

Diplomarbeit

**Klinische Relevanz zusätzlicher anteriorer
Biopsien bei der Saturationsbiopsie für die
Detektion des Prostatakarzinoms**

eingereicht von

Barbara Zörner

Geb.Dat.: 17.03.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Urologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Herbert Augustin

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 20.01.2014

Barbara Zörner

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Diplomarbeitsbetreuer, **Prof. Herbert Augustin** bedanken, der stets Zeit und Geduld für alle meine Fragen und Anliegen aufgebracht hat. Dank seiner angenehmen Art und seinen guten Ratschlägen, hat er mir das Verfassen der Arbeit sehr erleichtert. Er ist für mich als Kliniker, als Forscher und als Persönlichkeit zu einem Vorbild geworden.

Weiters gilt mein Dank meinem Zweitbetreuer **OA Dr. Stefan Gutschi**, der immer inspirierende Tipps und Tricks auf Lager hatte.

Ich möchte mich auch bei **Dr. Fedor Daghofer** für die Unterstützung im Bereich der Statistik bedanken.

Ich möchte mich für die Hilfsbereitschaft bei der gesamten **Abteilung für Urologie** herzlich bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich auch bei den Veranstaltern des International Student Congress Graz für die Möglichkeit der Vorstellung meiner Arbeit und für den 3. Preis der Kategorie „oral session“ bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes, weshalb es von großer Bedeutung ist, die optimale Methode zur Diagnostik zu ermitteln. Der Goldstandard zur Feststellung von Prostatakarzinomen ist heute die Prostatabiopsie. Die Details, wie Anzahl der Stenzen und die Biopsielokalisation, geben derzeit Anlass zur Diskussion. So könnte eine Erhöhung der Anzahl der Stenzen und eine Optimierung der Biopsielokalisation die Detektionsrate steigern.

Ziele

Diese Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob die Detektionsrate durch Entnehmen zusätzlicher 4 Stenzen aus der anterioren Zone bei der Saturationsbiopsie, gesteigert werden könnte.

Material und Methoden

In diese retrospektive Studie wurden 123 Patienten eingeschlossen, bei denen der klinische Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand. Es wurde eine Saturationsbiopsie mit 20 Zylindern aus der peripheren Zone, vier Zylindern aus der Transitionalzone und zusätzlichen vier Zylindern aus der anterioren Zone durchgeführt. Das gewonnene Gewebe wurde an der Medizinischen Universität Graz histopathologisch untersucht.

Ergebnisse

Prostatakrebs wurde in 41% (51 von 123 Männern) detektiert. Das mittlere Alter der Patienten war 63 Jahre und der mittlere PSA Wert betrug 8,2 ng/ml (minimaler Wert: 2,5ng/ml; maximaler Wert: 24ng/ml)

Positive Zylinder aus der anterioren Zone, wurden bei 47,1% (24 von 51 Männern) entdeckt. Bei 7,8% (4 von 51 Männern) wurde das Prostatakarzinom ausschließlich über den Befund der anterioren Zone detektiert.

Schlussfolgerung

Die Entnahme 4 zusätzlicher Stenzen aus der anterioren Zone hat die Detektionsrate gesteigert.

Abstract

Compared to the standard saturation biopsy scheme, can the detection rate of prostate cancer be increased by taking 4 additional anterior zone cores biopsies?

Background: Prostate cancer is the most frequent malignancy in man. Therefore an excellent diagnostic method is inevitable. Momentarily prostate biopsy is the most reliable procedure to test the presence of prostate cancer and the gold standard of diagnostics in the field. Although prostate biopsy was introduced several years ago the method details are still a matter under discussion. For example, recent studies imply that by increasing the number of tissue biopsies the detection rate could be improved.

Aims: This study was performed to investigate whether taking 4 additional anterior zone cores biopsies could raise the detection rate of prostate cancer.

Materials and methods: In this monocentric descriptive study 123 patients were included, who were clinically suspicious to have prostate cancer. First, conventional saturation biopsy including 20 peripheral zone and 4 transitional zone cores was performed. Afterwards, additional 4 cores of the anterior zone were taken. All biopsies were histopathologically examined according to standard operating procedures of Medical University Graz.

Results: Prostate cancer was found in 41% (51 of 123 men). Mean age was 63 years and mean PSA value was 8.2 ng/ml (minimum value 2.5, maximum value 24 ng/ml). Anterior zone cores were positive for prostate cancer in 24 of 51 men (47.1%) and in 4 of 51 men (7.8%) prostate cancer was found in the anterior zone exclusively.

Conclusion: Taking additional 4 anterior zone cores increased the detection rate for prostate cancer in this study. Further clinical investigations with a larger cohort are urgently needed to confirm our results.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Topographie der Prostata	1
1.1.1 Aufbau und Zonen der Prostata	2
1.1.2 Die Entwicklung der Prostata	4
1.1.3 Arterielle, venöse und nervale Versorgung der Prostata	4
1.1.4 Funktion und Aufgabe der Prostata	4
1.2 Das Prostatakarzinom	5
1.2.1 Epidemiologie	5
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.2.3 Pathologie und histologische Differenzierung	15
1.2.4 Diagnostik und Screening	17
1.2.5 Therapie	31
2 Material und Methoden	44
2.1 Patienten	44
2.2 Methoden	44
2.3 Statistische Analyse der Daten	45
3 Ergebnisse	46
3.1 Spezielle Ergebnisse	48
3.1.1 Ergebnisse der Re-Biopsie-Gruppe	50
4 Diskussion	52
5 Literaturverzeichnis	57

Glossar und Abkürzungen

3D-CRT	3-dimensional conformal radiation therapy
ADT	Androgendeprivationstherapie
BCR	Biochemisches Rezidiv
BRCA	Breast Cancer gene
BMI	Body-Mass-Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
cT	klinisches Tumorstadium
CYP	Cytochrom P
DRU	digitale rektale Untersuchung
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
g	Gramm
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HIFU	high-intensity focused ultrasound
HOXB13	Homebox B13 Gen
IGRT	image-guided radiation therapy
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
IU	International unit
kBq	Kilobecquerel
LKH	Landeskrankenhaus
MAB	maximale Androgenblockade
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure

MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PC	Prostatakarzinom
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	prostate cancer gene 3
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAD	PSA Dichte
PSAV	PSA Velocity
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RP	radikale Prostatektomie
SEER	surveillance, epidemiology and end results
TNM	Tumor, Nodes = Lymphknoten, Metastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall der Prostata
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionalzone
USA	United States of America

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomischer Bezug der Prostata zu den umliegenden Organen im Längsschnitt.....	1
Abbildung 2 histologischer Schnitt durch die Prostata	2
Abbildung 3 histologischer Schnitt durch die Prostata	2
Abbildung 4 Übersicht über die Zonen der Prostata	3
Abbildung 5: Globale Übersicht über Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms.....	6
Abbildung 6 Inzidenz des PC der weißen und schwarzen Bevölkerung im Vergleich	8
Abbildung 7 Gleason Grade.....	15
Abbildung 8 TNM Klassifikation	16
Abbildung 9 PSAV Verlauf	25
Abbildung 10: Prostatabiopsie	27
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Detektion von Prostatakarzinomen.....	28
Abbildung 12: Anzahl und Lokalisation der Stenzen bei 24 Stenzen-Schema	30
Abbildung 13 Röntgenbild einer Prostata, in die Seeds implantiert wurden	37
Abbildung 14: Biopsieschema der Zonen der Prostata	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Internationale Übersicht über den Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz des PC.....	8
Tabelle 2 Klinische Daten des Studienkollektivs	46
Tabelle 3 Vergleich der Parameter	46
Tabelle 7 Gesamtes Studienkollektiv: Vergleich der Ergebnisse bei Erstbiopsie und Rebiopsie.....	47
Tabelle 8 Gesamtes Studienkollektiv: digitale rektale Untersuchung	47
Tabelle 9 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Basis	48
Tabelle 10 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Mitte	48
Tabelle 11 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der apikalen Zone	49
Tabelle 12 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Transitionalzone.....	49
Tabelle 13 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der anterioren Zone.....	49
Tabelle 14 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der Basis	50
Tabelle 15 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der Mitte	50
Tabelle 16 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse des Apex	50
Tabelle 17 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der TZ	50
Tabelle 18 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der anterioren Zone	51

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist das am häufigsten diagnostizierte Karzinom des Mannes. Darüber hinaus ist es nach Lungenkrebs die zweithäufigste zum Tode führende Tumorerkrankung bei Männern. Die Anzahl der Diagnosestellungen ist in den letzten Jahren auf Grund der zunehmenden Verwendung des PSA Tests um ein Vielfaches gestiegen. (1) Die Zehn-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien des Prostatakarzinoms liegt bei 93%. Männer, die an Prostatakrebs erkrankt sind, leben mit dieser Diagnose meistens mehrere Jahre und die Symptome der Erkrankung und die Nebenwirkungen der Therapie haben sowohl großen physischen als auch psychosozialen Einfluss auf die Patienten und deren Umfeld. (2)

1.1 Anatomie und Topographie der Prostata

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist von derber, fester Konsistenz und mit einer Länge von drei cm, einer Breite von vier cm und einer Tiefe von zwei cm in etwa so groß wie eine Roskastanie. (3)

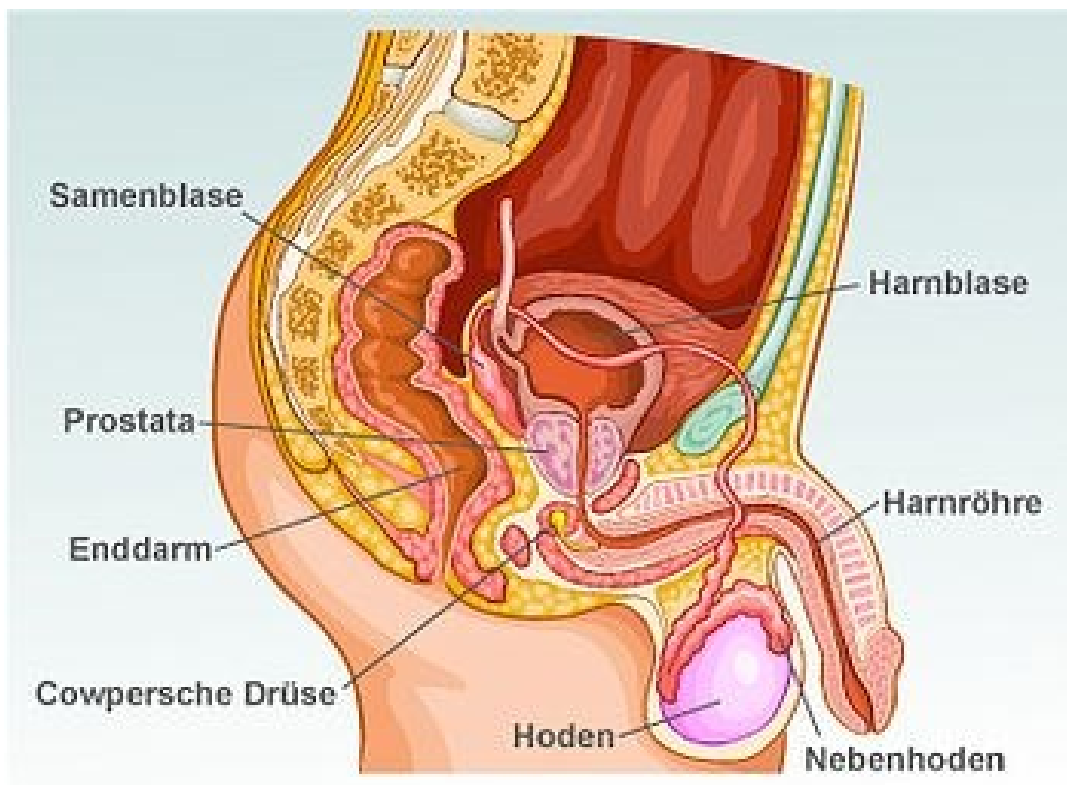


Abbildung 1 Anatomischer Bezug der Prostata zu den umliegenden Organen im Längsschnitt (4)

Die Drüse ist von einer bindegewebigen Organkapsel umgeben und zwischen dem Diaphragma urogenitale und der Harnblase angelegt. Sie umringt die Harnröhre an der Pars prostatica urethae. Die Basis der Prostata neigt sich zum Grund der Harnblase und die vordere Fläche (Facies anterior) zur Rückseite der Symphyse, wo sie durch die Ligamenta puboprostatica und den Musculus puboprostaticus befestigt ist. Die Facies posterior ist durch das Septum rectoprostaticum mit dem Mastdarm verbunden und kann somit rektal unterhalb der mittleren Plica transversalis (Kohlrauschfalte) ertastet werden. Der Apex der Prostata ist nach ventral und caudal gewandt. (3)

Die Prostata wird in mehrere Lappen unterteilt. Man unterscheidet einen Lobus dexter, einen Lobus sinister und eine die beiden verbindenden Lappen Pars preurethralis. Weiters findet man einen kleineren mittleren Drüsenlappen, Lobus medius genannt, der keilförmig den Raum zwischen der Urethra, dem Fundus vesicae und den Ductus ejaculatorii ausfüllt. (3, 5)

1.1.1 Aufbau und Zonen der Prostata

Das Gewebe der Prostata besteht aus den Hauptdrüsen, mukösen Drüsen und submukösen Drüsen. Die Hauptdrüsen setzen mit 30-50 tuboalveolären, verästelten Einzeldrüsen die Prostata zusammen. Sie sind durch ein mehrreihiges, hochprismatisches Epithel aufgebaut und werden von glatten Muskelfaserbündeln, sowie einer Bindegewebskapsel umgeben. Die Zwischenräume dieser Drüsenschläuche werden mit glatten Muskelbündeln ausgekleidet, welche der Prostata ihre derbe Konsistenz verleihen. Das Sekret dieser Drüsen wird durch 12-20 Ausführungsgänge gemeinsam mit den Spermatozoen in die Pars prostatica der Harnröhre entleert. (6)

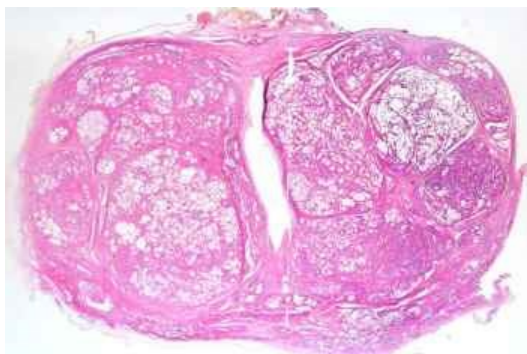
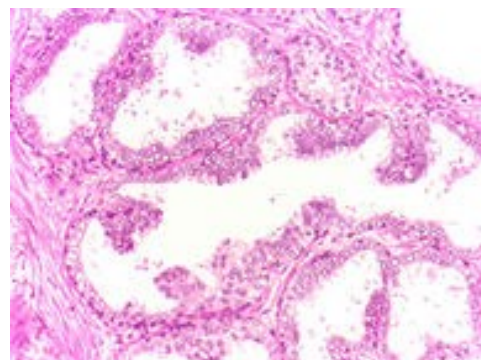


Abbildung 2
histologischer Schnitt durch die Prostata



(7) Abbildung 3
histologischer Schnitt durch die Prostata (8)

Zwischen den Drüsenalveolen finden sich mit zunehmendem Alter häufig Corpora amylacea (Prostatasteine). Dies sind kleine kugelige, verkalkte Konkreme, die Glykoproteine beinhalten. (6)

Die mukösen Drüsen (Urethraldrüsen) sind lediglich kurze Ausstülpungen des Urethraepitels. Die Periurethraldrüsen (submukösen Drüsen) liegen dorsal der Urethra und werden von den Hauptdrüsen von einer Schicht glatter Muselfasern abgetrennt. Die submukösen Drüsen bilden den Lobus medianus. (3)

Durch die Anordnung der Drüsen im Organ ergeben sich im Überblick mehrere Zonen. Die altersabhängige Gliederung nach McNeal ist in der Klinik heute am geläufigsten. (9)

1. Die periphere Zone wird hauptsächlich durch den Lobus dexter und sinister gebildet und macht in etwa 2/3 der Organmasse aus. Ventral reicht sie bis zum Isthmus prostatae und umgibt seitlich und von hinten die anderen Zonen der Prostata. (3, 6, 9)
2. Die zentrale Zone ist mit 25% der Organmasse die zweitgrößte Zone der Prostata. Die kegelförmige Struktur wird von den Ductus ejaculatorii durchsetzt. Im Wesentlichen entspricht diese Zone dem Lobus medius.
3. Die periurethrale Zone ummantelt die Urethra und besteht aus kurzen Drüsen im glatten Muskelgewebe. (5, 9)
4. Die Transitionalzone oder Übergangszone liegt zwischen der Periurethralzone und der peripheren Zone. Diese Zone ist am häufigsten von der benignen Prostatahyperplasie betroffen.
5. Die anteriore drüsenfreie Zone setzt sich weitgehend aus fibromuskulärem Stroma zusammen. (9)

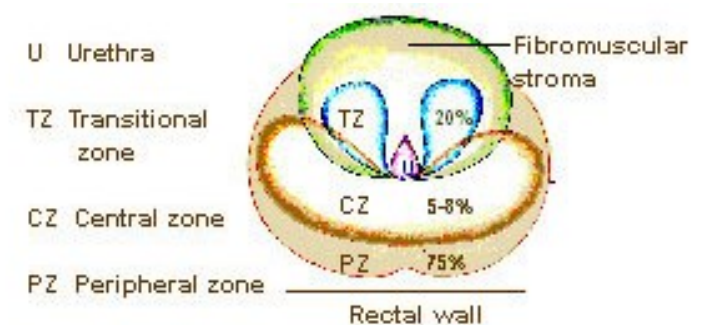


Abbildung 4 Übersicht über die Zonen der Prostata (10)

Die Capsula prostatica ist eine muskulofibröse Hülle, die die Prostata umgibt. Von ihr aus verlaufen bis zum periurethralem Gewebe unvollständige Septen, die die Prostata in Läppchen unterteilen. Die Kapsel ist direkter Bestandteil des Organs und lässt sich somit nur schwer von diesem lösen. (3)

1.1.2 Die Entwicklung der Prostata

Die Prostata entwickelt sich aus dem Sinus urogenitalis mit zahllosen endodermalen Epithelknospen, die in das angrenzende Gewebe einwachsen. Das umliegende Mesenchym entwickelt sich zur glatten Muskulatur und aus den endodermalen Zellen entsteht das Drüsenepithel des Organs. (11)

1.1.3 Arterielle, venöse und nervale Versorgung der Prostata

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt durch die Rami prostatici der Arteria rectalis media und der Arteria vesicalis inferior. Das venöse Blut fließt über den Plexus venosus vesicoprostaticus in die Vena iliaca interna ab.

