

Diplomarbeit

Untersuchung über Stage Migration des radikal
prostatektomierten klinisch lokalisierten
Prostatakarzinoms während der letzten 21 Jahre
(1993–2013)

eingereicht von

Evelyn Seeber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Herbert Augustin

Dr. med. univ. Katrin Mayrhofer

Graz, 07.01.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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, 07.01.2015

Evelyn Seeber eh.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Betreuern Herrn ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Herbert Augustin und Frau Dr. med. univ. Katrin Mayrhofer herzlich bedanken, die mir beide durch ihre fachliche Expertise wie auch ihr Engagement eine große Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit waren. Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Fedor Daghofer für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Mein Dank gilt auch meinen Eltern und Geschwistern.

Zusammenfassung

Zielsetzung. Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Einführung des PSA-Wertes hat in den letzten beiden Jahrzehnten zur früheren Diagnose und zu einer zunehmenden Verschiebung der Tumoren in Richtung günstigere Tumorstadien geführt. Ziel der Studie ist es, Verlauf und Trends der klinischen (Alter, PSA, cT-Stadium, D'Amico-Risikoklassifikation ab 2004) und pathologischen Charakteristika (pT-Stadium, Gleason-Score ab 2004, R-Status, N-Status) von radikal prostatektomierten Prostatakarzinomen zu untersuchen.

Methoden. 2383 Patienten wurden von Januar 1993 bis Dezember 2013 an der Universitätsklinik für Urologie des Landeskrankenhauses Graz aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Unterschiede in den Mittelwerten und Trends wurden für metrische Variablen mittels ANOVA und Polynomialkontrastanalyse, für kategoriale Variablen mittels χ^2 -Test und Rangkorrelationstest erfasst.

Ergebnisse. Im Zeitraum 1993 bis 2013 haben das Patientenalter und der PSA-Wert von 64,07 auf 61,47 Jahre bzw. von 16,21 ng/ml auf 7,14 ng/ml abgenommen. Der Anteil von cT-Stadien \geq cT2 ist von 93 % auf 23,1 % gesunken, wobei sich ab 2003 eine Stagnation zeigt. 45,8 % der Patienten wurden seit 2004 als low-risk klassifiziert, 36,5 % als intermediate-risk und 17,7 % als high-risk. In den Risikogruppen konnten keine signifikanten Trends festgestellt werden. Der Anteil der organbegrenzten pT-Stadien hat von 1993 bis 2013 von 44,2 % auf 75,7 % bei gleichzeitiger Abnahme der pT3a-Stadien zugenommen. In den pT-Stadien pT2, pT3a und pT3b zeigte sich nach monotonem Verlauf eine Stagnation ab 2003. Ab 2004 zeigte der Großteil der Patienten einen $GS \leq 7$ (85,4 %). Für $GS \leq 6$ konnte ab 2004 ein Abfall verzeichnet werden bei gleichzeitigem Anstieg der Gruppe $GS = 7$. In der Gruppe $GS \geq 8$ erfolgte der Anstieg ab 2008/2009.

Schlussfolgerung. Seit Beginn der PSA-Ära wurde eine Stage Migration Richtung günstigere Tumorcharakteristika beobachtet, deren Ausmaß in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes stagnierte. Dafür verantwortlich sind wahrscheinlich ein verblässerender Effekt der PSA-Bestimmung, der zunehmende Einsatz von Active Surveillance und die zunehmende Operation von high-risk Tumoren.

Abstract

Objectives. Prostate Carcinoma is the most common cancer in men. The introduction of PSA into diagnostics has led to earlier diagnosis of prostatic carcinoma and migration of tumours towards more favourable stages in the last two decades. The aim of the current study is to evaluate trends in clinical (age, PSA, cT and D'Amico-risk-classification from 2004 on) and pathological characteristics (pT, Gleason score from 2004 on, R-status, N-status) of patients that have undergone radical prostatectomy.

Methods. 2383 consecutive patients with clinically localised carcinoma have undergone radical retropubic prostatectomy between January 1993 and December 2013 at the department of urology at the University Medical Clinic at the Landeskrankenhaus Graz. Differences in means and trends have been examined using analysis of variance and analysis of polynomial contrasts for metric variables, χ^2 -test and rank correlation test for categorical variables.

Results. Mean patient age and mean PSA levels dropped significantly from 64.07 to 61.47 years and from 16.21 ng/ml to 7.14 ng/ml, respectively. There was a significant decline in the rates of clinical stages \geq cT2 (93 % vs. 23.1 %) which remained static from 2003 on. Beginning in 2004 45.8 % of tumours have been classified as low-risk cancers, 36.5 % as intermediate-risk cancers and 17.7 % as high-risk cancers. There were no significant changes in the D'Amico risk groups. The rate of organ confined pathologic stages increased from 44.2 % in 1993 to 75.7 % in 2013. The stages pT2, pT3a and pT3b declined in the first ten years and remained stable after 2003. As from 2004 the majority of patients had a GS \leq 7 (85.4 %). The proportion of tumours with GS \leq 6 declined between 2004 and 2013, whereas the rate of tumours with GS = 7 increased. The rate of tumours with GS \geq 8 increased from 2008/2009 on.

Conclusion. Since the beginning of PSA testing a stage migration towards more favourable tumour characteristics has been shown in the first 10 years. In the second half of the observation period the characteristics remained largely stable, which is most probably due to a fading effect of PSA testing, increased use of AS and a paradigm shift in the operation of high-risk carcinoma.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Abkürzungsverzeichnis	ix
1. Einführung	1
1.1. Stage Migration	1
1.2. Hypothese und Fragestellungen	6
2. Theoretische Grundlagen	8
2.1. Die Prostata	8
2.1.1. Anatomie	8
2.1.2. Histologie	10
2.1.3. Physiologie	12
2.2. Das Prostatakarzinom	13
2.2.1. Epidemiologie	13
2.2.2. Risikofaktoren	14
2.2.3. Pathologie	15
2.2.3.1. Grading nach Gleason	19
2.2.3.2. TNM-Klassifikation	21
2.2.4. Klinische Symptomatik	23

Inhaltsverzeichnis

2.2.5. Diagnostik	24
2.2.5.1. Digitale rektale Untersuchung	28
2.2.5.2. Prostata-spezifisches Antigen	29
2.2.5.3. Prostatabiopsie	34
2.2.6. Prognose	38
2.2.7. Therapieoptionen bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom . . .	40
2.2.7.1. Active Surveillance	42
2.2.7.2. Radikale Prostatektomie	43
2.2.7.3. Andere Therapieoptionen	48
2.2.8. Therapie lymphknotenpositiver, rezidivierender und metastasierter Prostatakarzinome	52
3. Material und Methoden	55
3.1. Studienpopulation	55
3.2. Statistische Analyse	57
4. Ergebnisse	58
4.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs	58
4.2. Klinische Charakteristika	60
4.3. Pathologische Charakteristika	66
5. Diskussion	72
5.1. Klinische Charakteristika	72
5.2. Pathologische Charakteristika	82
5.3. Klinische Implikationen und Fragestellungen	87
5.4. Limitationen der Studie	89
6. Conclusio	90
Tabellenverzeichnis	91
Abbildungsverzeichnis	92

Inhaltsverzeichnis

Literaturverzeichnis	93
A. Anhang	113

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-geplante, konformale Radiotherapie
ACT	α 1-Antichymotrypsin
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMG	α 2-Makroglobulin
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AS	Active Surveillance
ASAP	atypische mikroazinäre Proliferate („atypical small acinar proliferation“)
BCR	biochemisches Rezidiv
B-Mode	brightness modulation
β-MSP	β -Microseminoprotein
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CAP	College of American Pathologists
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor
CEUS	kontrastverstärkter Ultraschall
CPDR	Center for Prostate Disease Research, Departement of Defense
cPSA	komplexiertes PSA
CT	Computertomographie
CTCs	zirkulierende Tumorzellen
CYP	Cytochrom P
DCE-MRT	dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	digitale rektale Untersuchung
DWI	diffusionsgewichtete MRT
EAU	European Association of Urology
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ElaC2	Zink-Phosphodiesterase Elac Protein 2
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESRPE	European Study of Radical Prostatectomy

Inhaltsverzeichnis

ESTRO	Euoprean Society for Radiotherapy and Oncology
fPSA	freies PSA
GEC	Groupe Européen de Curiethérapie
GS	Gleason-Score
HDR	High-Dose-Rate
HG-PIN	high-grade PIN
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
hK2	humanes Kallikrein 2
HPC2	Hereditary Prostate Carcinoma 2
HSD	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
IGRT	Image-guided Radiation Therapy
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
ISUP	International Society of Urological Pathology
kA	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose-Rate
LG-PIN	low-grade PIN
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LKH	Landeskrankenhaus
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRS1	Makrophagen Scavanger-Rezeptor 1
MRT	Magnetresonanztomographie
M	Mittelwert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NII.	Nodi lymphatici
NOCD	non organ-confined disease
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
OAR	Organs at Risk
PAP	Prostata-spezifische saure Phosphatase

Inhaltsverzeichnis

PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PET	Positronenemissionstomographie
PHI	Prostate Health Index
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PIVOT	Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer
PRIAS	Prostate Cancer Research International: Active Surveillance
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Density
PSAV	PSA-Velocity
PSP94	sekretorisches Protein der Prostata aus 94 Aminosäuren
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
RNaseL	2'-5'-Oligoadenylat-abhängige Ribonuklease L
RP	radikale Prostatektomie
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SCP	survival, continency and potency
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
tPSA	Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UICC	International Union for Cancer Control
u.v.m.	und vieles mehr

Inhaltsverzeichnis

v. a.	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WW	Watchful Waiting

1. Einführung

Die vorliegende Studie stellt einen Bericht über Stage Migration bei mittels radikaler Prostatektomie therapierten lokalisierten Prostatakarzinomen an der Universitätsklinik für Urologie des Grazer Landeskrankenhauses dar.

1.1. Stage Migration

Als Stage Migration bezeichnet man in der Medizin die scheinbare Verbesserung des Outcomes für eine Gruppe von Patienten ohne Verbesserung für den Einzelnen. Namensgebend war der Humorist und Schauspieler Will Rogers, auf den der Ausspruch „When the Okies left Oklahoma and moved to California, they increased the average intelligence level in both states“ zurückgeht. Als Ursachen dafür kommen einerseits verbesserte diagnostische Techniken und Screening-Methoden in Frage, die – nicht zuletzt auch aufgrund eines Lead-time-bias – zu einem verbesserten Outcome führen. Andererseits können auch Änderungen in Klassifikationssystemen zu einem Tumorshift mit einer scheinbaren Verbesserung des Outcomes führen.¹

Feinstein et al.² beschrieben erstmals das Phänomen der Stage Migration, das sie auch nach dem Urheber der Idee Will-Rogers-Phänomen taufte. Sie beobachteten, dass zwei Patientenkohorten, die aufgrund von Lungenkarzinomen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (1953–1964 vs. 1977) an ein und derselben Institution behandelt wurden, unterschiedliche 6-Monats-Überlebensraten aufwiesen. Die Überlebensraten waren für die 1977er-Kohorte günstiger, sowohl für die gesamte Gruppe als auch für jedes der einzelnen TNM-Stadien. Dieser Effekt kam durch den Einsatz modernerer Bildgebungstechnologien zustande.

1. Einführung

niken zustande: Dadurch wurden die Tumoren früher entdeckt, was zur Verlängerung der Überlebenszeit führte. Andererseits wurden prognostisch ungünstige Faktoren (Metastasen) ebenfalls früher detektiert. Dadurch shifteten Patienten aus der Gruppe der günstigen Stadien in die Gruppe der ungünstigen Stadien. Da die Prognose dieser Patienten schlechter als die Prognose von Patienten mit günstigen Stadien, aber besser als die Prognose der übrigen Patienten mit ungünstigen Stadien war, kam es zu einem Anstieg der Überlebensraten in beiden Stadiengruppen. Ohne die Änderungen der Bildgebung hatten beide Kohorten ähnliche Überlebensraten.²

Catalona et al.³ konnten an Prostatakarzinompatienten zeigen, dass die Einführung des PSA-Wertes in die Diagnostik zu einem Anstieg im Anteil organbegrenzter Tumorstadien führt. Zahlreiche Studien haben seitdem eine Stage Migration bei Prostatakarzinomen bestätigt. Zuletzt haben Silberstein et al.⁴ und Budäus et al.⁵ von einem Wiederanstieg im Anteil organüberschreitender Tumoren berichtet.

Zum besseren Verständnis der Stage Migration bei Prostatakarzinomen ist es notwendig, die zeitlichen Änderungen in der Vorgangsweise der Diagnosestellung wie auch die zeitlichen Änderungen in der pathologischen Beurteilung von Prostatakarzinomen darzulegen. War vor den 1980er Jahren noch die digitale rektale Untersuchung (DRU) Standardtool zur Früherkennung von Prostatakarzinomen,⁶ verbesserte sich mit der Verbreitung der PSA-Testung als Screening-Tool die Diagnostik der Erkrankung eklatant und führte zu einem Anstieg in der Detektion von Prostatakarzinomen.⁷ Über die Einführung des Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Wertes hinaus führten die stetige Senkung des PSA-Cutoff-Wertes als Indikation zur Prostatabiopsie, die Verbesserung der Biopsietechnik, die unterschiedliche Beurteilung des PSA-Wertes in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und das Phänomen der Grade-Inflation zu wesentlichen Veränderungen in den Eigenschaften der Tumoren im Vergleich zur Prä-PSA-Ära.⁶

Änderungen von PSA-Bestimmung und Biopsietechnik. Catalona et al.⁷ haben 1994 aufgrund ihrer 6630 Männer aus 6 universitären Zentren umfassenden Studie einen

1. Einführung

PSA-Wert von >4 ng/ml für alle Altersgruppen als Schwellenwert für eine Prostatabiopsie empfohlen. In den darauffolgenden Jahren wurde zunehmend ein Absenken des Cutoff-Wertes auf 2,5 ng/ml gefordert.^{8,9} In den Ergebnissen des Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) betrug die Rate an Prostatakarzinomen für Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml insgesamt etwa 15 %, mit einem Karzinomrisiko von etwa 10 % für Werte zwischen 0,6 und 1,0 ng/ml. Damit etablierte sich auch die Erkenntnis, dass der PSA-Wert vielmehr als Indikator eines kontinuierlichen Risikospektrums für ein Prostatakarzinom zu betrachten ist.¹⁰ Die derzeitigen Empfehlungen der urologischen Gesellschaften sind unterschiedlich: so empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) mit dem berechtigten Einwand der Gefahr unnötiger Biopsien und Überbehandlungen für die Früherkennung von Karzinomen einen Wert von 4 ng/ml als Biopsieindikation,¹¹ die European Association of Urology (EAU) gibt keinen expliziten Cutoff-Wert an.¹² Zusätzlich haben sich zeitliche Veränderungen des PSA-Wertes (PSA-Velocity) als Indikation für Biopsien etabliert und werden von der DGU derzeit auch empfohlen.¹¹ Oesterling et al.¹³ haben in einer prospektiven Studie den PSA-Wert von 2119 Probanden zwischen 40 und 79 Jahren ohne Hinweis auf Prostatakarzinom bestimmt und eine starke Korrelation zwischen den PSA-Werten und dem Alter und Prostatavolumen der Patienten gefunden, wobei letzteres aufgrund der höheren Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie seinerseits wieder direkt mit dem steigenden Alter der Patienten verbunden ist. Dadurch haben die Autoren den Vorschlag abgeleitet, altersspezifische Referenzwerte für den PSA-Wert zu verwenden, um die Sensitivität der Untersuchung bei jüngeren und die Spezifität des Tests bei älteren Männern zu optimieren. Der Einsatz altersspezifischer Referenzwerte ist allerdings umstritten und hat sich nicht breit durchgesetzt.¹⁴

Auch Änderungen der Biopsietechnik haben in den letzten Jahren die Detektion von Prostatakarzinomen optimiert. Die herkömmliche Sextanten-Biopsie nach Hodge et al.¹⁵ wurde zunehmend zugunsten ausgedehnterer Biopsieschemata verlassen. Derzeit gilt die 12-Core Biopsie, wie sie von Eichler et al.¹⁶ vorgeschlagen wird, als meistverwendete

1. Einführung

Biopsietechnik. Damit werden gegenüber der Sextanten-Biopsie 31 % mehr Tumoren detektiert.

Änderungen pathologischer Grading- und Klassifikationssysteme. Von Interesse ist auch die Änderung in der pathologischen Beurteilung durch Änderungen des Gleason-Scores über die Zeit. Das ursprünglich beschriebene Gleason-System¹⁷ war im Lauf der Zeit verschiedensten Modifikationen^{18,19} unterworfen, deren jüngste durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) im Jahr 2005²⁰ für die Entwicklungen im letzten Jahrzehnt die größte Rolle spielt. Darin erfolgten unter anderem Empfehlungen zur besseren Abgrenzung der einzelnen Gleason-Muster sowie eine besondere Empfehlung zur Handhabung von Biopsien. Vorgesehen wird das Heranziehen des häufigsten und des am schlechtesten differenzierten Gleason-Grads (anstatt wie bisher der beiden prädominanten Grade) für die Berechnung des Biopsie-Gleason-Scores. Die Modifikationen durch die ISUP hatten wenig überraschend einen Shift der Biopsie-Gleason-Scores von 3+3 zu 3+4 zur Folge. Allerdings zeigte sich auch eine bessere Übereinstimmung der Biopsie-Gleason-Scores mit den Prostatektomie-Gleason-Scores.²¹ Die so geänderte Interpretation von Prostatabiopsien durch die Pathologenschaft wurde unter anderem von Albertsen et al.²² demonstriert. Sie beobachteten einen so zustande gekommenen Anstieg im mittleren Gleason-Score bei einem 2002–2004 behandelten Patientenkollektiv im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe. Dieses Phänomen wird von Thompson et al.²³ als Grade Inflation bezeichnet und als problematisch hinsichtlich der Gefahr der Überbehandlung von low-risk Karzinomen eingestuft.

Änderungen der Therapie lokalisierter Prostatakarzinome. Die radikale Prostatektomie (RP) gilt seit jeher als kurative Therapieoption bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom.²⁴ Während traditionell die Operation vorwiegend für low- und intermediate-risk Patienten eingesetzt wurde, hat sie in letzter Zeit als Bestandteil des Therapiemanagements von high-risk Erkrankungen an Bedeutung gewonnen.²⁵ Bis zu 27 % der cT3-Karzinome wiesen im Operationspräparat der RP ein pT2-Stadium auf. Nicht zuletzt aufgrund dieses Overstagings hat die RP heute

1. Einführung

auch wieder in der Behandlung lokal fortgeschrittener Tumoren ihren Stellenwert.¹² Eine jüngere Änderung hinsichtlich der Therapie hat sich seit der Jahrtausendwende mit der zunehmenden Etablierung der Active Surveillance als abwartender Therapieoption ergeben.²⁶ Eine andere Therapieoption, die im Laufe des letzten Jahrzehnts ebenfalls an Bedeutung gewonnen hat, ist die HIFU-Therapie. Baumunk et al.²⁷ haben die Therapieempfehlungen von zwei Patientenkohorten (2003/2004 und 2007/2008) analysiert und haben diese Option 1,4 % der Patienten der späteren Kohorte als erste Therapiewahl empfohlen. In der Kohorte von 2003/2004 spielte diese Therapieform noch keine Rolle. Auch andere fokale Behandlungsverfahren wurden zur zielgerichteteren Therapie des Prostatakarzinoms entwickelt, wie etwa thermale Ablationsverfahren.²⁸ Zusätzlich brachten die letzten Jahrzehnte viele Neuerungen in der Bestrahlungstechnik, wie die Entwicklung von 3D-geplanter, konformaler Radiotherapie (3D-CRT) um 1990, intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) um 2000, Dosisescalation, additiver Androgenablationstherapie und Image-guided Radiation Therapy (IGRT).²⁹

In dieser Hinsicht sind Verschiebungen zu anderen Therapieoptionen von Bedeutung. Cooperberg et al.³⁰ untersuchten die zeitlichen Trends und lokalen Unterschiede primärer Therapieoptionen in den USA bei 11892 Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen aus der CaPSURE-Datenbank (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor). Im Zeitraum von 1990 bis 2007 wählten 49,9 % die radikale Prostatektomie, 13,3 % entschieden sich für Brachytherapie, 11,6 % für extrakorporale Bestrahlung, 6,8 % für Active Surveillance (AS) bzw. Watchful Waiting (WW), 4,0 % für Kryoablation und 14,4 % für eine Androgendeprivations-Monotherapie. Bei den low-risk Tumoren zeigte sich im Laufe der 90er Jahre ein Anstieg im Prozentsatz der Brachytherapien und Androgenablationstherapien von 3,8 bzw. 4,7 % in den Jahren 1990–94 auf 21,2 bzw. 9,7 % in den Jahren 2000–2001. In den Folgejahren kehrte sich dieser Trend wieder um und der Anteil fiel auf 14,8 bzw. 6,4 % in den Jahren 2004–2007 ab. Dieser Shift in der Therapiewahl verursachte einen entsprechenden gegenläufigen Trend im Anteil der radikalen Prostatektomien (61,6 % 1990–1994 vs. 55,1 % 2000–2001 vs. 59,5 % 2004–2007) und der abwartenden Therapiestrategien (12,8 % vs. 5,3 % vs. 8,5 %). In den anderen

1. Einführung

Risikogruppen war der Anteil an radikalen Prostatektomien relativ stabil, bei den high-risk Karzinomen zeigte sich ein Anstieg androgenablativer Monotherapien auf Kosten der extrakorporalen Bestrahlungstherapie. Die Autoren beobachteten zudem eine starke Variation in der Wahl der Primärtherapie in den einzelnen Kliniken, deren 36 an der Studie beteiligt waren. Zu beachten ist, dass derartige Trends möglicherweise nicht auf Europa umgelegt werden können.

1.2. Hypothese und Fragestellungen

Entsprechend diesen Verbesserungen und Änderungen im Bereich der Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen wird auch für die Grazer Universitätsklinik für Urologie ein entsprechender Stadienshift im Sinne einer Stage Migration der klinischen und pathologischen Stadien seit Gründung der Klinik im Jahr 1993 erwartet. Die Ergebnisse der ersten 10 Jahre wurden bereits 2006 von Augustin et al.³¹ publiziert und haben einen Abfall im Anteil der ausschließlich durch Tastuntersuchung diagnostizierten Tumoren sowie einen Anstieg im Anteil organbegrenzter Erkrankungen mit guter Prognose ergeben. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes wird eine weitere Trendentwicklung im Sinne der unjüngst durch andere Gruppen^{4,5} beobachteten reversen Stadienmigration erwartet, wie sie durch die zurückliegenden, in Abschnitt 1.1 auf Seite 1 beschriebenen Neuerungen erklärbar ist. Bei Ausbleiben des entsprechenden Effektes aufgrund geänderter Rahmenbedingungen am Grazer Universitätsklinikum oder aufgrund des Bestehens gegenläufiger Einflüsse wird entsprechend dem natürlichen Verlauf der Stadien ab der Einführung der Früherkennungsmaßnahme eine Fortsetzung des Trends, gegebenenfalls auch eine Stagnation erwartet. Die statistische Prüfung erfolgt daher in Richtung Fortsetzung des Trends, Umkehr des Trends sowie Stagnation des Trends in den letzten 10 Jahren.

Aus dieser Hypothese ergibt sich die Fragestellung, wie sich die klinischen und pathologischen Stadien der radikal prostatektomierten Patienten seit 1993 entwickelt haben. In der Beurteilung des Verlaufes der klinischen Stadien werden das Operationsalter, der

1. Einführung

PSA-Wert, der präoperative Tastbefund und die Risikoklassifikation nach D'Amico³² herangezogen. Zur Beurteilung der pathologischen Stadien werden das pT-Stadium, der Gleason-Score des Prostatektomie-Präparats, der Lymphknotenstatus und der Resektionsrandstatus analysiert. Zur Beurteilung einer Trendentwicklung wird ein über den gesamten Zeitraum monotoner Verlauf, ein quadratischer Verlauf im Sinne einer gegenläufigen Entwicklung in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes sowie ein schaufelförmiger Trend mit anfangs monotonem Verlauf und nachfolgender Stagnation herangezogen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Die Prostata

Die folgenden anatomischen, histologischen und physiologischen Grundlagen der Prostata dienen dem besseren Verständnis der nachfolgenden vertiefenden Ausführungen zum Krankheitsbild des Prostatakarzinoms.

2.1.1. Anatomie

Die Prostata zählt neben den Glandulae vesiculosae und den Glandulae bulbourethrales zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Als esskastaniengroßes Gebilde liegt sie zwischen der Vesica urinaria und dem Diaphragma urogenitale. Dabei umfasst sie die Pars prostatica der Harnröhre. An der Dorsalwand in mittlerer Höhe der Pars prostatica der Urethra befindet sich der Colliculus seminalis (Samenhügel), auf welchem die beiden Ductus ejaculatorii sowie der Utriculus prostaticus (funktionsloses Rudiment des Müller'schen Ganges) münden. Nach kranial setzt sich der Colliculus seminalis in die Crista urethralis fort. Beidseits des Samenhügels befindet sich der Sinus prostaticus, in welchem die Ductuli prostatici münden. Auf Höhe des Colliculus seminalis knickt die Harnröhre um 35° nach ventral ab. Dadurch wird die Pars prostatica urethrae unterteilt in eine Pars proximalis und in eine Pars distalis.³⁴

An der Prostata selbst lassen sich eine Basis prostaticae, welche der Harnblase zugewandt ist, und ein Apex prostaticae unterscheiden, welcher sich nach ventral und kaudal richtet. Anatomisch wird die Prostata in vier Lappen eingeteilt: Der Lobus dexter und der Lobus sinister sind ventral über den Isthmus prostaticae verbunden, dorsal schließt der

2. Theoretische Grundlagen

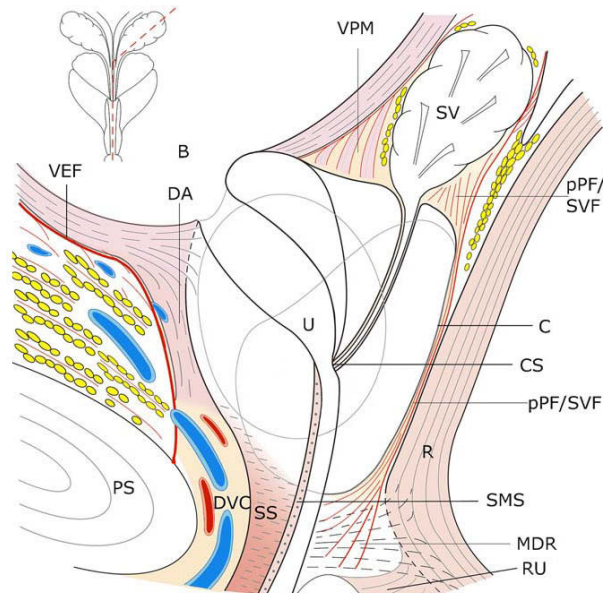


Abbildung 2.1.: schematische Anatomie von Prostata, Blase, Urethra und Sphinkter im medianen Sagittalschnitt;³³ B = Blase, C = Prostatapropstata, CS = Colliculus Seminalis, DA = Detrusorschleife, DVC = Dorsaler Gefäßplexus, MDR = mediale dorsale Raphe, PS = Symphysis Pubica, pPF/SVF = posteriore prostatiche Faszie/Faszie der Samenbläschen (Denonvillier'sche Faszie), R = Rektum, RU = Musculus rectourethralis, SMS = glattmuskulärer Sphinkter, SS = gestreiftmuskulärer Sphinkter, U = Urethra, VEF = viszerale endopelvine Faszie, VPM = Musculus vesicoprostaticus

2. Theoretische Grundlagen

Lobus medius den Ring.³⁴ Die Einteilung der Prostata nach McNeal³⁵ hingegen orientiert sich an der unterschiedlichen Histologie der einzelnen Zonen (siehe Abschnitt 2.1.2 auf Seite 10) und somit auch an deren individueller Bedeutung für die einzelnen Pathologien. Die periphere Zone macht über 70 % des Drüsengewebes aus und bildet einen Ring, der sich nach lateral, dorsal und kaudal des Colliculus seminalis erstreckt. Die zentrale Zone beinhaltet ca. 25 % des Drüsengewebes. Sie liegt als keilförmiges Gebilde an der Basis der Prostata und schließt posterosuperior den Drüsenring der peripheren Zone ab. Die präprostatiche Region lässt sich in eine periurethrale Zone, die das proximale Urethrasegment umschließt, und eine kleine, beidseits lateral der Harnröhre gelegene Transitionalzone unterteilen. Die anteriore Zone (anteriores fibromuskuläres Stroma) bildet den drüsenfreien Rest der Prostata.

Der ventrale obere Anteil der Prostata wird von der Fascia endopelvina bedeckt, welche lateral mit der Fascia prostatica verschmilzt. Posterior befindet sich die Denonvillier'sche Faszie, welche die Prostata vom Rectum trennt.³⁶ Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt über die Rami prostatici aus der Arteria rectalis media und der Arteria vesicalis inferior, das venöse Blut fließt über den Plexus venosus prostaticus in die Vena iliaca interna ab. Die die Prostata versorgenden parasymphatischen Nervenfasern kommen aus den Rückenmarkssegmenten S3 und S4, während die sympathischen Nervenfasern gemeinsam mit den Arterien an die Prostata herangeführt werden. Der Lymphabfluss erfolgt über die iliakalen Lymphknoten.³⁴

Die schematische Anatomie der Prostata und der umliegenden Strukturen ist in Abbildung 2.1 auf Seite 9 schematisch dargestellt.

