

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH
Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Markus Graefen

Histologische Tumorcharakteristika und klinischer Verlauf nach radikaler Prostataektomie (RP) von potentiellen Active Surveillance (AS) Kandidaten nach den PRIAS (Prostate cancer Research International: Active Surveillance)-Kriterien

Dissertation

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

vorgelegt von
Raid Abdelghani
aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: **17.06.2013**

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. H. Heinzer**

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: **PD Dr. R. Simon**

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Benutzte Abkürzungen und Fremdwörter	1
2	Arbeitshypothese und Fragestellung	2
3	Einleitung	4
3.1	Epidemiologie des Prostatakarzinom.....	4
3.1.1	Inzidenz und Prävalenz.....	4
3.1.2	Mortalität	5
3.1.3	Ätiologie	7
3.1.3.1	Alter	7
3.1.3.2	Genetische Prädisposition.....	7
3.1.3.2.1	Ethnische Herkunft.....	7
3.1.3.2.2	Familiäre Disposition.....	8
3.1.3.2.3	Ernährung	8
3.2	Anatomie und Funktion der Prostata	10
3.3	Diagnostik.....	12
3.3.1	Digitale rektale Untersuchung (DRU)	12
3.3.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	13
3.3.3	Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS).....	16
3.3.4	Prostatabiopsie	17
3.3.5	Bildgebende Untersuchungsverfahren	18
3.3.6	Knochenszintigraphie.....	19
3.4	Pathologie.....	20
3.4.1	Adenokarzinom	20
3.4.2	Gleason Summe	20
3.4.3	Metastasierung.....	22
3.4.4	Staging.....	23
3.4.5	Früherkennung.....	24
3.4.6	Nomogramme	26
3.5	Therapie	27
3.5.1	Therapie des lokal begrenzten PCA.....	27
3.5.1.1	Radikale Prostataektomie (RP)	27
3.5.1.2	Postoperative Komplikationen	30

3.5.1.3	Strahlentherapie	31
3.5.2	Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinom.....	32
3.5.2.1	Chirurgische Kastration	33
3.5.2.2	Medikamentöse Kastration	34
3.5.3	Aktive Überwachung („active surveillance“)	36
4	Patientengut und Methoden	43
5	Ergebnisse	46
6	Diskussion	58
7	Zusammenfassung.....	62
8	Literaturverzeichnis	63
9	Danksagung.....	77
10	Lebenslauf.....	78
11	Erklärungen.....	79

1 Benutzte Abkürzungen und Fremdwörter

ACTH	Adrenokortikotropem Hormon
AS	Aktive Surveillance
BMI	Mody-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digital rektale Untersuchung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HDR	High- Dose- Rate
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LDR	Low- Dose- Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Releasing-Hormon
Mhz	Megahertz
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanztomographie
nsRP	nervenerhaltenden offemen retropubischen Prostataektomie
PCA	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Positronemissionstomographie
PRIAS	Prostate cancer Research International: Active Surveillance
PSA	Prostata-Spezifisches Antigen
(f)-PSA	Freies Prostata-Spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch Institut
RP	Radikale Prostataektomie
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
UKE	Universitäts-Klinik Eppendorf

2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist der häufigste maligne Tumor des Mannes.

Durch Verbesserung der Diagnostikverfahren stieg auch die Zahl der Früherkennung von Prostatakarzinomen und somit auch die Zahl der kurativen Therapien.

Dies birgt die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie, da auch Karzinome entdeckt und therapiert werden, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen, die sog. „Klinisch insignifikanten Tumore“, die durch ein kleines, gut differenziertes Adenokarzinom charakterisiert sind. Zur Vermeidung einer Übertherapie besteht das Konzept der „Aktiven Überwachung“ (active surveillance) dieser „sehr-niedrigrisiko“ Patienten. Dabei wird die Therapie zunächst ausgesetzt und durch regelmäßige Kontrollen festgestellt, ob eine Tumorprogression besteht und somit eine Therapie nötig ist, und, wenn die erforderlich wird, diese dann mit kurativer Intention veranlasst wird. Doch es stehen wenig prospektive Daten und Studien sowie Langzeitdaten zu diesem Therapieansatz zur Verfügung. Das sog. **Prostate cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS)**- Programm, welches von einer Gruppe um Bangma in Rotterdam geleitet und betreut wird, ist ein internationales internetbasiertes Programm, das die Verlaufskontrolle bei geeigneten Patienten ermöglicht. Die PRIAS- Kriterien eines für die Aktive Überwachung geeigneten Patienten sind: histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, Patient muss für eine kurative Therapie prinzipiell geeignet sein, klinisches Stadium T1c-cT2, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, PSA-Dichte < 0,2 ng/ml/ml, PSA ≤ 10 ng/ml, 2 ≤ positive Biopsien .

Retrospektiv wurden aus einer Datenbank der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Eppendorf, die ca. 11800 Patienten nach Radikaler Prostataektomie (RP) umfasst, die operierten Patienten identifiziert, die die o.g. Kriterien des PRIAS- Programm erfüllen und somit potentielle Active Surveillance (AS)- Kandidaten gewesen wären. Dabei werden die prä- und postoperativen klinischen und histologischen Parameter analysiert und korreliert.

Ziel der Untersuchung ist es, die PRIAS- Kriterien an einem operierten Patientenkollektiv retrospektiv daraufhin zu überprüfen, ob die postoperative Histologie und der postoperative Verlauf mit dem präoperativ angenommenen sehr-niedrig Risiko-Profil übereinstimmen und ob bestimmte Parameter für eine

Vorhersage der präoperativen Pathologie und/oder den klinischen Verlauf definiert werden können.

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie des Prostatakarzinom

3.1.1 Inzidenz und Prävalenz

Das Prostatakarzinom (PCA) ist mit 26 % weltweit die häufigste Krebserkrankung des Mannes. 42% aller 50-60 jährigen und 64% aller 60-70 jährigen Männern weisen Autopsieberichten zu Folge ein sog. „klinisch insignifikantes“ Prostatakarzinom auf (HAESE, HULAND 2009). Bei 2,6 Millionen Männer in Europa wird das PCA als Diagnose festgestellt, somit ist das PCA für 11% aller Krebserkrankungen des Mannes verantwortlich (HEIDENREICH et al. 2008). Das Risiko eines 40-jährigen Mannes, in den folgenden zehn Jahren daran zu erkranken, liegt bei nur 0,1 %. Im Vergleich liegt die Wahrscheinlichkeit eines 70-Jährigen daran zu Erkranken bei 6%, also 60-mal höher (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2010). Seit 1980 ist die jährlich auftretende Neuerkrankung um 200% gestiegen, die altersstandardisierte Erkrankungsrate um 110%. Dies ist auf den Einsatz neuer und genaueren Methoden innerhalb der Diagnostik zurückzuführen (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2010).

Die Inzidenz beträgt pro Jahr in China 1,3/100000, Japan 3,4/100000, Bundesrepublik Deutschland (BRD) 30/100000, 60/100000 bei Weißen und 95/100000 bei Afroamerikanern (HULAND, HAUTMANN 2006). Auffällig ist die unterschiedliche Inzidenz des PCA zwischen ethnischen Gruppen sowohl innerhalb einer definierten Region, z.B. die USA, wie auch unterschiedlichen Regionen der Welt. In der BRD wurden im Jahr 1998 über 39000 neue Fälle und über 11000 Todesfälle erfasst (HAESE, HULAND 2009). 2008 erkrankten über 63000 am Prostatakarzinom und über 12000 starben daran (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut des Robert- Koch- Instituts bei ca. 69 Jahre (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2012). Da aufgrund demografischer Entwicklung der Anteil der über 60 jährigen in der Bevölkerung bis zum Jahre 2050 auf ca. 28 Millionen Männern ansteigen wird, wird auch der Anteil der erkrankten Männer parallel dazu ansteigen (S3-LEITLINIE, PCA 2011). Wie die Zahlen der Inzidenz zeigen sind die Zahlen der Neuerkrankungen wahrscheinlich nicht nur von ethnischer Zugehörigkeit, sondern auch von geographischer Lage abhängig. Davon abgesehen wird eine Zunahme der Inzidenz seit 1980 (17000 Fälle) bis 1990 (29000 Fälle) und seit 1990 bis 2004 noch mal doppelt so viel beobachtet. Für 2010 würden 64370 Neuerkrankungen prognostiziert (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2012).

Diese Zunahme wird der immer genaueren Screeningmethoden, vor allem der Einführung der Diagnostik mit dem PSA- Test zugeschrieben (HAESE, HULAND 2009).

3.1.2 Mortalität

Trotz hoher Prävalenz entwickelt sich bei ca. 10% der Erkrankten ein relevantes PCA und nur 3% sterben an einem PCA als Ursache (BOTT et al. 2003). Im Jahre 2000 lag die Sterblichkeit in Deutschland bei 10,2/100000 an dritter Stelle hinter dem Kolonkarzinom mit 12,5/100000 und dem Bronchialkarzinom mit 26,8/100000. Laut dem Robert Koch Institut besteht das Risiko eines 40-jährigen Mannes in den nächsten zehn Jahren daran zu erkranken, bei nur 0,1%, das eines 70-jährigen hingegen bei 6,6%, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 92% (ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI) 2012). International variiert die Mortalität nicht so stark wie die Inzidenz und liegt zwischen 34,3/100000 in der schwarzen US- Bevölkerung (Maximum) und 2,18/100000 in Hong- Kong (Minimum) (HAESE, HULAND 2009). Bis 1992 stieg die Mortalität weltweit stetig an und erreichte in den USA ihr Maximum. Seitdem sinkt die Rate kontinuierlich: USA (-5,1%/Jahr seit 1994), Schweden (-0,2%/Jahr seit 1991), in den Niederlanden (-1,9%/Jahr seit 1994) und in Deutschland (-3,6%/Jahr seit 1994) (HAESE, HULAND 2009) . Es ist noch nicht definitiv sicher gestellt, was für diese Abnahme verantwortlich ist, aber es werden die Einführung des PSA(Prostata Spezifisches Antigen)- Tests und somit die höhere Rate der Früherkennung und die Verbesserung der Therapie als die beiden Hauptfaktoren gesehen, die einen günstigen Einfluss auf die Überlebensraten haben (HAESE, HULAND 2009). Es wird kontrovers diskutiert, ob das Screening der Patienten wirklich einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate hat oder nicht. Jonas Huggosson et al. haben sich mit dieser Frage unter anderem in der Göteborger- Studie beschäftigt und kamen zum Schluss, dass das Screening einen positiven Einfluss auf das Sinken Mortalität hat (HUGOSSON et al. 2010). Auf die gleiche Aussage kommt Schröder et al. in einer randomisierten Europäischen Studie (SCHRÖDER et al. 2009).

Eine amerikanische Studie um Andriole et al. besagt das Gegenteilige und zeigt, dass das Screening keinen Einfluss hat (ANDRIOLE et al. 2009).

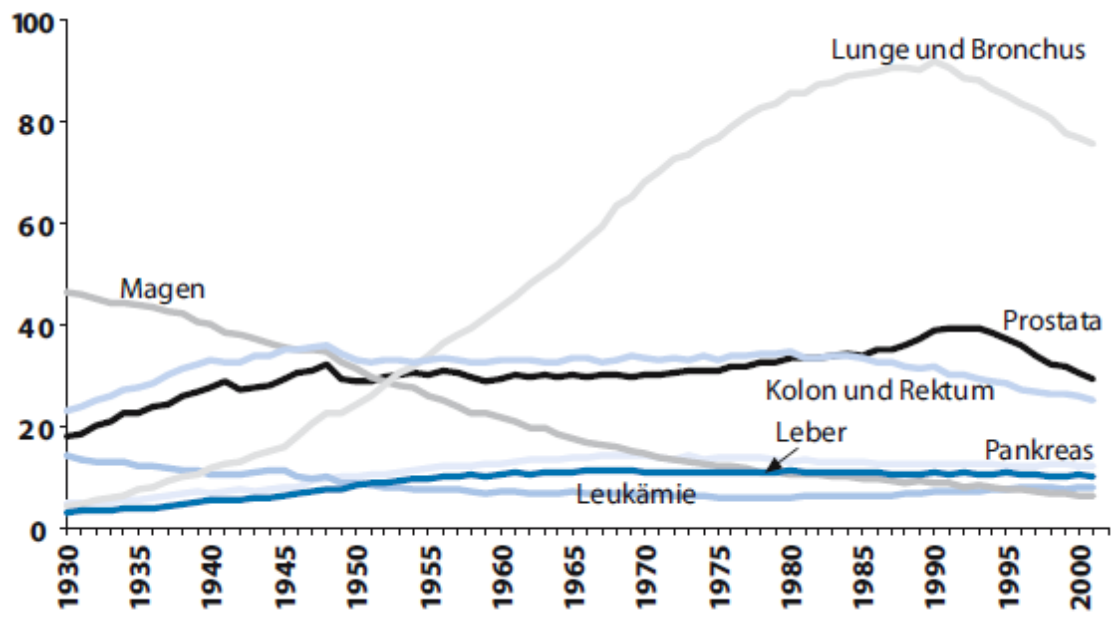


Abbildung 1: Mortalität ausgewählter Malignome (aus: HAESE, HULAND 2009)

3.1.3 Ätiologie

3.1.3.1 Alter

Mit zunehmendem Alter des Mannes steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass bei ihm ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird. Die Inzidenz des Prostatakarzinom in der Altersgruppe der 30 und 34 jährigen Männern beträgt 0, steigt für die Altersgruppe zwischen 35 und 39 jährigen auf 0,7/100000 und für die 60 bis 69 jährigen auf 905/100000 (RIES et al. 2009). Mehr als 65% der Prostatakarzinome wurden bei Männern über 65 Jahre diagnostiziert (PSF 2004). Diese Zahlen unterstreichen, dass der höchste Risikofaktor für das PCA das Alter des Mannes ist.

3.1.3.2 Genetische Prädisposition

3.1.3.2.1 Ethnische Herkunft

Wie schon die Inzidenz des Prostatakarzinoms vermuten lässt tritt das PCA in den verschiedenen ethnischen Populationen mit einer verschiedenen hohen Häufigkeit auf. Die detaillierte Datenerhebung des SEER Programms des National Cancer Institutes der USA zeigt die Verteilung des PCA innerhalb der USA, wobei die schwarze US-Bevölkerung die mit Abstand höchste Inzidenz und Mortalität ausweisen, während die indianische Bevölkerung, die Bewohner Hawaiis und chinesischstämmigen US-Amerikaner zu den Niedrigrisikogruppen der USA gehören (HAESE, HULAND 2009).

Population	Inzidenz pro 100.000/Jahr	Mortalität pro 100.000/Jahr
Schwarze US-Bevölkerung	180,6	53,7
US-Chinesen	46,0	6,6
US-Filipino	69,8	13,5
US-Hawaiianer	57,2	19,9
US-Japaner	88,0	11,7
Indianische Bevölkerung	52,5	16,2
Weiß – Gesamt	134,7	24,1
Weiß – hispanisch	92,8	15,9
Weiß – nicht hispanisch	137,9	24,4

Tabelle 1: PCA:SEER- Inzidenz und US- Mortalität 1988- 1992 (aus: HAESE, HULAND 2009).

3.1.3.2.2 Familiäre Disposition

Ungefähr 10-20% der Prostatakarzinome innerhalb der Gesamtpopulation sind sog. „Familiäre Karzinome“, was bedeutet, dass das PCA bei zwei erstgradigen Verwandten oder bei einem erstgradigen und mindestens zwei zweitgradigen Verwandten auftritt. Die sog. „hereditären Prostatakarzinome“ sind so definiert: drei oder mehr erstgradige mit PCA; drei aufeinanderfolgende Generationen mit PCA; zwei Geschwister mit PCA- Diagnose im jungem Alter (unter 55 Jahre). Dies sind 5-10% der Prostatakarzinome der Gesamtpopulation und treten bei jungen Patienten vermehrt auf. Viele Studien lassen vermuten, dass bei Hochrisikofamilien Prädispositionsloki für das Prostatakarzinom auf bestimmte Gensequenzen bestehen (HAESE, HULAND 2009).

3.1.3.2.3 Ernährung

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt global ein Ost- West- Gefälle zugunsten des Ostens und ein Nord- Süd- Gefälle zugunsten des Südens. Dies wird vor allem durch die verschiedenen Ernährungsgewohnheiten in Verbindung gebracht (GRAHAM et al. 1984, HEBERT et al. 1998, MORTON 1994). Ob der BMI (Body-Mass-Index) und/oder Übergewicht mit einer günstigeren oder schlechteren Prognose einhergeht ist umstritten (CAO, MA 2011). Für bestimmte Nahrungsmittel gibt es keine einheitliche Meinung bezüglich des Risikos ein Prostatakarzinom zu entwickeln. So scheinen einige Fettsäuren der Nahrung einen positiven Effekt auf die Entwicklung und Progression des PCA zu haben. Die Alpha- Linolensäure in der Nahrung zeigt eine Risikosteigerung. Sie ist z.B. im Pflanzenöl, Sojaöl und in geringen Mengen auch in Gemüse, Fleisch und Milchprodukten enthalten. Andere Fettsäuren wie die Eicosapentaensäure habe keine oder wie die Docosahexaensäure(in Lachs und Thunfisch) eine protektive Wirkung auf das PCA (HAESE, HULAND 2009). Die Assoziation der Erhöhung des Risikos durch Aufnahme von rotem Fleisch wurde durch viele Studien gezeigt (HUMPHREY, VOLLMER 1997). Die unter dem Sammelbegriff Phytoöstrogene zusammengefassten Pflanzenstoffe haben unter anderem eine hemmende Wirkung auf die 5-Alpha- Reduktase und wirken somit dem testosteronvermittelten PCA-Wachstum entgegen. Zu den Phytoöstrogenen zählen unter anderem die Flavone, Isoflavone und Ligane, die vor allem in verschiedenen Obst- und Gemüsesorten, sowie in Leinsamen, Körnern und Hülsenfrüchten vorkommen (SCHMITZ-DRÄGER

et al. 2004). Aktuelle Daten zeigen, dass der Verzehr von Tomaten und Tomatenprodukten der Entstehung von PCA entgegenwirken soll. Der verantwortliche Inhaltsstoff ist Lycopin. Vitamin E scheint bei Rauchern einen präventiven Effekt zu haben, bei Nichtrauchern aber nicht (SCHMITZ-DRÄGER, et al. 2004).

3.2 Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata ist eine walnussförmige Drüse, die im Volksmund auch Vorsteherdrüse genannt wird (DKG 2010). Sie liegt als fibromuskuläres und drüsiges Organ kaudal der Harnblase und wiegt normalerweise beim erwachsenen Mann ca. 20g. Durch sie zieht die ca. 2,5 cm lange hintere Harnröhre. Nach ventral wird die Prostata durch die Ligamenta puboprostatica an der Dorsalfläche der Symphysis pubis fixiert. Kaudal wird sie durch das Diaphragma urogenitale unterstützt. Aus der Prostatahinterseite perforieren die schräg verlaufenden Ductus ejacularii in die Drüse und münden am Calliculus seminalis, wenige Millimeter proximal des quergestreiften Sphincter externus urethrae in das Lumen der prostatistischen Harnröhre (HULAND, HAUTMANN 2006). Die Prostata ist in mehreren Zonen aufgebaut, nach rektal hin befindet sich die periphere Zone. Sie ist Ursprungsort von 90% aller Prostatakarzinome. Um die Ducti ejaculatores befindet sich die zentrale Zone, hier entstehen selten Prostatakarzinome. Um die proximale Harnröhre befindet sich die Übergangszone. Hier entstehen die Prostatahyperplasien (BPH) und 10% der Prostatakarzinome. Alle Zonen beinhalten kleine Drüsen und Drüsengänge, die mit kubischen Epithel ausgekleidet sind. 98% der Karzinome bestehen aus Drüsenepithel, selten entsteht ein Plattenepithel- oder Übergangsepithelkarzinom (HULAND, HAUTMANN 2006).