Die Lymphgefäße führen zu den sakralen, vesikalen, externen iliakalen und den internen iliakalen und obturatoriellen Lymphknoten, sowie zu den Nodi lymphatici iliaci externi und zu den Nodi lymphatici lumbales an der Aorta abdominalis. Die Prostata wird von einem Nervengeflecht versorgt, das aus dem Plexus pelvicus und aus dem Plexus vesicales stammt. Die parasymphatischen Nerven, die die Prostata versorgen, stammen aus den Segmenten S2-S5 und ziehen über die Nervi splanchnici zur Drüse. Der Sympathikus, über den die Ejakulation ausgelöst wird, gelangt über die Arterien zur Prostata. Die Infiltration des Prostatakarzinoms erfolgt entlang der Perineuralscheiden. (3, 5, 12)

1.1.4 Funktion und Aufgabe der Prostata

Der Hauptbestandteil des Ejakulats besteht aus Sekret, das in der Prostata und in den Samenbläschen produziert wird. Die Prostata allein bildet in etwa 15-30% der Samenflüssigkeit. Diese ist vor allem dann von großer Bedeutung, wenn Spermatozoen im weiblichen Körper an den Ort der Befruchtung transportiert werden sollen. (5)

Das Prostatasekret ist milchig, dünnflüssig und alkalisch. Durch den typischen pH-Wert und durch die Verdünnung des Spermas aktiviert das Sekret die Spermienbeweglichkeit. (13)

Es enthält unter anderem Zitronensäure, Zink, Prostaglandine, Spermidin und Spermin, welches für den charakteristischen Geruch von Ejakulat verantwortlich ist. (3)

Des Weiteren ist es auch Aufgabe der Prostata eine antegrade Ejakulation zu gewährleisten. Wie oben bereits erwähnt, wird die Ejakulation über den Sympathikus ausgelöst und darüber hinaus führt er durch α -Rezeptoren zu einer Kontraktion des glattmuskulären Stromas der Prostata und zu einer Kontraktion des Blasenhalses, wodurch das Sekret der Prostata exprimiert werden kann und der Harnblasenhals verschlossen bleibt. (14, 15) So beobachtet man bei Patienten, die sich einer transvesikalen Prostatektomie unterzogen haben, eine hohe Inzidenz an retrograden Ejakulationen, was durchaus eine Belastung für sexuell aktive Männer darstellt. (16)

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Global gesehen ist Lungenkrebs die am häufigsten diagnostizierte bösartige Erkrankung bei Männern, doch in wirtschaftlich entwickelten Ländern steht das Prostatakarzinom nun an erster Stelle. Das Vorkommen von Prostatakrebs ist in entwickelten Ländern vor allem auf Grund der unterschiedlichen Risikofaktoren und der diagnostischen Möglichkeiten 2-5-mal höher als in der Dritten Welt. Somit werden die meisten Prostatakarzinome in Australien, Europa und Nordamerika detektiert, größtenteils auf Grund der Einführung des PSA Tests. Die Detektionsrate stieg in den frühen 90er Jahren beträchtlich, als man in den eben erwähnten Ländern die PSA Testung ausgedehnter einführte. Dadurch konnten sowohl klinisch wichtige als auch langsam wachsende Tumoren erkannt werden, welche sonst unter Umständen dem Untersuchenden entgangen wären. (17) Die Einführung des PSA Tests steuerte den Trend auch dahingehend, dass das Prostatakarzinom bei jüngeren Patienten, in einem früheren Stadium mit einem geringerem PSA Wert diagnostiziert werden konnte. (18)

Die weltweit höchste Mortalität betreffend Prostatakrebs findet man in der Karibik bei Männern afrikanischen Ursprungs, voraussichtlich auf Grund einer genetischen Disposition. (19, 20)

In Österreich liegt die Anzahl der jährlich diagnostizierten Fälle bei in etwa 4.900, was insgesamt 25% der Krebsfälle bei Männern entspricht. Im Vergleich dazu, wurden 1989 nur 2.317 Prostatakarzinome in Österreich detektiert. Nachdem die Zahl der Diagnosen auch in Österreich nach vermehrtem Angebot des PSA Tests zuerst angestiegen war, zeigt sich nun seit 2004 ein stetiger Rückgang. (15)

Weltweit wurde im Jahr 2008 von nahezu 900.000 Erstdiagnosen berichtet. Im Jahr 2012 wird die Anzahl der Diagnosen allein in den USA auf 240.000 und die Anzahl der Todesfälle auf 28.000 geschätzt. (21) Das Risiko eines US-Amerikaners, zeitlebens an Prostatakrebs zu erkranken, ist in etwa eins zu sechs. (22)

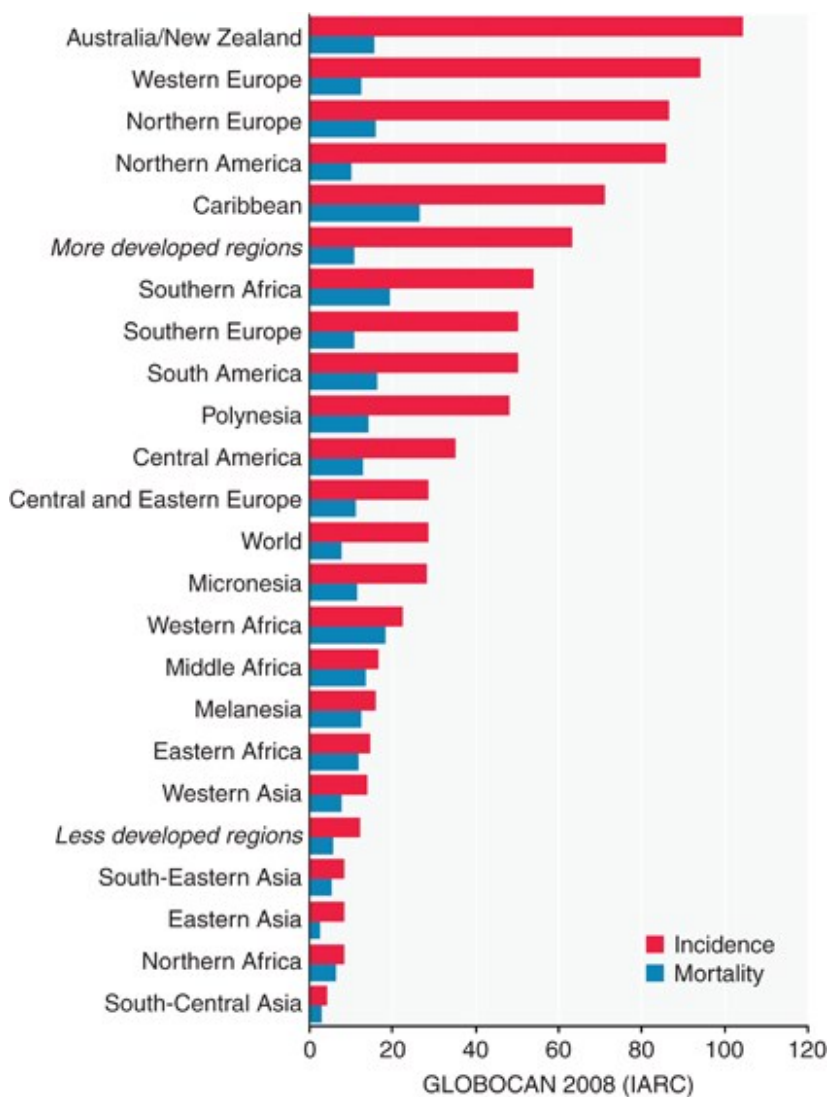


Abbildung 5 Globale Übersicht über Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms (23)

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genauen Ursachen für die Entstehung von Prostatakrebs sind heute noch nicht bekannt. Man vermutet eine multifaktorielle Genese. Unter einigen bekannten Risikofaktoren für Prostatakrebs zeichnen sich die folgenden als besonders bedeutsam ab: Alter, Ethnizität, Ernährung, genetische Faktoren und Entzündungen. (15, 24)

1.2.2.1 Alter

Die Korrelation zwischen Prostatakrebs und Alter ist besonders deutlich. Die Erkrankung scheint unter einem Alter von 50 Jahren äußerst selten aufzutreten. Danach steigt die Inzidenz exponentiell und schneller, als man es bei anderen Malignomen beobachten kann. Nachdem eine sklerotische Atrophie der Prostata eine charakteristische Alterserscheinung ist, wurde vermutet, dass es sich hierbei um eine präkanzeröse Veränderung handeln könnte. (25) Nichts desto trotz haben histologische Studien gezeigt, dass sich die malignen Veränderungen eher aus aktivem Drüsenepithel entwickeln, als aus atrophischem. Darüber hinaus wurden altersspezifische Veränderungen von Gefäßen, Drüsen und Gewebe der Prostata von 759 unselektierten Afroamerikanern und Afrikanern im Rahmen einer Autopsie untersucht. Es konnte keine Verbindung zwischen altersabhängigen histologischen Veränderungen und der Präsenz von Karzinomen festgestellt werden. (26)

Eine weitere Hypothese besagt, dass ein gewisses Alter die Voraussetzung für die Zeit ist, die bestimmte Umweltfaktoren brauchen, um eine Neoplasie zu verursachen. (27) Diese Vermutung, gekoppelt mit der weiterhin steigenden Lebenserwartung der Menschheit, könnte zumindest teilweise eine Erklärung für die sich erhöhende Inzidenz der Prostatakarzinome bieten. (26)

Der Altersgipfel für das Auftreten von Prostatakarzinomen liegt in der 7. und 8. Lebensdekade. Daten zufolge des National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programms belief sich die Inzidenz jährlich neu aufgetretener Prostatakarzinome 1995 bei Männern der weißen Bevölkerungsgruppe auf 0,1 bei 50-jährigen, auf 0,6 bei 60-jährigen und auf 1% bei 70-jährigen. (28, 29)

Die folgende Tabelle zeigt die mit dem Alter ansteigende Prävalenz von Prostatakarzinomen.

Tabelle 1 Internationale Übersicht über den Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz des PC (26)

Alter	US white	US black	Spanien	Japan	Griechenland	Ungarn
21-30	8	8	4	0	0	0
31-40	31	31	9	20	0	27
41-50	37	43	14	13	2,6	20
51-60	44	46	24	23	5,2	28
61-70	65	70	32	35	13,8	44
71-80	83	81	33	41	30,9	58
81-90	0	0	0	48	40	73
Total	34,6	36,9	18,5	20,5	18,8	38,8

1.2.2.2 Ethnizität

Gleich wie das Alter ist auch die ethnische Herkunft ein unbeeinflussbarer aber bedeutender Risikofaktor. Prostatakrebs ist in der schwarzen Bevölkerung weiter verbreitet als bei Weißen oder in der lateinamerikanischen Bevölkerung, vermutlich durch ein Zusammenspiel diätetischer und genetischer Faktoren. (30)

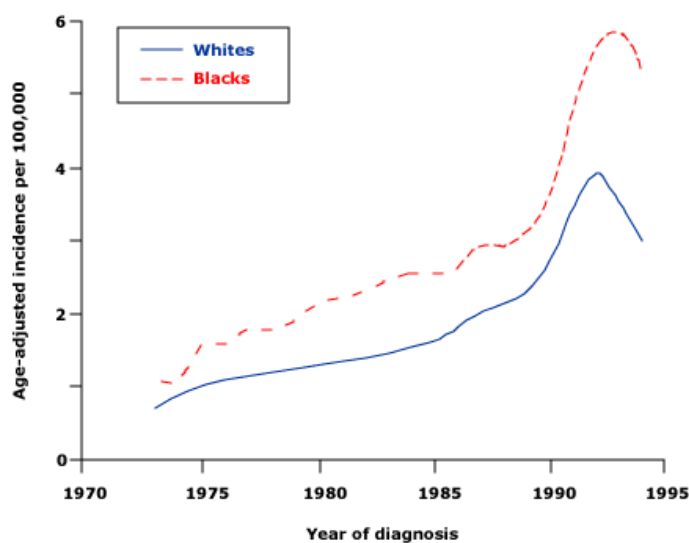


Abbildung 6 Inzidenz des PC der weißen und schwarzen Bevölkerung im Vergleich (31)

Darüber hinaus scheint das Prostatakarzinom bei Schwarzen auch früher aufzutreten als in vergleichbaren Gruppen. Von 1200 bekannten Fällen waren 8,3% der Schwarzen und 3,3% der Weißen unter 50 Jahre alt. (30)

Afroamerikanische Männer haben im Gegensatz zu weißen Amerikanern ein 1,6-fach gesteigertes Risiko zu erkranken und eine 2,4-fach gesteigerte Wahrscheinlichkeit ihrer Erkrankung zu erliegen. (29) Asiaten haben generell die geringste Wahrscheinlichkeit an Prostatakrebs zu erkranken. Wandern Asiaten jedoch in die USA aus, steigt das Risiko signifikant. Schlussendlich haben epidemiologische Studien gezeigt, dass das Leben im Raum nördlicherer Breitengrade mit einem höheren Erkrankungsrisiko vergesellschaftet ist. (32) Ein niedriger Bildungsstand und ein geringes Einkommen scheinen eine Barriere darzustellen, wenn es um die frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung geht. (33)

1.2.2.3 Genetische Faktoren

Die familiäre Disposition ist ein sehr bedeutender Risikofaktor für Prostatakrebs. Nicht nur weil es einer der wenigen gesicherten Faktoren ist, sondern auch weil die Anzahl familiär bedingter Fälle höher ist als bei allen anderen Malignomen. (34)

Doch obwohl hinreichende Indizien vorliegen, dass das Auftreten von Prostatakarzinomen mit einem starken genetischen Zusammenhang verbunden ist, stellt die Identifikation der spezifischen genetischen Mechanismen eine große Herausforderung dar. Männer mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades, haben ein in etwa zweifach erhöhtes Risiko zu erkranken im Vergleich zu Männern, mit einer negativen Familienanamnese. Darüber hinaus scheint die Gefahr mit der Anzahl der erkrankten Verwandten ersten Grades zu steigen. Bei zwei oder drei betroffenen Familienmitgliedern ersten Grades, stieg das Risiko in einer Studie auf das Fünf- und Elffache an. (35)

Ein weiterer Risikofaktor ist das frühe Auftreten von Prostatakrebs bei einem Familienmitglied. Ist der Bruder betroffen, so ist das Erkrankungsrisiko höher als wenn der Vater betroffen ist. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass Brüder zumindest im Kindes- und Jugendalter von einem ähnlicheren Umfeld umgeben sind als Väter und ihre Söhne. (36)

Die Prognose und das Outcome der Patienten scheinen auch eine erbliche Komponente zu haben. So wurden im Vergleich von erkrankten Vätern und deren erkrankten Söhnen ähnliche Verläufe beschrieben. (37)

Genomweite Assoziationsstudien haben Allele identifiziert, die möglicherweise mit einer Prädisposition für Prostatakrebs in Verbindung stehen. So wurden unter anderem genetische Varianten auf Chromosom 8q24 ausfindig gemacht, die mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einhergehen. (29)

1.2.2.3.1 BRCA1 und BRCA2

Auch Mutationen im BRCA1 und BRCA2 Gen, die vor allem mit anderen häufigen Malignomen wie Brustkrebs und Eierstockkrebs assoziiert werden, sind zum Teil für das Auftreten von Prostatakrebs verantwortlich. (38, 39)

BRCA1 und BRCA2 sind Tumorsuppressorgene, die autosomal dominant vererbt werden. Obwohl man versucht die genauen Mechanismen der Pathogenese aufzuklären, so konnte BRCA1 und BRCA2 noch keine exakte Rolle in der Entstehung von Prostatakarzinomen zugeordnet werden. (40)

Es gibt Hinweise darauf, dass Männer unter 65 Jahren mit BRCA1 Genmutationen ein höheres Erkrankungsrisiko tragen. Diese Hinweise konnten für Männer über 65 Jahren bis jetzt noch nicht bestätigt werden. (38)

Eine BRCA2 Genmutation wird häufig nicht nur mit einem höheren Gleason Score in Verbindung gebracht, sondern auch mit einer schlechteren Prognose. (39, 41)

BRCA-assoziierte Prostatakarzinome präsentieren sich für gewöhnlich aggressiver. Radikale Therapieoptionen werden zurückhaltenden Verfahren vorgezogen. Das Lebenszeitrisiko von Männern mit einer BRCA2 Mutation an Prostatakrebs zu erkranken, wird auf 20% geschätzt. Im Gegensatz dazu, beträgt das Risiko für BRCA1 Mutationsträger in einem Alter von 65 Jahren zu erkranken 9,5%, was in etwa dem der Normalbevölkerung entspricht. (40)

1.2.2.3.2 HOXB13

Das Homeobox B13 Gen codiert einen Transkriptionsfaktor, der für die Entwicklung der Prostata von Bedeutung ist. Die Mutation G84E des HOXB13 Gens geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von erblich bedingten Prostatakarzinomen einher und ist mit einem frühen Auftreten der Erkrankung verbunden. (42)

Es wird aber vermutet, dass es sich um eine eher seltene Mutation handelt. So wurde die Mutation in einer case-control Studie für weniger als 1% der aufgetretenen Prostatakrebsfälle verantwortlich gemacht. (43)

1.2.2.3.3 Lynch- Syndrom

Auch bei Betroffenen des Lynch Syndroms ist mit einem doppelt so hohen Erkrankungsrisiko als bei der Durchschnittsbevölkerung zu rechnen. Es handelt sich hierbei um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das vor allem mit dem Auftreten von Kolonkarzinomen verbunden ist. (44)

1.2.2.4 Ernährung und Übergewicht

Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass Ernährung und Lifestyle bei der Entstehung und beim Verlauf von Prostatakrebs eine tragende Rolle spielen. (45)

So gibt es einige Nahrungsmittel die eine präventive Wirkung aufweisen und einige die allem Anschein nach die Krebsentstehung fördern. (46)

1.2.2.4.1 Milchprodukte und Calcium

Ein ausgedehnter Verzehr von Milchprodukten oder Calcium ist mit einem höheren Erkrankungsrisiko verbunden. Männer die am Tag über 2000mg Calcium zu sich nehmen, haben ein fünffach gesteigertes Risiko, verglichen mit Männern, die täglich nur 500mg aufnehmen. (46)

Es gibt verschieden Hypothesen über diesen Effekt von Milchprodukten. Einerseits wird die Bildung der aktiven Form von Vitamin D3 unterdrückt, die an Vitamin D Rezeptoren bindet und die Proliferation von normalen und malignen Zellen inhibiert. Andererseits wird mit vermehrter Aufnahme von Milchprodukten und Calcium ein erhöhter Plasmalevel von insulin-like growth factor I verbunden. Diese Beobachtung ist mit einem gehäuften Auftreten von Prostatakarzinomen assoziiert. Darüber hinaus könnte auch das in Milchprodukten enthaltene Östrogen bei der Entstehung der Erkrankung mitwirken. (47)

1.2.2.4.2 Vitamin D Mangel

Vitamin D3 Mangel wird nicht nur mit einem höheren Risiko an Prostatakrebs assoziiert, sondern auch mit einem früheren Erkrankungsbeginn und einem aggressiveren Auftreten der Karzinome. Epidemiologische Studien unterstützen diese Aussage, indem herausgefunden wurde, dass sich die Sterblichkeitsrate von Prostatakrebs indirekt proportional zur Sonnenlichtexposition verhält.

