

Diplomarbeit

TITEL

Vergleich der Vorhersagegenauigkeit und Performance der Partin Tafeln bei Prostatakarzinomen, die in der Erstbiopsie bzw. in einer Saturations Re-Biopsie diagnostiziert werden.

eingereicht von

Falko Maximilian Lainer

Mat.Nr.:

9810860

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Urologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Prof. Herbert Augustin für die Betreuung und die Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Dies gilt auch für die gesamte Universitätsklinik für Urologie, an der ich mich immer gut aufgehoben gefühlt habe.

Weiters möchte ich mich bei Dr. Fedor Daghofer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein großer Dank gilt meiner gesamten Familie, die mich nicht nur finanziell, sondern auch moralisch immer unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich recht herzlich bei meiner Freundin, meinen Freunden und Kameraden für ihr stets offenes Ohr bedanken.

Ohne die Unterstützung von diesen Seiten wäre es mir nicht möglich gewesen im Studium und der Studentenzeit zu bestehen.

Zusammenfassung

Die Partin Tafeln repräsentieren das am häufigsten benutzte statistische Modell zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. Diese Tafeln basieren auf 3 einfach zu bestimmenden klinischen Parametern, dem PSA - Wert, dem klinischen Stadium (erhoben durch den rektalen Tastbefund) und dem Gleason Score der Prostatastanzbiopsie. Bei der typischen Stanzbiopsie werden üblicherweise 10 bis 12 Stanzzyylinder entnommen. In gewissen Situationen (Wiederholung der Biopsie bei initial negativer Biopsie und anhaltendem klinischen Karzinomverdacht) wird jedoch eine Saturationsbiopsie mit 24 Stanzzyclindern durchgeführt. Weiters wird auf eine Differenz der ermittelten PSA - Werte zwischen der Gruppe der Biopsie bzw. der Saturationsbiopsie eingegangen; sowie auf Unterschiede im Tastbefund und deren Übereinstimmungen. Laut Untersuchungen besteht eine deutliche höhere Übereinstimmung des Gleason Scores der Biopsie mit dem Score des Radikalen Prostatektomie Präparates, wenn das Karzinom im Rahmen einer Saturationsbiopsie entdeckt wurde.

ZIEL: Das Ziel ist es zu untersuchen, ob und wie sich die höhere Übereinstimmung des Gleason Score des Radikalen Prostatektomie Präparates auf die Vorhersagegenauigkeit und Performance der Partin Tafeln auswirkt. Es sollen mögliche Unterschiede zwischen Erstbiopsie und Saturationsbiopsie, z.B. beim PSA - Wert, gezeigt werden.

Methoden: Zwischen 01/2005 und 06/2010 wurden an der Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Graz, 696 Radikale Prostatektomien an Patienten durchgeführt. 247 Patienten wurden wegen fehlender Parameter (neoadjuvante Therapie, PSA - Wert, Tastbefund, Gleason - Score und fehlende PT - Einteilung) ausgeschlossen. Es verblieben 449 Patienten in der Studie, wovon 91 einer Saturationsbiopsie unterzogen wurden.

Ergebnis: Das durchschnittliche Alter der Patienten in den beiden Gruppe (Biopsie mit max.12 Stanzen) betrug 61,19 a bzw. 61,85 a in der zweiten Gruppe (Saturationsbiopsie). Der mittlere PSA - Wert in beiden Gruppen betrug 7,68 bzw. 10,12. Die AUC - Kurven lieferten bei organbegrenztem Wachstum die Werte 0,735 bzw. 0,61, beim extrakapsulären Wachstum 0,638 bzw. 0,543. Die Kurven der Samenblaseninvasion zeigten 0,784 bzw. 0,706 für die jeweiligen Gruppen. In unserem Fall ist die Genauigkeit der Vorhersage mittels der Partin Tafeln bei einer Saturationsbiopsie ungenauer als, die bei der Erstbiopsie. D.h.: eine Nerverhaltung soll den Patienten nicht vorenthalten werden.

Abstract

The Partin tables represent the most frequently used form of statistics to predict the pathological stage of the clinically localized prostate cancer. These tables are based on three simple parameters, the PSA - score, the clinical palpatory finding and the Gleason score of the biopsy.

During the typical biopsy between 10 and 12 cylinders are normally taken, whereas up to 24 cylinders are taken in a saturationbiopsy.

Furthermore, we agreed to look more thoroughly into the differences of PSA - score and clinical palpatory findings in the group of firstbiopsy and the group of saturationbiopsy.

The analysis showed a better accordance with the operation preparation for Gleason - score when the operation was a saturationbiopsy.

We wanted to investigate, whether the higher accordance has an effect on the accuracy and performance of the Partin tables. Possible differences such as the PSA - score should be shown.