Die Hauptfunktion der Prostata besteht darin, einen Teil der Samenflüssigkeit zu produzieren, welche die Samenzellen (Spermien) transportiert. Diese Flüssigkeit ist für die Beweglichkeit der Spermien und somit für ihre Befruchtungsfähigkeit wichtig. Ein weiterer Teil der Samenflüssigkeit wird in den beiden Samenblasen produziert, die der Prostata außen aufliegen (DKG 2010). Die im Prostatasekret befindlichen proteolytischen Enzyme verflüssigen die nach der Ejakulation koagulierte Samenflüssigkeit (HULAND, HAUTMANN 2006). Bei einem Samenerguss (Ejakulation) ziehen sich die Muskeln der Prostata zusammen und pressen die Flüssigkeit durch die zahlreichen Ausführungsgänge der Drüse in die Harnröhre. Zur gleichen Zeit werden auch die von den Samenblasen produzierten Sekrete und die aus den Hoden stammenden Spermien in die Harnröhre eingebracht. Im Bereich der Prostata laufen also Harn- und Samenwege zusammen (DKG 2010).

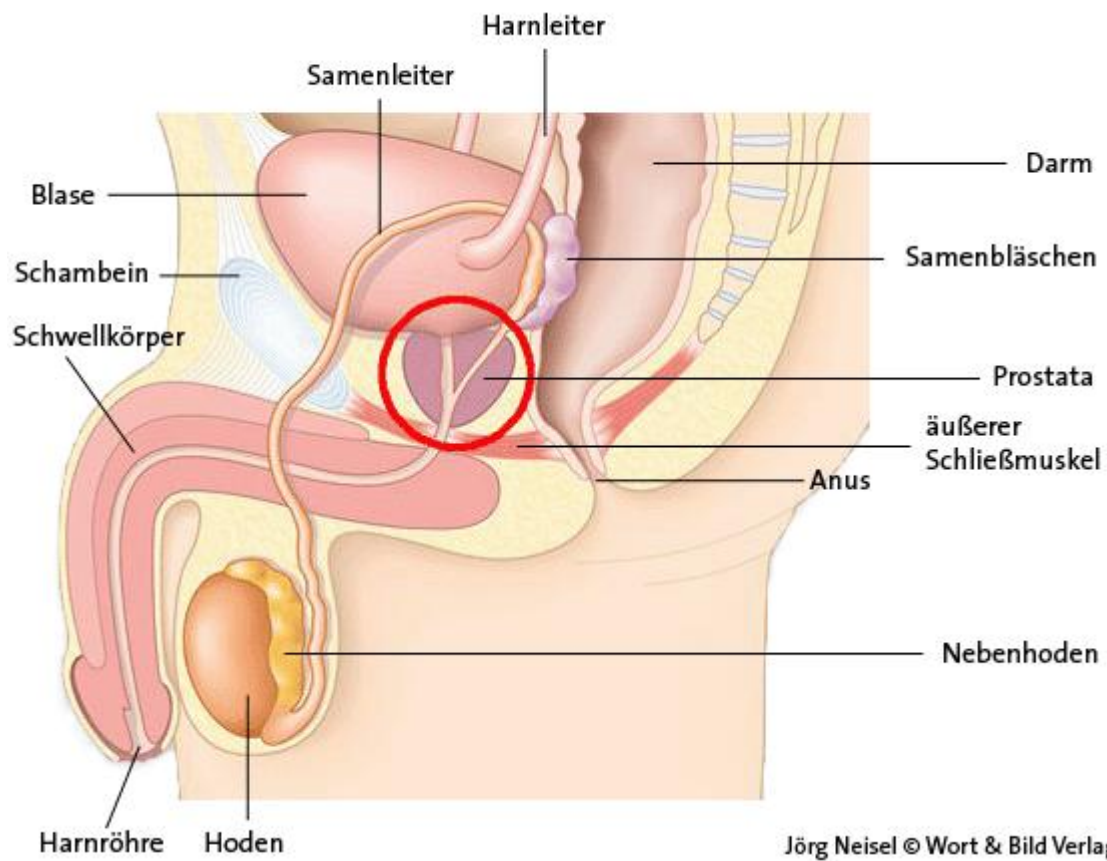


Abbildung 2: Anatomie der Prostata; Jörg Neisel © Wort & Bild Verlag (DKFZ 2008)

3.3 Diagnostik

Prostatakarzinome, die lokalisiert sind und nicht die Organgrenzen überschritten haben und nicht metastasieren, sind für eine kurative Therapie geeignet und haben eine bessere Prognose als lokal oder systemisch fortgeschrittene PCAs (SCHLOMM et al. 2009). Da in frühen Stadien des PCA keine klinischen Symptome auftreten, wurden die Prostatakarzinome in der Prä- PSA- Ära erst nach Auftreten von Beschwerden diagnostiziert, wobei sich der Tumor schon in einem Stadium befand, wo eine Therapie mit kurativem Ansatz nicht mehr möglich war (SCHLOMM, et al. 2009). Die Einführung des PSA- Tests Ende der 80-Jahre als Screeninginstrument führte dazu, dass der Anteil der aggressiven Tumore bei der Diagnose deutlich abgenommen hat (GRAEFEN et al. 2008). Aus diesem Grund wird auf die Früherkennung eines PCA sehr großen Wert gelegt. Zu den wichtigen diagnostischen Hauptwerkzeugen zählen die digitale rektale Untersuchung (DRU), die laborchemische Bestimmung des prostata- spezifischen Antigens (PSA) im Serum und die transrektale Sonographie (GERBER, CHODAK 1991). Wenn eine dieser Untersuchungen nicht der Norm entspricht wird zur weiteren Abklärung eine ultraschallgesteuerte transrektale Stanzbiopsie zur weiteren Abklärung durchgeführt.

3.3.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist mittlerweile ein fester Bestandteil der Prostatakarzinom- Diagnostik und wird als Vorsorgeuntersuchung jährlich ab dem 40. Lebensjahr empfohlen (S3-LEITLINIE, PCA 2011). Durch diese Vorsorgeuntersuchung werden bei 0,8 bis 1,7% der männlichen Bevölkerung ein PCA entdeckt (HULAND, HAUTMANN 2006). Die DRU hat sich bewährt, da die meisten Prostatakarzinome in der peripheren Zone vorkommen und ab einem Volumen von 0,2 ml oder mehr gut getastet werden können. Der Sulcus in der Mitte der Prostata ist tastbar, zur linken und zur rechten Seite sind die beiden Lappen gut abgrenzbar und die Konsistenz entspricht der Handinnenfläche (HEIDENREICH et al. 2010). Derbe höckerige oder harte Bezirke gelten als karzinomsuspekt und müssen durch eine Biopsie abgeklärt werden. Differenzialdiagnostisch infrage kommen chronische Entzündungen, Prostatakonkremente, Prostatazysten und die granulomatöse Prostatitis. Nach

Bewertung der DRU durch Patin et al. an 556 Patienten hat sich eine Sensitivität von 51% und eine Spezifität von 86% für diese Untersuchungsmethode ergeben.

3.3.2 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Messung des PSA- Wertes hat die Diagnose des PCA revolutioniert (ALBERTSEN et al. Sep 1998) und ist der wichtigste Tumormarker. Es ist eine Kallikrein- ähnliche Serinprotease, die fast ausschließlich von den Epithelzellen des Drüsengewebes der Prostata produziert wird. Es stehen verschiedene Testsysteme (Assays) zur Verfügung, deren Werte differieren (BREUL et al. 2003). Das PSA ist organspezifisch aber nicht tumorspezifisch, so dass der Serumspiegel auch beim Vorliegen von einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis und andere nicht-malignen Erkrankungen erhöht sein kann (HEIDENREICH, et al. 2010). Doch ist der PSA- Wert beim PCA um das 10-fache höher als bei der entsprechenden Gewebemenge einer benignen Prostatahyperplasie (STAMEY et al. 1987). Je höher der PSA- Wert, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Prostatakarzinoms, was zeigt, dass es keine universell anerkannte Obergrenze für einen PSA- Cut-off gibt. Laut aktueller Leitlinie hat man sich in Deutschland auf einen PSA Cut-off von 4ng/ml geeinigt (S3-LEITLINIE, PCA 2011).

PSA- Wert (ng/ml)	Risiko für PCA
0 – 1	2,8 – 5%
1 – 2,5	10,5 – 14%
2,5 – 4	22 – 30%
4 – 10	22,00%
> 10	69,00%

Tabelle 2: (THOMPSON et al. 2004)

PSA- Level (ng/ml)	PCA Risiko
0 - 0,5	6.6%
0.6 – 1	10.1%
1,1 – 2	17.0%
2,1 – 3	23.9%
3,1 – 4	26.9%

Tabelle 3: PSA- Wert und Risiko auf PCA bei PSA < 4 ng/ml (THOMPSON et al. 2004).

Allgemein gilt der PSA- Wert 4 ng/ml oder höher als Indikation für eine Biopsie. Da aber 22- 30 % der Prostatakarzinome mit einem PSA- Wert zwischen 2,5 und 4 ng/ml, oft klinisch relevant sind und beim Screening, der Festlegung der Indikation für die Biopsie, übersehen werden (PEPE et al. 2006) konnten, haben *Oesterling et al.* aus diesem Grund im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen in den USA die altersspezifischen PSA- Werte analysiert und PSA- Serumgrenzwerte wie folgt formuliert:

Alter (in Jahre)	PSA- Wert (ng/ml)
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

Tabelle 4: Altersgrenzen des PSA- Spiegels (OESTERLING et al. 1993).

Diese altersspezifischen Grenzwerte ermöglichen einerseits die vermehrten Biopsien im jungen Alter, wodurch eine höhere Aufdeckungsrate von noch kurativen signifikanten Tumoren gewährleistet wird, andererseits aber auch die klinisch signifikanten Tumore im höheren Alter genauerer Diagnostik entzogen wird (DJAVAN et al. 2000). So werden z. B. in der Altersgruppe der 70- bis 75 jährigen bei einem PSA-Grenzwert von 6,5 ng/ml bis zu 70% der Karzinome übersehen (CATALONA et al. 1995).

Der PSA- Wert ist aber kein eindeutiger tumorspezifischer Marker. Das Ziel ist es, das Prostatakarzinom so früh wie möglich, sprich bei niedrigem PSA- Wert, ein PCA zu entdecken, um es kurativ zu behandeln. Dabei soll der Cut- off so sein, dass unnötige Biopsien vermieden werden. Nach Boergmann et al. bleibt bis zu einem PSA- wert von 9 ng/ml die Chance für eine kurative Therapie gleich groß und wird bei größeren Werten geringer (BÖRGERMANN et al. 2009). Um dieser Problematik zu entgehen und die Spezifität zu steigern, hat man verschiedene Modifikationen des PSA- Wertes eingeführt. So führt die Erkenntnis darüber, dass maligne Prostatazellen im Vergleich zur gesunden Epithelzelle ca. das 10 fache an PSA produziert, zur Einführung der *PSA- Dichte (Density)*, was der Quotient aus PSA- Wert in ng/ml und Volumen der Prostata in ml ist. So versucht man Karzinome von Hyperplasien zu unterscheiden (FORNARA et al. 2009).

Des Weiteren gibt es zwei Methoden zur Messung des PSA- Wertes über die Zeit: einmal die PSA- Anstiegsgeschwindigkeit (Velocity) und die PSA- Verdopplungszeit. Ein Anstieg von $> 0,75$ ng/ml/Jahr (Tandem-R-PSA-Test – Hybritech), unabhängig vom Ausgangswert, kann ein Hinweis für einen malignen Prozess sein. Dazu werden 3 PSA- Messungen innerhalb von 2 Jahren benötigt. Einige Studien haben gezeigt, dass Anstiegsgeschwindigkeit des PSA- Werts zur Verbesserung der Früherkennung führt (EGGENER et al. 2005, NADLER et al. 2005, PERRIN 2006). Andererseits fanden Schröder et al. bei einem Patientenkollektiv mit PSA > 4 ng/ml raus, dass die Messung der PSA- Anstiegsgeschwindigkeit keinen Informationsgewinn darstellt (SCHRÖDER et al. 2006). *Carter et al.* zeigte in einer Studie, dass die Anstiegsgeschwindigkeit von $0,06$ – $0,16$ ng/ml/Jahr extrem selten zu einem PCA führen, weil sie altersentsprechend ist (CARTER et al. 1997). Aus diesem Grund sollte für jeden Patienten ein individueller PSA- Verlauf erstellt werden (FORNARA, et al. 2009).

Die PSA- Verdopplungszeit definiert den Zeitraum, in der sich ein PSA- Wert verdoppelt (SCHMID et al. 1993). Zwei PSA- Messungen sind dazu nötig. Der Test dient als Verlaufskontrolle und kann **nicht** anhand **einer** Messung zu Entscheidungen führen. Als weitere Modifikation führte man die Berechnung des Quotienten aus freiem zu gebundenem PSA im Serum ein. Sie ist die häufigste in der Klinik genutzte Messmethode, zur Unterscheidung von benignen und malignem Geschehen der

Prostata, da Prostatakarzinompatienten tendenziell einen geringeren Anteil an freiem (f)- PSA am Gesamt- PSA im Serum als Patienten mit einer benignen Hyperplasie (HEIDENREICH, et al. 2010) haben.

Der *PCA3 (Prostate Cancer Antigen3)- Test* ist eine moderne Testmethode, die sich mehr und mehr in der Diagnostik des PCA etabliert. Dabei werden die Prostatazellen in einer Urinprobe analysiert. Er basiert auf der quantitativen Messung von PCA3mRNA im Initialurin nach Prostatamassage. Zusätzlich wird die Konzentration der Prostataspezifischen Antigen-Messenger-RNA (PSAmRNA) im Urin bestimmt und das Verhältnis von PCA3mRNA zu PSAmRNA $\times 10000$ der PCA3- Score berechnet (UKE 2010). Eine Studie der Martini-Klinik am UKE hat gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Wiederholungsbiopsie mit steigendem PCA3-Score steigt. Zudem ist der PCA3-Wert noch spezifischer als der freie PSA Serum-Wert für die Entscheidung zur Biopsiewiederholung, zur Diagnosesicherung und Einstufung des Prostatakarzinoms (HAESE et al. 2008). Diese Ausführungen zeigen, dass die Kombination der Testmethoden die Spezifität der Prostatakarzinom-Diagnostik erhöht. Momentan stellt die Kombination aus digitaler Untersuchung und PSA-Bestimmung immer noch den Goldstandard da (CATALONA et al. 1991).

3.3.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Zur TRUS werden biplanare Sonden mit Frequenzen von 5–7 Mhz verwendet. Es ist ein diagnostisches Instrument zur Bestimmung der Volumina der Prostata, dient als Hilfestellung zur Sicherung der Diagnose oder zur Verlaufskontrolle, sowie zur sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie (FORNARA, et al. 2009). Echoarme Zonen weisen zu 20- 30% maligne Zellen auf, müssen es aber nicht. So sollen, laut den „Guidelines on Prostate Cancer“ die systematischen Biopsien nicht durch die alleinige ultraschallgesteuerten Biopsien ersetzt werden, sondern sollen addierend gemacht werden. Ragen auffällige Areale über den hellen Saum der gut zu erkennenden Prostatakapsel oder ragen suspekte Bereiche in den echoreichen Rektumwall, ist das auch als Malignitätskriterium zu werten. Die Sensivität der Diagnose der Kapselüberschreitung mit TRUS beträgt nach Tarcan et al. 30-90% (TARCAN et al. 1997), die Spezifität 50- 94% (EKICI et al. 1999, HAMMERER et al. 2004).

Befinden sich auch hypoechogene Bereiche in der Übergangszone, die vom anderen Gewebe gut abgrenzbar sind, kann man von einem Karzinom ausgehen (LOCH 2004). Weiteres Kriterium für das wahrscheinliche Vorhandenseins eines PCA ist bei Beurteilung der Lappensymmetrie das unterschiedliche Wachstum der Prostata (FORNARA, et al. 2009). Ausschlaggebend für die Sicherung der Diagnose ist jedoch auch immer die Erfahrung des Untersuchers (LITTRUP 2001).

Die Anwendung der neuen sogenannten farbkodierten „Power-Duplexsonographie“ hat die Früherkennung des Prostatakarzinoms verbessert. Hierbei wird durch Einsatz von Kontrastmittel eine Echosignalverstärkung herbeigeführt, so dass eine Sensivität von 92,3% erreicht werden kann, im Vergleich dazu die TRUS 66% (PEPE et al. 2003). Die computergestützte TRUS ist auch eine Weiterentwicklung der bisher angewendeten TRUS, wobei die Auswertung der Ultraschallbilder per Computer geschieht und somit genauer als das menschliche Auge ist. Um dieses Verfahren praxisgerecht zu machen, bedarf es noch einiger Studien (LOCH 2004).

Die Elastographie und der Histoscan sind als neuere bildgebende Verfahren eine Weiterentwicklung sowohl der Ultraschalldiagnostik als auch der Magnetresonanztomographie (MRT) und gewinnen immer mehr an Bedeutung in der Diagnostik (SALOMON et al. 2008).

3.3.4 Prostatabiopsie

Die Indikation für eine Biopsie entsteht bei Verdacht auf Prostatakarzinom nach erfolgter positiver digital rektaler Untersuchung und/oder erhöhtem PSA- Level nach Ausschluss einer BHP oder Prostatitis und dient der Sicherung der Diagnose. Laut „Guideline“ sollte nicht sofort beim ersten erhöhten PSA- Wert eine Biopsie durchgeführt werden, sondern der Test sollte nach 6 Woche unter gleichen Bedingungen und ohne Manipulation der Prostata durchgeführt werden (EASTHAM et al. 2003 , HEIDENREICH, et al. 2010). Die Biopsie kann transrektal oder transperineal durchgeführt werden, wobei sie ultraschallgesteuert werden soll. Die Krebserkennungsraten von perinealen Prostata-Biopsien mit denen der transrektalen erhaltenen Biopsien sind vergleichbar (HARA et al. 2008, TAKENAKA et al. 2008). Die Lage des Patienten erfolgt dabei in Steinschnittlage oder Seitenlage (BOTTKE, WIEGEL 2007). Zur Vorbereitung wird eine oral verabreichte Antibiotikaprophylaxe (FORNARA, et al. 2009) mit Gyrasehemmer durchgeführt (BOOTSMA et al. 2008).