Prostatakrebszellen besitzen 1,25(OH)₂D₃ Rezeptoren und manche Zelllinien scheinen in ihrem Wachstum eingeschränkt zu sein wenn sie mit 1,25(OH)₂D₃ behandelt werden. Der dahinter vermutete Mechanismus beruht auf einer Stilllegung der Krebszellen und gesteigerter Apoptose. (32)

Des Weiteren reagieren Prostatakrebszellen auf Vitamin D mit einer höheren Differenzierung und geringerer Proliferation. Darüber hinaus treten die Tumoren weniger invasiv auf und metastasieren seltener. Diese Erkenntnisse unterstützen zusätzliche Vitamin D basierte Therapien gegen Prostatakrebs enorm. (48)

1.2.2.4.3 Zink

Auch Zink wird mit einer Prostatakrebs fördernden Wirkung assoziiert. Zink ist Bestandteil von vielen Multivitaminpräparaten und somit wird davon oft ein Vielfaches der empfohlenen Tagesdosis (11mg/ Tag) eingenommen. In Studien wurde gezeigt, dass Männer, die über einen längeren Zeitraum mehr als 100mg Zink pro Tag zu sich nahmen, ein zweimal höheres Erkrankungsrisiko aufwiesen als Männer, die keine zinkhaltigen Präparate einnahmen. Das Spurenelement hat die Eigenschaft in der Prostata zu akkumulieren. (46)

Zink steigert die Funktion der Telomerase, ein Enzym das unter anderem die unlimitierte Vermehrung von Tumorzellen unterstützt. In Prostata Tumoren kann oft eine gesteigerte Aktivität der Telomerase nachgewiesen werden. Außerdem antagonisiert Zink wichtige Funktionen von Bisphosphonaten, welchen ein hemmender Effekt auf die Tumorzellinvasion zugeschrieben wird. (49)

1.2.2.4.4 Vitamin E und Selen

Bezüglich der Einnahme von Vitamin E und Selen und die Auswirkungen auf die Entstehung von Prostatakrebs, gibt es sehr unterschiedliche Datenlagen.

Einerseits wird beschrieben, dass Männer mit einer täglichen supplementären Einnahme von Vitamin E in einer Dosierung von 400 IU pro Tag ein deutlich gesteigertes Prostatakrebsrisiko aufweisen. (50)

Andererseits wurde bei einer Studie festgestellt, dass eine tägliche Einnahme von Vitamin E die Inzidenz sowie Mortalität von Prostatakarzinomen gesenkt hat. (51)

1.2.2.4.5 Dietary Fat

Für den Großteil der Bevölkerung stellen tierische Produkte die Hauptquelle für gesättigte Fettsäuren dar. Fette waren unter allen anderen Nahrungsmitteln die Hauptverdächtigen im Zusammenhang mit Prostatakrebs. Frühe epidemiologische Studien zeigten eine mögliche kausale Assoziation zwischen Speisefett und Prostatakarzinomen. Im Speziellen konnte dieser Verdacht für tierische Fette und gesättigte Fettsäuren noch weiter erhärtet werden. (52)

Auch andere Studien bestätigten das erhöhte Risiko durch den Konsum von tierischen Fetten, insbesondere bei rotem Fleisch. (53)

1.2.2.4.6 Übergewicht

Es ist keine Neuigkeit, dass die Weltbevölkerung immer dicker wird. In den USA galten im Jahr 2007 bereits 66,3% der Einwohner als übergewichtig und für 2015 wird ein Anteil von 75% übergewichtiger Leute prophezeit. Studien haben gezeigt, dass das Mortalitätsrisiko in Bezug auf Prostatakrebs, mit einem erhöhten BMI ansteigt. (54)

Obwohl ein erhöhter BMI auch mit einer größeren Wahrscheinlichkeit an Prostatakrebs zu erkranken assoziiert wird, so war der Zusammenhang zwischen Prostatakarzinomen und gesteigerter Mortalität stärker als der mit der Inzidenz. Es wird vermutet, dass sich Prostatakarzinome in adipösen Patienten aggressiver verhalten als in Normalgewichtigen. Dahinter könnte jedoch eine verspätete Diagnosestellung stecken. So wurde in Studien beschrieben, dass die Detektionsrate bei Männern mit einem normalen BMI deutlich höher war als bei adipösen Patienten. Andererseits wurde bei adipösen Patienten mit Prostatakrebs nach einer radikalen Prostatektomie eine erhöhte Rückfallrate beschrieben. (55)

1.2.2.5 Entzündungen

In etwa 20% aller Karzinome des Menschen sind auf entzündliche Prozesse zurückzuführen. So konnte in mehreren Studien ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Prostatitiden und Prostatakarzinomen festgestellt werden. Auch sexuell übertragbare Krankheiten, wie Syphilis oder Gonorrhoe konnten mit einem höheren Risiko für PCa assoziiert werden. Ob es sich dabei um klinisch signifikante Karzinome handelt, ist heute noch nicht geklärt. Eine mögliche Präventionsstrategie von Prostatakrebs könnte also das Vorbeugen oder Verhindern von Prostatitiden darstellen. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass die Einnahme NSAR die Inzidenz von Prostatakrebs reduziert. Im klinischen Alltag ist dies insofern relevant, als dass man bei rezidivierenden Prostatitiden von einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs ausgehen kann. (24, 56)

1.2.3 Pathologie und histologische Differenzierung

Der Großteil der Adenokarzinome der Prostata ist peripher lokalisiert. Der Rest befindet sich in der Transitionalzone, periurethral oder in der anterioren Zone. 85% der Karzinome sind multifokal. Die lokale Ausbreitung kann sich durch eine Kapselpenetration, eine perineurale Invasion oder eine Samenblaseninvasion äußern. Prostatakarzinome haben auch die Fähigkeit zu metastasieren. Einerseits erfolgt dies über die Lymphgefäße in die pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten. Andererseits metastasiert das Prostatakarzinom in Organe, am häufigsten in Knochen, Lunge, Blase, Leber und Nebennieren. (57)

1.2.3.1 Histologische Differenzierung nach Gleason

Weltweit hat die Differenzierung nach Gleason anderen Systemen gegenüber durchgesetzt. Hierbei wird das vorherrschende Muster der Drüsenarchitektur des Prostatakarzinoms in die Grade 1-5 eingeteilt. Dasselbe erfolgt dann mit der zweithäufigsten Ausprägung der Drüsenarchitektur. Nun werden beide Grade addiert und ergeben gemeinsam den Gleason Score. (57)

FIGURE 1. Gleason Grading System Diagram

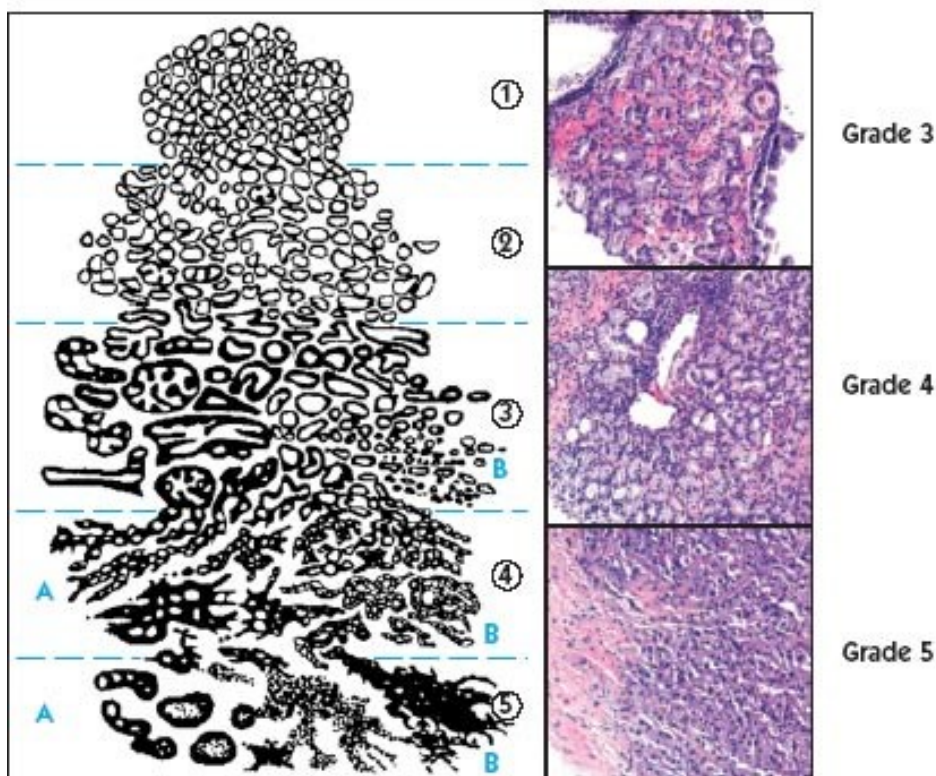


Abbildung 7 Gleason Grade (58)

1.2.3.2 Staging

Die Stadienklassifikation erfolgt nach dem TNM System.

T (tumor)	TX: tumor cannot be assessed T0: no evidence of primary tumor
	T1: tumor not clinically apparent T1a: tumor found in resected specimen (<5%) T1b: tumor found in resected specimen (>5%) T1c: tumor found at biopsy for elevated PSA
	T2: tumor confined to prostate T2a: tumor involves one lobe of prostate T2b: tumor involves both lobes of prostate T3: tumor palpable, extends beyond capsule T3a: tumor extends beyond capsule (unilateral, bilateral) T3b: tumor invades seminal vesicles T4: tumor is fixed or invades adjacent anatomy (other than seminal vesicles)
N (node)	NX: regional lymph nodes cannot be assessed N0: no regional lymph node metastasis N1: metastasis to regional lymph node(s)
M (metastasis)	MX: presence of distant metastasis cannot be assessed M1: distant metastasis M1a: metastasis to nonregional lymph nodes M1b: metastasis to bone M1c: metastasis to other distant sites

Abbildung 8 TNM Klassifikation (59)

1.2.4 Diagnostik und Screening

1.2.4.1 Klinik

Die meisten Prostatakarzinome sind asymptomatisch oder oligosymptomatisch, was eine rechtzeitige Diagnose oft erschwert. Unglücklicherweise beansprucht ein Großteil der Betroffenen erst bei schwerwiegenden Symptomen ärztlich Hilfe. Der Grund dafür, dass Prostatakarzinome zunächst meist keine Beschwerden hervorrufen, liegt daran, dass die meisten Tumore in der Peripherie der Prostata wachsen. Wenn Symptome vorliegen, so ist dies ein möglicher Hinweis auf ein schon weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. Symptome können sowohl lokal als auch systemisch, aufgrund einer möglichen Metastasierung auftreten. Zu den lokalen Symptomen zählen Miktionsbeschwerden, die durch das Einwachsen des Tumors in die Harnröhre verursacht werden können. Des Weiteren könnte ein blutiges oder vermindertes Ejakulat auffällig werden, welches durch Infiltration in die Samenblasen oder in den Ductus ejaculatorii ausgelöst werden kann. Erektile Dysfunktion könnte durch das Einwachsen des Karzinoms in das neurovaskuläre Bündel verursacht werden. Gelegentlich geben auch durch Metastasen verursachte Symptome die ersten Hinweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Die Metastasen können sich durch Knochenschmerzen, die anfangs häufig in der Lendenwirbelsäule auftreten, äußern. Auch ein anämisches Blutbild kann Folge eines ins Knochenmark infiltrierenden Tumors sein. Bei geschwollenen Beinen sollte an einen metastatischen Befall der pelvinen Lymphknoten gedacht werden. Paraneoplastische Syndrome sind selten, können aber im Rahmen eines Prostatakarzinoms dennoch auftreten. Diese äußern sich unter anderem durch ektope Hormonproduktion oder disseminierte intravasale Koagulation. (57, 60)

Grundsätzlich können folgende Manifestationsformen unterscheiden werden:

- **Okkultes Prostatakarzinom:**
Die Erstdiagnose erfolgt über das Vorhandensein von Metastasen eines Prostata Tumors. Der Ursprung dieser Metastasen wird durch eine Prostatabiopsie bestätigt.
- **Inzidentielles Prostatakarzinom:**
Das Karzinom wird im Rahmen einer TURP diagnostiziert. In 6-20% der Präparate, die bei einer TURP gewonnen werden, ist ein Prostatakarzinom zu finden.
- **Latentes Prostatakarzinom:**
Das latente Prostatakarzinom kommt mit bis zu 73% sehr häufig vor und wird vom Pathologen post mortem diagnostiziert. Diese Patienten wiesen keine Symptome eines Prostatakarzinoms auf.
- **Klinisch manifestes Prostatakarzinom:**
Das Prostatakarzinom wird in etwa durch einen auffälligen rektalen Tastbefund oder erhöhte PSA Werte diagnostiziert. Verdächtige Befunde müssen über eine Prostatabiopsie abgeklärt werden. (61)

1.2.4.2 Digitale rektale Untersuchung

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist eine einfache Methode, die nicht nur von Urologen genutzt werden kann, um Männer bei denen eine Prostatabiopsie sinnvoll wäre, zu identifizieren. (62) In etwa 18% der PCa werden nur auf Grund eines auffälligen Tastbefundes entdeckt. (63)

Vor der PSA- Wertbestimmung war die DRU die Hauptuntersuchungsmethode zur Detektion von Prostatakarzinomen. (64)

Die Untersuchung kann zum Beispiel in Linksseitenlage bei angewinkelten Beinen erfolgen. Normalerweise wird die DRU am Ende einer Gesamtuntersuchung durchgeführt, da diese für den Patienten als unangenehm empfunden werden kann. Der untersuchende Finger sollte großzügig mit Gleitmittel versehen und mit einer leichten Drehbewegung in das Rektum eingeführt werden, um ein schmerzhaftes Mitziehen von Hämorrhoiden und Behaarung zu vermeiden. (65)

Neben der Prostata werden der Douglas-Raum und die Darmschleimhaut abgetastet. Eine gesunde Prostata ist ein etwa kastaniengroß, elastisch, gegen das umliegende Gewebe verschieblich und nicht druckschmerzhaft. Eine ertastete Verhärtung oder Unregelmäßigkeit der Prostata gilt als verdächtig und sollte abgeklärt werden. (65)

Die Vorteile dieser Untersuchung sind, dass sie weder invasiv noch sonderlich aufwendig ist. (66)

Leider findet man Prostatakarzinome, die mittels DRU detektiert wurden, oftmals in einem bereits fortgeschrittenen Stadium. Des Weiteren sind die Ergebnisse einer DRU nur schwer reproduzierbar und stark vom Untersucher abhängig. Bei einem PSA Wert über 4ng/ml, was den Cutoff für eine Prostatabiopsie darstellt, weist ein auffälliger Tastbefund eine niedrigere Sensitivität und einen geringeren positiv prädiktiven Wert auf, als die PSA Testung. Dennoch wird ein beträchtlicher Anteil der Prostatakarzinome durch die DRU bei Patienten mit einem PSA Wert kleiner gleich 4ng/ml diagnostiziert. Andere Studien weisen aber darauf hin, dass Prostatakarzinome bei Männern mit einem niedrigen PSA Wert nur selten durch die DRU detektiert werden und die beschriebenen Fälle auf einen falsch positiven Befund der DRU oder der Sonografie zurückzuführen sind. Screening Programme erscheinen also am sinnvollsten, wenn die DRU mit der PSA Testung kombiniert wird. (64)

Nach dem heutigen Wissen sollten sich Männer ab dem 50. Lebensjahr einer DRU unterziehen. (67)

1.2.4.3 Transrektaler Ultraschall

Die transrektale Sonographie (TRUS) ist eine essentielle und weit verbreitete Methode Prostatakarzinome zu detektieren, da sie einfach handhabbar und verfügbar ist. Die Untersuchung wird sowohl auf urologischen Kliniken als auch im niedergelassenen Bereich durchgeführt. Im Speziellen wird es dafür verwendet, anatomische Regionen und Läsionen zu identifizieren. Doch es gibt einige Limitationen der TRUS. (68, 69)

So eignet sich die Methode nicht zur Früherkennung von Prostatakrebs, da die im Ultraschall erkennbaren Veränderungen nur wenig spezifisch für Prostatakarzinome sind. Organüberschreitendes Wachstum kann in manchen Fällen beurteilt werden aber auch hier stellt die TRUS keine zuverlässige Methode dar. (57)

Prostatakarzinome präsentieren sich im Ultraschall häufig als hypodense Strukturen. Doch in vielen Fällen handelt es sich bei hypodensen Läsionen um benigne Tumoren. (57)

Die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich ein Karzinom vorliegt, wenn eine auffällige Struktur entdeckt wurde, liegt bei 15-55%. Die Hälfte der Karzinome, die größer als 1cm und palpabel sind, können in der TRUS nicht diagnostiziert werden. (70)

Die TRUS ermöglicht auch eine gezielte Punktion der Prostata. Mit einer endorektalen Sonde wird die Prostata im Transversal- und Sagittalschnitt untersucht, um so die Biopsienadel optimal zu positionieren. (57)

Die Ultraschall gezielte Prostatabiopsie hat die Detektionsrate deutlich verbessert, verglichen mit blinden Biopsieserien. (71)

1.2.4.4 MRT

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches dank hoher räumlicher Auflösung mehr detaillierte Informationen eines Organs liefert als viele andere bildgebende Verfahren. Die MRT findet neben der Detektion von Prostatakarzinomen auch noch anderwärtig Verwendung, wie beim Tumorstaging, bei der Therapieplanung, bei der Diagnose eines Lokalrezidivs oder bei der MRT-gezielten Prostatabiopsie. (72)

