

Diplomarbeit

**Evaluierung der Active Surveillance Kriterien des low risk
Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie**

eingereicht von

Martin Haas

Geb.Dat.: 11.09.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin

Graz, am 28.10.2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.10.2012

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Seine fachlichen Ratschläge waren eine große Unterstützung beim Verfassen meiner Arbeit.

Weiters möchte ich meinem Zweitbetreuer Herrn Ass. Dr. Oliver Pachernegg und dem Statistiker Dr. Fedor Daghofer für ihre fachliche Hilfe danken.

Ebenso bedanke ich mich bei allen die mir im Laufe meines Studiums stets zur Seite standen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Aufgrund der verbesserten Diagnostik des Prostatakarzinoms entdeckt man wesentlich häufiger einen Tumor. Sehr häufig handelt es sich dabei um organbegrenzte Tumore, die nicht unbedingt behandlungspflichtig sind. Die Active Surveillance bietet dafür eine Behandlungsalternative. Da sie noch keine sichere Therapieform darstellt, wurde untersucht, ob und wie man die Einschlusskriterien ändern könnte, um ein besseres Ergebnis zu erhalten.

Methoden: Es wurde bei 728 Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2006 bis 19.01.2012 prostatektomiert wurden überprüft, ob sie die Active Surveillance Kriterien erfüllten. Diese Kriterien wurden wie folgt festgelegt: PSA-Wert ≤ 10 , Gleason-Score ≤ 6 , DRU $\leq T2a$, Anzahl der positiven Biopsiezylinder ≤ 2 . Anschließend wurden die pathologischen Charakteristika der Prostatektomiepräparate hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit einem Tumor günstiger Prognose (pT2-, Gleason-Score ≤ 6) analysiert. Weiters wurde untersucht wie sich Veränderungen der Einschlusskriterien auf die Ergebnisse auswirken.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,51 Jahre und der mittlere PSA-Wert lag bei 8,13 ng/ml. 193 Patienten erfüllten die Active Surveillance Kriterien, wobei 125 (65,5%) einen Tumor günstiger Prognose aufweisen konnten. Bei 34,5% musste ein Upgrading und bei 7,8% ein Upstaging des Biopsieergebnisses vorgenommen werden. Beim Verändern der Einschlusskriterien stellte sich heraus, dass es nur einen minimalen Unterschied zwischen einem PSA-Limit von ≤ 10 zu ≤ 15 gibt. Die gewählten präoperativen Kriterien zur Stratifizierung zwischen Active Surveillance und aktiver Therapie ergaben eine AUC von 0,649.

Schlussfolgerung: Trotz der Signifikanz der meisten Parameter zu einem Tumor günstiger Prognose ist es aufgrund der Ergebnisse der ROC-Kurve nur ein moderates Modell. Ein wesentliches Problem bei der Active Surveillance ist die Wahl der Einschlusskriterien. Der Versuch diese zu verändern, um die Ergebnisse eventuell zu verbessern, brachte keinen Erfolg.

Abstract

Objective: Due to improvements in diagnostics, prostate cancer tumors are detected more often. These tumors are frequently organ-confined and do not necessarily require treatment. Active Surveillance is a possible therapeutic alternative to conventional therapies. The aim of the study was to optimize inclusion criteria for more precise results and to validate Active Surveillance as a trustworthy therapeutic method.

Methods: 728 patients who had prostatectomy during the time period of 01/01/2006 till 01/19/2012, were checked if they met the Active Surveillance criteria. These criteria were set as follows: PSA \leq 10, Gleason-Score \leq 6, clinical stage \leq T2a, number of positive biopsy cores \leq 2. The prostatectomy preparations were then analyzed for pathological characteristics, in order to identify tumors with a favorable prognosis (pT2-, Gleason score \leq 6). Furthermore, the inclusion criteria were modified to explore if changes had an effect on the results.

Results: The mean patient age was 61,51 years and the mean PSA was 8,13 ng/ml. 193 patients fulfilled the Active Surveillance criteria, of which 125 (65,5%) had a tumor with a favorable prognosis. An upgrading of the biopsy results was conducted for 34,5% and an upstaging was conducted for 7,8% of the biopsy results. Just a minimal difference of the PSA-Limit between \leq 10 to \leq 15 was found after changing the inclusion criteria. The chosen pre-operative criteria for stratification between Active Surveillance and active therapy resulted in an AUC of 0,649.

Conclusions: Eventhough most parameters were significantly correlated to a tumor with a favorable prognosis, the results of the ROC-Curve show Active Surveillance to be a model of only moderate usefulness. Although choice of inclusion criteria does substantially influence the usefulness of the model, the modifications employed here to optimize inclusion criteria selections did not prove to be successful.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Die Prostata | 1 |
| 1.1.1 Anatomie der Prostata | 1 |
| 1.1.2 Histologie der Prostata | 3 |
| 1.1.3 Physiologie und Funktion der Prostata | 3 |
| 1.2 Das Prostatakarzinom | 4 |
| 1.2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms | 4 |
| 1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms | 5 |
| 1.2.3 Pathologie und Histologie des Prostatakarzinoms | 7 |
| 1.2.4 Klinik des Prostatakarzinoms | 10 |
| 1.2.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms | 11 |
| 1.2.6 Therapie des Prostatakarzinoms | 18 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 39 |
| 2.1 Statistische Analyse | 40 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| 3 ERGEBNISSE | 41 |
| 3.1 Deskriptive Ergebnisse | 41 |
| 3.2 Spezielle Ergebnisse | 45 |
| 3.2.1 Korrelation nach Pearson | 45 |
| 3.2.2 Multivariate Analyse | 45 |
| 3.2.3 Verschiedene Modelle | 47 |
| 3.2.4 ROC Kurve | 51 |
| 4 DISKUSSION | 52 |
| 5 CONCLUSIO | 57 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 58 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------|---|
| A | Arterie |
| ANN's | artificial neuronal networks |
| AS | Active Surveillance |
| AUC | area under the curve |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BPH | benigne Prostatahyperplasie |
| ca | zirka |
| CART | classification and regression tree |
| cm | Zentimeter |
| CRPC | kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| CT | Computertomographie |
| DES | Diethylstilboestrol |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| dl | Deziliter |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DRU | digital rektale Untersuchung |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| g | Gramm |
| Gy | Gray |
| HDR | high-dose Brachytherapie |
| HIFU | high-intensity focused ultrasound |
| IGRT | image guided radiation therapy |
| IMRT | intensity modulated radiation therapy |
| LDR | low-dose Brachytherapie |

| | |
|-------|--|
| Ligg | Ligamenta |
| LH | luteinisierendes Hormon |
| LH-RH | luteinisierendes Hormon Releasing Hormon |
| LKH | Landeskrankenhaus |
| M | Musculus |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Ng | Nanogramm |
| PAP | prostate specific acid phosphatase |
| PCA3 | prostate cancer gene 3 |
| ph | pondus hydrogenii |
| PSA | prostataspezifisches Antigen |
| ROC | receiver operating curve |
| RP | radikale Prostatektomie |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| TNM | tumor, nodes, metastasis |
| TRUS | transrektale Ultraschalluntersuchung |
| TURP | transurethrale Resektion der Prostata |
| V | Vene |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Die Prostata und ihre Umgebung..... | 2 |
| Abbildung 2: Die Prostata im Querschnitt..... | 2 |
| Abbildung 3: Gleason-Grading | 9 |
| Abbildung 4: CAPRA-Score..... | 28 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: PSA-Grenzwerte nach Oesterling | 13 |
| Tabelle 2: Biopsie Gleason-Score | 41 |
| Tabelle 3: klinischer Tastbefund | 41 |
| Tabelle 4: Gleason-Score bei radikaler Prostatektomie..... | 42 |
| Tabelle 5: Tumorstadium bei radikaler Prostatektomie..... | 42 |
| Tabelle 6: Gleason-Score mit AS | 43 |
| Tabelle 7: Gleason-Score ohne AS | 43 |
| Tabelle 8: Vergleich AS-Kriterien mit Tumor günstiger Prognose..... | 44 |
| Tabelle 9: Korrelation nach Pearson | 45 |
| Tabelle 10: Multivariate Analyse | 46 |
| Tabelle 11: Mittelwerte und Signifikanz des Mittelwertvergleichs | 46 |
| Tabelle 12: Modell nur Gleason-Score ≤ 6 | 48 |
| Tabelle 13: Modell PSA ≤ 15 | 49 |
| Tabelle 14: Modell PSA ≤ 5 | 49 |
| Tabelle 15: Modell T1c | 50 |

Diagrammverzeichnis

| | |
|---|----|
| Diagramm 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms | 5 |
| Diagramm 2: ROC-Kurve..... | 51 |

1 Einleitung

1.1 Die Prostata

1.1.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata ist ein Organ, das distal der Harnblase liegt und die Urethra umringt. Sie ist in etwa so groß wie eine Kastanie mit einer Länge von ca. 3 cm, einer Breite von ungefähr 4 cm und einer Dicke von ca. 2 cm. Sie wiegt 20-25 g, wobei das Gewicht im höheren Alter zunehmen kann.

Die Basis der Prostata ist nach oben gerichtet und mit der Harnblase verwachsen. An dieser Stelle hat sie den maximalen Durchmesser und nach kaudal hin wird er immer kleiner. Ihre Spitze (Apex) reicht nach vorne und unten bis zum Diaphragma urogenitale. Dorsal passt sie sich dem Rektum an, wodurch sie auch gut tastbar ist. Von dort aus kann man die beiden Seitenlappen und den Sulcus ertasten. Ventral ist sie der Symphyse zugewandt und wird durch die Ligg. Puboprostatica und dem M. puboprostaticus an den Schambeinen und der Symphyse befestigt. Dorsal ist sie mit dem Rectum durch das Septum rectoprostaticum und kranial mit der Harnblase durch das Septum rectovesicale und dem M. pubovesicalis verbunden. Umgeben ist das Organ von einer bindegewebigen Kapsel (Fascia prostatae). In die Prostata sind 30-50 tubuloalveoläre Drüsen eingelagert, welche mit 15-25 Ausführungsgängen in die Urethra münden. Anatomisch wird sie in einen Isthmus prostatae, einen Lobus medius, einen Lobus prostatae dexter und einen Lobus prostatae sinister eingeteilt. Klinisch teilt McNeal die Prostata in eine anteriore Zone, eine urethrale oder zentrale Zone, eine Innen- oder Transitionalzone und eine Außen- oder periphere Zone ein.

Gefäß und Nervenversorgung:

Arteriell wird die Prostata von der A. rectalis media und der A. vesicalis inferior versorgt. Das venöse Blut gelangt über den Plexus venosus prostaticus in die V. iliaca interna. Die Lymphgefäße verlassen die Prostata über die Arterien. Regionale Lymphknoten sind die Nodi lymphoidei iliaci externi und interni. Sympathische Ner-

ven gelangen über die Arterien zur Prostata und stimulieren die Sekretausscheidung. Die parasympathischen Nervenfasern stammen aus den Segmenten S3 und S4 und ziehen über den Plexus pelvicus zum Organ. Sensorische Fasern leiten hauptsächlich ins Sakralmark.^{1,2,3}

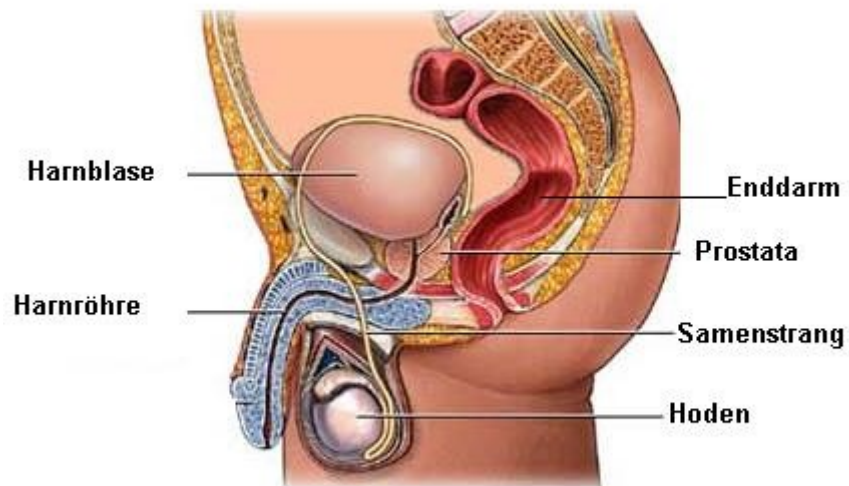


Abbildung 1: Die Prostata und ihre Umgebung⁴

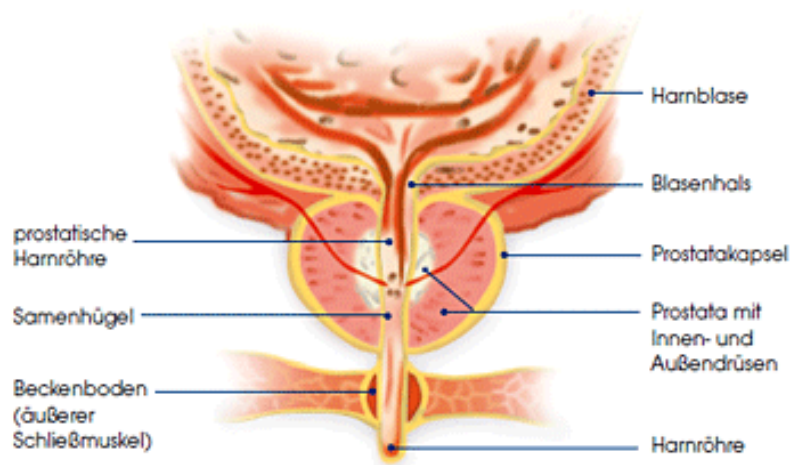


Abbildung 2: Die Prostata im Querschnitt⁵

1.1.2 Histologie der Prostata

Die Prostata besteht aus 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, deren mehrreihiges Epithel von einer Bindegewebskapsel umgeben ist. Diese wiederum besteht aus vielen glatten Muskelzellen. Das gesamte Organ wird von einer fibrösen dünnen Kapsel umgeben. Unter dieser sind glatte Muskelfasern und kollagenes Bindegewebe zirkulär angeordnet und umschließen die Harnröhre. Das Innere des Organs ist sehr reich an glatten Muskelzellen und ausgehend von der Kapsel auch in Septen eingeteilt. Die Ausführungsgänge der Drüsen vereinigen sich zu ca. 25 Hauptausführungsgängen, dessen Sekret über kurze Gänge bei der Ejakulation in die Urethra zwischen Blasen Hals und dem Samenhügel (Colliculus seminalis) abgegeben wird. Im höheren Alter kommen gehäuft kleine Prostatasteine (Corpora amylacea) in den Prostatadrüsen vor. Dabei handelt es sich um verkalkte Konkremente, die Glykoproteine enthalten.^{6,7}

1.1.3 Physiologie und Funktion der Prostata

Die Hauptaufgabe der Prostata besteht in der Sekretbildung. Diese beginnt erst in der Pubertät unter dem Einfluss von Testosteron, dem männlichen Geschlechtshormon. Das Sekret ist milchig-trüb, dünnflüssig und reagiert sauer (pH 6,4). Es enthält viel Zink, Zitronensäure, Prostaglandine, Immunglobuline Spermidin und Spermin, das die DNA der Spermien schützt und dem Sperma seinen charakteristischen Geruch gibt. Außerdem enthält es wichtige Enzyme, wie die Prostata-Phosphatase sowie das PSA, welches den Samen verflüssigt.^{1,8}

Beim Geschlechtsverkehr werden durch den Sympathikus verschiedene Muskeln innerviert und die Samenleiter pressen die Spermien sowie das Sekret der Samenblasen in den von der Prostata umschlossenen Teil der Harnröhre, wohin auch das Prostatasekret abgegeben wird. Zeitgleich wird durch die Muskulatur der Prostata dafür gesorgt, dass nichts vom Sperma in die Blase gelangt. Danach beginnt die Ejakulation. Durch rhythmische Bewegungen der Beckenbodenmuskulatur und der Muskulatur des inneren Teiles der Schwellkörper wird das Sperma nach außen befördert.⁹

Auch im Hormonstoffwechsel spielt die Prostata eine wichtige Rolle, denn sie verstoffwechselt Testosteron in seine biologisch aktivste Form, das Dihydrotestosteron (DHT).⁸