2.1.2. Histologie

Die Prostata besteht aus Drüsengewebe, das in ein bindegewebiges Stroma eingebettet ist. Es handelt sich dabei um 30–50 tubuloalveoläre Drüsen, welche über die 15–30 Ductuli prostatici in die Pars distalis urethrae münden. Das kubisch bis hochprismatische zweireihige Epithel der Drüsen wird dabei von Basalzellen, Hauptzellen und endokrinen Zellen gebildet. Zur Austreibung des Sekrets ist das Stroma mit glatten Muskelzellen

2. Theoretische Grundlagen

durchsetzt. Ein histologisches Charakteristikum der Prostata sind die vereinzelt vorkommenden, bis zu 2mm großen Prostatasteine, das sind konzentrische Gebilde, welche aus Sekretbestandteilen und abgeschilferten Epithelzellen bestehen.³⁷

Nach der oben genannten Einteilung nach McNeal ergeben sich histologische Unterschiede in den einzelnen Zonen. So zeigen sich zwischen der peripheren und der zentralen Zone, die ja den Hauptteil des Drüsengewebes beinhalten, Differenzen bezüglich des Stromas und der Architektur der Drüsen.³⁸ Aus diesen Unterschieden ergibt sich eine Prädisposition der peripheren Zone zu Prostatakarzinomen und Prostatitis, während die zentrale Zone diesen Veränderungen gegenüber relativ resistent ist.³⁹ Die Periurethralzone enthält ebenfalls einige Drüsen, die sich jedoch von denjenigen der zentralen und peripheren Zone unterscheiden. Auch die Transitionalzone weist einige histologische Besonderheiten auf: So zeigt sich hier eine andere Orientierung sowie auch eine kompaktere Anordnung der glatten Muskelzellen im Stroma. Auch hier finden sich Drüsenendstücke, welche über die entsprechenden Ausführungsgänge von lateral in die Urethra münden. Die hier gelegenen Drüsen sind Prädilektionsstellen für die Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie, seltener kann sie auch von den Periurethraldrüsen ausgehen. Die anteriore Zone der Prostata ist drüsenfrei. Sie ist aus fibromuskulärem Stroma aufgebaut und somit ohne wesentliche Bedeutung für die Pathologien der Prostata.³⁸

Die fibromuskuläre Kapsel der Prostata besteht aus einem inneren Blatt aus glatten Muskelzellen und einem äußeren Blatt aus Kollagenfasern. Die Anteile und Mengen dieser beiden Bestandteile sind aber nicht über die gesamte Prostata gleich verteilt. So finden sich etwa Defekte der Kapsel im Bereich des anterioren und anterolateralen Apex, während sie an der posterioren Oberfläche durch die Verschmelzung mit der Denonvillier'schen Faszie deutlich kräftiger ausgebildet ist. Nach anterior greifen Muskel- und Kollagenfasern der Prostata mit Anteilen der Beckenbodenmuskulatur ineinander, was eine histologische Abgrenzbarkeit der Kapsel erschwert. Man kann also nicht wirklich von einer gut-definierten anatomischen Struktur sprechen.^{40,41}

2.1.3. Physiologie

In der ersten Phase der sexuellen Erregung kommt es als Reaktion taktiler Reize der Haut der Genitalien und anderer Hautareale zur Erektion. Diese wird über das sakral gelegene Erektionszentrum gesteuert: durch Erregung der parasymphatischen Nervi erigentes kommt es zur Dilatation der Arteriolen und damit zu einer vermehrten Blutfülle in den Kavernen des Schwellkörpers. Von sakral nach lumbal aufsteigend gelangt die Erregung weiter zum Ejakulationszentrum. Die von hier ausgehenden sympathischen Nervenfasern vermitteln eine Kontraktion glatter Muskulatur von Nebenhoden, Ductus deferens, Glandula vesiculosa und Prostata, wodurch die Sekrete in die Urethra ausgeschüttet werden. Dehnungsrezeptoren in der Urethrawand sind für die nachfolgende Erregung des Musculus bulbocavernosus verantwortlich, wodurch die Ejakulation ausgelöst wird.⁴²

Die Prostata produziert ein leicht saures Sekret (pH 6,4), welches mit einem Anteil von ca. 30 % einen wesentlichen Bestandteil des Ejakulates bildet.³⁷ Die drei wichtigsten Enzyme sind PSA, Prostata-spezifische saure Phosphatase (PAP) und sekretorisches Protein der Prostata aus 94 Aminosäuren (PSP94). Weitere Bestandteile des Prostatasekrets sind Zink, Phospholipide und Spermine.⁴³ PSA ist eine Serin-Peptidase und zählt zur Familie der Kallikreine. Als solche ist es für die Spaltung von Semenogelin I und II zuständig,⁴⁴ das durch die Glandulae vesiculosae ausgeschüttet wird und zur Eindickung des Ejakulats und Immobilisation der Spermien führt.³⁷ Der Abbau der Semenogeline wird dabei durch Chelatbildung von im Prostatasekret vorhandenen Zink-Ionen durch Semenogeline getriggert, da Zink-Ionen in freier Form die Aktivität des PSA inhibieren.⁴⁴ Bei PSP94 (auch β -Microseminoprotein (β -MSP)) handelt es sich um ein Protein, dessen genaue Funktion noch nicht hinreichend bekannt ist. Diskutiert wurden unter anderem eine Beteiligung von PSP94 an der Inhibierung der Spermienmotilität, der Verhinderung spontaner Akrosomenreaktionen sowie eine Beteiligung an Prozessen der Tumorgenese.⁴⁵ Auch die genaue physiologische Funktion von PAP ist noch weitgehend ungeklärt.⁴⁶ Als Phosphatase ist dieses Enzym sowohl in der Lage bei saurem pH die Hydrolyse von p-Nitrophenyl-Phosphat zu katalysieren als auch eine Abspaltung des Phosphatrestes

phosphotyrosylhaltiger Proteine zu bewirken, wobei über letzteren Mechanismus auch das Tumorwachstum potentiell beeinflusst wird.⁴⁷ Es wurden auch Effekte auf das nozizeptive System im Sinne einer antinozizeptiven Wirkung beobachtet.⁴⁶

2.2. Das Prostatakarzinom

2.2.1. Epidemiologie

International bestehen große Unterschiede der Prostatakarzinom-Raten. Die altersstandardisierten Inzidenzraten im Jahr 2008 schwanken zwischen einem Minimum von 1,7 – 5,3 und einem Maximum von 83,2 – 173,7, während sich die Mortalitätsraten im Intervall von 1,2 – 3,4 bis 22,1 – 61,7 bewegen. Die höchsten Inzidenzen für das Prostatakarzinom liegen in Australien/Neuseeland, Nordamerika und West- und Nordeuropa, die niedrigsten in Ostasien, im südlichen Zentralasien und in Nordafrika. Die Mortalität wiederum ist in der Karibik, in Süd- und Westafrika und in Südamerika am höchsten, während in großen Teilen Asiens, in Nordafrika und in Nordamerika relativ gesehen am wenigsten Menschen am Prostatakarzinom sterben. Der Trend deutet auf eine Zunahme der Inzidenz und Abnahme der Mortalität in den Ländern der ersten Welt hin - in Westeuropa ist die Inzidenz beispielsweise seit 1990 um 4 – 5 % gestiegen, während die Mortalität um 2,3 – 4 % gefallen ist. Diese regionalen Unterschiede in Inzidenz und Mortalität sind einerseits durch Unterschiede in der Diagnostik und Therapie, aber auch durch westlichen Lebensstil und genetische Faktoren erklärbar.⁴⁸

Österreich befindet sich damit in einem der Hochrisikoländer für das Prostatakarzinom. Die Inzidenz in Österreich beläuft sich derzeit (Stand 2011) auf etwa 68,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr,⁴⁹ die Mortalität beträgt 14,3.⁵⁰ Im Rahmen von Autopsiestudien hat sich gezeigt, dass bei vielen älteren Männern klinisch nicht manifeste Prostatakarzinome zu finden waren.⁵¹

2.2.2. Risikofaktoren

Gesicherte Risikofaktoren. Bislang haben sich drei Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms etabliert: Alter, ethnische Zugehörigkeit und positive Familienanamnese.⁴⁸ Am schwersten wiegt dabei das Alter. So sind junge Männer fast nie von einem Prostatakarzinom (PCa) betroffen, ab dem 50. Lebensjahr zeigt sich jedoch ein starker, nahezu exponentieller Zuwachs in der Inzidenz.⁵¹ Die Prävalenz variiert zudem deutlich in den einzelnen ethnischen Gruppierungen. Am niedrigsten ist sie in der asiatischen Bevölkerung, die höchsten Erkrankungsraten wurden bei Afroamerikanern beobachtet.⁵² Verantwortlich dafür sind vor allem Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) am Genlocus 8q24.⁵³ Dritter Hauptrisikofaktor ist eine positive Familienanamnese: Jemand, dessen Vater, Sohn oder Bruder von der Erkrankung betroffen ist, hat ein um den Faktor 2,5 erhöhtes Risiko selbst ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Bei zwei erkrankten nahen Verwandten erhöht sich das mittlere relative Risiko auf 3,5. Das Risiko ist umso höher, je jünger der Verwandte bei Diagnosestellung ist. Der Zusammenhang ist bei Brüdern ausgeprägter als bei Vätern und Söhnen.⁵⁴ Da sich diese Beobachtungen auch bei ferneren Verwandten bestätigt haben, sind gleiche Lebensstil- und Umwelteinflüsse als Verursacher einer familiären Häufung unwahrscheinlich.⁵⁵

Hereditäres und Familiäres Prostatakarzinom. Bezüglich der familiären Häufung von Prostatakarzinomen muss zwischen einer hereditären und einer familiären Form unterschieden werden. Von einem hereditären Prostatakarzinom spricht man, wenn drei oder mehr enge Verwandte - Vater, Bruder oder Sohn - erkrankt sind oder bei mindestens zwei Verwandten die Erkrankung vor dem 55. Lebensjahr ausgebrochen ist.⁵⁶ Verantwortlich dafür können Mutationen im RNaseL-Gen sein, das an der Regulation der Interferon-medierten Apoptose virusinfizierter Prostatazellen beteiligt ist. Genetische Varianten anderer Gene (ElaC2/HPC2, MRS1) werden ebenfalls mit dem Auftreten hereditärer Prostatakarzinome assoziiert.⁵⁶⁻⁵⁸ Zahlreiche low-risk Allele spielen eine geringere Rolle, sind aber für andere Formen des (nicht-hereditären) Prostatakarzinoms

2. Theoretische Grundlagen

von Bedeutung. Anders als bei der hereditären Form gehen hier aber Gen-Umwelt-Interaktionen stärker in das individuelle Risikoprofil ein.⁵⁶

Für das familiär auftretende Prostatakarzinom sind SNPs von wesentlicher Bedeutung. Da das Wachstum der Prostata-Epithelzelle von Androgen abhängig ist, können vor allem genetische Variabilitäten im Androgen-Metabolismus die Tumorgenese begünstigen. Basierend auf unterschiedlichen Prostatakarzinomraten in verschiedenen Ethnologien wurden Genloci herausgearbeitet, die Orte genetischer Polymorphismen und damit potentiell mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko verschwistert sind. Dazu zählen einerseits Gene, deren Produkte für Biosynthese (z. B. CYP11A1, CYP17), Regulation (HSD17B-Familie, UGT2B15, SHBG) und Abbau (CYP3A-Familie, CYP19A1) von Androgenen verantwortlich sind. Nur für einen Teil der hier erwähnten Gene besteht in der Literatur eine eindeutige Assoziation mit dem Prostatakarzinomrisiko. In einigen Fällen hingegen ist die Datenlage nicht eindeutig. Insgesamt zeigt sich aber, dass genetische Veränderungen, die zu einem erhöhten Androgenspiegel führen, häufiger in Hochrisikopopulationen auftreten.⁵⁹ Die zweite Möglichkeit für einen zugunsten des Karzinoms veränderten Androgen-Metabolismus liegt in Mutationen des Androgen-Rezeptors. Die Anzahl der CAG-Repeats am N-terminalen Ende des Androgen-Rezeptor-Proteins korreliert dabei invers mit dem Karzinomrisiko.⁵⁶

Weitere mögliche Einflussfaktoren. Faktoren des Lebensstils (Ernährung,⁶⁰⁻⁶² Übergewicht,⁶³ Rauchen,⁶⁴⁻⁶⁶ Bewegung^{67,68}) hormonelle Einflüsse⁶⁹⁻⁷¹ und andere Einflussfaktoren (benigne Prostatahyperplasie (BPH),⁷² Infektionen,⁷³ Vasektomie,⁷⁴ Frequenz sexueller Aktivitäten,⁷⁴ Schadstoffbelastungen⁷⁵) werden zwar mit der Entstehung und Progression von Prostatakarzinomen assoziiert, eindeutig gesichert sind diese Zusammenhänge aber nicht.

2.2.3. Pathologie

Im folgenden Abschnitt werden kurz die makroskopische und histologische Morphologie, die Rolle präkanzeröser Läsionen und das biologische Verhalten des Tumors (Ausbreitung

2. Theoretische Grundlagen

und Metastasierung) dargelegt. Da eine genauere Kenntnis der TNM-Klassifikation und des Gradings nach Gleason für die Arbeit von Interesse ist, werden diese Bereiche in eigenen Abschnitten abgehandelt.

Makropathologie. Das Prostatakarzinom tritt meist (>80 %) multifokal auf⁷⁶ und entsteht zum Großteil (70 %) in der Peripherzone. 24 % gehen aus der Transitionalzone hervor,⁴¹ die Zentralzone ist hingegen nur selten betroffen.⁷⁷ Interessanterweise unterscheiden sich anteriore und posteriore Tumoren hinsichtlich Differenzierungsgrad und Stadium. Anteriore Karzinome besitzen eine deutlich geringere Tendenz zur extraprostatatischen Ausbreitung und eine bessere Prognose, ein Unterschied, der heute in erster Linie auf mechanische und anatomische Gegebenheiten, wie eine ungleiche Verteilung der Nervenfasern in den einzelnen Regionen der Prostata, zurückgeführt wird. Ob auch molekulare Unterschiede bestehen, ist noch nicht genau bekannt.^{40,78}

Makroskopisch imponiert das Malignom als gelblich-weiße Läsion mit – infolge der desmoplastischen Stromareaktion – solider, gelegentlich auch körniger Konsistenz. Damit hebt sich der Tumor deutlich vom umgebenden benignen, schwammartigen Parenchym ab.⁴¹ Üblicherweise reichen die mikroskopischen Grenzen des Karzinoms über die makroskopischen hinaus.⁷⁷

Histopathologie. Histopathologisch können Prostatakarzinome unterschiedliche Wachstumsmuster aufweisen (mikroazinär, duktal, papillär, kribriform, mikrozystisch, solide).⁷⁹ 90 bis 95 % der epithelialen Tumoren entfallen auf das azinäre Adenokarzinom.⁸⁰

Die histologische Diagnose des Prostatakarzinoms stützt sich auf architektonische und zytologische Veränderungen. Als Hauptkriterien für die Stellung der Diagnose eines Prostatakarzinoms gelten eine gestörte Drüsenarchitektur, ein invasives Wachstumsmuster und nukleäre Atypien.⁸¹ Daneben können Besonderheiten wie pathologische luminale Strukturen (schwach-eosinophiles amorphes Sekret, basophiler Schleim, Kristalloide), ein amphophiles Zytoplasma oder eine angrenzende HG-PIN bestehen.⁸² Zusätzlich zur

2. Theoretische Grundlagen

histomorphologischen Beurteilung kommt in letzter Zeit auch der Immunhistochemie eine entscheidende Rolle zu (Einsatz von Antikörpern zum Nachweis von Basalzellen, atypischen Epithelien, Androgenrezeptoren, PSA und PAP).^{77,83} Abgesehen von einer Invasion maligner prostaticher Drüsen in extraprostatiche Strukturen sind die meisten morphologischen und immunhistochemischen Besonderheiten nicht 100 % spezifisch und sensitiv.^{77,82} Die einzigen drei Merkmale, die bislang nur in Prostatakarzinomen gefunden wurden (allerdings nicht in allen), sind perineurale Invasion, noduläre Kollagenablagerungen und glomeruloide Strukturen.^{77,84} Daher stützt sich die Diagnose auf eine Kombination der wichtigsten diagnostischen Merkmale.⁷⁹

Präkanzeröse Läsionen. Die einzige gut-etablierte präneoplastische Veränderung der Prostata ist die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN). Sie tritt ab der 2. Lebensdekade auf, steigt in ihrer Inzidenz mit dem Alter und geht dem Prostatakarzinom im Mittel 10 Jahre voraus. Die PIN bezeichnet atypische Epithelformationen in architektonisch benignen Azini und wird morphologisch in eine low-grade PIN (LG-PIN) und eine high-grade PIN (HG-PIN) unterteilt. Die Drüsen erscheinen groß, weit verzweigt und basophil und werden durch ein schmales, fibrovaskuläres Stroma voneinander getrennt. Unterscheidungskriterium ist dabei das häufigere Auftreten von prominenten Nukleolen. Allerdings ist die Interpretation der Worte "häufig" und "prominent" dem Pathologen überlassen, weshalb große Variationen in den Inzidenzen der beiden Formen von PIN bestehen.⁸⁵ Bei der HG-PIN treten zudem typischerweise häufige Unterbrechungen der basalen Zellschicht auf.⁸⁶

Nicht alle Prostatakarzinome gehen aus einer PIN hervor. Vor allem niedriggradige Karzinome der Transitionalzone sind nicht mit dieser Präkanzerose assoziiert.⁸⁵ Auf molekularer Ebene könnten dabei zwei verschiedene Pfade eine Rolle spielen: Bei Verlust auf 8p entsteht eine HG-PIN und infolgedessen ein Karzinom, während durch Verlust auf 13q das Karzinom direkt und ohne vorhergehende PIN entsteht.⁸⁷ Ebenso geht nicht jede PIN in ein Karzinom über. Patienten mit LG-PIN haben kein erhöhtes Risiko eines Karzinoms. Eine HG-PIN zieht ebenfalls nicht zwangsläufig eine erhöhte Detektionsrate

2. Theoretische Grundlagen

an Karzinomen bei Folgebiopsie nach sich. Relevant für die Risikobewertung ist die Anzahl der involvierten Biopsiezylinder bzw. das Vorliegen von Multifokalität.⁸⁵

Tumorausbreitung und Metastasierung. Das Wachstum von Prostatakarzinomen erfolgt zunächst intraprostatisch und später extraprostatisch. Für Tumoren der peripheren Zone erfolgt das extraprostatische Wachstum typischerweise nach posterolateral, Karzinome der Transitionalzone breiten sich bevorzugt nach anterior aus. Neben der direkten Penetration in die Umgebung nutzen Karzinome der Peripherzone oft auch den Weg der perineuralen Invasion. Im Rahmen der lokalen extraprostatischen Extension des Tumors kommt es zur Infiltration des Blasenhalses und der Samenbläschen. Durch die Denonvillier'sche Faszie, die der Ausbreitung des Karzinoms eine natürliche Barriere entgegensetzt, ist das Rektum seltener betroffen.⁷⁷

Zur Metastasierung auf dem Lymphweg ist eine Invasion von Tumorzellen in Lymphgefäße notwendig. Die Struktur dieser Gefäße (keine tight junctions zwischen den Endothelzellen) begünstigt den Eintritt von Tumorzellen in das Lymphgefäßsystem. Die Tumorzellen können dabei direkt in das Gefäß einwachsen (Permeation) oder durch die chemotaktische Wirkung von Zytokinen, welche vom Lymphgefäß produziert werden, in dieses diffundieren. Der Tumor selbst ist außerdem in der Lage Wachstumsfaktoren zu bilden, welche die Lymphangiogenese fördern.⁸⁸ Als erstes sind üblicherweise die obturatorischen und hypogastrischen Lymphknoten betroffen, weitere regionale Lymphstationen folgen.⁷⁷

Die häufigsten von hämatogenen Fernmetastasen betroffenen Organe sind Knochen, Lunge und Leber, gefolgt von Pleura und Nebennieren. Die Metastasierung kann auf zwei voneinander unabhängigen Wegen geschehen. Durch retrograde Ausbreitung in den mit der Wirbelsäule verbundenen Venenplexus kommt es relativ früh im Krankheitsgeschehen zu Knochenmetastasen. Später spielt auch die hämatogene Metastasierung auf dem konventionellen Weg über die Vena cava eine Rolle.⁸⁹

2.2.3.1. Grading nach Gleason

1966 wurde von Donald F. Gleason zur Bestimmung des Differenzierungsgrades ein Grading-System für das Prostatakarzinom geschaffen. Dieses neue System zeichnete sich gegenüber anderen Grading-Systemen dadurch aus, dass die den beiden dominanten/häufigsten histologischen Mustern entsprechenden Grade zu einer gemeinsamen Punktezahl, dem Gleason-Score (GS), zusammengefasst wurden.⁹⁰ Dieses Grading-System stellt seitdem einen der wichtigsten prognostischen Faktoren des Prostatakarzinoms dar.⁹¹ Mittlerweile haben etliche Neuerungen im Bereich der Diagnostik und Therapie (PSA-Wert, immunhistochemischer Nachweis von Basalzellen, radikale Prostatektomie) sowie die Beschreibung zahlreicher neuer Varianten des azinären Adenokarzinoms der Prostata eine Modifikation dieses Grading-Systems notwendig gemacht, welche mit der Consensus Conference der ISUP auch festgelegt wurde. Neben einer genaueren Abgrenzung der einzelnen Gleason-Grade wurden unter anderem die Richtlinien für den Umgang mit tertiären Differenzierungsgraden, für die Beurteilung einzelner Varianten des azinären Adenokarzinoms sowie für die Handhabung von Biopsien modifiziert bzw. aufgestellt.²⁰ Die durch die ISUP vorgenommenen Modifikationen sind in Abschnitt 1.1 auf Seite 1 genauer erläutert.

Das Gleason-System ist weltweit das am häufigsten angewandte System zum Grading von Prostatakarzinomen. Andere Systeme, wie die von der World Health Organisation (WHO) erstellte Grad-Einteilung, welche sich sowohl auf die Architektur als auch auf nukleäre Atypien stützt, sind wenig gebräuchlich.⁹⁰ Es hat sich gezeigt, dass mit den Änderungen der ISUP Consensus Conference von 2005 die Übereinstimmungsrate der Gleason Grade zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat und damit auch die Genauigkeit der Diagnose deutlich gesteigert werden konnte.^{21,91}

Histologische Kriterien. Das Grading nach Gleason beruht auf dem histologischen Kriterium der gestörten Drüsenarchitektur. Diese präsentiert sich einerseits oft in Form von mikroazinären Proliferaten zwischen größeren, gleichförmigen, benignen Drüsenstrukturen, andererseits als Verlust der Zweireihigkeit des Epithels. Charakteristisch

2. Theoretische Grundlagen

ist der zunehmende Verlust der Ähnlichkeit zu den benignen umliegenden Drüsen. Die Azini sind klein und dicht gepackt oder groß, es können Drüsenfusionen und schlecht abgrenzbare Lumina bis hin zu säulenförmigen, kribriformen, papillären oder soliden Strukturen auftreten.^{81,82}

Den unterschiedlichen Differenzierungsgraden des Karzinoms (hochdifferenzierte Azini bis hin zu anaplastischen Wachstumsformen) werden unterschiedliche Gleason-Grade zugeordnet. Die Beurteilung durch den Pathologen sollte bei kleiner Vergrößerung (4 bis 10fach) erfolgen. Gleason-Grad 1 bezeichnet ein umschriebenes, hoch-differenziertes Adenokarzinom mit uniformen, oval bis runden mittelgroßen Azini. Gleason-Grad 2 zeigt eine aufgelockertere Anordnung von nicht mehr ganz so einheitlich wirkenden Drüsen sowie bereits minimale Infiltrationen am Tumorrand. Gleason-Grad 3 ist durch kleine, unregelmäßige Drüsen mit Infiltration der nicht-neoplastischen Azini sowie vereinzelt umschriebene kribriforme Bezirke charakterisiert. Bei Gleason-Grad 4 kommt es bereits zu Fusionen der neoplastisch veränderten Drüsen. Die Drüsen sind schlecht strukturiert, die Lumina sind lediglich dürftig ausgebildet. Ein kribriformes Wachstumsmuster dominiert das histologische Bild. Die schlechteste Differenzierung weist Gleason-Grad 5 auf, in welcher keine glanduläre Differenzierung mehr erkennbar ist. Der Tumor wächst in soliden Strängen oder Einzelzellen. Typischerweise treten Komedonekrosen auf. Der Gleason-Score ergibt sich dann aus den beiden prädominanten Gleason-Graden (z.B. Gleason 3 + Gleason 4 = Gleason-Score 7).^{20,91} Eine Ausnahme dieser Regel stellen niedrig(er)-gradige Karzinomabschnitte dar, welche weniger als 5% des Tumors einnehmen. In einem solchen Fall wird der Grad des schlechter differenzierten Bereiches verdoppelt um zum Gleason-Score zu gelangen. Im Gegensatz dazu ist zumindest bei Biopsiepräparaten jeder höher-gradige Karzinomabschnitt in das Grading einzubeziehen. So würde ein Tumor mit 98% Gleason-Grad 3 und 2% Gleason-Grad 4 in der Biopsie trotzdem als Gleason-Score=3+4 eingestuft werden. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, tertiäre Grade anzugeben. Dies wird jedoch in der Regel nur in der Beurteilung von Prostatektomie-Präparaten umgesetzt.²⁰

2.2.3.2. TNM-Klassifikation

Die Einteilung maligner Tumoren in unterschiedliche Stadien auf Grundlage des Ausmaßes der Erkrankung stellt einen der Schlüsselfaktoren für die Wahl der Therapie und für die Prognose dar. Das am weitesten verbreitete System hierfür ist die TNM(tumor-node-metastasis)-Klassifikation (siehe Tabelle 2.1 auf Seite 22), welche vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union for Cancer Control (UICC) regelmäßig aktualisiert wird. Das TNM-System berücksichtigt die Ausdehnung des Primärtumors (T), die Involvierung regionaler Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Basierend auf den einzelnen T-, N-, und M-Stadien wird dann ein „stage-grouping“ bereitgestellt. Dazu stehen vier Prognosegruppen zur Verfügung, in die neben den klinischen Stadien auch der PSA-Wert und der Gleason-Score einfließen.⁹²

Man unterscheidet klinische und pathologische Stadien. Das klinische Staging basiert auf Informationen, welche vor dem Beginn einer definitiven Therapie gewonnen werden. Dafür stehen die DRU und bildgebende Verfahren (TRUS, MRT) zur Verfügung. Das pathologische Staging erfordert eine totale Prostatektomie inklusive Lymphknotendissektion mit einer genauen histologischen Evaluation. Eine Ausnahme stellen lediglich pT-Kategorien dar, welche ab und zu bereits im Biopsiepräparat eindeutig zugeordnet werden können (z. B. eindeutige Infiltration der Samenbläschen oder der umgebenden Weichgewebe oder positive Rektumbiopsie). Eine pT1-Kategorie gibt es im pathologischen Staging nicht.⁹³

Im Idealfall stimmen das klinische und das pathologische Staging miteinander überein. In der Realität werden jedoch 40-60 % aller Prostatakarzinome klinisch „understaged“. Die Gründe dafür liegen einerseits in der Bildgebung, die keine zuverlässigen Aussagen über die Ausdehnung des Primärtumors in extraprostatistische Gewebe erlaubt. Andererseits bestehen Diskrepanzen auch aufgrund der Multifokalität vieler Tumoren, für die im pathologischen Staging keine eindeutige Regelung definiert wurde. Als Folge muss vielfach die Prognose berichtigt und die Therapie, welche bereits im Gang ist, adjustiert werden.⁷⁶

2. Theoretische Grundlagen

Tabelle 2.1.: Klinisches und pathologisches Staging gemäß AJCC Cancer Staging Manual, 7. Edition, 2010⁹³

	KLINISCHES STAGING	PATHOLOGISCHES STAGING
Primärtumor (T)		
TX	Primärtumor nicht beurteilbar	
T0	kein Hinweis auf einen Primärtumor	
T1	klinisch inapparenter Tumor, weder palpabel noch bildgebend darstellbar	
T1a	inzidenteller Tumor (<5 % des Gewebes)	
T1b	inzidenteller Tumor (>5 % des Gewebes)	
T1c	durch Nadelbiopsie detektierter Tumor	
T2	organbegrenzter Tumor	
T2a	unilateral, ≤ Hälfte eines Lappens betroffen	unilateral, ≤ Hälfte eines Lappens betroffen
T2b	unilateral, > Hälfte eines Lappens betroffen	unilateral, > Hälfte eines Lappens betroffen
T2c	beide Lappen betroffen	beide Lappen betroffen
T3	extrakapsuläre Extension	
T3a	uni- oder bilaterale extrakapsuläre Extension	extraprostatistische Extension oder mikroskopische Blasenhalssinvasion
T3b	Samenblaseninvasion	Samenblaseninvasion
T4	Fixierung an/Invasion von benachbarten Strukturen (außer Samenblasen) wie M. sphincter externus, Rektum, Blase, M. levator ani und/oder Beckenwand	Invasion von Rektum, M. levator ani und/oder Beckenwand
regionäre Lymphknoten (N)		
NX	regionäre Lymphknoten wurden nicht beurteilt	regionäre Lymphknoten wurden nicht reseziert
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	keine positiven regionären Lymphknoten
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen	regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)		
M0	keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
M1a	Befall der nicht-regionären Lymphknoten	
M1b	Knochenmetastasen	
M1c	andere Fernmetastasen mit/ohne Knochenbefall	

Kritikpunkte der aktuellen TNM-Klassifikation. Die neueste Einteilung von AJCC/UICC aus dem Jahr 2010 beinhaltet verschiedene Streitpunkte: in der Literatur wird vor allem die Subkategorisierung von pT2-Tumoren kritisiert, da sie von keiner klinischen Relevanz ist.^{76,83} Schwierigkeiten ergeben sich aber auch bei der Abgrenzung der pT3-Stadien, welche durch extraprostatiche Ausdehnung des Primärtumors gekennzeichnet ist, da eine Organgrenze nicht in allen Fällen eindeutig festgelegt werden kann. Aufgrund der prognostischen Relevanz sollte das Ausmaß der extraprostatichen Tumorausdehnung zusätzlich quantifiziert und in das Staging miteinbezogen werden.⁸³ Ein weiteres Problem liegt in einer fehlenden Subklassifikation des Lymphknotenstatus, da die Tumorlast in Lymphknotenmetastasen eng mit der Aggressivität des Prostatakarzinoms verbunden zu sein scheint.⁷⁶ Eine Besonderheit, welche ebenfalls keinen Eingang in die TNM-Klassifikation gefunden hat, ist das „vanishing cancer phenomenon“ (pT0). Dabei handelt es sich um Karzinome, die nach einer positiven Biopsie oder nach inzidentellem Karzinomnachweis im TURP-Präparat nicht mehr oder nur als winzig kleine Tumoren im radikalen Prostatektomiepräparat nachgewiesen werden können. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in solchen Fällen 100 %.⁹⁴

2.2.4. Klinische Symptomatik

Nach Mostofi⁸¹ unterscheidet man 4 Kategorien eines Prostatakarzinoms: das klinisch manifeste, das latente, das okkulte und das inzidentelle Prostatakarzinom. Von Interesse ist für diese Arbeit vor allem das klinisch manifeste Karzinom, welches im Rahmen einer digitalen rektalen Untersuchung (DRU) oder Sonographie oder durch erhöhte Werte der prostataspezifischen Laborparameter auffällt.⁸¹ Die Mehrzahl der Patienten mit Prostatakarzinom ist bei Diagnosestellung asymptomatisch. Bei diesen Tumoren handelt es sich häufiger um lokalisierte Prozesse mit tendenziell besserer Differenzierung. Fast alle asymptomatischen Karzinome werden infolge eines abnormen PSA-Wertes diagnostiziert und fallen nur extrem selten als palpable Tumoren in der DRU auf.⁹⁵

Lokale Symptome der Tumoren können durch extensives Wachstum entstehen und umfassen Obstruktion der Urethra, Beckenschmerzen und rektale Blutungen oder Ob-

struktionen. Lymphknotenmetastasen können durch eine Vergrößerung der entsprechenden Lymphknoten manifest werden. Metastasierte Karzinome können durch Knochenschmerzen, insbesondere im Bereich der lumbalen Wirbelsäule, auffallen und auch eine Kompression des Rückenmarks verursachen. Andere Symptome wie Aszites oder Pleuraergüsse sind seltene Erstmanifestationen eines Prostatakarzinoms.⁷⁷

Als klinisch insignifikant und somit nicht notwendigerweise behandlungsbedürftig bezeichnet man Karzinome, welche strikt auf die Prostata begrenzt sind und ein maximales Tumolvolumen von $0,5 \text{ cm}^3$ aufweisen.⁹⁶

2.2.5. Diagnostik

In diesem Abschnitt werden Screening, Primärdiagnostik und Maßnahmen des klinischen Stagings erläutert. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf DRU, PSA-Wert und Biopsie. Diese Bereiche werden wieder in gesonderten Abschnitten behandelt.

Screening. Das Ziel einer Screeninguntersuchung ist die Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und Morbidität, welche aus der Früherkennung klinisch signifikanter Tumoren resultiert.⁹⁷ Die Sinnhaftigkeit eines Massenscreenings (PSA-Bestimmung mit/ohne DRU) wird heiß diskutiert.^{98,99} Angeheizt wird die Diskussion vor allem durch die widersprüchlichen Ergebnisse der beiden großen RCTs auf diesem Gebiet: So stellte die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) eine Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität um 21 % fest,¹⁰⁰ im PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) Cancer Screening Trial^{101,102} konnte hingegen kein solcher Zusammenhang beobachtet werden. Dementsprechend existiert auch eine breite Variabilität in den diesbezüglichen Empfehlungen der Gesundheitsorganisationen.⁹⁷ Ein generelles Screening wird von den europäischen Gesellschaften EAU und DGU nicht empfohlen.^{11,12} Männer ab 45 (bzw. ab 40 bei Männern mit erhöhtem Risiko) und mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sollen über die Möglichkeiten einer Karzinomfrüherkennung durch DRU und PSA-Bestimmung aufgeklärt werden.¹¹

Primärdiagnostik. Diagnostisch wegweisend für ein Prostatakarzinom sind eine auffällige DRU oder ein PSA-Wert von mindestens 4 ng/ml (für nicht-urologisches Patientengut) bzw. ein auffälliger PSA-Anstieg. In diesen Fällen ist eine Prostatabiopsie zur Diagnosesicherung indiziert.¹¹ Die Möglichkeit der Karzinomdiagnose im TURP (transurethrale Resektion der Prostata)-Gewebe wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.⁷⁷ Da DRU, PSA und Biopsie in den unten stehenden Abschnitten genauer beschrieben werden, wird hier auf weitere diesbezügliche Ausführungen verzichtet.