Der häufigste Entstehungsort für Prostatakarzinome ist die periphere Zone. Diese wird in einem T2-gewichteten Bild hyperdens dargestellt. Karzinome hingegen, stellen sich meist hypodens dar und können somit identifiziert werden. Es muss aber erwähnt werden, dass es auch Karzinome gibt, die sich isodens oder hyperdens zur peripheren Zone darstellen. (69)

Grundsätzlich ist die MRT eine gute Wahl zur Diagnose und Lokalisation eines Prostatakarzinoms, jedoch können T2 gewichtete MRT Bilder falsch positiv interpretiert werden. Dies geschieht meist aufgrund einer Prostatitis, einer postbiopsischen Blutung oder Fibrose. Um die falsch positiven Befunde zu reduzieren, werden moderne ergänzende Verfahren wie die funktionelle, die diffusionsgewichtete und die dynamic contrast enhanced MRT eingesetzt. (72)

Heutzutage wird manchmal eine Endorektalspule verwendet, die während der Untersuchung im Rektum platziert wird. Die Spule kann durch Insufflieren von Luft fixiert werden. (69)

Die MRT gezielte Prostatabiopsie ist eine gute Option für Männer, bei denen karzinomverdächtige Regionen gefunden wurden. Vor allem bei Patienten mit einem erhöhten PSA Wert und wiederholt negativen Ultraschall gezielten Biopsien. (72)

1.2.4.5 PET/CT

Im letzten Jahrzehnt hat sich die PET/CT als wichtige Methode der Bildgebung in der Onkologie bewährt. Sie liefert umfassende Information über die Anatomie und Funktion in einer Session. (73)

Wie exakt die Detektion von Prostatakarzinomen mittels PET/CT erfolgt, ist nach derzeitiger Datenlage noch nicht vollständig geklärt. Zur Diagnostik muss auf andere Tracer als ¹⁸F-Fluorcholin zurückgegriffen werden, da Prostatakarzinome generell keine bedeutenden Mengen von ¹⁸F-Fluorcholin aufnehmen. Derzeit scheint die ¹¹C Cholin PET/CT die beste Option bezüglich der Detektion unbehandelter Prostatakarzinome und der Abgrenzung gegenüber einer Prostatitis oder BPH zu sein. (70)

1.2.4.6 Histoscanning

Erst seit wenigen Jahren ist das Histoscanning zur Untersuchung von Prostatakarzinomen im Einsatz. Es ist ein rechnerunterstütztes Ultraschallverfahren. Es wurde entwickelt, um kanzeröses Gewebe von gesundem Gewebe unterscheiden zu können. Mit dieser Bildgebung können kleine Tumoren über 20 ml detektiert werden. Darüber hinaus können die Tumoren genau lokalisiert und ähnlich wie in einer histologischen Untersuchung, charakterisiert werden. Histoscanning wird verwendet, um ein Prostatakarzinom zu detektieren oder auszuschließen und bietet Unterstützung bei der Watchful Waiting Strategie. Durch Histoscanning können bei detektierten Prostatakarzinomen verschiedene histologische Grade unterschieden werden. Grundsätzlich ist Histoscanning ein benutzerfreundliches Verfahren, das aber dennoch einiger Erfahrung bedarf. Suspekte Läsionen scheinen rot auf. Kalzifikationen, die Urethra und die Samenblasen sind ebenfalls rot gefärbt. Somit erscheint verständlich, dass es hier besonders von Vorteil ist, wenn man Erfahrung mit dem Ultraschallgerät mitbringt. Dieses Verfahren kann auch für die gezielte Prostatapunktion verwendet werden. (74)

Es muss hinzugefügt werden, dass die Datenlage derzeit nicht ausreichend ist, um genaue Angaben über die Detektionsraten von Prostatakarzinomen zu machen.

(75)

1.2.4.7 PSA

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das sowohl von gesundem als auch von kanzerösem Prostatagewebe exprimiert wird. Zunächst wird PSA als eine inaktive Vorstufe produziert, die dann zu einem aktiven Enzym konvertiert wird. Es wird dem Ejakulat beigemischt und dient diesem zur Verflüssigung. (76)

Der Wert des Gesamt- PSA setzt sich aus freiem PSA und gebundenem PSA zusammen. Jede Komponente kann für sich gemessen werden. 65%-90% des PSA liegt gebunden oder komplexiert und 10%-35% liegt frei vor. Im Vergleich zur DRU und dem TRUS hat der PSA Test den höchsten prädiktiven Wert für Prostatakarzinome. Der Grenzwert, ab dem eine weitere Abklärung erfolgen sollte, liegt bei 2,5-4ng/ml. Grundsätzlich kann eine Erhöhung des PSA Werts auf eine benigne Prostatahyperplasie, eine Prostatitis oder ein Prostatakarzinom hinweisen. Eine PSA- Erhöhung ist also keinesfalls karzinomspezifisch. Bei der PSA Testung sollte berücksichtigt werden, dass es viele auslösende Faktoren für einen erhöhten PSA Wert gibt (57) und die Halbwertszeit von PSA 2,2 Tage beträgt. (77)

Neben feststehenden Faktoren wie Alter, ethnische Herkunft und Prostatagröße ist der PSA Wert von einigen Variablen abhängig:

- Prostatamassagen können zu einem PSA Anstieg führen.
- DRU verursachen generell minimale PSA Erhöhungen, die im Bereich des Messfehlers liegen und somit kaum von Bedeutung sind.
- Bei jüngeren Männern wird postkoital ein PSA Abfall beschrieben, während es bei älteren Männern zu einem PSA Anstieg kommen kann. Im Fall kann die Testung nach einer zweitägigen Karenz erfolgen.
- Hormontherapien, Bestrahlungen und Ablationen der Prostata führen zu einem PSA Abfall.
- Bei der Einnahme von 5 α -Reduktasehemmern sollte es zu einem PSA Abfall kommen. Ist dies nicht der Fall, sollte eine Biopsie erfolgen. Ein PSA Ausgangswert ist hier unabdingbar. (57)

So verschieden wie die Ursachen der PSA-Erhöhung, so unterschiedlich sind die Regenerationszeiten der Werte. Bei einer bakteriellen Prostatitis kann es zum Beispiel nach Abklingen der Symptome noch sechs bis acht Wochen dauern, bis sich ein valider PSA Wert einstellt. (78, 79)

Nach Prostatabiopsien sollte eine Wartezeit von zwei bis vier Wochen eingehalten werden. Ähnlich verhält sich die Lage nach einer TURP. Hier kommt es zu einer in etwa dreiwöchigen PSA Erhöhung. (80)

1.2.4.7.1 Altersspezifische PSA Werte

Generell kann man sagen, dass der PSA Wert mit dem Alter und der Prostatagröße stetig ansteigt. Letzteres ist wiederum mit dem Alterungsprozess direkt verbunden. Die altersspezifischen Referenzwerte wurden entwickelt, um PSA als Tumormarker höhere Spezifität und Sensitivität zu verleihen. Das Ziel lautet, bei älteren Männern klinisch signifikante Tumoren festzustellen und bei jüngeren Männern potentiell heilbare Tumoren. Eine Studie, die an 2119 gesunden Männern zwischen 40 und 79 Jahren durchgeführt wurde, ergab Referenzwerte für folgende Altersgruppen:

- 40-49 Jahre: 0,0-2,5 ng/ml
- 50-59 Jahre: 0,0-3,5 ng/ml
- 60-69 Jahre: 0,0-4,5 ng/ml
- 70-79 Jahre: 0,0-6,5 ng/ml (81)

Doch eine andere retrospektive Studie hat ergeben, dass es von Nachteil wäre, wenn man den Wert, der derzeit bei 4ng/ml liegt, ab dem eine Biopsie empfohlen wird, an altersspezifische Referenzwerte anpasst. So würde man bei Männern ab 70 Jahren, 47% der klinisch signifikanten und lokalisierten Karzinome nicht detektieren. Des Weiteren wurde ein starker Anstieg unnötiger Biopsien bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren beobachtet. Abschließend wurde betont, dass ein Anhaltwert von 4ng/ml die Indikation zur Biopsie in allen Altersgruppen stellen sollte. (82)

1.2.4.7.2 PSA Ratio

Die PSA Ratio ist ein Verhältnis vom freien PSA zum Gesamt PSA. Es ist weitgehend bekannt, dass Männer mit einem Prostatakarzinom eine kleinere PSA Ratio haben, als Männer mit einer BPH. Viele Studien haben bereits den Nutzen der PSA Ratio bei Männern mit PSA Werten zwischen 4,1 und 10 ng/ml zur Unterscheidung zwischen einer BPH und einem PCa demonstriert. (83)

Des Weiteren können sich aggressiver verhaltende Tumoren mit Hilfe der PSA Ratio erkannt werden. (84)

Durch Bestimmung der PSA Ratio konnte auch die Anzahl unnötiger Biopsien in einer Studie reduziert werden, vor allem bei Männern mit einem unauffälligem Tastbefund und PSA Werten von 4-10 ng/ml. Um die Biopsierate bei über 70-jährigen Männern noch zu minimieren, sollte ein Grenzwert der PSA Ratio von 16% eingehalten werden. Bei Jüngeren wird ein Grenzwert von 20% empfohlen, um die Sensitivität in dieser Altersgruppe zu steigern. (85)

1.2.4.7.3 PSA Velocity

Eine andere Herangehensweise der Diagnostik stellt die Berechnung der Änderungen der PSA Werte über einen bestimmten Zeitraum dar. Ein erhöhter PSA Wert, der mit der Zeit noch weiter steigt, lässt eher auf ein Prostatakarzinom schließen, als ein erhöhter PSA Wert, der konstant bleibt. (86)

Um die PSAV richtig zu bestimmen, werden mindestens drei PSA Messungen in einem Zeitraum von 18 Monaten empfohlen. Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit einer PSAV von 0,75 ng/ml oder mehr pro Jahr mit einem PSA Wert von 4ng/ml oder höher besondere Vorsicht geboten ist. Weitere Studien zeigen, dass der Schwellenwert der PSAV auf 0,4 ng/ml gesenkt werden sollte, um die Detektionsrate bei jüngeren Männern zu verbessern. (87) Darüber hinaus könnte die PSAV hilfreich sein, um unnötige Biopsien zu vermeiden und low risk Karzinome früher zu detektieren. (88)

Eine erhöhte PSAV wird mit einem größeren Risiko an Prostatakrebs zu versterben, assoziiert. Männer mit einer PSAV von über 2ng/ml/Jahr sind einem zehnfach gesteigerten Risiko ausgesetzt, ihrer Krankheit in der ersten Dekade nach einer radikalen Prostatektomie zu erliegen, verglichen mit Männern mit einer PSAV von unter 2ng/ml/Jahr. (87)

Des Weiteren wird eine erhöhte PSAV auch mit einem erhöhten Gleason Score verbunden. (89)

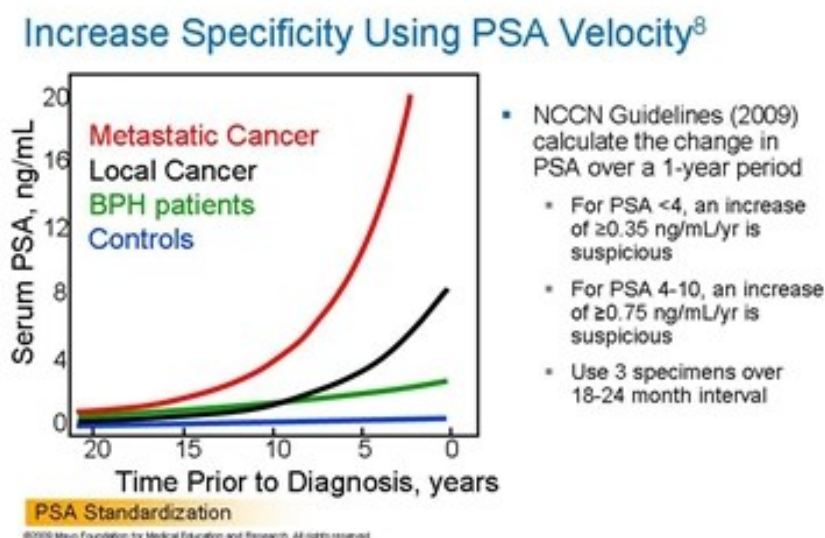


Abbildung 9 PSAV Verlauf (90)

1.2.4.7.4 PSA Dichte

Die Sinnhaftigkeit des Messens der PSAD ist auf die Prämisse gestützt, dass ein großes benignes Prostataadenom zu erhöhten PSA Werten beitragen kann, auch wenn kein Karzinom vorhanden ist. Das Prostatavolumen wird mit Hilfe von TRUS bestimmt. (86) Die Präzision der Bestimmung der Volumina mittels TRUS ist vom Untersucher abhängig. (91) Der PSA Wert wird durch das Volumen dividiert. Mit einem höheren PSAD Wert (höher als 0,15 ng/ml) ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein PCa vorliegt höher, als bei niedrigeren PSAD Werten. Frühe Studien deuteten an, dass die PSAD Messung eine vielversprechende Methode zur Unterscheidung zwischen BPH und PCa wäre. Doch in weiteren Studien stellte sich heraus, dass die Detektionsrate bei einem Cut off Wert von 0,15 ng/ml wesentlich geringer war als beim Einsatz der PSA Messung. (86) Die Sensitivität und Spezifität kann erhöht werden, indem die PSAD für die Transitionalzone bestimmt wird. (57)

1.2.4.7.5 PCA3

1999 wurde das Prostate cancer antigen 3 (PCA3) Gen identifiziert. PCA3 wird im krebsbefallenem Prostatagewebe überexprimiert. Im gesunden Prostatagewebe oder bei einer BPH erfolgt keine oder nur eine sehr geringe Expression. PCA3 ist eine nicht kodierende mRNA des 9q21-22 Chromosoms. (92) Der PCA3 Test scheint eine vielversprechende Methode zu sein und mehrere Studien haben den Nutzen in der Diagnostik des PCas unterstrichen. Weiters könnten durch den PCA3 Score die Anzahl an unnötigen Biopsien reduziert werden. Im Optimalfall könnten durch den PCA3 Score nicht nur diagnostische Information, sondern auch Erkenntnisse über die Prognose gewonnen werden. Doch dazu liegen derzeit noch widersprüchliche Daten vor. (93)

1.2.4.8 Prostatabiopsie

Derzeit ist die Prostatabiopsie die verlässlichste Methode, um Prostatakarzinome zu diagnostizieren. Obwohl die Prostatabiopsie als sicher gilt, ist sie ein invasives Verfahren und sollte nur bestimmten Patienten vorbehalten sein. Eine Prostatabiopsie ist indiziert, wenn ein abnormer digital rektaler Befund vorliegt oder ein erhöhter PSA-Wert gemessen wird. Wie bereits erwähnt, wird für gewöhnlich die Prostatabiopsie ab einem PSA-Wert von 4,0ng/ml empfohlen. (94)

Eine Prostatabiopsie sollte auch nur dann durchgeführt werden, wenn sich daraus hinsichtlich einer Behandlung relevante Konsequenzen ergeben und die Lebenserwartung des Betroffenen noch etwa zehn Jahre beträgt. Vor der Durchführung sollte ein Harnwegsinfekt unbedingt ausgeschlossen werden. Die meisten Männer, die sich einer Prostatabiopsie unterziehen müssen, sind in einem bereits fortgeschrittenen Alter und nehmen oftmals gerinnungshemmende Medikamente ein. Daher sollte der Gerinnungsstatus überprüft werden. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Blutungen im Sinne von Hämaturie oder Hämospemie, Infektionen, Harnverhalt und vasovagale Reaktionen. (57) Eine prophylaktische Antibiotikatherapie, zur Verhinderung einer Sepsis, sollte erfolgen. (95)

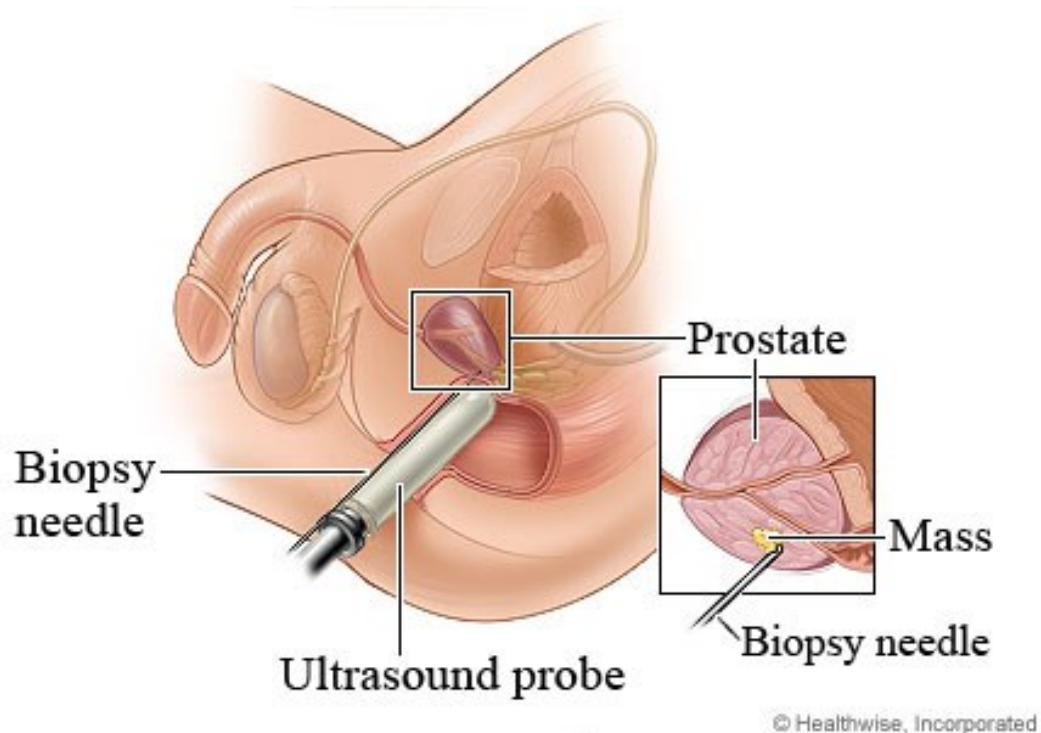


Abbildung 10 Prostatabiopsie (96)

Vor der Biopsie können Einläufe durchgeführt werden, um eine unerwünschte Beimengung von Stuhl zu den Gewebeproben zu vermeiden. (97)

Die Prostatabiopsien werden standardmäßig transrektal und TRUS-gezielt durchgeführt. Eine Alternative zur transrektalen Prostatabiopsie stellt die transperineale Biopsie dar. Die transperineale Prostatabiopsie erfolgt standardmäßig auch ultraschallgezielt und weist keine geringeren Detektionsraten auf als die transrektale Biopsie. (98-100)

Die richtige Anzahl der Biopsie Stenzen liefert derzeit noch Anlass zur Diskussion. Während die sechsfache transrektale Biopsie über viele Jahre hinweg das Standardverfahren darstellte, so wird in Studien beschrieben, dass bei der sechsfachen Biopsie 10-30% der Karzinome übersehen werden. Die sechsfache Biopsie wird normalerweise ambulant mit einer Lokalanästhesie durchgeführt. Doch ein beträchtlicher Anteil der Patienten muss sich mehrfach einer Prostatabiopsie unterziehen. (100)

Heutzutage ist die sechsfache Biopsie nicht mehr angebracht. Derzeit werden 10 Zylinder empfohlen. (63)

Studien zeigen, dass die Detektionsrate signifikant steigt, wenn das Biopsieschema auf zwölf Stenzen erweitert wird und die zusätzlichen Gewebeproben aus den peripheren Anteilen der Prostata gewonnen werden.