1.2 Das Prostatakarzinom

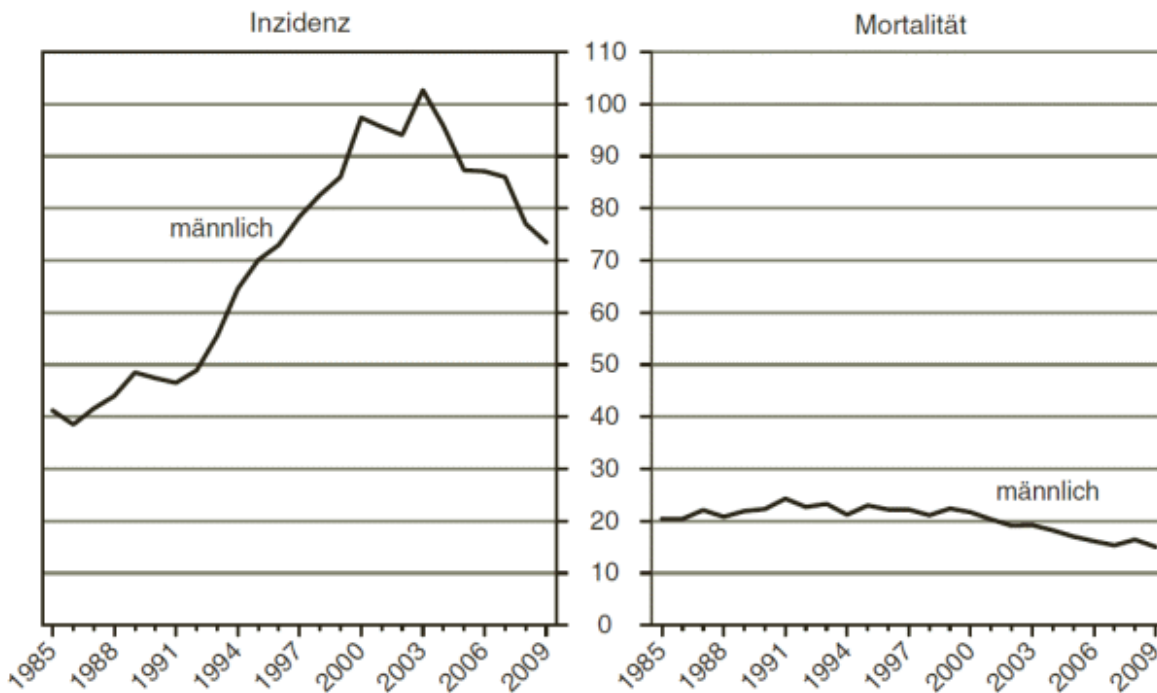
1.2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Nach dem 70. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom der häufigste bösartige Tumor beim Mann. Die Mortalitätsrate steigt linear mit dem Alter an, ist aber auch von der geographischen Lage und der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten abhängig. Die Sterblichkeitsrate liegt zum Beispiel bei hellhäutigen Personen des Westens in allen Altersgruppen bei 21,7 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Am höchsten ist sie in der dunkelhäutigen Bevölkerung mit 53,1 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die niedrigste Sterblichkeitsrate findet man in Asien.¹⁰

In Österreich sterben ca. 1050 Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom und somit ist es nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache unter Männern. Allerdings ist nicht außer Acht zu lassen, dass in den westlichen Ländern mehr Männer aufgrund der höheren Lebenserwartung das Karzinomalter erreichen. Zudem sind die Diagnostik und die statistische Datenerfassung viel besser.^{11,12}

Bei der Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr) sind die Zahlen sehr ähnlich. Diese schwanken zwischen 85,4 bei Asiaten und 236 bei der dunkelhäutigen Bevölkerung.¹⁰ In Deutschland werden ungefähr 50.000 neue Fälle pro Jahr entdeckt. Anfang der 90er Jahre stieg die Inzidenz aufgrund der Einführung des PSA-Tests stark an, da viele Tumoren in früheren Stadien entdeckt wurden. Aufgrund dieser Methode, zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Mortalität zurückgegangen.^{7,13}

Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf
 altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
 (WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 13.09.2011) und Todesursachenstatistik.
 Erstellt am: 29.09.2011.

Diagramm 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms ¹²

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Man unterscheidet viele Risikofaktoren für das Prostatakarzinom. Zu den wichtigsten zählen ethnographische, diätische, genetische und hormonelle Faktoren sowie das Alter. Im Folgenden werden diese genauer erläutert.

- Ethnographische Faktoren:

Am häufigsten in der Weltbevölkerung erkranken dunkelhäutige Amerikaner daran. Ihre Inzidenzrate ist 30 fach höher als die von Japanern. Auch bei der Mortalitätsrate liegen die westlichen Länder deutlich vor den asiatischen. Interessanterweise zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenzrate von Japanern, die in die USA ausgewan-

dert sind. Dies lässt sich vermutlich auf Umwelt und diätische Faktoren zurückführen.¹⁴

- Diätische Faktoren:

Zu solchen Faktoren, die das Wachstum des Prostatakarzinoms beeinflussen, gehören zum Beispiel die landesspezifischen Essgewohnheiten. Speziell der Verzehr von rotem Fleisch, tierischen Eiweißen und Fetten ist karzinomfördernd. Im Gegensatz zu u.a. Getreide, Gemüse oder Soja, die von den Darmbakterien zu schwachen Östrogenen abgebaut werden, das die niedrige Inzidenz bei Ostasiaten erklärt. Die diätischen Faktoren stellen eine sehr wichtige Gruppe der Risikofaktoren dar, weil sie am leichtesten zu beeinflussen sind.^{7,14}

- Das Alter:

Histologische Untersuchungen zeigen, dass bei Serienschnitten der Prostata von über 90-jährigen die Karzinomhäufigkeit zwischen 70 und 100% liegt.¹¹

- Genetische Faktoren:

Einen sehr wichtigen Faktor der Ätiologie stellt die genetische Disposition dar. Erkrankt ein Verwandter ersten Grades (Bruder, Vater) oder zweiten Grades (Onkel, Großvater) an einem Prostatakarzinom, besteht ein zwei- bis dreimal höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Außerdem ist es wahrscheinlich dieses 10 bis 20 Jahre früher zu entwickeln. Es gibt auch Patienten mit einem Prostatakarzinom, die chromosomale Veränderungen auf dem 1. Chromosom und auch auf dem x-Chromosom aufweisen. Diese sind so genannte hereditär bedingte Karzinome und machen ca. 10-15% aller Prostatakarzinome aus.⁷

- Hormonelle Faktoren:

Das Prostatawachstum ist androgenabhängig. Bei Eunuchen (Kastration vor der Pubertät) kommt das Prostatakarzinom so gut wie nie vor. Bei Tierversuchen konnte das Prostatakarzinom durch chronische Östrogen und Androgengabe induziert werden. Außerdem kommt es bei Androgendepression zu einer Schrumpfung des Organs, sowie in etwa 80% zu einer Rückbildung des Prostatakarzinoms.^{7,15}

1.2.3 Pathologie und Histologie des Prostatakarzinoms

Begrifflich unterscheidet man beim Prostatakarzinom vier verschiedene Typen:

Manifestes Prostatakarzinom:

Dieses Karzinom wird durch einen suspekten Tastbefund, oder durch einen pathologischen PSA-Wert auffällig. Danach wird es durch eine histologische Verifizierung diagnostiziert.

Latentes Prostatakarzinom:

Dies ist ein klinisch unauffälliges Karzinom, das erst nach dem Tod bei der Autopsie festgestellt wird. Reihenuntersuchungen lieferten das Ergebnis, dass 40% der 50-jährigen und 60% der über 80-jährigen ein Prostatakarzinom hatten, das zu Lebzeiten nie auffällig geworden ist.

Inzidentiellies Prostatakarzinom:

Hierbei handelt es sich um ein zufällig gefundenes Prostatakarzinom. Meist wird es im Operationsmaterial einer operativen Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie entdeckt. Diese Karzinome kommen in etwa zu 3-5% bei operativen Behandlungen einer unauffälligen BPH vor.

Okkultes Prostatakarzinom:

Bei diesem Karzinom ist der rektale Tastbefund unauffällig, wobei es sich durch metastatische Absiedlungen manifestiert.¹⁵

Histologisch gesehen stellt das Adenokarzinom mit 95% die häufigste primäre Karzinomform dar. Es gibt aber auch andere, wie Übergangszellkarzinome, Neuroendokrine Tumoren, Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome. Um eine Prognose abgeben, oder einen klinischen Verlauf abschätzen zu können, wurden einige Grading-Systeme entwickelt. Davon ist vor allem der Gleason-Score von besonderer Wichtigkeit.

Gleason-Score:

Dieser beruht nicht auf zytologischen Merkmalen, sondern ausschließlich auf dem Wachstumsmuster der Drüsen. Dabei werden fünf Grundmuster unterschieden. Es geht von Gleason Grad 1 – hochdifferenziertes Adenokarzinom, bis Gleason Grad 5 – sehr niedrig differenziertes Adenokarzinom. Dabei werden die Werte des am niedrigsten differenzierten Gewebes und des am höchsten differenzierten Gewebes addiert. Die Summe daraus ergibt den Gleason-Score – zum Beispiel:

$$\text{Grad 4} + \text{Grad 2} = \text{Gleason-Score 6.}$$

Bei einheitlichem Malignitätsgrad wird der Wert einfach x2 multipliziert.

Die Beschreibungen der einzelnen Gleason Grade:

Gleason Grad 1: Hochdifferenziertes Adenokarzinom mit gestörter Drüsenarchitektur.

Gleason Grad 2: Drüsen sind ein wenig kleiner, bilden aber immer noch einen umschriebenen Herd.

Gleason Grad 3: Mäßig differenziertes Adenokarzinom mit kleinen unregelmäßig strukturierten Drüsen. Die Karzinomzellen haben große Nukleolen und zeigen kleine Atypien.

Gleason Grad 4: Fusion der kleinen Drüsen mit kribriformen Wachstumsmuster.

Gleason Grad 5: Anaplastisches Karzinom mit polymorphen Tumorzellen. Diese weisen oft ein basophiles Zytoplasma auf.^{7,11}

FIGURE 1. Gleason Grading System Diagram

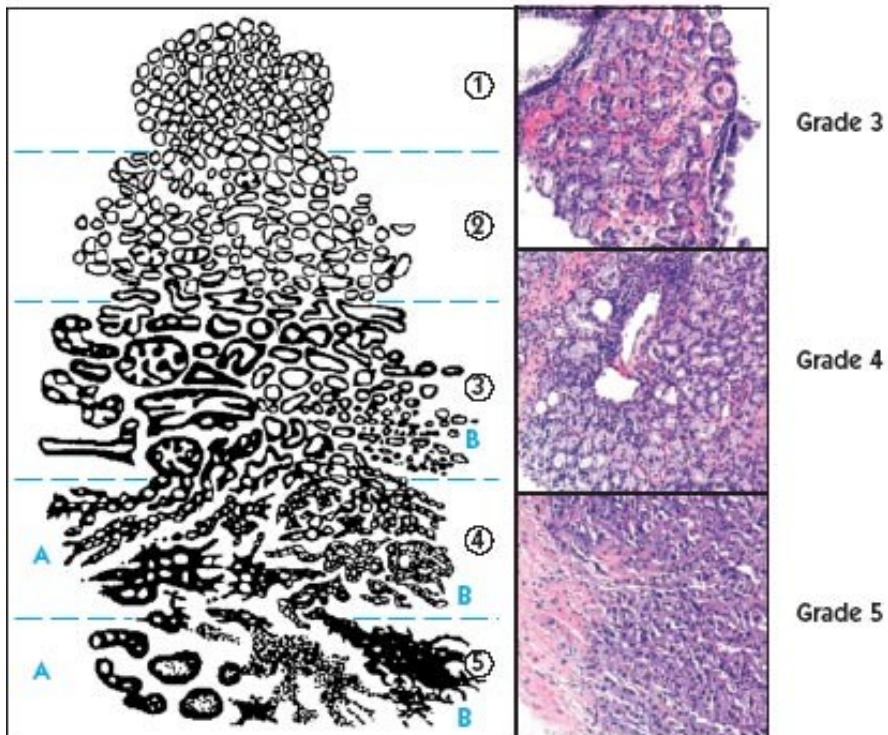


Abbildung 3: Gleason-Grading ¹⁶

TNM – Klassifikation:

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird, wie bei den meisten Tumoren die TNM – Klassifikation verwendet. T steht für den Primärtumor, N für die betroffenen Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung.

T – Primärtumor:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor klinisch nicht erkennbar. Weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
- T1a Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
- T1b Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes

- T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
- T2 Tumor ist auf die Prostata begrenzt
- T2a Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
- T2c Tumor befällt beide Prostatalappen
- T3 Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus
- T3a Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b Tumor infiltriert die Samenblase
- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblase. Zum Beispiel: Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand

N – Regionäre Lymphknoten:

- N1 Regionale Lymphknotenmetastasen
- NX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M – Fernmetastasen:

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
- M1a Nicht regionäre Lymphknoten
- M1b Knochen
- M1c Andere Lokalisationen, oder wenn mehr als eine Lokalisation nachweisbar ist ⁷

1.2.4 Klinik des Prostatakarzinoms

Beim Prostatakarzinom sind Frühbeschwerden sehr selten. Die anfangs kleinen Tumoren bewirken weder Schmerzen noch andere körperliche Probleme. Erst wenn

das Karzinom eine gewisse Größe erreicht hat, kann es zu obstruktiven und irritativen Beschwerden kommen, die auch die Selben wie bei der benignen Prostatahyperplasie sind. Zu den häufigsten gehören: Abschwächung des Harnstrahls, häufiges und nächtliches Wasserlassen oder eine Harnstauungsniere. In seltenen Fällen kann es auch zur Hämaturie oder Hämatospermie kommen.

Da bei bereits metastasierten Karzinomen die Absiedelungen in erster Linie in der Wirbelsäule und dem Becken vorkommen, können tiefe Rückenschmerzen, Ischiasbeschwerden oder ziehende Schmerzen im Beckenbereich auftreten. Daher sind Kreuzschmerzen und Ischialgien bei Männern über 45 Jahren immer verdächtig auf ein Prostatakarzinom. In diesen Fällen muss ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Dafür sind verschiedene Untersuchungen notwendig.^{7,15}

1.2.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Bei der Diagnostik eines Prostatakarzinoms gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die in einer gewissen Reihenfolge durchgeführt werden. Am Beginn der Untersuchungen steht immer die Anamnese. Nach der Anamnesebefragung folgt die körperliche Inspektion mit der digitalen-rektalen Untersuchung (DRU). Anschließend ist eine Blutuntersuchung mit Bestimmung des PSA-Wertes erforderlich. Bei auffälligen Voruntersuchungen ist ein bildgebendes Verfahren fakultativ möglich. Außer der Transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) kann man auch noch zusätzlich eine MRT veranlassen.¹⁷ Wenn eine dieser Diagnostikmethoden auffällig ist, muss der Befund durch eine Biopsie bestätigt werden. Erst wenn diese auch positiv ausfällt, kann man eine sichere Diagnose stellen. Nach dem histologischen Beweis des Prostatakarzinoms kann zum Ausschluss von Knochenmetastasen zusätzlich noch eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.^{14,17}

Anamnese und DRU:

Zuerst wird der Patient über seine körperlichen Beschwerden befragt und anschließend untersucht. Das Wichtigste hierbei ist die digital-rektale Tastuntersuchung. Dabei wird der Patient in die rechte Seitenlage mit stark abgewinkelten Beinen, oder in

die Knie-Ellenbogenlage gelegt. Danach wird der Zeigefinger mit Hilfe von Gleitmittel rektal eingeführt. Es kann dabei die Oberfläche der Prostata, die Verschieblichkeit gegenüber der Rektumschleimhaut, die Form, die Größe, die Abgrenzbarkeit und die Konsistenz beurteilt werden. Eine normale Prostata tastet sich walnussgroß, prall-elastisch, angedeutet herzförmig und seitlich abgrenzbar. In der Regel gilt, dass sich, eine normale Prostata wie ein Handballen und eine bösartige Veränderung wie ein Fingerknöchel bei Faustschluss anfühlt. Jede Verhärtung, jeder Knoten und jede höckerige Oberfläche sollte bioptisch abgeklärt werden. Eine druckschmerzhafte Prostata weist auf einen entzündlichen Prozess hin. Es können bei der DRU nur Teile der peripheren Zone der Prostata ertastet werden, somit ist es nicht möglich einen Tumor der Transitionalzone zu erfühlen. Die DRU alleine ist kein sicheres Kriterium um ein Karzinom zu bestimmen, obwohl durch sie in 10-15% ein Karzinom bei einem PSA Wert unter 4 ng/ml gefunden werden kann. Daher muss man suspekta Tastbefunde auch ohne erhöhten PSA-Wert durch eine Biopsie abklären lassen. In weiterer Folge dient die DRU auch zur Grobabschätzung der lokalen Tumorausdehnung, die jedoch untersucherabhängig ist. ^{14,18}

PSA-Test:

Das PSA ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 33000 Dalton, welches im Prostatagewebe gebildet wird. Es hat sich gezeigt, dass auch geringe Mengen im Endometrium, normalen Brustgewebe, in Mammatumoren, in Frauenmilch, in Serum von Frauen, in Nebennierentumoren und in Nierenzellkarzinomen vorkommen. Der Samen wird durch das PSA verflüssigt, sodass er nicht koaguliert. Es kann mit dem Radio- und Enzymimmunoassay im Serum nachgewiesen werden und wird in ng/ml angegeben. Der Wert ist nicht nur bei einem Prostatakarzinom, sondern auch bei einer benignen Prostat hyperplasie erhöht. Außerdem kann der Wert bei einer Prostatitis, durch urologische Manipulationen, oder auch pharmakologisch erhöht sein. ¹⁹