Hingewiesen sei an dieser Stelle noch auf den Einsatz bildgebender Verfahren zum Zwecke der Primärdiagnostik, der sich auf den transrektalen Ultraschall (TRUS) beschränkt.¹¹ Aufgrund der räumlichen Nähe von Prostata und Rektum können damit ausgezeichnete Bildqualitäten erzielt werden.¹⁰³ Einsatz findet der TRUS bei der sonographischen Kontrolle einer Biopsieentnahme, bei der Beurteilung der Prostatagröße,¹¹ bei der sonographischen Kontrolle von Nadelinsertionen bei Brachytherapie oder beim Monitoring einer fokalen Therapie.¹⁰³ Das klassische Prostatakarzinom stellt sich in der Sonographie als hypoechogener Knoten dar.⁷⁷ Da aber sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der reinen B-Mode-Ultraschalluntersuchung der Prostata alles andere als berauschend sind, erfolgt derzeit noch keine gezielte Punktion von karzinomverdächtigen Arealen.¹⁰³ Unter Zuhilfenahme spezieller Malignitätskriterien (stärkere Vaskularisierung, unregelmäßige Begrenzung, nodulare oder clusterförmige Gestalt, Ausdehnung der auffälligen Läsion an die Außenseite der peripheren Zone) kann die Identifikation suspekter Bezirke zu einem höheren positiven prädiktiven Wert (83% bei Zutreffen aller vier Kriterien) als bei alleiniger systematischer Biopsie führen.¹⁰⁴ Zahlreiche weitere Ultraschallmodalitäten (3D-Ultraschall,¹⁰³ Sonoelastographie,¹⁰⁵ kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS),¹⁰⁶ Histoscanning,¹⁰⁷ Kombinationen aus Sonographie und MRT¹⁰⁸) sollen eine höhere Sensitivität und Spezifität der Sonographie gewährleisten, werden von der DGU aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage derzeit aber noch nicht empfohlen.¹¹ Bei negativer Biopsie und auffälligem PSA-Anstieg kann auch eine multiparametrische MRT zu primärdiagnostischen Zwecken herangezogen werden. Die Einteilung

2. Theoretische Grundlagen

der Läsionen erfolgt nach der PI-RADS-Klassifikation in 5 Grade (höchstwahrscheinlich benigne bis höchstwahrscheinlich maligne).¹⁰⁹

Aufgrund der Limitationen des PSA-Wertes besteht eine floride Suche nach weiteren Biomarkern, welche den geforderten klinischen, laborchemischen und ökonomischen Ansprüchen entsprechen. Als Beispiele wären etwa Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) (nur in der Prostata exprimierte, nicht-kodierende RNA), humanes Kallikrein 2 (hK2) (eine für die Aktivierung von PSA verantwortliche Serin-Protease) und die Messung von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs), die allerdings aufgrund der (derzeit) limitierten technischen Möglichkeiten momentan noch Zukunftsmusik darstellt.¹¹⁰

Klinisches Staging. Steht die Diagnose fest, erfolgt das klinische Staging, von welchem die Wahl der therapeutischen Maßnahmen abhängt. Die klinische T-Kategorie erfolgt in erster Linie anhand der DRU und der Biopsiebefunde unter Berücksichtigung der bereits durchgeführten Bildgebung. Niedrigrisikopatienten (cT1 und low-risk Faktoren) sollten keine weiteren bildgebenden Untersuchungen zum Staging erhalten, für Patienten mit cT3/4 oder ab einem Gleason-Score von 8 ist eine weiterführende Bildgebung sinnvoll.¹¹

Während die Computertomographie (CT) aufgrund der unzureichenden Auflösung und des vergleichsweise schlechten Kontrasts nur eine untergeordnete Rolle in Diagnose und Staging spielt (Einsatz nur im klinischen Staging von fortgeschrittenen Karzinomen zur Detektion von Knochenmetastasen),¹¹¹ ist die Magnetresonanztomographie (MRT) von weitaus größerer Bedeutung. Über die Zwecke des klinischen Stagings hinaus kann sie zur Bestimmung der Tumoraggressivität eingesetzt werden.¹¹² Da sich die Prostata im T1-gewichteten MRT-Bild aufgrund der ähnlichen Längsrelaxationszeiten relativ uniform darstellt, erfolgt die Beurteilung der Prostata in T2-Gewichtung.¹¹² Prostatakazinome der Peripherzone stellen sich dabei als unspezifische Signalintensitätsminderung dar, welche insbesondere durch Hämorrhagien initiiert werden kann. Zwischen Biopsie und MRT sollte deshalb ein Zeitraum von sechs bis acht Wochen liegen.¹¹³

Eine extraprostatiche Extension des Tumors stellt sich als irreguläre Vorwölbung der Kapsel, Einziehungen der Kapsel, kapsuläre Disruption, Extension der Raumforde-

2. Theoretische Grundlagen

zung ins periprostatische Fettgewebe, Obliteration des rectoprostatischen Winkels oder Asymmetrie des neurovaskulären Bündels dar. Eine Infiltration der Samenbläschen wird durch hypointense Läsionen, Disruption oder Verlust der normalen Struktur der Samenbläschen und Veränderungen der Ductus ejaculatorii angezeigt.¹¹⁴ Lymphknoten und Knochenmetastasen werden im Gegensatz zur Prostata in der T1-gewichteten Aufnahme begutachtet.¹¹² Aufgrund der geringen Größe vieler Lymphknotenmetastasen sind diese in der konventionellen MRT schlecht darstellbar.¹¹⁴ Durch den Einsatz superparamagnetischer Nanopartikel, die sich in gesunden Lymphknoten anreichern, kann ein Kontrast zwischen normalen und kanzerös veränderten Lymphknoten erzeugt werden.¹¹³

Aufgrund der Limitationen der konventionellen MRT-Untersuchung werden darüber hinaus funktionelle Verfahren der MRT eingesetzt, welche eine sicherere Detektion und eine akkuratere Lokalisation der Karzinome gewährleisten sollen. Mithilfe der (sehr aufwändigen) Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) kann etwa das metabolische Profil des Prostatagewebes bestimmt werden. Bestimmte chemische Stoffe werden dabei anhand der ihnen eigenen Resonanzfrequenzen bestimmt und örtlich aufgelöst quantifiziert. Neben Polyaminen und Kreatin sind vor allem Citrat und Cholin in veränderten Konzentrationen im Prostatakarzinomgewebe vorhanden.¹¹⁵ Ein anderes Beispiel ist die (allerdings unspezifische) dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (DCE-MRT), die Rückschlüsse über die Gewebepfusion nach der Gabe eines Gadolinium-hältigen Kontrastmittels ermöglicht.¹¹⁶ Die diffusionsgewichtete MRT (DWI) basiert auf dem Prinzip der eingeschränkten Brown'schen Molekularbewegung von Wasser im Gewebe. Da die Diffusion von molekularem H₂O im Gewebe durch das Vorhandensein teilweise wasserundurchlässiger Strukturen (Bindegewebe oder Zellmembranen), durch die Zelldichte und durch die Beschaffenheit des Extrazellulärtraumes determiniert ist, unterscheiden sich benignes Prostatagewebe und Malignom voneinander.¹¹⁷ In der multiparametrischen MRT werden in Abhängigkeit von der klinischen Indikation ein oder mehrere funktionelle Verfahren mit der konventionellen T1- oder T2-gewichteten MRT kombiniert.¹¹⁵

2. Theoretische Grundlagen

Bei Patienten mit Verdacht auf osteoblastische Knochenmetastasen ist der Einsatz einer Knochenszintigraphie oder Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) im Rahmen des Stagings indiziert. Das inkludiert Patienten mit Hochrisiko-Tumoren, Knochenschmerzen, verdächtigen Läsionen in anderen bildgebenden Verfahren und Patienten nach Prostatektomie mit steigendem PSA-Wert und ohne hinreichenden Nachweis von Skelettmetastasen durch andere diagnostische Verfahren.¹¹⁸ Die PET/CT hat in Primärdiagnostik und Staging wenig Bedeutung, da sie anderen bildgebenden Modalitäten unterlegen ist. Ihr Einsatz kann aber zur Therapieevaluation und zum Restaging sinnvoll sein. Die Entwicklung von PET/MRT-Systemen könnte auch in der Detektion und im Staging von Tumoren bessere Ergebnisse erzielen.¹¹⁹

2.2.5.1. Digitale rektale Untersuchung

Einsatz in der Primärdiagnostik. Ein abnormaler Befund in der DRU kann unabhängig vom PSA-Wert auf ein Prostatakarzinom hindeuten und stellt daher neben der PSA-Wert-Erhöhung eine Hauptbiopsieindikation dar.¹² Hauptaufgabe der DRU ist dabei die Erfassung von insbesondere klinisch aggressiven Tumoren, welche unter den Biopsie-indizierenden PSA-Werten liegen. In der Erkennung solcher Hochrisikokarzinome ist die DRU selektiver als der PSA-Test.¹²⁰ Diese Gruppe an Tumoren bildet daher auch einen nicht unerheblichen Anteil der durch die DRU erfassten Tumoren.¹²¹ Nachteil der DRU ist, dass sie im Vergleich zu anderen Tests schlecht reproduzierbar und stark vom Untersucher abhängig ist.¹²² Fällt ein Patient durch eine abnormale DRU auf, dann liegt sein Risiko, wirklich an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, bei durchschnittlich 18%. Bei einem unauffälligen Befund beträgt es 10%.¹²³ Mit steigenden PSA-Werten wird bei auffälliger DRU ein Karzinom wahrscheinlicher.¹²²

Karzinome, welche mittels einer DRU gefunden werden, sind in diesem Krankheitsstadium meist noch heilbar. Bei einer Erhöhung des PSA-Wertes über den Schwellenwert für die Biopsieindikation (4 bzw. 2 ng/ml) verschlechtert sich die Prognose aber deutlich.¹²¹

Einsatz im klinischen Staging. Obwohl die DRU keine Aussagen über die extrakapsuläre Extension des Tumors erlaubt, gilt sie derzeit als Goldstandard im klinischen Staging von Prostatakarzinomen. Die Bildgebung stellt eine zusätzliche Information dar, kann aber die DRU nicht ersetzen. Allerdings wird aufgrund des hohen Risikos falsch positiver Resultate bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko für Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Patienten mit Gleason-Score unter 7 und PSA-Wert unter 20 ng/ml) eine weiterführende Bildgebung nicht als sinnvoll erachtet.⁹³ Laut DGU ist bei cT1-Tumoren mit low-risk Parametern keine weitere Bildgebung angezeigt.¹¹

Auf Grundlage der DRU erfolgt eine klinische Stadieneinteilung der Tumoren (lokal begrenzt oder lokal fortgeschritten). Allerdings existieren keine klaren Kriterien für die Beurteilung. Der TRUS stellt aufgrund der beschränkten Testgüte, welche bezüglich extrakapsulärer Tumorextension und Infiltration der Samenbläschen in etwa mit der DRU vergleichbar ist, keine zwingende Maßnahme im Rahmen des lokalen Stagings dar.¹¹

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Kategorie cT1c, welche nicht palpable und in der Bildgebung nicht darstellbare Tumoren umfasst. Fällt ein Tumor in der DRU auf oder ist er im TRUS erkennbar, fällt er bereits zumindest in die Kategorie cT2a. Diese Unterscheidung ist aufgrund des inkonsistenten Einsatzes bildgebender Verfahren in der klinischen Routine und der unzureichenden Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren problematisch. Dennoch hat die Beibehaltung dieser besonderen Kategorie nicht-palpabler Tumoren ihre Berechtigung, da sich im Staging so auch die klinischen Umstände widerspiegeln, welche zur Diagnosestellung führten.⁹³

2.2.5.2. Prostata-spezifisches Antigen

Biologie und Physiologie von PSA. PSA (Prostata-spezifisches Antigen) ist ein Glykoprotein und gehört der Familie der Gewebekallikreine an, welche sich durch ihre Serin-Protease-Aktivität auszeichnen.^{124,125} Die Regulation der PSA-Expression hängt in erster Linie von der Bindung von Androgen an den Androgenrezeptor ab.¹²⁶

PSA wird als Proenzym von den Prostataepithelzellen in das Drüsenlumen sekretiert und erhält seine proteolytische Fähigkeit durch Abspaltung einer N-terminalen Amino-

2. Theoretische Grundlagen

säuresequenz. Als aktiviertes PSA ist es dann in der Samenflüssigkeit in der Lage die Seminogeline I und II zu spalten, welche dem Ejakulat andernfalls eine geleeartige Konsistenz verleihen.^{124, 126} Das aktivierte PSA wird durch Spaltung inaktiviert. Etwa 30 % des PSA in der Samenflüssigkeit liegen in der proteolytisch aktiven Form vor, 5 % sind an Protein-C-Inhibitor gebunden, den Rest bilden verschiedene Formen des inaktivierten PSA.¹²⁶

Jede dieser Formen (proPSA, aktives PSA und inaktiviertes PSA) betritt beim Gesunden in minimalen Mengen den Blutstrom und ist dort nachweisbar. Als freies PSA (fPSA) bezeichnet man das katalytisch inaktive PSA, welches 10-30 % des Gesamt- oder totalen PSAs ausmacht.¹²⁶ Es setzt sich aus 3 Subfraktionen zusammen: latentes proPSA, inaktiviertes PSA und unkomplexiert gebliebenes aktives PSA. PSA, welches beim Betreten des Blutstromes noch aktiv ist, wird von Protease-Inhibitoren gebunden. Der Großteil (80-90 %) wird durch α 1-Antichymotrypsin (ACT) komplexiert, kleinere Mengen werden an α 2-Makroglobulin (AMG) gebunden. fPSA und komplexiertes PSA (cPSA) zusammen werden als Gesamt-PSA (tPSA) gemessen. fPSA wird renal ausgeschieden.¹²⁷

Die Störung der Drüsenarchitektur, des basalen Zelllayers und der Basalmembran beim Prostatakarzinom erlauben dem PSA einen vermehrten Übertritt in die Blutzirkulation. Allerdings entgeht ein größerer Anteil den proteolytischen Aktivierungs- und Inaktivierungsmechanismen, sodass anteilmäßig mehr inaktives proPSA und mehr komplexgebundenes (weil sonst proteolytisch aktives) PSA im Serum messbar sind. Infolgedessen ist das Verhältnis fPSA zu tPSA im Vergleich zu Patienten ohne Prostatakarzinom erniedrigt. Zusätzlich treten auch andere, durch inadäquate Abspaltung des Propeptids entstandene Formen von proPSA auf, insbesondere [-2]proPSA. Beim Prostatakarzinom kann proPSA einen Hauptanteil des fPSA ausmachen.¹²⁶

Ursachen der PSA-Erhöhung. Da PSA von den Prostataepithelzellen produziert wird, können Zustände der Prostata, welche eine Vermehrung des Epithels, ein Trauma des Epithels oder eine Störung der Schranke zwischen Zelle und Blutkreislauf bedingen, zu einer Erhöhung des Serum-PSA-Wertes führen.

2. Theoretische Grundlagen

Zu den Ursachen für eine unphysiologische PSA-Wert-Erhöhung zählen damit neben dem Prostatakarzinom andere Erkrankungen der Prostata, insbesondere die BPH und die Prostatitiden.¹²⁸ Auch iatrogene Eingriffe wie eine Prostatabiopsie oder eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) können zu längerfristig höheren Spiegeln führen. Deshalb ist der PSA-Wert bis zu 6 Wochen nach einer solchen Maßnahme nicht aussagekräftig.^{129,130} Eine DRU hingegen hat nur einen geringen Einfluss auf das Serum-PSA, sodass die Werte sofort nach der Untersuchung bestimmt werden können.¹²⁹

Verschiedene Faktoren nehmen Einfluss auf den PSA-Spiegel. Da der Serum-PSA-Wert die Menge an sekretorisch aktivem Prostataepithel und somit das Volumen der Prostata widerspiegelt, gilt das Alter als wesentlicher Einflussfaktor – ist doch mit fortschreitendem Alter auch eine Vergrößerung der Prostata verbunden.¹³ Für unterschiedliche Ethnien existieren ebenfalls spezifische Referenz-Bereiche, da der PSA-Wert stark rassenabhängig ist.^{129,131} Verschiedene Medikamentengruppen können den PSA-Spiegel erheblich verfälschen. Dazu zählen insbesondere 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren wie Finasterid und Dutasterid,¹³² aber auch NSAR, Statine und Thiaziddiuretika,¹³³ welche eine Senkung des PSA-Spiegels verursachen können. Zusätzlich existiert eine nicht zu vernachlässigende zufällige Variabilität des PSA-Wertes, welche zum Teil durch die naturgegebene Unzulänglichkeit der Messmethoden bedingt ist und daher nicht immer Änderungen im Tumorverhalten widerspiegelt.¹²⁹

Testgüteparameter. Für einen Cutoff-Wert von 4 ng/ml beträgt die Sensitivität des Tests 21 % für die Erkennung von niedriggradigen Karzinomen und 51 % für die Entdeckung von hochgradigen Karzinomen. Die Spezifität liegt bei 91 % für 4 ng/ml und 85 % bei einem Grenzwert von 3 ng/ml. Durchschnittlich wird nur bei jedem dritten Patienten mit einem PSA-Wert über 4 ng/ml ein Karzinom in der Biopsie entdeckt (positiver prädiktiver Wert). Im PSA-Bereich von 4–10 ng/ml ist nur jeder Vierte wirklich erkrankt. Bei Werten unter 4 ng/ml werden 85 % der Patienten korrekt als gesund erkannt (negativer prädiktiver Wert).¹²⁹

Modifikationen des PSA-Wertes. Die Verwendung des ursprünglichen Standard-Cutoff-Wertes von 4 ng/ml für alle Altersklassen führte zu einer deutlich erhöhten Anzahl nicht detektierter klinisch signifikanter früher Tumorstadien.¹²⁶ Um das zu verhindern wurden altersspezifische Referenzwerte festgelegt, welche aber ihrerseits wieder durch die erhöhten „erlaubten“ Werte im höheren Alter Karzinome in dieser Altersgruppe verschleierte.¹⁴ Die Ursache für diese schier unlösbare Problematik liegt wenig überraschend in der Überschneidung zwischen den PSA-Werten von karzinomfreien Patienten und Karzinom-Patienten. Die PSA-Wert-Erhöhung bei Karzinomen im frühen Krankheitsstadium ist in erster Linie auf die Zerstörung der glandulären Architektur zurückzuführen und nur gering im Vergleich zur physiologischen Schwankungsbreite des PSA. Erst deutlich erhöhte Werte spiegeln eine große Zahl an Tumorzellen wider.¹²⁶ Um diesem Problem beizukommen wurden verschiedene Modifikationen des PSA entwickelt. Die dadurch erreichte Spezifitätserhöhung der Laboruntersuchung ist vor allem für Patienten in der diagnostischen Grauzone mit unauffälliger DRU und PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml von Bedeutung.¹²⁹

Der Anteil an freiem PSA (fPSA/tPSA-Ratio) eignet sich vor allem zur Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und BPH,¹³⁴ da beim Prostatakarzinom vergleichsweise mehr proteolytisch aktives PSA in die Blutbahn gelangt als inaktives PSA. Je niedriger also der Anteil an fPSA, desto höher ist auch das Risiko für ein Prostatakarzinom (Risiko-Stratifizierung) – bei weniger als 10 % fPSA beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom etwa 30 %, während bei mehr als 25 % fPSA nur 4 % der Patienten ein Karzinom haben.¹³⁵

Die PSA-Density (PSAD) ist definiert als Serum-PSA dividiert durch das Prostata-volumen, welches mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) gemessen wird. Als Prinzip steht dahinter die Annahme, dass große benigne Tumoren wie auch maligne Tumoren zu einer PSA-Wert-Erhöhung führen, dass erstere aber ungleich stärker zur Prostatagröße beitragen als Malignome. Eine hohe PSAD über 0,15 ng/ml/cm³ spricht deshalb eher für ein Karzinom.¹²⁹ Die Messung der PSAD in der Transitionszone verbessert die Detektion von Karzinomen zusätzlich.¹³⁶ Die PSAD korreliert außerdem mit der Aggressivität¹³⁷

2. Theoretische Grundlagen

und ungünstigeren pathologischen Eigenschaften der Tumoren.^{138,139} Die Bedeutung dieser Methode als Screening-Untersuchung ist allerdings aufgrund der interindividuellen Unterschiede in der Form der Prostata und im Epithel-Stroma-Verhältnis limitiert.¹²⁶

Ein anderer Ansatz misst die Änderung des PSA über die Zeit, welche in Form der PSA-Velocity (PSAV) in ng/ml/a und der PSA-Verdopplungszeit in Monaten angegeben wird.¹⁴⁰ Ein ständiges Ansteigen des Serum-PSA-Wertes spricht eher für einen malignen Prozess als ein konstanter PSA-Spiegel.¹²⁹ Die praktische Bedeutung dieser Tests zur Diagnose eines Tumors im unvorbehandelten Patienten ist allerdings limitiert: erstens durch die intraindividuelle Variabilität des PSA,¹²⁶ und zweitens durch die Notwendigkeit von mindestens 3 PSA-Werten in – je nach Definition der PSAV – unterschiedlich definierten Mindestabständen.¹⁴⁰ Eine größere Rolle spielt die PSA-Kinetik im Falle von Therapieentscheidungen bei Tumorrezidiven und in der Prognose von fortgeschrittenen Karzinomen.¹⁴⁰

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Messung der inaktiven Vorstufen von PSA, zu welchen neben proPSA auch [-2]proPSA zählt. Der Anteil von proPSA am freien PSA stellt bei PSA-Werten zwischen 2 und 10 ng/ml einen besseren Marker zur Karzinomdetektion dar als die fPSA/tPSA-Ratio.¹⁴¹ Besonders vielversprechend (und genauer als tPSA oder fPSA hinsichtlich der Früherkennung von Tumoren) sind [-2]proPSA und der Prostate Health Index (PHI), welcher sich aus tPSA, fPSA und [-2]proPSA errechnet.^{110,142}

Klinisches Anwendungsgebiet. Der PSA-Wert findet klinisch Anwendung in den Bereichen Primärdiagnostik, Therapiekontrolle und Rezidivdiagnostik.

Die Festlegung eines Cutoff-Wertes, der ein PSA als „zu hoch“ definiert, ist schwierig. Im PCPT konnten Thompson et al.¹⁰ zeigen, dass auch mit niedrigen Werten das Risiko für ein Prostatakarzinom vergesellschaftet ist und dass das Karzinomrisiko mit steigenden PSA-Werten ebenfalls ansteigt (siehe Tabelle 2.2). In den Guidelines der EAU wird deswegen auch kein expliziter Cutoff-Wert für die Indikation einer Biopsie festgelegt. Bei der Verwendung der fPSA/tPSA-Ratio wird zwar der Vorteil einer höhe-

2. Theoretische Grundlagen

ren Detektionsrate und der Vermeidung unnötiger Biopsien herausgestrichen, wegen der Fehleranfälligkeit des Tests im klinischen und präanalytischen Bereich aber zur Vorsicht gemahnt. Parameter der PSA-Kinetik werden derzeit nicht empfohlen.¹²

Tabelle 2.2.: Prostatakarzinomrisiko in Abhängigkeit vom Serum-PSA-Wert¹⁰

PSA-Werte in ng/ml	Risiko für ein Prostatakarzinom in %
0–0,5	6,6
0,6–1	10,1
1,1–2	17,0
2,1–3	23,9
3,1–4	26,9

Nach den Ergebnissen der ERSPC ist für Patienten über 55 Jahren ein Cutoff-Wert von 3 ng/ml durchaus vertretbar, da beobachtet wurde, dass bei Patienten mit niedrigerem PSA-Wert eine Biopsie ohne Nachteile für den Patienten aufgeschoben werden kann.^{143,144} Bei Werten zwischen 2 und 3 ng/ml sollte eine engmaschigere Überwachung erfolgen, da die meisten Tumoren später bei Patienten mit jenen Ursprungswerten entstehen.¹⁴³

Da bei urologischen Patienten (Harnwegsinfekte, BPH) auch ohne Prostatakarzinom erhöhte Werte auftreten können, gilt der von der DGU empfohlene Cutoff-Wert von 4 ng/ml nur für „gesunde“ (nicht-urologische) Patienten. Um unnötige Biopsien zu vermeiden empfiehlt die DGU die Berücksichtigung von Prostatagröße (Bestimmung durch TRUS) und PSA-Verlauf, sofern vorhanden. Ist bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert ein Prostatakarzinom aufgrund der Befundkonstellation unwahrscheinlich, ist eine Verlaufsbeobachtung des PSA-Wertes in 6 bis 8 wöchigen Intervallen möglich.¹¹

2.2.5.3. Prostatabiopsie

Indikationen. Bei Erhöhung des PSA-Wertes über 4 ng/ml, auffälligem Tastbefund der Prostata wie auch bei Atypien oder HG-PIN in einer vorangegangenen Biopsie ist eine transrektale, TRUS-kontrollierte Prostatabiopsie indiziert. Ebenfalls zu erwägen ist eine Biopsie bei Überschreitung des altersspezifischen PSA-Wertes, fPSA unter 25 %, hoher PSA-Velocity (mehr als 0,75 ng/ml/a) oder hoher PSA-Density. Im Rahmen der

2. Theoretische Grundlagen

Nachsorge nach erfolgter definitiver Therapie (Radiatio oder Kryotherapie) können auch palpable Abnormalitäten der Prostata oder ein steigendes PSA eine Prostatabiopsie indizieren, um ein lokales Rezidiv auszuschließen.¹⁴⁵

Vorgehen bei Prostatabiopsie. Nach sorgfältiger Aufklärung des Patienten sollte zur Reduktion von Infektionen eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe verabreicht werden. Da der Eingriff von vielen Patienten als unangenehm und schmerzvoll empfunden wird, ist eine Anästhesie sinnvoll.¹⁴⁶ Als Goldstandard gilt die periprostatiche Nervenblockade, üblicherweise durch bilaterale Injektion von 1 oder 2% Lidocain im Winkel zwischen der Basis der Prostata und den Samenbläschen. Besonders bei jüngeren Patienten kann dieses Verfahren durch Anwendung intrarektaler Gleitmittel ergänzt werden. Die Auswahl des tatsächlichen Verfahrens hängt von zahlreichen Faktoren ab, welche Prostataavolumen, Patientenalter, Biopsietechnik und nicht zuletzt die Erfahrung des durchführenden Urologen inkludieren.¹⁴⁷ Als unerwünschte Folgen einer Prostatabiopsie können Infektionen, Blutungskomplikationen (Hämaturie, Hämospemie, rektale Blutungen), Blasenentleerungsstörungen und Schmerzen auftreten. Gravierende Komplikationen wie schwere Infektionen oder ernsthafte Blutungen sind selten.¹⁶ Kontraindikationen bestehen bei Einnahme oraler Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure, Thrombozytopenien, bakterieller Prostatitis in den letzten 6 Wochen, periproktalen Abszessen und Tumoren des Rektums.¹⁴⁶

Prostataavolumen und Tumordetektion. Zwischen der Größe der Prostata und der Wahrscheinlichkeit, einen Tumor zu entdecken besteht ein inverser Zusammenhang. Die Ursachen dafür werden kontroversiell diskutiert. Manche führen diesen Umstand auf einen Sampling-Error zurück: Bei größerem Volumen der Prostata wird bei Entnahme von gleich vielen Proben ein relativ geringerer Anteil der Drüse biopsiert als dies bei kleineren Volumina der Fall ist. In diesem Sinn würde eine größere Anzahl an entnommenen Zylindern diesen Fehler korrigieren.¹⁴⁵ Andere sehen die Ursache für die geringeren Detektionsraten in der Tatsache, dass Patienten mit größerer Prostata aufgrund nicht-maligner PSA-Wert-Erhöhungen häufiger biopsiert werden. Diese Annahme stützt

2. Theoretische Grundlagen

sich unter anderem darauf, dass bei Prostatektomie-Präparat-Studien in größeren Drüsen nicht auch größere Tumoren gefunden werden. Demgemäß wären vermehrte Biopsien größerer Prostata-Drüsen nicht indiziert, da dadurch inakzeptabel viele klein-volumige und insignifikante Karzinome entdeckt werden würden.¹⁴⁸

Erstbiopsie. Die Literatur bietet ein breites Spektrum an Biopsietechniken, welche sich in Zahl und Lokalisation der entnommenen Zylinder unterscheiden.

Seit ihrer Einführung durch Hodge et al.¹⁵ im Jahr 1989 galt die systematische Sextanten-Biopsie weltweit als Goldstandard. Bei dieser Technik werden bilateral paramedian/parasagittal je 3 Stanzzyylinder von Prostatabasis, -mitte und -apex entnommen. Hodge et al. verglichen die TRUS-kontrollierte ungezielte systematische Biopsie mit der bis dahin praktizierten TRUS-kontrollierten gezielten Entnahme von Biopsien aus suspekten Arealen und entdeckten, dass die Ergebnisse in 86 % der Fälle übereinstimmten. Zusätzlich konnten mithilfe der systematischen Biopsie in 9 % der Fälle Tumoren entdeckt werden, welche bei einer gezielten Biopsieentnahme der Detektion entgangen wären. In 5 % der Fälle hingegen wurden Karzinome durch die Ultraschall-gezielte Biopsie allein diagnostiziert.

Da durch eine höhere Anzahl an entnommenen Zylindern die Detektionsrate von Prostatakarzinomen signifikant erhöht werden kann ohne dabei unannehmbar viele insignifikante Tumoren zu entdecken, wurden erweiterte Biopsieschemata entwickelt, welche neben den traditionellen Biopsielokalisationen der Sextanten-Biopsie auch die am weitesten lateral gelegenen („far lateral regions“, „anterior horn“) Regionen und die Mittellinie der Prostata in unterschiedlichem Ausmaß miteinbeziehen.¹⁴⁵

Im Rahmen der Analyse von 87 Studien zu unterschiedlichen Biopsieschemata konnten Eichler et al.¹⁶ zeigen, dass zusätzlich zur Sextantenbiopsie durchgeführte Biopsien von lateralen Arealen in einem signifikanten Anstieg an diagnostizierten Tumoren resultierten – im Gegensatz zur zusätzlichen Probeentnahme aus zentralen Regionen. Da bei mehr als 12 Zylindern keine weitere Steigerung der Detektionsrate beobachtet werden konnte

2. Theoretische Grundlagen

und nicht mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei Sextanten-Biopsien, ist die Entnahme von 10 bis 12 Zylindern optimal.

Demgemäß empfiehlt die DGU auch bei der Durchführung einer initialen TRUS-kontrollierten Stanzbiopsie die Entnahme von mindestens 6 bei kleinem Prostatavolumen, optimalerweise aber von 10 bis 12 Zylindern aus verschiedenen Arealen der Prostata.¹¹

Rebiopsie. Da etwa 30 % der Tumoren trotz Durchführung einer Prostatabiopsie unentdeckt bleiben,¹⁴⁹ ist bei weiterhin begründetem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine Rebiopsie indiziert. Zu diesen Indikationen zählen sowohl eine unzufriedenstellende Weiterverarbeitung/Prozession der Probe, wie es etwa bei unzureichender Quantität oder Qualität der Stanzzyylinder der Fall ist, als auch suspekte PSA-Werte oder histologische Auffälligkeiten in der Vorbiopsie.¹⁴⁶

Für jene Rebiopsien, welche aus klinischen Gründen (erhöhter PSA-Wert, HG-PIN, ASAP, etc.) erfolgen, stehen einerseits bildgebungskontrollierte Techniken (MRT-gesteuerte Biopsie), und andererseits die Technik der (transrektalen oder transperinealen) Saturationsbiopsie zur Verfügung. Die Anwendung dieser Verfahren ist im initialen Setting nicht gerechtfertigt, da ihr Einsatz hier keinen Vorteil bringt. Im Rahmen von Rebiopsien ist hingegen sehr wohl eine Steigerung der Detektionsrate gegenüber den bei Erstbiopsie üblichen Schemata nachweisbar.¹⁴⁹

Im Rahmen einer TRUS-kontrollierten Saturationsbiopsie wird eine so große Anzahl an Zylindern entnommen, dass eine weitere Steigerung der Zylinderzahl keine zusätzliche Steigerung der Detektionsrate zur Folge hat. Diese Sättigung ist bei Entnahme von 22 bis 24 Zylindern erreicht. Derzeit stellen die exakte Zahl und Lokalisation der Stanzzyylinder noch immer einen Streitpunkt dar. Eine weitere Problematik stellen apikale und anteriore Karzinome dar, welche bevorzugt erst im wiederholten Biopsie-Setting diagnostiziert werden. Aufgrund der relativ hohen Prävalenz solcher Tumoren werden zunehmend vermehrte Biopsien des Apex und der anterioren Prostata gefordert. Ebenfalls kontroversiell gesehen wird die Rolle und Zahl der Transitionalzonenbiopsien bei Patienten mit

2. Theoretische Grundlagen

benigner Histologie im Rahmen der Erstbiopsie. Der transperineale Ansatz der Saturationsbiopsie, welcher gemäß der Geometrie der Prostata bevorzugt die anterioren Anteile der Drüse biopsiert, ist hinsichtlich der Karzinomraten dem transrektalen Zugangsweg, bei dem die basalen Regionen der Prostata leichter getroffen werden, gleichwertig. Eine Kombination beider Verfahren garantiert zwar höchste Raten der Karzinomdetektion, erfordert allerdings Hospitalisation und aufwändige Anästhesie des Patienten.¹⁵⁰

Alternativ kommt bei negativer Erstbiopsie eine MRT-gesteuerte Biopsie infrage. Insbesondere durch den Einsatz multiparametrischer MRT-Verfahren (T2-gewichtete Aufnahme + MRS oder DWI) kann die Sensitivität der Biopsie erhöht werden.¹¹²

Ein Vergleich der unterschiedlichen Techniken (transrektale Saturationsbiopsie, transperineale Saturationsbiopsie und MRT-gesteuerte Saturationsbiopsie) zeigte hinsichtlich der Detektionsrate keine eindeutige Favorisierung einer Strategie gegenüber den anderen. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass mithilfe der MRT-gesteuerten Biopsie potentiell mehr Karzinome durch Entnahme von tendenziell weniger Zylindern detektiert werden können.¹⁴⁹

2.2.6. Prognose

In der Entscheidung für eine bestimmte Therapie müssen drei Aspekte berücksichtigt werden: das biologische Verhalten des Tumors, die Lebenserwartung des Patienten und die Abwägung zwischen Lebensqualität versus Lebensquantität.¹⁵¹ Eine möglichst genaue Vorhersage insbesondere des Verhaltens der Tumoren ist daher von entscheidender klinischer Bedeutung, um eine Über- oder Unterbehandlung von Patienten zu vermeiden.