Prinzipiell wird zwischen einer gezielten und einer systematischen Biopsie unterschieden. 1989 führten Hodge und Cooner die 6-fach-systematische Stanzbiopsie ein und konnten zeigen, dass die systematische ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie eine höhere Karzinomdetektionsrate aufweist als die alleinige Biopsie suspekter Areale (HODGE et al. 1989). Heute ist 10- 12- oder 14- fache-Biopsie die Standardtechnik (DJAVAN et al. 2005, GORE et al. 2001). Entnahmestellen, Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder und Volumen der Prostata sind beeinflussende Faktoren auf die Detektionsrate. Die Sextantenbiopsie von Hodge et al. umfasst 3 Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens in Apexhöhe, der Mitte und der Basis. Dazu sollten auch Proben aus den echoarmen Bereichen entnommen werden (PEREZ et al. 2000). Laut aktueller „Guideline“ sollten bei einem Prostatavolumen von mindestens 30- 40 ml mindestens 10-12 Stanzbiopsien durchgeführt werden sollen, wobei mehr Biopsien zu einer höheren Detektionsrate führen. (CHAN et al. 2001) (S3-LEITLINIE, PCA 2011). Die Entnahme erfolgt peripher (SPERANDEO et al. 2003). Die Biopsie liefert Gewebe zur histologischen Diagnostik, welche den Tumorgrad und den Gleason Grad des gestanzten Gewebes beinhaltet.

3.3.5 Bildgebende Untersuchungsverfahren

Trotz hohem Entwicklungstempo und immer besserer Technik und Genauigkeit der bildgebenden Verfahren zeigt die Realität, dass Sensitivität und Spezifität im Bezug auf die Diagnostik und Stadieneinteilung des Prostatakarzinom noch zu gering sind (HAMMERER et al. 2004). So erreicht das CT eine Sensivität von nur 56% im Bezug auf das T-Stadium (FORNARA, et al. 2009).

Derzeit stellt das MRT das beste bildgebende Verfahren zum Tumornachweis dar und wird bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCA mit endorektaler Spule empfohlen (S3-LEITLINIE, PCA 2011). Dabei kommen T1- und T2-gewichtete Turbo-Spin- Echosequenzen axial und coronar zum Einsatz, da mit ihnen die Beckenanatomie gut darstellbar ist (HRICAK et al. 2007). Studien haben gezeigt, dass das MRT die Biopsie nicht ersetzen kann, da es eine Spezifität von unter 90% aufweist. Sie kann aber laut S3 Linie nützliche Informationen zum Prostatavolumen oder Lokalisation des suspekten Bereichs geben. In einer Studie wurde gezeigt, dass nach erfolgloser Biopsie der Einsatz des MRT zu 83- 100% negative prededektive Werte aufwies (AMSELLEM-OUAZANA et al. 2005, PRANDO et al. 2005, YUEN et

al. 2004). Ob in solchen Fällen durch Einsatz von MRT dem Patienten unnötige Biopsien erspart werden, ist wissenschaftlich noch ungeklärt.

Bei der Diagnostik des PCA versucht sich immer mehr die Positronenemissionstomographie (PET) durchzusetzen (KANANDA et al. 2008). Eine radioaktiv markierte Substanz wird im Organismus verteilt und dargestellt, um Strukturen sowie biochemische und physiologische Abläufe darzustellen. Als Marker werden immer mehr ¹FDG und ²C-Cholin eingesetzt. Momentane Studienergebnisse zeigen, dass eine exakte Darstellung der Ausdehnung des Primärtumors sowie der genaue Nachweis von kleinen Metastasen in regionären Lymphknoten mit diesen Markern leider nicht möglich zu sein scheint (DE JONG et al. 2003, HRICAK et al. 2007, HUSARIK et al. 2008).

3.3.6 Knochenszintigraphie

Zur Aufdeckung von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie das Mittel der Wahl (SMITH, MIDDLETON 1987). Der Nachweis erfolgt über knochenaffine Nukleotide die sich in osteoblastären Läsionen an die Knochensubstanz binden. Obwohl die MRT sensitiver als die Szintigraphie ist wird die Szintigraphie und konventionelles Röntgen nur zur Abklärung von suspekten Bereichen herangezogen, da MRTs aufwendiger sind. (ALTWEIN, MOHANDESSI 2003). PSA- Werte von über 10 ng/ml gelten als Indikation zur Durchführung der Szintigraphie (HAUKAAS et al. 1997), (S3-LEITLINIE, PCA 2011).

3.4 Pathologie

Das Prostatagewebe hat in allen Zonen kleine Drüsen und Drüsengänge, die mit einem kubischen Epithel ausgekleidet sind. Drumherum liegt das Stroma. Das Drüsenepithel ist zu 98% das Ausgangsgewebe des Prostatakarzinoms (HULAND, HAUTMANN 2006).

3.4.1 Adenokarzinom

Das Adenokarzinom tritt meist multifokal und selten unifokal auf und wird je nach Klassifikationsschema in 3 oder 4 Malignitätsgrade eingeteilt (Siehe Tab. 2.4), wobei diese Einteilung heute nicht mehr verwendet wird. Bei über 50% der Tumore liegen mehrere Grade in einem Tumoranteil parallel vor (BOCKING, SINAGOWITZ 1980, FITZSIMONS et al. 2006). Das bevorzugte Wachstumsmuster des Prostatakarzinom ist Richtung Apex bis zum Erreichen der Prostatakapsel, die dann bei weiterem Fortschreiten penetriert wird. Bevorzugter Weg bei der Penetration ist die Perineuralspalte der Nervendurchgangsstellen (HULAND 2000). Werden die Prostatakapsel und die Samenblasen infiltriert, spricht man von einem lokal fortgeschrittenen Wachstum.

3.4.2 Gleason Summe

Nach Entnahme des biopsierten Gewebe, wird es vom Pathologen mikroskopiert und in ein Grading- System eingeteilt. Dabei hat sich der vom amerikanischen Pathologen D. Gleason in den 70er Jahren vorgestellte, nach ihm benannte Gleason-Score, weltweit durchgesetzt (GLEASON 1966). Es basiert auf der Beschreibung der durch Zellarchitekturverlust verursachten Enddifferenzierung des Drüsengewebes in histopathologischen Bildern. Diese Enddifferenzierung teilte Gleason in 5 Stufen ein (Abb. 2.3). Die normalen gesunden Drüsen werden von einer säulenartigen Epithelschicht und einer Basalschicht ausgekleidet. Malignen Drüsen fehlt die Basalschicht und die Zellkerne sind atypisch groß (HUMPHREY 2007). Bei Malignitätsgrad 1 und 2 ist die Drüsenformation gleich aussehend und gut umschrieben und weist keine Invasion in das Stroma auf. Malignitätsgrad 3 zeigt variable Drüsenformationen mit Invasion von Drüsenzellen in das Stroma, es sind aber einzelne Drüsen noch abgrenzbar. Die Drüsen sind bei Malignitätsgrad 4 nicht mehr einzeln abgrenzbar, doch die Drüsenherkunft ist noch erkennbar (kribriiformes Wachstumsmuster). Die Drüsenherkunft ist bei Malignitätsgrad 5 nicht mehr

erkennbar, das Zellwachstum ist strang- oder haufenartig, es sind Tumorzellnester mit zentralen Nekrosen zu erkennen. (Siehe Abb. 2.3) (MANSKI 2011)

Da meistens mehrere Wachstumsmuster in einem Präparat parallel vorkommen addiert man den primär (vorherrschenden) und den sekundär vorkommenden Malignitätsgrad und bildet die Summe (Score). Kommt nur ein Grad vor wird er einfach verdoppelt. So entsteht ein System das sich aus einem Score von 2 (1+1) bis 10 (5+5) zusammensetzt, wobei 2 für das am wenigsten aggressive und 10 für das aggressivste Karzinom steht. Es haben sich 4 Gruppen rauskristallisiert: Gleason Score 2-4: kommen meist in der Transitionalen Zone vor, haben eine sehr gute Prognose (MOSQUERA et al. 2008). Gleason Score 5-6: diese Tumore haben auch eine günstige Prognose. Gleason- Score 7: ab einem Gleasonwachstumsmuster von 4 wird die Prognose schlechter, aus diesem Grund muss das vorherrschende Wachstumsmuster in dieser Score- Gruppe gut differenziert werden; so gibt es die Unterteilung in Gleason- Score 7a (3+4) und 7b (4+3) (HAN et al. 2001). Nach aktuellem Konsensus kann in der Biopsie nur ein Gleason von 3+3 oder höher diagnostiziert werden.

Gleason 8- 10: es handelt sich um hoch aggressive Tumore deren Prognose sehr schlecht ist. Sie weisen eine vielfache lokale- und systemische Ausbreitung auf.



Abbildung 3: Gleason- Grading (SCHLOMM, et al. 2009)

Mit der Zeit wurden viele Modifikationen dieses Systems vorgenommen, da sich auch eine Vielzahl von Fortentwicklungen seit den 60ern in der Diagnostik und Technik ergeben haben (SCHLOMM, et al. 2009). Eine der wichtigen Modifikationen, die auf der Konsensuskonferenz 2005 beschlossen wurde ist u.a. die Einstufung der kribriformen Muster, die als Gleason Grad 3 eingestuft wurden, nun sollten sie auf 4 gestuft werden, was ausschlaggebend für Epidemiologie und Behandlung ist (EPSTEIN et al. 2005). So sollen auch bei dominierenden, niedrig differenzierten Tumoranteilen kleine Anteile gut differenzierter Tumors, die unter 5% des Resektats repräsentieren, nicht beachtet werden. Andersrum soll aber ein kleiner Teil niedrig differenziertes Tumorgewebe, das weniger als 5% des Resektats repräsentiert, als sekundärer Wert in die Wertung eingehen, und wenn ein tertiärer Wert im gleichen Anteil zu sehen ist, wird er auch in den sekundären Wert mit eingeschlossen (SCHLOMM, et al. 2009).

3.4.3 Metastasierung

Das Prostatakarzinom metastasiert häufig lymphogen und hämatogen. Erste Station der lymphogenen Streuung ist die Fossa obturatoria, die als Anzeiger bei der Diagnostik für positive oder negative lymphogene Streuung gilt. Bevorzugter Ort der hämatogenen Streuung ist das Skelettsystem. Bei 85% der Patienten, die an PCA sterben werden osteoblastische Metastasen gefunden. Selten sind viszerale Organe mitbetroffen, wie z.B. Lunge, Leber oder Nebennieren.

Die in Tabelle 2.4 gezeigte Einteilung wird heutzutage nicht mehr benutzt, heute bedient man sich des Gleason Score.

Malignitätsgrade	Differenzierungsgrade
G I	Hoch differenziert (leichte Anaplasie)
G II	Mäßig differenziert (moderate Anaplasie)
GIII	Schlecht differenziert
GIV	Völlig undifferenziert

Tabelle 5: Histopathologisches Grading für das PCA

3.4.4 Staging

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt nach den TNM- System der UICC in der Fassung von 2002:

T Lokale Ausdehnung des Tumors	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch in < 5% des Resektionsgewebes
T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in > 5% des Resektionsgewebes
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert
T2	Primärtumor beschränkt auf Prostata
T2a	Tumor befallt ≤50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befallt ≥50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befallt beide Seitenlappen
T3	Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulärer Tumor
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
M Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestationen

Tabelle 6: TNM- Klassifikation (SCHLOMM, et al. 2009)

3.4.5 Früherkennung

Um ein Prostatakarzinom möglichst kurativ behandeln zu können, muss es in einem organbegrenztem Stadium entdeckt werden (WALSH et al. 1994). Problem dabei ist, dass das PCA erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium symptomatisch wird. Aus diesem Grund ist man bemüht das PCA in einem lokal begrenzten Stadium bei asymptomatischen Männern durch Früherkennungsuntersuchungen zu diagnostizieren. Dabei wird wie in Bild 2.4 vorgegangen:

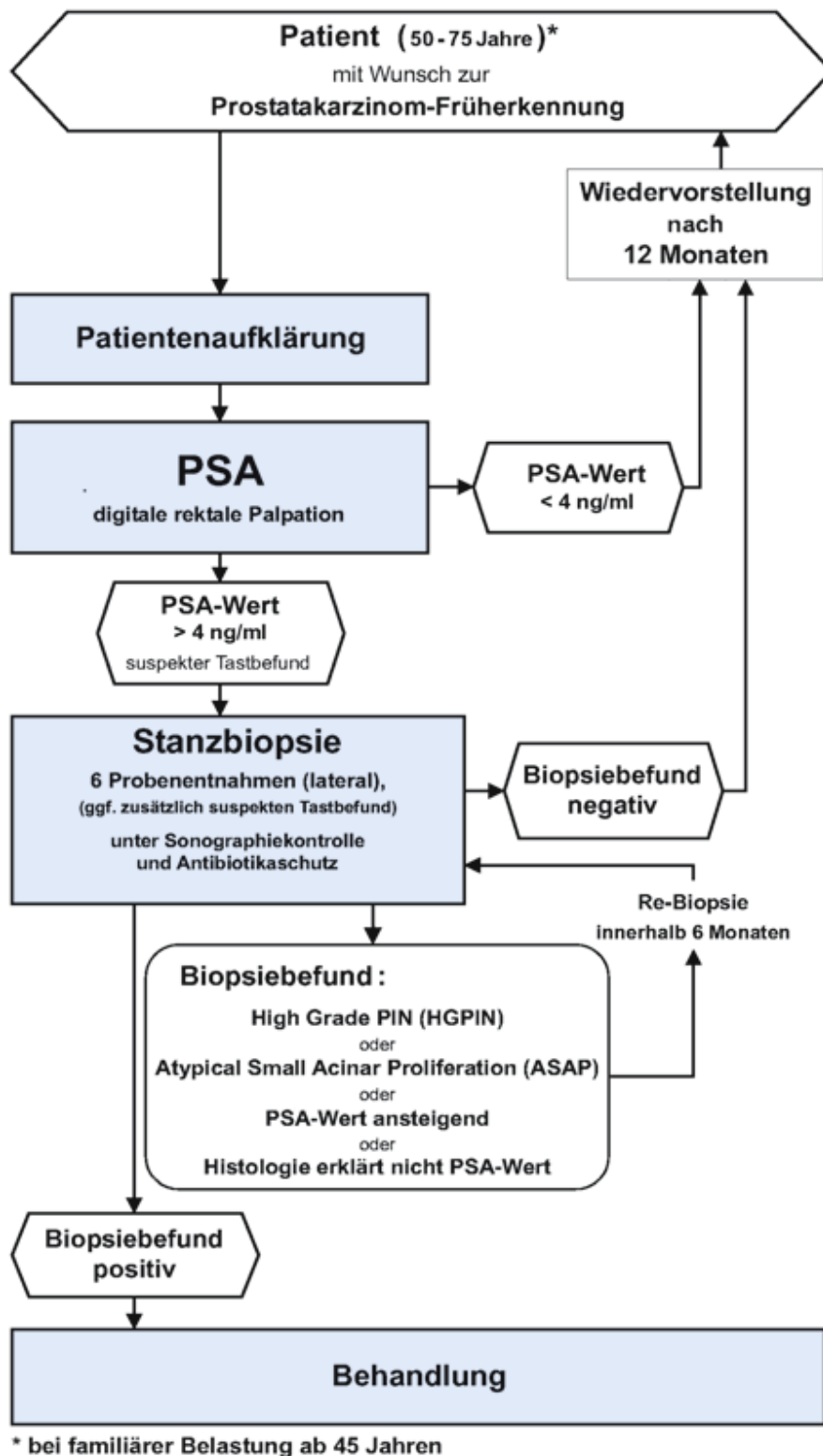


Abbildung 4: Diagnostiklogarithmus beim Prostatakarzinom (SCHLOMM, et al. 2009)

Aktuell wird die Früherkennungsuntersuchung ab 40 Jahren empfohlen (S3-LEITLINIE, PCA 2011).

3.4.6 Nomogramme

Nomogramme ermöglichen durch Kombination verschiedener präoperativer Faktoren die Vorhersage des pathologischen Stadiums und der Prognose. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Nomogramme, aber die weltweit am häufigsten genutzten sind die Partin- Tabellen (PARTIN et al. 1997), mit denen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines organbegrenzten Tumors anhand von 3 Parametern bestimmt werden kann: mit dem PSA- Wert, dem klinischen Stadium und der Gleason-Summen- Score. Dabei spielt die Qualität und Anzahl der Biopsien, die unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden eine wichtige Rolle für die Aussagekraft der Nomogramme (HAMMERER 2003). Des Weiteren spielt die Erfahrung des Pathologen eine große Rolle, da Variabilitäten besonders bei niedrigen oder hohen Gleason- Graden sehr hoch sind. Nomogramme gibt es zur Voraussage für z.B. die Einschätzung der Heilungschancen durch die Kattan-Bayor-Nomogramme; für die den Vorhersageweg einer Wahrscheinlichkeit der Organkapselüberschreitung durch die Nomogramme von Ohori et al. oder Nomogramme für die Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefall nach Koh et al.

3.5 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms orientiert sich laut S3- Leitlinie an dem Tumorstadium, am Patientenalter und der Komorbidität der Patienten. Mittlerweile stehen dem Patienten einige Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Grundlage für die therapeutische Planung ist die vorausgegangene Diagnostik. Aus therapeutischer Sicht ist es wichtig zu wissen, ob der Patient ein lokalisiertes (begrenzt oder fortgeschritten) oder ein lymphogen/hämatogen metastasiertes Prostatakarzinom hat, um eine Therapie mit kurativem Ansatz in Betracht zu ziehen. Das metastasierte PCA ist nicht kurativ heilbar.

3.5.1 Therapie des lokal begrenzten PCA

Unter lokal begrenztes PCA versteht man die Ausbreitung des Tumors auf die Drüsen ohne Überschreitung der Organkapsel. Dies entspricht den Stadien T1a bis T2c. Manche Autoren nehmen noch das T3a- Stadium wegen guter Prognose dazu (JERECZEK-FOSSA, ORECCHIA 2007). Dessen Anteil unter den neu diagnostizierten Malignomen beträgt 91% (JEMAL et al. 2007). Neben der Radikaloperation, Strahlentherapie und Hormontherapie rückt die Therapiemöglichkeit der aktiven Überwachung „active surveillance“ bei klinisch insignifikantem Tumorstadium immer mehr ins Rampenlicht.

3.5.1.1 Radikale Prostataektomie (RP)

Bei der Radikalen Prostataektomie, wird die gesamte Prostata samt Samenblasen in toto entfernt. Dabei haben sich drei Methoden im Laufe der Zeit entwickelt, die sich durch verschiedene Zugangswege unterscheiden (GASSER et al. 2004). Die zuerst eingeführte historische perineale Prostataektomie wurde von der zurzeit am häufigsten praktizierten retropubischen (ANASTASIADIS et al. 2003, GASSER, et al. 2004, GRAEFEN, HULAND 2004, GRAEFEN et al. 2006, WALSH 2000) Prostataektomie abgelöst und wird von der laparoskopischen Prostataektomie mit ihrer intraperitoneal oder extraperitonealen Methode als dritte RP- Methode ergänzt. Die roboterassistierte radikale Prostataektomie mit dem DaVinci-System stellt die letzte Entwicklung der laparoskopischen Prostataektomie dar.

