 106(04): 478-483

113. Tareen B., et al., *Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer?* BJUI 2009. 104: 195-199

8 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND FREMDWÖRTER

Abb.	Abbildung
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiation and Oncology
AUC	Area under the curve
Aufl.	Auflage
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
CART	Classification and Regression Tree
CT	Computertomographie
cTNM	klinische Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation
d.h.	das heißt
DRU	digitorektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
et al.	et alii (und andere)
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
fPSA	freie Form des prostataspezifischen Antigens
%fPSA	Anteil des freien PSA in Prozent
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
HDR	high-dosis-rate
HIFU	hoch intensivierter fokussierter Ultraschall
ICD	internationale Klassifikation der Krankheiten
IMRT	Intensitätsmodulierte Radio-Therapie
klin.	klinisch
LDR	low-dosis-rate
MHz	Mega Hertz
MR	Magnetresonanz
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanz Tomographie

N.	Nervus
n	Anzahl
PCa	Prostatakarzinom
PDE	Phosphodiesterase
PDT	photoynamische Therapie
pos.	Positiv
präop.	präoperativ
PSA	Prostata spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch-Institut
RFA	Radiofrequenzablation
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUNA	transurethrale Nadelablation
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

9 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. K.H. Felix Chun für das Überlassen dieses interessanten Themas, sowie seine freundliche und geduldige Betreuung bei dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. Thomas Steuber und Herrn Dr. Hendrik Isbarn, die für meine Fragen stets ein offenes Ohr hatten und mir immer wieder halfen, meine Gedanken zu ordnen.

Ein ganz lieber Dank gilt Saskia-Valerie Fleischer und Nina Friederike Fräßdorf, die in jeder Hinsicht für mich da waren und mich mit ihrer fröhlichen Art immer wieder aufs Neue motivierten.

Dank, der nicht in Worte zu fassen ist, gilt meiner Mutter, die mir zu jeder Zeit und in jeder erdenklichen Form zur Seite stand, mir aufopferungsvoll das Studium und damit nicht zuletzt auch das Schreiben dieser Dissertationsschrift ermöglichte.

10 CURRICULUM VITAE

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.

…….

Susanne Vogel