Dieser Benefit konnte nicht beobachtet werden, als die zusätzlichen Gewebeproben aus dem Zentrum der Prostata entnommen wurden. Die Komplikationsrate entspricht der, der sechsfachen Biopsieserien. (101)

In der folgenden Abbildung wird Ablaufplan gezeigt. Dieser wird von Scattoni et al empfohlen und soll angewendet mehr als 95% der Prostatakarzinome detektieren. (102)

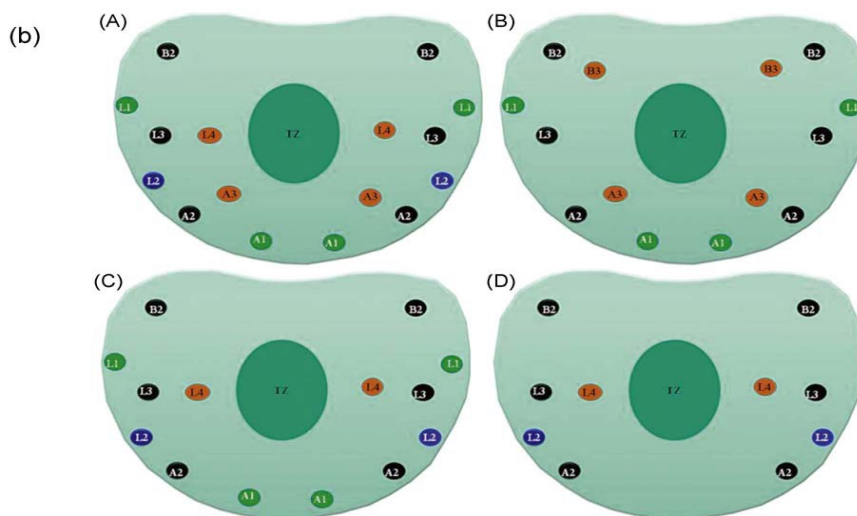
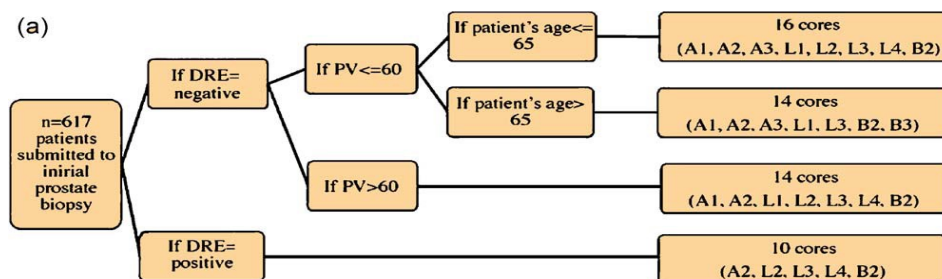


Abbildung 11 Flussdiagramm zur Detektion von Prostatakarzinomen (102)

1.2.4.8.1 Die Saturationsbiopsie

Der Begriff Saturationsbiopsie wurde von Stewart et al und beinahe zeitgleich von Borboroglu et al. geprägt und beschreibt eine Prostatabiopsieserie mit 20 oder mehr Stanzten. Die Autoren entnahmen bis zu 45 Stanzten. Durchschnittlich wurden aber in etwa 23 Stanzten entnommen. (103) In den letzten Jahren hat sie sich etabliert, denn es konnten Karzinome diagnostiziert werden, die in den Standardbiopsien unentdeckt geblieben wären. Darüber hinaus ist sie auch bei der Abschätzung des Tumolvolumens und der Prognose hilfreich. (104) Sie wird meist nach vorhergegangenen negativen Biopsieserien durchgeführt, wenn weiterhin Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht. Ein unverdächtiger histologischer Befund einer Erstbiopsie bedeutet nicht immer, dass kein Prostatakarzinom vorliegt. Deshalb ist die Indikation der Rebiopsie und der Saturationsbiopsie ein viel diskutiertes Thema. Im Speziellen wird über die genaue Anzahl der Stanzten sowie über die optimale Lokalisation debattiert. Auch unklar ist, ob man sich bei der Saturationsbiopsie an ein striktes Schema halten sollte oder ob das Schema an die individuellen Parameter wie PSA Wert, DRU oder Prostatavolumen angepasst werden sollte. (102, 105)

In mehreren Studien wird berichtet, dass sich das Volumen der Prostata indirekt proportional zur Detektionsrate verhält. Somit war die Detektionsrate bei Saturationsbiopsien, die in Drüsen $<50\text{cm}^3$ durchgeführt wurden wesentlich höher als die, die in Drüsen $>50\text{cm}^3$ durchgeführt wurden. Es könnte also daraus erschlossen werden, dass bei größeren Drüsen eine höhere Anzahl an Stanzten entnommen werden sollte. (105) Die Saturationsbiopsie steigert die Detektionsrate zwar nicht wenn sie als Erstbiopsie erfolgt, doch wird sie als Rebiopsie eingesetzt, ist sie im Moment die diagnostische Methode der Wahl. Verglichen mit Biopsieschemata von 12 oder 18 Stanzten, wird die Detektionsrate durch die Resaturationsbiopsie um in etwa ein Drittel gesteigert. Es muss an dieser Stelle allerdings auch erwähnt werden, dass durch die Saturationsbiopsie klinisch nicht signifikante Karzinome häufiger entdeckt werden, mit dem daraus folgendem Risiko für Overtreatment und Overdiagnosis. Klinisch nicht signifikante Karzinome sind durch einen Gleason Score <7 , oder weniger als 3 positive Stanzten, die mit 50% oder weniger betroffen sind. In schätzungsweise 10% der Fälle wird Overtreatment von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen betrieben. (106)

Das Einbeziehen der Transitionalzone wird bei der Erstbiopsie nicht empfohlen, sehr wohl aber bei der Resaturationsbiopsie. (97)

In einer Studie von Rabets et al. wurden bei einem 24 Stanzen Schema die laterale Basis, die parasagittale Basis, die laterale Mitte, die parasagittale Mitte und der Apex der Prostata miteinbezogen. (107) Grundsätzlich ist das Prostatakarzinom am häufigsten in der Basis und dem Apex der peripheren Drüse zu finden. (108)

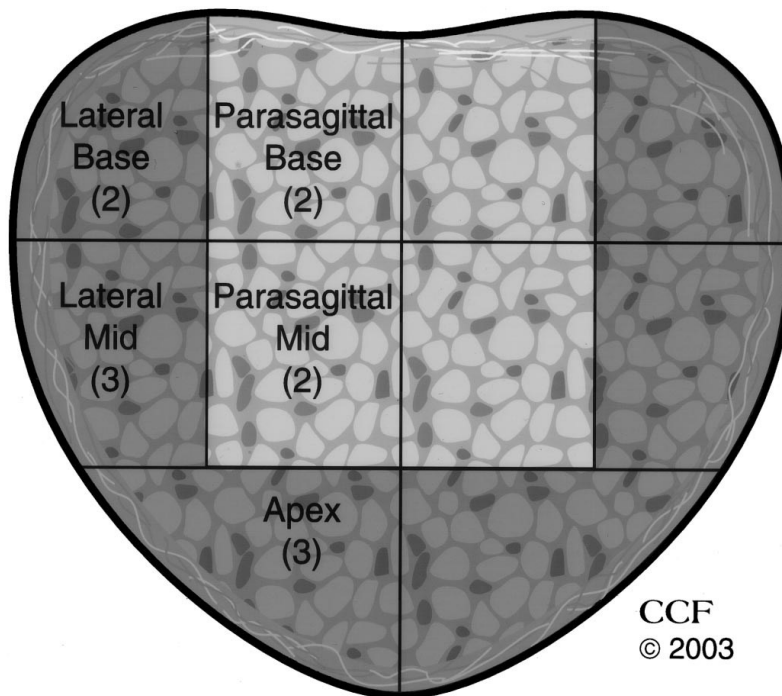


Abbildung 12 Anzahl und Lokalisation der Stanzen bei 24 Stanzen-Schema (107)

Die Komplikationsrate der Saturationsbiopsie ist vergleichbar mit der, der erweiterten Biopsie (12-14 Stanzen) und kann in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. (97, 105)

Abschließend muss auch erwähnt werden, dass ein negatives Ergebnis einer Saturationsbiopsie kein Beweis für die Abwesenheit eines Prostatakarzinoms ist. (109)

1.2.4.9 Screening

Als Massenscreening wird die Untersuchung von asymptomatischen Patienten bezeichnet, die meist im Rahmen einer Studie, vom Untersucher einberufen werden. Das Ziel des Screenings ist die Reduktion der Mortalität von PCa und der Gewinn an qualitätskorrigierten Lebensjahren (QUALYs). (63)

Bezüglich Effizienz und Erfolg der Screening Projekte liegen unterschiedliche Daten vor. Eine nicht randomisierte Screening Studie aus Tirol unterstützt die Hypothese, dass die Mortalität von PCa durch Screening gesenkt werden kann. Im Gegensatz zum Rest von Österreich konnte die Mortalität um 33% gesenkt werden. In einer vergleichenden Studie der USA aus Seattle und dem Bundesstaat Connecticut, konnte kein Unterschied bezüglich der Mortalität von PCa zwischen der Screening-Population und der Nicht-Screening-Population gefunden werden. In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), die 162.243 Männer zwischen 55 und 69 Jahren aus sieben verschiedenen Ländern inkludierte, konnte eine Verminderung der Todesrate um 20% auf PSA-basierte Screeningmethoden zurückgeführt werden. Allerdings waren die Untersuchungen mit einem hohen Risiko für Overdiagnosis vergesellschaftet. (63)

Derzeit wird ein weitreichendes Massenscreening nicht empfohlen.

Opportunistisches Screening kann Männern, die über Vor- und Nachteile aufgeklärt wurden, angeboten werden. (63)

1.2.5 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist in erster Linie abhängig davon, ob es sich um eine lokalisierte Tumorerkrankung handelt oder bereits um einen generalisierten Befall. Des Weiteren richtet sich die Therapie auch nach den Komorbiditäten und der Lebenserwartung des Patienten. Eine kurative Therapie ist dann indiziert, wenn der Patient eine weitere Lebenserwartung von etwa zehn oder mehr Jahren hat. Der Gleason Score und der PSA Wert sollten auch in die Therapieentscheidung einfließen. (57, 110)

1.2.5.1 Therapie lokal begrenzter Prostatakarzinome

Bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen kann zur optimalen Therapieplanung differenziert werden, ob es sich um ein Low risk, Intermediate risk oder High risk Karzinom handelt: (57)

- **Low risk:** Gleason Score: unter 7, PSA Wert unter 10 ng/ml, oder cT1-T2a
- **Intermediate risk:** Gleason Score: 7 oder PSA Wert: 10-20 ng/ml oder cT2b- T2c
- **High risk:** Gleason Score: 8-10 oder PSA Wert: > 20ng/ml oder cT3a (63)

Für Patienten mit Low risk Tumoren gibt es mehrere Therapieoptionen. Studien haben gezeigt, dass die retropubische radikale Prostatektomie gegenüber der Watchful Waiting Strategie die Gesamtmortalität nicht signifikant gesenkt hat. Patienten mit einem T2a Stadium und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren, sollte aber eine radikale Prostatektomie angeboten werden. Bei 35-55% dieser Patienten kommt es nach fünf Jahren zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Eine erweiterte pelvine Lymphknotendissektion ist bei Patienten mit Low risk Tumoren nicht angedacht. Das Risiko, dass Lymphknoten befallen sind, übersteigt die 5%-Grenze nicht. (63)

Bei Patienten mit einem Intermediate risk Tumor ist die radikale Prostatektomie eine der empfohlenen Therapiemöglichkeiten. Vorausgesetzt, der Patient hat eine Lebenserwartung von über zehn Jahren. Auch die Methode Watchful Waiting wird für ausgewählte Patienten vorgeschlagen. Ein Intermediate risk Tumor schreitet unbehandelt im Durchschnitt nach etwa sechs bis zehn Jahren fort. (63)

Eine erweiterte Lymphknotendissektion sollte durchgeführt werden, denn das geschätzte Risiko für einen Lymphknotenbefall übersteigt eine Wahrscheinlichkeit von 5%. Eine limitierte Lymphknotendissektion sollte heute nicht mehr durchgeführt werden. Zu viele betroffene Lymphknoten werden belassen.

Trotz der diagnostischen Fortschritte wird bei 20-35% der Patienten ein High risk Karzinom als Erstdiagnose gestellt. Heute besteht die Therapie betreffend keine Einigkeit. Das optimale Verfahren sollte individuell geplant werden. Die radikale Prostatektomie ist eine Möglichkeit, vorausgesetzt der Tumor ist nicht in die Beckenwand eingewachsen und der Sphinkter der Urethra ist nicht betroffen. Obwohl schlecht differenzierte Tumoren sich meist über die Grenzen der Prostata ausbreiten, so handelt es sich in 26-31% der Fälle um lokal begrenzte Tumoren. (63)

In diesen Fällen haben Patienten nach einer radikalen Prostatektomie eine gute Prognose. Darüber hinaus haben ungefähr 30% der Patienten bei denen bioptisch ein Gleason Score von acht oder höher festgestellt wurde, eigentlich einen Gleason Score von sieben oder weniger. Bei lokal fortgeschrittenen High risk Tumoren haben einige Studien Ergebnisse von Therapien mit Strahlentherapie kombiniert mit ADT mit einer alleinigen Therapie mit Strahlentherapie verglichen. Die Kombinationstherapie zeigt hier klare Vorteile. Allerdings konnte nicht bestätigt werden, dass die Kombinationstherapie besser wäre als eine Radikale Prostatektomie. Bei allen High risk Tumoren sollte eine erweiterte Lymphknotendissektion durchgeführt werden. (63)

1.2.5.1.1 Die radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist bei Männern mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen eine sehr häufig durchgeführte Operation. Alleine im Jahr 2012 unterzogen sich in Großbritannien 5500 Patienten dieser Operation. Im Laufe der Jahre haben sich die Operationstechniken entwickelt und es besteht heute neben der offenen Operation die Möglichkeit einer laparoskopischen oder Roboter-assistierten Operation. (111)

Die offene Operation kann als perineale oder als retropubische Prostatektomie erfolgen. Letztere wurde 1947, einige Jahre später als die perineale Technik, von Millin durchgeführt. In den 80ern ermöglichte eine verbesserte Darstellung der anatomischen Verhältnisse, wie des dorsalen Venenkomplexes und des neurovaskulären Bündels, Fortschritte in der Technik der radikalen Prostatektomie. Die Studien von Walsh und Donker führten 1982 zur ersten retropubischen radikalen nerve-sparing Prostatektomie. (57, 112-114)

Wie bereits erwähnt, wird bei Low risk Tumoren auf eine Lymphknotendissektion verzichtet. (63) Dies hat neben der Senkung der Morbidität eine verkürzte Operationsdauer und eine geringere Hospitalisationszeit zur Folge. (115)

Die radikale retropubische Prostatektomie ist zwar eine der effektivsten Methoden zur Heilung von lokal begrenztem Prostatakrebs, doch sie kann mit einigen unerwünschten Nebenwirkungen wie Blutungen, postoperativen Schmerzen, Thromboembolien, Inkontinenz, erektiler Dysfunktion und Anastomosenstrikturen einhergehen. Daher wurde das laparoskopische Verfahren der Prostatektomie entwickelt, um die Vorteile der offenen Prostatektomie mit denen der minimal invasiven Chirurgie zu kombinieren. (116)

Für die laparoskopische Operation bedarf es an einiger Erfahrung. Doch Studien zeigen, dass wenn das Handwerk beherrscht wird, lassen sich Komplikationen wie Anastomosenstrikturen, Wundinfektionen oder Pulmonalembolien vermindern. Außerdem muss postoperativ der Harnkatheter weniger lange liegen als bei der offenen Operation. Durch die anfangs schwierigere Handhabung bei der Laparoskopie, wird allerdings von längeren Operationszeiten berichtet. (116) Andererseits wird berichtet, dass das Outcome der Operationen zu fast 100% allein vom Operateur abhängig ist und nicht von der Operationstechnik. Dies gilt auch für die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie, bei der kein klinisch relevanter Vorteil festgestellt werden konnte. Es wurden onkologische Resultate (Zeitpunkt bis zum biochemischen Rezidiv), funktionelle Parameter, wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion und Komplikationsraten berücksichtigt. (117) Andere Studien zeigen, dass operative Komplikationen weiter gesenkt wurden und das Risiko für einen positiven Resektionsrand und somit folgende Behandlungen, reduziert werden konnte. Allerdings handelt es sich hier um die kostspieligste Methode. (111)

1.2.5.1.2 Strahlentherapie

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom kann auch mittels Strahlentherapie behandelt werden. Wobei die zytotoxischen Strahlen hoch präzise und unter Schonung der Nachbarorgane als perkutane Strahlentherapie oder als Brachytherapie eingesetzt werden können. Der Vorteil ist, dass bei Therapieerfolg eine Operation vermieden werden kann. Allerdings kann bei Versagen der Therapie eine lokale Sekundärtherapie schwierig sein. Ein histopathologisches Staging ist nicht möglich, dadurch ist die Auswahl der Patienten nicht so präzise zu definieren. Die Kontrolle des Therapieerfolgs und des posttherapeutischen Verlaufs gestaltet sich oft nicht ganz so einfach. Sollte man durch Biopsien Resttumorgewebe finden, ist es oft nicht leicht zu sagen, ob dieses noch im Rahmen der Strahlentherapie absterben wird oder nicht. Nach den ASTRO-Kriterien ist ein biochemisches Rezidiv durch drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege definiert. (57)