1905 wurde die perineale Technik zum ersten Mal von Hugh Hampton Young in Baltimore eingeführt. Miller beschrieb 1945 die retropubische Prostataektomie, die den Vorteil birgt, dass mit dem gleichen Eingriff auch die pelvine Lymphadenektomie durchführbar ist (LEPOR 2005). So kann dem Patienten ein Zweiteingriff erspart bleiben. Sie war aber mit einem hohen Blutverlust des Patienten und der geringeren Übersicht bei der Durchführung der urethrovesikalen Anastomose verbunden. Durch die detaillierten Beschreibungen der anatomischen Beziehungen des dorsalen Venenkomplexes und des Gefäß-Nerven-Bündels zur Prostata von Walsh und Donker 1982 konnte diese Methode verbessert und verfeinert werden. Der Blutverlust sank und die Ergebnisse für Kontinenz- und Potenserhalt verbesserten sich, so dass die retropubische Prostataektomie sich als Standardverfahren bei lokal begrenztem Prostatakarzinom etabliert hat. (AUGUSTIN et al. 2003, HEIDENREICH et al. 2007.). Alternative OP- Techniken wie der transcoccygeale Zugang (DA POZZO et al. 1997), konnten sich nicht durchsetzen. Ziel der RP, egal ob offen oder laparoskopisch, ist die Kuration. Dabei werden neben der gesamten Drüse mit Kapsel die beiden Samenblasen, die proximale Pars prostatica der Urethra und teile des Blasenhalses entfernt. Zwischen proximalem Harnröhrenstumpf und Blasenhals wird eine Anastomose gebildet um den ableitenden Harnweg wieder herzustellen. Da die Samenleiter mit abgesetzt werden, besteht postoperativ Infertilität.

Im Schnitt dauert der Eingriff 1,5 bis 3 Stunden (MICHEL et al. 2003). Die eingriffsbedingte Mortalitätsrate nach solch einen Eingriff ist sehr niedrig und wird mit 0 – 0,1% angegeben (AUGUSTIN, et al. 2003, KUNDU et al. 2004, LEPOR et al. 2001). Nach 5 Jahren liegt das PSA- freie Überleben bei 70- 92% und nach 10 Jahren bei 52- 85% (ROEHL et al. 2004, ROMERO-OTERO et al. 2007). 1998 wurde das Verfahren der radikalen laparoskopischen Prostataektomie von Abbou und Guillonnew von Schüssler et al. aufgegriffen und standardisiert. Sie konnten durch dieses Verfahren eine kürzere Op- Zeit erreichen, wobei die Ergebnisse mit der offenen radikalen Prostataektomie vergleichbar sind (GUILLONNEAU et al. 1998). Es konnte eine exaktere Präparation des Gewebes durch die optische Vergrößerung erreicht werden, was zu einem geringeren Blutverlust und geringeren Komplikationen beiträgt (ABBOU et al. 2000, EGGENER, GUILLONNEAU 2008, GUILLONNEAU, VALLANCIEN 2000). Dieser Fortschritt weckte ein weltweites Interesse und erreichte 1999 auch Deutschland.

Verglichen mit den beiden Formen der offenen radikalen Prostataektomie, haben die Patienten einen zeitlich geringen Aufenthalt im Krankenhaus, Rekonvaleszenzzeiten sind kürzer und zeigen ähnliche funktionelle und onkologische Ergebnisse. Die PSA-freie Überlebenszeitspanne liegt nach 5 Jahren bei 82,5-91,4% (RASSWEILER et al. 2006, ROMERO-OTERO et al. 2007). 2002 führten Binder und Kramer die roboterassistierte Laparoskopie ein (BOX, AHLERING 2008). Dabei führt der Operateur die Instrumente, die an Robotorarme angeschlossen sind, über eine Steuerkonsole. Bei dem sogenannten DaVinci- System wird das Sichtfeld über den Telemanipulator vergrößert und stellt das Bild dreidimensional dar. Die Instrumente haben die gleichen Freiheitsgrade wie das menschliche Handgelenk, was als Vorteil gegenüber der einfachen laparoskopischen Methode zu sehen ist (EGGENER, GUILLONNEAU 2008, JOHN 2008). Die Blutverlustrate ist ähnlich der laparoskopischen Methode und die Komplikationsrate liegt bei 9- 14,6% (BOX, AHLERING 2008). Retrospektive Studien zu den einzelnen OP- Verfahren untereinander existieren nicht im ausreichenden Maß.

3.5.1.2 Postoperative Komplikationen

Problem der RP sind auftretende Komplikationen und Nebenwirkungen die den Patienten in seiner Lebensqualität potentiell einschränken können. In der Tab. 7 sind alle möglichen Komplikationen mit zugehöriger Inzidenz laut aktueller S3- Leitlinie dargestellt.

Komplikation	Inzidenz (%)
Peri-operativer Tod	0,-2,1
Therapierrelevante Blutung(= major bleeding)	1,0-11,5
Rektale Verletzung	0,-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0,-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0,-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0,-0,7
Urethrastrikatur	2,0-9,0

Tabelle 7: Postoperative Komplikationen der Radikalen Prostatektomie (S3-LEITLINIE, PCA 2011)

Als Spätfolge können Lymphozelenbildung (1–3%), Anastomosenstenose (0,5–14,6%), Urinleck oder Urinfistel (0,3–15,4%), Harnleiterobstruktion (0–0,7%), Harnrohrenstriktur (2–9%) sowie Harninkontinenz und erektile Dysfunktion auftreten (WIRTH, FRÖHNER 2009). Ein zentrales Thema ist die Harninkontinenz, die aufgrund einer Insuffizienz des M. sphincter externus zustande kommt. Es wird eine Rate von 7% für Inkontinenz Grad 3 und 41,4% für Grad 1 und 2 angegeben (IGEL et al. 1987, WIRTH, FRÖHNER 2009). Das Vorkommen der Komplikation der erektilen Dysfunktion ist abhängig von der gewählten Operationstechnik. Früheren Angaben zu Folge wurde ein 100%iger Verlust der Erektion nach Prostatektomie dokumentiert, was eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten bedeutet (KOPECKY et al. 1970, MCCULLOUGH et al. 1977). Doch durch die von Walsh et al. eingeführte einseitige oder beidseitige Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels um der Prostata, kann bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten die Potenz erhalten bleiben, soweit die Tumorausdehnung eine Schonung

des Gefäß-Nerven-Bündels erlaubt. Eine große Rolle dabei spielt auch die Erfahrung des Operateurs.

Der Erhalt der Potenz hängt auch sehr vom Patientenalter ab, wobei jüngere Patienten und solche, die mit beidseitiger nervenerhaltender Operationstechnik operiert wurden eine höhere Chance haben, dass sich die sexuelle Potenz erholt (HEIDENREICH, et al. 2008).

Lars et al. zeigen, dass bei präoperativen potenten Männern, nach Anwendung der offenen intrafacialen nervenschonende retropubischen Prostataektomie, eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion im ersten Jahr nach der OP bei 84-92% der Patienten besteht (BUDA et al. 2009). Rodriguez et al. konnten zeigen, dass nach durchgeführter Prostataektomie (74% davon beidseitig nervenschonend) bei 90% der Patienten eine Erholung der sexuellen Potenz zu sehen ist (WIRTH, FRÖHNER 2009). Eine strukturschonende und nervenschonende Durchführung stellt die Voraussetzung für eine schnelle Wiederherstellung der Kontinenz- und Potenzfähigkeit da (SALONIA et al. 2012).

3.5.1.3 Strahlentherapie

1911 führten Pasteau und Degrais zum ersten Mal die Strahlentherapie ein. Durch einen Katheter führten sie Radium in die pars prostatica der Harnröhre ein. Die heutzutage angewendete Strahlentherapie kann man in folgende Disziplinen einteilen: die dreidimensional-geplante, konformale Bestrahlung, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), High-dose-rate- (HDR) und Low-dose-rate- (LDR) Radiotherapie. Es wird eine für das Behandlungsziel ausreichende Dosis genutzt aber gleichzeitig eine Dosisentlastung an den Nachbarorganen der Prostata erreicht (HEIDENREICH, et al. 2008, SCHWARZ 2003). Bei der 3D-geplanten und der konformalen Bestrahlung, die beide zur perkutanen Radiotherapie angehören, wird das Becken des Patienten in Behandlungsposition mit einem CT gescannt und die gewonnenen anatomischen Daten in die Behandlungsplanung mit eingebaut, um eine optimale Dosisverteilung zu erstellen. Es werden mehrere Behandlungsfelder von außen mit hoch-energetischen Röntgenstrahlen bestrahlt. Durch Modifikation der Dosen innerhalb der Bestrahlungsfelder wird bei der IMRT eine bessere Verteilung der Dosen erreicht

(SCHWARZ 2003). Die empfohlene Strahlendosis 74-80 Gy für alle Risikogruppen (S3-LEITLINIE, PCA 2011).

Wobei die Einteilung der Risikogruppen wie folgt ist:

Niedriges Risiko	PSA \geq 10ng/ml und Gleson-Score \leq 6 cT-Kategorie \leq T2a
Intermediäres (mittleres) Risiko	PSA > 10-20 ng/ml oder Gleason- Score 7 oder cT-Kategorie T2b
Hohes Risiko	PSA >20 ng/ml oder Gleason \geq 8 oder klinisches Stadium \geq T2c

Tabelle 8: Einteilung der Risikogruppen (CHUN et al. 2007, STEUBER et al. 2006).

Bei der Brachytherapie (interstitielle Radiotherapie) werden bei der Afterloading-Therapie (HDR- Therapie) temporär 192- Iridium- oder permanente 125- Jod- oder 103- Palladium- Seeds (LDR- Therapie) ultraschallgesteuert über Hohlnadeln perineal in die Prostata implantiert. Ziel ist es, eine hohe lokale Strahlendosis unter Schonung der Nachbarorgane zu erreichen. Zusätzlich kann eine weitere perkutane Aufsättigung durch externe Bestrahlung erreicht werden (SCHWARZ 2003). Die Strahlentherapie stellt eine therapeutische Alternative für Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom dar (MORRIS et al. 2005, NILSSON et al. 2004), die die radikale Prostataektomie ablehnen oder ein erhöhtes operatives Morbiditätsrisiko aufweisen und bietet vergleichbare Langzeitergebnisse bei guter Lebensqualität (HEIDENREICH, et al. 2008, JERECZEK-FOSSA, ORECCHIA 2007).

3.5.2 Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Therapie der Wahl des im operativ nicht kurablen Stadium des Prostatakarzinom ist die antiandrogene Therapie, die auf Charles Huggins und Hoges 1941 zurückgeht. Sie fanden heraus, dass der Androgenentzug durch Entfernen der Hoden (chirurgische Kastration), oder durch Hormongabe (chemische Kastration) eine regressive Wirkung auf die Prostatakarzinomzellen hat. Dieser palliative Therapieansatz basiert auf der physiologischen Kenntnis, dass das Wachstum, Funktion und Proliferation der Prostatazellen durch Androgene stimuliert wird.

Testosteron ist nicht kanzerogen, stimuliert aber die Vermehrung der Tumorzellen. Zu 90% der Androgenproduktion geschieht in den Leydigzellen der Hoden und 10%

werden in der Nebennierenrinde freigesetzt. Die Ausschüttung wird durch den Hypothalamus und die Hypophyse gesteuert. Luteinisierendes-Releasing-Hormon (LHRH) wird im Hypothalamus gebildet und stimuliert die Bildung und Freisetzung der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. LH stimuliert das Wachstum der Leydig- Zwischenzellen und führt somit zur Produktion von Androgenen. FH stimuliert die Bildung von Testosteron in den Sertolli- Zellen. Die Freisetzung von Androgenen in der Nebennierenrinde erfolgt auch über Hypothalamus und Hypophyse. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) wird vom Hypothalamus gebildet und stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH), welches die Bildung und Freisetzung von Kortikoiden in der Nebennierenrinde fördert (WOLFF et al. 2009). Wie oben erwähnt, werden 90% der Adrogenproduktion von den Lydigzellen übernommen. 60% davon sind an ein sexsteroidbindendes Globulin gebunden, knapp 40% an Albumin und 3% des Gesamttestosterons ist freizirkulierend und ungebunden. Dieses freie Testosteron passiert passiv die Zellmembran der Prostatazellen und wird im Zytoplasma durch die 5-alpha-Reduktase in das wirksame Dihydrotestosteron (DHT) metabolisiert. DHT bindet sich an einen spezifischen Proteinrezeptor im Zytoplasma und kann durch kompetitive Antiandrogene verdrängt werden. DHT und Rezeptor bilden ein Komplex und dieser dringt in den Nukleus der Zelle und stimuliert dort den Metabolismus der Prostatazelle durch Stimulation der DNA im Sinne einer Messenger-RNA. Ohne Testosteron atrophiert die Prostata (HULAND, HAUTMANN 2006).

3.5.2.1 Chirurgische Kastration

Die chirurgische Kastration sollte Patienten mit ausgeprägter Metastasierung vorbehalten bleiben, bei denen es durch die initiale Testosteronausschüttung im Rahmen der medikamentösen Behandlung zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen könnte. Sie ist die billigste Methode, aber auch die am meisten psychisch belastende. Als Modifikation ist die subkapsuläre Orchiektomie möglich, die das psychische Trauma der Totalentfernung mindert, andererseits aber möglicherweise nicht zur vollständigen Ausschaltung der Hormonproduktion führt (WOLFF, et al. 2009).

3.5.2.2 Medikamentöse Kastration

LH-RH- Agonisten

1980 beschrieb Labrie die Behandlung mit LH-RH- Antagonisten (LABRIE 2002). Über eine Dauerstimulation der LH-RH- Rezeptoren kommt es zu deren Verminderung, was zur Reduzierung der LH- und FSH- Freisetzung und somit die Testosteronproduktion vermindert. In den ersten 10 bis 20 Tagen tritt bei 33% der Patienten das Flare- up- Phänomen auf, wobei durch Rezeptorstimulation eine vermehrte Hormonausschüttung auftritt, die bei fortgeschrittener Erkrankung zu verstärkten Schmerzen führen kann. Durch Antiandrogene kann das Phänomen behandelt werden (HEIDENREICH et al. 2008).

Im Gegensatz zur chirurgischen Kastration sinkt der Testosteronspiegel erst innerhalb von 2-3 Wochen auf Kastrationsniveau (< 50ng/dl; Normal 500-700ng/dl). Doch Studien haben gezeigt, dass es keinen Unterschied im Hinblick auf die Wirksamkeit der beiden Methoden gibt (SEIDENFELD et al. 2000). Heutzutage werden 4-Wochen-Depot-Sprizen oder 3-monatige Depotinjektionen appliziert (HULAND, HAUTMANN 2006).

LH-RH- Antagonisten

Sie blockieren kompetitiv die LHRH- Rezeptoren und bewirken einen schnellen Testosteronspiegel- Abfall, wobei innerhalb von 8- 24 Stunden das Kastrationsniveau erreicht wird. Hier kommt es aber nicht zum Flare-up- Phänomen, doch allergische Reaktionen können auftreten.

Antiandrogene

Man unterscheidet steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene, die beide gleichermaßen eine kompetitive Hemmung am Androgenrezeptor im Zytoplasma der Prostatakarzinomzellen, in Konkurrenz zum Dihydrotestosteron hat (HULAND, HAUTMANN 2006). Die Testosteronproduktion selbst wird nicht gehemmt, die periphere Serumkonzentration des Testosterons ist im Falle der nichtsteroidalen Antiandrogene sogar erhöht, da die Blockade der hypothalamischen Androgenrezeptoren durch negative Rückkoppelung zu vermehrter LH- Produktion führt. Durch Erhöhung des Testosteronspiegels in der Peripherie kann somit die

Libido und die Potenz bei einem Großteil der Patienten erhalten werden (HEIDENREICH et al. 2008). Durch die Erhöhung des Testosterons kommt es auch zu dessen Umbau über die Aromatase zu Östrogen, was die Nebenwirkung der Gynäkomastie erklärt (HULAND, HAUTMANN 2006). Dies trifft aber nicht für steroidale Antiandrogen zu, da sie aufgrund eines progesteronartigen Effekts auch die LH- Freisetzung hemmen und somit die Testosteronfreisetzung hemmen. Als Nebenwirkungen treten Sehstörungen, Lungenfibrose und Leberversagen auf.

Östrogene

Durch negative Rückkoppelung führen Östrogene zur Senkung der LH- und somit zur Testosteronproduktion. Da aber kardiovaskuläre (5%) und thromboembolische(6,9%) Komplikationen auftraten, wird diese Therapie in Deutschland nicht mehr praktiziert.

3.5.3 Aktive Überwachung („active surveillance“)

Durch Verbesserung der Diagnostikverfahren vor allem durch Einführung des PSA-Wertes als Diagnostikkriterium, stieg auch die Zahl der kurativen Therapien und die Früherkennung von Prostatakarzinomen, was die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie in sich birgt, da auch Karzinome entdeckt und therapiert werden, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen, die sog. „Klinisch insignifikanten Tumore“. Zur Vermeidung einer Übertherapie besteht das Konzept der „Aktiven Überwachung“ (active surveillance) dieser „niedrigrisiko“ Patienten, wobei die Therapie zunächst ausgesetzt wird und durch regelmäßige Kontrollen festgestellt wird, ob eine Therapie nötig ist, und wenn die erforderlich wird, diese dann mit kurativer Intention veranlasst wird. Als Synonyme werden auch die Bezeichnungen abwartendes Management (expective management), aktives Monitoring (active monitoring) oder verzögert eingesetzte Therapie (deferred treatment) benutzt. Von der „aktiven Überwachung“ abzugrenzen ist das „watchfull waiting“, wobei hier der symptomatische Prozess des Patienten abgewartet wird und dann eine Therapie, meist eine palliative Hormontherapie, veranlasst wird.

Anforderung an die „Aktive Überwachung“:

1. klinisch insignifikante Tumore müssen identifizierbar sein und von aggressiven Karzinomen abgegrenzt werden können,
2. im Progressionsfall eingesetzte Therapie muss so effektiv sein wie bei initialer Diagnose des Karzinoms,
3. psychologische Belastung des Patienten durch Nichtbehandlung sollte seine Lebensqualität nicht beeinträchtigen.

Da das Prostatakarzinom eine 30 Jahre lange subklinische und eine 15 Jahre lange klinischen Progression hat, haben die meisten Patienten offensichtlich ein langes Zeitfenster für einen kurablen Tumor, da laut Autopsiestudien die meisten PCAs typischerweise in der 3. oder 4. Lebensdekade beginnen (SAKR et al. 1993).

Nach Neuinterpretation der von Albertsen et al. in der Prä-PSA-Ära veröffentlichten Studie eines Wait-and-see-programms besteht eine Mortalitätsrate eines heute diagnostizierten Gleason- Grad 6 von 10% nach 20 Jahren. Die meisten Patienten sterben also nicht an einem, sondern mit einem Prostatakarzinom. Umso wichtiger ist also die Abgrenzung eines insignifikanten Karzinoms von einem signifikanten. Die meisten Arbeitsgruppen charakterisieren ein insignifikantes Prostatakarzinom nach

den Kriterien, die von McNeal u. Stamey veröffentlicht worden (EPSTEIN et al. 1994): Tumolvolumen $< 0,5 \text{ cm}^3$ ohne Nachweis aggressiver Gleason-Grad-4 oder -5-Anteil (STAMEY et al. 1993).