Prognosefaktoren zeichnen sich durch 3 wichtige Haupteigenschaften aus: Signifikanz, Unabhängigkeit und klinische Relevanz. Zusätzlich sollten sie kostengünstig und praktikabel in der Bestimmung sein.¹⁵²

In erster Linie kann man zwischen patientenbezogenen und tumorbezogenen Prognosefaktoren unterscheiden. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren in der Domäne des Patienten zählen Alter (je jünger, desto schlechter die Prognose), hereditäres Auftreten des Prostatakarzinoms und der Karnofsky-Index bei Erstvorstellung.¹⁵² Bei den

2. Theoretische Grundlagen

tumorbezogenen Prognosefaktoren kann man gemäß der Conference on Solid Tumor Prognostic Factors des College of American Pathologists (CAP) (1999) wiederum eine Unterscheidung treffen: Als Kategorie I – Faktoren werden jene Prognosefaktoren bezeichnet, deren Relevanz in zahlreichen Studien bewiesen ist und deren routinemäßige Bestimmung auch empfohlen wird. Zu diesen rechnet man das TNM-Stadium, den Gleason-Score, den perioperativen PSA-Wert und den Status der Resektionsränder. Kategorie II – Faktoren sind zwar in ihrer prognostischen Bedeutung bekannt, aber noch nicht hinlänglich durch Studien belegt. Dazu gehören die DNA-Ploidie des Tumors, der histologische Typ und das Tumolvolumen (in Biopsie und radikaler Prostatektomie). In Kategorie III fallen all jene Faktoren, von denen man zwar einen prognostischen Wert vermutet, deren Bestimmung in der Routinediagnostik aufgrund ihrer unsicheren Bedeutung derzeit nicht empfohlen wird. Diese Gruppe umfasst eine Vielzahl von Faktoren wie zum Beispiel perineurale Invasion, vaskuläre oder lymphatische Invasion, verschiedene Proliferationsfaktoren, unterschiedliche genetische Marker, die vor allem im letzten Jahrzehnt rapid an Bedeutung gewonnen haben, verschiedene Serum Tests u.v.m.^{96, 151}

Je nach Situation des Patienten (lokalisierte oder metastasierte Formen des Karzinoms, prä- oder posttherapeutisch) spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Zahlreiche Klassifikationen wurden entwickelt, um möglichst genaue Aussagen in den unterschiedlichsten klinischen Situationen treffen zu können.¹⁵³ Bekannte Nomogramme sind beispielsweise die Partin-Tafeln,¹⁵⁴ welche auf Grundlage des klinischen TNM-Stadiums, des Gleason-Scores und des Serum-PSA-Wertes eine Prädiktion des pathologischen Stadiums erlauben, die D´Amico-Klassifikation,³² die eine prätherapeutische Beurteilung des posttherapeutischen Rezidivrisikos ermöglicht (siehe Abschnitt 2.2.7 auf Seite 40), und die Kattan-Nomogramme,¹⁵⁵ die postoperativ das 7-Jahres-Rezidivrisiko abschätzen.

2.2.7. Therapieoptionen bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom

Risikoklassifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms. Historisch gesehen wurden Prostatakarzinompatienten basierend auf dem klinischen Staging in operable und nicht operable Fälle eingeteilt. Die Bezeichnung „lokalisiert“ bezog sich also ursprünglich nur auf lokal behandelbare Tumorstadien (cT1–cT2). Höhere, als inoperabel betrachtete klinische Stadien wurden als „lokal fortgeschritten“ bezeichnet.¹⁵⁶ Im weiteren Sinn können aber sämtliche auf die Prostata beschränkten Tumorstadien als klinisch lokalisiert verstanden werden. Um Unklarheiten durch Verwendung minder definierter Termini zu vermeiden, erscheint es daher sinnvoller, die Einteilung organbegrenzter Erkrankungen in lokal begrenzte (T1–2) und lokal fortgeschrittene Stadien (T3–4) vorzunehmen.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom kann gemäß D’Amico et al.³² anhand des klinischen Stadiums, des PSA-Wertes und des Gleason-Scores in drei Risikogruppen (low-, intermediate- und high-risk) eingeteilt werden. Die D’Amico-Klassifikation bezieht sich dabei auf das postoperative Rezidivrisiko.³² Die DGU¹¹ legt ihren Therapieempfehlungen zum lokal begrenzten Prostatakarzinom diese Einteilung zugrunde:

- low-risk Karzinome (cT1c–cT2a und Gleason-Score \leq 6 und PSA \leq 10 ng/ml)
- intermediate-risk Karzinome (cT2b oder Gleason-Score=7 oder PSA=10–20 ng/ml)
- high-risk Karzinome (cT2c oder Gleason-Score \geq 8 oder PSA $>$ 20 ng/ml)

EAU,¹² wie auch NCCN¹⁵⁷ (National Comprehensive Cancer Network) stützen sich bei ihren Empfehlungen auf die Einteilung des Prostatakarzinoms in

- low-risk Karzinome (cT1c–cT2a und Gleason-Score \leq 6 und PSA \leq 10 ng/ml)
- intermediate-risk Karzinome (cT2b–cT2c oder Gleason-Score=7 oder PSA=10–20 ng/ml) und
- high-risk Karzinome (cT3a oder Gleason-Score \geq 8 oder PSA $>$ 20 ng/ml)

Primäre Therapieoptionen. Als die drei primären Therapieoptionen im lokal begrenzten Stadium gelten die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie.¹¹ Lokal fortgeschrittene Stadien erfordern multimodale Therapieansätze. Standard stellt derzeit die kombinierte Strahlen- und Hormontherapie dar. Alternativ kommt aber auch eine radikale Prostatektomie, meist mit adjuvanter Radiotherapie, in Frage.¹⁵⁶ Eine Besonderheit stellt das Konzept der AS dar, welches bei Patienten mit insignifikanten bzw. low-risk Karzinomen zur Vermeidung einer Überbehandlung zur Anwendung kommt.¹⁵⁸

In der Literatur ist wenig hoch-qualitative Evidenz zum Vergleich der drei primären Therapieoptionen hinsichtlich Effektivität und Komplikationen bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom vorhanden - dies gilt vor allem für Patienten, deren Karzinom auf Grundlage eines erhöhten PSA-Wertes detektiert wurde.¹⁵⁹ Es gibt derzeit keine aktuellen prospektiven randomisierten Studien, die die RP mit der perkutanen Radiotherapie vergleichen. Die in Deutschland unlängst angelaufene PREFERE-Studie¹⁶⁰ soll diesen Mangel beheben. Bill-Axelson et al.¹⁶¹ haben die RP mit dem Watchful Waiting verglichen und einen Vorteil der chirurgischen Therapie hinsichtlich Gesamtmortalität, karzinomspezifischer Mortalität und Metastasenrisiko bei unter 65-jährigen Patienten mit T1b–T2 – Prostatakarzinomen gefunden. Einschränkend zu erwähnen ist, dass diese Studie in der Prä-PSA-Ära angelaufen ist. Die nach Einführung des PSA-Wertes begonnene, prospektive randomisierte Studie von Wilt et al.¹⁶² hat die RP mit Observation verglichen und berichtet nach 12-jährigem Follow-Up von keiner signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und der karzinomspezifischen Mortalität bei Patienten mit PSA-Werten unter 10 ng/ml oder mit low-risk Tumoren.

Nachfolgend werden die Therapieoptionen beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom näher beschrieben, wobei dem Active-Surveillance-Konzept und der Radikaloperation aufgrund der Relevanz für diese Arbeit eigene Abschnitte gewidmet sind.

2.2.7.1. Active Surveillance

Aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten wurden in den letzten Jahrzehnten vermehrt Prostatakarzinome diagnostiziert, die im Laufe des Lebens niemals klinisch evident werden. Für viele Patienten würde die sofortige radikale Behandlung eine unnötige Überbehandlung darstellen. Diese Patienten profitieren von einer Active Surveillance (AS), welche die Möglichkeit einer aktiven Therapie offenlässt.¹⁵⁸ Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (PSA-Wert, DRU und Biopsien) sollen ein rechtzeitiges Eingreifen gewährleisten.¹¹

Geeignet für eine abwartende Therapiestrategie sind in erster Linie Patienten, welche an insignifikanten Tumoren erkrankt sind oder an Karzinomen, die mit einem sehr geringen Risiko verbunden sind. Für diese insignifikanten bzw. low-risk Karzinome existieren zahlreiche Definitionen, hauptsächlich basierend auf niedrigen klinischen Stadien, geringen PSA- bzw. hohen PSAD-Werten, günstiger histologischer Differenzierung und geringem geschätztem Tumolvolumen.¹⁵⁸ Die Epstein-Kriterien zur Detektion von pathologisch insignifikanten Karzinomen^{163,164} (cT1c, PSAD<0,15 ng/ml/cm³, kein Gleason-Grad 4 oder 5, <3 Stanzzyylinder positiv, <50 % Karzinom pro Stanzzyylinder) oder die Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS)-Kriterien¹⁶⁵ (cT1c-cT2, Gleason-Score<6, PSAD<0,20 ng/ml/cm³, PSA<10 ng/ml, <3 Stanzzyylinder positiv) sind nur zwei Beispiele, die in der Literatur präsent sind. Die von DGU¹¹ und EAU¹² empfohlenen Kriterien für die AS lauten ähnlich. Zusätzlich existiert eine Vielzahl an Nomogrammen (Partin-Tafeln,¹⁵⁴ D'Amico-Klassifikation,³² Kattan-Nomogramme,...¹⁵⁵), welche bei der Identifikation jener Patienten helfen sollen, die von einer abwartenden Strategie profitieren könnten.¹⁵⁸ Bei Verschlechterung der für die AS vorausgesetzten Parameter¹¹ oder Verkürzung der PSA-Verdoppelungszeit auf weniger als 2 bis 4 Jahre^{11,12} ist aufgrund der wahrscheinlichen Tumorprogression eine Intervention indiziert. Cooperberg et al.¹⁶⁶ konnten auf kurze Sicht auch eine Berechtigung der AS bei intermediate-risk Tumoren, speziell auf Grundlage eines Gleason-Score von 7, gegenüber der radikalen Operation bestätigen.

2. Theoretische Grundlagen

Das Gesamtüberleben und das karzinomspezifische Überleben sind auf kurze Sicht sehr hoch. Bis zu 1/3 der Patienten erhalten nach dem medianen Zeitraum von 2,5 Jahren eine weitere Therapie.¹⁶⁷ In der prospektiven PRIAS-Studie¹⁶⁵ stellt sich die AS als plausibler Therapieansatz zur Vermeidung einer Übertherapie dar, erlaubt aber keine längerfristigen Aussagen. Die prospektive, randomisierte Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)-Studie¹⁶² (radikale Prostatektomie versus Observation) berichtet nach 12-jährigem Follow-Up von keinem wesentlichen Unterschied (unter 3 Prozentpunkte) hinsichtlich Gesamtmortalität und karzinomspezifischer Mortalität.

Abgrenzung zum Watchful Waiting. Watchful Waiting (WW) bezeichnet im Unterschied zur AS eine Strategie, die im palliativen Setting bei Patienten Anwendung findet, die für eine kurative, lokale Therapie nicht in Frage kommen. Diese Strategie kann somit bei Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und symptomatischen Tumoren in Betracht gezogen werden. Alternativ ist in solchen Situationen eine palliative hormonablativ Therapie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens möglich.¹¹

2.2.7.2. Radikale Prostatektomie

Die erste Beschreibung einer radikalen retropubischen Prostatektomie geht auf Millin in den 1940er Jahren zurück. Aufgrund ungenügender anatomischer Kenntnisse waren Komplikationen keine Seltenheit.¹⁶⁸ Erst 1979 untersuchten Reiner und Walsh¹⁶⁹ die Beziehung der Prostata zum dorsalen venösen Plexus Santorini und beschrieben eine Möglichkeit zur Ligatur des Plexus, was einen wesentlichen Beitrag zur Verringerung des intraoperativen Blutverlustes darstellte. 1982 beschrieben Walsh und Donker²⁴ die Verletzung pelviner Nervenplexus, welche die autonome Innervation der corpora cavernosa gewährleisten, als Ursache der bisher häufig postoperativ auftretenden Impotenzproblematik. Ein Jahr später publizierten Walsh, Lepor et Eggleston¹⁷⁰ eine nervenschonende Technik der radikalen retropubischen Prostatektomie.

2. Theoretische Grundlagen

Bill-Axelson et al.¹⁶¹ haben in einer prospektiven, randomisierten Studie die radikale operative Therapie bei lokalisierten Prostatakarzinomen mit einer abwartenden Therapiestrategie verglichen. Durch die radikale Prostatektomie (RP) konnten sowohl die Häufigkeit einer lokalen Karzinomprogression und die Häufigkeit von Fernmetastasen sowie auch die karzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gesenkt werden. In die Studie wurden nur Männer mit einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren einbezogen. Gemäß dieser Studie ist die operative Therapie insbesondere bei jungen (unter 65 Jahre) Patienten mit klinisch auf die Prostata beschränktem Tumor (cT1b-cT2 N0 M0) zu empfehlen. Demgemäß gilt die RP auch als primäre, kurative Standardtherapieoption für lokal begrenzte Karzinome aller Risikogruppen.^{11,12}

Da bei Tumorstadien \geq cT3a das Risiko für positive Resektionsränder, Lymphknotenmetastasen und Rezidive erhöht ist, wurde traditionell von einer operativen Therapie eher abgesehen. Heute hat die RP aber wieder einen Platz in der Therapie lokal fortgeschrittener Tumoren. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass viele pT2-Tumoren klinisch fälschlicherweise als cT3 klassifiziert werden. Im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie kommt die RP auch für einige ausgewählte Patienten mit Stadien \geq cT3b mit dem Ziel einer lokalen Tumorkontrolle in Frage.¹² Abhängig vom Vorliegen pathologischer Risikofaktoren (z.B. Schnittrandstatus, Samenblaseninfiltration) kann (bei pT2-Karzinomen) bzw. soll (bei pT3-Karzinomen) der Operation eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen werden.¹¹

Techniken. Zur Durchführung der RP stehen neben der offen retropubischen Technik verschiedene andere operative Zugangswege und -weisen zur Verfügung. Aufgrund der anatomisch oberflächlichen Lage der Prostata ist die perineale RP eine Alternative, welche mit einer geringen Invasivität und geringen Blutverlusten assoziiert ist.¹⁷¹ Laparoskopische Techniken sind besonders in der Lernphase zeitintensiver als die offenen Verfahren, werden in Bezug auf Komplikationsrate sowie onkologisches und funktionelles Outcome den offenen Techniken aber zumindest als äquivalent angesehen.¹⁷² Verschiedenste Neue-

2. Theoretische Grundlagen

rungen (athermale Techniken, Schonung/Rekonstruktion der Ligamenta puboprostatica) der laparoskopischen RP sollen durch Verbesserung der postoperativen erektilen Funktion und Kontinenz eine höhere Lebensqualität der Patienten gewährleisten.¹⁷³ Seit der Jahrtausendwende hat sich – vor allem in den USA – auch die Roboter-assistierte laparoskopische RP¹⁷⁴ etabliert. Durch die immer besseren technischen und medizinischen Möglichkeiten werden auch hier laufend Neuerungen und Änderungen zum Zweck eines besseren funktionellen Outcomes entwickelt.¹⁷⁵ Insbesondere dieses Verfahren scheint in Bezug auf die postoperative Potenz und Kontinenz vorteilhaft zu sein.¹⁷⁶ Trotz vielversprechender Ergebnisse konnte die Überlegenheit einer Operationstechnik über die anderen nicht bestätigt werden.^{176,177}

Komplikationen. Der häufigste Nebeneffekt der RP ist die erektile Dysfunktion. Daher wurden potenterhaltende Techniken entwickelt, die auf der Schonung der beidseits posterolateral der Prostata gelegenen neurovaskulären Bündel beruhen. In diesen verläuft der für die Erektion zuständige Nervus cavernosus. Unterschieden werden bei den nerverhaltenden Verfahren die interfasziale (die Fascia prostatica verbleibt am Resektionspräparat) und die intrafasziale Technik (Schnittführung zwischen Prostatkapsel und Fascia prostatica).¹⁷⁸ Trotz nerverhaltender Chirurgie werden nur Potenzraten von 70-86 % in spezialisierten Kompetenzzentren bzw. 21-50 % in anderen Kliniken erreicht. Die suboptimalen Ergebnisse sind auf Funktionsstörungen der Nerven infolge der mechanischen Irritation (Neuropraxie) zurückzuführen. Die Regeneration solcherart geschädigter Nerven ist möglich und nimmt 6–24 Monate in Anspruch. In dieser Zeit kann es in Folge der fehlenden natürlichen nächtlichen Erektionen zur cavernösen Hypoxie und Fibrose mit dauerhafter Einschränkung der erektilen Funktion kommen. Therapeutische Optionen in der Rehabilitation der erektilen Funktion beinhalten die tägliche orale Einnahme von Phosphodiesterasehemmern (Sildenafil), den Einsatz von Vakuumpumpen, die intracavernöse Injektion und die intraurethrale Applikation von Alprostadil.¹⁷⁹ Die DGU spricht sich in Bezug auf den Einsatz nerverhaltender Techniken prinzipiell für eine individuelle, auf die Wünsche des Patienten bezogene Entscheidung aus.¹¹ Die EAU hingegen

2. Theoretische Grundlagen

setzt klare Kontraindikationen fest: so sollte ein hohes Risiko für ein extrakapsuläres Tumorstadium (etwa bei cT2c, cT3 oder Gleason-Score>7) in jedem Fall eine Entfernung der neurovaskulären Bündel zur Folge haben. Im Zweifelsfall empfiehlt sich ebenfalls die Resektion.¹²

Die zweite Hauptkomplikation neben der erektilen Dysfunktion ist das Auftreten einer geringgradigen Stressinkontinenz. Ebenfalls auftreten können Verletzungen des Rektums, Obstruktionen von Ureter oder Blasenhalshals, Strikturen der Urethra, Urin-Leckage, Fistelbildung, höhergradige Stressinkontinenz, Lymphocele, stärkere Blutungen, tiefe Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie. Die perioperative Mortalität beträgt 0-2,1 %.¹²

Outcome. Die Outcomes nach RP werden gemäß der „Trifecta“¹⁸⁰ (undetektierbares PSA, Harnkontinenz und Potenz) oder der neueren „Pentafecta“¹⁸¹ beurteilt, in welcher neben den Zielen der Trifecta auch perioperative Komplikationen und Schnittrandpositivität berücksichtigt werden. Ein weiteres, kürzlich entwickeltes System ist die SCP-Klassifikation (survival, continence, potency).¹⁸² Eine Kombination dieser drei Informationen repräsentiert dabei ein entsprechendes postoperatives Szenario. Vorteil der simplen SCP-Klassifikation ist dabei, dass alle Patienten aus allen klinischen Kontexten nach diesem Schema klassifiziert werden können.¹⁸² Im Gegensatz dazu können das Trifecta- und das Pentafecta-System nur auf präoperativ kontinente und potente Patienten angewandt werden.

Positive Schnittränder am Operationspräparat implizieren ein erhöhtes Risiko ein biochemisches Rezidiv zu erleiden und damit auch an der Erkrankung zu sterben. Die Rate an positiven Schnitträndern nach Roboter-assistierter RP beträgt durchschnittlich 15 % (6,5-32 %) und ist äquivalent zu der Rate, die bei anderen chirurgischen RP-Techniken erreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit einer Schnittrandpositivität ist dabei vor allem von der Erfahrung des Operateurs und vom pT-Stadium des Tumors abhängig (9 % bei pT2 versus 50 % bei pT4), der chirurgische Zugangsweg spielt keine Rolle. Der Einfluss des

2. Theoretische Grundlagen

Schnitttrandstatus auf das Überleben des Patienten ist allerdings variabel und schwer vorhersehbar, da dieses durch zahlreiche Risikomodifikatoren beeinflusst wird.¹⁸³

Die onkologischen Outcomes nach RP zeigen gute Ergebnisse. Die 10-Jahres-Raten betragen für das biochemisch rezidivfreie Überleben 60 %, für das karzinomspezifische Überleben 94 % und für das Gesamtüberleben 86 % nach offener RP.¹⁸⁴ Laparoskopische Verfahren zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Stellenwert der Lymphadenektomie. Die Resektion der pelvinen Lymphknoten im Rahmen der RP stellt die exakteste Maßnahme zur Feststellung einer Mitbeteiligung der Lymphknoten dar. Bei der extendierten Lymphadenektomie werden die Nll. obturatorii, iliaci externi und hypogastrici und fakultativ auch die Nll. praesacrales und iliaci communes entfernt. Die früher durchgeführte limitierte Lymphadenektomie umfasst nur die Entfernung der obturatorischen Lymphknoten mit oder ohne Nll. iliaci externi. Je ausgedehnter die Lymphadenektomie erfolgt, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, positive Lymphknoten zu entdecken. Andererseits ist eine extendierte Lymphadenektomie auch mit einer höheren Rate an Komplikationen (Lymphozelen, Lymphödeme,...) vergesellschaftet.¹⁸⁵ Da das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen mit einem wesentlich schlechteren Verlauf der Erkrankung einhergeht und dementsprechend therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, muss eine sorgfältige Abwägung zwischen dem potentiell kurativ-diagnostischen Nutzen und dem Schaden des Eingriffes erfolgen. Gemäß den europäischen Leitlinien kann bei low-risk Karzinomen eine extendierte Lymphadenektomie unterbleiben, da das Risiko für eine Mitbeteiligung der Lymphknoten sehr gering ist (unter 5 %).^{11,12} Laut der EAU gilt für Tumoren höheren Risikos prinzipiell, dass die Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte, wenn das Risiko für Lymphknotenmetastasen 5 % übersteigt. Bei Tumoren ab dem cT3a-Stadium beträgt das Risiko 15-40 %.¹² Für die Einschätzung des Risikos können Nomogramme verwendet werden, die Aussagen über das pathologische Stadium des Tumors und die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoteninvasion erlauben, wie etwa die Partin-Tafeln¹⁵⁴ oder das Briganti-Nomogramm.¹⁸⁶

2.2.7.3. Andere Therapieoptionen

Perkutane Strahlentherapie. Neben der Radikaloperation kann auch die perkutane Strahlentherapie zur Behandlung von lokal begrenzten Karzinomen aller Risikogruppen eingesetzt werden und gilt der chirurgischen Vorgangsweise als gleichwertig. Patienten mit hohem Risikoprofil sollten aber jedenfalls zusätzlich einer (neo-)adjuvanten hormonablativen Therapie zugeführt werden,^{11,12} bei Patienten mit mittlerem Risiko ist der Nutzen einer kurzzeitigen (3–6 Monate) hormonablativen Therapie unklar.¹¹ Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren stellt eine Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und Langzeit-Androgendeprivationstherapie (2–3 Jahre) derzeit die Standardtherapieform dar. In bestimmten Fällen kann auch eine Brachytherapie mit der Strahlentherapie kombiniert werden.¹⁵⁶

Da die Gesamtdosis bei älteren Techniken auf 70 Gy limitiert war, wurden neue Verfahren entwickelt, die eine präzisere Bestrahlung des Zielorgans und damit den Einsatz höherer Strahlendosen (Dosisescalation) bei geringerer Schädigung der umliegenden Gewebe erlauben.¹⁸⁷ Im M. D. Anderson Phase III Trial (RCT) konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Steigerung der Dosis um 8 Gy zu einer Senkung der Rezidivrate (Ausgangs-PSA-Wert >10 ng/ml) führte.¹⁸⁸ Die Langzeitanalyse ergab eine Verdoppelung relevanter gastrointestinaler Spätkomplikationen in der Hochdosisgruppe.¹⁸⁹

Als Verfahren haben sich die 3D-geplante, konformale Radiotherapie (3D-CRT), bei welcher anhand einer vorhergehenden CT ein genauer Bestrahlungsplan errechnet wird, und die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) etabliert, die eine technisch aufwändige Weiterentwicklung der 3D-CRT mit der Möglichkeit einer besseren Dosisverteilung darstellt.¹⁸⁷ Da die auf umgebende Organe entfallende Strahlendosis minimiert wird, treten weniger Komplikationen als bei der 3D-CRT auf.¹⁹⁰ Als Standard gilt eine Fraktionierung der Gesamtdosis in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy. Im Rahmen der hypofraktionierten Strahlentherapie werden aber auch höhere Einzeldosen bei einer geringeren Gesamtdosis verabreicht. Damit kann eine gute Tumorkontrolle bei äquivalenter oder sogar geringerer Toxizität erreicht werden,¹⁹¹ weshalb diese Therapieform auch von der DGU als valide Alternative zur Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung

2. Theoretische Grundlagen

erachtet wird.¹¹ Eine besondere Form der Strahlentherapie mit Hypofraktionierung stellt die Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) dar, bei der eine Kurzbehandlung mit 5 oder weniger Fraktionen und Einzeldosen von bis zu 10 Gy erfolgt.¹⁹¹ Eine Alternative zur herkömmlichen Bestrahlung ist die (sehr kostspielige) Protonentherapie.¹⁹²

Die häufigsten Folgeerscheinungen sind – unabhängig von der Art der Strahlentherapie - gastrointestinaler Natur (v. a. rektale Blutungen). Irritationen der ableitenden Harnwege können auftreten, schwere Komplikationen wie totale Inkontinenz oder hämorrhagische Cystitis sind allerdings selten. Die Beeinträchtigung der Potenz stellt eine möglicherweise vaskulär bedingte Späterscheinung nach Radiotherapie dar, ist aber aufgrund des Einflusses verzerrender Faktoren (Alterungsprozess, Komorbiditäten) schwer quantifizierbar. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren können für Therapie und Prävention von Vorteil sein.¹⁹⁰

Ob eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege einen Vorteil für die Patienten hat, ist unklar. Bisher konnte kein Überlebensvorteil in randomisierten Studien nachgewiesen werden.¹⁹³ Die DGU empfiehlt die Mitbestrahlung daher auch nicht, schließt sie für Patienten mit lokal begrenzten Hoch-Risiko-Karzinomen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren aber auch nicht aus.¹¹ Grundlage für diese teilweise Befürwortung der Maßnahme bilden zwei große Studien,^{194,195} die durch Mitbestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege gute Ergebnisse erreicht haben.

HDR-Brachytherapie. Die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie bezeichnet eine Sonderform der Strahlentherapie. Eingesetzt wird sie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie zur primären Therapie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen der mittleren/hohen Risikoklasse (Lebenserwartung >5 Jahre).¹⁹⁶ Eine Monotherapie mit diesem Verfahren wird von der DGU noch nicht standardisiert empfohlen,¹¹ stellt aber aufgrund der Vorteile dieser Therapieform eine sehr effiziente und elegante Methode zur Karzinombehandlung dar. Die Monotherapie wurde seit der Jahrtausendwende in erster Linie zur Behandlung von Niedrigrisiko-Patienten eingesetzt. Neuere Studien geben

2. Theoretische Grundlagen

Hinweise, dass auch Patienten höheren Risikoprofils von dieser Behandlung profitieren könnten.¹⁹⁷

Bei der HDR-Brachytherapie werden mehrere inaktive Führungsnadeln aus Stahl oder Plastik unter TRUS-Kontrolle in das Gewebe der Prostata appliziert. Über diese werden später die Strahlenquellen über ein Afterloading-System im Gewebe der Prostata positioniert. Erfolgt die Positionierung der Strahlenquellen nicht unmittelbar nach Nadelapplikation, ist eine neuerliche Bildgebung zur Kontrolle der Nadelpositionen erforderlich.¹⁹⁸ Die Behandlungsplanung erfolgt auf Grundlage bildgebender Verfahren (TRUS, CT, MRT) post implantationem mithilfe einer Planungssoftware. Für gefährdete anatomische Strukturen - Organs at Risk (OAR) - wie Urethra und Rektum gelten Dosisbeschränkungen.¹⁹⁸ Als Strahlenquelle wird ein Gammastrahler (Iridium-192) verwendet, welcher Photonen mit einer mittleren Energie von etwa 400 keV emittiert.¹⁹⁶ Die verabreichte Strahlendosis beträgt bei Kombination mit der perkutanen Bestrahlung zwischen 11 Gy und 22 Gy in 2–4 Fraktionen. Perkutan werden 37,5 Gy bis 45 Gy appliziert. Als Monotherapie werden bis zu 34 Gy in 2–4 Fraktionen verabreicht.¹⁹⁸

Wesentlicher Vorteil ist der massive Dosisabfall von der Strahlenquelle zu den umliegenden Geweben entsprechend dem Abstandsquadratgesetz. Die umgebenden Strukturen werden somit nur minimal durch Strahlung belastet. Da sich Strahlenquelle und Prostata gemeinsam bewegen, sind auch Organbewegungen – wie sie in der externen Strahlentherapie sehr wohl eine Rolle spielen – nicht von Bedeutung.¹⁹⁷

Die bisher geltenden Restriktionen hinsichtlich Prostatavolumen (max. 60 cm³) und Abstand von der Rektummukosa (min. 5 mm)¹⁹⁹ sind inzwischen keine Ausschlusskriterien mehr. Kontraindikationen sind unter anderem eine TURP binnen der letzten 6 Monate, ein International Prostate Symptom Score (IPSS)>20 und eine maximale Harnflussrate <10 ml/s.¹⁹⁸ Eine detaillierte Zusammenschau der Indikationen und Kontraindikationen einer temporären Brachytherapie findet sich in den Empfehlungen der GEC/ESTRO-EAU aus dem Jahr 2013.¹⁹⁸

LDR-Brachytherapie. Die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie stellt als Sonderform der Strahlentherapie heute eine Standardtherapieoption in der Behandlung des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms dar. Dabei werden radioaktive Seeds über längere Zeit im Gewebe der Prostata positioniert.²⁰⁰ Die LDR-Brachytherapie erzielt als Monotherapie in der Behandlung von Tumoren mit niedrigem und intermediärem Risiko Ergebnisse, die mit denen der RP und der perkutanen Strahlentherapie vergleichbar sind.²⁰¹ Dementsprechend lauten auch die Empfehlungen der einschlägigen Guidelines.^{11,12} Hochrisikopatienten scheinen von einer Kombination aus Brachytherapie mit externer Strahlentherapie mit oder ohne Hormontherapie zu profitieren.²⁰² Kombinationstherapien bei Hochrisiko-Patienten sollten allerdings nur im Rahmen von kontrollierten Studien angewandt werden.¹¹

Nach der Behandlungsplanung durch bildgebende Verfahren (vorzugsweise TRUS), erfolgt die transperineale Implantation der Seeds. Hinsichtlich der Anzahl der Seeds und der Aktivität gibt es derzeit keinen Konsens. Die Gesamtdosis für eine LDR-Brachytherapie mit Iod-125 beträgt für eine Monotherapie 140–160 Gy und in Kombination mit perkutaner Bestrahlung 108–110 Gy. Andere mögliche Strahlenquellen sind Palladium-103 oder Caesium-131, letzteres befindet sich derzeit noch in der Untersuchungsphase.²⁰⁰

Sind Fernmetastasen oder ausgedehnte Defekte nach TURP vorhanden, sollte die permanente Brachytherapie nicht durchgeführt werden. Der IPSS sollte jedenfalls unter 20 liegen, da mit hohen Scores auch ein erhöhtes Risiko von postimplantationellen Harnretentionsstörungen assoziiert ist. Das Prostatavolumen spielt nur insofern eine Rolle, als es abhängig von der individuellen Anatomie des Patienten und der Prostatagröße zu Behinderungen der Seed-Implantation durch den arcus pubis kommen kann. In solchen Fällen kann durch eine kurzzeitige hormonablativ Therapie ein Down-Sizing der Prostata um etwa 30 % erreicht werden.²⁰⁰

Andere Verfahren. Nach großen Errungenschaften in der Therapie des Mammakarzinoms stellt die fokale Therapie von klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen derzeit

eine zwar noch nicht ausgereifte, aber intensiv beforschte und zukunftssträchtige Alternative zu radikalen Therapieoptionen dar. Fokale, experimentelle Therapieformen wie die ultraschallbasierte HIFU-Therapie, die (fokale) LDR-Brachytherapie und thermale Ablationsverfahren ringen derzeit noch mit der fehlenden Möglichkeit, die Tumorlokalisierung innerhalb der Prostata exakt festzustellen, und mit der potentiellen Anwesenheit von multiplen Karzinomarealen innerhalb einer Drüse. Mit der Weiterentwicklung und Optimierung der bildgebenden Verfahren, speziell der MRT, könnte dieser Ansatz in Zukunft aber durchaus auch seinen Platz in der Behandlung von Prostatakarzinomen finden.²⁸

2.2.8. Therapie lymphknotenpositiver, rezidivierender und metastasierter Prostatakarzinome

Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Befall der Lymphknoten. Derzeit stellen multimodale Therapiekonzepte, welche eine systemische Androgendepressionstherapie (ADT) mit lokalen Therapieformen wie RP oder Radiotherapie vereinen, die nach derzeitigem Kenntnisstand optimale Behandlung dar.²⁰³

Der Begriff des Rezidivs definiert sich über den PSA-Wert (biochemisches Rezidiv). Nach RP sollte der PSA-Wert theoretisch nicht mehr messbar sein. Aufgrund des potenziellen Verbleibs benignen Drüsenanteile an den Resektionsrändern gilt aber ein PSA-Wert von über 0,2 ng/ml in zwei Messungen als Definition des biochemischen Rezidivs (BCR). Nach primärer Strahlentherapie ist ein PSA-Anstieg von 2 ng/ml oder mehr ausgehend vom posttherapeutischen Nadir (Phoenix-Definition) als BCR zu werten. Für lokal rezidivierte Prostatakarzinome kommt abhängig von Lebenserwartung und Komorbiditäten des Patienten eine lokale Salvagetherapie in Frage. Nach RP werden gute Ergebnisse mit einer möglichst frühzeitig eingeleiteten Salvageradiotherapie erzielt. Weniger eindeutig ist die Situation bei Patienten, die ursprünglich eine Strahlentherapie erhalten haben. Lokale Salvagetherapien, wie die Salvage-RP, sind hier aufgrund der primärtherapiespezifischen Nebenwirkungen mit signifikanter Morbidität assoziiert.²⁰⁴

2. Theoretische Grundlagen

Als Standardtherapieoptionen bei metastasiertem Prostatakarzinom gilt die Androgendepressionstherapie. Da es sich um eine palliative Situation handelt, gilt es, dem Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu sichern. Zur Hormonablation stehen chirurgische und medikamentöse Verfahren zur Verfügung. Die operative bilaterale subkapsuläre Orchiektomie gilt als Goldstandard der Hormonablation und führt binnen kurzer Zeit zu einem Abfall des zirkulierenden Testosterons unter Kastrationsniveau (<50 ng/ml). Allerdings stellt diese Operation – insbesondere aufgrund ihrer Irreversibilität – für den Patienten eine große psychische Belastung dar. Medikamentös kann eine Kastration durch LHRH-Agonisten (Buserelinacetat, Goserelinacetat, Leuprorelinacetat, Triptorelinacetat) erreicht werden. Aufgrund des Agonismus am hypophysären LHRH-Rezeptor wird nach anfänglich starkem Anstieg des Testosterons das Kastrationsniveau durch Downregulation der Rezeptoren erst nach 21 – 28 Tagen erreicht. Aufgrund dieses Effektes kann es zu Beginn der Behandlung zu einem sogenannten „Flare-up-Phänomen“ kommen, welches zur Zunahme von Knochenschmerzen oder anderer Symptome (Rückenmarkskompression, Blasenobstruktion) führen kann. Zur Vorbeugung ist eine vorübergehende, den Therapiestart überlappende periphere Androgenblockade mit steroidal (Cyproteronacetat, Medoxyprogesteronacetat) oder nicht-steroidal (Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) indiziert. Der Einsatz von Östrogenen (Diethylbestrol), welche früher zur Androgendepression eingesetzt wurden, ist aufgrund der hohen Rate an kardiovaskulären Nebenwirkungen verlassen worden. Der Nutzen einer maximalen Androgenblockade (LHRH-Agonist oder bilaterale Orchiektomie + periphere Androgenblockade) ist umstritten. Die intermittierende Androgenblockade dient in erster Linie der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, ist aber als experimentelle Option für ausgewählte Patienten zu betrachten.²⁰⁵ Alternativen zu LHRH-Agonisten und operativer Hormonablation stellen die Bicalutamid-Monotherapie oder die Applikation von LHRH-Antagonisten (Degarelix, Abarelix) dar. Neuere Pharmaka wie CYP450c17-Inhibitoren (Abitateronacetat) oder die 2. Generation der Androgenrezeptor-Antagonisten (RD162) sind derzeit in Entwicklung.²⁰⁶ Der 2. Generation Androgenrezeptor-Antagonist Enzalutamid ist seit Juni 2013 in der Euro-

2. Theoretische Grundlagen

päischen Union zugelassen.²⁰⁷ Für das kastrationsresistente Prostatakarzinom kommen neben Chemotherapie mit Docetaxel auch Optionen wie Hormontherapie, Immuntherapie, Radionuklidtherapie oder Chemotherapie mit neueren Substanzen in Frage.²⁰⁸

3. Material und Methoden

3.1. Studienpopulation

Im Zeitraum von 01.01.1993 bis 31.12.2013 wurden 2430 Patienten an der Universitätsklinik für Urologie des Landeskrankenhauses Graz einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Einziges Einschlusskriterium war ein diagnostisch gesichertes klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom, das mittels retropubischer radikaler Prostatektomie therapiert wurde. Patienten, die eine vorhergehende oder neoadjuvante Therapie (hormonablativ Therapie oder Bestrahlung) erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 47 Patienten aufgrund einer vorhergehenden Therapie ausgeschlossen.