Bei einer BPH von 1g ist der Serum-PSA um ca. 0,3 ng/ml erhöht, jedoch bei 1g eines Karzinoms ist der Wert um ca. 3,5 ng/ml erhöht. ²⁰ Der Zusammenhang zwischen PSA-Wert im Serum und der Tumormasse erlaubt eine grobe prognostische Orientierung. Um eine bessere Aussagekraft eines PSA-Wertes treffen zu können, muss

man ihn mit den altersabhängigen Referenzwerten vergleichen. Tendenziell kann man sagen, dass das PSA mit dem Alter ansteigt. Seit Oesterling et al. (1993) gibt es hierfür Referenzwerte, die an vielen Kliniken verwendet werden. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle aufgezeigt.¹⁹

Tabelle 1: PSA-Grenzwerte nach Oesterling

| Alter | PSA Grenzwerte |
|--------------|-----------------------|
| < 49 | 2,5 |
| 50 – 59 | 3,5 |
| 60 – 69 | 4,5 |
| > 70 | 6,5 |

Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Masse des BPH-Gewebes zu und dadurch steigt wiederum der PSA-Wert im Serum. Mit Einführung der altersspezifischen Referenzwerte konnte die Sensitivität der Karzinomdiagnostik für junge Patienten erhöht werden, jedoch nahm dadurch die Zahl unnötiger Biopsien zu. Wenn man die Spezifität bei älteren Patienten erhöhen würde, könnte man unnötige Biopsien vermeiden. Allerdings würde das auch dazu führen, dass eine bestimmte Anzahl an Karzinomen unentdeckt bliebe.²⁰

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit:

Diese Methode zur Verbesserung der PSA-Spezifität basiert auf Verfolgung der PSA-Wertveränderungen über einen bestimmten Zeitraum. Um die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit korrekt ermitteln zu können, müssen drei Serumproben innerhalb von zwei Jahren vorliegen.²⁰ Außerdem wird vorausgesetzt, dass die PSA-Bestimmung mit der gleichen Methode und im selben Labor gemessen wird. Ein PSA-Anstieg von 0,75 ng/ml pro Jahr gilt als karzinomverdächtig.¹⁹ Diese Methode dient jedoch eher als Verlaufsparemeter für Patienten, die sich in regelmäßiger Vorsorge befinden. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann dieser Wert nicht als Entscheidungshilfe herangezogen werden.²⁰

PSA-Ratio:

Eine weitere Art die Aussagekraft des Serum-PSA bezüglich der Differenzierung eines Prostatakarzinoms und einer BPH zu nutzen, ist das freie PSA. Zu 70-90% liegt das PSA in gebundener Form und zu 10-30% als freies PSA vor.¹⁹ Bei einem Prostatakarzinom ist der gebundene Anteil an PSA höher als bei einer benignen Veränderung. Die PSA-Ratio ist der prozentuelle Anteil an freiem PSA im Gesamt-PSA. Diese Bestimmung erhöht die diagnostische Spezifität für das Prostatakarzinom.²⁰ Der Wert der PSA-Ratio ist im Gegensatz zum Gesamt-PSA nicht altersabhängig. Wenn die PSA-Ratio $< 8,1\%$, bei einem Gesamt-PSA von 2,5-10 ng/ml beträgt, ist es mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom. Bei einer PSA-Ratio $> 19\%$ ist zu 90% mit einer benignen Erkrankung zu rechnen. Bei einer PSA-Ratio zwischen 8,2% - 18,9% müssen alle anderen individuellen Parameter des Patienten für eine Entscheidung herangezogen werden.¹⁹

PSA-Dichte:

Da ein Prostatakarzinom den PSA-Wert 10-mal höher ansteigen lässt als ein, als ein benigner Tumor mit gleicher Größenordnung, sollte eine Unterscheidung zwischen Karzinom und BPH anhand eines volumenkorrigierten PSA-Wertes möglich machen. In verschiedenen Studien wurde versucht eine Wertigkeit für die PSA-Dichte herauszufinden, wobei es zu unterschiedlichen Ergebnissen kam. Diese Unterschiede können durch Untersucher- und Geräteabhängigkeit erklärt werden. Aufgrund dieser möglichen Fehlerquellen ist die PSA-Dichtemessung in der Praxis nicht zu empfehlen.²⁰

PCA3-Test:

Der PCA3-Test ist eine neuere Methode in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Im Gegensatz zum PSA-Test ist dieser karzinom- und nicht organspezifisch ausgerichtet. Die DD3PCA3-Gene werden in den Krebszellen der Prostata gebildet und in den Urin abgegeben. Um diesen Test durchführen zu können, muss zuerst eine Prostatamassage durchgeführt werden. Dadurch werden die DD3PCA3-Gene in den Urin abgegeben und anschließend muss der Patient ungefähr 20 – 30 ml Urin abgeben.²¹ In einer Studie von Bussemakers et al. konnte festgestellt werden, dass mit dem

PSA-Test keine klare Aussage über Malignität und Benignität getätigt werden kann. Mit dem PCA3-Test ist es hingegen sehr wohl möglich zwischen gutartigen und bösartigen Tumor zu unterscheiden.²²

Somit kann festgehalten werden, dass dieses Testverfahren den Patienten eventuell unnötige Biopsien ersparen könnte. Es ist jedoch noch kein Standardtest in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.

Transrektaler Ultraschall (TRUS):

Ein weiterer Schritt in der Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist der transrektale Ultraschall. Heutzutage stehen schon Spezierschallköpfe in Form eines Fingers mit 7,5 Megahertz zur Verfügung.⁷ Diese werden in den Mastdarm eingeführt, wobei der Patient mit angezogenen Knien auf seiner linken Seite, oder mit angehobenen Beinen auf dem Rücken liegt. Der TRUS erlaubt eine genaue Beurteilung des sonographischen Musters des Prostatagewebes, eine Volumetrie, sowie eine Verlaufsüberwachung unter laufender Therapie. Prostatakarzinome stellen sich typischerweise als hypodense, echoarme Zonen in der Peripherie der Drüse dar. Diese Zeichen sind jedoch nicht sehr spezifisch, weil es sich nur in 20-30% der Fälle wirklich um ein Prostatakarzinom handelt. Es können nämlich auch andere Erkrankungen, wie die benigne Prostat hyperplasie, eine Entzündung der Prostata, oder Zysten als hypodenses Areal vorkommen. Würde man nur diese hypodensen Areale biopsieren, blieben ca. 25% der Prostatakarzinome unentdeckt.¹⁴ In Bezug auf die Spezifität und Sensibilität ist der transrektale Ultraschall der digital-rektalen Untersuchung und dem PSA unterlegen. Die S3-Leitlinien empfehlen den TRUS daher auch nur als optionale Untersuchung.¹⁷ Diese Empfehlung stützt sich auf die Ergebnisse zweier Studien. Die erste Arbeit von Lavoipierre et al. zeigte eine geringe Aussagekraft für den TRUS mittels Graustufentechnik bzw. Doppler.²³ Die zweite Studie von Halpern et al. bestätigte diese Ergebnisse und erkannte außerdem noch eine extreme Untersucherabhängigkeit.²⁴

Eine besondere Bedeutung hat der TRUS jedoch bei der Volumetrie und bei der ultraschallgesteuerten transrektalen Stanzbiopsie.

Knochenszintigraphie:

Die Knochenszintigraphie ist im Moment der Goldstandard in der Entdeckung von Knochenmetastasen. Da die Knochenmetastasen einen lokal erhöhten Mineralstoffwechsel aufweisen, können diese mit Hilfe von knochenaffinen Radionukleinen erfasst werden. Es werden dafür 99-Technetium-Phosphatverbindungen verwendet. Die Knochenszintigraphie ist zum Nachweis von Knochenmetastasen deutlich empfindlicher als eine gewöhnliche Röntgenuntersuchung, denn ihre Sensitivität liegt bei annähernd 100%.⁷ Mit der Spezifität sieht es leider anders aus. Diese ist aufgrund von ähnlich aussehenden Heilungen von alten Knochenbrüchen oder Heilungen von Entzündungen deutlich niedriger.⁷ Außerdem ist eine Knochenszintigraphie nur bei Patienten mit einem PSA-Wert von >10 zu veranlassen. Nach einer Studie von Oesterling et al (1993) konnten bei asymptomatischen Patienten mit einem PSA-Wert < 20 nur bei 2 von 852 Patienten Knochenmetastasen nachgewiesen werden. Bei einer anderen Studie von Huncharek und Muscat (1995) konnte man nur bei 2 von 114 Patienten mit einem PSA-Wert < 10 Knochenmetastasen feststellen.¹⁴

Magnetresonanztomographie:

Die MRT stellt im Moment die beste bildgebende Untersuchung zum Tumornachweis dar. In Studientests variieren die Ergebnisse je nach eingesetzter Technik. Es wird eine Spezifität von 60 – 98% und eine Sensitivität von 76 – 87% angegeben.^{25,26} Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei negativer Biopsie kann die MRT als ergänzende Diagnostik eingesetzt werden. Jedoch kann sie die Biopsie aufgrund der Sensitivität unter 90% nicht ersetzen. Wenn bei einem Patienten mehrfach negative Biopsien gemacht wurden, könnte man ihm eventuell weitere Biopsien ersparen, in dem man eine MRT statt einer Biopsie veranlasst.¹⁷

Biopsie:

Bei erhöhten PSA-Werten oder suspektem rektalen Tastbefund ist die transrektale ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die Areale, die palpatorisch oder sonographisch suspekt sind, müssen zusätzlich biopsiert werden. Standardmäßig wird die Gewebeentnahme mit einer 18-

Gauge-Nadel durchgeführt. Ungefähr zwei Stunden vor der Punktion sollte man mit einer dreitägigen antibiotischen Abdeckung beginnen. Es müssen aus beiden Seitenlappen mindestens drei Gewebezylinder aus der peripheren Zone entnommen werden (Sextantenbiopsie). Diese Zylinder müssen entsprechend der Lokalisation mit apikal, zentral und basal bezeichnet werden. Da gezeigt wurde, dass durch die Erhöhung der Anzahl an Zylinder auch die Detektionsrate erhöht werden konnte, ist es heutzutage Standard, dass man mindestens 10 – 12 Zylinder, je nach Größe der Prostata entnimmt. Bei der Erstbiopsie sollte man keine Proben aus der Transitionalzone entnehmen. Dies ist erst bei einer Rebiopsie notwendig, da es vereinzelt vorkommen kann, dass ein Prostatakarzinom nur in eben dieser Zone lokalisiert ist. Wie bei jedem Eingriff kann es auch bei diesem zu Komplikationen kommen. Die häufigsten sind eine Hämaturie, eine Hämospemie, rektale Blutungen oder eine akute Prostatitis.¹⁴

Zum anderen besteht auch die Möglichkeit einer perinealen Stanzbiopsie. Hierbei erfolgt die Gewebeentnahme über den Dammbereich. In Österreich stellt meist nur eine Rektumamputation eine Indikation dar. In anderen Ländern wird sie viel häufiger angewandt.

Detailliertere Ergebnisse erreicht man mit einer Saturationsbiopsie. Diese sollte jedoch nicht als Erstbiopsie angewandt werden. Sie sollte bei Patienten, bei denen nach einer Re-Biopsie ein Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach wie vor besteht, angewandt werden. Dabei werden mehr als 20 Biopsiezylinder aus der Prostata entnommen. Die Saturationsbiopsie wird entweder in Vollnarkose, Spinalanästhesie oder Lokalanästhesie durchgeführt. Es werden dabei mehr klinisch signifikante, aber nicht mehr klinisch nicht-signifikante Prostatakarzinome entdeckt.²⁷

Nomogramme:

Oft ist es schwierig für den Arzt oder die Ärztin sowie den Patienten sich für die richtige Therapie zu entscheiden. Man sollte alle diagnostischen Werte richtig deuten und im Anschluss mit einer adäquaten Behandlung beginnen. Hierfür eignet sich ein Nomogramm, welches der graphischen Darstellung mathematischer Zusammenhänge und Gesetze (Gesetz altgriechisch: nomos) dient. In der Medizin werden No-

nomogramme gerne zur Berechnung der individuellen Wahrscheinlichkeiten für ein bestimmtes Ereignis verwendet. Es gibt viele verschiedene Nomogramme, die in diversen Situationen angewandt werden. Ein klassisches Beispiel in der Urologie ist jenes von Kattan zur Vorhersage der fünf Jahre biochemischen Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie. Hierbei werden unter den verschiedenen Variablen, wie dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium oder dem Gleason-Score, Punkte verteilt und dadurch die Wahrscheinlichkeit berechnet.

Ein weiteres Modell stellen die Partin-Tafeln zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums dar. Vorteile hierbei sind die einfache Handhabung und die Unabhängigkeit von EDV-Systemen.

Eine CART-Analyse ist ein weiteres Beispiel, das versucht Subgruppen mit ähnlichen Merkmalen zu identifizieren. Diese Gruppen werden entlang von Entscheidungsbäumen wiederholt aufgespalten.

Außerdem gibt es noch die ANN's. Ein in der Urologie häufig verwendetes ANN ist das zur Vorhersage des Ergebnisses bei der Rebiopsie.

In mehreren Studien konnte jedoch festgestellt werden, dass sich die Nomogramme in ihrer Genauigkeit den anderen Vorhersagemodellen als überlegen erwiesen haben.²⁸

1.2.6 Therapie des Prostatakarzinoms

In der Therapie des Prostatakarzinoms müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Zu Beginn muss die Behandlung an die Prognose angepasst werden. Diese ist einerseits abhängig von dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium, dem Gleason-Score bzw. Grading der Biopsie, der DRU, der Anzahl der befallenen Stanzzyylinder und dem Ergebnis eines bildgebenden Verfahrens. Andererseits ist die Prognose auch abhängig von dem biologischen Alter des Patienten, der Komorbidität, der Lebenserwartung und vom Wunsch des informierten Patienten. Abgesehen davon spielt in der Therapieentscheidung auch die Erfahrung des Urologen/der Urologin eine wichtige Rolle. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass man bei einem lokal begrenzt-

ten Prostatakarzinom eine kurative Therapie anwendet (in der Regel eine radikale Prostatektomie oder eine Strahlentherapie). Außerdem gibt es die Möglichkeit bei einem hochdifferenzierten Prostatakarzinom auf das Behandlungsverfahren des kontrollierten Zuwartens (Active Surveillance) zurückzugreifen. Wenn ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, oder bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen, kommt nur eine palliative Therapieoption in Frage (in der Regel eine antihormonale Behandlung, Chemotherapie, „Watchfull Waiting“ oder eine symptomlindernde Therapie). Hier ist neben den Standardbefunden wie PSA, DRU, und Biopsie auch eine Bildgebung von großer Bedeutung.^{14,15} Als gute Staginguntersuchung hat sich vor allem die Skelettszintigraphie bewährt. Optional kann zusätzlich noch eine MRT erfolgen.¹⁷ Im folgenden Teil wird auf die diversen Therapieoptionen im Detail eingegangen.

1.2.6.1 Kurative Therapie

Radikale Prostatektomie:

In Österreich und Deutschland ist die radikale Prostatektomie die häufigste Form der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms. Sie kann auch mit einer Bestrahlung oder einer Hormontherapie kombiniert werden. Es gibt mehrere Zugangswege um sie durchzuführen. Am häufigsten wird in Österreich die retropubische Prostatektomie verwendet, welche auch den Vorteil hat, dass man während der Operation eine übersichtliche Lymphadenektomie durchführen kann. Der Nachteil im Vergleich mit anderen OP-Techniken besteht darin, dass es eventuell zu einem verhältnismäßig größeren Blutverlust kommen kann. Anders sieht es in den USA aus. Dort wird am häufigsten die roboterassistierte Technik (RARPE) angewandt. Abgesehen von den eben genannten gibt es auch noch die perineale RP, eine laparoskopische intraperitoneale (LRPE) und extraperitoneale (EERPE) radikale Prostatektomie. Jedoch wird die laparoskopische intraperitoneale Prostatektomie zunehmend von der roboterassistierten Technik (RARPE), die es auch in intraperitonealer und extraperitonealer Form gibt, verdrängt.¹⁷

Die retropubische Prostatektomie beginnt mit einer Inzision des medianen Unterbauchs. Von dort wird aufsteigend oder absteigend die Prostata mit ihren Sa-

menblasen entnommen. Es ist bei dieser Operationsweise auch möglich nervenerhaltend zu operieren. Indikationen zur Resektion des neurovaskulären Bündels, das sympathische und parasympathische Nervenfasern enthält, sind: Wenn ein Karzinomherd am Apex oder der Basis vorliegt, bei Verdacht auf eine Kapselinfiltration oder einer perineuralen Infiltration in der Schnellschnittbiopsie. Außerdem ist die Entfernung des Nervenbündels während der Operation bei einer Induration der lateralen Fascia pelvis oder bei Adhärenz an der Prostata indiziert. Um zuverlässiger eine Kontinenz zu erhalten, werden durch manche Operateure die Ligg. Puboprostatica nur partiell durchtrennt, ohne dass die intrapelvinen Urethrae absinken.¹⁴

Auch wenn beim positiven Schnellschnitt der Lymphknoten Metastasen vorhanden sind, wird die RP trotzdem fortgesetzt, weil es laut Studien einen Vorteil gegenüber dem Belassen der Prostata gibt.²⁹ Man könnte in diesem Fall dem Patienten eine unnötige Laparotomie ersparen, indem man präoperativ die Konstellation prognostischer Faktoren betrachtet (Gleason-Score > 7, PSA > 20, und anhand der Anzahl der positiven Stanzzyllindern). Außerdem kann man die Vorhersage durch eine CT-Aufnahme der Beckenlymphknoten, wenn diese vergrößert sind, erhärten. Nach dem Ergebnis der Messing-Studie hingegen, sind Patienten mit einem oder zwei positiven Lymphknoten wirksam androgenpriv zu behandeln. Dadurch erscheint die RP wiederum sinnvoll.¹⁴

Wie bei jeder anderen Operation, kann es auch bei einer radikalen Prostatektomie zu Komplikationen kommen. Man unterscheidet dabei zwischen Frühkomplikationen und Spätkomplikationen.