Es wurden verschiedene statistische Modelle zur prätherapeutischen Erkennung von histologisch insignifikanten Tumoren von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben, doch bis jetzt ist keinem Diagnostikmodell gelungen, einen insignifikanten PCA sicher zu erkennen (AUGUSTIN et al. 2003).

Es stellt sich die Frage, welche Tumore sich für die aktive Überwachung eignen. Albertsen et al. konnten zeigen, dass PCA mit Gleason-Grad-4- Anteilen nicht immer zum PCA- bedingten Tod führten, des Weiteren haben sie zeigen können, dass 35% der Patienten mit Gleason- Grad- 7 ohne lokale Therapie 20 Jahre ohne Therapie überlebten. Das zeigt, dass nach den Kriterien histologisch relevante Tumore klinisch nicht immer signifikant sein müssen.

Niedrigrisikopatienten eignen sich für die aktive Überwachung. Doch gibt es keine einheitlichen Kriterienkonstellationen für ein Niedrigrisikoprofil. Am häufigsten wird die von D'Amico et al. 1998 veröffentlichten Definition benutzt: $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$, einen Gleason-Score ≤ 6 und einen sogn. T1c- bzw. T2a- Tumor (D'AMICO et al. 1998). Es gibt verschiedene Arbeitsgruppen, die eigene Kriterien für aktive Überwachungsprogramme haben, eine dieser Arbeitgruppen ist die sogn. PRIAS-Arbeitsgruppe, deren Kriterien im Rahmen dieser prospektiven Studie untersucht werden sollen. Das sog. **Prostate cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS)- Programm**, welches von einer Gruppe um Bangma in Rotterdam geleitet und betreut wird, ist ein internationales internetbasiertes Programm, das die prospektive Datensammlung und Verlaufskontrolle von geeigneten Patienten ermöglicht. Die PRIAS- Kriterien eines für die Aktive Überwachung geeigneten Patienten sind: histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, Patient muss fit für die kurative Therapie sein, klinisches Stadium T1c-cT2, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, $\text{PSA-Dichte} < 0,2 \text{ ng/ml/ml}$, $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$, $2 \leq$ positive Biopsien (PRIAS 2007). Jeder Patient mit einem sicher charakterisierten, wenig aggressiven Tumor eignen sich potentiell für eine aktive Überwachung. Ziel ist, ein mögliches Herausögern einer erforderlichen Therapie, aber dann mit noch kurativer Intervention. Die meisten Patienten mit PCA sind asymptomatisch und würden ohne Therapie asymptomatisch bleiben, einige würden innerhalb von 10 bis 15 Jahre Metastasen entwickeln (JOHANSSON et al. 2004). Aus diesem Grund wird eine

Therapie mit kurativer Intention bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren häufig empfohlen, wobei die Grenze für eine radikale Operation von den meisten Therapeuten bei 75 Jahren gesetzt wird (ALIBHAI et al. 2000). Als Unterstützung für die Vorhersage für die Überlebensrate hat Walz et al. ein Nomogramm entwickelt, das dem Kliniker eine 84,3%ige Genauigkeit der 10-Jahresüberlebensrate ermöglicht (WALZ et al. 2007). Die Patientenselektion für die Aufnahme in das Programm der Aktiven Überwachung ist essentiell (GRAEFEN et al. 2008).

Hat sich ein Patient für die aktive Überwachung entschieden, werden in der Regel PSA-Kontrollen im 3-monatigen Intervall verbunden mit digital rektalen Untersuchungen, sowie regelmäßige Kontrollbiopsien z.B. im Intervall von 18 Monaten, 24 Monaten und 7 Jahren durchgeführt (CHOO et al. 2002). Ein Gleason-Grad-4-oder-5-Muster wird als Progress gewertet. Dabei muss unterschieden werden, ob es wirklich ein Progress ist oder einer in der Initialbiopsie nicht erkanntes Stadium ist (PRIAS 2007). Um solche sogn. „sampling error“ zu vermeiden, wird diskutiert, ob Patienten, die sich für die aktive Überwachung entscheiden gleich rebiopsiert werden sollen (VENKITARAMAN et al. 2007). Die PSA- Dynamik stellt ein weiteres wichtiges Kriterium zur Definition eines Progresses dar. Patienten mit einer PSA- Verdoppelungszeit von ≥ 7 Jahren werden als Niedrigrisikopatienten eingestuft (CHOO et al. 2001, THOMPSON et al. 2003). Kurze Zeiten weisen auf ein aggressives Tumorverhalten hin. Klotz et al. beschrieb folgende Interventionskriterien bei der aktiven Überwachung: Überschreitung des PSA- Wertes von 10ng/ml bei Patienten mit Ausgangswert von < 10 ng/ml; PSA- Wert > 20 ng/ml; eine PSA- Verdoppelung von weniger als 3 Jahren bei beliebigen Ausgangswert (KLOTZ 2005). Klotz et al. konnte in einer Kohorte mit diesen Kriterien ein metastasefreies und tumorspezifisches Überleben von 100% zeigen. Die definitiven Interventionskriterien konnten bislang noch nicht formuliert werden. So konnte in der „Massachusetts Study of Aging Male“, wo die PSA-Entwicklung vor Diagnose eines PCA dokumentiert wurde, festgestellt werden, dass Patienten bereits 10-15 Jahre nach Entwicklung eines PCA eine andere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit aufweisen als solche, die kein PCA entwickeln. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $> 0,35$ ng/ml/Jahr zeigen ein 5 mal höheres Risiko haben an einem PCA zu versterben als solche, mit einer Anstiegsgeschwindigkeit

von $< 0,35$ ng/ml/Jahr. Die wichtigsten Parameter, die zur Einschätzung des Progressionsstatus beitragen, sind die PSA- Dynamik und die Ergebnisse der Wiederholungsbiopsien, doch die Diskussion um die beste Methode zur Abschätzung der Progression ist nicht beendet.

Ergebnisse des abwartenden Managements:

- Wichtige Endpunkte zur Diskussion der Ergebnisse der Aktiven Überwachung sind: progressionfreies Überleben; gibt darüber Auskunft wie viele aktiv therapiert wurden
-Wichtigster Punkt ist das tumorspezifische Überleben,
- Anteil der Patienten, die aus dem Programm aussteigen; wobei die psychologische Belastung des Patienten hier eine wichtige Rolle spielt.
In einer Studie von Choo et al., wo 206 Patienten innerhalb der aktiven Überwachung betreut wurden, wurde mit einem medianen Follow- up von 29 Monaten nach 2 Jahren eine Progressionsfreiheit von 81% und 67% nach 4 Jahren festgestellt. Doch nach 2 Jahren waren es noch 67% und nach 4 Jahren 48% der Patienten die noch in der aktiven Überwachung verblieben (CHOO, et al. 2002). Zietmann et al. betreute in einer Studie 199 Patienten mit einem medianen Alter von 71 Jahren und einem medianen PSA- Wert von 6,6 ng/ml. Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 77% und nach 7 Jahren 63%, das karzinomspezifische Überleben nach 7 Jahren lag bei 98% (ZIETMAN et al. 2001). Doch auch hier haben viele Patienten das Programm verlassen. Dieses Problem zeigen viele Studien. Die CaPSURE- Datenbank zeigte, dass in einem Intervall von 1,7 Jahren bereits 41% der Männer unter aktiver Überwachung sich doch für eine aktive Therapie entscheiden (COOPERBERG et al. 2004).

Diese Daten verdeutlichen, dass viele Patienten mit einer psychologischen Belastungen leben, bei dem Wissen, dass sie ohne Behandlung mit einem Krebs leben (KLOTZ 2007). Die überwiegende Anzahl der Patienten, die in den Raster einer Therapie der Aktiven Überwachung passen, entscheiden sich jedoch für eine aktive Therapie (COOPERBERG et al. 2004), obwohl eine Studie von Burnet et al. zeigte, dass die psychologische Belastung bei Patienten die an einer „Aktiven Überwachung“ teilnehmen nicht höher oder niedriger ist als bei Patienten nach perkutanen Radiatio (BURNET et al. 2007). Damit kommen wir zur Problematik der aktiven Überwachung, ob die Kriterien zur

Auswahl der betroffenen Patienten richtig war oder nicht. Das Problem sieht man schon daran, dass die verschiedenen Studien mit verschiedenen Einschlusskriterien arbeiten. Das Gleiche gilt auch für die Frage nach den richtigen Progressionsmarkern. Ein weiteres Problem ist auch die Frage nach der Lebensqualität, und ob sie wirklich höher ist als bei einem Patienten, der mit den Nebenwirkungen nach der Operation leben muss. Des Weiteren gibt es keine verlässlichen Zahlen zur Mortalitätsrate, da die Follow-ups der Studien noch zu kurz sind. Somit ist die Frage, ob die Lebenserwartung unter Active Surveillance gleich ist, noch nicht geklärt.

In einem Review von Marc A. Dall'Éra et al. wurden Daten aus sieben großen „Active Surveillance“ Studien überprüft und miteinander verglichen. Die Einschlusskriterien für die Aktive Überwachung variierten zwischen den Studien, so dass die Verwendbarkeit dieser Studien zwischen 4 und 82% lag (Tabelle 9). Die PCa-spezifische Mortalität blieb mit einem medianen Follow-up von 6,8 Jahren gering (0-1%). Bis zu einem Drittel der Patienten erhielten eine sekundäre Therapie, wobei der mediane Follow-up bei 2,5 Jahren liegt. Parameter und Trigger für eine Intervention waren unterschiedlich zwischen den Institutionen. Zwischen 27 und 100% der Patienten wurden histologisch neu klassifiziert. Die Prostata-spezifische Verdoppelungszeit betrug in 13% bis 48% der Fälle unter 3 Jahre, während 7 bis 13% ohne Anzeichen einer Progression waren. Um eine Überwachung von Veränderungen in der Tumorhistologie über die Zeit zu gewährleisten sind meistens 12 Stenzen pro Biopsie nötig (DALL'ERA et al. 2012).

Institutionen	Klinisches Stadium	PSA	Gleason Grad	Positive Stenzen insgesamt	Einzelne pos. Stenzen	andere
John Hopkins	≤ T2a	-	≤ 3+3	≤ 2	≤ 50%	PSA DT ≤ 0,15
Uni Toronto	NS	≤ 10	≤ 3+3	NR	NR	-
UCSF	≤ T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 33%	≤ 50%	-
ERSPC	≤ T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 2	NR	PSA DT ≤ 0,2
Royal Marsdan Hospital	≤ T2a	≤ 15	≤ 3+4	≤ 50%	NR	-
MSKCC	≤ T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 3	≤ 50%	-
Uni of Miami	≤ T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 3	≤ 20%	-

Tabelle 9: Kriterien zur Aufnahme in die Aktive Überwachung der verschiedenen Institute (DALL'ERA, et al. 2012).

Institution	Jahr	Alter, Median	n	Follow-up, jahre, median	Keine behandlung %	Zeit zur behandlung, median	Trigger zur behandlung	Behandelt innerhalb 2 jahren	PCSM 0%	ACm%
John Hopkins	2011	66	769	2,7	255(33)	2,2	Histologie	19	1	2
Uni Toronto	2010	70,3	450	6,8	135(30)	NR	PSA	16	0	21,4
UCSF	2011	61,9	649	3,9	113(30)	3,5	Histologie	-	0	3
ERSPC	2009	66	988	3,9	197(32)	2,6	NR	22	0,2	11,2
Royal Marsdan Hospital	2008	67	326	1,8	65(20)	1,3	PSA	NR	0	2
MSKCC	2011	62	238	1,8	25(11)	NR	Histologie	NR	NR	NR
Uni of Miami	2011	64	272	2,9	67(25)	2,6	Histologie	NR	0	2

*PCSM = PC-Spezifische Mortalität

*ACM = Andere Mortalitätsgründe

Tabelle 10: Zusammengefasste Parameter der publizierten AS- Studien der letzten 2 Jahre (DALL'ERA, et al. 2012).

Der letzte Problempunkt ist die Frage nach den Kosten. Die Langzeitbetreuung eines active surveillance Patienten birgt vermutlich höhere Kosten als ein Patient der operiert wird. In einem Review von Cooperberg et al. werden noch mal die Probleme der aktiven Überwachung beleuchtet (COOPERBERG et al. 2011).

Heutzutage zählt die „Aktive Überwachung“ bei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und einem Niedrigrisikoprofil als Therapieoption, die ihm als solche empfohlen wird. Auf Grund der immer besseren Diagnostik, werden auch die Patientenzahlen mit Niedrigrisikoprofil steigen und somit die „aktive Überwachung“ immer mehr in der Diskussion stehen.

4 Patientengut und Methoden

Die digitale Datenbank, der an der Martini-Klinik am UKE operierten Patienten mit Prostatakarzinom umfasst ca. 11800 Patienten, die in der Zeit ab 1992 behandelt wurden. Dieses Datenbanksystem „UrolData“, basiert auf dem FileMaker®-System und ist zur Dokumentation von Forschungsdaten datenrechtlich zugelassen. Hier sind sämtliche Patientendaten digital erfasst, wie z.B. Untersuchungsbefunde, operative Daten, histologische Befunde sowie Nachbeobachtungsdaten usw., die mit dem Einverständnis des Patienten der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung stehen.

Bei der Erstvorstellung des Patienten werden alle präoperativen und extern erhobenen Daten in die Datenbank eingespeist. Vom Operateur werden dann die operativen Daten, wie OP- Technik, Blutverlust, intraoperative Schnellschnittergebnisse usw. eingegeben. Durch die behandelnden Stationsärzte werden die postoperativen Daten eingegeben.

Im Rahmen eines Recall- System wurden die Patienten mittels Fragebögen in gewissen Monatsabständen zur Erfassung der Nachbehandlungsdaten befragt.

Analysiert wurden in dieser retrospektiven Studie nach radikaler retropubischer prostataektomierte Patienten, die den Kriterien der PRIAS- Gruppe entsprechen und somit potentielle Active Surveillance (AS) Patienten gewesen wären.

Dabei wurden die Kriterien, histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, klinisches Stadium T1c-cT2, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, PSA-Dichte < 0,2 ng/ml/ml, PSA ≤ 10 ng/ml, 2 ≤ positive Biopsien und PSA-Density < 0,2 ins Datensystem analysiert.

Bei insgesamt 1.163 Patienten stimmten diese Kriterien überein. Diese Patientendaten wurden der weiteren retrospektiven Auswertung zugeführt.

Die schriftliche Einverständniserklärung zur statistischen Datenauswertung gaben die Patienten jeweils bei der stationären Aufnahme oder am UKE ab.

Alle Patienten wurden in der Martini-Klinik operiert und deren Resektate auch hier pathologisch ausgewertet. Die präoperativen pathologischen Daten der Biopsien stammen teilweise aus der Pathologie des UKEs und diversen anderen Instituten.

Die gewonnenen Daten wurden in eine Excel- Tabelle umcodiert, um mit den Daten nun arbeiten zu können. Mit Hilfe von Microsoft Excel 2003 konnten dann die einzelnen Werte für die verschiedenen Parameter, die für die statistische Erhebung gebraucht werden, errechnet werden.

Die Daten wurden in prä- und postoperativ eingeteilt.

Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software „SPSS Statistics“.

Es wurde das Alter der Patienten bei der OP ermittelt. Des Weiteren das Follow- up, also Zeit zwischen OP und einen bestimmten Datum, hier wurde der 03.12.2010 bestimmt, der PSA- Wert bei OP und das Prostatavolumen. Von diesen vier Werten wurde jeweils der Range und der Median berechnet. Außerdem wurden die Anzahl der positiven Stenzen, hier einen gegen zwei, gegenüber gestellt, sowie der klinische Gleason- Score und klinisches Tumorstadium.

Die postoperative Gleason- Verteilung wurde ermittelt, sowie das pathologische T- Stadium. Beim pathologischen N-Stadium wurden NX vs. N0 vs. N1 gegenübergestellt, beim M- Stadium MX vs. M0.

Die Zahl der positiven oder negativen Abtragungsränder wurde ermittelt, sowie die OP- Technik: beidseitig nervenschonend vs. einseitig vs. keine.

Es wurde ermittelt ob ein PSA- Rezidiv bei einigen Patienten vorhanden war und wenn ja, wie viel Zeit ab der OP vergangen war.

Daten zu Strahlen- und Hormontherapie wurden mit den klassischen Daten korreliert. Die Zahl der Verstorbenen wurde auch ermittelt.

Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen 1993 und 2010 operiert. 10 Patienten wurden robotergesteuert mit dem daVinci operiert und der Rest offen- retropubisch.

Operationstechnik der nervenerhaltenden offenen retropubischen Prostataektomie (nsRP): Zentrale Punkte der Operationstechnik sind ein selektives Umstechen des dorsalen Venenplexus, eine frühe Separation des neurovaskulären Bündels mit einer hohen anterioren Incision und einer spannungsfreien und energiefreien intrafaszialen Technik. Bei der Dissektion der Harnröhre wird die posteriore Verankerung an der Denonvilliers´schen Faszie erhalten. Die Denonvilliers´sche Faszie bleibt in situ und wird nur selektiv oberhalb der Harnblase eröffnet. Die Samenblasen werden komplett

entfernt, innerhalb der Denonvilliers'schen Faszie. Fünf sphinktermuskelerhaltende unterbrochene Nähte werden für die Anastomose eingesetzt (MARTINI-KINIK 2010).

Bei der Entfernung der Prostata mit dem Operationssystem daVinci® handelt es sich um eine moderne, minimal-invasive Operationstechnik. Vom da Vinci®-System aus wird die Operation durch den Operateur gesteuert. Über dieses System hat er jederzeit volle Kontrolle, nur er kann es manuell steuern und bedienen. Geeignet ist diese Operationsmethode für alle Patienten mit einem Prostatakarzinom, bei denen auch eine klassische chirurgische Operation möglich wäre.

5 Ergebnisse

Aus der Datenbank der Martini-Klinik, die ca. 11800 Patienten umfasst, konnten 1163 Patienten (also 10%) herausgefiltert werden, die im Zeitraum ab 1992 im UKE oder der Martini-Klinik operiert wurden und den Kriterien zur Aufnahme in das PRIAS-Programm entsprechen. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der OP in einem Alter zwischen 37 und 76 Jahren, also im Mittel 62 Jahre alt (Tabelle 9). Ca. 62% Patienten waren 60-70 Jahre alt und ca. 29% 50 bis 60.

Mittelwert	62
Median	63
Range	37-76

Tabelle 11: Alter bei OP in Jahren

Patientenzahl (n): 1163

In Abbildung 5 wird dies nochmals grafisch verdeutlicht. Hier sieht man noch mal den hohen Anteil der 60-70 jährigen, die den vorgegebenen Kriterien entsprechen.