1.2.5.1.2.1 Perkutane Strahlentherapie

Die konventionelle Strahlentherapie, die früher Standardmäßig durchgeführt wurde, erfolgt durch eine Bestrahlung des gesamten kleinen Beckens. Heutzutage wird die perkutane Strahlentherapie mittels CT-gestützter exakter Bestrahlungsplanung durchgeführt. Durch die Intensitäts-modulierte Radiotherapie wird die Intensität während des Verfahrens angepasst. Somit ist es möglich, das Zielorgan optimal zu bestrahlen und das Umgebungsgewebe zu schonen. (57) Die IMRT ist derzeit der Goldstandard der perkutanen Strahlentherapie. Die IMRT kann auch als image-guided Radiotherapie (IGRT) erfolgen. Die 3D-CRT (three-dimensional conformal radiotherapy) ermöglicht durch das Scannen des Patienten und einem dreidimensionalen Planungssystem eine gezielte Bestrahlung mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Ohne das Morbiditätsrisiko zu erhöhen, wird die lokale Kontrolle über den Tumor, mittels Dosissteigerung, verbessert. Vor der Verwendung von 3D-CRT wurde das lokalisierte Prostatakarzinom mit 64Gy Gesamtdosis bestrahlt. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Dosissteigerung auf 76-80 Gy einen signifikanten Einfluss auf die 5- Jahresüberlebensrate ohne biochemisches Rezidiv hat. (63)

Die Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie sind je nach Technik unterschiedlich stark ausgeprägt. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Strahlenzystitis, Proktitis und erektile Dysfunktion. Das Outcome der Therapie kann durch adjuvante oder neoadjuvante Hormontherapie deutlich gebessert werden. Auch die Prozentzahlen der rezidivfreien Überlebensrate hängen von der Technik ab. (57)

Bei der konventionellen Bestrahlung erleiden bis zu 33% einen Rückfall oder versterben innerhalb von fünf Jahren.(118)

1.2.5.1.2.2 Die Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine mittlerweile beliebte Behandlungsoption für lokal begrenzten Prostatakrebs. Die Strahlungsquellen werden ultraschallgezielt transrektal und transperineal platziert und scheinen somit patientenfreundlicher. (119, 120)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Brachytherapie mit high dose rate und Brachytherapie mit low dose rate. Unter high dose rate versteht man eine vorübergehende Einführung von 192-Iridium Quellen im Rahmen von zwei bis vier Sitzungen in Kombination mit perkutaner Bestrahlung. Im Zuge der low dose rate Brachytherapie werden sogenannte Seeds implantiert, die niedrigenergetische Strahlung abgeben. (57) Generell kann die Implantation unter Spinalanästhesie oder Vollnarkose durchgeführt werden. Vorteile der Brachytherapie sind die relativ geringen Nebenwirkungen. Als mögliche sofort auftretende Nebenwirkungen sind Reizungen des Rektums und der Blase zu nennen, die in der Regel aber rasch zurückgehen. Potentielle Spätfolgen sind Inkontinenz und erektile Dysfunktion. (121)

Studien zeigen eine Reduktion der Mortalität bei Patienten, die mittels Brachytherapie behandelt werden gegenüber Patienten, die eine externe Strahlentherapie erhalten. (122)



Abbildung 13 Röntgenbild einer Prostata, in die Seeds implantiert wurden (121)

1.2.5.1.3 Watchful Waiting

Da Prostatakrebs eher Männer im fortgeschrittenen Alter trifft, gibt es neben den bereits erwähnten Therapieformen auch die Möglichkeit abzuwarten. Derzeit ist Watchful Waiting eine beliebte Methode bei Patienten mit einem Low risk Tumor und einer geschätzten Lebenserwartung von unter zehn Jahren. (123) Die Watchful Waiting Strategie wurde in der Zeit vor der verbreiteten Verwendung des PSA Tests geprägt. Das Management von PCa erfolgt konservativ bis zum lokalen oder systemischen Fortschreiten der Erkrankung. An diesem Punkt werden die Patienten mit einer palliativen Behandlung versorgt. Die Obstruktion der Harnwege kann beispielweise durch eine TURP therapiert werden. Metastasen können mittels ADT oder Strahlentherapie behandelt werden. (63)

Hintergrund dieser Variante ist, dass vor allem heutzutage viele klinisch nicht signifikante Karzinome in älteren Patienten diagnostiziert werden, die von einer radikalen Therapie nicht profitieren würden. (57)

1.2.5.1.4 Active Surveillance

Active Surveillance ist eine Möglichkeit des konservativen Managements von PCa, das vor allem in der letzten Dekade an Bedeutung gewonnen hat. Es wird die aktive Entscheidung getroffen, den Patienten nicht umgehend zu behandeln. Inzwischen erfolgt eine engmaschige Kontrolle des Patienten. Die Kriterien einer Progression sind vordefiniert. Die bei Fortschritt der Erkrankung angedachten Therapieoptionen sind als kurative Maßnahmen geplant. Durch die derzeit noch dünne Datenlage wird das Verfahren nur bei ausgewählten Patienten mit Low risk-Tumoren angewendet. (63)

1.2.5.2 Experimentelle Therapien

1.2.5.2.1 Die Kryotherapie

Die Idee hinter der kryochirurgischen Behandlung von Prostatakarzinomen ist die Zerstörung maligner Zellen durch Kälte. Dies erfolgt durch Denaturierung der Proteine, direkte Zerstörung der Zellmembranen durch Eiskristalle, Ischämie und Apoptose. Kryonadeln werden ultraschallgezielt in die Prostata eingebracht und somit wird in zwei „Gefrierzyklen“ eine Temperatur von etwa -40° Celsius in der Prostata erreicht. (63)

Die Kryochirurgie kommt bei Patienten mit lokalisierten Karzinomen und bei Patienten mit minimaler Extension jenseits der Prostata zum Einsatz. Die Drüse sollte allerdings eine Größe von 40ml nicht überschreiten. Größere Drüsen können im Vorfeld zur Verkleinerung hormonell behandelt werden. Der PSA Wert sollte 20ng/ml nicht überschreiten und der Gleason Score sollte nicht größer als sieben sein. Wichtig ist es auch, den Patienten darüber zu informieren, dass noch keine ausreichenden Langzeitdaten dieser Therapiemethode vorliegen. (63)

Die 5-Jahres- Ergebnisse in Bezug auf biochemisches krankheitsfreies Überleben sind allerdings schlechter als die der radikalen Prostataektomie bei Low risk Patienten. Zu den häufigsten Komplikationen zählen erektile Dysfunktion, Inkontinenz, Harnstau und Schmerzen im Becken. (63)

1.2.5.2.2 Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU)

Das Prinzip des HIFU beruht auf der Emission von intensiven, fokussierten Ultraschallwellen, die durch Kavitation, mechanische und thermische Effekte malignes Gewebe zerstören. Das Ziel ist es, das Gewebe auf 65° Celsius zu erhitzen, um Koagulationsnekrosen zu verursachen und das Gewebe somit zu zerstören. Der Eingriff wird in Seitenlagerung durchgeführt und kann in Spinalanästhesie oder Allgemeinanästhesie erfolgen. Allerdings handelt es sich um eine zeitintensive Maßnahme, denn pro Stunde können nur in etwa 10g Prostatagewebe behandelt werden. (63)

Da es vermehrt zu Harnretention und Blasenaustrittsstenosen gekommen ist, wird abhängig von der Technik eine transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt. (124)

Auch hier liegen noch keine ausreichenden Daten vor, um eine valide Aussage zu den Langzeitergebnissen zu machen. Zu den häufigsten Komplikationen zählen neben Blasenaustrittsstenosen und Harnretention, Inkontinenz und erektile Dysfunktion. (63)

1.2.5.3 Das biochemische Rezidiv (BCR)

Von einem BCR spricht man nach einer radikalen Prostatektomie bei zwei konsekutiv gemessenen PSA Werten von über 0,2ng/ml. Nach einer Radiotherapie liegt ein BCR bei einem PSA Wert von 2 ng/ml vor.

Das therapeutische Mittel der Wahl bei einem alleinigen PSA- Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie, ist noch nicht klar definiert. Die Therapieoptionen nach einer RP sind: Radiotherapie, ADT, intermittierende Androgendeprivation, 5-alfa-Reduktase Inhibitoren in Kombination mit einem Antiandrogen.(63)

Nach einer primären Radiotherapie wird eine Salvage-radikale Prostatektomie bei speziell ausgewählten Patienten empfohlen. Kryochirurgische Maßnahmen können bei Patienten ins Auge gefasst werden, die nicht OP-tauglich sind.

Alternativ kann eine Therapie mittels HIFU erfolgen, allerdings muss der Patient genauestens über den experimentellen Status der Therapie aufgeklärt werden.

Bei Patienten, bei denen ein systemisches Rezidiv vermutet wird, kann eine ADT angeboten werden. (63)

1.2.5.4 Therapie metastasierter Prostatakarzinome

Mehrere effektive Behandlungsmethoden stehen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zur Verfügung. Unter Therapie haben diese Patienten eine mittlere Lebenserwartung von mehreren Jahren. Ziele der Behandlung sollten Verbesserung der Lebensqualität, Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit sein. (125)

1.2.5.4.1 Androgendeprivationstherapie (ADT)

Grundsätzlich ist die Prostata eine androgenabhängige Drüse, in welcher Wachstum und Funktion hormonell beeinflusst werden. (126) 1941 demonstrierten Huggins und Hodges erstmals den Effekt der ADT auf metastasierte Prostatakarzinome. Durch diese Erkenntnisse wurde die ADT zum Eckpfeiler der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. (63) Die Behandlung kann unter anderem durch Androgenentzug oder Androgenblockade erfolgen. Bei Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomen wird die Hormontherapie in einem palliativen Setting angewandt. (126)

Es sollte auch erwähnt werden, dass der Einsatz der Hormontherapie als adjuvante oder neoadjuvante Therapie im Zuge einer kurativen Behandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom möglich ist. (57)

Jede Art der Hormontherapie bringt verschiedene Nebenwirkungen mit sich und nimmt somit mehr oder weniger stark Einfluss auf die Lebensqualität. (127)

1.2.5.4.1.1 Androgenentzug

Ein Androgenentzug kann einerseits chirurgisch andererseits medikamentös erfolgen. Zum medikamentösen Androgenentzug werden heute bevorzugt GnRH-Analoga verwendet. Ein Depot wird durch eine Injektion verabreicht und das Plasmatestosteron sinkt innerhalb eines Monats auf Kastrationsniveau ab. Es ist bekannt, dass GnRH-Analoga ein sogenanntes Flare-up Phänomen verursachen können, bei dem es in der ersten Woche der Anwendung zu einem Anstieg des Serumtestosterons kommt. Um dieses zu vermeiden, sollte in den ersten acht bis zehn Tagen ein Androgenantagonist zusätzlich verabreicht werden. (57, 126)

Auch GnRH-Analoga verursachen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, erektile Dysfunktion, Verlust der Libido und längerfristig betrachtet Osteoporose, Anämie und kardiovaskuläre Erkrankungen. (128)

Im Gegensatz dazu gibt es auch GnRH-Antagonisten, die sofort und kompetitiv am GnRH-Rezeptor binden und somit einen raschen Testosteronabfall ohne Flare-up Phänomen bewirken. Allerdings werden GnRH-Antagonisten mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, die durch Histamin ausgelöst werden, assoziiert. Abarelix und Degarelix sind Vertreter dieser Wirkstoffgruppe. Abarelix wird beim symptomatischen metastasierten PCa eingesetzt. Degarelix wird monatlich subkutan verabreicht und wurde laut einer Studie zwar mit schmerzhaften Injektionen assoziiert, doch es wurden keine allergischen Reaktionen beobachtet. Mit einer Dosierung von 240 mg im ersten Monat und 80mg in den folgenden Monaten, erreichten laut Studie, 95% der Probanden am dritten Tag Kastrationsniveau. (63)

Eine irreversible Form des Androgenentzugs stellt die operative Kastration dar. Sie kann als beidseitige testikuläre Ablation oder als subkapsuläre Orchiektomie erfolgen. Der Testosteronwert sinkt innerhalb von wenigen Stunden ab und führt somit zu einem besonders schnellen Wirkungseintritt. Eindeutige Vorteile dieser Maßnahme sind niedrige Kosten, keine Probleme mit der Patienten-Compliance und geringe Morbidität. (57)

Eine operative Kastration ist, wie bereits erwähnt, nicht reversibel und kann vor allem für jüngere Patienten eine psychische Belastung darstellen. (57)

1.2.5.4.1.2 Maximale Androgenblockade (MAB)

Bei der MAB werden Androgenentzug und Androgenblockade miteinander kombiniert. Bei der Androgenblockade werden die Androgenrezeptoren durch Antiandrogene blockiert. Eine zusätzliche Therapie zum Androgenentzug ist sinnvoll, denn Androgene werden nicht nur testikulär sondern auch in der Nebenniere gebildet. Durch GnRH-Analoga werden die Androgene, die im Hoden gebildet werden unterdrückt und durch Antiandrogene wird der Effekt der in der Nebenniere gebildeten Androgene am Rezeptor blockiert. Die Nebenniere produziert in etwa 5-10% der Androgene im Körper. Die MAB findet Verwendung beim metastasierten Prostatakarzinom. Sie wird auch eingesetzt, wenn der Tumor auf eine Monotherapie nicht mehr anspricht. (128, 129)

1.2.5.4.2 Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Nach etwa 12- 18 Monaten nach Beginn einer Hormontherapie eines metastasierten Prostatakarzinoms, kommt es in den allermeisten Fällen zu einer therapierefraktären Phase. Für eine rechtzeitige Erkennung der erfolglos gewordenen Behandlung, ist eine regelmäßige Kontrolle des PSA Werts notwendig. Bestehen Zweifel an der Compliance des Patienten, so sollte der Testosteronspiegel gemessen werden. Um diese Phase zu durchbrechen, kann eine sekundäre hormonelle Manipulation oder eine Chemotherapie versucht werden. (57)

Durch sekundäre Hormonmanipulation kann bei etwa der Hälfte der Fälle ein erneut rückläufiger PSA Wert erzielt werden. Dieser Zustand hält durchschnittlich sechs bis zwölf Monate an, ehe es wiederum zu einer Hormonrefraktärität kommt. Das Fortschreiten der Erkrankung kann durch Verwendung eines alternativen Antiandrogens verlangsamt werden. (130)

In Hormontherapie- refraktären Prostatazellen ist der intrazelluläre Testosteronspiegel erhöht, verglichen mit hormonsensitiven Zellen. Diesen Ansatz verfolgend, kann der intrazelluläre Testosteronspiegel durch eine CYP17 Inhibitor namens Abiraterone gesenkt werden. Nach heutigem Standard kann eine Chemotherapie mit Docetaxel eingeleitet werden. Docetaxel kann wöchentlich oder in höheren Dosen alle drei Wochen verabreicht werden. Ziel der Behandlung ist eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verringerung des PSA Werts auf weniger als die Hälfte des Ausgangswerts. Das Outcome der Therapie hängt unter anderem vom allgemeinen körperlichen Zustand des Patienten und des Hämoglobinwerts ab. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Allergien, Myelosuppression, Alopezie und Polyneuropathien. (57, 125)

Bei etwa 30% der Patienten wird eine Tumorregression durch Absetzen der ADT beobachtet. Dieses Phänomen nennt man Antiandrogenentzugssyndrom. Es kommt zu einem PSA Abfall von >50% für eine mittlere Dauer von vier Monaten. Ein PSA Abfall nach Absetzen der ADT birgt aber nicht zwingendermaßen einen klinischen Vorteil für den Patienten. (63, 131)

1.2.5.5 Therapie von Knochenmetastasen

Der Knochen ist eines der ersten Ziele des metastasierenden Prostatakarzinoms. Knochenprotektive Substanzen können Patienten mit Skelettmetastasen angeboten werden. Heute wird dafür Denosumab verwendet. Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mit RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) bindet und somit osteoprotektiv wirkt. (63)

Des Weiteren können zur Knochenprotektion auch Bisphosphonate wie Zoledronsäure verwendet werden. In Studien wurde gezeigt, dass Patienten, die 4mg Zoledronsäure für 15 Monate erhielten, signifikant weniger skeletal-related Events und pathologische Frakturen aufwiesen. Allerdings wurde gezeigt, dass Denosumab bessere Ergebnisse hinsichtlich der Prävention und Verzögerung von skeletal-related Events lieferte als Zoledronsäurepräparate. Aufgrund der Toxizität dieser Präparate, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis genau abgewogen werden. Im Speziellen gilt es, Kiefernekrosen zu vermeiden. Systemische Kalzium und Vitamin D Gabe sollte bei Verwendung von Denosumab oder Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden. (63)

Da Knochenmetastasen oftmals sehr schmerzhaft sein können, sollte es Ziel sein, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Zur hocheffektiven perkutanen Radiotherapie werden die Isotope Strontium-89 und Samarium-153 verwendet. In 70% der Fälle kann dadurch der Schmerz teilweise oder vollständig gelindert werden. (63) Die Therapie mit Radionukliden kommt meist dann zur Anwendung, wenn eine Chemotherapie aufgrund der Toxizität nicht mehr eingesetzt werden kann oder eine andere systemische Therapie versagt hat. Neben den β -Strahlern wie Strontium-89 und Samarium-153 wurde auch die Wirksamkeit des α -Strahlers Radium 223 in einer Studie untersucht. Die Studienpatienten erhielten 50 kBq Radium 223 pro Kilogramm Körpergewicht, alle vier Wochen in Form einer intravenösen Injektion. In dieser Studie von Parker et al. konnte bei Patienten mit einem hormonrefraktären PCa ein signifikanter Überlebensvorteil durch den Einsatz von Radium 223 erzielt werden. Der Überlebensvorteil zeigte sich auch unabhängig von der Gabe von Bisphosphonaten oder einer Chemotherapie. (132)

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Dezember des Jahres 2010 und Dezember des Jahres 2011 unterzogen sich 123 Patienten einer 28-fachen Saturationsbiopsie an der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz. Bei allen Patienten bestand der Verdacht eines Prostatakarzinoms und die Probanden wiesen einen erhöhten PSA Wert, eine auffällige PSA Ratio oder einen suspekten Tastbefund auf. Bei einigen Männern wurden mehrere Kriterien erfüllt. Männer mit schweren Infektionen oder starken Blutgerinnungsstörungen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2 Methoden

Eine transrektale, ultraschallgezielte Saturationsbiopsie wurde bei 123 Probanden in Sedoanalgesie und unter antibiotischer Abschirmung durchgeführt. Die Biopsie erfolgte mit einer 8MHz Side-fire Transrektalsonde (B-K Medical Ultrasound Scanner, Pro Focus Type 2202; Mileparken, Herlev, Dänemark).