Zu den Frühkomplikationen zählen:

- Mortalität (< 1%)
- Lungenembolie (0,5-1%) – wobei es darauf ankommt ob eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde oder nicht
- Sepsis (< 0,5%)
- Blutung (ca. 10% Transfusionsrate)
- Wundinfektion (1-3%)
- Lymphozele (2-3%)
- Anastomosenstrikturen (5-8%)

Die Spätfolgen sind:

- Harninkontinenz: In verschiedenen Studien reicht die Rate der postoperativen Inkontinenz von 5% bis über 30% - auch hier ein Zusammenhang mit Erhaltung des neurovaskulären Bündels.
- Erektile Dysfunktion: Bei beidseitiger Nervenerhaltung sind bei unkontrollierten Studien lediglich 20% der Männer und bei kontrollierten Studien 70% betroffen. Etwa 90% der Männer sind betroffen, wenn beide neurovaskulären Bündel bei der RP reseziert wurden. Eine langfristige erektile Potenz kann eventuell durch eine frühe Gabe von oralen Phosphodiesterasehemmern ermöglicht werden.^{14,30}

Strahlentherapie:

Hierbei unterscheidet man zwischen einer Therapieform der externen Bestrahlung (EBRT) bzw. perkutane Strahlentherapie und der interstitiellen Strahlentherapie, die auch Brachytherapie genannt wird. Es ist eine Alternativtherapie zur radikalen Prostatektomie, die bei Patienten mit organbegrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen angewandt wird.³¹ Eine weitere Indikation für die Wahl der Strahlentherapie ist es, wenn es zu riskant wäre einen Patienten zu operieren, weil jener schon zu alt ist, oder zu viele Begleiterkrankungen hat. Vor Behandlungsbeginn müssen daher Fernmetastasen ausgeschlossen und ein Lymphknotenstaging veranlasst werden. Bei Patienten mit einem organbegrenzten Tumor und einem PSA-Wert < 20 kann auf das Lymphknotenstaging verzichtet werden, da hier Lymphknotenmetastasen eher selten vorkommen. Bei einem PSA von < 10 kann sogar auf die Fernmetastasensuche durch die Szintigraphie verzichtet werden.¹⁴

Anfangs muss noch erwähnt werden, dass die Wahl der Bestrahlungsart von den verschiedenen Risikoprofilen der Tumoren abhängig ist.¹⁷

Niedriges Risiko (low-risk):

PSA-Wert < 10 ng/ml

+ Gleason-Score < 6

+ klinisches Stadium \leq T2a

Mittleres Risiko (intermediate risk):

PSA-Wert > 10-20 ng/ml

oder Gleason-Score 7

oder klinisches Stadium T2b

Hohes Risiko (high risk):

PSA-Wert > 20 ng/ml

oder Gleason-Score > 8

oder klinisches Stadium > T2c

Externe Bestrahlung:

Wie man eine perkutane Strahlentherapie anwendet ändert sich je nach Risikoprofil des Tumors. Bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil wird eine Dosis von 72 – 78 Gy nach ICRU 50³ empfohlen. Bei Patienten mit einem mittleren Risikoprofil kann entweder die Dosis erhöht werden oder zusätzlich eine hormonablative Therapie veranlasst werden. Wobei die Studienergebnisse zur Dosissteigerung bei Tumoren mit mittlerem Risikoprofil sehr unterschiedlich sind. Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil wird zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung eine adjuvante hormonablative Therapie für zwei bis drei Jahre empfohlen.¹⁷ Ein Beispiel dafür liefert die Studie von Granfors et al. Die Ergebnisse zeigten eine tumorspezifische Sterblichkeit nur unter Bestrahlung von 64% und bei zusätzlich verabreichter hormonablativer Therapie von nur 43%.³²

Da durch die Bestrahlung auch andere Organe, wie die Harnblase, die Rektumhinterwand und der Dünndarm geschädigt werden können, muss zuerst ein computergestützter, dreidimensionaler Bestrahlungsplan, der die Anatomie des Patienten und die Tumorsituation mit einbezieht, gemacht werden. Abhängig vom metastatischen Befall der regionären Lymphknoten wird entweder bei keinem Lymphknotenbefall kleinvolumig nur die Prostata bestrahlt, oder es müssen bei Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen die Lymphknoten mit einbezogen werden.¹⁴

In den letzten Jahren wurde im Gebiet der Strahlentherapie einiges Neues entwickelt.

IGRT:

Dieses neue Verfahren ist eine bildgesteuerte Radiotherapie. Dem Patienten werden vor der Bestrahlung kleine Goldstifte, so genannte „Gold Marker Seeds“ in die Prostata implantiert. Dadurch ist diese während der Bestrahlung sichtbar und es kann jede Positionsveränderung verfolgt und korrigiert werden. Durch dieses Verfahren ist eine millimetergenaue Bestrahlung des Tumors möglich.³³

IMRT:

Hier kann die Bestrahlungsstärke innerhalb des Strahlenfeldes moduliert werden. Dadurch ist es möglich teilweise mit bis zu 90 Gy mit akzeptablen Nebenwirkungen zu bestrahlen.³¹

Die üblichen Nebenwirkungen bei der externen Strahlentherapie sind:

- Akute Nebenwirkungen treten meist in leichten Formen wie Blasenbeschwerden und Diarrhöen bei 40 – 60% der Patienten auf, sind aber in der Regel wieder voll reversibel.
- Spätnebenwirkungen vom RTOG Grad 3 – 4 treten nur in 1 - 3% der Fälle auf. Der Potenzverlust kann bei 30 – 40% der Patienten auftreten. Harnröhrenstrikturen können in 1 – 13% der Fälle auftreten. Eine Harninkontinenz kann bei Patienten ohne vorangegangene Operationen bei weniger als 0,5% und bei Patienten nach einer transurethralen Resektion bei 2% vorkommen.¹⁴

Brachytherapie:

Diese Art von Therapie hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, da sie eine sehr angenehme Alternative zur radikalen Prostatektomie darstellt. Vor allem Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, welche ein niedriges Risikoprofil aufweisen, können davon profitieren. Sie ist minimal-invasiv, hat eine geringe Komplikationsrate und bietet den Patienten die Möglichkeit sich auch ambulant behandeln zu lassen.³⁴ Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom mit höherem Risikoprofil wird allerdings keine Brachy-Monotherapie empfohlen.¹⁷

Das Prinzip dieser Behandlung beruht darauf, dass man Radionuklide lokal in die Prostata einbringt. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften haben diese Nuklide eine hohe Herddosis, die am Rande des Organs steil abfällt.

Es werden zwei Arten der Brachytherapie unterschieden. Es gibt eine low-dose Brachytherapie (LDR) mit permanenter Seed-Implantation und eine high-dose Brachytherapie im Afterloading-Verfahren (HDR).³⁴

- Low-dose Brachytherapie:

Diese Art von Behandlung wird grundsätzlich bei low-risk Prostatakarzinomen angewandt. Wie oben erwähnt, müssen hier kleinste Strahlungsquellen, so genannte Seeds in Voll- oder Teilnarkose in die Prostata eingesetzt werden. Meist werden für die low-dose Therapie die Radionuklide wie Jod-125, oder Palladium-103 herangezogen.¹⁴ Zuerst muss eine genaue Position durch den Computer errechnet und anschließend die Seeds mit einer Punktionsnadel durch den Damm genau an dieser Position abgelegt werden. Die implantierten Strahlungsquellen verbleiben dann im Körper und zerstören durch ihre hochdosierte, gezielte Strahlungswirkung den Tumor.³⁴ Die Indikation zur low-dose Therapie sind, wie erwähnt, die Karzinome mit niedrigem Risikoprofil. Eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) in den letzten sechs Monaten wird als Kontraindikation gesehen.³⁵

- High-dose Brachytherapie (Afterloading):

Dieses Therapieverfahren wird vor allem bei Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil empfohlen.¹⁷ Bei dieser Art von Bestrahlung werden hauptsächlich die Radionuklide Iridium-192 und seltener Gold-198 verwendet. Das Prinzip der Afterloading-Therapie beruht auf dem ferngesteuerten Einfahren der Strahlungsquellen in die vorab eingesetzten Punktionsnadeln. An dem zuvor durch den Computer berechneten Punkt werden die Strahlungsquellen für eine bestimmte Zeit angehalten, um die Dosis optimal zu verteilen. Dies wird unter Kurzzeitnarkose zweimal durchgeführt. Meist wird diese Therapie kombiniert mit einer äußeren Strahlentherapie angewandt.³⁴ Publierte Langzeitergebnisse aus einer Studie von Galalae et al. 2004 zeigen eine Rezidivfreiheit nach fünf Jahren von 69% bis 88%.³⁶

Bei beiden Therapieformen kann es zu denselben Nebenwirkungen kommen. Die häufigsten dabei sind: häufiges Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen, Durch-

fall. Kompliziertere Nebenwirkungen treten sehr selten auf. Beispiele hierfür wären: Impotenz kann bei 10% bis 30% vertreten sein. Zur Inkontinenz kommt es gar nur in unter 2% der Fälle.³⁴

Active Surveillance:

Durch stetig verbesserte Untersuchungsmethoden wird das Prostatakarzinom bei Männern immer früher entdeckt. Daher können die Tumoren häufig in früheren Stadien diagnostiziert werden. Diese Karzinome machen oft das ganze Leben keinerlei Beschwerden und werden auch in nächster Zukunft zu keinen führen. Deshalb muss man diesen Patienten nicht zwangsweise einer Therapie, wie einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlenbehandlung, unterziehen. Jedoch muss man sie trotzdem in regelmäßigen Abständen kontrollieren, denn falls diese Karzinome doch progredient werden, muss man mit einer Therapie beginnen. Die Active Surveillance ist daher keine richtige Therapieform, sondern eine Behandlungsstrategie.³⁷ Diese Strategie wird im Moment noch spärlich in den diversen Kliniken eingesetzt. Laut DRG-Statistik 2006 werden deutschlandweit 69% der Patienten mit Prostatakarzinom einer RP unterzogen und 15% erhalten eine Strahlentherapie. Lediglich weitere 15% entscheiden sich für eine defensive Therapie, wie „Watchfull Waiting“, eine Hormontherapie, oder Active Surveillance. Ungeachtet dessen haben fast zwei Drittel aller Patienten ein Prostatakarzinom im Stadium 1 oder 2 und wären daher für eine Active Surveillance geeignet. Bei jedem sechsten Mann über 50 wird derzeit ein Prostatakarzinom diagnostiziert, aber nur jeder 33. stirbt daran.¹⁰ Bisher ist man davon ausgegangen, dass dieser Tumor nur durch die Entfernung des Organs, oder durch Bestrahlung geheilt werden kann. Neueste Daten zeigen aber, dass 30% der radikal prostatektomierten Patienten sind dadurch nicht geheilt und zeigen einen PSA-Progress. Auf der anderen Seite haben viele Patienten einen Tumor, der nicht behandlungsbedürftig ist und sie daher nicht an diesem gestorben wären. Ärzte und Ärztinnen sowie die Patienten entscheiden sich aufgrund der fehlenden Kenntnisse über das Prostatakarzinom und dem durch Angst vor einer möglichen raschen Ausbreitung des Tumors entstandenen Zeitdruck, haben sich diese bisher meist für eine kurative Therapie entschieden. Dadurch sind sie die Risiken der diversen Nebenwirkungen, die in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben wurden, eingegangen.³⁷

Natürlich müssen gewisse Voraussetzungen gegeben sein, um die Behandlungsstrategie der Active Surveillance zu starten. Laut der 2009 veröffentlichten S3-Leitlinien werden folgende von Klotz geprüften Parameter empfohlen³⁸:

- PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- Tastbefund von T1c und T2a
- Tumor in ≤ 2 Stenzen
- $\leq 50\%$ Tumor in einer Stanze

Weiter heißt es in den S3-Leitlinien, dass Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor nicht nur über eine radikale Prostatektomie, eine Strahlentherapie und eine Brachytherapie, sondern auch über die Active Surveillance informiert werden müssen. Außerdem müssen bei diesen Patienten auch die unerwünschten Nebenwirkungen der RP, Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer zu späten Intervention im Falle der Active Surveillance-Strategie abgewogen werden.

Eine Voraussetzung für diese Behandlungsmethode sollte außerdem sein, dass der Patient jünger als 70 Jahre alt ist beziehungsweise noch eine geschätzte Lebenserwartung von 10 bis 15 Jahre vorweisen kann.¹⁷

Die Kontrolle des Tumors lautet wie folgt: Alle drei Monate muss eine PSA-Bestimmung und eine digital rektale Untersuchung in den ersten zwei Jahren erfolgen. Wenn der PSA-Wert stabil bleibt, ist danach nur mehr eine 6-monatliche Überprüfung erforderlich. Stanzbiopsien sollen alle 12 bis 18 Monate durchgeführt werden. Die Active Surveillance muss verlassen werden, wenn sich die PSA-Verdoppelungszeit unter drei Jahre verkürzt, oder sich bei der Biopsie ein Gleason-Score über 6 zeigt.³⁸

In weiteren Studien werden im Vergleich dazu auch andere Kriterien verwendet:

Roemeling et al.³⁹:

PSA < 15 ng/ml,

PSA-Dichte < 0,2 ng/ml/ccm,

T1c und T2,

Gleason-Score $\leq 3+3$,

max. zwei Stenzen vom Tumor befallen

Meng et al.⁴⁰:

PSA < 10 ng/ml,

T1 und T2a,

Gleason-Score < 7

Hardie et al.⁴¹:

PSA ≤ 20 ng/ml,

T1 und T2,

Gleason-Score ≤ 7

Choo et al.⁴²:

PSA ≤ 15 ng/ml,

T1 und T2,

Gleason ≤ 7

Khatami et al.⁴³:

PSA bis 5,2 ng/ml,

PSA-Dichte von 0,15 ng/ml/ccm,

2,9 mm Tumorausdehnung in der Biopsie

In diversen anderen Leitlinien seit 2006 ist die Active Surveillance immer als Therapieoption bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen angeführt. Beim National Institute of Clinical Excellence in Großbritannien, ist die Active Surveillance sogar die einzige Therapieempfehlung. Die anderen Behandlungsmethoden werden nur als Optionen angegeben.⁴⁴ Die Leitlinie der American Urological Association gibt die Active Surveillance sogar bei Patienten mit mittel- und höhergradigen Risiko als Therapieoption

an.⁴⁵ Die Leitlinien stützen sich in ihren Empfehlungen auf eine Progressionsvorhersage. D'Amico hat eine weit verbreitete Progressionsvorhersage mit den folgenden Kriterien erstellt⁴⁶:

- PSA < 10 ng/ml
- Tumorkategorie T1c und T2a
- Gleason-Score ≤ 6

Es gibt jedoch auch noch andere Progressionsvorhersagen, wie den CAPRA-Score, bei dem den Kriterien Alter, PSA-Wert, Gleason-Score, der lokalen Tumorausdehnung und des prozentualen Tumoranteils in der Biopsie verschiedene Punkte zugeteilt werden.

TABELLE 3

Risikoeinschätzung des PCa nach klinischen und histologischen Kriterien, so genannter CAPRA-Score (Cancer of the Prostate Risk Assessment, e8)

| Variable | Bereich | Punkte |
|----------------------------|------------|--------|
| PSA ng/mL | 2,0–6,0 | 0 |
| | 6,1–10,0 | 1 |
| | 10,1–20,0 | 2 |
| | 20,1–30,0 | 3 |
| | > 30 | 4 |
| Gleason-Score | 1–3 / 1–3 | 0 |
| | 1–3 / 4–5 | 1 |
| | 4–5 / 1–5 | 3 |
| Kategorie des Primärtumors | cT1 / cT2 | 0 |
| | cT3a | 1 |
| positive Biopsien | < 34 % | 0 |
| | ≥ 34 % | 1 |
| Alter | < 50 Jahre | 0 |
| | ≥ 50 Jahre | 1 |

Der CAPRA-Score ordnet dem Alter, dem PSA-Wert, dem Gleason-Grad, der lokalen Tumorausdehnung cT und dem prozentualen Tumoranteil in der Biopsie Punkte zu. Bei 0–2 Punkten ist eine aktive Überwachung möglich, bei 3–4 eine lokale Therapie mit kurativer Zielsetzung und bei 5–6 wird diese kurative Maßnahme durch eine adjuvante Hormontherapie ergänzt. Einen systemischen Androgenentzug erfordern 7–10 Punkte.