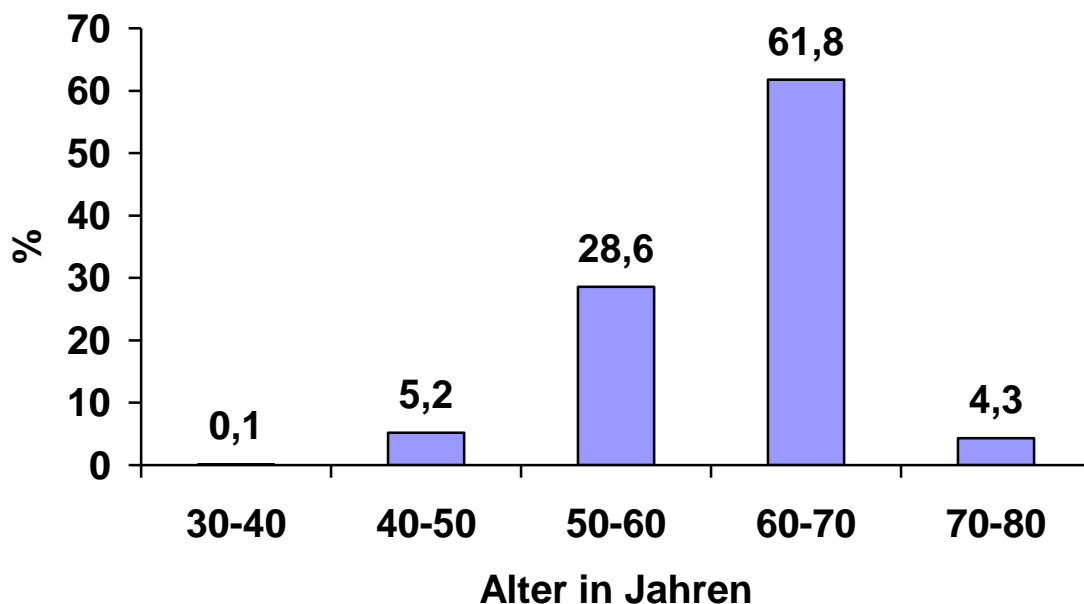


Abbildung 5: Altersverteilung bei OP

Der PSA- Wert bei OP lag im Mittel bei 5,34 ng/ml, im Median 5,15 ng/ml und die Spannweite erstreckte sich von 0,24 bis 10,0 ng/ml (Tabelle 10).

Mittelwert	5,34
Median	5,15
Range	0,24-10,0

Tabelle 12: PSA bei OP in ng/ml

Abbildung 6 zeigt die PSA- Wert- Verteilung bei den Patienten der unterschiedlichen PSA-Stufen. Hier ist zu erkennen, dass mehr Patienten einen Wert von 4-5 als 6-7 ng/ml ausweisen.

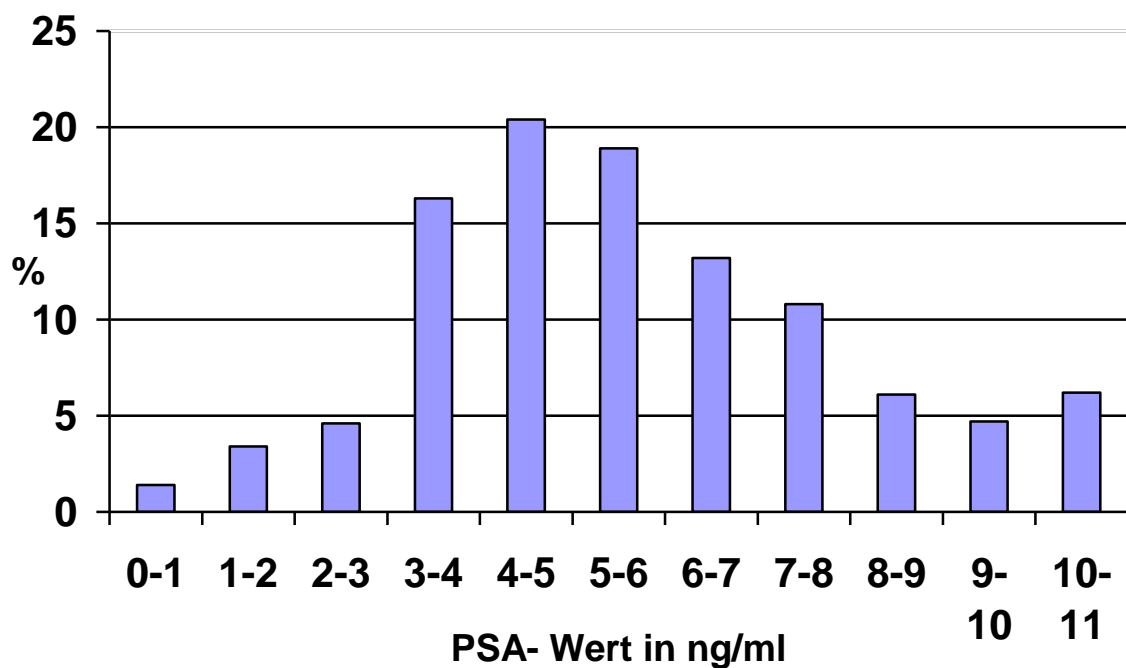


Abbildung 6: PSA- Verteilung

Das Prostatavolumen wurde auch gemessen und war im Mittel 53 cm³ groß. Das mittlere Follow-up der Patienten liegt bei 76 Monaten (Tabelle 11), wobei das längste Follow-up 220 Monate beträgt (Tabelle 11).

Prostatavolumen in cm³	
Median	48
Range	15-150
Follow-up in Monaten	
Mittelwert	76
Median	69
Range	1-220

Tabelle 13: Prostatavolumen/Follow-up

Wir haben in dieser Analyse die Patienten mit einer positiven Biopsie den mit zwei positiven Biopsien gegenübergestellt. 705 Patienten wiesen eine positive Biopsie auf und 458 Patienten zwei positive Biopsien. In Abbildung 7 wird dies nochmals im Kreisdiagramm verdeutlicht.

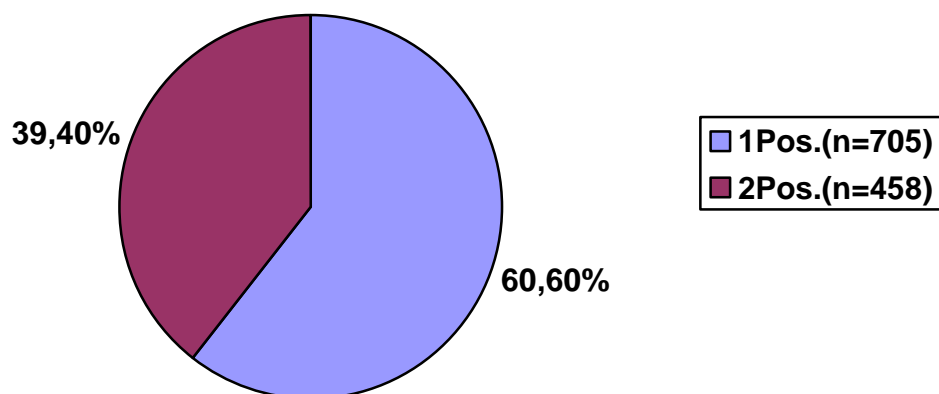


Abbildung 7: Positive Stanzen

Anzahl der Biopsien aus dem UKE betrug 874 gegenüber 289 Biopsien von Auswärts.

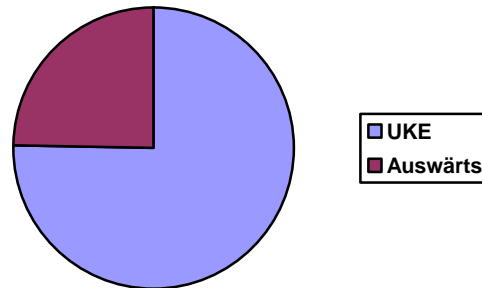


Abbildung 8: Stenzen aus dem UKE vs. Auswärts

Bei 1127 Patienten wurde ein klinischen Gleason- Score von 3+3 bestimmt, das entspricht 96,9% und bei 36 ein klinischen Gleason- Score, der niedriger als 3+3 lag, dies entspricht 3,1% (Tabelle 12).

Gleason-Score	Häufigkeit	Prozent
3+3	1127	96,9
< 3+3	36	3,1

Tabelle 14: Klinisches Gleason-Score

Es wurde bei 997 also bei 85,7% ein klinisches T1c-Stadium bestimmt. Bei 134 Patienten (11,5%) T2a, Tumorbefall ist hier auf $\leq 50\%$ eines Seitenlappens beschränkt. Bei 26 Patienten ein T2b- Tumor, hier ist der Befall $\geq 50\%$ eines Seitenlappens und bei 6 Patienten wurde ein T2c- Stadium, wo beide Seitenlappen befallen sind, bestimmt (Tabelle 13).

Klin. Stadium	Häufigkeit	Prozent
T1c	997	85,7
T2a	134	11,5
T2b	26	2,3
T2c	6	0,5

Tabelle 15: PC klinisches Stadium

Der Vergleich der Patienten mit dem T1c- Stadium und den T2- Stadien zeigt eine 8-fach höhere Zahl der Patienten mit T1c- Stadium (Abbildung 9).

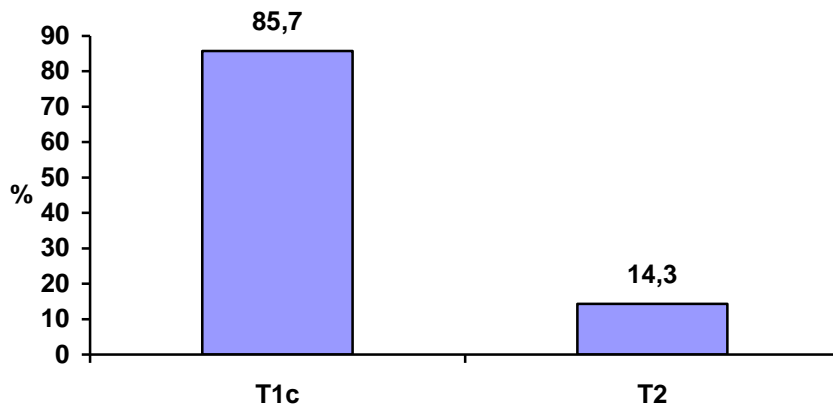


Abbildung 9: Klinisches Tumorstadium

Die postoperative Histologie ergab folgende Ergebnisse: Nach der Resektion der Prostata wird das entnommene Gewebe in der Pathologie wieder histologisch klassifiziert. Der Gleason- Score von 2+2 wurde bei einem Patienten festgestellt, 2+3 bei 8, 3+2 bei 116 Patienten (9,7%), 3+3 bei 656 Patienten (55,2%), 3+4 bei 376 Patienten (31,6%), 4+3 bei 30 Patienten (2,5%) und 5+3 bei 2 Patienten. Die Mehrzahl der Patienten weisen also 3+3 und 3+4 auf (Tabelle 14).

Gleason- Score	Häufigkeit	Prozent
2+2	1	0,1
2+3	7	0,6
3+2	114	9,8
3+3	641	55,1
3+4	370	31,8
4+3	28	2,4
5+3	2	0,2

Tabelle 16: Gleason-Score Postoperativ

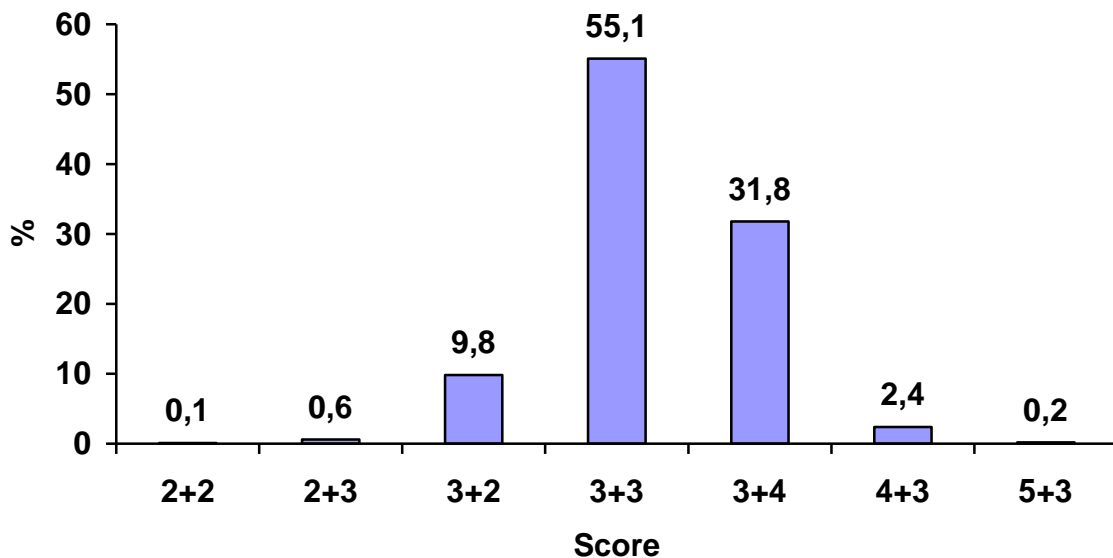


Abbildung 10: Gleason- Score- Verteilung Postoperativ

Die Abbildung 10 verdeutlicht die Mehrzahl der histologisch bestimmten Gleason-Score von 3+3 und 3+4.

Bei 10,5% bestand also ein Downgrading, da sie besser als 3+3 eingestuft wurden. 55,1 % wurden mit der Einstufung 3+3 bestätigt und bei 34,4% bestand ein Upgrading

Bezogen auf das postoperative pathologische Stadium ergab die Datenerhebung, dass 18 % der Patienten (n= 214) das Stadium pT2a aufwiesen, 17,7% pT2b (n= 210), 54,7% und somit am höchsten (n= 650) pT2c, 7,4% pT3a und 2,2% pT3b (Tabelle 15).

	Häufigkeit	Prozent
pT2a	214	18
pT2b	210	17,7
pT2c	650	54,7
pT3a	88	7,4
pT3b	27	2,2

Tabelle 17: Pathologisches T-Stadium

Somit wurden 90,4% mit der T2- Einstufung bestätigt und 9,6% mit höher als T2 upgegradet.

Die Gegenüberstellung der Stadien pT2 und PT3 zeigt einen deutlichen Unterschied (Abbildung 11).

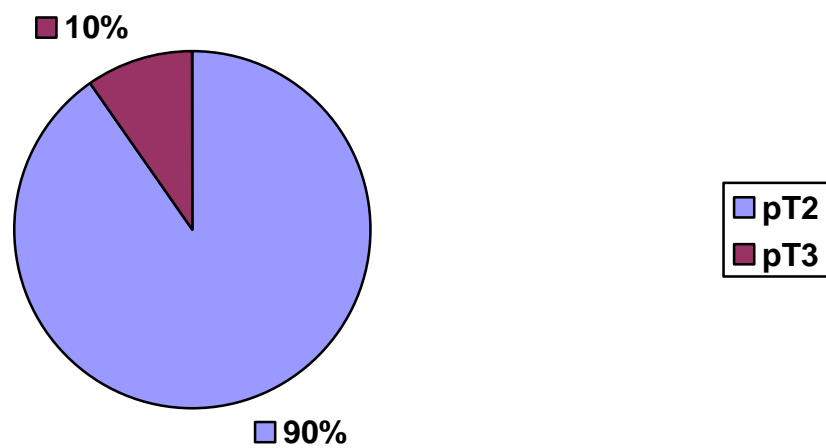


Abbildung 11: Pathologisches Tumorstadium (n=1163)

Weiterhin ergab die Pathologie bei 862 Patienten von den 1163 ein N-Stadium von NX (regionäre Lymphknoten waren nicht beurteilbar) bei 879 Patienten, also knapp 74,1%, bei 298 Patienten N0 (kein Anhalt für regionären Lymphknotenbefall) was etwa 25,6% sind und 3 Patienten wiesen N1 (regionärer Lymphknotenbefall) auf (Tabelle 16).

	Häufigkeit	Prozent
NX	879	74,1
N0	307	25,6
N1	3	0,3

Tabelle 18: Pathologisches N-Stadium

Im Normalfall muss bei Patienten mit sehr-niedrig-risiko- Profil keine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Dies lag aber im individuellen Ermessen des Operateurs, ob er sie durchführen wollte oder nicht. Die intraoperative Situation und die Schnellschnittdignostik sind ausschlaggebend für die Entscheidung. In Abbildung 11 wird noch mal die prozentuale N- Verteilung grafisch dargestellt.

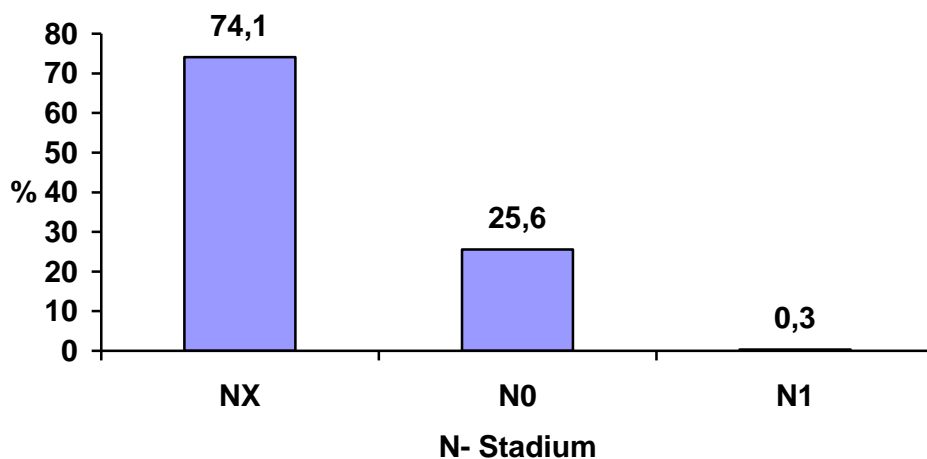


Abbildung 12: N-Stadium

Bei keinem der Patienten gab es einen Hinweis auf das Vorkommen von Metastasen.

Nach der Prostataentnahme werden die Abtragungsränder beurteilt. Dabei wird geschaut, ob im Gesunden, also der Tumor ganz entfernt wurde oder nicht. Bei 107 Patienten wurden positive Abtragungsränder beschrieben und bei 1056 Patienten war der Abtragungsrand negativ, also frei von Tumorgewebe (Tabelle 17).

	Häufigkeit	Prozent
Pos. Abtrag.	107	9,2
Neg. Abtrag.	1056	90,8

Tabelle 19: Positive Abtragungsränder

In Abbildung 13 wird dies noch mal graphisch verdeutlicht dargestellt.