Es wurde jeweils eine 28-fache Saturationsbiopsie durchgeführt. Es wurden aus der Basis 6 Stenzen, aus der Mitte 8 Stenzen, aus dem Apex 6 Stenzen, aus der Transitionalzone 4 Stenzen und zusätzlich aus der anterioren Zone 4 Stenzen entnommen. Die unten gezeigte Abbildung beschreibt ein Biopsieschema, in das die anteriore Zone eingeschlossen wurde.

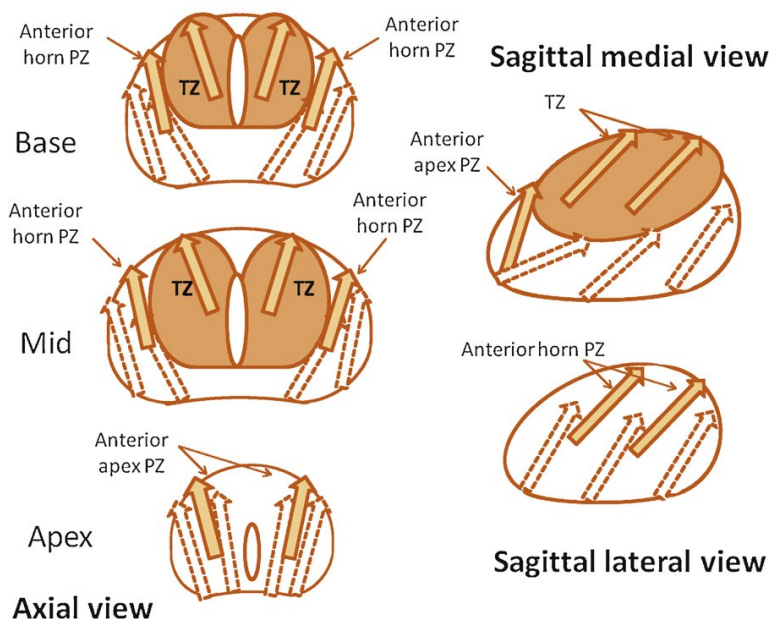


Abbildung 14 Biopsieschema der Zonen der Prostata (104)

Die Präparate wurden an der Universitätsklinik für Pathologie histopathologisch untersucht und interpretiert.

Die retrospektive Datenanalyse wurde mit Hilfe des EDV- Systems Medocs durchgeführt und sowohl klinische als auch histologische Daten wurden ermittelt.

2.3 Statistische Analyse der Daten

Die Daten wurden mit dem kommerziell erhältlichen Statistikprogramm SPSS (Version 18.0, IBM, USA) analysiert. Zur Analyse der Population wurde deskriptive Statistik verwendet. Zum Vergleich der einzelnen Variablen (das Alter, das Volumen der Prostata und die Laborwerte) wurde der T-Test oder der Chi-Square Test verwendet. Die Population wurde in zwei Gruppen unterteilt und zwar in eine Karzinomgruppe und eine Nicht- Karzinomgruppe.

In der Karzinomgruppe wurde in Häufigkeitstabellen dargestellt, wie viele Patienten in einer isolierten Zone positive Stenzen aufwiesen.

Eine Wahrscheinlichkeit (p) $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

Es wurde ein Kollektiv von 123 Patienten untersucht, in welchem bei 51 Patienten (41,5%) ein Prostatakarzinom durch die Saturationsbiopsie festgestellt wurde. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 63 Jahre (Mittelwert= 62,93 Jahre), wobei der jüngste Patient 41 und der älteste 81 Jahre alt war. Die PSA Werte erstreckten sich von 2,5ng/ml bis über 24 ng/ml mit einem Mittelwert von 8,2 ng/ml.

Tabelle 2 Klinische Daten des Studienkollektivs

	PSA ng/ml	fPSA	Ratio	PCA3
Zahl der Probanden	123	88	89	61
Minimum	2,5	0,2	4	1
Maximum	24	16,81	81	404
Mean	8,21	1,42	16,17	68,92
Std. Deviation	4,13	1,96	10,87	81,1

Tabelle 3 Vergleich der Parameter

	PC (n=51)	Kein PC (n=72)	p
PSA ng/ml Mean	8,98	7,65	p<0,08
fPSA ng/ml Mean	1,55	1,33	p<0,62
Ratio % Mean	14,68	17,23	p<0,28
PCA3 Mean	107,68	47,05	p<0,02

Das durchschnittliche Prostatagesamtvolumen betrug 45,2 cm³ mit einem Minimalwert von 15cm³ und einem Maximalwert von 270cm³. Bei der Transitionalzone wurde ein Durchschnittsvolumen von 18,6cm³ ermittelt, wobei die Extremwerte auch hier mit 3,4cm³ und 134cm³ weit auseinander liegen.

Jeder Patient wurde im Durchschnitt 2,4-mal biopsiert. Die Maximalanzahl an Biopsieserien erreichte ein Patient mit 9 Biopsieserien. Für 16,3% aller Studienteilnehmer war diese Saturationsbiopsie die Erstbiopsie.

Teilt man das Studienkollektiv nun in zwei Gruppen, in eine Karzinom-Gruppe und in eine Nicht-Karzinom-Gruppe, so lauten die Ergebnisse wie folgt: In der Nicht-Karzinom- Gruppe wurden 90,3% rebiopsiert, was bedeutet, dass bei diesem Prozentsatz der Studienteilnehmer der Saturationsbiopsie mindestens eine negative Prostatabiopsieserie vorausgegangen ist. Verglichen mit der Karzinom-Gruppe ist die Anzahl der Rebiopsien höher, denn in dieser Gruppe wurden nur 74,5% der Patienten erneut biopsiert.

Tabelle 4 Gesamtes Studienkollektiv: Vergleich der Ergebnisse bei Erstbiopsie und Rebiopsie

	Patienten mit Erstbiopsie (n=20)	Patienten mit Rebiopsie (n=103)	p
PC (%)	13 (65)	38 (36,89)	p<0,02
Kein PC (%)	7 (35)	65 (63,11)	

Vergleicht man nun die Tastbefunde beider Gruppen miteinander so haben in der Nicht-Karzinom-Gruppe 16,7% und in der Karzinom-Gruppe 13,7% einen auffälligen Tastbefund.

Tabelle 5 Gesamtes Studienkollektiv: digitale rektale Untersuchung

	PC (%)	Kein PC (%)	P Wert
Auffällige DRU	7 (13,7)	12 (16,7)	p< 0,66
Unauffällige DRU	44 (86,3)	60 (83,3)	

3.1 Spezielle Ergebnisse

Wie oben bereits erwähnt, wurde bei 51 Patienten ein Prostatakarzinom durch die Saturationsbiopsie entdeckt. Berücksichtigt man die verschiedenen Lokalisationen der Stenzen, in denen ein maligner Prozess nachgewiesen werden konnte, so erhält man folgende Ergebnisse:

Bei zwei Studienteilnehmern wurden alle 28 Stenzen positiv getestet, das heißt es wurde in der Basis (6 Stenzen), in der Mitte (8 Stenzen), im Apex (6 Stenzen), in der Transitionalzone (4 Stenzen) und in der anterioren Zone (4 Stenzen) der Prostata ein Krebsgeschehen nachgewiesen. Es wurde bei beiden Patienten ein Gleason Score von 10 ermittelt.

Werden die verschiedenen Zonen getrennt voneinander betrachtet, so wurde bei 5,9% der Patienten ausschließlich durch die positiven Stenzen der Basis ein Prostatakarzinom detektiert. Alle anderen Stenzen dieser Patienten waren negativ.

Tabelle 6 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Basis

Mehrere Regionen exkl. Basis positiv Probanden (%)	Ausschließlich Basis positiv Probanden (%)
48 (94,1)	3 (5,9)

Stenzen, die ausschließlich in der Mitte einen malignen Befund ergaben, fanden sich bei 4 Patienten also bei 7,8%.

Tabelle 7 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Mitte

Mehrere Regionen exkl. Mitte positiv Probanden (%)	Ausschließlich Mitte positiv Probanden (%)
47 (92,2)	4 (7,8)

Bei 4 Studienteilnehmern fanden sich nur in der apikalen Zone positive Stenzen.

Tabelle 8 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der apikalen Zone

Mehrere Regionen exkl. Apex positiv Probanden (%)	Ausschließlich Apex positiv Probanden (%)
47 (92,2)	4 (7,8)

Bei einem Patienten wurden rein in der Transitionalzone positive Biopsien entnommen.

Tabelle 9 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der Transitionalzone

Mehrere Regionen exkl. TZ positiv Probanden (%)	Ausschließlich TZ positiv Probanden (%)
50 (98)	1 (2)

Die anteriore Zone betreffend, fanden sich bei 4 Patienten und somit bei 7,8% Stenzen, die von Anteilen eines Karzinoms enthielten. Alle übrigen Stenzen ergaben keinen pathologischen Befund.

Tabelle 10 PC-Gruppe: Ergebnisse der Biopsie der anterioren Zone

Mehrere Regionen exkl. anteriorer Zone positiv Probanden (%)	Ausschließlich anteriore Zone positiv Probanden (%)
47 (92,2)	4 (7,8)

Betrachtet man das gesamte Studienkollektiv von 123 Patienten, so ergibt sich mit 51 Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom festgestellt wurde, eine Detektionsrate von 41,46%, vorausgesetzt man berechnet die Ergebnisse der Stenzen aus der anterioren Zone ein. Hätte man in diesen Biopsieserien die Stenzen der anterioren Zone weggelassen so würde die Detektionsrate nur 38,21% betragen. Somit ergibt sich ein Benefit von 3,25%.

3.1.1 Ergebnisse der Re-Biopsie-Gruppe

Analysiert man die Daten der Studienteilnehmer, die rebiopsiert wurden (n=103), so wurde bei 38 Patienten ein PCa detektiert. In Bezug auf die Lokalisation der Stanzten erhält man folgende Ergebnisse:

Tabelle 11 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der Basis

Mehrere Regionen exkl. Basis positiv Probanden (%)	Ausschließlich Basis positiv Probanden (%)
36 (94,7)	2 (5,3)

Tabelle 12 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der Mitte

Mehrere Regionen exkl. Mitte positiv Probanden (%)	Ausschließlich Mitte positiv Probanden (%)
34 (89,5)	4 (10,5)

Tabelle 13 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse des Apex

Mehrere Regionen exkl. Apex positiv Probanden (%)	Ausschließlich Apex positiv Probanden (%)
34 (89,5)	4 (10,5)

Tabelle 14 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der TZ

Mehrere Regionen exkl. TZ positiv Probanden (%)	Ausschließlich TZ positiv Probanden (%)
38 (100)	0 (0)

Tabelle 15 Studienteilnehmer der PC Gruppe, die rebiopsiert wurden: Übersicht der Ergebnisse der anterioren Zone

Mehrere Regionen exkl. anteriorer Zone positiv Probanden (%)	Ausschließlich anteriore Zone positiv Probanden (%)
36 (94,7)	2 (5,3)

Betrachtet man die Ergebnisse der Rebiopsiegruppe von 103 Patienten, so ergibt sich mit 38 Patienten bei denen ein Prostatakarzinom festgestellt wurde eine Detektionsrate von 36,89%, vorausgesetzt man berechnet die Ergebnisse der Stenzen aus der anterioren Zone ein. Hätte man in diesen Biopsieserien die Stenzen der anterioren Zone weggelassen so würde die Detektionsrate nur 34,95% betragen.

Somit ergibt sich ein Benefit von 1,94%.

4 Diskussion

Derzeit bildet die Prostatabiopsie die Grundlage zur Diagnose von Prostatakrebs. Über den richtigen Zeitpunkt, die Anzahl der zu entnehmenden Stenzen oder die Wiederholung einer Biopsie herrscht noch keine Einigkeit. (133)

Da durch die sechsfache Biopsie 10-30% der Karzinome unerkannt bleiben, fand ein Umdenken statt. Einerseits kann die Anzahl der Stenzen erhöht werden andererseits wird die Lokalisation des entnommen Gewebes geändert, um das Outcome zu optimieren. (100) In einigen Studien wird beschrieben, dass zwar die Anzahl der Stenzen erhöht wurde, die Detektionsrate aber nicht gesteigert werden konnte. (134)

Ashley et al. beschreiben eine Biopsie mit 12-18 Stenzen, als das Prozedere mit dem besten Risiko-Nutzen-Verhältnis. Eine Saturationsbiopsie ist mit höheren Kosten und häufiger mit Komplikationen verbunden und steigert im Rahmen einer Erstbiopsie die Detektionsrate nicht. Es wird nun stark vermutet, dass dies auch für die Re-Saturationsbiopsie gilt. Laut dieser Autoren ergibt es keinen Nutzen, mehr als 18 Stenzen zu entnehmen. Die Saturationsbiopsie sollte demnach zurückhaltend durchgeführt werden. (133)

Eichler et al. berichteten sogar, es ergäbe keinen signifikanten Vorteil, mehr als 12 Stenzen zu entnehmen. (101)

Andere Studien wiederum beschreiben eine Erhöhung der Detektionsrate um etwa 30%, beim Einsatz einer Saturationsbiopsie im Rahmen einer Re-Biopsie. Weiters soll auch die Komplikationsrate gegenüber Standardbiopsien gleich bleiben. (104)

Heute werden verschiedene Biopsieschemata untersucht und Ergebnisse kontrovers diskutiert, so auch in dieser oben beschriebenen Studie. Hierbei ging es nicht nur um die Erhöhung der Anzahl der entnommenen Gewebeproben sondern vornehmlich um die Biopsielokalisation. Das Augenmerk dieser Studie lag auf der anterioren Zone der Prostata und man stellte sich die Frage, ob sich ein Benefit durch das Inkludieren jener Zone in ein Biopsieschema ergeben würde. Interessant ist diese Fragestellung, weil in der ambulant durchgeführten Standardbiopsie mit 10-12 Zylindern, wird die anteriore Zone nicht oder nur unzureichend abgebildet.

In unsere aktuelle Studie wurden 123 Patienten eingeschlossen, die sich einer 28-Stanzen-Biopsie unterzogen. Im Schnitt waren die Patienten 63 Jahre alt und der durchschnittliche PSA-Wert belief sich auf 8,2 ng/ml. Vier dieser Stanzen wurden aus der anterioren Zone der Prostata entnommen. Bei allen Patienten bestand der klinische Verdacht für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. In 41% der Fälle konnte ein malignes Geschehen nachgewiesen werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der 51 (41%) Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom näher, so zeigt sich, dass bei vier Patienten kanzeröses Gewebe ausschließlich aus der anterioren Zone gewonnen werden konnte. Sprich bei vier Patienten (8%) wurde das Karzinom nur aufgrund der Inklusion der anterioren Zone in das Biopsieschema detektiert.

Stellt man die gesamten Ergebnisse der anterioren Zone den Ergebnissen der Transitionalzone gegenüber, so sind die Resultate durchaus vergleichbar. Durch Miteinbeziehung der anterioren Zone wurden sogar mehr Malignome entdeckt, als durch das Miteinbeziehen der Transitionalzone. 2% der Karzinome wurden ausschließlich durch die Stanzen der Transitionalzone detektiert.

Die Biopsie der Transitionalzone ist bereits ein Bestandteil der Re-Saturationsbiopsie. Bei der Erstbiopsie wird sie allerdings nicht berücksichtigt. (135)

Aus dem Kollektiv wurde eine Untergruppe abgespalten, bestehend aus den Patienten, bei denen die Saturationsbiopsie als Re-Biopsie durchgeführt wurde. Die Saturationsbiopsie wurde bei 83,7% des Gesamtkollektivs als Re-Biopsie durchgeführt. Somit erfolgte für 103 Patienten die Saturationsbiopsie als Re-Biopsie. In dieser Subgruppe fanden sich bei 38 Patienten Karzinome. Darunter waren zwei Patienten (5,3%), deren Erkrankung ausschließlich in der anterioren Zone entdeckt wurde.

Ein weiterer Grund die anteriore Zone in das Schema einzubeziehen, ist die Tatsache, dass der anteriore Apex die häufigste Lokalisation für isolierte Prostatakarzinome darstellt. Darüber hinaus ist es laut Wright und Ellis schwieriger diese anterior gelegenen Tumore zu detektieren und es erfordert eine signifikant höhere Anzahl an Biopsieserien. Wichtig ist es auch zu wissen, dass der gesamte Apex und somit auch der anteriore Apex aus Gewebe der peripheren Zone besteht. (135) Der Großteil der Karzinome entwickelt sich in der peripheren Zone. (57).

Es werden zwar Stenzen aus dem peripheren Apex gewonnen, doch es macht den Anschein, als wäre der anteriore Apex der Ort, an dem häufig unifokale Prostatakarzinome gefunden werden. Alles in allem sollte nach Chun et al. die anteriore Zone zumindest Teil eines Re-Biopsie-Schemas sein. (135)

Die Argumente von Chun et al. unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie in der die anteriore Zone zumindest gleichwertig zu den anderen Zonen abschneidet. Eine Studie von Wright et al. lieferte ebenfalls interessante Ergebnisse. Es wären den Untersuchern 17% der detektierten Karzinome entgangen, hätten sie die anteriore apikale Zone nicht mit 2 von 12 Stenzen inkludiert. Auch hier wird die anteriore apikale Zone als die Region mit den meisten unifokalen Karzinomen beschrieben. Alle hier entdeckten Malignome wiesen ähnliche Charakteristiken zu allen anderen in dieser Studie detektierten Karzinomen. (134)

In der Studie von Bott et al. wurde untersucht, ob das anterior gelegene Prostatakarzinom schwieriger zu diagnostizieren sei. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Männern mit anterioren Karzinomen oftmals multiple Biopsieserien notwendig waren, um eine Diagnose zu sichern. Darüber hinaus wird bei ähnlich großen Tumoren und Drüsen von anterioren Tumoren weniger Gewebe in der Stanze gewonnen als von posterior lokalisierten Tumoren. Insgesamt lagen 21% der Karzinome hauptsächlich in der anterioren Zone der Prostata, 57% posterior und 22% waren auf beide Regionen verteilt. Somit machen anterior gelegene Tumoren einen bedeutenden Anteil aller detektierten Prostatakarzinome aus. Sollte ein klinischer Verdacht auf Prostatakrebs im Raum stehen und eine initiale Biopsie negativ ausgefallen sein, so sollte eine Biopsie, die auch die anteriore Zone miteinschließt, ins Auge gefasst werden. (136)

Allerdings muss erwähnt werden, dass Saturationsbiopsien mit mehr Aufwand und höheren Kosten verbunden sind. (133) Abgesehen davon sind Prostatabiopsien mit diversen Komplikationen verbunden. Komplikationen treten eher selten auf. In <1% der Fälle, wurden schwerwiegende Komplikationen beschrieben und die Komplikationen, die durch Infektionen verursacht wurden, stiegen in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden antibiotikaresistenten Stämme. (63)

Neben Hämaturie, Hämatospermie, Harnverhalt und Infektionen, können Biopsien auch negative Auswirkungen auf die Psyche der Betroffenen haben. (57, 137)

Des Weiteren werden durch eine ausgedehntere Biopsie auch vermehrt klinisch nicht signifikante Karzinome diagnostiziert.