Abbildung 4: CAPRA-Score⁴⁷

Diese zwei Progressionsvorhersagen dienen nur als oft verwendete Beispiele. Davon gibt es noch viele mehr, aber alle aufzulisten würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die meisten Studien über die Active Surveillance haben kleine Fallzahlen, kurze Beobachtungszeiten und unterschiedliche Selektionskriterien, jedoch haben alle Studien eine 100%-ige tumorspezifische Überlebensrate gemeinsam.³⁷ Aber es gibt dabei auch eine Ausnahme. Und zwar berichtete Klotz über zwei Todesfälle in seiner Studie.³⁸

Experimentelle Therapien:

Neben den zuvor erwähnten Standardtherapien gibt es auch experimentelle Therapieansätze zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Hierzu gehören derzeit vor allem die Kryotherapie und die high-intensity focused ultrasound-Therapie (HIFU).

Bei der Kryotherapie wird die Prostata durch Kältesonden von transrektal auf -40°C vereist. Dadurch kommt es zum Absterben der Prostatazellen. Diese Methode wird nur für Patienten mit einem low-risk Karzinom empfohlen. Die Einschlusskriterien für diese Therapie sind: ein Prostatavolumen < 40 ml, der PSA-Wert < 20 ng/ml und ein Biopsie-Gleason-Score < 7 .⁴⁸ Erste Studien zeigten schlechtere Ergebnisse im 5-Jahres-Überleben im Vergleich mit der radikalen Prostatektomie, wobei hierzu die Langzeitergebnisse noch ausstehen.

Bei der HIFU-Therapie wird das Gewebe der Prostata auf ca. 65°C erhitzt und somit zerstört. Bei dieser Methode können jedoch nur 10g der Prostata in einer Stunde behandelt werden, was bedeutet dass es ein sehr zeitaufwändiger Therapieansatz ist.⁴⁸ Da es noch sehr schlecht erforscht ist und keine kontrollierten Studien dazu vorliegen, kann diese Therapie noch nicht empfohlen werden.¹⁷

1.2.6.2 Palliative Therapie

Androgendeprivation:

Das Wachstum und die Funktion der Prostatazellen sind von Androgenen mit ihrem Hauptvertreter, dem Testosteron, abhängig. Zum größten Teil werden diese in den

Hoden gebildet. Durch die Androgene wird auch das Wachstum der bösartigen Zellen der Prostata gefördert. Es gibt zwei Therapieansätze der Hormontherapie: entweder durch Absenken der Androgenproduktion oder durch Hemmung der Androgenwirkung. Die Hormontherapie gehört zu den palliativen Therapieansätzen des Prostatakarzinoms und wird daher bei fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt. Sie verzögert den Fortschritt der Erkrankung, verhindert schwere Komplikationen und lindert die Beschwerden.

Es gibt mehrere verschiedene Arten der Hormontherapie, die nun im Folgenden beschrieben werden.⁴⁹

Bilaterale Orchiektomie:

Man versteht darunter die chirurgische Kastration des Patienten. Es ist die älteste und einfachste Form der Hormontherapie. Sie wird aktuell noch vereinzelt als suprakapsuläre Orchiektomie angewandt. Dabei wird das Androgen-produzierende Gewebe ausgeschält und die Hodenhüllen belassen. Durch diesen Eingriff sinkt der Testosteron-Spiegel im Blut auf unter 50 ng/dl. Wie bei jedem Eingriff gibt es dabei Vor- und Nachteile. Die geringen Kosten und der geringe zeitliche Aufwand des Eingriffs mit dauerhafter Senkung der Androgene stehen den Komplikationen des chirurgischen Eingriffs und der größeren psychischen Belastung der Patienten positiv gegenüber. Es handelt sich hierbei allerdings um einen irreversiblen Eingriff. Wesentlich ist, dass die Patienten über die üblichen Nebenwirkungen der Hormonsenkung ausreichend informiert werden.⁴⁹

Folgende Nebenwirkungen können auftreten: Hitzewallungen, Libidoverlust, Erektionsstörungen, Schmerzen und Vergrößerung der Brustdrüsen, Gewichtszunahme, Anämie und Osteoporose.⁴⁹

LH-RH-Analoga:

Zu den typischen Substanzen bei dieser Therapieform zählen: Busereline, Gosereline, Leuproreline, Triptoreline.⁴⁸ LH-RH-Analoga sind Medikamente, die unter der Haut entweder in Form von Flüssigkeit oder in Form von Stäbchen als Depot angelegt werden. Sie wirken gleich wie das normale LH-RH. Am Beginn der Therapie kommt es in den ersten sieben Tagen zu einem Androgen-Anstieg, weil das LH aus der Hypophyse freigesetzt wird. Die Folgen der dauerhaften Stimulation der Hypo-

physe sind die Abnahme der Anzahl der LH-RH-Rezeptoren und somit ein LH-Abfall nach zwei bis vier Wochen unter das Kastrationsniveau. Man bezeichnet diese Therapie auch als medikamentöse Kastration. Derzeit gilt diese LH-RH-Analoga-Therapie als Standard in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Es wirkt gleich wie die bilaterale Orchiectomie, jedoch ohne die Irreversibilität und ohne die psychische Belastung für die Patienten. Die Nebenwirkungen kommen in ähnlicher Weise wie bei der bilateralen Orchiectomie vor.⁴⁹

LH-RH-Antagonisten:

Die meist verwendeten Substanzen dabei sind Abarelix und Degarelix.⁴⁸ Diese Medikamente sind Antagonisten des natürlichen LH-RH und blockieren somit die Rezeptoren der Hypophyse. Der Vorteil dieser Therapie liegt darin, dass es zu keinem Anstieg des LH in der ersten Woche kommt und ein schnellerer Abfall des Androgenspiegels unter das Kastrationsniveau auftritt. Allerdings muss auf die relativ häufig vorkommenden Allergien und die fehlenden Langzeitergebnisse hingewiesen werden. Die übrigen Nebenwirkungen entsprechen denen der LH-RH-Analoga und der bilateralen Orchiectomie.⁴⁹

Östrogene:

Diethylstilboestrol (DES) ist das am häufigsten verwendete Östrogen in der Therapie des Prostatakarzinoms.⁴⁸ Man kann diese Wirkstoffe entweder oral oder intramuskulär als Depot verabreichen. Die Östrogene waren die erste standardisierte medikamentöse Therapieart des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Man ist in den letzten Jahren, wegen der Nebenwirkungen jedoch wieder von dieser Therapie abgekommen. Es kam oft zu kardiovaskulären Problemen und zur Verweiblichung der Patienten.⁵⁰ Bei der Effizienz der Therapieform muss erwähnt werden, dass sie keinerlei Überlebensvorteil im Vergleich mit den anderen Therapien (Orchiectomie, LH-RH-Analoga oder Antiandrogene) bringt. Einzig bei einem schmerzhaften Progress unter Androgendeprivation haben Studien gezeigt, dass es mit einer intravenösen Infusion von Östrogenen zu einer Schmerzreduktion und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.⁵⁰

Hormonblockade durch Antiandrogene:

Alle Antiandrogene wirken durch die Blockade der Rezeptoren an den Zielzellen und verhindern somit die Wirkung der Androgene. Man unterscheidet zwischen steroidal- und nicht-steroidalen Antiandrogenen.⁴⁹

Steroidale Antiandrogene: Die dabei am häufigsten verwendeten Wirksubstanzen sind Cyproteronacetat, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat.⁴⁸ Diese Medikamente werden vor allem am Beginn der LH-RH-Therapie als Kombination angewandt aufgrund des anfänglichen Androgenanstiegs. Außer der Blockade an den Zielrezeptoren wirken sie auch an der Hypophyse und hemmen dort die LH-Freisetzung. Der Androgenspiegel sinkt rasch auf ein Viertel ab, bleibt aber über dem Kastrationsniveau. Bei den Nebenwirkungen treten häufig erektile Dysfunktion und Libidoverlust auf. Seltener tritt die Gynäkomastie auf. Die übrigen unerwünschten Begleiterscheinungen ähneln sich jenen der anderen Therapien.⁴⁹

Nicht-steroidale Antiandrogene: Nilutamide, Flutamide und Bicalutamide sind hierbei die meist verwendeten Wirksubstanzen.⁴⁸ Durch diese wird die Wirkung der Androgene gehemmt. Vor allem ist der Hypothalamus betroffen, der die Aufgabe hat, dass weniger LH ausgeschüttet wird und somit weniger Androgene produziert werden. Der Androgenspiegel kann eventuell dadurch ein wenig steigen, meistens bleibt er jedoch gleich. Bei den Nebenwirkungen unterscheidet sich diese Therapie stark von den anderen. Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Knochenabbau und verringerte körperliche Leistungsfähigkeit treten sehr selten auf. Was hingegen vorkommen kann sind Schmerzen und die Vergrößerung der Brustdrüsen. Die nicht-steroidalen Antiandrogene werden als Monotherapie, als Kombinationstherapie bei maximaler Androgenblockade und als Begleitmedikament zum Beginn einer LH-RH-Analoga-Therapie eingesetzt.⁴⁹

Maximale Androgenblockade:

Bei dieser Therapieform wird nicht nur die Androgenproduktion in den Hoden, sondern auch die Wirkung der anderen Androgenen blockiert. Meist ist es eine Kombination aus einem LH-RH-Analogen und einem nicht-steroidalen Antiandrogen.⁴⁹ Im Vergleich zu einer Monotherapie zeigt die PCTCG-Metaanalyse einen nicht-signifikanten 2%-igen Überlebensvorteil im 5-Jahres-Überleben bei metastasierten

Patienten.⁵¹ Zusätzlich kommt es häufiger zu Nebenwirkungen als bei einer Monotherapie. Aufgrund der nicht-Signifikanz im Überlebensvorteil, den vermehrten Nebenwirkungen und der entstehenden Mehrkosten wird die Maximale Androgenblockade in beinahe allen Leitlinien nicht als primäre Therapieoption empfohlen.¹⁷

Intermittierende Androgendeprivation:

Bei dieser relativ neuen Behandlungsmethode handelt es sich um eine immer wieder unterbrechende Hormonbehandlung. Bei den bisherigen Pilotstudien kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität ohne negative Effekte auf die Überlebensrate. Jedoch ist dieses Thema noch nicht ausreichend erforscht.⁵²

Watchful Waiting:

Diese Strategie kann bei asymptomatischen Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom angewandt werden. Sie wird auch als „Wait and see Strategie“ oder als „kontrolliertes Zuwarten“ bezeichnet. Es geht dabei nicht darum einfach nichts zu tun, sondern unter Ausbleiben einer sofortigen Behandlung den Patienten engmaschig zu kontrollieren. Seit 2009 ist diese Strategieform erstmals als Behandlungsstrategie in den S3-Leitlinien zu finden.¹⁷

Es gibt mehrere Einschlussfaktoren für das Watchful Waiting. Gemäß der Leitlinie sollte kein Patient, der eine Lebenserwartung von über 10 Jahren hat diese Behandlung bekommen. Hier benötigt man nicht die durchschnittliche Lebenserwartung des Menschen, sondern sein biologisches Alter. Dieses ist natürlich auch von den Komorbiditäten des Patienten abhängig. Im Grunde kann man festhalten, je höher das biologische Alter des Patienten ist, desto weniger belastbar ist er und desto mehr würde es seine Lebensqualität einschränken, wenn er eine der aktuellen kurativen Therapien erhalten würde.

Der große Unterschied zur Active Surveillance Strategie besteht darin, dass bei Fortschreiten der Erkrankung, keine kurative, sondern eine palliative Therapie gestartet wird. Meist sind auftretende Symptome oder Schmerzen Anzeichen für einen bereits fortschreitenden Tumor.⁵³

Therapie des metastasierten Prostatakarzinom

Wenn während der Hormontherapie eines Prostatakarzinoms der PSA-Wert stetig ansteigt (PSA-Verdoppelungszeit unter drei Monaten), oder es zu tumorbedingten Schmerzen kommt, sollte man mit einer chemotherapeutischen Behandlung beginnen. Diese Tumoren bezeichnete man früher als hormonrefraktäre Karzinome, mittlerweile jedoch sollte man nur mehr den Terminus kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) verwenden. Die Ansprechrate für eine androgene Therapie liegt bei ca. 60–80%. In den anderen Fällen ist es prognostisch günstiger die Hormonbehandlung während der Chemotherapie fortzusetzen. Bei weiter fortgeschrittenen CRPC kann man ohne Verschlechterung der Überlebenszeit die androgene Therapie absetzen.⁵⁴

Chemotherapie:

Für die Chemotherapie des Prostatakarzinoms wird eine dreiwöchige Gabe der Kombination aus Docetaxel und Prednisolon empfohlen. Außerdem sind noch die Substanzen Mitoxantron und Estramustin zugelassen.¹⁷ Jedoch ist Erstere die wirksamste Behandlungsoption und bringt laut Studien eine Lebensverlängerung von drei Monaten im Vergleich zur Mitoxantron. Vor allem Patienten ohne viszerale Metastasen, einem guten PSA-Ansprechen und nicht vorhandenem Tumorschmerz profitieren von dieser Kombinationstherapie.⁵⁴

Berechnet vom ersten PSA-Anstieg liegt bei retrospektiven Studien die Überlebensrate bei Patienten unter Hormontherapie mit sichtbaren Knochenmetastasen bei 40 und bei Patienten ohne sichtbare Knochenmetastasen bei 68 Monaten. Bei Studien mit untersuchter Überlebensrate von Patienten unter Chemotherapie werden nur 12-18 Monate erreicht. Dies liegt mitunter daran, dass man erst später, also in schlechteren Stadien, mit der Chemotherapie anfängt.⁵⁴

Die Chemotherapie dient hauptsächlich zur Symptomlinderung und bringt nur relativ wenig Überlebensvorteil. Daher muss die Indikation bei asymptomatischen Patienten sorgfältig gestellt werden. Es gibt nämlich zahlreiche Nebenwirkungen, die man natürlich nicht unnötig zuführen will.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen¹⁷:

- Übelkeit/Erbrechen

- Allergie
- Neutropenie/Infektionen
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Diarrhö
- Mukositis
- Ödeme
- Neuropathie
- Paravasat
- Onychodystrophie und Onycholyse
- Alopezie

Zweitlinien-Chemotherapie:

Weiters gibt es eine Therapie mit einem Second-line-Chemotherapeutikum. Hier wird hauptsächlich die Substanz Cabazitaxel während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel verabreicht.⁵⁴ Bei einer Studie von de Bono et al.⁵⁵ konnte eine Lebensverlängerung von 15,1 Monaten gegenüber 12,7 Monaten unter Chemotherapie mit Mitoxantron nachgewiesen werden.

Therapie von Knochenmetastasen:

Da es bei 30-50% der Patienten zu ossären Frakturen aufgrund von Skelettmetastasen kommt nimmt diese Therapie einen hohen Stellenwert ein. Neben der Bestrahlung des Skeletts können zusätzlich zur Schmerztherapie entweder ein Bisphosphonat (in erster Linie Zoledronsäure) oder ein RANK-Ligand-Inhibitor (Denosumab) gegeben werden.⁵⁴

- Zoledronsäure:

In einer Studie von Saad et al. konnte bei einer Gabe von diesem Bisphosphonat eine Reduktion der Knochenkomplikationen festgestellt werden. Durch die Verabreichung der Zoledronsäure kam es nur in 33% der Fälle zu Komplikationen. Im Vergleich dazu traten sie bei 44% in einer kontrollierten Placebogruppe auf.⁵⁶

- Denosumab:

Diese relativ neue Substanz ist ein monoklonaler Antikörper, der die Osteoklasten hemmt. Eine verfasste doppel-blind Studie von Fazazi et al. zeigte ein mittleres Auftreten von Skelettkomplikationen nach 20,7 Monaten bei einer Gabe von Denosumab und nach 17,1 Monaten bei Zoledronsäure. Die Nebenwirkungen, vor allem die Kieferosteonekrose waren in beiden Gruppen vergleichbar.⁵⁷

- Radionuklide:

Zur Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen können auch die Radionuklide Strontium-89 und Samarium-153 verwendet werden. Diese beiden sind zumindest am besten untersucht. Weitere Nuklide sind Rhenium-188, Zinn-117¹⁷ und Radium-223⁵⁴, jedoch gibt es von diesen noch keine Phase-3 Studien. In einer Studie, in der Strontium-89 und Samarium-153 gegen ein Placebo verglichen wurde, konnte festgestellt werden, dass es in 60-80% zu einer Schmerzlinderung kam, die zwei bis vier Monate anhielt. Außerdem wurden im Vergleich zur Placebo-Gruppe weniger neue Schmerzherde angegeben.⁵⁸ Die Typischen Nebenwirkungen sind eine Myelotoxizität mit einer Panzytopenie.⁵⁴ Außerdem tritt die Schmerzentlastung bei Strontium-89 erst nach zwei bis drei und bei Samarium-153 schon nach ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn ein. Jedoch wurden bei Strontium-89 weniger neue Schmerzherde als bei Samarium-153 beschrieben.⁵⁸

Neue Therapieoptionen:

Eine neue Substanz in der Behandlung des CRPC ist Abirateron, welches ein Cytochrom P-17-Hemmer und somit ein Hemmer der Testosteron-Biosynthese ist.⁵⁴ In einer Arbeit von de Bono et al. konnte bei Patienten nach einer Docetaxel-Chemotherapie eine Lebensverlängerung von 14,8 Monaten bei Gabe von Abirateron gegenüber einer von 10,9 bei Placebogabe nachgewiesen werden. Beide Gruppen erhielten eine Kombination mit Prednisolon. Außerdem konnten in dieser Studie folgende Nebenwirkungen festgestellt werden: Ödembildung, Hypertension und Hypokaliämie.⁵⁹

Eine weitere neue Therapieform des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist die Substanz Sipuleucel-T. Hierbei werden Patientenzellen mit PAP-Proteinen inkubiert und wieder zurück transfundiert. In einer Studie von Kantoff et al. wurde Sipuleucel-T

mit einem Placebo verglichen. Die Sipuleucel-T-Gruppe hatte eine mittlere Überlebenszeit von 25,8 Monaten gegen 21,7 Monaten in der Placebo-Gruppe. In der Drei-Jahres-Überlebensrate konnte die Sipuleucel-T-Gruppe 31,7% vorweisen, wobei die Placebo-Gruppe nur auf 23% kam.⁶⁰ Nachteile der Behandlung sind jedoch die hohen Kosten und fehlende Vergleichsstudien mit der Standardtherapie mit Docetaxel.⁵⁴

1.2.6.3 Therapie des biochemischen Rezidivs

Zur Diagnostik eines Rezidivs veranlasst man einen PSA-Test. Wenn der PSA-Wert bei Patienten nach radikaler Prostatektomie um $> 0,2$ ng/ml und bei jenen nach einer primären Strahlentherapie um 2 ng/ml ansteigt, spricht man von einem biochemischen Rezidiv. Dieses kann entweder ein Lokalrezidiv oder eine Metastase sein. Eine Untersuchung dahingehend macht jedoch nur Sinn, wenn der Patient überhaupt für eine Rezidivtherapie in Frage kommt. Eventuell bestehen zudem ein zu hohes Komplikationsrisiko, gehen zu gravierende Begleiterkrankungen einher, oder sie wird vom Patienten sogar abgelehnt. Eine Biopsie zur Sicherung des Lokalrezidivs wird nur nach einer Strahlentherapie empfohlen. Wenn die Rezidivtherapie in Frage kommt, sollte zwischen einem lokalen und einem systemischen Rezidiv unterschieden werden. Dafür sollten die PSA-Verdoppelungszeit, die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und der Gleason-Score herangezogen werden.