Methods: At the University Medical Center Graz 696 radical prostatectomies were carried out between 01/2005 and 06/2010.

247 patients were deleted from the study because of missing parameters. (neoadjuvant therapy, PSA - Score, clinical findings, Gleason - Score, pT - staging)

Of the remaining 449 patients, who ticked all the boxes, 91 had a saturationbiopsy.

Conclusion: The median age of our patients was 61,19 in the first, as compared to 61,85 in the second group. Group number one describes man with a biopsy with maximum of 12 cylinders taken, against the second group, which describes a patient with a saturationbiopsy with up to 24 cylinders.

The median PSA - score for the two groups was 7,68 and 10,12 respectively.

The AUC score showed 0,735 and 0,61 for OC, for ECE 0,638 and 0,543 and for SVI 0,784 such as 0,706.

Our study showed that the Partin tables prediction accuracy is lower in a saturationbiopsy than at a firstbiopsy.

This means that a nerve - preserving surgery should also be considered for these patients.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Glossar und Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Diagrammverzeichnis	X

Glossar und Abkürzungen

a	anno (Jahr)
Aa.	Arterien
ad	zu
ADT	Androgendeprivations Therapie
allg.	allgemein
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
C	Celsius
ca.	circa (lat. ungefähr)
Def.	Definition
DRE	digital rektale Untersuchung
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
E.	Entzündung
EBRT	external beam radiation therapy
ECE	extra capsular extension (extra kapsuläres Wachstum)
engl.	englisch
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g.	Gramm
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
GY	Gray
HIFU	High - intensity focused ultrasonic
IGRT	image guides radio therapy
i.m.	intramusculär
lat.	lateinisch
LH	Luteiniesierendes Hormon
LN	Lymphknoten
LNI	lymph node involvement (Lymphknotenbeteiligung)
Lsg.	Lösung
IMRT	intensity modulated radio therapy

i.v.	intravenös
Inj.	Injektion
MAB	Maximale Androgenblockade
MeV	Megaelektronenvolt
mm.	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	not available (nicht vorhanden)
Nll.	Nodulli
OC	organ confined (organbegrenztes Wachstum)
P.	Punkt
p.o.	per oral
PCa	Prostatakarzinom
PCA 3	prostate cancer antigen 3
pos.	positiv
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PZ	Peripherzone
rel.	relativ
ROC	Receiver Operating Characteristics
RPE	radikale Prostatektomie
s.c.	subkutan
SS	Sommersemester
SSM	Spezielle Studienmodule
SVI	seminal vesicle invasion (Samenblaseninvasion)
Tabl.	Tablette
Tremor	Zittern
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionszone
V.	Vena
vsl.	voraussichtlich
Wo	Woche(n)
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Prostata Übersicht
Abbildung 2	Gleason - Score
Abbildung 3	Mostofi - Grading
Abbildung 4	Prostata Seeds
Abbildung 5	Seeds Kontrollröntgen
Abbildung 6	Behandlungsschema für das metastasierte Karzinom
Abbildung 7	Kattan Nomogramm
Abbildung 8	Partin Tafel 2007
Abbildung 9	CART - Analyse
Abbildung 10	Risikostratifizierung nach D'Amico

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	NIH - Klassifikation
Tabelle 2	Prostatainzidenz Österreich; Statistik Austria)
Tabelle 3	Mortalität, Statistik Austria
Tabelle 4	Krebsinzidenz nach Stadium, Statistik Austria
Tabelle 5	Bösartige Neoplasien, Statistik Austria
Tabelle 6	Inzidenzraten nach Ethnien in den USA
Tabelle 7	Internationaler Vergleich, Robert Koch Institut
Tabelle 8	PSA Grenzwerte nach Oesterling et al.
Tabelle 9	Risk of PCa in relation to low PSA values
Tabelle 10	klinische TNM - Klassifikation
Tabelle 11	pathologisches TNM - System
Tabelle 12	Inzidenz von Komplikationen bei radikaler Prostatektomie
Tabelle 13	Staging Partin Tafeln 2003
Tabelle 14	Testwerttabelle Studie
Tabelle 15	Klinisches Stadium
Tabelle 16	Gleason - Score der Biopsie
Tabelle 17	Gleason - Score des Präparats
Tabelle 18	Kappa Werte
Tabelle 19	pathologisches Tumorstadium
Tabelle 20	Resektionsrand des Präparats
Tabelle 21	Lymphknotenbefall des Präparats
Tabelle 22	organbegrenzttes Wachstum
Tabelle 23	extrakapsuläres Wachstum
Tabelle 24	Samenblaseninvasion
Tabelle 25	Lymphknotenbeteiligung bei Erstbiopsie
Tabelle 26	Vergleich Partin - Tafeln 2001 und 2007 nach Bhojani
Tabelle 27	Vergleich Studie Graz 2010 mit der Studie von Augustin sowie Bhojani