Die erforderlichen klinischen und pathologischen Daten wurden aus dem EDV-System Medocs des Landeskrankenhauses Graz sowie aus den betreffenden Krankenakten erhoben und in einer Datenbank unter Verwendung von Microsoft Excel[®] 15.0 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verzeichnet. Die Übertragung der Daten in die Datenbank erfolgte im Laufe der letzten 20 Jahre durch unterschiedliche Mitarbeiter der Universitätsklinik für Urologie.

Prätherapeutisch wurden eine Bestimmung des PSA-Wertes und eine DRU durchgeführt. Die Serum-PSA-Bestimmung erfolgte vor Durchführung der DRU mittels Roche PSA Immunoassay (Roche Diagnostics[®], Mannheim, Germany). Das klinische Staging mittels DRU erfolgte durch einen erfahrenen Urologen. Bei 46 Patienten wurde ein Tumorstadium cT3 festgestellt, alle anderen hatten ein klinisches cT1-cT2 Stadium. Die Diagnose wurde histologisch gesichert, in der Regel durch Entnahme von zumindest 6 Stanzbiopsiezylindern aus der Prostata. Nur in Einzelfällen wurden weniger Zylinder

3. Material und Methoden

entnommen. Eine Unterscheidung in Erst- und Folgebiopsie wurde erst ab 2005 in der Datenbank erfasst. Bei 27,9 % der Patienten wurde in diesem Zeitraum der Tumor aufgrund einer Folgebiopsie detektiert. Bei 44 Patienten (1,85 %) wurde ein inzidentelles Karzinom, vorwiegend nach TURP, entdeckt. Anhand des PSA-Wertes, des klinischen Stadiums und des bioptisch erhobenen Gleason-Scores wurden die Patienten ab dem Jahr 2004 drei Risikogruppen gemäß der D'Amico-Klassifikation³² zugeteilt. Vor dem Jahr 2004 wurde zum Grading der Stanzbiopsien in erster Linie das Grading nach Mostofi²⁰⁹ verwendet. 1089 Patienten (88,7 % von 1228 Patienten im Zeitraum 2004–2013) konnten in diesem Zeitraum klassifiziert werden, bei den übrigen konnte aufgrund in der Datenbank nicht erfasster Parameter keine Einteilung getroffen werden.

Die radikale Prostatektomie wurde nach der 1982 von Walsh und Donker²⁴ beschriebenen offenen retropubischen Technik durch einen erfahrenen Operateur an der Grazer Universitätsklinik für Urologie durchgeführt. Bis zum Jahr 2007 wurde bei allen Patienten zusätzlich eine Lymphadenektomie der regionären Lymphknoten durchgeführt, ab dem Jahr 2008 wurde diese Vorgehensweise weitgehend verlassen und zunehmend auf die extendierte Lymphadenektomie für Patienten mit high-risk Karzinomen zurückgegriffen. Zur Beurteilung, ob die Indikation für eine extendierte Lymphadenektomie bei intermediate-risk Patienten gegeben war, wurde das Briganti-Nomogramm^{186,210} herangezogen. Bei low-risk Tumoren wurde gänzlich auf eine Lymphadenektomie verzichtet.

Die pathologische Befundung erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen am Institut für Pathologie des LKH Graz. Die Präparatoberfläche wurde mit Tusche markiert, die Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates wurde nach dem Stanford Protokoll²¹¹ vorgenommen. In Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurden anhand der Schnitte das pathologische Staging und Grading sowie der Resektionsrandstatus erhoben. Das Grading erfolgte bis inklusive 1999 anhand der von Mostofi et al.²⁰⁹ vorgeschlagenen Klassifikation, ab 2000 wurde zunehmend das Grading nach Gleason¹⁸ bzw. ab seiner Einführung das modifizierte Grading nach Gleason gemäß der International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference 2005²⁰ verwendet. Die klinischen und patholo-

gischen Stadien wurden anhand der aktuellen TNM Classification of Malignant Tumors gemäß dem AJCC Cancer Staging Manual, 7. Edition, beurteilt.⁹³

Letztendlich wurden 2383 Patienten in die Studie eingeschlossen.

3.2. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Unterschiede in den Mittelwerten metrischer Variablen (Alter, PSA-Wert) wurden mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) detektiert. Mittels Analyse der Polynomialkontraste wurde das Vorhandensein polynomialer Trends überprüft. Alternativ dazu wurden bei Nicht-Erfüllung der Testvoraussetzungen der Welch-Test zum Vergleich der Mittelwerte und der Jonckheere-Terpstra-Test zur Trendbewertung herangezogen.

Für kategoriale Variablen (DRU, pT-Stadium, Gleason-Score, Risikostadien nach D'Amico, N-Status, R-Status) wurde zur Bewertung statistisch signifikanter Häufigkeitsunterschiede der klinischen und pathologischen Charakteristika über den Beobachtungszeitraum ein χ^2 -Test herangezogen. Zur Trendauswertung kategorialer Variablen wurde der Rangkorrelationstest angewendet. Die prozentuellen Anteile der einzelnen Kategorien über die Jahre wurden dabei mit einer monotonen und einer quadratischen Ankerreihe korreliert. Zusätzlich wurde eine schaufelförmige Ankerreihe mit linearem Verlauf in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes und nachfolgender Stagnation herangezogen. Für die Variablen Gleason-Score und die Risikostadien nach D'Amico wurde auf die Beurteilung des letztgenannten Trends verzichtet, da es sich um einen kürzeren Beobachtungszeitraum handelt. Für die DRU erfolgte eine Unterteilung in die Kategorien unauffällig (A) und auffällig (B). Beim pT-Stadium erfolgte die Einteilung in die Gruppen pT0, pT2, pT3a, pT3b und pT4. Die Patienten wurden nach Gleason-Score den Gruppen $GS \leq 6$, $GS = 7$ und $GS \geq 8$ zugeteilt.

Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

Nach Ausschluss von 47 Patienten wegen präoperativer Hormontherapie wurden von den 2430 radikal prostatektomierten Patienten 2383 Patienten in die Studie eingeschlossen. In den Tabellen im Anhang (Tabelle A.2 auf Seite 114 und Tabelle A.3 auf Seite 115) sind die klinischen und pathologischen Charakteristika der Patienten im Detail verzeichnet.

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, dass bezüglich des Lymphknotenstatus die erhobenen Häufigkeiten in den Jahren 1993–2004 geringfügig von den bereits durch Augustin et al.³¹ publizierten Ergebnissen aus demselben Patientenkollektiv abweichen. Dies hat den Grund in einer neuen und überarbeiteten Erfassung des Lymphknotenstatus in der Datenbank, wie auch in einer daraus folgenden unterschiedlichen Auswertungsmethode. Auf die Ergebnisse bzw. auf den beobachteten Trend hat dieses Faktum jedoch keinen Einfluss.

Klinische Charakteristika. In Tabelle 4.1 auf Seite 59 sind die klinischen Charakteristika Alter, PSA-Wert, Ergebnis der DRU für das Gesamtstudienkollektiv (1993–2013) und die Risikozuteilung gemäß D’Amico-Klassifikation für das Studienkollektiv im Zeitraum 2004–2013 zusammengefasst.

Das Alter bei Operation betrug zwischen 39 und 78 Jahren, das mittlere Alter lag bei 62,06 Jahren, das mediane Alter bei 63 Jahren.

Der präoperative PSA-Wert konnte bei 2366 Patienten (99,29 %) erhoben werden und lag im Mittel bei 9,09 ng/ml (95 %iges Konfidenzintervall 8,76 - 9,42 ng/ml).

4. Ergebnisse

Tabelle 4.1.: Klinische Charakteristika der Studienpopulation (n=2383)

	<i>M (SD)</i>	95 %-iges KI	Median	Bereich
Alter	62,06 (6,38)	61,80–62,31	63	39–78
PSA	9,09 (8,14)	8,76–9,42	7,02	0,16–129,00
	Anzahl		Prozent	
DRU^a				
unauffällig	1311		57,9 %	
auffällig	952		42,1 %	
Σ	2263		100,0 %	
D'Amico-Klassifikation^b				
Low-risk	499		45,8 %	
Intermediate-risk	397		36,5 %	
High-risk	193		17,7 %	
Σ	1089		100,0 %	

^akeine Angabe bei 120 von 2383 Patienten (5,04 %).

^bberücksichtigt wurden nur Patienten im Zeitraum 2004–2013, keine Angabe bei 139 von 1228 Patienten (11,32 %).

Ein Tastbefund war bei 2263 Patienten (94,96 %) vorliegend. 1311 Patienten (57,9 %) hatten eine unauffällige DRU, 952 Patienten (42,1 %) waren auffällig.

Die D'Amico-Klassifikation kam aufgrund der vorher fehlenden Konsistenz im Einsatz des Gleason-Gradings bei der Biopsiebefundung erst ab dem Jahr 2004 systematisch zur Anwendung. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1089 (88,68 %) von 1228 Patienten einer Risikogruppe zugeordnet. Im beobachteten Zeitraum wurden der Tumor bei 499 Patienten (45,8 %) als low-risk, 397 Patienten (36,5 %) als intermediate-risk und 193 Patienten (17,7 %) als high-risk klassifiziert.

Pathologische Charakteristika. Tabelle 4.2 auf Seite 61 stellt die pathologischen Charakteristika der Studienpopulation pT-Stadium, Gleason-Score, Resektionsrandstatus und Lymphknotenstatus dar.

Nach der histologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates ergab sich für 1604 Patienten (67,4 %) ein pT2-, für 552 Patienten (23,2 %) ein pT3a-, für 205 Patienten (8,6 %) ein pT3b- und für 12 Patienten (0,5 %) ein pT4-Stadium. Bei 6 Patienten (0,3 %) konnte im Operationspräparat kein Tumor gefunden werden (pT0). Bei 4 von

4. Ergebnisse

2383 Patienten (0,17 %) konnte der pathologische Befund nicht ausfindig gemacht werden.

Ab dem Jahr 1999 wurde das Gleason-System teilweise zum Grading herangezogen, systematisch eingesetzt wurde es erst ab 2004. An dieser Stelle wird nur der Zeitraum beachtet, in dem der Gleason-Score systematisch erhoben wurde. Für die Betrachtung des Verlaufs (siehe Abschnitt 4.2 auf Seite 60) sowie in Tabelle A.3 im Anhang (Seite 115) werden aber alle Fälle ab 1999 herangezogen bzw. verzeichnet. 1228 Karzinome wurden von 2004 bis 2013 nach diesem Scoring-System begutachtet, bei 41 Patienten (3,34 %) lag keine Angabe zum Gleason-Score vor. 577 Patienten (48,6 %) hatten mittelgradig differenzierte Tumoren mit einem Gleason Score von 7. 472 Patienten (39,8 %) hatten gut differenzierte ($GS \leq 6$), 138 Patienten (11,6 %) hatten niedrig differenzierte Karzinome ($GS \geq 8$).

In 620 Fällen (26,1 %) konnte der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden, bei den restlichen 1755 Patienten (73,9 %) waren die Resektionsränder tumorfrei. Bei 8 von 2383 Patienten (0,34 %) lagen keine Angaben zum Resektionsrandstatus vor.

Bei 158 Patienten (6,7 %) lag ein Lymphknotenbefall vor. Bei 31 von 2383 Patienten (1,3 %) war der Lymphknotenstatus nicht in der Datenbank verzeichnet worden.

Operationszahlen von 1993–2013. In Abbildung 4.1 auf Seite 61 sind die jährlichen Operationszahlen von 1993 bis 2013 dargestellt. Seit dem Jahr 1993 zeigt sich eine deutliche Zunahme der Operationsfrequenz. Die Anzahl der radikalen Prostatektomien zeigt einen starken Anstieg zu Beginn des Beobachtungszeitraumes, übersteigt ab 2001 die 120er Marke und erreicht in den Jahren 2003/2004 ein Maximum mit 159/160 operierten Patienten. Bis 2007 fällt die Zahl der Operationen wieder auf unter 120 ab und schwankt ab diesem Zeitpunkt zwischen 100 und 124 Patienten.

4.2. Klinische Charakteristika

Die klinischen Charakteristika der Patienten über den Zeitraum 1993–2013 sind in Tabelle A.2 im Anhang (Seite 114) nach Jahren aufgeschlüsselt dargestellt. Die ebenfalls

4. Ergebnisse

Tabelle 4.2.: Pathologische Charakteristika der Studienpopulation (n=2383)

	Anzahl	Prozent		Anzahl	Prozent
pT-Stadium^a			Gleason-Score^b		
pT0	6	0,3 %	≤6	472	39,8 %
pT2	1604	67,4 %	=7	577	48,6 %
pT3a	552	23,2 %	≥8	138	11,6 %
pT3b	205	8,6 %	∑	1187	100,0 %
pT4	12	0,5 %			
∑	2379	100,0 %			
Resektionsrandstatus^c			Lymphknotenstatus^d		
R0	1755	73,9 %	N0	2194	93,3 %
R1	620	26,1 %	N1	158	6,7 %
∑	2375	100,0 %	∑	2352	100,0 %

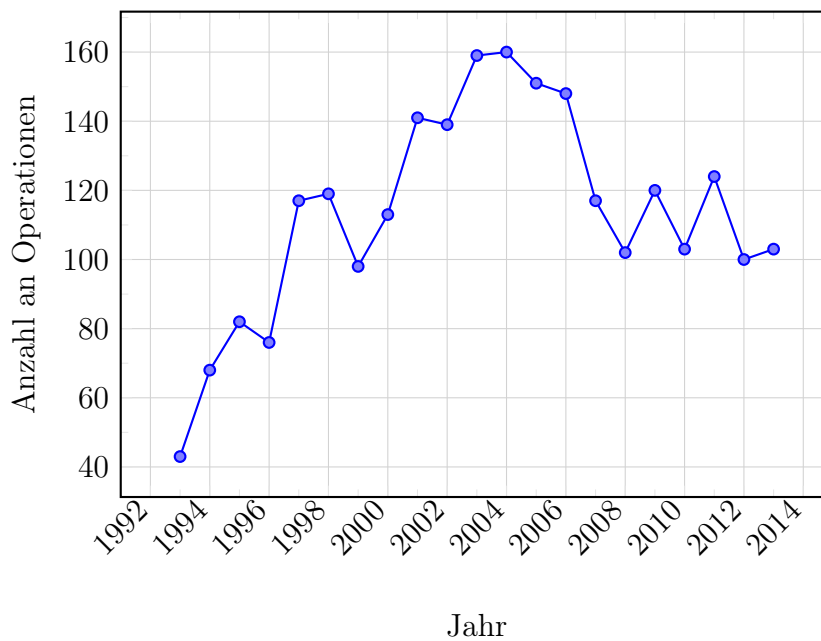
^akeine Angabe bei 4 von 2383 Patienten (0,17 %).

^bberücksichtigt wurden nur Patienten im Zeitraum 2004–2013, keine Angabe bei 41 von 1228 Patienten (3,34 %).

^ckeine Angabe bei 8 von 2383 Patienten (0,34 %).

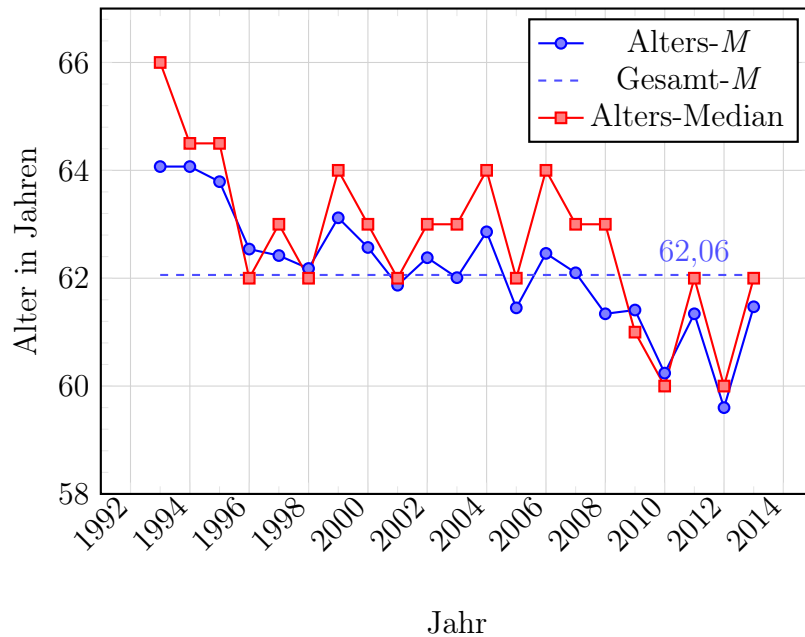
^dkeine Angabe bei 31 von 2383 Patienten (1,30 %).

Abbildung 4.1.: Anzahl der RPs pro Jahr (n=2383)



4. Ergebnisse

Abbildung 4.2.: Altersentwicklung (1993–2013)

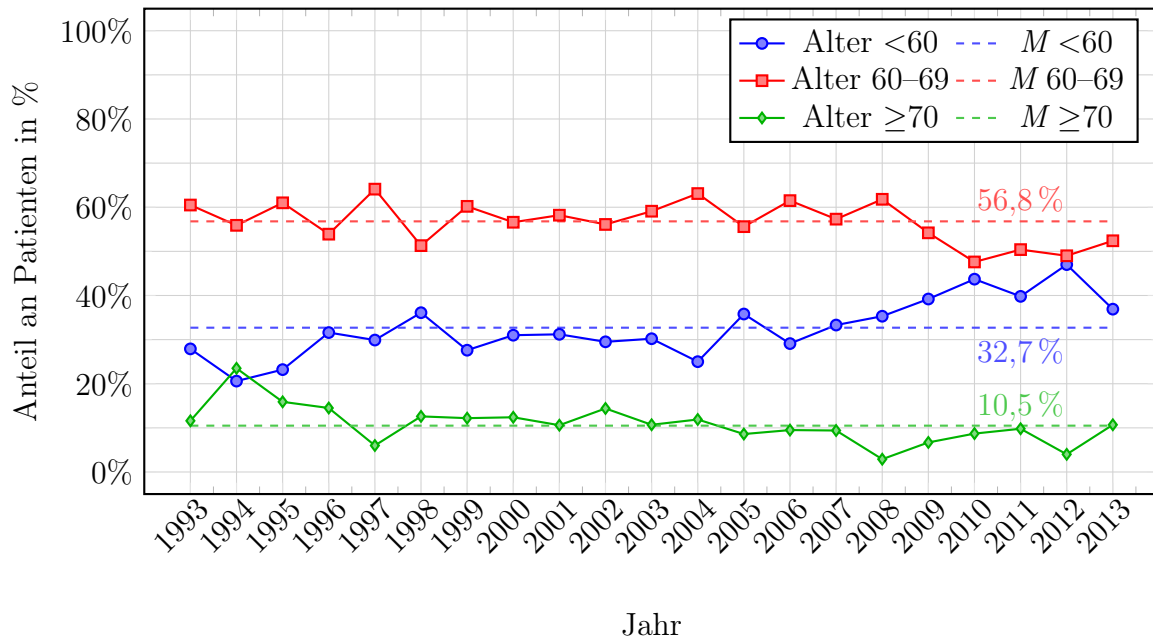


im Anhang befindliche Tabelle A.1 auf Seite 113 fasst die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests für die klinischen und pathologischen Charakteristika zusammen.

Alter. In Abbildung 4.2 auf Seite 62 ist die Altersentwicklung anhand der jeweiligen Altersmittelwerte und -mediane im Zeitraum 1993 bis 2013 dargestellt. Das mittlere Alter zeigt im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte eine insgesamt fallende Tendenz. Die Altersmittelwerte nehmen von 64,07 im Jahr 1993 auf 61,47 im Jahr 2013 ab. Damit sind die Patienten bei Operation im Jahr 2013 im Jahresmittel um 2,6 Jahre jünger als 1993, wobei in diesem Wert die jährlichen Schwankungen des Jahresmittelwertes nicht berücksichtigt sind. Anhand der Altersmediane wird ersichtlich, dass in manchen Jahren der Altersmittelwert stark durch Ausreißer beeinflusst wird. Eine Berücksichtigung dieser Tatsache ändert jedoch nicht den beobachteten Abfall des Operationsalters. Mittels ANOVA konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Altersmittelwerten und dem Jahr gezeigt werden ($p < 0,01$). Eine Analyse der Polynomialkontraste ergab zudem einen signifikanten linearen Abwärtstrend ($p < 0,01$).

4. Ergebnisse

Abbildung 4.3.: Anteil an Patienten in Altersklassen (n=2382)



Bei einer Einteilung der Patienten in drei Altersgruppen (<60, 60–69 und ≥70) entfielen 32,7% in die Kategorie der unter 60-Jährigen, 56,8% in die Kategorie der 60–69-Jährigen und 10,5% in die Kategorie der ab 70-Jährigen. Abbildung 4.3 auf Seite 63 zeigt die Anteile der Patienten an den Altersgruppen über den Zeitraum 1993 bis 2013.

Die Anteile der Altersgruppen fluktuieren insgesamt ohne klar erkennbares Muster um die Mittelwerte von 32,7% für die <60-Jährigen, 56,8% für die 60–69-Jährigen und 10,5% für die ≥70-Jährigen. Der Anteil an <60-Jährigen weist ein Minimum von 20,6% im Jahr 1994 auf und zeigt in den letzten 5 Jahren des Beobachtungszeitraumes einen Anstieg auf ein Maximum von 47% im Jahr 2012. Bei den 60–69-Jährigen ist im selben Zeitraum eine Abnahme zu verzeichnen. Das Minimum dieser Gruppe liegt bei 47,6% im Jahr 2010, das Maximum bei 56,8% im Jahr 1997. Der Anteil der ≥70-Jährigen erreicht ein Maximum im Jahr 1994 (23,5%), das Minimum wird im Jahr 2008 (2,9%) beobachtet. Im χ^2 -Test zur Feststellung von statistisch signifikanten Unterschieden in der Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen ergab sich eine Korrelation von Alter und Jahr ($p < 0,01$). Um die Art der Korrelation festzustellen, wurde ein Rangkorrelations-

4. Ergebnisse

test angeschlossen. Dieser zeigte einen ansteigenden monotonen Trend in der Gruppe der <60-Jährigen (Korrelationskoeffizient = 0,74; $p < 0,01$) sowie einen abfallenden monotonen Trend der ≥ 70 -Jährigen (Korrelationskoeffizient = $-0,67$; $p < 0,01$). Darüber hinaus war in beiden Gruppen der schaufelförmige Trend (mit Stagnation in der 2. Hälfte des Beobachtungszeitraumes) statistisch signifikant mit p jeweils $< 0,01$. In der mittleren Gruppe (60–69 Jahre) konnte kein statistisch signifikanter Trend entdeckt werden.

Damit ergibt sich eine Verschiebung von Patienten der dritten Altersgruppe (≥ 70 Jahre) in die Gruppe der unter 60-Jährigen.

PSA-Wert. In Abbildung 4.4 auf Seite 65 sind der PSA-Mittelwert und der PSA-Median im Verlauf dargestellt. Bei 2366 Patienten konnte ein präoperativer PSA-Wert erhoben werden. Die PSA-Jahresmittelwerte betrugen im Jahr 1993 16,21 ng/ml, im Jahr 2013 nur mehr 7,14 ng/ml. Während sich die PSA-Mittelwerte in den ersten 10 Jahren stets über dem Gesamt-Mittelwert von 9,09 befinden, liegen sie in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes unter dem Niveau des Gesamt-Mittelwertes. Die deutliche Abweichung der Mediane von den Mittelwerten zeigt, dass gerade der PSA-Mittelwert stark von Ausreißern beeinflusst wird (vor allem in den Jahren 1993 und 1994).

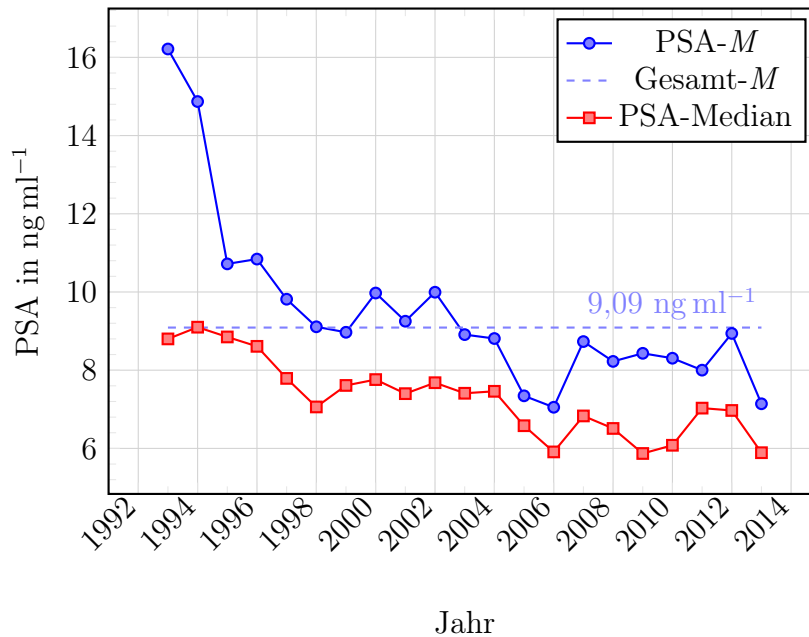
Aufgrund Nicht-Erfüllung der Testvoraussetzungen für die ANOVA wurden der Welch-Test und der Jonckheere-Terpstra-Test zur Auswertung herangezogen. Es konnten signifikante Mittelwertunterschiede sowie ein monoton fallender Trend der PSA-Mittelwerte nachgewiesen werden ($p < 0,01$ in beiden Fällen).

In einer Kovarianzanalyse wurde der Einfluss des Alters auf den PSA-Wert überprüft. Es ergab sich kein Einfluss der Faktoren aufeinander ($p < 0,05$).

DRU. Abbildung 4.5 auf Seite 66 zeigt den Verlauf der jährlichen Anteile an Patienten mit auffälliger DRU im Zeitraum 1993 bis 2013. Bei 2263 Patienten wurde ein präoperativer Tastbefund verzeichnet. Patienten, bei denen keine Daten erhoben werden konnten (3,34%), wurden in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Die Prozentwerte beziehen sich daher auf die Patienten mit erhobenem Befund.

4. Ergebnisse

Abbildung 4.4.: Entwicklung des PSA-Wertes (1993–2013)



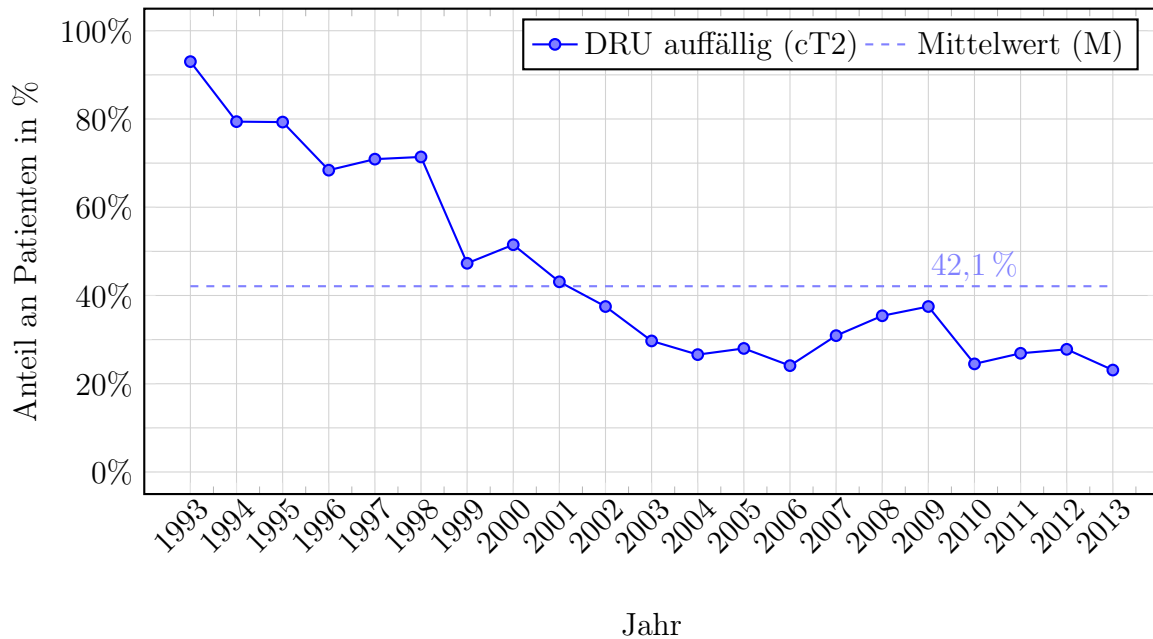
Der Anteil an Patienten, bei denen ein auffälliger Tastbefund zur radikalen Prostatektomie führte, hat von 93% im Jahr 1993 auf 23,1% im Jahr 2013 abgenommen ($\chi^2 = 347,762$; $p < 0,01$). Im Rangkorrelationstest wiesen die Merkmale einen monotonen Zusammenhang auf (Korrelationskoeffizient = $-0,88$; $p < 0,01$). Ein Schaufeltrend war ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

D'Amico-Klassifikation. 1089 von 1228 Patienten wurden nach der D'Amico-Klassifikation ab dem Jahr 2004 in drei Risikogruppen eingeteilt (low-risk, intermediate-risk, high-risk). In Abbildung 4.6 auf Seite 67 sind die Anteile der Patienten an den Risikogruppen dargestellt. Patienten, bei denen keine Daten erhoben werden konnten (11,32%), wurden in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Die Prozentwerte beziehen sich daher auf die klassifizierten Patienten.