Bei asymptomatischen Patienten mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml sollte keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.¹⁷

Zur Therapie des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie empfiehlt sich entweder das Watchfull Waiting, oder eine Salvagestrahlentherapie. Mit der Salvagestrahlentherapie wird mit 66 Gy lokal bestrahlt und es sollte so früh wie möglich damit begonnen werden. Am besten schon bei einem PSA-Wert von $< 0,5$ ng/ml. Bei einem Stadium von pN0 sollten die Lymphabflüsse nicht mitbestrahlt werden.

Bei einem Lokalrezidiv nach einer Strahlentherapie oder Brachytherapie kann eine Salvageprostatektomie durchgeführt werden. Wie schon erwähnt muss vor dieser Operation eine bioptische Sicherung des Lokalrezidivs durchgeführt werden. Auf-

grund der schwierigen Bedingungen bei der Operation, durch das zuvor bestrahlte Gewebe, solle die Salvageprostatektomie nur von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Nebenwirkungen dabei, vor allem die Kontinenz und die Potenz, sind schlechter als bei einer primären Operation.¹⁷

2 Material und Methoden

Im Zeitraum von 1.1.2006 bis 19.1.2012 wurde an der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz bei 728 Patienten eine radikale Prostatektomie als Therapie des Prostatakarzinoms durchgeführt. Es wurde in einer retrospektiven Studie unter Verwendung der Prostatakarzinomdatenbank der Universitätsklinik für Urologie untersucht, ob und bei wie vielen Patienten eine Therapie mit Active Surveillance möglich gewesen wäre. Dadurch hätten sich die Patienten eine Operation ersparen können. Außerdem wurde festgestellt, ob diese Therapieform tatsächlich ein gutes Modell und damit eine gute Alternative zur radikalen Prostatektomie darstellt. Von den 728 Patienten, die diese Operation erhalten haben, mussten 17 Patienten ausgeschlossen werden, da entweder die Daten zur Anzahl der positiven Zylinder, oder des Gleason-Score nicht vollständig vorhanden waren. Anfangs wurden die Einschlusskriterien für eine Therapie mit Active Surveillance festgelegt.

Dabei handelte es sich um folgende:

- Ein PSA-Wert ≤ 10
- Der gesamt Gleason-Score ist ≤ 6 ; zusätzlich müssen die einzelnen Grade < 4 sein
- Die klinische Tastuntersuchung muss ein T1c oder ein T2a ergeben haben
- Die Anzahl der positiven Biopsiezylinder müssen ≤ 2 sein

Das Blut für den PSA-Test wurde routinemäßig abgenommen und im Labor des LKH Graz mit dem Roche PSA Immunoassay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt. Die Prostatastanzbiopsie wurde in 6 - 28 fach Biopsien mit streng lateral geführter Punktion von niedergelassenen oder hospitären Fachärzten/Fachärztinnen für Urologie durchgeführt. Die Biopsien wurden entweder von Pathologen der Universitätsklinik für Pathologie im LKH Graz, oder von externen Pathologen/Pathologinnen untersucht. Das OP-Präparat, welches aus Prostata, Samenblasen und pelvinen Lymphknoten besteht, wurde nur von den Pathologen/Pathologinnen der Universi-

tätsklinik für Pathologie, LKH Graz beurteilt. Die DRU wurde von den Ärzten/Ärztinnen der Universitätsklinik für Urologie im LKH Graz durchgeführt und somit das klinische Stadium ermittelt.

Ein Tumor günstiger Prognose wurde folgendermaßen definiert:

- Gleason-Score ≤ 6
- ein pathologisches Tumorstaging von höchstens pT2

Diese beiden Parameter haben sich als klinisch relevant in Bezug auf die Prognose des Prostatakarzinoms erwiesen.¹⁷ In einer weiteren Studie von Hull et al. konnten auch noch die Parameter negativer R-Status, das bedeutet, dass kein Residualtumor vorhanden ist, eine negative extrakapsuläre Ausbreitung, eine nicht vorhandene Samenblaseninvasion und ein negativer Lymphknotenstatus eine Signifikanz aufweisen.⁶¹ Es wurde jedoch auf diese Parameter aufgrund fehlender Daten verzichtet.

2.1 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS berechnet. Die Receiver operating characteristic Kurve (ROC) konnte verwendet werden, um die area under the curve zu bestimmen. Weiters wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse nach Pearson für die Parameter Alter, PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie, Anzahl der positiven Biopsiezylinder, klinisches Stadium, Erst- oder Rebiopsie und der PSA-Ratio durchgeführt. Zudem wurde noch eine multivariate Regressionsanalyse mit denselben Parametern berechnet. Bei beiden Tests wurde die Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant erachtet. Anschließend wurde getestet, ob eine Veränderung bestimmter Parameter eine Verbesserung des Active Surveillance Konzepts zur Folge hat. Dazu wurden mehrere Modelle erstellt. Unter anderem wurde nur der Gleason-Score der Biopsie als Parameter herangezogen. Außerdem wurde der PSA-Wert auf ≤ 15 erhöht und auf ≤ 5 erniedrigt, wobei bei beiden Tests die restlichen Parameter gleich blieben. Am Ende wurde noch untersucht, in welcher Form sich die Zahlen ändern, wenn man beim klinischen Stadium, anstatt T1c und T2a, nur T1c heranzieht. Wieder wurden die restlichen Parameter belassen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 61,51 Jahren, der Mittelwert des PSA-Wertes bei 8,13 ng/ml, der der PSA-Ratio bei 13,00, beim BMI 27,20 und bei den positiven Stanzzyllindern bei 3,63.

Im Folgenden werden die Anzahl sowie der %-Anteil der verschiedenen Werte der interessantesten Parameter mittels Tabellen aufgelistet.

Tabelle 2: Biopsie Gleason-Score

| Biopsie Gleason-Score | Patientenanzahl n=695 | % |
|------------------------------|----------------------------------|----------|
| 2 | 1 | 0,14 |
| 3 | 3 | 0,43 |
| 4 | 12 | 1,72 |
| 5 | 23 | 3,31 |
| 6 | 461 | 66,33 |
| 7 | 139 | 20,00 |
| 8 | 39 | 5,61 |
| 9 | 12 | 1,72 |
| 10 | 5 | 0,72 |

Tabelle 3: klinischer Tastbefund

| Klinischer Tastbefund | Patientenanzahl n=682 | % |
|------------------------------|----------------------------------|----------|
| T1c | 479 | 70,23 |
| T2a | 81 | 11,88 |
| T2b | 93 | 13,64 |
| T2c | 26 | 3,81 |
| T3a | 3 | 0,44 |

Tabelle 4: Gleason-Score bei radikaler Prostatektomie

| Gleason-Score RPE | Patientenanzahl n=708 | % |
|--------------------------|----------------------------------|----------|
| 4 | 8 | 1,13 |
| 5 | 5 | 0,71 |
| 6 | 263 | 37,15 |
| 7 | 349 | 49,29 |
| 8 | 54 | 7,63 |
| 9 | 27 | 3,81 |
| 10 | 2 | 0,28 |

Tabelle 5: Tumorstadium bei radikaler Prostatektomie

| Tumorstadium | Patientenanzahl n=719 | % |
|---------------------|----------------------------------|----------|
| pT2a | 39 | 5,42 |
| pT2b | 15 | 2,09 |
| pT2c | 503 | 69,96 |
| pT3a | 106 | 14,74 |
| pT3b | 56 | 7,79 |

Ausgehend von den 711 Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhalten haben und bei denen die Daten komplett vorhanden waren, wären 193 (27,1%) Patienten für die Therapie der Active Surveillance in Frage gekommen. 518 (72,9%) haben die Kriterien dafür nicht erfüllt.

Es wurde überprüft, wie viele Patienten tatsächlich einen Tumor günstiger Prognose im Operationspräparat vorweisen konnten.

Zum einen war bei 693 Patienten ein Gleason-Score im Operationsbefund vorhanden. Davon hätten 191 die Active Surveillance-Kriterien erfüllt. Von diesen 191 Patienten, wie Tabelle 6 zeigt, hatten 4 (2,1%) einen Gleason-Score von 4, 3 Patienten (1,6%) einen Gleason-Score von 5, 118 (61,8%) einen von 6, 62 (32,5%) einen von 7 und je 2 (zu je 1%) einen Gleason-Score von 8 bzw. 9. Das bedeutet, dass 125 Pati-

enten von diesen 191 (65,5%), die die Active Surveillance-Kriterien erfüllten, hatten tatsächlich einen Tumor mit einem Gleason-Score ≤ 6 .

Tabelle 6: Gleason-Score mit AS

| Gleason Score | Patientenanzahl n=191 | % |
|----------------------|----------------------------------|----------|
| 4 | 4 | 2,1 |
| 5 | 3 | 1,6 |
| 6 | 118 | 61,8 |
| 7 | 62 | 32,5 |
| 8 | 2 | 1 |
| 9 | 2 | 1 |

Zum anderen, wie in der folgenden Tabelle veranschaulicht wird, erfüllten 502 Patienten die Active Surveillance-Kriterien nicht. Von diesen hatten drei Patienten (0,6%) einen Gleason-Score von 4, ein Patient (0,2%) einen von 5, 141 (28,1%) einen von 6, 279 (55,6%) einen von 7, 52 (10,4%) einen von 8, 24 (4,8%) einen von 9 und zwei Patienten (0,4%) einen Gleason-Score von 10. Es hatten also 145 von den 502 Patienten (28,9%), die die Active Surveillance-Kriterien nicht erfüllten, im Operationspräparat trotzdem einen Gleason-Score ≤ 6 .

Tabelle 7: Gleason-Score ohne AS

| Gleason Score | Patientenanzahl n=502 | % |
|----------------------|----------------------------------|----------|
| 4 | 3 | 0,6 |
| 5 | 1 | 0,2 |
| 6 | 141 | 28,1 |
| 7 | 279 | 55,6 |
| 8 | 52 | 10,4 |
| 9 | 24 | 4,8 |
| 10 | 2 | 0,4 |

Danach wurde überprüft wie viele Patienten einen organbegrenzten Tumor (höchstens pT2) im Operationspräparat vorweisen konnten und bei wie vielen bereits der Tumor organüberschreitend (ab pT3) war. Von 706 Patienten waren die Daten der Tumorbegrenzung vorhanden. Davon erfüllten 193 die Active Surveillance-Kriterien. Nur 15 (7,8%) wiesen einen organüberschreitenden und 178 (92,2%) einen organbegrenzten Tumor auf. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den übrigen 513 Patienten, die die Active Surveillance-Kriterien nicht erfüllten, dass 144 (28,1%) einen organüberschreitenden und 369 (71,9%) einen organbegrenzten Tumor vorweisen konnten.

Der nächste Schritt bestand in der Überprüfung, wie viele Patienten wirklich an einem Tumor günstiger Prognose erkrankten. Bei 693 Patienten waren die Daten vollständig vorhanden. Davon erfüllten 191 Patienten (27,6%) die Active Surveillance-Kriterien. Von diesen Patienten hatten 120 (62,8%) einen Tumor mit einer günstigen und 71 (37,2%) einen mit einer ungünstigen Prognose. Die übrigen 502 Patienten (72,4%), die die Kriterien nicht erfüllen konnten, hatten 141 (28,1%) einen Tumor günstiger und 361 (71,9%) einen Tumor ungünstiger Prognose.

Tabelle 8: Vergleich AS-Kriterien mit Tumor günstiger Prognose

| | | | Tumor günstiger Prognose | | Total |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| Erfüllte AS-Kriterien | nein | Anzahl | 361 | 141 | 502 |
| | | % von erfüllte AS-Kriterien | 71,9% | 28,1% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 83,8% | 54% | 72,6% |
| | ja | Anzahl | 71 | 120 | 191 |
| | | % von erfüllte AS-Kriterien | 37,2% | 62,8% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 16,2% | 46% | 27,4% |
| Total | Anzahl | 437 | 261 | 693 | |
| | % von erfüllte AS-Kriterien | 62,6% | 37,4% | 100,0% | |
| | % von Tumor günstiger Prognose | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

3.2 Spezielle Ergebnisse

3.2.1 Korrelation nach Pearson

Bei der univariaten logistischen Regressionsanalyse wurde untersucht, ob und wie stark die präoperativen Parameter im Einzelnen mit dem Tumor günstiger Prognose korrelieren.

Tabelle 9: Korrelation nach Pearson

| Faktoren | Korrelationskoeffizient (r) | p |
|--------------------------|-----------------------------|--------|
| Alter | -,142 | ≤ 0,01 |
| PSA-Wert | -,159 | ≤ 0,01 |
| PSA-Ratio | ,244 | ≤ 0,01 |
| Biopsie Gleason-Score | ,421 | ≤ 0,01 |
| Anzahl pos. Zylinder | -,243 | ≤ 0,01 |
| Klinisches Stadium < T2a | ,091 | ,015 |
| Erst- oder Rebiopsie | -,023 | ,540 |

Anhand der Tabelle 9 kann man sehen, dass ein günstiges Tumorstadium mit dem Alter, dem PSA-Wert, dem Biopsie Gleason-Score, der Anzahl positiver Zylinder, dem günstigen klinischen Stadium und der PSA-Ratio signifikant korreliert ($\leq 0,05$). Keine Korrelation besteht bei Erst- oder Rebiopsie.

3.2.2 Multivariate Analyse

Bei dieser Methode wurden alle präoperativen Parameter zugleich untersucht und auf ihre Signifikanz sowie Aussagekraft auf das Tumorstadium mit einer günstigen Prognose analysiert.

Tabelle 10: Multivariate Analyse

| Parameter | Wald | Exp(B) | p |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| Alter | 14,537 | ,944 | ≤ 0,01 |
| PSA-Wert | 4,888 | ,952 | ,027 |
| PSA-Ratio | 21,450 | 1,072 | ≤ 0,01 |
| Biopsie Gleason-Score | 54,436 | 16,994 | ≤ 0,01 |
| Anzahl pos. Zylinder | 12,411 | ,854 | ≤ 0,01 |
| Klinisches Stadium < T2a | ,988 | 1,283 | ,320 |
| Erst- od. Rebiopsie | ,192 | 1,102 | ,661 |

Die multivariate Analyse ergab, wie in Tabelle 10 verdeutlicht wird, dass der Biopsie Gleason-Score am meisten Aussagekraft besitzt. An zweiter Stelle liegt die PSA-Ratio, anschließend das Alter, danach die Anzahl an positiven Zylindern und letztlich erst der PSA-Wert. Nicht signifikant bei dieser Analyse waren die Parameter günstiges klinisches Stadium und Erst- oder Rebiopsie.

Es folgt eine Tabelle zur Veranschaulichung der Mittelwerte der verschiedenen Parameter. Sie wurden in zwei Gruppen, und zwar in eine mit Tumor günstiger Prognose und eine mit Tumor ungünstiger Prognose, aufgeteilt. Außerdem wird die Signifikanz des Mittelwertvergleichs dargestellt.