Das unvermeidbare Risiko klinisch nicht signifikante Tumoren zu detektieren, steigt mit einer Erhöhung der Stenzen von sechs auf zwölf Stenzen von 22,7% auf 33,5%. Durch Saturationsbiopsien wird teilweise Overdiagnosis und Overtreatment betrieben, was selbstverständlich nicht zum Wohl des Patienten beiträgt. (106)

Die aus den Ergebnissen resultierenden Therapien des Prostatakarzinoms bringen jedoch schwerwiegendere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich als die Prostatabiopsie. (116)

Die Frage ist, ob in Zukunft nebenwirkungsärmere Therapieoptionen entwickelt werden, denn tatsächlich hat in etwa die Hälfte der Männer nach dem 50. Lebensjahr ein latentes Prostatakarzinom. Allerdings werden davon nur 10% wirklich klinisch relevant und behandlungsbedürftig. (138)

Das pathologische Ergebnis ist bei der Einschätzung der Prognose des Patienten von großer Bedeutung. Dasselbe gilt für die Entscheidung für oder gegen Watchful Waiting. (139) Oftmals ist es aber selbst nach einer erfolgten Biopsie nicht einfach vorauszusagen, wie sich ein diagnostizierter Tumor verhalten wird. Vergleicht man die histologischen Ergebnisse einer Prostatabiopsie mit denen einer Prostataektomie derselben Drüse, so sind diese nicht immer ident. Eine Biopsie führt manchmal zu einem Ergebnis, das günstiger ausfällt als der eigentliche Befund, was generell als „undergrading“ bezeichnet wird. Ein sogenanntes „overgrading“ kommt seltener vor. Dabei wird das gewonnene Material als maligner eingestuft, als es tatsächlich in der Drüse vorliegt. (140)

Für diese Diskrepanz gibt es verschiedene Gründe. Einerseits wird durch eine Stanze nur wenig Material und somit nur ein sehr kleiner Teil des Karzinoms gewonnen. Andererseits gibt es Überlappungen der Gleason Grade, dies wird besonders dann geltend, wenn in einem Tumor zwei verschiedene Grade vorkommen. (139)

Obwohl das Prostatakarzinom meist eher langsam fortschreitet, wird die Diagnose oftmals spät gestellt, da Prostatakarzinome erst im eher fortgeschrittenen Stadium symptomatisch werden. Deshalb sollte die beste diagnostische Methode zur Detektion des häufigsten Karzinoms des Mannes ermittelt werden. (1, 2, 60)

Durch die Biopsie der anterioren Zone im Rahmen der Saturationsbiopsie, konnte die Detektionsrate gesteigert werden. In der ambulant durchgeführten 10-12 Stenzen Biopsie ist die anterioren Zone nicht oder nur unzureichend abgebildet.

Die Inklusion der anterioren Zone sollte wie bereits von Chun et al. empfohlen, zumindest bei der Rebiopsie in Betracht gezogen werden.

Es ist Fakt, dass durch ausgedehntere Biopsieschemata, die Anzahl an entdeckten, nicht signifikanten Karzinomen erhöht wird, dennoch ist das Prostatakarzinom, die zweithäufigste Todesursache unter allen Malignomen des Mannes. (1, 106)

Mit der oben beschriebenen Studie ist versucht worden, die Diagnostik des Prostatakarzinoms zu optimieren. Doch um die gewonnenen Ergebnisse zu bestätigen, sind weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig.

5 Literaturverzeichnis

1. National Cancer Institute (homepage on the internet) 2013 [18.10.2013]; Available from: <http://www.seer.cancer.gov>.
2. Doyle-Lindrud S. Prostate cancer: a chronic illness. *Clinical journal of oncology nursing*. 2007;11(6):857-61.
3. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors, Waldeyer. *Anatomie des Menschen*. 19. Auflage 2012
4. Docmed. (homepage on the internet) 2012 [20.11.2013]; Available from: http://docmed.tv.vitanet.de/typo3temp/pics/02prostata_300908_2a4b11c3b1.jpg..
5. Leonhardt H, editor, Rauber A, Kopsch F, *Anatomie des Menschen, Band II Innere Organe* 1987
6. Junqueira L, Carneiro J, Gratzl M. *Histologie*. 6.Auflage 2005
7. BWK (homepage on the internet) 2013 [20.11.2013]; Available from: http://www.bundeswehrkrankenhaus-berlin.de/portal/a/berlin!/ut/p/c4/LY3BCoMwEET_KNGL1t5apKWX9IjtRRJd7GLchM1aQfrxdAZmMM8htEvnUzmg6MR9GScbnTb49GuaouGOrtOnQV2SAqQGPu3LDSqyc8BBGhTgX0UI0ZNBh6A0q06AbgVICN-rkfDKB6TyB7ppVgypGNeFbBs7idLMyJKBx0m-X1OTvk2V_5t7zWVVMUVXm7Xx46zPPpB0Qat2o!/.
8. Wikipedia (homepage on the internet) 2013 [20.11.2013]; Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Prostata>.
9. Lüllmann-Rauch R, *Taschenlehrbuch Histologie*. 2.Auflage 2006.
10. Academic (homepage on the internet) 2010 [20.11.2013]; Available from: <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/35557>.
11. Moore K, Persaud T, Viebahn C, *Embryologie*. 5.Auflage 2007.
12. Hautmann R, *Urologie*. 4. Auflage 2010.
13. Rohen J, Lütjen-Decroll E, *Funktionelle Anatomie des Menschen: Lehrbuch der makroskopischen Anatomie nach funktionellen Gesichtspunkten* 11. Auflage 2005
14. Nagai A, Watanabe M, Nasu Y, Iguchi H, Kusumi N, Kumon H. Analysis of human ejaculation using color Doppler ultrasonography: a comparison between antegrade and retrograde ejaculation. *Urology*. 2005;65(2):365-8.
15. Docmed.tv (homepage on the internet) 2008 [18.10.2013]; Available from: <http://docmed.tv.vitanet.de/prostatakrebs/video-krankheitsbild>.
16. Hashmat AI, Hakim LS. Antegrade ejaculation following transurethral laser ablation of the prostate. *Journal of andrology*. 1994;15 Suppl:28S-30S.

17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
18. Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, Roehl KA, Richie JP, D'Amico AV. Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):907-12.
19. Bock CH, Schwartz AG, Ruterbusch JJ, Levin AM, Neslund-Dudas C, Land SJ, et al. Results from a prostate cancer admixture mapping study in African-American men. *Human genetics*. 2009;126(5):637-42.
20. Miller DC, Zheng SL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Lange EM, et al. Germ-line mutations of the macrophage scavenger receptor 1 gene: association with prostate cancer risk in African-American men. *Cancer research*. 2003;63(13):3486-9.
21. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):10-29.
22. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):212-36.
23. Intech (homepage on the internet) 2013 [02.12.2013]; Available from: <http://www.intechopen.com/books/soybean-bio-active-compounds/soybean-and-prostate-cancer>.
24. Bastian PJ, Nuhn P, Stadler TC, Roosen A, Stief CG. [Prostatic inflammation and prostate cancer]. *Urologe A*. 2010;49(5):636-8. Prostatitis und Prostatakarzinom.
25. Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1954;68(2):617-21.
26. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2006;13(3):158-68.
27. Miller DG. On the nature of susceptibility to cancer. The presidential address. *Cancer*. 1980;46(6):1307-18.
28. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(12):1017-24.
29. Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson BA, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet*. 2006;38(6):652-8.
30. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*. 2011;78(1):110-5.

31. Medscape (homepage on the internet) 2013 [22.11.2013]; Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/710056>.
32. Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *Journal of andrology*. 2002;23(1):9-17.
33. Bennett CL, Ferreira MR, Davis TC, Kaplan J, Weinberger M, Kuzel T, et al. Relation between literacy, race, and stage of presentation among low-income patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3101-4.
34. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30(2):143-8.
35. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337-47.
36. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003;107(5):797-803.
37. Hemminki K, Ji J, Forsti A, Sundquist J, Lenner P. Concordance of survival in family members with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1705-9.
38. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1358-65.
39. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):1112-20.
40. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2012;14(3):409-14.
41. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2008;99(2):371-4.
42. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012;366(2):141-9.
43. Akbari MR, Trachtenberg J, Lee J, Tam S, Bristow R, Loblaw A, et al. Association between germline HOXB13 G84E mutation and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(16):1260-2.
44. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1713-8.
45. Cheetham PJ, Katz AE. Diet and prostate cancer - a holistic approach to management. *Arch Esp Urol*. 2011;64(8):720-34.

46. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8152-60.
47. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(23):1768-77.
48. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(9):423-30.
49. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(13):1004-7.
50. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306(14):1549-56.
51. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(6):440-6.
52. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(5):414-28.
53. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(19):1571-9.
54. Stewart SB, Freedland SJ. Influence of obesity on the incidence and treatment of genitourinary malignancies. *Urol Oncol*. 2011;29(5):476-86.
55. Amling CL. Relationship between obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2005;15(3):167-71.
56. Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol*. 2013;20(2):150-60.
57. Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie Differenzierte Diagnostik und Therapie* 1. Auflage 2006.
58. Prostate Cancer Research Institute, (homepage on the internet) 2013 [19.09.2013]; Available from: <http://prostate-cancer.org/the-gleason-score-a-significant-biologic-manifestation-of-prostate-cancer-aggressiveness-on-biopsy/>.
59. Cancertreatment, (homepage on the internet) 2013 [21.11.2013]; Available from: http://cancertreatment.ucoz.de/blog/tnm_klassifikation_von_prostatakrebs/2011-08-27-601.
60. Eichenauer R, Sandmann J; Vanherpe H, *Klinikleitfaden Urologie* 3. Auflage 2003.

61. Mostofi FK, Davis CJ, Jr., Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1992;70(1 Suppl):235-53.
62. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-4.
63. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
64. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-9.
65. Universitätsklinikum Erlangen (homepage on the internet) 2008 [22.03.2013]; Available from: http://www.medin1.uk-erlangen.de/e113/e6950/e6965/e7049/inhalt7053/ArbeitsanleitungDigitalRektaleUntersuchungMed109_ger.pdf.
66. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621-6.
67. Gasser T. *Basiswissen Urologie 4. Auflage* 2009.
68. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-8.
69. Vogl T, Reith W, Rummeny E. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie, 1. Auflage* 2011.
70. Schlemmer HP. [Prostate carcinoma]. *Radiologe*. 2008;48(1):45-51. Prostatakarzinom.
71. Ukimura O, de Castro Abreu AL, Gill IS, Shoji S, Hung AJ, Bahn D. Image visibility of cancer to enhance targeting precision and spatial mapping biopsy for focal therapy of prostate cancer. *BJU Int*. 2013;111(8):E354-64.
72. Li L, Wang L, Feng Z, Hu Z, Wang G, Yuan X, et al. Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg*. 2013;3(2):100-12.
73. Souvatzoglou M, Eiber M, Martinez-Moeller A, Furst S, Holzapfel K, Maurer T, et al. PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013.
74. De Coninck V, Braeckman J, Michielsen D. Prostate HistoScanning: A screening tool for prostate cancer? *Int J Urol*. 2013.
75. Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H. [Imaging of the prostate]. *Urologe A*. 2013;52(4):490-6. Lokale Bildgebung der Prostata.

76. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991;37(9):1618-25.
77. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909-16.
78. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology*. 2004;64(6):1075-80.
79. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology*. 2004;64(6):1098-101.
80. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997;24(2):283-91.
81. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860-4.
82. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of urology*. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
83. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kurokawa K, Suzuki K, Yamanaka H. Free/total PSA ratio is a powerful predictor of future prostate cancer morbidity in men with initial PSA levels of 4.1 to 10.0 ng/mL. *Urology*. 2003;61(4):760-4.
84. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*. 1999;54(2):220-4.
85. Luboldt HJ, Swoboda A, Borgermann C, Fornara P, Rubben H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 2001;24(1):33-7.
86. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol*. 2012;3(2):120-9.
87. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2232-41.
88. Loeb S, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. *BJU Int*. 2012;109(4):508-13; discussion 13-4.

89. Pinsky PF, Andriole G, Crawford ED, Chia D, Kramer BS, Grubb R, et al. Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage. *Cancer*. 2007;109(8):1689-95.
90. Mayo Clinic (homepage on the internet) 2009 [14.10.2013]; Available from: <http://www.mayomedicallaboratories.com/articles/hottopics/transcripts/2009/2009-10b-psa/10b-11.html>.
91. Corcoran NM, Casey RG, Hong MK, Pedersen J, Connolly S, Peters J, et al. The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU Int*. 2012;110(1):36-42.
92. Bradley LA, Palomaki G, Gutman S, Samson DJ, Aronson N. *PCA3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer*. Rockville (MD)2013.
93. Augustin H, Mayrhofer K, Pummer K, Mannweiler S. Relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and characteristics of tumor aggressiveness. *Prostate*. 2013;73(2):203-10.
94. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1373-7.
95. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE, Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology*. 1998;52(4):641-3.
96. WebMD (homepage on the internet) 2005 [10.06.2013]; Available from: <http://www.webmd.com/prostate-cancer/transrectal-prostate-biopsy>.
97. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):262-80.
98. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, Ishikawa Y, Kihara K, Fukui I. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *Int J Urol*. 2007;14(8):719-24.
99. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(2):134-8
100. Djavan B, Margreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. *World J Urol*. 2007;25(1):11-7.
101. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
102. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Deho F, Angiolilli D, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol*. 2010;57(1):1-8.

103. Giannarini G, Autorino R, di Lorenzo G. Saturation biopsy of the prostate: why saturation does not saturate. *Eur Urol.* 2009;56(4):619-21.
104. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 2013;63(2):214-30.
105. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitanio U, Sacca A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int.* 2012;89(2):126-35.
106. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *The Journal of urology.* 2011;186(3):850-4.
107. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *The Journal of urology.* 2004;172(1):94-7.
108. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2007;52(5):1309-22.
109. Falzarano SM, Zhou M, Hernandez AV, Moussa AS, Jones JS, Magi-Galluzzi C. Can saturation biopsy predict prostate cancer localization in radical prostatectomy specimens: a correlative study and implications for focal therapy. *Urology.* 2010;76(3):682-7.
110. Wang J, Wang FW. Impact of age on clinical presentation, treatment, and cancer-specific survival of patients with small-cell carcinoma of the prostate. *Clin Interv Aging.* 2013;8:871-7.
111. Robertson C, Close A, Fraser C, Gurung T, Jia X, Sharma P, et al. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int.* 2013.
112. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *The Journal of urology.* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
113. Schaeffer EM, Loeb S, Walsh PC. The case for open radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2010;37(1):49-55, Table of Contents.
114. Gillitzer R. [Radical prostatectomy - pro robotic]. *Urologe A.* 2012;51(5):624-9. Radikale Prostatektomie - pro robotisch.

115. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. [Can nomograms derived in the U.S. applied to German patients? A study about the validation of preoperative nomograms predicting the risk of recurrence after radical prostatectomy]. *Urologe A*. 2003;42(5):685-92. Sind statistische Vorhersagemodelle aus den USA auf deutsche Patienten übertragbar? Eine Validierungstudie präoperativer Nomogramme zur Vorhersage des Rezidivrisikos nach radikaler Prostatektomie.
116. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *The Journal of urology*. 2003;169(5):1689-93..
117. . Schmid H.-P. Radikale Prostatektomie – offen, laparoskopisch oder roboterassistiert? *Spectrum Urologie*. 2013;02/2013.
118. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):475-87.
119. Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, de Paula B, Macias V, Marino A, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013.
120. Zietman AL. Localized prostate cancer: brachytherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(5):429-36.
121. Universitätsklinikum Heidelberg (homepage on the internet) 2013 [11.09.2013]; Available from: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Brachytherapie-Seed-Implantation-der-Prostata-bei-Prostatakarzinom.108362.0.html>.
122. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1154-9.
123. Management of localised prostate cancer: watchful waiting, surgery or radiation therapy, depending on the natural course, which is often relatively slow. *Prescrire Int*. 2012;21(131):242-8.
124. Wirth M, Weißbach L, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2011;2.0.
125. Wormann B, Wolff JM. [Systemic treatment of metastatic prostate cancer]. *Urologe A*. 2010;49(2):221-7. Die systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.

126. Sountoulides P, Rountos T. Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. *ISRN Urol*. 2013;2013:240108.
127. Tammela T. Endocrine treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;92(4):287-95.
128. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol*. 2007;9 Suppl 1:S3-8.
129. Cancer Research UK (homepage on the internet) 2012 [20.11.2013]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/prostate-cancer/treatment/hormone/about-hormone-therapy-for-prostate-cancer>.
130. Schilling D, Gakis G, Bokeler U, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. [Secondary hormonal ablation in hormone-independent prostate cancer]. *Urologe A*. 2009;48(2):183-8; quiz 9-90. Sekundäre Hormonablation beim hormonunabhängigen Prostatakarzinom.
131. Breul J, Paul R. [Anti-androgen withdrawal syndrome]. *Urologe A*. 1998;37(2):156-8. Das Antiandrogenentzugssyndrom.
132. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
133. Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Mynderse LA, Gettman MT, Blute ML. Reassessing the diagnostic yield of saturation biopsy of the prostate. *Eur Urol*. 2008;53(5):976-81.
134. Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol Oncol*. 2006;24(6):492-5.
135. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2010;58(6):851-64.
136. Bott SR, Young MP, Kellett MJ, Parkinson MC. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int*. 2002;89(9):886-9.
137. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(12):925-31.
138. Mikuz G. [Prostate biopsy - an unending story]. *Pathologe*. 2012;33(2):99-102. Die Prostatabiopsie - eine unendliche Geschichte.
139. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol*. 1997;79(4):615-7.

140. Yang XJ, Lecksell K, Potter SR, Epstein JI. Significance of small foci of Gleason score 7 or greater prostate cancer on needle biopsy. *Urology*. 1999;54(3):528-32.