Der Großteil der Patienten (45,8%) wurde im Mittel als low-risk klassifiziert, 36,5% entfielen in die intermediate-risk Gruppe und 17,7% in die high-risk Gruppe. Der Anteil an low-risk Karzinomen zeigt nach einem leichten Anstieg im Zeitraum 2007–2011

4. Ergebnisse

Abbildung 4.5.: Anteil an Patienten mit auffälliger DRU (n=2263)



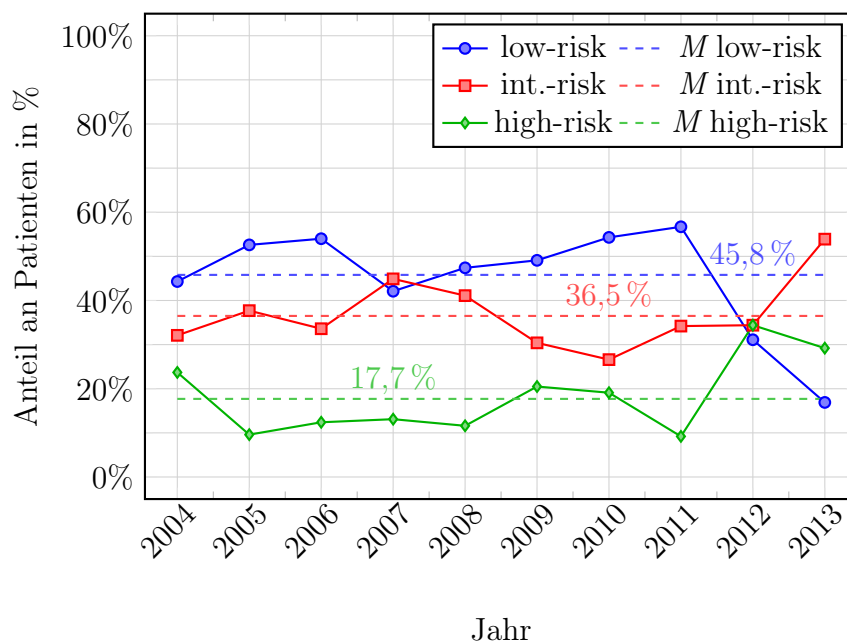
von 42,1 % auf 56,7 % einen eklatanten Abfall auf 16,6 % im Jahr 2013. Der Anteil an intermediate-risk Tumoren steigt von 32,1 % im Jahr 2004 auf 44,9 % im Jahr 2007 an, und zeigt dann gegensinnig zu den low-risk Karzinomen einen Abfall auf 26,6 % im Jahr 2010 sowie einen darauffolgenden starken Anstieg auf 53,9 % im Jahr 2013. Der Anteil an high-risk Tumoren verhält sich bis 2011 relativ indifferent um dann gegensinnig zum starken Abfall in der low-risk Gruppe eklatant von 9,2 auf 29,2 % anzusteigen. Die Unterschiede der Häufigkeiten sind im χ^2 -Test statistisch signifikant ($p < 0,01$). Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Trends verifiziert werden.

4.3. Pathologische Charakteristika

Die pathologischen Charakteristika der Patienten über den Zeitraum 1993–2013 sind in Tabelle A.3 im Anhang (Seite 115) nach Jahren aufgeschlüsselt dargestellt. Die ebenfalls im Anhang befindliche Tabelle A.1 auf Seite 113 fasst die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests für die klinischen und pathologischen Charakteristika zusammen.

4. Ergebnisse

Abbildung 4.6.: Anteil an Patienten an den D'Amico Risikogruppen (n=1089)

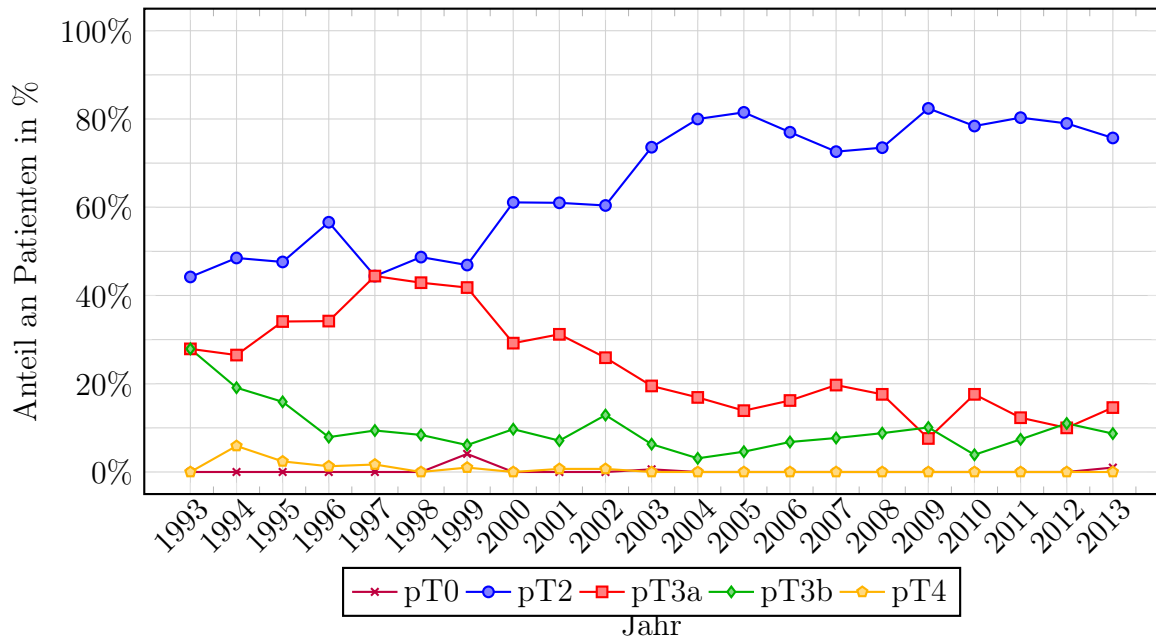


pT-Stadium. In Abbildung 4.7 auf Seite 68 wird der Verlauf der pathologischen Tumorstadien dargestellt. Jene 4 Patienten, bei denen keine Daten erhoben werden konnten (0,17%), wurden in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Anhand dieser Grafik zeigt sich, dass pT0-Stadien (kein Karzinom im Prostatektomie-Präparat auffindbar) und pT4 Stadien (Invasion benachbarter Strukturen) sehr selten waren. Im Zeitraum 1993–2013 lag bei 6 Patienten (0,3%) ein pT0-Stadium vor, 12 Patienten (alle vor 2003) wiesen ein pT4-Stadium (0,5%) auf. In der statistische Analyse wurden die pT0- und pT4-Erkrankungen allerdings nicht berücksichtigt, da durch die hohe Anzahl an niedrigen Frequenzen die Aussagekraft des χ^2 -Tests beeinträchtigt worden wäre.

Es zeigt sich ein starker Anstieg organbegrenzter Erkrankungen (pT2) von 44,2% im Jahr 1993 auf 75,7% im Jahr 2013. Analog dazu hat der Anteil an kapselüberschreitenden Tumoren (pT3a) von 27,9% im Jahr 1993 nach einem anfänglichen Anstieg in den Jahren 1997–1999 auf Werte um 40% auf 14,6% im Jahr 2013 abgenommen. Der Anteil an pT3b-Karzinomen (Samenblaseninvasion) fluktuiert nach einem starken Abfall von 27,9% im Jahr 1993 auf Werte unter 10% ab dem Jahr 1996. Ein Maximum wird noch

4. Ergebnisse

Abbildung 4.7.: Anteil an Patienten an den pT-Stadien (n=2379)



einmal im Jahr 2002 (12,9 %) erreicht, minimal war die Rate an pT3b-Karzinomen mit 3,1 % im Jahr 2004. Die Ergebnisse waren im χ^2 -Test signifikant mit $p < 0,01$. Im Rangkorrelationstest ergab sich ein monotoner Trend für das pT2-Stadium (Korrelationskoeffizient = 0,84; $p < 0,01$) und für das pT3a-Stadium (Korrelationskoeffizient = $-0,82$; $p < 0,01$). Für die Stadien pT2, pT3a und pT3b war auch der Schauffeltrend statistisch signifikant ($p < 0,01$ für pT2 und pT3a, $p = 0,01$ für pT3b). Für das pT3b-Stadium zeigte sich ein quadratischer Trend im Sinne eines Abfalls mit konsekutivem Wiederanstieg ($p < 0,01$), der allerdings – wie aus Abbildung 4.7 auf Seite 68 ersichtlich – nur schwach ausgeprägt ist.

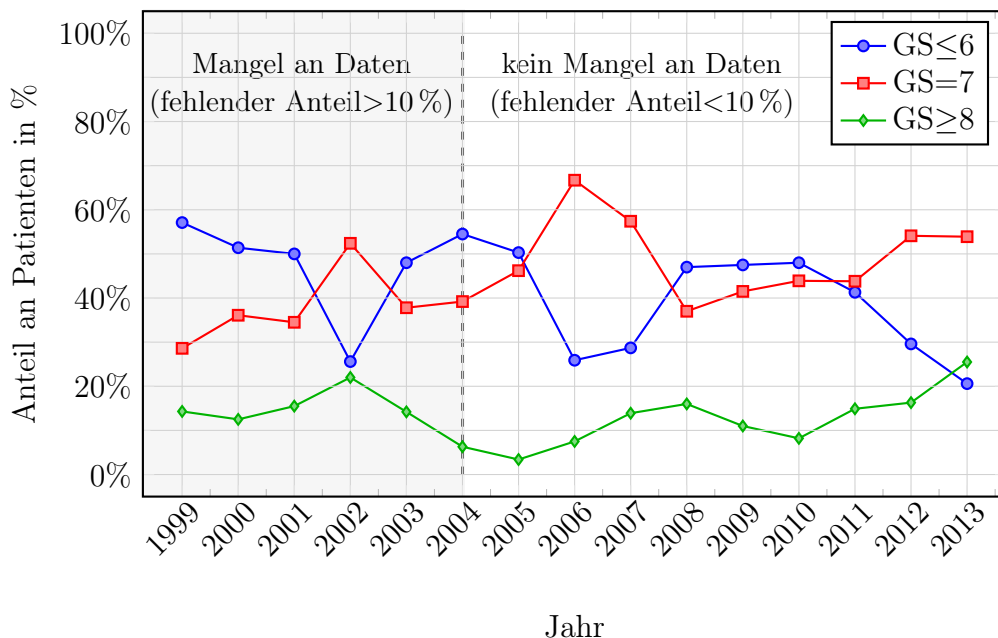
Gleason-Score. In Abbildung 4.8 auf Seite 69 wird der Anteil an Patienten nach pathologischem Gleason-Score ($GS \leq 6$, $GS = 7$, $GS \geq 8$) ab 1999 dargestellt. Es muss beachtet werden, dass vor dem Jahr 2004 bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten keine Angabe zum Gleason-Score vorliegt, da das Verfahren in diesem Zeitraum noch nicht flächendeckend und systematisch eingesetzt wurde. 1999 wurden ca. 90 % der Patienten

4. Ergebnisse

nicht klassifiziert, von 2000 bis 2002 waren es etwa je 40 % und 2003 wurde nur noch bei 20 % der Patienten kein Gleason-Score angegeben. Ab 2004 lag der Anteil an nicht nach Gleason klassifizierten Tumoren unter 10 %. Die Prozentsätze der Jahre 1999–2003 sind daher nicht besonders aussagekräftig und wurden hier nur der Vollständigkeit halber verzeichnet. In die statistische Analyse fließen die Jahre 1999–2003 allerdings nicht mit ein.

Die Anteile der Patienten an den einzelnen Gruppen zeigen deutliche Unterschiede ($p < 0,01$) und fluktuieren ab dem Jahr 2004 für $GS \leq 6$ zwischen 20,6 % und 54,5 %, für $GS=7$ zwischen 37 % und 66,7 % und für $GS \geq 8$ zwischen 3,4 % und 25,5 %. In den letzten Jahren (2010–2013) zeigt sich anhand der Grafik ein monotoner Abfall der $GS \leq 6$ – Tumoren zugunsten eines Anstiegs von $GS=7$ – und $GS \geq 8$ – Karzinomen. Für $GS \leq 6$ und $GS=7$ konnte ein signifikanter monotoner Trend festgestellt werden (Korrelationskoeffizient = $-0,61$; $p = 0,016$ bzw. Korrelationskoeffizient = $0,59$; $p = 0,021$). Für die Gruppe mit $GS \geq 8$ wurde ein quadratischer Trend im Sinne eines anfänglichen Abfalls mit konsekutivem Anstieg beobachtet ($p = 0,016$).

Abbildung 4.8.: Anteil an Patienten an Gleason-Scores (n=1559)



4. Ergebnisse

Lymphknotenstatus. Abbildung 4.9 auf Seite 71 zeigt neben dem Verlauf des Resektionsrandstatus (R1) die Anteile an Patienten mit Befall der regionalen Lymphknoten (N1) im Zeitraum 1993 bis 2013. Bei 2352 Patienten wurde der Lymphknotenstatus dokumentiert. Eine Lymphadenektomie wurde bei 1697 Patienten durchgeführt. Die Rate an Lymphknotenmetastasen (N1) war in den Jahren 1993 (19%), 1994 (16,2%) und 1995 (18,3%) besonders hoch. Ab 1995 schwankt der Anteil an N1-Tumoren zwischen 1% im Jahr 2010 und 12,2% im Jahr 2002. Die mittlere Rate an lymphknotenpositiven Tumoren beträgt 6,7%. Der χ^2 -Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Jahr ($p < 0,01$). Im Rangkorrelationstest zeigt sich eine monoton fallende Tendenz von lymphknotenpositiven Tumoren und Jahr (Korrelationskoeffizient = $-0,69$; $p < 0,01$) sowie ein signifikanter schaufelförmiger Trend ($p < 0,01$).

Resektionsrandstatus. Der Verlauf der Resektionsrandpositivität (R1) ist in Abbildung 4.9 auf Seite 71 neben dem Verlauf der Lymphknotenpositivität (N1) dargestellt. Bei 2375 Patienten wurde der Resektionsrandstatus erhoben, bei 620 Patienten (26,1%) wurde das Karzinom nicht im Gesunden entfernt. In den Jahren 1993 bis 2002 schwanken die Anteile über dem Mittelwertniveau (26,1%) zwischen minimal 29,9% im Jahr 1997 und maximal 39% im Jahr 1995. Ab 2003 fluktuieren die Raten an R1-Tumoren unter dem mittleren Niveau zwischen minimal 14,6% (2005) und maximal 25,5% (2008). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Resektionsrandstatus und Jahr ($p < 0,01$). Im Rangkorrelationstest zeigt sich ein monoton fallender Trend (Korrelationskoeffizient = $-0,76$; $p < 0,01$) sowie ein signifikanter schaufelförmiger Trend ($p < 0,01$).

Der Verlauf des Anteils positiver Resektionsränder (R1) in den einzelnen pathologischen Stadien (pT2, pT3a, pT3b) ist in Abbildung 4.10 auf Seite 71 dargestellt. Im Mittel liegt Schnitttrandpositivität bei 14,7% der pT2-Tumoren, bei 46,1% der pT3a-Tumoren und bei 58,5% der pT3b-Tumoren vor. Die Unterschiede in den Häufigkeiten positiver Schnitttränder über die Jahre (1993–2013) für die einzelnen pathologischen Stadien sind nicht statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

Abbildung 4.9.: Anteil an Patienten nach Resektionsrandstatus (R1) (n=2375) und Lymphknotenstatus (N1) (n=2352)

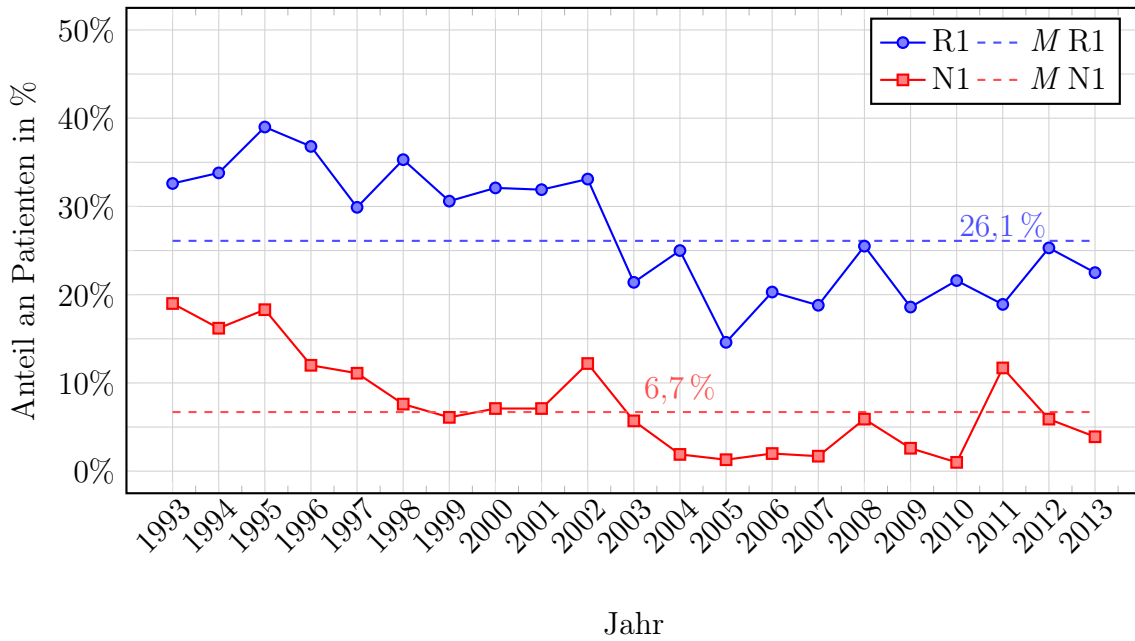
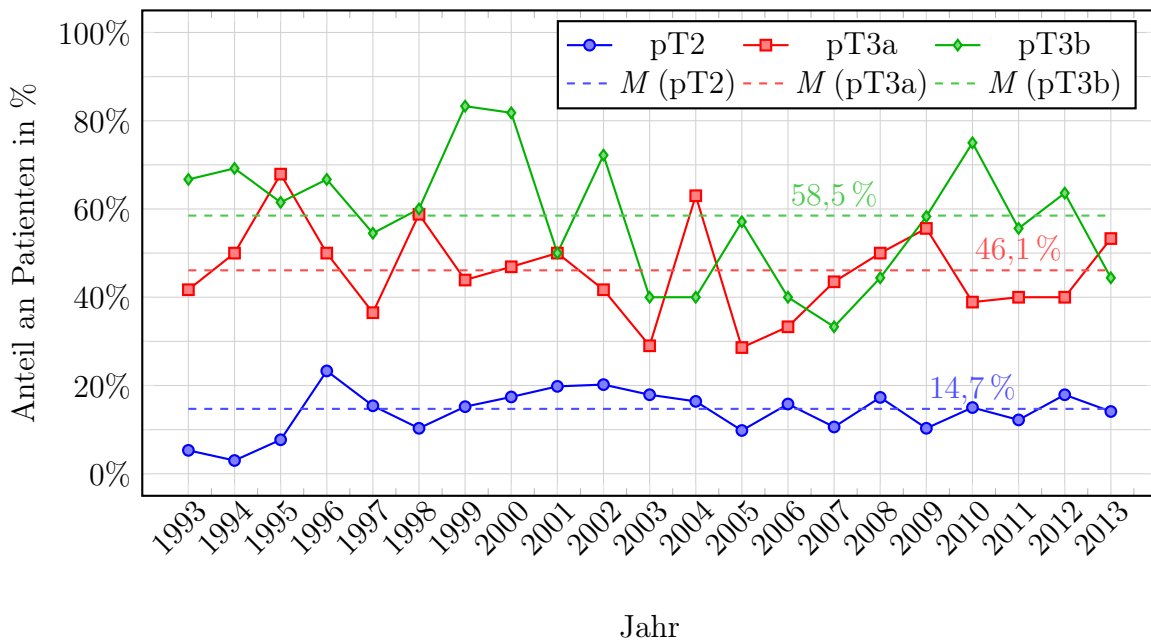


Abbildung 4.10.: Anteil positiver Resektionsränder in den einzelnen pT-Stadien



5. Diskussion

Diese Studie stellt einen Bericht über die Stage Migration beim radikal prostatektomierten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinom anlässlich des 20-jährigen Jubiläums des Bestehens der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz dar. Die Ergebnisse der ersten 10 Jahre (1993–2004) wurden bereits von Augustin et al.³¹ im Jahr 2006 publiziert. Dabei wurde neben einem massiven Anstieg der Operationsfrequenz von 43 auf 160 Operationen pro Jahr ein Anstieg unter den ausschließlich durch PSA-Erhöhung diagnostizierten Tumoren von 7 % auf 70 % beobachtet. Gleichzeitig sank die Rate an ausschließlich durch eine auffällige DRU detektierten Prostatakarzinomen von 18 % auf 4 %. Der Anteil an organbegrenzten Karzinomen stieg von 47 % auf 79 % stark an.

Aus Gründen der Übersicht werden die klinischen und pathologischen Charakteristika im Folgenden getrennt diskutiert.

5.1. Klinische Charakteristika

Ergebnisse der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie liegt das Alter der Patienten im Mittel bei 62,06 Jahren und zeigt eine fallende Tendenz mit 64,07 im Jahr 1993 vs. 61,47 im Jahr 2013. Der PSA-Wert liegt im Mittel bei 9,09 ng/ml und ist von 16,21 ng/ml im Jahr 1993 auf 7,14 ng/ml im Jahr 2013 abgefallen. Insgesamt hatten 42 % der Patienten einen auffälligen Tastbefund. Der Anteil der in der DRU auffälligen Patienten pro Jahr hat drastisch von 93 % im Jahr 1993 auf 23,1 % im Jahr 2013 abgenommen, wobei sich eine Stagnation in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes zeigt. Insgesamt wurden 45,8 % der Patienten als low-risk klassifiziert, 36,5 % als

intermediate-risk und 17,7 % als high-risk. In den einzelnen Risikogruppen konnten keine statistisch signifikanten Trends über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Ergebnisse anderer Studien. Änderungen der präoperativen Charakteristika radikal prostatektomierter Patienten im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden auch in anderen Studien beobachtet. Soh et al.²¹² (USA) beobachteten an 754 Patienten (1983–1995) einen dramatischen Anstieg der durch PSA-Erhöhung (>4 ng/ml) detektierten Tumoren seit der Einführung des PSA-Wertes im Jahr 1989 von 0 % auf 52 % im Jahr 1995. Stamey et al.²¹³ (USA) beschrieben an 896 Patienten (1988–1996) die klinischen und pathologischen Charakteristika von radikal prostatektomierten cT1c–cT2c-Tumoren und beschrieben einen Abfall des mittleren Operationsalters von 65 auf 62 Jahre sowie ebenfalls einen signifikanten Anstieg in der Rate nicht-palpabler cT1c-Tumoren von 10 % auf 73 %. Jhaveri et al.²¹⁴ (USA) (731 Patienten, 1987–1997) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Beide Studien konnten noch keinen signifikanten Trend des PSA-Wertes feststellen. Moul et al.²¹⁵ (USA) führten als erste eine geographisch breiter angelegte multizentrische Studie zum Thema Stage Migration durch, die anhand der CPDR-Datenbank (Center for Prostate Disease Research, Departement of Defense) die Charakteristika von 3681 Patienten (1991–2000) untersuchte und die bisherigen Beobachtungen bestätigte. Sie beschrieben ein sinkendes Alter der Patienten von 64,5 auf 62,2 Jahre und einen Anstieg im Anteil nicht-palpabler Tumoren von 16,5 % auf 56,5 %. Der Anteil an Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml nahm von 30,9 % auf 59,2 % deutlich zu, während der Anteil an Patienten mit Werten >20 ng/ml deutlich sank von 14,4 % auf 4,4 %. Derweesh et al.²¹⁶ (USA) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Mit der Etablierung der Risikoklassifikation nach D’Amico³² wurden auch die Risikogruppen low-risk, intermediate-risk und high-risk zunehmend Gegenstand der Betrachtungen bei der Untersuchung der Stage Migration. Ung et al.²¹⁷ (USA, 1059 Patienten, 1989–2000) beobachteten einen Anstieg im Anteil an Patienten mit als low-risk klassifizierten Karzinomen von 36,4 % auf 62,7 %. Daneben beschrieben sie ähnlich wie die bisher zitierten Studien einen Shift Richtung jüngere Patienten mit niedrigeren PSA-Werten und höherem Anteil nicht-palpabler Tu-

5. Diskussion

moren (25,9 % in den Jahren 1989–1992 vs. 81,7 % in den Jahren 1997–2000). Cooperberg et al.²¹⁸ (USA) untersuchten den Shift der klinischen Risikokategorien nach D’Amico bei 6260 Patienten, die zwischen 1989 und 2002 in der CaPSURE-Datenbank (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor) erfasst wurden. Anders als in den anderen bislang zitierten Studien wurden hier auch Patienten inkludiert, die eine andere Therapieform gewählt hatten. In der Studie zeigte sich eine signifikante Änderung der Anteile an den Risikogruppen high-risk von 40,9 % auf 14,8 %, intermediate-risk von 28,0 % auf 37,5 % und low-risk von 31,2 % auf 47,7 %. Die Raten an Patienten mit nicht-palpablen Tumoren und die Raten an PSA-Werten < 10 ng/ml stiegen deutlich an, erstere von 16,7 % auf 48,5 %, letztere von 43,6 % auf 77,7 %. Der Anteil an Tumoren mit Biopsie-GS ≤ 6 nahm jedoch ab (von 77,1 % auf 66,4 %), während der Anteil von GS=7 – Tumoren im nahezu selben Ausmaß zunahm.

Unjüngst beobachteten Silberstein et al.⁴ in den USA einen inversen Shift bei 6624 Patienten im Zeitraum 2000–2010. Die Autoren stellten zwar einen Anstieg der cT1-Tumoren von 55 % auf 71 % fest, gleichzeitig zeigte sich aber eine Verschiebung der Anteile an den Risikogruppen gemäß NCCN (National Comprehensive Cancer Network): der Anteil an low-risk Patienten (cT1c/cT2a, GS ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml) fiel von 50 % auf 33 % ab, im Gegenzug stiegen der Anteil an intermediate-risk Tumoren (cT2b/cT2c, GS=7, PSA=10–20 ng/ml) von 39 % auf 52 % und der Anteil an high-risk Tumoren (\geq cT3a, GS ≥ 8 , PSA ≥ 20 ng/ml) von 11 % auf 16 % an. Ähnliche Ergebnisse berichten Budäus et al.⁵ in Europa/Hamburg. Sie betrachteten 8916 Patienten im Zeitraum 2000–2009. Nach anfänglichem Anstieg zeigte sich ein Abfall an low-risk Patienten von 66 % im Jahr 2004 auf 35 % im Jahr 2009. Umgekehrt stiegen im selben Zeitraum der Anteil an intermediate-risk Tumoren von 28 % auf 49 % und der Anteil an high-risk Tumoren von 6 % auf 17 % an. Gleichzeitig berichteten die Autoren von einem Anstieg des mittleren Alters von 62 auf 65 Jahre, sowie einem Abfall des PSA-Wertes von 10,2 auf 9,1 ng/ml. Røder et al.²¹⁹ analysierten die Änderungen der präoperativen Charakteristika von 6489 dänischen Patienten 1995 bis 2011. Ähnlich wie Budäus et al.⁵ berichten die Autoren von einem Anstieg des Patientenalters, einem Abfall des medianen PSA-Wertes und einer

5. Diskussion

deutlichen Verschiebung in den Anteilen der Risikogruppen. Die cT1-Tumoren nahmen deutlich von 32 % auf 56 % zu. Die Änderungen der D'Amico-Risikostadien über die Zeit resultierten vorwiegend aus Verschiebungen, die sich nach 2005 ergaben, und betrafen vorwiegend low- und intermediate-risk Stadien. So nahm der Anteil an Patienten mit low-risk Karzinomen im Zeitraum 2005–2011 von 29,7 auf 18,2 % ab, während der Anteil an intermediate-risk Tumoren von 42,7 auf 57,3 % zunahm.

Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur. Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen der Literatur vergleichen zu können, ist es von Bedeutung, dass Stage Migration Amerika und Europa in unterschiedlichem Ausmaß betrifft. Gallina et al.²²⁰ betrachteten zu dieser Thematik 5611 amerikanische und 5739 europäische radikal prostatektomierte Patienten aus 6 verschiedenen Zentren (1988–2005). Die amerikanischen Patienten waren generell jünger (60 vs 63 Jahre), wiesen niedrigere PSA-Werte als ihre Kollegen in Europa auf (7,9 vs 9,1 ng/ml) und hatten öfter palpable Tumoren (42,9 vs. 33,5 %). Europäische Patienten wiesen darüber hinaus einen geringeren Anteil an Biopsie-Gleason-Scores ≥ 7 sowie eine geringfügig höhere Rate organbegrenzter Erkrankungen auf. In Europa zeigte sich ein Anstieg von Patienten mit PSA-Werten von 4,1–10 ng/ml, während in den USA vornehmlich die Gruppe mit Werten ≤ 4 ng/ml zugenommen hat. In Europa zeigte sich außerdem ein ausgeprägterer Anstieg an cT1c-Tumoren sowie ein gegenüber den USA verschiedenes Muster in der Entwicklung der Biopsie-Gleason-Scores. So nahm in den USA die Rate an GS <6 von 32,8 % auf 0,2 % zugunsten von Scores ≥ 7 ab, während in Europa vornehmlich der Anteil an GS=6 – Tumoren auf Kosten der anderen Gleason-Scores zunahm (von 40 % auf 64 %). Daraus schließen die Autoren, dass die RP in Europa Patienten mit günstigeren klinischen Eigenschaften angeboten wird als in den USA. Der Zuwachs in der Rate organbegrenzter pathologischer Stadien war in Europa dreimal höher.

Aus den Ergebnissen der Literatur wird ersichtlich, dass die klinischen Charakteristika des vorliegenden Gesamtpatientenkollektivs (mittleres Alter, mittlerer PSA-Wert, Anteil an cT2-Tumoren und Anteile an den D'Amico-Risikogruppen) mit den in der Literatur

5. Diskussion

beschriebenen Werten weitgehend übereinstimmen.^{4,5,220} Anders als unjüngst durch Silberstein et al.,⁴ Budäus et al.⁵ und Røder et al.²¹⁹ beobachtet, konnte in der vorliegenden Studie kein Anstieg im mittleren Operationsalter der Patienten gezeigt werden, ebenso erfolgte entgegen den Ergebnissen dieser Forschungsgruppen keine eindeutige Trendentwicklung in den D'Amico-Risikostadien. Im Gegenteil wurde in der vorliegenden Studie erst ab 2011 ein statistisch nicht verifizierter Abfall im Anteil der low-risk Karzinome zugunsten eines Anstiegs der intermediate- und high-risk Tumoren bis 2013 beobachtet. Zur Vergleichbarkeit der zitierten Studien mit den vorliegenden Ergebnissen sind einschränkend einige Punkte von Bedeutung: a) Budäus et al.⁵ beschreiben eine wesentlich höhere mittlere Rate an nicht-palpablen Tumoren (ca. 80 % vs. 65,6 % in der vorliegenden Studie im selben Zeitraum). b) Silberstein et al.⁴ haben die 11 Jahre ihrer Beobachtung in drei Gruppen zusammengefasst (2000–2004, 2005–2007, 2008–2010) und stellen damit einen Trend zu weniger low-risk und mehr intermediate- und high-risk Karzinomen fest. Eine solche Methodenwahl beeinträchtigt die Möglichkeit, Aussagen über den genauen Verlauf der Raten treffen zu können. Darüber hinaus ist die Detektion von statistisch signifikanten Trends wahrscheinlicher als bei der in der vorliegenden Studie angewandten Methode. Zusätzlich verwenden die genannten Autoren die Risikostadien gemäß NCCN, die sich geringfügig von denen nach D'Amico unterscheiden. c) Røder et al.²¹⁹ (1995–2011) berichten in ihrer Dänemark-weiten Studie über einen wesentlich geringeren Anteil an low-risk Karzinomen (20 % vs. 46 % in der vorliegenden Studie) und wesentlich höhere Anteile an intermediate- (50 % vs. 36 %) und high-risk Tumoren (30 % vs. 18 %). Die Ursache dafür wird auch von Røder et al. nicht näher ausgeführt. Vorstellbar wäre, dass aufgrund des langen Vorherrschens eines konservativen Ansatzes für Diagnose und Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms (Einführung der RP erst 1995) in den dänischen Spitälern andere Therapieoptionen vermehrt zur Behandlung von Tumoren mit niedrigem Risiko eingesetzt werden, während Hochrisiko-Karzinome bevorzugt durch Operation therapiert werden. Diesbezüglich beziehen sich Røder et al.²¹⁹ auf Vickers et al.²²¹ und Wilt et al.,¹⁶² gemäß denen vor allem high-risk Patienten von einer radikalen Prostatektomie profitieren.

Mögliche Ursachen für die beobachteten Trends. Die Trends in den klinischen Charakteristika der Patienten erklären sich durch unterschiedlichste Entwicklungen, wie sie in Abschnitt 1.1 auf Seite 1 detailliert beschrieben werden: War vor den 1980er Jahren noch die DRU Standardtool zur Früherkennung von Prostatakarzinomen,⁶ verbesserte sich mit der Verbreitung der PSA-Testung als Screening-Tool die Diagnostik der Erkrankung eklatant und führte zu einem deutlichen Anstieg in der Detektion von Prostatakarzinomen.⁷ Über die Einführung des PSA-Wertes hinaus führten die stetige Senkung des PSA-Cutoff-Wertes als Indikation zur Prostatabiopsie, die Verbesserung der Biopsietechnik, die unterschiedliche Beurteilung des PSA-Wertes in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und das Phänomen der Grade-Inflation zu wesentlichen Veränderungen in den Eigenschaften der Tumoren im Vergleich zur Prä-PSA-Ära.⁶ Da es sich also um eine Vielzahl von Einflussfaktoren handelt, ist eine lückenlose Erklärung der Ursachen nur schwer möglich.