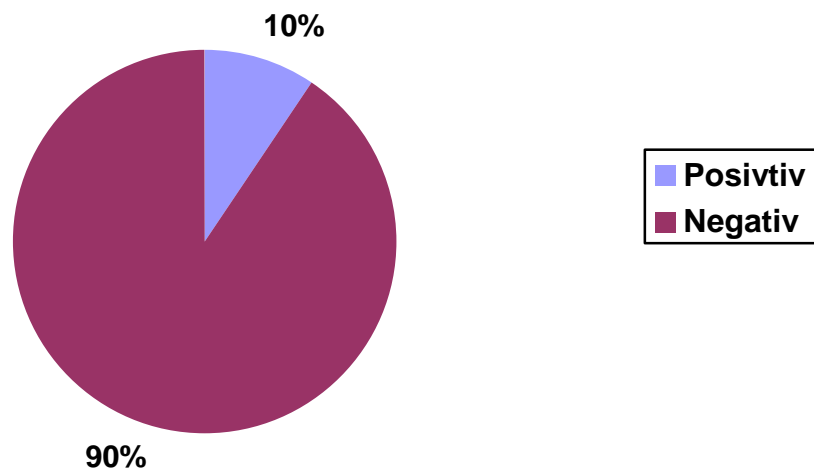


Abbildung 13: Abtragungsränder positiv oder negativ

Bei der OP- Technik wird unterschieden, ob einseitig- oder beidseitig nervenschonend operiert wurde, unabhängig welcher Zugangsweg gewählt wurde. Bei 1004 Patienten wurde beidseitig nervenschonend und bei 94 Patienten einseitig Nervenschonend operiert (Tabelle 18). Die Entscheidung ob nervenschonend oder nicht operiert wurde, lag im Ermessen des Operateurs auch bei intraoperativer Schnellschnittdiagnostik.

Technik	Häufigkeit	Prozent
bds	1004	86,3
einseitig	94	8,1
keine	65	5,6

Tabelle 20: OP- Technik

Zur Beurteilung des Auftretens eines Prostatakarzinomrezidivs wurde die Erhöhung des PSA- Wertes herangezogen. Als Rezidiv wird eine Erhöhung des PSA- Wertes um > 0,2 ng/ml definiert. So konnte aus der Datenbank bei 44 Patienten von den 1163 Patienten also bei knapp 4% ein Rezidiv festgestellt werden. Die restlichen 96% waren rezidivfrei. Im Mittel trat das Rezidiv innerhalb von 84 Monaten nach OP auf. Der früheste Rezidivfall war nach 2 Monaten zu verzeichnen (Tabelle 19).

PSA- Rezidiv		
	Häufigkeit	Prozent
ja	42	3,6
nein	1121	96,4
Zeit ab OP in Monaten		
Median	30,5	
Range	2-166	

Tabelle 21: PSA- Rezidiv, Zeit ab OP

Bei diesem Patientenkollektiv wurden nur 3,6% also 31 Patienten postoperativ bestrahlt Tab. (4.12).

12 Patienten wurden postoperativ mit Hormonen therapiert. Das entspricht 1% (Tabelle 20).

Strahlentherapie postOP		
	Häufigkeit	Prozent
ja	31	2,7
nein	1158	97,3
Hormontherapie postOP		
	Häufigkeit	Prozent
ja	13	1
nein	1176	99

Tabelle 22: Strahlentherapie vs. Hormontherapie postOP

33 Patienten von den 1163 sind bis dato verstorben. Das entspricht etwa 3% (Tabelle 21). Diese Patienten sind aber nicht am Prostatakarzinom gestorben.

	Häufigkeit	Prozent
ja	33	2,8
nein	1154	97,2

Tabelle 23: Verstorben

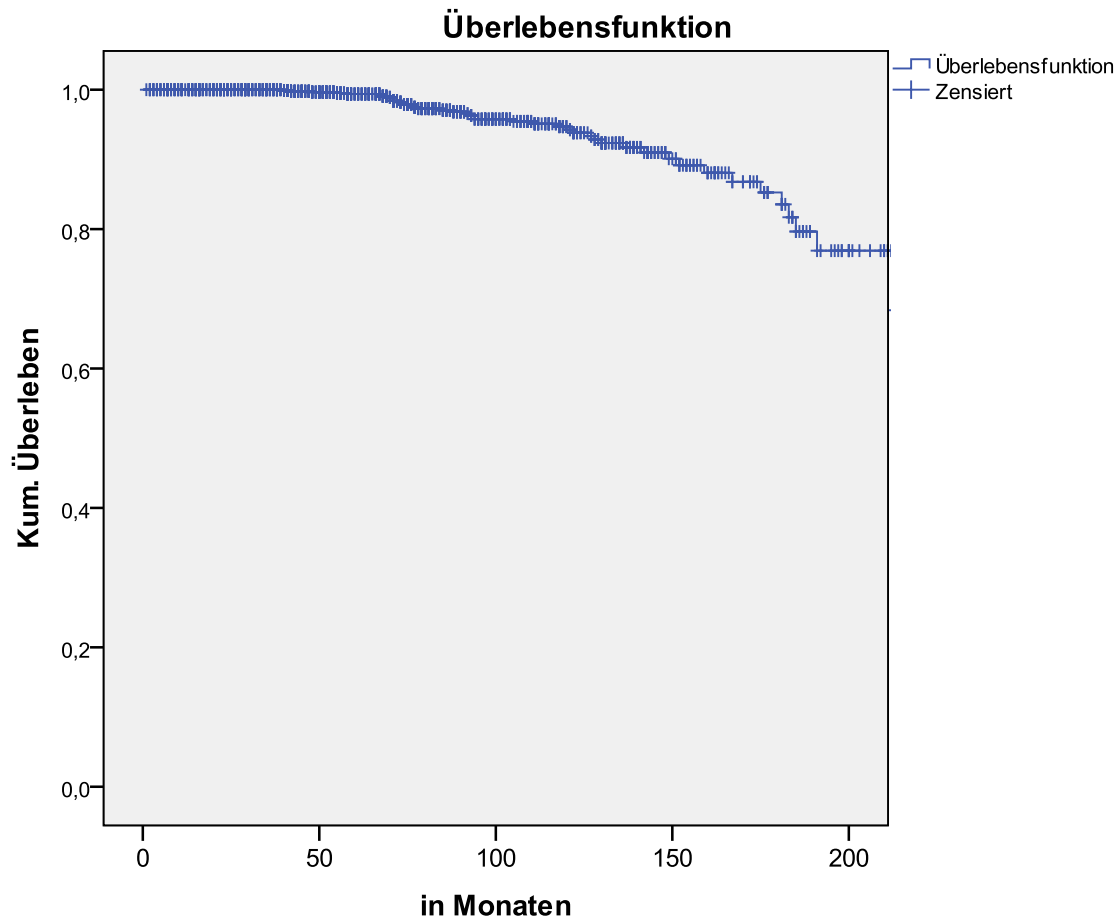


Abbildung 14: Kaplan- Mayer- Kurve für das PSA-freies Überleben

Die in Abbildung 14 dargestellte Kaplan- Mayer Kurve für das Prostatakarzinom-freie Überleben der Patienten. Nach 100 Monaten sind über 95% immer noch frei vom Prostatakarzinom und nach 200 Monaten knapp 80% der Patienten.

Es wurde versucht, Variablen zu bestimmen, um die Vorhersage eines PSA-Rezidivs zu ermöglichen. Dabei wurden die Variablen: Alter, PSA bei OP, Gleason-

Score 3+3 vs. < 3+3; Anzahl positiver Stenzen: 1vs.2; die klinischen Stadien gegeneinander gestellt und Lymphadenektomie vs. keine Lymphadenektomie (Tabelle 22).

Variable	P
Alter	n.s.
PSA bei OP	n.s.
Gleason-Score: 3+3 vs. <3+3	n.s.
Anzahl positiver Stenzen: 1 vs. 2	n.s.
Klin. Stadium: T1c vs. T2a vs. T2b vs. T2c	n.s.
Lymphadenektomie vs. keine Lymphadenektomie	n.s.

Tabelle 24: Variable zur Vorhersage eines PSA- Rezidiv

In der multivariablen Auswertung konnte kein signifikanter Faktor bestimmt werden.

6 Diskussion

Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes mit einer rasant ansteigenden Inzidenz über die letzten zwei Jahrzehnte.

Tumorfrüherkennungsuntersuchungen mittels PSA werden insbesondere in Nordamerika und Europa flächendeckend angewendet. Dadurch werden im Gegensatz zu der früher nur möglichen klinischen Diagnose heutzutage Prostatakarzinome statt in einem potentiell letalen Stadium sehr häufig in einem kurablen Stadium diagnostiziert. Dies hat eine deutliche Reduktion der Prostatakarzinommortalität in vielen Ländern zur Folge (BRAY et al. 2010). Dieser Trend wird neben den Fortschritten bei den therapeutischen Möglichkeiten insbesondere auf das PSA-Screening zurückgeführt. Über den Einfluss des PSA-Screening auf die PCa-Mortalität ist eine intensive Debatte entbrannt, nachdem aktuelle randomisierte Studien widersprüchliche Ergebnisse erbrachten. Allerdings konnte die europäische ERSPC Studie eine 20% Reduktion der Prostatakarzinommortalität durch das PSA-Screening zeigen (SCHRÖDER, et al. 2009). In der Göteborg-Studie war die Reduktion der Mortalität allerdings sogar bei 50% (HUGOSSON, et al. 2010). Trotz des gezeigten Überlebensvorteil durch PSA-Screening in randomisierten Studien mit der Möglichkeit potential letale Tumoren in einem frühen und damit kurablen Stadium zu entdecken, besteht auf der anderen Seite die Befürchtung „Schaden durch Diagnosestellung“. Gemeint ist hier die Gefahr der Übertherapie durch die zunehmende Entdeckung kleiner, sogenannter indolenter Karzinome, die aufgrund ihrer geringen Progression ohne Behandlung über einen langen Zeitraum oder sogar zeitlebens keiner Therapie bedürfen. Hierfür hat sich das Konzept der „Aktiven Überwachung“ etabliert. Grundlage hierfür ist die pathologische Definition eines insignifikanten (indolenten) Tumors. Hierzu hat sich seit vielen Jahren die Definition von Stamey et al. (HODGE, et al. 1989) bewährt: Gleason ≤ 6 und ein Tumolvolumen von kleiner 0.5 cm^3 . Leider ist die Definition im klinischen Alltag noch nicht direkt übertragbar. Der Gleason ist durch die Biopsien darstellbar, das Tumolvolumen kann trotz aller Fortschritte in der Bildgebung nicht genau ermittelt werden. Deshalb werden bei der „Aktiven Überwachung“ andere Parameter zur Definition eines potentiell insignifikanten Tumors herangezogen. Allerdings sind diese Kriterien in den einzelnen Studien nicht einheitlich und differieren nicht selten

erheblich. Grob beruhen die Kriterien auf einem klinischen Stadium T1c-cT2, Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml und 2 – 3 betroffenen Biopsien. Ziel der „Aktiven Überwachung“ beim Vorliegen dieser Kriterien ist eine Verzögerung der definitiven Therapie bis zum Nachweis einer Progression. Dazu werden die Männer sorgfältig mit regelmäßigen PSA-Kontrollen, Prostatabiopsien und weiteren Untersuchungen nachversorgt. Bei dem ersten Anzeichen der Progression wird eine definitive Therapieform angeraten, die vermutlich noch ins Zeitfenster einer möglichen Heilung fällt. In den aktuellen Studien zur „Aktiven Überwachung“ liegt die Zahl der bisher eingeleiteten definitiven Therapien, abhängig von den Einschlusskriterien, bei ca. 30%. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen ist die richtige Einschätzung als „low-risk“ Tumor ein ungelöstes Problem. Man geht davon aus, dass bei ca. 25% der Patienten in einer Re-Biopsie ein Tumor mit einem höheren Gleason diagnostiziert wird. Dies ist eher durch ein „Staging-Problem“ als durch eine wirkliche biologische Progression des Tumors zu erklären. Alle laufenden Studien zur „Aktiven Überwachung“ haben die Limitation des noch zu kurzen Follow-up's, so dass die Frage, ob durch die Aktive Überwachung das Überleben im Vergleich zu einer sofortigen definitiven Therapie ungünstig beeinflusst wird, noch nicht beantwortet werden kann. Erste Ergebnisse sind nicht vor 5 – 7 Jahren zu erwarten.

Optimistische Schätzungen prognostizieren eine 3% prostatakarzinom-spezifische Mortalität nach 10 Jahren (COOPERBERG, et al. 2011).

Da die Hauptproblematik der „Aktiven Überwachung“ unter anderem auf der richtigen Einschätzung eines insignifikanten Tumorstadiums beruht, wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, an einem operierten Patientenkollektiv zu überprüfen, ob die postoperative Histologie und der postoperative Verlauf mit dem präoperativ angenommenen „low-risk“ Profil korrelieren. Dabei wurden aus der Datenbank der Martini-Klinik Patienten retrospektiv erfasst, die eine radikale Prostatektomie erhalten haben und die die Kriterien für eine „Aktive Überwachung“ erfüllt hätten. Die Kriterien entsprachen den Aufnahmekriterien für die PRIAS-Studie, einer der größten prospektiven Studien zur „Aktiven Überwachung“. Die PRIAS-Kriterien eines für die Aktive Überwachung geeigneten Patienten sind: histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, Patient muss fit für die kurative Therapie sein, klinisches Stadium T1c-cT2, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, PSA-Dichte $< 0,2$ ng/ml/ml, PSA ≤ 10 ng/ml, 2 \leq positive Biopsien (PRIAS 2007).

Dabei konnten insgesamt 1163 Patienten identifiziert werden, auf die die Kriterien zutrafen. Die Auswertung der endgültigen Histologie nach radikaler Prostataektomie ergab eine Fehlklassifikation bei 32% der Patienten, bei denen somit kein „low-risk“ Tumor vorlag. Bei diesen operierten Patienten wurde nach einer medianen Verlaufskontrolle von 69 Monaten bei 3,6% ein PSA-Rezidiv diagnostiziert. 2,7% benötigten eine zusätzliche Therapie in Form einer adjuvanten oder Salvage-Strahlentherapie. Bei 1% der Patienten erfolgte bisher eine antiandrogene Therapie. 3% der Patienten sind inzwischen verstorben, allerdings verstarb keiner tumorbedingt. Es konnte kein präoperativer Parameter identifiziert werden, der Patienten mit einer besonders ungünstigen postoperativen Histologie und/oder schlechten weiteren Prognose nach Operation voraussagen konnte. Die eigenen Ergebnisse entsprechen sehr gut den Angaben der aktuellen Literatur. Danach wird bei 6% bis 28% der Patienten in der endgültigen Histologie ein höherer Gleason festgestellt und bei 15% bis 20% ein extrakapsuläres Tumorwachstum (COOPERBERG, et al. 2011). Diese und die eigenen Daten zeigen, dass auch bei der Wahl sehr strenger Kriterien, wie z.B. die PRIAS-Kriterien, eine Gefahr der Unterschätzung der Tumoraggressivität besteht. Die eigenen Daten beinhalten im Gegensatz zu der meisten aktuellen Literatur auch Daten zum Follow-up, PSA-Rezidiv, Mortalität. Die eigene Untersuchung unterliegt dabei einigen Limitationen. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung eines bereits operierten Patientenkollektivs. Es ist nicht klar, ob die Patienten mit einer ungünstigen Histologie unter „Aktiver Überwachung“ bei einer später einsetzenden Therapie einen schlechteren Verlauf gezeigt hätten. Allerdings hatten in diesem operierten Kollektiv im Follow-up immerhin 3,6% ein PSA-Rezidiv. Aktuell liegen auch operative Histologien nach vorangegangener „Aktiven Überwachung“ aus einer prospektiven Studie (BUL et al. 2011) vor. Dabei wurden 167 Patienten nach radikaler Prostataektomie und initialer „Aktiven Überwachung“ hinsichtlich ihrer postoperativen Histologie ausgewertet. 19,2% der Patienten zeigten ein extrakapsuläres Wachstum, 14,4% zeigten einen ungünstigen Gleason $\geq 7b$. Insgesamt hatten 29% ein ungünstiges histologisches Ergebnis, das auf eine schlechte Prognose hinweist. Hypothetisch hätten diese Patienten eventuell von einer früheren definitiven Therapie profitiert. Definitive Aussagen hierzu können nur prospektive, randomisierte Studien erbringen, wie sie geplant oder bereits in Durchführung sind. Damit sind die eigenen Daten auch gut vergleichbar mit Daten aus prospektiven Erhebungen und zeigen

ebenfalls die Problematik der richtigen Identifizierung der Patienten, die für die Aktive Überwachung geeignet sind. Es ist von den vorliegenden Daten davon auszugehen, dass bei ca. 1/3 der Patienten, die Kriterien für eine Aktive Überwachung falsch eingeschätzt (unterschätzt) wurden. Hier ist die Etablierung weiterer Parameter wie neue Biomarker, Fortschritte in der Bildgebung und Biopsietechnik notwendig, um eine bessere Patientenselektion für die „Aktive Überwachung“ zu erreichen. Da die aktuellen Kriterien noch keine ausreichende Sicherheit in der Selektion für eine „Aktive Überwachung“ garantieren, sollten die Patienten über die möglichen Gefahren der Aktiven Überwachung nach den bisher vorliegenden Ergebnissen aufgeklärt werden. Zur Beantwortung der offenen Fragen sind prospektive Studien wie die PRIAS-Studie mit ausreichendem Follow-up wichtige Instrumente der aktuellen Versorgungsforschung.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von 1163 nach radikaler retropubischer prostataektomierten Patienten durchgeführt, die die Kriterien der PRIAS- Gruppe entsprechen und potentielle Active Surveillance (AS) Patienten gewesen wären.

Ziel war es zu bestimmen, ob die von der PRIAS- Gruppe vorgeschlagenen Kriterien für die Aufnahme in solch eine AS- Therapie geeignet und zuverlässige Parameter sind, um ein Niedrigrisikoprofil zu erkennen, oder ob andere Parameter notwendig sind.

Dabei wurden die Daten von Patienten mit den Kriterien, histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata klinisches Stadium T1c-cT2, kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster, PSA-Dichte < 0,2 ng/ml/ml, PSA ≤ 10 ng/ml, 2 ≤ positive Biopsien, PSA-Dichte < 0,2 in der Studie analysiert.

Bei einem mittleren Follow- up von 69 Monaten zeigte sich bei diesen Einschlusskriterien eine bis zu 32%ig hohe Fehlklassifikation nach Auswertung der histologischen Tumorcharakteristika. Es konnten in dieser Studie keine signifikant besseren Parameter zur Erkennung eines Niedrigrisikoprofils bestimmt werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass die „Aktive Überwachung“ bei lokal begrenztem Prostatakarzinom Risiken birgt. Der Tumor könnte bösartiger sein und sich weiter ausgebreitet haben, als klinisch erkennbar. Der Zeitpunkt zum rechtzeitigen Eingreifen könnte verpasst werden und der Patient müsste mit der Furcht vor dem Fortschreiten leben.

Die „Aktive Überwachung“ von Patienten mit einem neu diagnostizierten PCA gehört zu den Therapieoptionen, die dem betroffenen Mann bei einem Niedrigrisikoprofil aufgezeigt werden sollte. Dabei sollte der Patient über die genannten Risiken entsprechend aufgeklärt werden.

Der Anteil der potentiellen Kandidaten zur Aufnahme in die „Aktiven Überwachung“ wird aufgrund der verbesserten Diagnostik weiter steigen, umso wichtiger ist die Frage nach den besten und einheitlichen Kriterien zur Aufnahme in solch ein Programm um die Risiken zu minimieren. Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es noch mehr prospektive Studien mit langen Follow- ups. Hier scheint PRIAS eine praktikable Lösung für die Zukunft zu bieten.