Tabelle 11: Mittelwerte und Signifikanz des Mittelwertvergleichs

| Tumor-Prognose | | Alter | PSA | PSA-Ratio | Anzahl pos. Zylinder | Zylinder ges. | BMI |
|----------------|----------------------------|--------|--------|-----------|----------------------|---------------|---------|
| ungünstig | Mittelwert | 62,26 | 9,146 | 11,63 | 4,21 | 12,29 | 27,2139 |
| | Anzahl n= | 446 | 446 | 430 | 423 | 426 | 440 |
| günstig | Mittelwert | 60,32 | 6,418 | 15,29 | 2,69 | 12,80 | 27,1865 |
| | Anzahl n= | 268 | 266 | 258 | 258 | 261 | 266 |
| Total | Mittelwert | 61,53 | 8,127 | 13,00 | 3,63 | 12,48 | 27,2036 |
| | P des Mittelwertvergleichs | ≤ 0,01 | ≤ 0,01 | ≤ 0,01 | ≤ 0,01 | 0,303 | 0,913 |
| | Anzahl n= | 714 | 712 | 688 | 681 | 687 | 706 |

Das bedeutet, dass der Mittelwert des Alters für Patienten mit einem Tumor ungünstiger Prognose bei 62,26 (446 Patienten) und bei denen mit Tumor günstiger Prognose bei 60,32 (268 Patienten) liegt. Daraus kann man schließen, dass Patienten mit einem Tumor ungünstiger Prognose ein statistisch höheres Alter aufweisen.

Bei dem PSA-Wert liegt der Mittelwert bei Tumoren ungünstiger Prognose bei 9,146 (446 Patienten) und bei Tumoren günstiger Prognose bei 6,418 (266 Patienten). Das heißt, je niedriger der PSA-Wert, umso häufiger handelt es sich um einen Tumor günstiger Prognose.

Bei der PSA-Ratio ist es ganz ähnlich. Bei den Tumoren mit einer ungünstigen Prognose liegt der Mittelwert der PSA-Ratio bei 11,63 (430 Patienten) und bei Tumoren mit günstiger Prognose bei 15,29 (258 Patienten).

Als nächstes ist die Anzahl der positiven Zylinder an der Reihe. Bei Tumoren ungünstiger Prognose ist der Mittelwert an positiven Zylindern 4,21 (430 Patienten), bei Tumoren mit günstiger Prognose 2,69 (258 Patienten). Daraus lässt sich schließen, dass je weniger Zylinder bei einer Stanze befallen sind, desto häufiger handelt es sich um einen Tumor günstiger Prognose.

Bei den nächsten beiden Parametern kann man keine Aussage in Bezug auf Mittelwert und Anzahl treffen, da die Werte nicht signifikant sind.

Die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs zeigten, wie in Tabelle 10 zu sehen ist, dass die Parameter Alter, PSA-Wert, PSA-Ratio und Anzahl positiver Zylinder eine Signifikanz von $\leq 0,01$ vorweisen können. Bei den nicht aussagekräftigen Parametern wie Gesamtzylinderanzahl liegt die Signifikanz bei 0,303 und beim BMI gar bei 0,913. Somit sind diese Parameter als nicht signifikant anzusehen.

3.2.3 Verschiedene Modelle

In weiterer Folge wurden die ursprünglichen AS-Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8, S. 44) verändert, um die Ergebnisse eventuell zu optimieren.

Da der Biopsie Gleason-Score bei allen Analysen als aussagekräftigster Faktor hervorkam, wurde als erstes getestet, wie sich die Daten ändern, wenn man nur den

Biopsie Gleason-Score als einziges Active Surveillance-Kriterium herannimmt. Insgesamt waren Daten von 690 Patienten vorhanden. Davon hatten 500 (72,5%) einen Gleason-Score ≤ 6 und 190 (27,5%) einen > 6 . Von den 500 Patienten mit dem Gleason-Score ≤ 6 hatten 252 (50,4%) einen Tumor günstiger und 248 (49,6%) einen Tumor mit ungünstiger Prognose. Von den 190 Patienten mit einem Gleason-Score > 6 tatsächlich 181 (95,3%) einen Tumor mit ungünstiger und nur 9 (4,7%) einen mit günstiger Prognose.

Tabelle 12: Modell nur Gleason-Score ≤ 6

| | | | Tumor günstiger Prognose | | Total |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| Gleason-Score ≤ 6 | nein | Anzahl | 181 | 9 | 190 |
| | | % von Gleason-Score ≤ 6 | 95,3% | 4,7% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 42,2% | 3,4% | 27,5% |
| | ja | Anzahl | 248 | 252 | 500 |
| | | % von Gleason-Score ≤ 6 | 49,6% | 50,4% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 57,8% | 96,6% | 72,5% |
| Total | Anzahl | 429 | 261 | 690 | |
| | % von Gleason-Score ≤ 6 | 62,2% | 37,8% | 100,0% | |
| | % von Tumor günstiger Prognose | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Danach wurde ein Modell ausprobiert, bei dem das PSA-Limit auf ≤ 15 erhöht wurde (siehe Tabelle 13). Alle anderen Parameter der Einschlusskriterien für die Active Surveillance wurden belassen. Von 693 Patienten waren alle erforderlichen Daten vorhanden. Davon hatten 216 (31,2%) die Kriterien für die Active Surveillance erfüllt und 477 (68,8%) nicht erfüllt. Von den 216 Patienten hatten 130 (60,2%) einen Tumor günstiger und 86 (39,8%) einen Tumor mit ungünstiger Prognose. Von den übrigen Patienten ohne die erfüllten Einschlusskriterien hatten 346 (72,5%) einen Tumor mit ungünstiger und 131 (27,5%) einen Tumor mit günstiger Prognose.

Tabelle 13: Modell PSA ≤ 15

| | | | Tumor günstiger Prognose | | Total |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| PSA ≤ 15 | nein | Anzahl | 351 | 131 | 482 |
| | | % von PSA ≤ 15 | 72,8% | 27,2% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 80,3% | 50,2% | 69,1% |
| | ja | Anzahl | 86 | 130 | 216 |
| | | % PSA ≤ 15 | 39,8% | 60,2% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 19,7% | 49,8% | 30,9% |
| Total | Anzahl | 437 | 261 | 698 | |
| | % PSA ≤ 15 | 62,6% | 37,4% | 100,0% | |
| | % von Tumor günstiger Prognose | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Danach wurde versucht, ob es vielleicht sinnvoll ist, wenn das PSA-Limit auf ≤ 5 gesenkt wird. Die anderen Active Surveillance-Kriterien wurden wieder beim Alten belassen. Bei 707 Patienten waren alle Daten vorhanden. Davon hatten lediglich 80 (11,3%) die Active Surveillance-Kriterien erfüllt. Von diesen 80 Patienten hatten 56 (70%) einen Tumor günstiger und 24 (30%) einen Tumor ungünstiger Prognose. 627 Patienten erfüllten die Kriterien nicht. Von diesen 627 Patienten hatten 207 (33%) einen Tumor günstiger und 420 (67%) einen Tumor ungünstiger Prognose.

Tabelle 14: Modell PSA ≤ 5

| | | | Tumor günstiger Prognose | | Total |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| PSA ≤ 5 | nein | Anzahl | 420 | 207 | 627 |
| | | % von PSA ≤ 5 | 67,0% | 33,0% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 94,6% | 78,7% | 88,7% |
| | ja | Anzahl | 24 | 56 | 80 |
| | | % von PSA ≤ 5 | 30,0% | 70,0% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 5,4% | 21,3% | 11,3% |
| Total | Anzahl | 444 | 263 | 707 | |
| | % von PSA ≤ 5 | 62,8% | 37,2% | 100,0% | |
| | % von Tumor günstiger Prognose | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Wie Tabelle 15 zeigt, bestand der nächste Versuch darin nur mehr Patienten heranzuziehen, die einen klinisch unauffälligen Tastbefund hatten (nur T1c). Die restlichen

Active Surveillance-Kriterien wurden beibehalten. Es waren Daten von 700 Patienten vorhanden. Von diesen 700 Patienten hatten 175 (25%) die geänderten Kriterien erfüllt und 525 (75%) konnten diese nicht erfüllen. Von den relevanten Patienten hatten 112 (64%) einen Tumor mit günstiger und 63 (36%) einen Tumor mit ungünstiger Prognose. Bei den übrigen 525 Patienten hatten 150 (28,6%) einen Tumor mit günstiger und 375 (71,4%) einen Tumor mit ungünstiger Prognose.

Tabelle 15: Modell T1c

| | | | Tumor günstiger Prognose | | Total |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------|
| | | | nein | ja | |
| Nur T1c | nein | Anzahl | 375 | 150 | 525 |
| | | % von nur T1c | 71,4% | 28,6% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 85,6% | 57,3% | 75,0% |
| | ja | Anzahl | 63 | 112 | 175 |
| | | % von nur T1c | 36,0% | 64,0% | 100,0% |
| | | % von Tumor günstiger Prognose | 14,4% | 42,7% | 25,0% |
| Total | Anzahl | 438 | 262 | 700 | |
| | % von nur T1c | 62,6% | 37,4% | 100,0% | |
| | % von Tumor günstiger Prognose | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

3.2.4 ROC Kurve

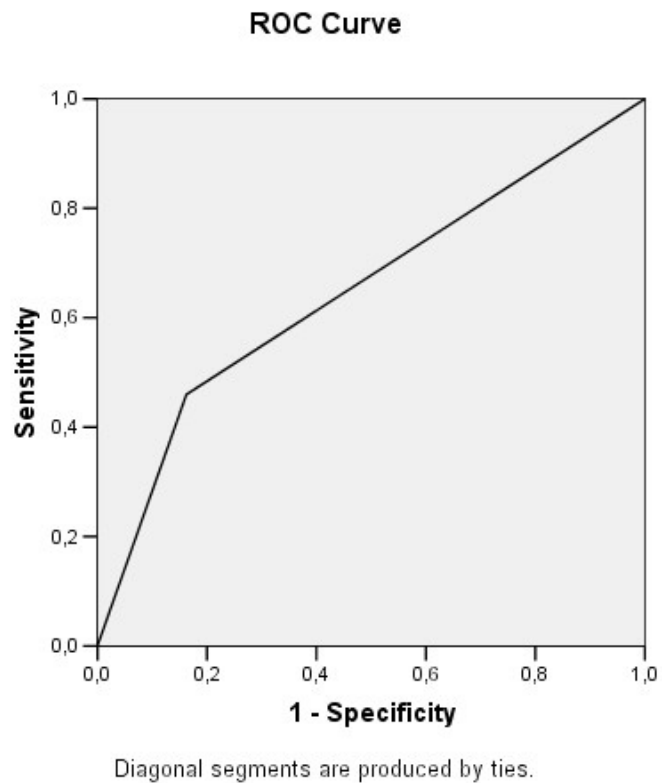


Diagramm 2: ROC-Kurve

Wie bereits erwähnt, wurde im Zuge der Berechnungen auch die area under the curve bestimmt. Wie man anhand der Grafik oben sehen kann, liegt diese bei 0,649 [AUC = 0,649 (95% Konfidenzintervall: 0,605 – 0,692)]. Daraus kann man schließen, dass die ausgewählten Active Surveillance-Kriterien als ein moderates Modell anzusehen sind. Für ein gutes Modell hätte die AUC > 0,7 erreichen müssen.

4 Diskussion

Aufgrund der verbesserten Diagnostik des Prostatakarzinoms entdeckt man bei Patienten häufiger einen Tumor. Es kommt also häufiger zu einer Überdiagnostik und demnach häufiger zu einer Übertherapie. Laut einer Studie liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Überdiagnostik bei einem Prostatakarzinom sogar bei 90%.⁶² Man beobachtet bei der Überdiagnostik einen Anstieg der Krebsdiagnosen, die Todesfälle bleiben allerdings konstant. Ob es sich bei einer Diagnose tatsächlich um eine Überdiagnostik handelt, ist aber schwierig festzustellen. Wichtig bei der Therapiewahl ist, dass der Patient genau informiert wird über die Vor- und Nachteile einer radikalen oder abwartenden Behandlung.⁶² Da das Prostatakarzinom nicht immer behandlungswürdig ist, weil es aufgrund der Größe keine Beschwerden macht und in den wiederholten Biopsien kein Wachstum festgestellt werden konnte, haben sich in den letzten Jahren viele vermehrt mit der Therapie der Active Surveillance beschäftigt.

Seit 2009 ist die Active Surveillance eine offizielle Behandlungsform des Prostatakarzinoms in den S3-Leitlinien. In verschiedenen anderen Leitlinien seit 2006 ist die Active Surveillance immer als Therapieoption bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen angeführt. Beim National Institute of Clinical Excellence in Großbritannien ist die Active Surveillance sogar die einzige Therapieempfehlung und die anderen Therapien werden nur als Optionen angegeben.⁴⁴ Die Leitlinie der American Urological Association gibt die Active Surveillance sogar bei Patienten mit mittel- und höhergradigen Risiko als Therapieoption an.⁴⁵

In diversen Studien liegt die tumorspezifische Überlebensrate bei 99 – 100%. Es muss jedoch gesagt werden, dass die meisten davon sehr kleine Fallzahlen umfassen und nur über eine kurze Beobachtungszeit laufen. Da noch immer in vielen Kliniken zu häufig eine radikale Prostatektomie als Therapieform gewählt wird und nicht eine abwartende Behandlungsform, wie die Active Surveillance, lässt eventuell darauf schließen, dass die Anwendungsart, oder ihre Einschlusskriterien nicht optimal gewählt werden.³⁷ Ein weiterer Grund für die häufigere Wahl der radikalen Therapiearten ist der psychologische Aspekt. Laut verschiedenen Studien entscheiden sich die Patienten, die für eine Active Surveillance Therapie in Frage kommen nur in 10,2% für diese Behandlungsmethode. Andere Studien weisen eine höhere Akzep-

tanz von bis zu 57% auf. Die häufigsten Gründe gegen eine abwartende Methode der Patienten waren die Selbstkenntnis und Erfahrungen von Freunden und Verwandten. Ein weiteres Problem ist, dass Patienten nicht, oder nur mangelhaft über die Active Surveillance aufgeklärt werden. Die Patienten, die sich für eine Behandlung durch die Active Surveillance entscheiden, wollen die Nebenwirkungen der radikalen Therapie vermeiden. Diese Patienten zeigen physische Vorteile gegenüber der radikal Behandelten. Außerdem wird hier nur selten von Angst und Distress berichtet, weshalb nur sehr wenige Patienten die Active Surveillance Behandlung plötzlich abbrechen.⁶³

Wie bereits erwähnt ist für den Erfolg der Active Surveillance die Wahl der Einschlusskriterien entscheidend. Dazu gibt es neben unserer Arbeit schon mehrere Studien.

Beauval et al. führten in der Zeit von Jänner 2003 bis Dezember 2008 eine Studie mit 10 785 Patienten aus 10 verschiedenen Universitätskliniken durch. 919 Patienten erfüllten dort die Active Surveillance-Kriterien, die ähnlich, aber ein wenig strenger festgelegt wurden. Diese wurden folgendermaßen definiert: Tastbefund von nur T1c, PSA-Wert < 10 ng/ml, nur ≤ 1 positive Stanzbiopsie, eine maximale Tumurlänge von 3 mm und einen Gleason-Score von < 7 . Das mittlere Alter war 63 Jahre und der Mittelwert des PSA-Wertes lag bei 6,2 ng/ml. In 34% der Fälle musste ein Upgrading erfolgen. Beim Tumorstaging hatten 11,1% ein Karzinom von pT3 und 1,4% sogar ein pT4. Nur 26% der Prostatakarzinome waren tatsächlich Tumoren mit einer günstigen Prognose. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Tumoren günstiger und ungünstiger Prognose (90,1% gegen 93,4%).⁶⁴

El Hajj et al. führten eine Studie mit 626 Patienten durch, die zwischen Jänner 1991 und Dezember 2010 eine radikale Prostatektomie erhalten haben. Die Einschlusskriterien dafür legten sie wie folgt fest: T1c/T2; PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; Gleason-Score < 7 ; ≤ 2 positive Stanzbiopsien und hinzu kam noch die PSA-Dichte von $< 0,2$ ng/ml. Hierbei kam es bei 129 Patienten (20,6%) zu einem Upstaging ($> T2$), bei 281 (44,9%) zu einem Upgrading (Gleason-Score > 6) und insgesamt bei 312 Patienten (50%) zu einem Tumor ungünstiger Prognose.⁶⁵

In einer Studie von Stadler et al. wurden 849 Patienten prostatektomiert. Davon erfüllten 308 Patienten die Active Surveillance Kriterien, welche folgendermaßen definiert wurden: Biopsie-Gleason-Score ≤ 6 , präoperatives PSA < 10 ng/ml, ≤ 2 positive Stanzzyylinder, $\leq 50\%$ pro positivem Stanzzyylinder. In der postoperativen Histologie kam es bei 230 Patienten (74,7%) zu einem Upstaging und in 121 Fällen (38,3%) zu einem Upgrading. Bei 68 Patienten (22,1%) lag der Gleason-Score ≥ 7 , bei 3 Patienten (1%) zeigte sich eine Samenblaseninfiltration und bei 33 Patienten (10,7%) waren die Resektionsränder positiv.⁶⁶

Pfitzenmaier et al. verglichen in einer weiteren Studie die Ergebnisse der Prostatektomiepräparate mit den präoperativen Ergebnissen. Die Arbeit umfasste 825 Patienten, von denen 129 die Active Surveillance-Kriterien erfüllten. Die Kriterien wurden wie folgt festgelegt: Gleason-Score ≤ 6 in ≤ 2 einseitig positiven Prostata-Biopsien und PSA Wert ≤ 10 ng/ml. Bei 42,6% der Patienten kam es zu einem Gleason-Score Upgrading und bei 79,2% der Patienten kam es zu einem Upstaging. 21,8% der Fälle zeigten ein kapselüberschreitendes Prostatakarzinom. 43,4% der Tumoren mussten nach der Operation als intermediate oder high-risk Prostatakarzinom definiert werden. Außerdem zeigte sich in den Fällen mit Upgrading, dass die Anzahl bei Patienten mit einem Prostatavolumen > 35 ml geringer war als bei Patienten mit einem Prostatavolumen < 35 ml.⁶⁷

In unserer Untersuchung erfüllten insgesamt 193 Patienten die Active Surveillance-Kriterien. Die ausgewählten Einschlusskriterien für die Active Surveillance unterschieden sich nicht besonders von den Kriterien der oben erwähnten Arbeiten. Bei dieser Studie wurde aber auf Kriterien wie die PSA-Dichte oder den %-Anteil des positiven Stanzzyinders aufgrund fehlender Daten verzichtet. Die Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchungen konnten teilweise bestätigt werden, obwohl diese von Studie zu Studie sehr unterschiedlich ausfielen.