Die Entwicklungen der vergangenen 2 Jahrzehnte haben ihre primäre Ursache in der Einführung des PSA-Wertes als Früherkennungstool des Prostatakarzinoms und betreffen sowohl die klinische als auch die pathologische Präsentation des Tumors. Finne et al.²²² haben in der European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) gezeigt, dass Screening mit einem PSA-Cutoff-Wert von 4 ng/ml und einem Screening-Intervall von 4 Jahren die Diagnose im Mittel um 6,8 Jahre verglichen mit keinem Screening nach vorne verschiebt. Besonders lang war die Lead-Time bei älteren Patienten (65–74 Jahre), bei denen die Diagnose um 8 Jahre vorverschoben wurde. Bei jüngeren Patienten betrug die Lead-Time 6–7 Jahre. Bei einem PSA-Cutoff-Wert von 3 ng/ml verlängert sich das Intervall um 1 Jahr. Wenn auch in der Steiermark und den restlichen Einzugsgebieten des Grazer Universitätsklinikums kein Screeningprogramm als solches durchgeführt wurde, erfolgten doch breite Bestimmungen des PSA-Wertes mit Selektion der Patienten, die für Frühdiagnosemaßnahmen infrage kamen. Die derzeitigen Leitlinien der DGU empfehlen, bereits Patienten ab 45 Jahren über die Möglichkeiten der Karzinomfrüherkennung zu informieren.¹¹ Im Rahmen der Durchführung von Screeningmaßnahmen steigt die Zahl der detektierten Tumoren zunächst aufgrund der

5. Diskussion

Antizipation der Diagnose stark an, wie es sich auch in den Krebsstatistiken der Statistik Austria zeigt: von 43,9 Neuerkrankungen/100 000/Jahr im Jahr 1988 steigt die Inzidenz auf ein Maximum von 102,9 im Jahr 2003.⁴⁹ Dass diese Peak-Inzidenz erst relativ spät nach Einführung des PSA-Wertes erreicht wird, ist darauf zurückzuführen, dass sich erstens die PSA-Wert-Bestimmungen in Österreich erst nach und nach etabliert haben²²³ und zweitens der PSA-Schwellenwert zunehmend gesenkt wurde.^{8,9} Ab dem Jahr 2003 ist die Inzidenz wieder rückläufig (je 68,7 in den Jahren 2010 und 2011).⁴⁹ Dieser Knick in der Karzinominzidenz entspricht dem Zeitpunkt, an dem bereits vorher detektierte Patienten nun in der Zahl der Neuerkrankungen fehlen. Ab diesem Zeitpunkt ist in der Gesamtheit der neudiagnostizierten Patienten mit einer Fortsetzung des Trends zu rechnen, wie am Beispiel des mittleren Patientenalters demonstriert werden soll. Grund für den Abfall des mittleren Patientenalters ist, dass sich der Abfall in der Inzidenz vornehmlich aus einer verminderten Anzahl an Neudiagnosen in den älteren Patientengruppen rekrutiert, während die Zahl der Neudiagnosen in der Gruppe der 50-Jährigen gleich bleibt. In der vorliegenden Studie trifft diese Fortsetzung des Trends allerdings nur auf Patientenalter und PSA-Wert zu. Somit liegt die Vermutung nahe, dass entweder die Studienpopulation nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation an neudiagnostizierten Prostatakarzinompatienten ist, oder dass andere entscheidende Einflussfaktoren im Spiel sind, die dem Trend entgegenwirken.

Eine nicht zu vernachlässigende Neuerung auf dem Gebiet der Diagnostik ist etwa die Optimierung der Prostatabiopsieentnahme. Mit der von Eichler et al.¹⁶ vorgeschlagenen 12-Core-Biopsie werden im Vergleich zur Sextanten-Biopsie nach Hodge 31 % mehr Tumoren detektiert.¹⁶ An der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz etablierte sich die Entnahme von zumindest 10 Zylindern bei Erstbiopsien zunehmend ab den Jahren 2004/2005, in den letzten Jahren wurden Entnahmen von weniger Zylindern nur mehr in Einzelfällen durchgeführt.

Ein weiterer Einflussfaktor ist das vermehrt herangezogene Prinzip abwartender Therapiestrategien für low-risk Karzinome. Die zunehmende Etablierung der Active Surveillance als Therapieoption erfolgt seit der Jahrtausendwende.²⁶ In einer CaPSURE-Studie

5. Diskussion

von Cooperberg et al.³⁰ zeigte sich eine Zunahme des Anteils von Patienten mit AS bzw. WW (in CaPSURE werden diese Termini nicht unterschieden) von 5,3 % zu Beginn der 2000er auf 8,5 % in den Jahren 2004–2007. Ein Entzug dieser Patienten aus dem Gesamtkollektiv führt zum Entzug von jüngeren Patienten mit Niedrigrisikoprofil. Dementsprechend wären ein Anstieg an intermediate- und high-risk Tumoren und ein Wiederanstieg palpabler Tumoren, im Patientenalter und im PSA-Wert zu erwarten. Dass diese Effekte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden konnten, kann an der zeitlichen Überlappung zwischen Einführung von AS-Protokollen und der noch nicht erfolgten Restabilisierung der Patientencharakteristika auf niedrigerem Niveau hinsichtlich Patientenalter und PSA-Wert bzw. auf höherem Niveau hinsichtlich des Anteils nicht-palpabler Tumoren liegen. In den vorliegenden Daten sind in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraumes nur eine Handvoll Patienten zu verzeichnen, die nach initialer AS einer operativen radikalen Therapie zugeführt wurden. Somit könnte ein Anstieg im Operationsalter in den nächsten Jahren zu erwarten sein. Unter diesen Betrachtungen ist auch die Stagnation im Anteil nicht-palpabler Karzinome in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes von Interesse. Dass hier kein weiterer Anstieg erfolgt, ist wahrscheinlich durch einen Entzug von nicht-palpablen Tumoren durch AS bedingt.

In die Risikostadien, welche 1998 von D’Amico et al.³² vorgeschlagen wurden, fließen drei Eigenschaften ein: PSA-Wert, klinisches Stadium und Biopsie-Gleason-Score. Änderungen in diesen drei Faktoren können entsprechende Änderungen der Risikostadien nach sich ziehen. Albertsen et al.²² untersuchten mögliche Veränderungen in der pathologischen Interpretation von Prostatabiopsien. Dazu wurden Biopsie-Schnitte von 1858 Patienten, bei denen zwischen 1990 und 1992 ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, ein Jahrzehnt später (2002–2004) neu beurteilt. Insgesamt wurden 55 % der Tumoren ein höherer Gleason-Score zugeordnet, 31 % blieben unverändert und 14 % wurden downgegradet. Der mittlere Gleason-Score zeigte einen Anstieg von 5,95 auf 6,8. Entsprechend zeigte sich eine Senkung der Gleason-Score-standardisierten Mortalität um 28 % gegenüber der historischen Kontrollgruppe (Will-Rogers-Phänomen). Die Autoren schließen daraus, dass der in den vorangegangenen Jahren beobachtete Abfall an low-

5. Diskussion

grade-Karzinomen vermutlich nicht durch die vermehrte Detektion von aggressiveren Tumoren durch den PSA-Wert bedingt ist, sondern vor allem Folge einer unterschiedlichen Interpretation durch den Pathologen ist. Die Grade Inflation ist hinsichtlich der Überbehandlung von Tumoren problematisch,²³ da Tumoren ab GS=7 gemeinhin für eine AS nicht mehr in Frage kommen.¹⁶⁷ Ursache der geänderten Interpretation ist in erster Linie eine Änderung in den Empfehlungen der ISUP²⁰ (2005) zur Beurteilung des Biopsie-Gleason-Scores. Dabei werden anstatt wie bisher die zwei prädominanten Grade als erstes der häufigste Gleason-Grad und als zweites der am schlechtesten differenzierte Grad zur Berechnung des Gleason-Scores herangezogen. Weiters sprach sich die ISUP gegen die Vergabe niedriger Gleason-Scores (≤ 4) aus, da diese im Prostatektomie-Präparat meist upgegradet werden. Die Empfehlungen der ISUP stellen keine akademische Änderung eines bestehenden klar definierten Grading-Systems dar, sondern sind Folge einer sich als praktikabel erweisenden, bereits unter den Pathologen durchgesetzten Herangehensweise.²⁰ Die Modifikationen durch die ISUP hatten wenig überraschend einen Shift der Biopsie-Gleason-Scores von 3+3 zu 3+4 mit besserer Übereinstimmung der Biopsie-Gleason-Scores mit den Prostatektomie-Gleason-Scores zur Folge.²¹

In Reaktion auf diese Änderungen des Gleason-Systems zur Biopsiefindung durch die ISUP im Jahr 2005²⁰ würde man in der vorliegenden Studie eine Abnahme von low-risk Tumoren erwarten, wie sie auch durch Budäus et al.,⁵ Silberstein et al.⁴ und Røder et al.²¹⁹ beschrieben ist. Weiters würde durch die zusätzlichen Möglichkeiten alternativer Therapieverfahren für low-risk Karzinome (AS, fokale Therapieformen) ebenfalls ein Abfall im Anteil dieser Tumoren zu erwarten sein. Es zeigt sich jedoch kein eindeutiger Trend. Möglich ist, dass sich die Änderung in der Interpretation bereits vor 2004 vollzogen hat und somit die Verschiebung der Risikostadien in den Ergebnissen der Studie nicht aufscheint. Eine weitere Erklärung stellt das Vorhandensein einer gegenläufigen Tendenz zur durch die ISUP-Kriterien hervorgerufenen Abnahme der low-risk Tumoren dar. Plausibel erscheint ein anhaltender Effekt des PSA-Screenings mit bevorzugter Detektion von low-risk Erkrankungen, der die Auswirkungen der von der ISUP publizierten Änderungen überlagert. Dafür spricht, dass mit dem Abfallen der Krebsinzidenz ab dem

5. Diskussion

Jahr 2003 auch mit einem steigenden Anteil an low-risk Karzinomen zu rechnen ist, da der Abfall auf Kosten der intermediate- und high-risk Erkrankungen stattfindet. Darüber hinaus fallen bei tendenziell niedrigeren PSA-Werten wie auch durch vermehrte Detektion von low-risk Karzinomen durch die 12-Core-Biopsie vermehrt low-risk Tumoren an. Der Entzug von höher-risiko-Tumoren aus dem Studienkollektiv durch bevorzugte Wahl bestimmter Therapiealternativen in diesen Gruppen oder bevorzugte Wahl der Operation bei low-risk Karzinomen können nicht ausgeschlossen werden, erscheinen aber unwahrscheinlich. An dieser Stelle sei noch der deskriptiv beobachtete, statistisch nicht verifizierte eklatante Abfall an low-risk Karzinomen von 2011–2013 mit Zunahme der intermediate- und high-risk Erkrankungen erwähnt, dessen Ursachen wahrscheinlich im zunehmenden Einsatz von AS wie auch in der zunehmend bevorzugten Operation von high-risk Erkrankungen am Universitätsklinikum liegen. Bis vor kurzem hatte die radikale Prostatektomie als Therapieoption für das high-risk Karzinom aufgrund der hohen Raten an biochemischen Rezidiven und systemischer Progression noch einen untergeordneten Stellenwert. Diese Sichtweise hat sich jedoch im Laufe der letzten Jahre gewandelt.²⁵ Walz et al.²²⁴ konnten etwa an 4760 radikal prostatektomierten Patienten zeigen, dass Patienten mit high-risk Karzinomen keineswegs eine durchwegs schlechte Prognose haben. Abgesehen vom pathologischen Downstaging klinisch risikoreicher Karzinome wiesen Patienten mit nur einem Risikofaktor für ein high-risk Karzinom wesentlich günstigere biochemisch-rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten auf (50,3 %) auf als solche mit mehr Risikofaktoren (27,5 %). Handelt es sich bei dem beobachteten Abfall an low-risk Tumoren tatsächlich um einen sich abzeichnenden Trend, ist auffällig, dass dieser am Grazer Universitätsklinikum um 6 bis 10 Jahre verspätet zu der von amerikanischen⁴ und anderen europäischen Gruppen⁵ beschriebenen reversen Stage Migration beobachtet wird.

5.2. Pathologische Charakteristika

Ergebnisse der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie hatten 67,3 % ein Stadium pT2 und 32,3 % ein Stadium \geq pT3a. Der Anteil der organbegrenzten pT-Stadien hat über die letzten beiden Jahrzehnte von 44,2 % auf 75,7 % zugenommen. Analog dazu hat der Anteil an pT3a-Tumoren von Werten um 40 % (1997–1999) auf 14,6 % abgenommen. In allen drei Stadien zeigte sich nach monotonem Verlauf eine Stagnation in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes, für das Stadium pT3b auch ein schwacher Wiederanstieg ab dem Jahr 2003. Der Großteil der Patienten zeigte einen Gleason-Score \leq 7 (85,4 %). Für GS \leq 6 konnte ein Abfall verzeichnet werden bei gleichzeitigem Anstieg der Gruppe mit GS=7. In der Gruppe mit GS \geq 8 erfolgte der Anstieg erst ab den Jahren 2008/2009. Bei 26 % konnte der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden. Der Anteil positiver Resektionsränder hat abgenommen, wobei der Anteil ab 2003 stagnierte. In den einzelnen pathologischen Stadien zeigte sich keine Änderung der Häufigkeit positiver Resektionsränder. Bei 6,6 % lagen Lymphknotenmetastasen vor. Auch hier hat der Anteil in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes abgenommen um dann zu stagnieren.

Ergebnisse anderer Studien. Zahlreiche Studien konnten eine pathologische Stage Migration bei aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms radikal prostatektomierten Patienten seit Einführung des PSA-Wertes beobachten.

Catalona et al.³ konnten erstmals zeigen, dass PSA-Screening zu einem Anstieg im Anteil organbegrenzter Tumorstadien führt. Soh et al.²¹² (USA, 754 Patienten, 1983–1995) fanden insgesamt zwar einen Anstieg im Anteil schlechter differenzierter Tumoren (GS \geq 7), aber keinen Effekt auf das pT-Stadium durch das PSA-Screening. Das erklärt sich durch den markanten Shift der primären Detektionstechniken von 38 % TURP-detektierter Tumoren von vor 1988 auf 6 % nach 1988. Die damals geäußerten Befürchtungen, der flächendeckende Einsatz der PSA-Bestimmungen könne zu einem markanten Anstieg klinisch insignifikanter Tumoren führen, wurden durch die Beobachtung widerlegt, dass der jährliche Anteil indolenter Karzinome ($<0,5$ cm³ und kein Gleason-

5. Diskussion

Grad >3) nahezu konstant blieb. Anders als Soh et al.²¹² beobachteten Stamey et al.²¹³ (USA, 896 Patienten, 1988–1996) sehr wohl eine Zunahme im Anteil organbegrenzter Stadien von 40 % auf 75 %, dementsprechend zeigte sich auch eine Abnahme der Samenblaseninvasionen (von 18 % auf 5 %) und der positiven Resektionsränder (von 30 % auf 14 %). Jhaveri et al.²¹⁴ (USA, 731 Patienten, 1987–1997) erzielten ähnliche Ergebnisse. Die Raten extrakapsulärer Extension nahmen von 81 % auf 36 % ab. Das Jahr der Behandlung stellte sich in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor einer extrakapsulären Tumorextension heraus. Beide Gruppen stellten eine konstante Rate an Tumoren mit hohen Gleason-Graden/Gleason-Scores im Prostatektomie-Präparat fest, was darauf schließen lässt, dass es sich bei den durch PSA detektierten Tumoren um klinisch signifikante Karzinome handelt. Etwas später untersuchten Noldus et al.²²⁵ (1063 Patienten, Januar 1992 - Juni 1999) erstmals in Europa (Deutschland) das Phänomen der pathologischen Stage Migration. Ähnlich wie von den Vorgängergruppen^{213,214} bereits beschrieben zeigte sich eine Zunahme der pT2-Tumoren ab 1995 von 30 % auf 55 %. Analog dazu fiel der Anteil fortgeschrittener Tumorstadien von 65 auf 40 % ab. Der Anteil positiver Resektionsränder zeigte bis 1996 einen Abfall von 38 % auf Werte um 20 %, um in den letzten beiden Jahren wieder anzusteigen. Dieser Anstieg wird von den Autoren auf die vermehrte Anwendung nerverhaltender Operationstechniken (16 % 1992 vs. 50 % und 58 % 1998 und 1999) zurückgeführt. Moul et al.²¹⁵ (USA, 3681 Patienten, 1991–2000) berichten von einer steigenden Rate an organbegrenzten Stadien (52,8 % vs. 62,6 %) bei gleichzeitigem Abfall der Rate lymphknotenpositiver Tumoren (12,6 % vs. 4,1 %). Ung et al.²¹⁷ (USA, 1059 Patienten, 1989–2000) berichten von einem pathologischen Shift im Sinne eines Anstieges der pT2-Stadien von 62,3 % auf 84,3 % sowie einem Abfall des Anteils positiver Resektionsränder von 32,1 % auf 14,2 %. Derweesh et al.²¹⁶ (USA, 1505 Patienten, 1987–2001) untersuchten den Anteil an Tumoren mit extrakapsulärer Extension. Die ECE-Rate sank von 65,8 % auf 25,2 %. Das Jahr der Behandlung stellte sich unter Einbeziehung von Alter, PSA, cT und GS als unabhängiger Prädiktor einer extrakapsulären Tumorextension heraus (vgl. Jhaveri et al.²¹⁴). Den steigenden Anteil an Patienten mit operativem Gleason-Score ≥ 7 erklären sich die Autoren durch eine

5. Diskussion

1995 erfolgte Änderung in der Methode der pathologischen Evaluation der Prostatektomiepräparate. In der European Study of Radical Prostatectomy (ESRPE) (Europa, 1993–2005), einer multizentrischen Studie mit dem Ziel, onkologische und funktionelle Outcomes sowie Trends bei prostatektomierten Patienten zu erfassen, wurde ebenfalls eine signifikante Stage Migration festgestellt.²²⁶ Der Anteil organbegrenzter pT-Stadien hat von 30 % auf 82 % zugenommen, die Rate an positiven Resektionsrändern zeigte eine Abnahme von 38 % auf 18 %, wobei der Anteil ab 1999 annähernd gleich geblieben ist. Diese Stagnation im Anteil an positiven Resektionsrändern in den Jahren 1999/2000 führen die Autoren auf die zunehmende Standardisierung offener RP-Techniken zurück. Dong et al.²²⁷ (USA, 2264 Patienten, 1987–2005) untersuchten die zeitlichen Trends der pathologischen Stage Migration anhand des Anteils nicht-organbegrenzter Tumoren (NOCD). Der Anteil an nicht-organbegrenzten Tumoren ist von 79,3 % auf 24,7 % gefallen. Es zeigte sich, dass innerhalb des Abwärtstrends die Jahr-zu-Jahr-Rate unterschiedlich war: zu Beginn des PSA-Screenings (1987–1992) war die Rate niedrig. Von 1992 bis 1995 (flächendeckende PSA-Bestimmungen) beschleunigte sich die Abnahme an NOCD-Tumoren, während der Trend sich danach wieder verlangsamte. Daraus leiten die Autoren einen verblässenden Effekt des PSA-Screenings auf die pathologische Stage Migration ab. Silberstein et al.⁴ (USA, 6624 Patienten, 2000–2010) und Budäus et al.⁵ (Europa, 8916 Patienten, 2000–2009) berichteten begleitend zum oben bereits zitierten Abfall an low-risk Karzinomen von einem Anstieg im Anteil organüberschreitender Tumoren von 26 % auf 39 % bzw. von 19 % auf 33 %. Weiters fiel der Anteil an Patienten mit guter Prognose (organbegrenzter Tumor und GS 3+3) bei Budäus et al. drastisch von 53 % (2004) auf 17 % (2009) ab; der Anteil an Lymphknoteninvasionen zeigte nach einem anfänglichen Abfall von 5,5 % (2000) auf 1,2 % (2002) einen konsekutiven Anstieg auf 5,6 % (2009).

Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur. Der Anteil der in der vorliegenden Studie beobachteten organbegrenzten Tumoren (pT2) sowie der steigende Trend bis 2004/2005 stimmen mit den Ergebnissen überein, wie sie Noldus et al.,²²⁵ Dong et al.²²⁷

und Budäus et al.⁵ in den entsprechenden Zeiträumen beobachtet haben. Ung et al.²¹⁷ berichten hingegen von höheren Raten an pT2-Stadien vor der Jahrtausendwende, sowie von wesentlich niedrigeren Raten an extrakapsulären Extensionen und Samenblaseninvasionen. Der Anteil an Samenblaseninvasionen im letzten Jahrzehnt stimmt mit dem von Silberstein et al.⁴ im entsprechenden Zeitraum überein. Anders als Silberstein et al.⁴ und Budäus et al.,⁵ die beide einen Abfall im Anteil organbegrenzter Stadien und einen Anstieg von pT3-Tumoren nach 2000 bzw. ab 2004 verzeichneten, wurde an der Grazer Universitätsklinik kein derartiger Trend festgestellt. Vielmehr stagnierten die Raten in den letzten 10 Jahren. Der Anteil an Patienten mit pathologischem Gleason-Score ≤ 6 und ≥ 8 (40,9 % und 12,6 %) ist in der vorliegenden Studie höher als in den Studien von Silberstein et al.⁴ (30 % und 8 %) und Budäus et al.⁵ (33,9 % und 3,7 %) beobachtet. Ähnlich wie von Silberstein et al.⁴ beschrieben zeigt sich auch in der vorliegenden Studie ein Abfall von GS ≤ 6 zugunsten eines Anstiegs von GS=7 – Tumoren im Zeitraum 2004–2013. Die Raten an Tumoren mit R1-Status im entsprechenden Zeitraum sind bei Ung et al.²¹⁷ etwas niedriger, stimmen aber annähernd mit den von Djavan et al.²²⁶ berichteten Ergebnissen überein. Die Rate an Lymphknoteninvasionen ist höher als die von Gallina et al.²²⁰ beschriebene Rate von 3,5 % für Europa im Zeitraum 1988–2005 (vs. 8,2 % in der vorliegenden Studie bis 2005). Die nach 2000 beobachteten Raten stimmen in etwa mit den von Silberstein et al.⁴ und Budäus et al.⁵ beschriebenen Ergebnissen überein.

Mögliche Ursachen für die beobachteten Trends. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnisse geben Anlass zur Annahme, dass die pathologische Stage Migration seit dem Jahr 2003 weitgehend zum Stillstand gekommen ist, wobei sich für die letzten 3 bis 5 Jahre eine Shiftumkehr anzudeuten scheint. Analog zum Verlauf der klinischen Charakteristika (cT-Stadium, Risikogruppen) zeigt sich ab 2003 eine Stagnation im Anteil organbegrenzter Tumoren. Die Gründe für die bis dahin gemachten Beobachtungen im Sinne eines Shifts zu günstigeren Stadien liegen – analog zu den oben bereits diskutierten Ursachen der Migration klinischer Stadien – in erster Linie in der Einführung des PSA-Wertes zu Früherkennungszwecken wie auch in der Optimierung

5. Diskussion

der Biopsietechnik. Die darauf folgende Stagnation bzw. zuletzt die Shiftumkehr erklären sich aus der Einführung der Active Surveillance für low-risk Tumoren wie auch der zunehmenden Bedeutung der Operation für high-risk Tumoren.

Der Anstieg der prozentuellen Anteile an Tumoren mit $GS \geq 7$ in den vergangenen 10 Jahren bei gleichzeitigem Abfall der Karzinome mit $GS \leq 6$ überrascht angesichts der Stagnation der klinischen und pathologischen Stadien im selben Zeitraum. Budäus et al.⁵ berichten ebenfalls von einem Abfall von $GS=3+3$ -Tumoren, der parallel zu einem Abfall von low-risk Karzinomen und organbegrenzten Erkrankungen erfolgt. In der vorliegenden Studie korreliert der Abfall an $GS \leq 6$ -Tumoren mit dem nicht-signifikanten Abfall an low-risk Karzinomen in den Jahren 2011–2013, was mit der bevorzugten Operation von intermediate- und high-risk Tumoren bzw. einem Entzug von low-risk Patienten aus dem Kollektiv vereinbar ist.

Positive Resektionsränder stellen einen Risikofaktor eines biochemischen Rezidivs dar und sind von prognostischer Bedeutung für die karzinomspezifische Mortalität.²²⁸ Höhere Tumorstadien sind wenig überraschend mit höheren Raten an positiven Resektionsrändern assoziiert. Damit erklärt sich der Abfall im Anteil positiver Resektionsränder in den ersten zehn Jahren aus dem zeitgleichen Anstieg der pT2-Tumoren. In den letzten zehn Jahren stagnieren beide Faktoren. Gettman et al.,²²⁹ die die Einflüsse operationstechnischer Faktoren auf die Resektionsränder diskutiert haben, sind zum Schluss gekommen, dass bei erfahrenem chirurgischen Personal nichttechnische Variablen wie Tumorbiologie und Patientenselektion eine überwiegende Rolle spielen. Diesen Ergebnissen entsprechend zeigt sich in der vorliegenden Studie keine Änderung im Anteil positiver Resektionsränder bezogen auf die einzelnen Tumorstadien. Damit scheinen Fortschritte in der Operationstechnik und Einflüsse von Seiten des Chirurgs oder der Chirurgin im beobachteten Trend von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Heidenreich et al.²³⁰ konnten an 103 Patienten zeigen, dass bei Durchführung einer extendierten Lymphadenektomie eine hohe Rate an außerhalb der bei der regionären Lymphadenektomie erfassten Metastasen auftritt. Briganti et al.²¹⁰ entwickelten ein Nomogramm, das über den PSA-Wert, den Biopsie-Gleason-Score, das klinische Stadium

und die Anzahl der entnommenen Lymphknoten eine Risikoeinschätzung für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen erlaubt. Basierend auf diesem Modell besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Lymphknoteninvasion und der Zahl der entnommenen Lymphknoten. Die Durchführung extendierter Lymphadenektomien ist somit nur bei Patienten sinnvoll, die ein entsprechendes Risikoprofil aufweisen.¹² Da diese optimiertere Vorgangsweise an der Grazer Universitätsklinik für Urologie ab 2008 zunehmend übernommen wurde, würde man in den darauffolgenden Jahren einen Anstieg an Lymphknotenbeteiligungen erwarten. Im Gegenteil liegen die Raten in den Folgejahren jedoch stets unter dem im Jahr 2008 beobachteten Niveau.

5.3. Klinische Implikationen und Fragestellungen

Eine wesentliche Problematik der Stage Migration liegt ungeachtet der zahlreichen Vorteile der Früherkennung in der vermehrten Detektion klinisch insignifikanter Tumoren, welche einer Überbehandlung anheimfallen. Es wurden bereits Anstrengungen unternommen, um dies zu unterbinden. In der prospektiven PRIAS-Studie¹⁶⁵ stellt sich die AS als plausibler Therapieansatz zur Vermeidung einer Übertherapie dar, die Studie erlaubt aber keine längerfristigen Aussagen. Die prospektive, randomisierte PIVOT-Studie¹⁶² (radikale Prostatektomie versus Observation) berichtet nach 12-jährigem Follow-Up von keinem wesentlichen Unterschied (<3 Prozentpunkte) hinsichtlich Gesamtmortalität und karzinomspezifischer Mortalität. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie spiegeln eine genauere Patientenselektion für eine operative Therapie in den vergangenen 10 Jahren wider, erlauben aber keine Rückschlüsse auf eine Über- oder Unterbehandlung. Die Frage, ob durch den Einsatz des PSA-Wertes vermehrt insignifikante Tumoren detektiert werden, kann ebenfalls nicht beantwortet werden. Soh et al.²¹² und Stamey et al.²¹³ haben jedoch keinen Anstieg im Anteil insignifikanter Karzinome beobachtet.

Darüber hinaus ist von Interesse, ob sich durch die Früherkennung der Tumoren ein tatsächlicher Überlebensvorteil ergibt. Welch et al.²³¹ haben die 5-Jahres-Überlebensraten der häufigsten soliden Tumoren im Zeitraum 1950–1995 mit den Mor-

5. Diskussion

talitätsraten anhand der Daten aus dem Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program verglichen. Während die 5-Jahres-Überlebensraten beim Prostatakarzinom in dieser Zeit um 50 % angestiegen sind (von 43 auf 93 %), zeigte sich wider Erwarten ein Anstieg in den Mortalitätsraten um 10 %. Die Verbesserung der Überlebensrate zu Beginn der PSA-Ära war somit primär auf die frühere Erkennung der Tumoren infolge besserer diagnostischer Möglichkeiten zurückzuführen. In Österreich betrug die altersstandardisierten Mortalitätsraten bis zum Jahr 2001 um 20 (19,2 – 24,3), danach fällt die Prostatakarzinommortalität aber auf 14,3 im Jahr 2011 ab.⁵⁰ Damit scheint sich ein Benefit für den Patienten zu bestätigen. Einige randomisierte prospektive Studien haben den Einfluss von PSA-Früherkennungsmaßnahmen auf die Mortalität untersucht. Die beiden Screening-Studien ERSPC und PLCO-Trial kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen: Während sich in der ERSPC nach 11-jährigem Follow-up eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität zeigt (relative Risikoreduktion = 21 %),¹⁰⁰ konnte in der PLCO-Studie kein Effekt auf die Mortalität gefunden werden.¹⁰² Bill-Axelsson et al.¹⁶¹ haben WW mit der RP verglichen, wobei die Rekrutierung der Studienteilnehmer in der Prä-PSA-Ära stattfand. Nach 23,2-jährigem Follow-up berichten die Autoren von einer signifikanten Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität wie auch der Gesamtmortalität und des Metastasenrisikos in der Gruppe der radikal prostatektomierten Patienten. Demgegenüber konnte im PIVOT-Trial,¹⁶² welches bereits in der PSA-Ära startete, nach einem kürzeren, 12-jährigen Follow-up kein Effekt der Intervention auf die Mortalität beobachtet werden. Möglicherweise zeigt sich ein Vorteil der Operation erst nach längerem Follow-up.

Da eine eindeutige Ursachenfindung für die beobachteten Trends in der vorliegenden Studie nicht möglich ist, sind zur genaueren Klärung der Gründe für das Verhalten der klinischen und pathologischen Charakteristika weitere Studien nötig, die auch alternative Therapiekonzepte berücksichtigen. Eine eindeutige Klärung ist insofern von Bedeutung, als Anpassungen diagnostischer oder therapeutischer Natur nur bei genauer Kenntnis der Ursachen für die beobachteten Trends möglich sind.

5.4. Limitationen der Studie

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch einige Punkte limitiert:

1. Da es sich um ein retrospektives Design handelt, wohnen der Studie sämtliche diesem Ansatz inhärente Bias inne. Insbesondere sind durch den langen Zeitraum und die Übertragung der Daten in die Datenbank durch zahlreiche unterschiedliche Mitarbeiter Unstimmigkeiten in der Datenerfassung nicht ausgeschlossen.
2. Da die Daten nur aus einer Klinik stammen, spiegeln sie nicht hinreichend die Situation in anderen Regionen Österreichs wider.
3. Es wurden nur jene Patienten inkludiert, die einer RP zugeführt wurden. Patienten, die sich letztendlich für eine Therapiealternative zur Operation entschieden haben, wurden nicht berücksichtigt. Eine bevorzugte Wahl alternativer Therapien durch bestimmte Alters- oder Risikogruppen kann somit nicht ausgeschlossen werden.
4. Es liegen keine exakten Daten zur Etablierung des PSA-Wertes in der Steiermark und Umgebung vor.

6. Conclusio

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich aufgrund des anhaltenden Effekts des PSA-Screenings ein Abfall des mittleren Patientenalters und des mittleren PSA-Wertes ergibt. Der bevorzugte Einsatz von AS-Protokollen sowie die zunehmende Bedeutung der RP in high-risk Karzinomen führten zur Stagnation der klinischen und pathologischen Charakteristika (cT, Risikostadien, pT, R, N) in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes. Die Einführung der neuen Gleason-Scoring-Kriterien durch die ISUP im Jahr 2005 hat zu keiner signifikanten Änderung im Anteil an low- oder intermediate-risk Tumoren geführt. Mit einer zeitlichen Verzögerung zu anderen Studien kann auch am Grazer Universitätsklinikum eine Umkehr des Shifts in Richtung intermediate- und high-risk Tumoren ab 2010 vermutet werden.