Diagrammverzeichnis

- Diagramm 1 a - b** **ROC Kurve für organbegrenzttes Wachstum**
- Diagramm 2 a - b** **ROC Kurve für extrakapsuläres Wachstum**
- Diagramm 3 a - b** **ROC Kurve für Samenblaseninvasion**
- Diagramm 4** **ROC Kurve für Lymphknotenbeteiligung bei Erstbiopsie**

1 Prostata Allgemein	7
1.1 Anatomie	7
1.1.1 Aufbau und Histologie	9
1.2 Pathologie der Prostata	10
1.2.1 Prostatitis	10
1.2.2 Prostatahyperplasie (PH)	11
1.2.3 Das Prostatakarzinom	12
1.2.3.1 Statistik Prostatakarzinom	13
1.2.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren	18
1.2.3.3 Arten des Prostatakarzinoms	20

2 Diagnostik	22
2.1 Erkennung und Symptomatik	22
2.2 Biopsie - Arten	24
2.2.1 Stanzbiopsie	24
2.2.2 Aspirationsbiopsie	24
2.2.3 Zugang zur Prostata	25
2.2.3.1 Transperineal	25
2.2.3.2 Transrektal	25
2.2.3.3 Federdruckapparat	25
2.2.3.4 Transrektale Ultraschall-Untersuchung (TRUS)	25
2.2.4 Kontraindikationen und Komplikationen	26
2.3 TNM - Klassifikation	27
2.4 Gleason Score	29
2.5 Mostofi - Grading	30
2.6 Bildgebende Verfahren	31
2.6.1 Magnetresonanztomographie	31
2.6.2 Szintigraphie	32
2.7 Therapie	32
2.7.1 Das nicht metastasierte Prostatakarzinom	33
2.7.1.1 Klinisch lokalisiertes PCa	33
2.7.1.1.1 Active Surveillance	33

2.7.1.1.2 Radikale Prostatektomie (RPE)	33
2.7.1.1.2.1 Retropubischer Zugang (RPP)	34
2.7.1.1.2.2 Endoskopischer Zugang	34
2.7.1.1.2.2.1 Laparoskopische Versorgung	34
2.7.1.1.2.2.2 Roboterassistierte Versorgung	35
2.7.1.1.2.3 Perinealer Zugang	35
2.7.1.1.2.4 Nebenwirkungen	36
2.7.1.1.3 Strahlentherapie	37
2.7.1.1.3.1 EBRT (external beam radiation therapy)	37
2.7.1.1.3.2 Brachytherapie	38
2.7.1.1.3.2.1 Low - Dose Brachytherapie	38
2.7.1.1.3.2.2 High - Dose Brachytherapie	39
2.7.1.1.4 Experimentelle Methoden	39
2.7.1.1.4.1 Kryotherapie	39
2.7.1.1.4.2 HIFU - Therapie	40
2.7.1.1.5 Watchful Waiting	40
2.7.1.2 Klinisch fortgeschrittenes PCa	40
2.7.1.2.1 Radikale Prostatektomie (RPE)	40
2.7.1.2.2 Strahlentherapie	40
2.7.1.2.2.1 EBRT (gegebenenfalls in Kombination mit ADT)	40
2.7.1.2.2.2 High - Dose Brachyth. in Kombination mit EBRT	41

2.7.1.2.3 Androgen - Deprivations Therapie (ADT)	41
2.7.1.2.3.1 Bilaterale subkapsuläre/radikale Orchiektomie	42
2.7.1.2.3.2 GnRH Agonisten	42
2.7.1.2.3.3 GnRH Antagonisten	43
2.7.1.2.3.4 Steroidale und nicht steroidale Antiandrogene	44
2.7.1.2.3.4.1 Steroidale Antiandrogene	44
2.7.1.2.3.4.2 Nichtsteroidale Antiandrogene	44
2.7.1.2.3.5 Östrogentherapie	45
2.7.1.3 Biochemisches Rezidiv	45
2.7.1.3.1 EBRT	46
2.7.1.3.2 ADT	46
2.7.1.3.3 Experimentelle Methoden	46
2.7.2 das metastasierte Prostatakarzinom	47
2.7.2.1 ADT	47
2.7.2.2 subkapsuläre Orchiektomie	47
2.7.2.3 Watchful Waiting	48
2.7.3 Das kastrationsrefraktäre Stadium	48
2.7.4 Behandlung des symptomatischen PCa	49

2.8	Statistische Vorhersagemodelle	50
2.8.1	Nomogramme	50
2.9	Wahrscheinlichkeitstafeln	53
2.9.1	Partin Tafeln	53
2.9.2	CART Analyse und Risikostratifizierung nach D´Amico	56
2.9.3	ANN	57