Bei unserer Arbeit hatten 65,5% der Patienten, die die Active Surveillance-Kriterien erfüllten, einen Gleason-Score ≤ 6 und bei 34,5% musste ein Upgrading (Gleason-Score > 6) vorgenommen werden. Im Vergleich zu den oben genannten Studienergebnissen zeigt sich kein besonderer Unterschied.

Sehr gute Ergebnisse zeigte allerdings das Tumorstaging. 92,2% der Patienten hatten tatsächlich einen organbegrenzten Tumor (pT2). Das bedeutet, dass lediglich bei 7,8% der Patienten ein Upstaging ($> pT2$) vorgenommen werden musste. Wenn man die Zahlen der Vergleichsarbeiten betrachtet, ist das ein hervorragendes Ergebnis.

Die relativ schlechten Werte des Upgradings und des Upstagings der diversen Arbeiten können laut einer Studie von Ouzzane et al. durch ein durchgeführtes MRT verbessert werden. Das Problem an der Biopsie ist, dass es bei der Prostata Bereiche gibt die mit einer Nadel nicht erreicht werden können. Daher können die Biopsieergebnisse irreführend sein. Vor allem die anterioren Karzinome können durch ein zusätzliches MRT besser diagnostiziert werden. Für Prostatakarzinome mit einer Tumormgröße von über $0,5 \text{ cm}^3$ weist das MRT eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 94% auf. Ein zusätzliches MRT könnte also in der Einschätzung der Prognose des Prostatakarzinoms helfen, damit es seltener zu einem Upgrading oder Upstaging kommt.⁶⁸

Bei der Frage, ob es sich beim Prostatektomiepräparat tatsächlich um einen Tumor günstiger Prognose handelt, konnte in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass 62,8% der Patienten ein Prostatakarzinom mit einer günstigen und 37,2% eines mit ungünstiger Prognose hatten. Auch hier sind die Werte der vorhergehenden Arbeiten niedriger als bei unserer Studie.

Was die genannten Bereiche betrifft, zeigten die Einschlusskriterien dieser Studie bessere Ergebnisse, als die oben genannten Vergleichsstudien.

In einer weiteren Arbeit von Iremashvili et al. wurden 5 verschiedene Active Surveillance Protokolle miteinander verglichen. Am besten schnitten hierbei die PRIAS und die UM Kriterien ab. In der PRIAS-Studie wurden folgende Einschlusskriterien gewählt: $PSA \leq 10 \text{ ng/ml}$, $PSA\text{-Dichte von } \leq 0,2 \text{ ng/ml}$, ≤ 2 positive Stanzzyylinder und T1c-T2. Hier lag die AUC bei 0,675, was in den Vergleichsstudien das zweitbeste Ergebnis war. Das beste Ergebnis der AUC hatten die UM-Kriterien. Diese waren wie folgt festgelegt: $PSA\text{-Wert } \leq 15 \text{ ng/ml}$, ≤ 2 positive Stanzzyylinder, maximal 20% Tumorbeteiligung in den positiven Stanzzyylinder und T1c-T2. Hier lag die AUC bei 0,683. Das schlechteste Ergebnis der AUC hatten die UCSF-Kriterien. Diese betrug 0,610 bei folgenden Einschlusskriterien: $PSA \leq 10 \text{ ng/ml}$, $\leq 33\%$ positive Stanzzylin-

der mit einer maximalen Tumorbeteiligung von 50% und wie bei den anderen auch T1c-T2.⁶⁹ Wenn man die AUC dieser Studie von 0,649 mit den eben genannten vergleicht, wäre das das drittbeste Ergebnis hinter den PRIAS und den UM-Kriterien.

Des Weiteren zeigte die Untersuchung, dass eine Signifikanz der Parameter Alter, Biopsie Gleason-Score, PSA-Wert, PSA-Ratio und der Anzahl der positiven Zylinder mit einem Prostatakarzinom günstiger Prognose besteht.

Der Versuch die Einschlusskriterien zu verändern, um eventuell eine Verbesserung in der Parameterwahl aufzuzeigen, brachte nicht den erhofften Erfolg.

Beim ersten Versuch wurde nur der Biopsie Gleason-Score ≤ 6 als alleiniges Einschlusskriterium für die Active Surveillance verwendet, da der Biopsie Gleason-Score der Parameter war, der am stärksten mit einem Tumor günstiger Prognose korreliert hat. Das Ergebnis war quasi eine fifty-fifty Chance, dass es sich tatsächlich um einen Tumor günstiger Prognose handelt (50,4% - 49,6%).

Danach wurde das PSA-Limit einmal auf ≤ 15 erhöht und einmal auf ≤ 5 gesenkt, wobei die anderen Einschlusskriterien jeweils unverändert blieben. Beim PSA-Wert ≤ 15 waren die Ergebnisse nur minimal schlechter als bei den Originalkriterien. Es hatten 60,2% tatsächlich einen Tumor günstiger und 39,8% einen mit ungünstiger Prognose. Als der PSA-Wert auf ≤ 5 gesenkt wurde, zeigte sich logischerweise eine Steigerung beim %-Anteil des Tumors mit einer günstigen Prognose. 70% der Patienten hatten tatsächlich ein Karzinom mit einer günstigen und 30% mit einer ungünstigen Prognose. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass natürlich viel weniger Patienten die Einschlusskriterien für die Active Surveillance erfüllt haben. Es waren hier nur 80 von 707 Patienten. Dadurch haben auch bei den Patienten, die die AS-Kriterien nicht erfüllten 33% einen Tumor günstiger Prognose.

Zum Abschluss wurde noch getestet, ob und wie es sich auswirkt wenn man beim klinischen Tastbefund nur Patienten mit einem T1c auswählt. Die übrigen Parameter wurden wieder belassen. Das Ergebnis hat sich im Vergleich zu den Originalkriterien nicht entscheidend verändert. Es hatten 64% tatsächlich einen Tumor günstiger und 36% einen mit ungünstiger Prognose.

5 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Rahmen der statistischen Analyse eine Signifikanz der wichtigsten Parameter mit einem tatsächlichen Tumor günstiger Prognose festgestellt werden konnte, jedoch zeigte sich auch durch die Berechnung der ROC-Kurve, dass die gewählten Active Surveillance Kriterien nur ein moderates Modell zur Vorhersage eines Tumors günstiger Prognose darstellt. Die area under the curve lag nämlich bei 0,649 (95% Konfidenzintervall: 0,605 – 0,692). Wesentlich ist bei der Active Surveillance die Wahl der Einschlusskriterien. Unser Versuch diese zu verändern zeigte keine nennenswerten Verbesserungen der Ergebnisse. Interessant war lediglich die Berechnung, bei der das PSA-Limit auf ≤ 15 erhöht wurde, da sich hierbei herausstellte, dass der Unterschied zu den Originaleinschlusskriterien nur minimal ausfiel. Grundsätzlich ist es sinnvoll die Active Surveillance bestimmten Patienten als Alternative zur kurativen Therapie anzubieten und sie genau über alle Vor- und Nachteile zu informieren.

Literaturverzeichnis

1. Holstein AF. Männliche Geschlechtsorgane. In: Benninghoff A, Drenckhahn D. Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 17th ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2008. p. 824-27.
2. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. 8th ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2011. p. 444-45.
3. Waldeyer A. Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin: De Gruyter; 2008. p. 1090-92.
4. Von der Burchard HJ. Prostatakrebs [image on the Internet]. No date [cited 2012 Jun 15]. Available from: <http://www.drvonderburchard.de/Leistungen/Ausgew%C3%A4hlte%20Erkrankungen/Prostata-Carcinom/>
5. Die Prostata: Funktion und Aufbau [image on the Internet]. c2012 [cited 2012 Jun 15]. Available from: <http://www.urologie.hexal.de/prostatavergroesserung-bph/grundwissen-prostata/>
6. Junqueira LCU, Carneiro J, Gratzl M. Histologie. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 383.
7. Hautmann R. Urologie. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 17-19, 238-46.
8. Tedsen S, Doehn C, Drechsler T, Jocham D. Die Prostata im Alter. Blickpunkt der Mann. Krause & Pachernegg GmbH Verlag für Medizin und Wirtschaft Gablitz 2006; 4 (1) 11-16.
9. Weiß HE. Funktion der Prostata [homepage on the Internet]. c1999-2012 [updated 2007 Mar 8; cited 2012 Jan 18]. Available from: <http://prostata.de/prostatafunktion.html>

10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
11. Mikuz G. Männliche Geschlechtsorgane; In: Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. 3rd ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2004. p. 895-98.
12. Statistik Austria. Prostata [homepage on the Internet]. c2011 [updated 2011 Oct 13; cited 2012 Jan 26]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html
13. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology 2003; 62(6/1): 3-12.
14. Jocham D. Praxis der Urologie Band 2. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. p. 174-220.
15. Sökeland J, Schulze H, Rübber H. Taschenlehrbuch Urologie. 14th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. p. 300-310.
16. O'Dowd GJ, Veltri RW, Miller MC. The Gleason Score: A Significant Biologic Manifestation of Prostate Cancer Aggressiveness on Biopsy [image on the Internet]. c2012 [updated 2001 Jan; cited 2012 Jun 15]. Available from: <http://prostate-cancer.org/the-gleason-score-a-significant-biologic-manifestation-of-prostate-cancer-aggressiveness-on-biopsy/>
17. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf: 2009.

18. Rübber H. Uroonkologie. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 382–445.
19. Diagnostik der Prostata – Prostataspezifisches Antigen (PSA) [homepage on the Internet]. no date [cited 2012 Apr 23]. Available from: <http://www.imd-berlin.de/einsender-aktuellefachinformationen-prostatadiagnostikpsa.htm>
20. Jocham D. Praxis der Urologie Band 1. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. p. 37-40.
21. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C: DD3PCA3 RNA Analysis in Urine – A New Perspective for Detecting Prostate Cancer. Eur Urol. 2004 Aug;46(2):182-6; discussion 187.
22. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. 1999 Dec 1;59(23):5975-9.
23. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;171(1):205-10.
24. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2000;174(3):623-7.
25. Philip J, Dutta Roy S, Balla M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? BJU Int 2005;95(7):969-71.
26. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177(6):2106-31.

27. Shariat SF, Röhrborn CG. Using Biopsy to detect Prostatic Cancer. Rev Urol 2008 Fall; 10(4): 262–280.
28. Augustin H, Hörtl W, Pittrow L, Schratte-Sehn A, Remzi M. Klinische Bedeutung von Nomogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Journal für Urologie und Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft 2) (Ausgabe für Österreich), 38-43.
29. Steuber T, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, Ahyai S, Fisch M, Sauter G, Huland H, Graefen M, Haese A. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. BJU Int. 2011 Jun;107(11):1755-61.
30. Manski D. Komplikationen der retropubischen Prostatektomie [homepage on the Internet]. no date [updated 2012 Mar 3; cited 2012 Apr 11]. Available from: www.urologielehrbuch.de/retropubische_radikale_prostatektomie.html
31. Manski D. Prostatakarzinom: externe Strahlentherapie [homepage on the Internet]. no date [updated 2012 Jun 12; cited 2012 Jul 18]. Available from: http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom_07.html
32. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. J Urol 2006;176(2):544-7.
33. Westdeutsches Prostatazentrum. IGRT erhöht Zielgenauigkeit der Strahlentherapie [homepage on the Internet]. c2012 [cited 2012 Jul 17]. Available from: <http://www.westdeutschesprostatazentrum.de/news/aktuelle-meldungen/igrt-erhoeht-zielgenauigkeit-der-strahlentherapie.html>
34. Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. Die Brachytherapie [homepage on the Internet]. no date [updated 2005 Nov 14; cited 2012 May 8]. Available from:

[http://www.prostatakrebs-
bps.de/index.php?option=com_content&task=view&id=123&Itemid=178](http://www.prostatakrebs-
bps.de/index.php?option=com_content&task=view&id=123&Itemid=178)

35. Universitätsklinikum Würzburg. Brachytherapie der Prostata [homepage on the Internet]. c2012 [cited 2012 May 8]. Available from: <http://www.strahlentherapie.uk-wuerzburg.de/fachinformation/behandlungstechniken-und-technische-hilfsmittel/brachytherapie-der-prostata.html>
36. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55.
37. Weißbach L, Altwein JE. Active Surveillance or Active Treatment in Localized Prostate Cancer? *Deutsches Ärzteblatt Int* 2009; 106(22): 371-6.
38. Klotz L. Active Surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165–9.
39. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, Schröder FH. Management and Survival of Screen-Detected Prostate Cancer Patients who Might Have Been Suitable for Active Surveillance. *Eur Urol* 2006;50(3):475-82.
40. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2279-83.
41. Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):956-60.

42. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. 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* 2002;167(4):1664-9.
43. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Clin Pract* 2007;120(1):170-4.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence: Prostate cancer. Diagnosis and treatment. 2008.
45. American Urological Association Education and Research, Inc. Prostate Cancer. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update.
46. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
47. PSA Selbsthilfegruppe Prostatakrebs Bielefeld Wolfhard Frost. CAPRA-Score [image on the Internet]. c2010 [updated 2011 May 16; cited 2012 Jun 22]. Available from: <http://www.prostata-sh.info/index.php/info/show/id/4317>
48. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology 2012.
49. Weiß HE. Hormontherapie des Prostatakarzinoms [homepage on the Internet]. c1999-2012 [updated 2011 Aug 11; cited 2012 May 2]. Available from: www.prostata.de/pca_prostatakrebstherapie.html

50. Ebert T, Altwein JE, Wirth M: Primäre Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Deutsches Ärzteblatt, 2. Februar 2001, Heft 5; 255-259.
51. Prostate Cancer Trialists' Collaboration Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355(9214):1491-8.
52. Tunn UW, Bruchofsky N, Renneberg H, Wolff JM, Kurek R. Intermittierende Androgendeprivation. Der Urologe Volume 39, Number 1 (2000), 9-13.
53. Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. Watchful Waiting [homepage on the Internet]. no date [updated 2011 Feb 18; cited 2012 Apr 19]. Available from: http://www.prostatakrebs-bps.de/index.php?option=com_content&task=view&id=519&Itemid=274
54. Manski D. Prostatakarzinom [homepage on the Internet]. no date [updated 2012 Jun 12; cited 2012 Jul 19]. Available from: http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom_10.html
55. de Bono, JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
56. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 2;96(11):879-82.
57. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus

zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. Epub 2011 Feb 25.

58. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620-33.
59. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
60. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22.
61. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
62. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Urol*. 2012 May;22(3):203-9. Review.
63. van den Bergh RC, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol*. 2012 May;22(3):237-42. Review.
64. Beauval JB, Ploussard G, Soulié M, Pfister C, Van Agt S, Vincendeau S, Larue S, Rigaud J, Gaschignard N, Rouprêt M, Drouin S, Peyromaure M, Long JA, Iborra F, Vallancien G, Rozet F, Salomon L; Members of Committee of Cancerology of

the French Association of Urology (CCAFU). Pathologic Findings in Radical Prostatectomy Specimens From Patients Eligible for Active Surveillance With Highly Selective Criteria: A Multicenter Study. *Urology*. 2012 Jul 6.

65. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU Int*. 2012 Jun 21. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11276.x
66. Stadler TC, Stanislaus P, Zilinberg E, Buchner A, Seitz M, Roosen A, Stief CG, Bastian PJ: Kriterien für Active Surveillance bei Low risk Prostatakarzinomen - Neubewertung nach radikaler Prostatektomie. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. 2010.
67. Pfitzenmaier J, Höfner T, Pahernik S, Hadaschik B, Wagener N, Djakovic N, Haferkamp A, Hohenfellner M: Überprüfung derzeitiger Kriterien für eine Active Surveillance Therapie des Prostatakarzinoms - Vergleich der initialen Parameter Biopsie/PSA-Wert mit der Pathologie des Prostatektomiepräparats. Prostatektomie. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. 2010.
68. Ouzzane A, Puech P, Villers A. MRI and surveillance. *Curr Opin Urol*. 2012 May;22(3):231-6. Review.
69. Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):462-8. Epub 2012 Mar 17.