Tabellenverzeichnis

2.1. Klinisches und pathologisches Staging gemäß AJCC Cancer Staging Manual, 7. Edition, 2010	22
2.2. Prostatakarzinomrisiko in Abhängigkeit vom Serum-PSA-Wert	34
4.1. Klinische Charakteristika der Studienpopulation (n=2383)	59
4.2. Pathologische Charakteristika der Studienpopulation (n=2383)	61
A.1. Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Tests	113
A.2. Klinische Charakteristika der Patienten (1993–2013)	114
A.3. Pathologische Charakteristika der Patienten (1993–2013)	115

Abbildungsverzeichnis

2.1. Schematische Anatomie von Prostata, Blase, Urethra und Sphinkter im medianen Sagittalschnitt	9
4.1. Anzahl der RPs pro Jahr (n=2383)	61
4.2. Altersentwicklung (1993–2013)	62
4.3. Anteil an Patienten in Altersklassen (n=2382)	63
4.4. Entwicklung des PSA-Wertes (1993–2013)	65
4.5. Anteil an Patienten mit auffälliger DRU (n=2263)	66
4.6. Anteil an Patienten an den D’Amico Risikogruppen (n=1089)	67
4.7. Anteil an Patienten an den pT-Stadien (n=2379)	68
4.8. Anteil an Patienten an Gleason-Scores (n=1559)	69
4.9. Anteil an Patienten nach Resektionsrandstatus (R1) (n=2375) und Lymphknotenstatus (N1) (n=2352)	71
4.10. Anteil positiver Resektionsränder in den einzelnen pT-Stadien	71

Literaturverzeichnis

1. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol*. Jan 2008;179(1):28–33. doi:10.1016/j.juro.2007.08.125.
2. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. Jun 1985;312(25):1604–1608. doi:10.1056/NEJM198506203122504.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening [Abstract]. *JAMA*. Aug 1993;270(8):948–954.
4. Silberstein JL, Vickers AJ, Power NE, Fine SW, Scardino PT, Eastham JA, et al. Reverse stage shift at a tertiary care center: escalating risk in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. Nov 2011;117(21):4855–4860. doi:10.1002/cncr.26132.
5. Budäus L, Spethmann J, Isbarn H, Schmitges J, Beesch L, Haese A, et al. Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU Int*. Okt 2011;108(8):1256–1261. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09982.x.
6. Hilton WM, Padalecki SS, Ankerst DP, Leach RJ, Thompson IM. Temporal changes in the clinical approach to diagnosing prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Dez 2012;2012(45):162–168. doi:10.1093/jncimonographs/lgs038.
7. 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. *J Urol*. Dez 1994;152(6 Pt 1):2037–2042.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. Mai 1997;277(18):1452–1455.
9. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HA Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol*. März 2001;165(3):757–760.

10. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med*. Mai 2004;350(22):2239–2246.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebs-hilfe, AWMF). Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Quali-tät S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Sta-dien des Prostatakarzinoms, Langversion 2.2, [2014] AWMF Registernum-mer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zu-griff am: 05.10.2014);.
12. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2014.
13. 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*. Aug 1993;270(7):860–864.
14. Luboldt HJ, Schindler JF, Rübben H. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer. *EAU-EBU Update Series*. 2007;5(1):38–48.
15. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus di-rected ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. Jul 1989;142(1):71–74.
16. 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 sys-tematic review. *J Urol*. Mai 2006;175(5):1605–1612.
17. Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep*. März 1966;50(3):129–136.
18. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. Jan 1974;111(1):58–64.
19. Gleason DF. Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannbaum M, editor. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea & Fei-biger; 1977. p. 171–198.
20. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Commit-tee. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Sept 2005;29(9):1228–1242.

21. Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histo-pathology*. Mai 2009;24(5):661–666.
22. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst*. Sept 2005;97(17):1248–1253.
23. Thompson IM, Canby-Hagino E, Lucia MS. Stage migration and grade inflation in prostate cancer: Will Rogers meets Garrison Keillor. *J Natl Cancer Inst*. Sept 2005;97(17):1236–1237.
24. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128:492–497.
25. Chung BH. The role of radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Prostate Int*. 2013;1(3):95–101. doi:10.12954/PI.13018.
26. Dall’Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. Apr 2008;112(8):1650–1659. doi:10.1002/cncr.23373.
27. Baumunk D, Reunkoff R, Kushner J, Baumunk A, Kempkensteffen C, Steiner U, et al. Interdisciplinary decision making in prostate cancer therapy - 5-years’ time trends at the Interdisciplinary Prostate Cancer Center (IPC) of the Charité Berlin. *BMC Med Inform Decis Mak*. Aug 2013;13:83. doi:10.1186/1472-6947-13-83.
28. Tefekli A, Tunc M. Future prospects in the diagnosis and management of localized prostate cancer. *ScientificWorldJournal*. Sept 2013;2013:34726. doi:10.1155/2013/347263.
29. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. Apr 2005;41(6):908–921.
30. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. März 2010;28(7):1117–1123. doi:10.1200/JCO.2009.26.0133.
31. Augustin H, Auprich M, Stummvoll P, Lipsky K, Pummer K, Petritsch P. Shift of tumor features in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy since the beginning of the PSA era. *Wien Klin Wochenschr*. Jun 2006;118(11-12):348–354.
32. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. Sept 1998;280(11):969–974. doi:10.1001/jama.280.11.969.

33. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol.* Feb 2010;57(2):179–192. Fig. 2 - Midline sagittal section of prostate, bladder, urethra and striated sphincter: (b) schematic, S. 181.
34. Maurer H. Becken, Pelvis, Beckenhöhle, Cavitas pelvis. In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editors. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. Berlin: De Gruyter; 2009. p. 1027–1097.
35. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35–49.
36. Raychaudhuri B, Cahill D. Pelvic fasciae in urology. *Ann R Coll Surg Engl.* Nov 2008;90(8):633–637.
37. Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
38. Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology.* Dez 2011;78(6):1224–1228.
39. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* Aug 1988;12(8):619–633.
40. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology.* Jan 2012;60(1):142–152. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04004.x.
41. Bostwick DG, Montironi R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch.* Jan 1997;430(1):1–16.
42. Rieger L, Kämmerer U, Singer D. Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 564–593.
43. Mersdorf A, Kramer W, Jonas D. Anatomie und Physiologie. In: Hautmann R, editor. *Urologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 13–25.
44. Lawrence MG, Lai J, Clements JA. Kallikreins on steroids: structure, function, and hormonal regulation of prostate-specific antigen and the extended kallikrein locus. *Endocr Rev.* Aug 2010;31(4):407–446.
45. Anklesaria JH, Jagtap DD, Pathak BR, Kadam KM, Joseph S, Mahale SD. Prostate secretory protein of 94 amino acids (PSP94) binds to prostatic acid phosphatase (PAP) in human seminal plasma. *PLoS One.* März 2013;8(3):e58631. doi:10.1371/journal.pone.0058631.
46. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. *Neuron.* Okt 2008;60(1):111–122. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.024.

47. Lin MF, Clinton GM. Human prostatic acid phosphatase has phosphotyrosyl protein phosphatase activity. *Biochem J.* Apr 1986;235(2):351–357.
48. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* Jun 2012;61(6):1079–1092. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.054.
49. Prostata (C61) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 [Internet]. Wien: Statistik Austria; [Stand 31.10.2013; zugegriffen am 28.07.2014]. Verfügbar auf: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/021791.html.
50. Prostata (C61) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 [Internet]. Wien: Statistik Austria; [Stand 31.10.2013; zugegriffen am 28.07.2014]. Verfügbar auf: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/021792.html.
51. Graefen M. Prostatakarcinom. In: Hautmann R, editor. *Urologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 431–441.
52. Nakagawa H, Akamatsu S, Takata R, Takahashi A, Kubo M, Nakamura Y. Prostate cancer genomics, biology, and risk assessment through genome-wide association studies. *Cancer Sci.* Apr 2012;103(4):607–613. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02193.x.
53. Waters KM, Le Marchand L, Kolonel LN, Monroe KR, Stram DO, Henderson BE, et al. Generalizability of associations from prostate cancer genome-wide association studies in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Apr 2009;18(4):1285–1289. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1142.
54. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* Jun 2003;91(9):789–794. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04232.x.
55. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ.* Okt 1998;159(7):807–813.
56. Alberti C. Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Jan 2010;14(1):31–41.
57. Simard J, Dumont M, Labuda D, Sinnott D, Meloche C, El-Alfy M, et al. Prostate cancer susceptibility genes: lessons learned and challenges posed. *Endocr Relat Cancer.* Jun 2003;10(2):225–259.
58. Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet.* Apr 2004;13(Review Issue 1):R103–121. doi:10.1093/hmg/ddh072.

59. Li J, Mercer E, Gou X, Lu YJ. Ethnic disparities of prostate cancer predisposition: genetic polymorphisms in androgen-related genes. *Am J Cancer Res.* Apr 2013;3(2):127–151.
60. Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int.* Mai 2011;107(9):1348–1360. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09897.x.
61. Itsiopoulos C, Hodge A, Kaimakamis M. Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res.* Feb 2009;53(2):227–239. doi:10.1002/mnfr.200800207.
62. Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res.* Jan 2008;52(1):114–130.
63. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis [Abstract]. *Cancer Causes Control.* Okt 2006;17(8):989–1003.
64. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* Jun 2011;305(24):2548–2555. doi:10.1001/jama.2011.879.
65. Zu K, Giovannucci E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence [Abstract]. *Cancer Causes Control.* Dez 2009;20(10):1799–1810. doi:10.1007/s10552-009-9387-y.
66. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [Abstract]. *Br J Cancer.* Feb 2013;108(3):708–714. doi:10.1038/bjc.2012.520.
67. Nilsen TIL, Romundstad PR, Vatten LJ. Recreational physical activity and risk of prostate cancer: A prospective population-based study in Norway (the HUNT study). *Int J Cancer.* Dez 2006;119(12):2943–2947.
68. Davies NJ, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer.* Nov 2011;105 Suppl 1:S52–S73. doi:10.1038/bjc.2011.423.
69. Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ. Androgen and prostate cancer: is the hypothesis dead? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Okt 2008;17(10):2525–2530. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0448.
70. Ho SM, Lee MT, Lam HM, Leung YK. Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sept 2011;40(3):591–614. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.002.

71. Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* Feb 2009;1155:174–186. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04360.x.
72. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol.* Apr 2009;55(4):864–873. doi:10.1016/j.eururo.2008.11.011.
73. Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol.* Feb 2013;20(2):150–160. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03101.x.
74. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* Mai 2006;11:1388–1413.
75. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008;23(1):1–37.
76. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology.* Jan 2012;60(1):87–117. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x.
77. Epstein JI, Algaba R, Allsbrook WC Jr, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, et al. Tumours of the prostate: Acinar adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs.* Lyon: IARC Press; 2004. p. 162–192.
78. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, Gopalan A, Scardino PT, Reuter VE, et al. Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* Feb 2008;32(2):229–235. doi:10.1097/PAS.0b013e31812f7b27.
79. Bonkhoff H, Remberger K. Diagnostische Kriterien des Prostatakarzinoms. *Pathologie.* Jan 1998;19(1):21–32.
80. Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU Int.* Nov 2008;102(10):1369–1374. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08074.x.
81. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer.* Jul 1992;70 Suppl 1:235–253.
82. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J Clin Pathol.* Jan 2007;60(1):35–42. doi:10.1136/jcp.2005.036442.
83. Kristiansen G. Diagnostische Histopathologie des Prostatakarzinoms. *Urologe A.* Jul 2013;52(7):933–941. doi:10.1007/s00120-013-3222-5.

84. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. Aug 1999;23(8):918–924.
85. Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch*. Jan 2009;454(1):1–16. doi:10.1007/s00428-008-0707-5.
86. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU Int*. Nov 2011;108(9):1394–1399. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.010413.x.
87. Clouston D, Bolton D. In situ and intraductal epithelial proliferations of prostate: definitions and treatment implications. Part 1: Prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int*. Apr 2012;109 Suppl 3:22–26. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11040.x.
88. Datta K, Muders M, Zhang H, Tindall DJ. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future Oncol*. Mai 2010;6(5):823–836. doi:10.2217/fon.10.33.
89. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. Mai 2000;31(5):578–583.
90. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. März 2004;17(3):292–306.
91. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. Feb 2010;183(2):433–440. doi:10.1016/j.juro.2009.10.046.
92. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. Jun 2010;17(6):1471–1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4.
93. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III, editors. *AJCC cancer staging manual, 7th edition*. New York: Springer; 2010.
94. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol*. Jan 2004;45(1):36–41.
95. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. Sept 2003;98(6):1169–1178.
96. Bonkhoff H. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe*. Nov 2005;26(6):433–443. doi:10.1007/s00292-005-0792-z.

97. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol*. Okt 2011;18(5):5875–5883.
98. Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med*. Jul 2013;33(4):233–241. doi:10.3343/alm.2013.33.4.233.
99. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 2013;1:CD004720. Abstract.
100. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. März 2012;366(11):981–990. doi:10.1056/NEJMoa1113135.
101. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. März 2009;360(13):1310–1319. doi:10.1056/NEJMoa0810696.
102. Andriole GL. Update of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Recent Results Cancer Res*. 2014;202:53–57.
103. Smeenge M, de la Rosette J, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. Jul 2012;22(4):297–302. doi:10.1097/MOU.0b013e3283548154.
104. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*. Jun 2009;10(3):244–251. doi:10.3348/kjr.2009.10.3.244.
105. Good DW, Stewart GD, Hammer S, Scanlan P, Shu W, Phipps S, et al. Elasticity as a biomarker for prostate cancer: a systematic review. *BJU Int*. Apr 2014;113(4):523–534. doi:10.1111/bju.12236.
106. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, de la Rosette J, Wijkstra H. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol*. Okt 2011;29(5):581–587. doi:10.1007/s00345-011-0747-3.
107. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. Feb 2008;101(3):293–298. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x.
108. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. Jan 2013;23(1):43–50. doi:10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee.

109. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* Apr 2012;22(4):746–757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y.
110. Velonas VM, Woo HH, Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci.* Mai 2013;14(6):11034–11060. doi:10.3390/ijms140611034.
111. Penzkofer T, Tempny-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities - a radiologist's perspective. *NMR Biomed.* Jan 2014;27(1):3–15. doi:10.1002/nbm.3002.
112. Li B, Du Y, Yang H, Huang Y, Meng J, Xiao D. Magnetic resonance imaging for prostate cancer clinical application. *Chin J Cancer Res.* Apr 2013;25(2):240–249. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.06.
113. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol.* 2009;2009:818065. doi:10.1155/2009/818065.
114. 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.* Apr 2013;3(2):100–112. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2013.03.03.
115. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology.* Okt 2011;261(1):46–66. doi:10.1148/radiol.11091822.
116. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol.* Jun 2012;198(6):1277–1288. doi:10.2214/AJR.12.8510.
117. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Zamecnik P, Schlemmer HP, Scherr MK. Diffusion-weighted MRI of the prostate. *Radiologe.* März 2011;51(3):205–214. doi:10.1007/s00117-010-2061-2.
118. Outwater EK, Montilla-Soler JL. Imaging of prostate carcinoma. *Cancer Control.* Jul 2013;20(3):161–176.
119. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. *Int J Urol.* Jan 2014;21(1):12–23. doi:10.1111/iju.12250.
120. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, van der Kwast TH, Schröder FH. Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. *Prostate.* Feb 2007;67(2):154–161.

121. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. Dez 2007;70(6):1117–1120.
122. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL. *Urology*. Okt 2005;66(4):803–807.
123. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. März-Apr 2003;16(2):95–101.
124. Lawrence MG, Lai J, Clements JA. Kallikreins on steroids: structure, function, and hormonal regulation of prostate-specific antigen and the extended kallikrein locus. *Endocr Rev*. Aug 2010;31(4):407–446. doi:10.1210/er.2009-0034.
125. Ward AM, Catto JW, Hamdy FC. Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem*. Nov 2001;38(Pt 6):633–651.
126. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. Jan 2003;21(2):383–391.
127. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology*. Nov 2003;62(Suppl 5A):27–33.
128. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. Aug 1995;154(2):407–413.
129. Adhyam M, Gupta AK. A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian J Surg Oncol*. Jun 2012;3(2):120–129. doi:10.1007/s13193-012-0142-6.
130. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration [Abstract]. *Urol Clin North Am*. Mai 1997;24(2):283–291.
131. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, et al. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*. Aug 1996;48(2):234–239.
132. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. Okt 2010;51(10):704–708. doi:10.4111/kju.2010.51.10.704.
133. Chang SL, Harshman LC, Presti JC Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol*. Sept 2010;28(25):3951–3957. doi:10.1200/JCO.2009.27.9406.

134. Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, et al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem.* Jan 2000;46(1):55–62.
135. Luboldt HJ, Swoboda A, Börgermann C, Fornara P, Rübber H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie.* Feb 2001;24(1):33–37.
136. Djavan B, Zlotta AR, Byttebier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol.* Aug 1998;160(2):411–418.
137. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol.* Feb 2007;177(2):505–509.
138. Radwan MH, Yan Y, Luly JR, Figenshau RS, Brandes SB, Bhayani SB, et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology.* Jun 2007;69(6):1121–1127.
139. Brassell SA, Kao TC, Sun L, Moul JW. Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer. *Urology.* Dez 2005;66(6):1229–1233.
140. Vickers AJ, Brewster SF. PSA velocity and doubling time in diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Br J Med Surg Urol.* Jul 2012;5(4):162–168. doi:10.1016/j.bjmsu.2011.08.006.
141. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol.* März 2009;55(3):563–574. doi:10.1016/j.eururo.2008.11.040.
142. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol.* Jun 2013;63(3):986–994. doi:10.1016/j.eururo.2013.01.011.
143. Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* Mai 2009;19(3):227–231. doi:10.1097/MOU.0b013e328329a2d0.
144. Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels <3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol.* Mai 2008;53(5):901–908. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.048.

145. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol*. Jan 2003;169(1):12–19.
146. Romics I. The technique of ultrasound guided prostate biopsy. *World J Urol*. Nov 2004;22(5):353–356. doi:10.1007/s00345-004-0420-1.
147. Maccagnano C, Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Angiolilli D, Montorsi F, et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: which is the most effective technique? *Urol Int*. 2011;87(1):1–13. doi:10.1159/000327827.
148. Djavan B, Margreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. *World J Urol*. März 2007;25(1):11–17. doi:10.1007/s00345-007-0151-1.
149. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013;8(2):e57480. doi:10.1371/journal.pone.0057480.
150. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitanio U, Saccà A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int*. 2012;89(2):126–135. doi:10.1159/000339521.
151. Verhagen PC, Tilanus MG, de Weger RA, van Moorselaar RJ, van den Tweel JG, Boon TA. Prognostic factors in localised prostate cancer with emphasis on the application of molecular techniques. *Eur Urol*. Apr 2002;41(4):363–371. doi:10.1016/S0302-2838(02)00048-9.
152. Altwein JE, Luboldt HJ. Prognostic factors for carcinoma of the prostate. *Urol Int*. 1999;63(1):62–71.
153. Albiges-Sauvin L, Lévy A, Massard C, Fizazi K. Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer de la prostate. *Bull Cancer*. Apr 2009;96(4):439–449. doi:10.1684/bdc.2009.0846.
154. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*. Jan 2013;111(1):22–29. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
155. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. Mai 1999;17(5):1499–1507.
156. Marciscano AE, Hardee ME, Sanfilippo N. Management of high-risk localized prostate cancer. *Adv Urol*. 2012;2012:641689. doi:10.1155/2012/641689.
157. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D’Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. Feb 2010;8(2):162–200.

158. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol.* Jun 2009;55(6):1321–1330. doi:10.1016/j.eururo.2009.02.028.
159. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* März 2008;148(6):435–448.
160. Stöckle M, Bussar-Maatz R. Localised prostate cancer: the PREFERE trial. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2012;106(5):333–335. doi:10.1016/j.zefq.2012.05.004.
161. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* März 2014;370(10):932–942. doi:10.1056/NEJMoa1311593.
162. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* Jul 2012;367(3):203–213. doi:10.1056/NEJMoa1113162.
163. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* Feb 1994;271(5):368–374.
164. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* Nov 2004;101(9):2001–2005. doi:10.1002/cncr.20586.
165. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* Apr 2013;63(4):597–603. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.005.
166. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* Jan 2011;29(2):228–234. doi:10.1200/JCO.2010.31.4252.
167. Dall’Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* Dez 2012;62(6):976–983. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.072.
168. Gillitzer R, Thüroff JW. Technical advances in radical retropubic prostatectomy techniques for avoiding complications. Part I: apical dissection. *BJU Int.* Jul 2003;92(2):172–177.
169. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini’s plexus during radical retropubic surgery. *J Urol.* Feb 1979;121(2):198–200.

170. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983;4(5):473–485.
171. Weldon VE. Technique of modern radical perineal prostatectomy. *Urology*. Okt 2002;60(4):689–694.
172. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy—critical analysis of the results. *Eur Urol*. Apr 2006;49(4):612–624.
173. Levinson AW, Su LM. Laparoscopic radical prostatectomy: current techniques. *Curr Opin Urol*. März 2007;17(2):98–103.
174. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. März 2001;87(4):408–410.
175. Jacobs EF, Boris R, Masterson TA. Advances in robotic-assisted radical prostatectomy over time. *Prostate Cancer*;2013:902686.
176. Sandoval Salinas C, González Rangel AL, Cataño Cataño JG, Fuentes Pachón JC, Castillo Londoño JS. Efficacy of robotic-assisted prostatectomy in localized prostate cancer: a systematic review of clinical trials. *Adv Urol*. 2013;2013:105651. doi:10.1155/2013/105651.
177. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. Mai 2009;55(5):1037–1063. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.036.
178. Cornu JN, Phé V, Fournier G, Delmas V, Sèbe P. Laparoscopic radical prostatectomy: current techniques. *Surg Radiol Anat*. Aug 2010;32(7):663–667. doi:10.1007/s00276-010-0668-7.
179. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. Early penile rehabilitation following radical prostatectomy: Cleveland clinic experience. *Int J Impot Res*. März-Apr 2008;20(2):121–126. doi:10.1038/sj.ijir.3901573.
180. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. Nov 2005;66(5 Suppl):83–94. doi:10.1016/j.eururo.2011.01.032.
181. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. Mai 2011;59(5):702–707. doi:10.1016/j.eururo.2011.01.032.

182. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, Schatloff O, Briganti A, Van der Poel H, et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol.* März 2012;61(3):541–548. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.042.
183. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update [303–313]. *Eur Urol.* Feb 2014;65(2):S0302–2838(13)00796–3. doi:10.1016/j.eururo.2013.07.039.
184. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int.* Jul 2010;106(1):37–43. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x.
185. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* Jun 2009;55(6):1251–1265. doi:10.1016/j.eururo.2009.03.012.
186. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* März 2012;61(3):480–487. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044.
187. Schwarz R. Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Urologe A.* Sept 2003;42(9):1212–1220. doi:10.1007/s00120-003-0428-y.
188. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Aug 2002;53(5):1097–1105.
189. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jan 2008;70(1):67–74.
190. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* Jan 2012;61(1):112–127. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.027.
191. Cho LC, Timmerman R, Kavanagh B. Hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer.* 2013;2013:103547. doi:10.1155/2013/103547.

192. Efsthathiou JA, Gray PJ, Zietman AL. Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies. *Br J Cancer*. Apr 2013;108(6):1225–1230. doi:10.1038/bjc.2013.100.
193. Morikawa LK, Roach M 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mai 2011;80(1):6–16. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.074.
194. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. Jul 2002;360(9327):103–108.
195. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol*. Jun 2008;53(6):1172–1179. doi:10.1016/j.eururo.2007.12.030.
196. Wojcieszek P, Białas B. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *J Contemp Brachytherapy*. Jun 2012;4(2):116–120. doi:10.5114/jcb.2012.29370.
197. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res*. Sept 2013;54(5):781–788. doi:10.1093/jrr/rrt027.
198. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. Jun 2013;107(3):325–332. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.002.
199. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. Feb 2005;74(2):137–148.
200. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. Jan-Feb 2012;11(1):6–19. doi:10.1016/j.brachy.2011.07.005.
201. Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. *Can Urol Assoc J*. Nov 2013;7(11-12):463–470. doi:10.5489/cuaj.1482.
202. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with

- low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* Feb 2012;109 Suppl 1:22–29. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x.
203. Mitin T, Blute M, Lee R, Efstathiou J. Management of lymph node-positive prostate cancer: the role of surgery and radiation therapy. *Oncology (Williston Park)*. Jul 2013;27(7):647–655.
204. Punnen S, Cooperberg MR, D’Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* Dez 2013;64(6):905–915. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.025.
205. Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH, Engelmann UH. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urologe A.* März 2008;47(3):270–283. doi:10.1007/s00120-008-1636-2.
206. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* Jan 2012;61(1):11–25. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.026.
207. Xtandi [Internet]. London: European Medicines Agency; [Stand Jun 2013; zugegriffen am 25.10.2014]. Verfügbar auf: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
208. Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, Higano C, Mulders PS, Parker C, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol.* Feb;65(2):289–299. doi:10.1016/j.eururo.2013.08.008.
209. Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1975;59:111–117.
210. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* Jun 2006;49(6):1019–1026. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.043.
211. True LD. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American society of clinical pathologists. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(5):572–579.
212. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol.* Jun 1997;157(6):2212–2218.

213. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sözen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retro-pubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol.* Dez 1998;160(6 Pt 2):2412–2417.
214. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol.* Okt 1999;17(10):3167–3172.
215. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Lance R, et al. Epidemiology of radical prostatectomy for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen: an overview of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research national database. *Surgery.* Aug 2002;132(2):213–219.
216. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* Jul-Aug 2004;22(4):300–306.
217. Ung JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA, D’Amico AV. Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology.* Sept 2002;60(3):458–463.
218. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* Dez 2003;170(6 Pt 2):S21–25.
219. Røder MA, Brasso K, Christensen IJ, Johansen J, Langkilde NC, Hvarness H, et al. Changes in preoperative characteristics in patients undergoing radical prostatectomy—a 16-year nationwide analysis. *Acta Oncol.* März 2014;53(3):361–367. doi:10.3109/0284186X.2013.819998.
220. Gallina A, Chun FK, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int.* Jun 2008;101(12):1513–1518. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07519.x.
221. Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelsson A, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol.* Aug 2012;62(2):204–209. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.024.
222. Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de Koning H, et al. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer.* Nov 2010;46(17):3102–3108. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.034.

223. Vutuc C, Waldhör T, Madersbacher S, Micksche M, Haidinger G. Prostate cancer in Austria: impact of prostate-specific antigen test on incidence and mortality. *Eur J Cancer Prev.* Okt 2001;10(5):425–428.
224. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* März 2011;107(5):765–770. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x.
225. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* Jul 2000;38(1):74–78.
226. Djavan B, Ravery V, Rocco B, Zlotta A, Brausi M, Margreiter M, et al. European Study of Radical Prostatectomy: time trends in Europe, 1993-2005. *BJU Int.* Jul 2007;100(Suppl 2):22–25.
227. Dong F, Reuther AM, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Kupelian PA, Klein EA. Pathologic stage migration has slowed in the late PSA era. *Urology.* Nov 2007;70(5):839–842.
228. Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol.* Jun 2010;183(6):2213–2218. doi:10.1016/j.juro.2010.02.017.
229. Gettman MT, Blute ML. Radical prostatectomy: does surgical technique influence margin control? *Urol Oncol.* März-Apr 2010;28(2):219–225. doi:10.1016/j.urolonc.2009.07.014.
230. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* Apr 2002;167(4):1681–1686.
231. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA.* Jun 2000;283(22):2975–2978.

A. Anhang

Tabelle A.1.: Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Tests

	ANOVA	Linearität ^a	Welch-Test	J-T-Test
Alter	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
PSA	—	—	$p < 0,01$	$p < 0,01$
	χ^2 -Test	Rangkorrelationstest		
		monoton	quadratisch	schaufelförmig
Altersgruppen				
<60	$p < 0,01$	$p < 0,01$	<i>n. s.</i> ^b	$p < 0,01$
60–69		<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>
≥70		$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$
DRU	$p < 0,01$	$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$
D'Amico-Risikostadien^c				
low-risk	$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	—
int.-risk		<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	—
high-risk		<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	—
pT-Stadien				
pT2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$
pT3a		$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$
pT3b		<i>n. s.</i>	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Gleason-Score^c				
≤6	$p < 0,01$	$p < 0,05$	<i>n. s.</i>	—
=7		$p < 0,05$	<i>n. s.</i>	—
≥8		<i>n. s.</i>	$p < 0,05$	—
R1	$p < 0,01$	$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$
N1	$p < 0,01$	$p < 0,01$	<i>n. s.</i>	$p < 0,01$

^alinearer Term in der Polynomialkontrastanalyse

^b*n. s.* = nicht signifikant

^cnur im Zeitraum 2004–2013

A. Anhang

Tabelle A.2.: Klinische Charakteristika der Patienten (1993–2013)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Pat. (n)	43	68	82	76	117	119	98	113	141	139	159
Alter (Jahre)											
<i>M</i>	64,07	64,07	63,79	62,54	62,42	62,18	63,12	62,57	61,87	62,38	62,01
<i>SD</i>	5,92	6,05	5,84	6,24	4,96	6,15	5,38	6,23	6,78	6,31	6,61
Median	66	64,5	64,5	62	63	62	64	63	62	63	63
Min.	50	48	52	49	52	46	51	47	47	46	46
Max.	73	75	74	74	72	76	73	74	78	78	76
PSA-Wert (ng/ml)											
<i>M</i>	16,21	14,87	10,72	10,84	9,82	9,11	8,97	9,97	9,25	9,99	8,91
<i>SD</i>	15,91	18,13	10,23	8,45	8,35	7,65	6,38	7,46	6,80	7,00	5,69
Median	8,80	9,10	8,85	8,61	7,79	7,06	7,61	7,76	7,40	7,68	7,41
Min.	0,27	1,06	1,87	0,28	0,68	0,64	0,16	0,78	1,04	1,77	1,26
Max.	66,30	117,86	78,27	52,97	69,86	49,01	40,14	48,07	55,96	41,38	44,98
DRU^a (Anzahl)											
A	3	14	17	24	34	34	48	49	74	85	111
B	40	54	65	52	83	85	43	52	56	51	47
kA	0	0	0	0	0	0	7	12	11	3	1
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Gesamt
Pat. (n)	160	151	148	117	102	120	103	124	100	103	2383
Alter (Jahre)											
<i>M</i>	62,86	61,45	62,46	62,10	61,34	61,41	60,24	61,34	59,60	61,47	62,06
<i>SD</i>	6,22	6,49	6,33	6,12	6,68	6,47	7,03	6,67	6,49	6,88	6,38
Median	64	62	64	63	63	61	60	62	60	62	63
Min.	41	39	45	45	44	40	43	40	42	40	39
Max.	74	75	76	74	73	74	71	73	72	75	78
PSA-Wert (ng/ml)											
<i>M</i>	8,81	7,34	7,05	8,73	8,22	8,43	8,31	8,00	8,94	7,14	9,09
<i>SD</i>	5,03	3,92	4,29	6,53	5,26	12,18	11,52	7,15	7,36	4,20	8,14
Median	7,46	6,58	5,91	6,83	6,51	5,87	6,08	7,03	6,97	5,89	7,02
Min.	1,67	0,97	1,61	1,34	1,48	1,24	0,84	0,65	0,94	0,80	0,16
Max.	32,25	20,75	28,41	48,60	29,38	129,00	103,61	65,75	45,60	31,20	129,00
DRU^a (Anzahl)											
A	113	95	104	76	62	70	71	87	70	70	1311
B	41	37	33	34	34	42	23	32	27	21	952
kA	6	19	11	7	6	8	9	5	3	12	120
D'Amico-Risikoklassifikation (Anzahl; nur 2004–2013)											
low-risk	58	60	74	45	45	55	51	68	28	15	499
int.-risk	42	43	46	48	39	34	25	41	31	48	397
high-risk	31	11	17	14	11	23	18	11	31	26	193
kA	29	37	11	10	7	8	9	4	10	14	139

^aA=unauffällig, B=auffällig

A. Anhang

Tabelle A.3.: Pathologische Charakteristika der Patienten (1993–2013)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
pT-Stadium (Anzahl)											
pT0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1
pT2	19	33	39	43	52	58	46	69	86	84	117
pT3a	12	18	28	26	52	51	41	33	44	36	31
pT3b	12	13	13	6	11	10	6	11	10	18	10
pT4	0	4	2	1	2	0	1	0	1	1	0
kA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gleason-Score (Anzahl)											
≤6							4	37	42	21	61
=7							2	26	29	43	48
≥8							1	9	13	18	18
kA							91	41	57	57	32
Resektionsrandstatus (Anzahl)											
R0	29	45	50	48	82	77	68	76	96	93	125
R1	14	23	32	28	35	42	30	36	45	46	34
kA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphknotenstatus (Anzahl)											
N0	34	57	67	66	104	110	92	105	131	122	150
N1	8	11	15	9	13	9	6	8	10	17	9
kA	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Gesamt
pT-Stadium (Anzahl)											
pT0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6
pT2	128	123	114	85	75	98	80	98	79	78	1604
pT3a	27	21	24	23	18	9	18	15	10	15	552
pT3b	5	7	10	9	9	12	4	9	11	9	205
pT4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
kA	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	4
Gleason-Score (Anzahl)											
≤6	78	73	38	33	47	56	47	50	29	21	637
=7	56	67	98	66	37	49	43	53	53	55	725
≥8	9	5	11	16	16	13	8	18	16	26	197
kA	17	6	1	2	2	2	5	3	2	1	824
Resektionsrandstatus (Anzahl)											
R0	120	129	118	95	76	96	80	99	74	79	1755
R1	40	22	30	22	26	22	22	23	25	23	620
kA	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1	8
Lymphknotenstatus (Anzahl)											
N0	157	149	145	114	96	114	96	106	80	99	2194
N1	3	2	3	2	6	3	1	14	5	4	158
kA	0	0	0	1	0	3	6	4	15	0	31