8 Literaturverzeichnis

1. Abbou CC , Salomon L, Hoznek A, P Antiphon, A Cicco, F Saint, W Alame, J Bellot, DK Chopin (2000) Laparoscopic radical prostatectomy:preliminary results. *Urology* 55(5): 630-4.
2. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ (Sep 1998) Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11): 975-80.
3. Alibhai SMH, Krahn MD, Cohen MM (2000) Older patents receive less aggressive treatment for clinically localized prostate cancer. *Clin Invest Med* 23: 332.
4. Altwein JE , Mohandessi B: Prostata- und Samenblasentumoren. (2003),In: *Praxis der Urologie Band II*. Jocham D, Miller K (Hrsg.) 2. Auflage, Thieme Verlag S. 174 ff
5. Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debre B, Zerbib M (2005) Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol* 47(5): 582-6.
6. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC (2003) Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome *Urology* 62(2): 292-7.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN , Gelmann EP , Kvale PA , Reding DJ , Weissfeld JL , Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD , Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB , Kramer BS , Izmirlian G, Miller AB , Pinsky PF , Prorok PC , Gohagan JK , Berg CD (2009) Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 360: 1310-9.
8. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J , Noldus J, Fernandez S, Huland H (2003) Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 43(2): 113-8.
9. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M , Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, Daghofer F, Huland H. (2003) Insignificant prostate cancer in radical

- prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol* 43: 455-60.
10. Bocking A, Sinagowitz E (1980) Histologic grading of prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 168(1-3): 115-25.
 11. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A (2008) Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 54(6): 1270-86.
 12. Börgermann Ch, Loertzer H , Luboldt H.-J, Fornara P: Prostatakarzinom. Screening und Früherkennung. (2009),In: *Uroonkologie*. Rübben H (Hrsg.) 4. Auflage, Springer, Berlin, S. 512-21
 13. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ , Kirby RS (2003) Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *PostgradMedJ* 79(936): 575-80.
 14. Bottke D, Wiegel T (2007) Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: indications, results and side effects. *Urol Int* 78: 193-7.
 15. Box GN, Ahlering TE (2008) Robotic laparoscopic prostatectomy: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 18(2): 173-9.
 16. Bray F , Lortet-Tieulent J , Ferlay J , Forman D , Auvinen A (2010) Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 46(17): 3040-52.
 17. Breul J, Zimmermann F , Dettmar P , Paul R: Prostatakarzinom. (2003),In: „Manual Urogenitale Tumoren- Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. Liedl B, Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilian-Universität und der Technischen Universität (Hrsg.) 3. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag, München,Wien, New York, S. 6, 7,10,6,8,22
 18. Buda L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, Salomon G, Huland H, Graefen M (2009) Current Technique of Open Intrafascial Nerve-Sparing Retropubic Prostatectomy. *EUROPEAN UROLOGY* 56 (2009): 317 - 324.
 19. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schröder FH , Roobol MJ (2011) Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 59(4): 498-505.

20. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D , Brewin CR, Watson M (2007) Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? . *BJU Int* 100: 540-3.
21. Cao Y, Ma J (2011) Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. . *Cancer Prev Res (Phila)* 4(4): 486-501.
22. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD (1997) Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 49: 379-84.
23. Catalona WJ , Smith DS , Ratliff TL (1991) Measurement of prostatic-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med* 324: 1156-61.
24. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert R, Wang T, Rittenhouse H (1995) Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274(15): 1214-20.
25. Chan TY , Chan DY, Stutzmann KL, Epstein JI (2001) Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol* 166: 2181-4.
26. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleshner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G (2001) PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 615-20.
27. Choo R, Klotz L, Danjoux C , Morton GC , DeBoer G , Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G (2002) Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 167: 1664-9.
28. Cooperberg MR , Broering JM, Litwin MS , Investigators CaPSURE, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR (2004) The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 171: 1393-401.

29. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR, Investigators CaPSURE (2004) The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 171: 1393-401.
30. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L (2011) Active Surveillance for Prostate Cancer: Progress and Promise. *J Clin Oncol* 29(27): 3669-75.
31. D'Amico AV , Whittington R, Malkowicz SB , Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 969-74.
32. Da Pozzo LF, Francesca F, Colombo R., Broglio L, Grasso M, Montorsi F, Rigatti P (1997) Pathologic features and clinical outcome after anatomic radical prostatectomy by transcoccygeal approach. *Urology* 49(3): 392-9.
33. Dall'Era MA , Albertsen PC , Bangma C , Carroll PR, Carter HB , Cooperberg MR , Freedland SJ, Klotz L , Parker C , Soloway MS (2012) Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *EURURO* 4583:
34. de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, et al., Vaalburg W , Mensink HJA (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 44 331-5.
35. Djavan B, Milani S, Remzi M (2005) Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 12(Suppl 1): 44-8.
36. Djavan B, Seitz C, Marberger M: Prostatakarzinom. (2000),In: Urogenitale Carcinome. Zielinski C, Jakesz R (Hrsg.). Auflage, Springer, Wien, New York, S. 63,4,9,71,7
37. DKG Deutsche Krebsgesellschaft. (2010) Die Prostata-Anatomie und Funktion. Berlin. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/db_prostatakrebs_aufbau_und_funktion,4278.html.
38. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB (2003) Polyp Prevention Trial Study Group. Variation

- of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 289(20): 2695-700.
39. Eggener SE, Guillonneau B (2008) Laparoscopic Radical Prostatectomy: Ten Years Later, Time for Evidence-Based Foundation. *Eur Urol*:
 40. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ (2005) Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2,6 to 4,0 ng/ml and an initially negative biopsy. *Urol* 174: 500-4.
 41. Ekici S, Ozen H, Agildere M (1999) A comparison of transrectal ultrasonography and endorectal magnetic resonance imaging in the local staging of prostatic carcinoma. *BJU Int* 83: 796-800.
 42. Epstein JI, Allsbrook WC Jr., Amin MB, Egevad LL (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29: 1228-42.
 43. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB (1994) Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable(stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271: 368-74.
 44. Fitzsimons NJ, Presti JC Jr., Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL (2006) Is biopsy Gleason score independently associated with biochemical progression following radical prostatectomy after adjusting for pathological Gleason score? *J Urol* 176(6Pt1): 2453-8.
 45. Fornara P, Semjonow A, Wagner S: Prostatakarzinom.Diagnostik. (2009),In: Uroonkologie. Rübber H (Hrsg.). Auflage, Springer, Berlin, S. 521-37
 46. Gasser TCS, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW (2004) Radikale Prostataektomie: Welcher Zugang für welchem Patienten? *Deutsches Ärzteblatt* 101(28-29): A-2055.
 47. Gerber GS, Chodak GW (1991) Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 83(5): 329-35.
 48. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50: 125-8.
 49. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ (2001) Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 165: 1554-9.

50. Graefen M , Ahyai S , Heuer R , Salomon G , Schlomm T, Isbarn H, Budäus L, Heinzer H, Huland H (2008) Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Urologe* 47: 261-9.
51. Graefen M , Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budäus L, Heinzer H, Huland H (2008) Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Urologe* 47: 261-9.
52. Graefen M, Huland H (2004) Technique of nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urologe A* 43(2): 156-9.
53. Graefen M, Walz J, Huland H (2006) Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 49(1): 38-48.
54. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE (1984) Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 70(4): 687-92.
55. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E (1998) Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. *Presse Med* 27(31): 1570-4.
56. Guillonneau B, Vallancien G (2000) Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 163(6): 1643-9.
57. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzi M, Feyerabend S , Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA (2008) Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 54(5): 1081-8.
58. Haese A, Huland H: Epidemiologie, Ätiologie. (2009),In: *Uroonkologie Rübber H. (Hrsg.). Berlin S. 485-90*
59. Hammerer P (2003) Einsatz von Nomogrammen bei PCA. *Journal für Urologie und Urogynokologie* 10(Sonderheft3)(Ausgabe für Österreich): 6-8.
60. Hammerer P, Augustin H, J Blonski, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Daghofer F , Huland H (2004) Einfluss der transrektalen Endosonographie auf die klinische Stadieneinteilung des nicht palpablen Prostatakarzinoms Eine Kontroverse zum TNMSystem. *Urologe A* 43: 307-12.
61. Hammerer PG, Augustin H, Blonski J, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Daghofer F, Huland H (2004) Influence of transrectal endosonography on the clinical staging of impalpable prostate cancer. A controversy over the TNM system. *Urologe A* 43(3): 307-12.

62. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC (2001) Longterm biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28: 555-65.
63. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A (2008) Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 71(2): 191-5.
64. Haukaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, Foelling M (1997) When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? *Br J Urol* 79: 770-6.
65. Hebert JR , Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS (1998) Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 90(21): 1637-47.
66. Heidenreich A , Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev V.B, Schmid H.P, Zattoni P, E.A.ofUrology. (2008) Eau guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53 (1): 68-80.
67. Heidenreich A , Bolla M, Joniau S, Mason M.D , Matveev V , Mottet N , Schmid H-P , van der Kwast T.H , Wiegel T, Zattoni F: (2010), Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, S.
68. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC. (2007.) Guidelines on Prostate Cancer. URL: http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf. EAU,
69. Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH , Engelmann U.H (2008) Androgendeprivation in der Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 47: 270-83.
70. Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH , Engelmann UH (2008) Androgendeprivation in der Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 47: 270-83.
71. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA (1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 142: 71-5.

72. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT (2007) Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 243 28-53.
73. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT (2007) Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 243: 28-53.
74. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl C-G, Stranne J, Holmberg E (2010) Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 11: 725-32.
75. Huland H (2000) Therapieoptionen fuer das fruehe Prostatakazinom. *Deutsches Ärzteblatt* 97(33): 2163-8.
76. Huland H, Hautmann R: Prostatakazinom: Diagnostik. (2006),In: *Urologie*. (Hrsg.) 3. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 233-7
77. Huland H, Hautmann R: Prostatakazinom: Epidemiologie. (2006),In: *Urologie*. (Hrsg.) 3. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 229-30
78. Huland H, Hautmann R: Prostatakazinom: Pathologie und Stadieneinteilung. (2006),In: *Urologie*. Huland H, Hautmann R (Hrsg.) 3. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 230-1
79. Huland H, Hautmann R Fortgeschrittenes Prostatakazinom. (2006),In: *Urologie*. Huland H, Hautmann R (Hrsg.) 3. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 239-40
80. Humphrey PA (2007) Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J ClinPathol* 60(1): 35-42.
81. Humphrey PA, Vollmer RT (1997) Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 10: 326-33.
82. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF (2008) Evaluation of 18F-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(2): 253-63.
83. Igel TC, Barrett DM, Segure JW, Benson RC.Jr, Rife CC (1987) Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy. *JUrol* 137: 1189-91.
84. Jemal A, Siegel R, Ward E (2007) Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 57(1): 43-66.
85. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R (2007) Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 84(2): 197-215.

86. Johansson JE, Andren O, Andersson SO , Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A (2004) Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 291: 2713-9.
87. John H (2008) Robotic laparoscopic radical prostatectomy: update 2008. Urologe A 47(3): 291-8.
88. Kanda T, Nakagomi K, Goto S, Torizuka T (2008) Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography (PET): localization of primary and recurrent prostate cancer. Hinyokika Kyo 54(5): 325-32.
89. Klotz L (2005) Active surveillance for prostate cancer: for whom? . J Clin Oncol 23: 8165-9.
90. Klotz L (2007) Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? Nat Clin Pract Onco 4: 692-8
91. Kopecky AA, Laskowsky TZ, Scott R (1970) Radical retropubic prostatectomy in the treatment of prostatic carcinoma. J Urol 103: 641-4.
92. Kundu SD , Roehl KA, Eggener SE, ANTENOR J, HAN M, CATALONA W.J (2004) Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 172(6 Pt 1): 2227-31.
93. Labrie F (2002) Androgen blockade in prostate cancer in 2002: major benefits on survival in localized disease. Molecular and Cellular Endocrinology 198: 77-87.
94. Lepor H (2005) Open versus laparoscopic radical prostatectomy. Rev Urol 7(3): 115-27.
95. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN (2001) Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol 166(5): 1729-33.
96. Littrup PJ (2001) Imaging and prostate cancer chemoprevention: Current diagnosis and future directions. Urology 57 (4 Suppl 1): 121-3.
97. Loch T (2004) Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Urologe 43: 1377-84.
98. Manski D. (2011) URL: http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom_02.html.
99. Martini-Kinik (2010) Klassische chirurgische Entfernung der Prostata (Radikale retropubische Prostatektomie). <http://wwwmartini->

<http://www.klinikde/prostatakarzinom-behandlung/prostatakarzinom-operation/prostata-klassische-operationhtml?L=muohhpmywnalhloshtml>

100. McCullough DL, McLaughlin AP, Gittes RF (1977) Morbidity of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for prostatic cancer. *J Urol* 117: 206-7.
101. Michel MS, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P (2003) Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 43 441-7.
102. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, M Roach, Gore EM, Tepper JE (2005) Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(1): :3-19.
103. Morton RA Jr (1994) Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology* 44(5): 637-45.
104. Mosquera JM, Perner S, Genega EM, Sanda M, Hofer MD, Mertz KD, Paris PL, Simko J, Bismar TA, Ayala G, Shah RB, Loda M, Rubin MA (2008) Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res* 14: 3380-5.
105. Nadler RB, Loeb S, Roehl K.A, Antenor A, Eggener S, Catalona W.J (2005) Use of 2,6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol* 174: 215-7.
106. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 43(4): 316-81.
107. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277: 1445-51.
108. Pepe P, Patane D, Panella P, Aragona F (2003) Does the adjunct of ecographic contrast medium Levovist improve the detection rate of prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 6: 159-62.
109. Pepe P, Panella P, D'Arrigo L, Savoca F, Pennisi M, Aragona F (2006) Should men with serum prostate-specific antigen \leq 4 ng/ml and normal digital rectal examination undergo a prostate biopsy? A literature review. *Oncology* 70(6): 81-9.

110. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA (2000) Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 629-37.
111. Perrin P (2006) PSA Velocity and Prostate Cancer Detection: The absence of evidence is not the evidence of absence. *Eur Urol* 49: 418-9.
112. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM Jr, Figueiredo E (2005) Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 236(3): 903-10.
113. PRIAS Prostate Cancer Research International (2007) Active surveillance Prias-Project. URL: <http://www.prias-project.org>.
114. PSF. (2004) ProstateCancerFoundation.About Prostate Cancer. . URL: <http://www.prostatecancerfoundation.org>.
115. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, S Deger, J Zumbé, G Hofmockel, H John, G Janetschek, JL Fehr, M Hatzinger, M Probst, KH Rothenberger, V Poulakis, M Truss, G Popken, J Westphal, U Alles, P. Fornara (2006) Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 49(1): 113-9.
116. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK (2009) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Section 23: Prostate. 2007.
117. Robert Koch-Institut (RKI) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends, RKI, Berlin (2010)
118. Robert Koch-Institut (RKI) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2007-2008. Häufigkeiten und Trends, RKI, Berlin (2012)
119. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients:long-term results. *J Urol* 172(3): 910-4.

120. Romero-Otero J, Touijer K, Guillonneau B (2007) Laparoscopic radical prostatectomy: contemporary comparison with open surgery. *Urol Oncol* 25(6): 499-504.
121. Romero-Otero J, Touijer K, Guillonneau B (2007) Laparoscopic radical prostatectomy: contemporary comparison with open surgery. *Urol Oncol* 25(6): 499-504.
122. S3-Leitlinie PCA, PCA: (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf In: (DGU) Deutsche Gesellschaft für Urologie (Hrsg.),
123. Sakr WA, Hass GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150: 379-85.
124. Salomon G, Köllermann J, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, Isbarn H, Heinzer H, H Huland, Graefen M (2008) Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 54(6): 1354-62.
125. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouritidis K, Montorsi F, Mulhall JP, Stief C (2012) Prevention and Management of Postprostatectomy Sexual Dysfunctions Part 1: Choosing the Right Patient at the Right Time for the Right Surgery. *Eur Urol* May 3:
126. Schlomm T, Chun FKH, Graefen M, Huland H, Köllermann J: Onkologische Kennzeichen. (2009), In: *Uroonkologie*. Rübgen H (Hrsg.) 4. Auflage, Springer, Berlin, S. 500-12
127. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA (1993) Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71: 2031-40.
128. Schmitz-Dräger BJ, Altwein JE, Bismarck E, Fischer C, Schroeder A (2004) Ernährung und Prostatakrebs. *Blickpunkt der Mann* 2(2): 24-8.
129. Schröder F.H, Roobol M.J, van der Kwast T.H, Kranse R, Bangma C.H (2006) Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 49: 460-5.

130. Schröder FH , Hugosson J, Roobol MJ, Teuvo PD , Tammela LJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360: 1320-8.
131. Schwarz R (2003) Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results. *Urologe A* 42(9): 1212-20.
132. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V. Ann, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ (2000) Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern Med* 132: 566-77.
133. Smith JA , Middleton RG: Methods of definitive local therapy. (1987),In: Clinical management of prostatic cancer. Smith JA, Middleton RG (Hrsg.). Auflage, Year Book Medical, Chicago, S. 54-84
134. Sperandeo G, Sperandeo M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A (2003) Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol* 169(2): 607-10
135. Stamey TA , Yang N , Hay AR , McNeal JE , Freiha FS , Redwine E (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317(15): 909-16.
136. Stamey TA, Freiha FS , McNeal JE , Redwine EA, Whittemore AS , Schmid HP. (1993) Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71(suppl 3): 933-83.
137. Takenaka A, Hara R, Ishimura T (2008) A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 11: 134-8.
138. Tarcan T, Ozveri H , Biren T (1997) Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol* 4(4): 362-7.
139. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM , Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A,

- Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 215-24.
140. UKE Martini- Klinik. (2010) PCA3-Test. Hmaburg. URL: <http://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/pca3-test.html>.
141. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R , Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, Huddart R, Parker C (2007) Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *J Urol* 178: 833-7.
142. Walsh PC (2000) Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic prostatectomy. *J Urol* 164(1): 242.
143. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 152: 1831-6.
144. Walz J, Gallina A, Perrotte P , Jeldres C, Trinh QD, Hutterer GC, Traumann M, Ramirez A, Shariat SF, McCormack M, Perreault JP, Bénard F, Valiquette L, Saad F, Karakiewicz P. (2007) Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 100: 1254-8.
145. Wirth M, Fröhner M: Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. . (2009),In: *Uroonkologie*. H Rübgen (Hrsg.) 4. Auflage, Springer, Berlin S. 545-6
146. Wolff JM, Börgermann C , Hammerer P, Heine K: Therapie des virginell metastasierten Prostatakarzinoms. (2009),In: *Uroonkologie*. Rübgen H (Hrsg.) 4. Auflage, Springer, Berlin, S. 563-80
147. Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, Lau WK, Ng WS, Cheng CW (2004) Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol* 171(4): 1482-6.
148. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P (2001) Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol* 166: 1702-6.

9 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hans Heinzer für die die Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation. Ich danke ihm für die sehr gute Betreuung, für die Hinweise und zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen in den netten Gesprächen miteinander.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Pehrke für die Hilfe bei der Datenbankauswertung.

Prof. Dr. Steuber und PD Dr. Budäus danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen Freunden, meiner Familie und meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, die mich auf meinem Weg immer bedingungslos unterstützt hat.

Ein persönlicher Dank gilt auch meiner Schwester, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit behilflich war.

10 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

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.

Raid Abdelghani