3	Material und Methoden	58
3.1	Patientengut	58
3.2	Methoden	58
3.3	Analyseverfahren	59
4	Ergebnisse	61
4.1	Deskription	61
4.2	Einzelne spezielle Ergebnisse	65
5	Diskussion	70
6	Curriculum Vitae	75
7	Literaturverzeichnis	77

1 Prostata Allgemein

1.1 Anatomie

Die Prostata, die auch als Vorsteherdrüse bezeichnet wird, ist ein ca. kastaniengroßes Organ, deren Konsistenz etwa dem Gewebetonus der angespannten Thenarmuskeln (handflächenseitiger Daumenballenmuskel) entspricht. Sie umschließt die Harnröhre (Pars prostatica urethrae) ringförmig und reicht von der Harnblase (Vesica urinaria) bis zum Diaphragma urogenitale. Als Größe kann man ca. 3 cm Länge x 4 cm Breite x 2 cm Dicke angeben. Es können mehrere Flächen bezeichnet werden, wobei die Basis prostatae die zur Blase zugewandte Seite bildet. Der Apex prostatae zeigt nach vorne - unten. Nach vorne in Richtung der Symphyse zeigt die Facies anterior, nach hinten, an das Rectum angrenzend, die Facies posterior.

Dem Beckenboden aufliegend wird die Facies inferolateralis, in seitlicher nach unten zeigender Richtung, bezeichnet.

Der Lobus dexter sowie der Lobus sinister (Seitenlappen) sind ventral durch den Isthmus prostatae (Pars praeurethralis), sowie dorsal durch den Lobus medius (Mittellappen) verbunden.

Umgeben wird die Prostata von einer bindegewebigen, festen Kapsel, die als Fascia prostatae bezeichnet wird und mittels der Ligamenta puboprostatica und den Musculi puboprostatica mit der Rückfläche der Schambeine, aber auch mit der Symphyse verbunden ist.

Weitere Verbindungen bestehen durch das Septum rectoprostaticum, das die Prostata dorsal mit dem Rectum und kranial durch das Septum rectovesicale und den Musculus pubovesicalis, der sie mit dem Grund der Blase verbindet.

Die genaue Lage ist in Abbildung 1 zu sehen.

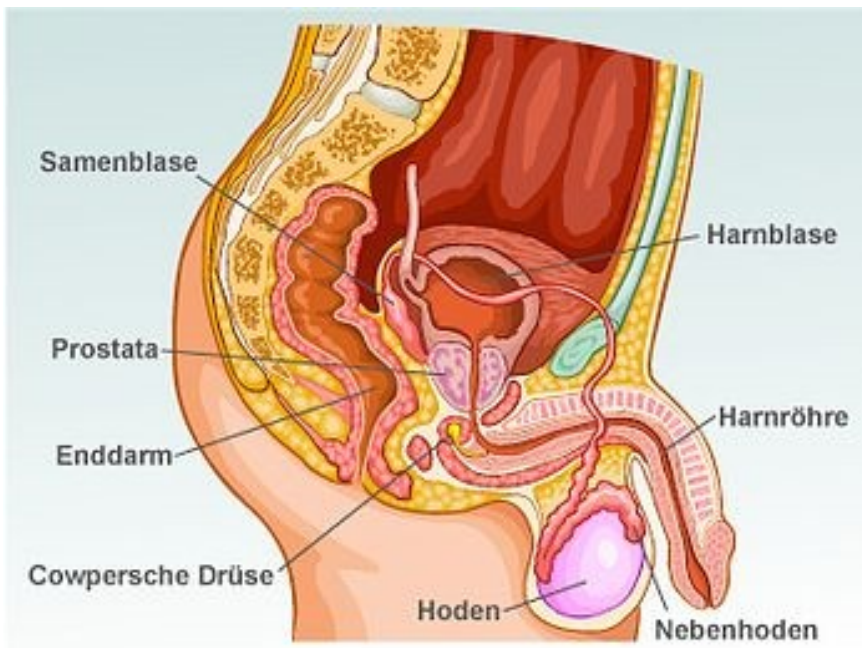


Abbildung 1; Prostata Übersicht [1]

Arteriell wird die Prostata mit Blut aus den Aa. rectalis media und vesicalis inferior versorgt, welches dann venös durch den Plexus venosus prostaticus in die V. iliaca interna abgeleitet wird.

Die Lympflüssigkeit wird über die Ln. iliaca abgeleitet. Die parasymphatische nervale Versorgung übernehmen Segmente aus S3 und S4 und ziehen über den Plexus pelvis zur Prostata. Im Gegensatz dazu gelangen die sympathischen Nerven über die Arterien an ihr Zielorgan [2].

Gliederung:

Nach der Terminologica Anatomica unterscheidet man den Isthmus prostatae, der vor der Urethra gelegen und weitgehend frei von Drüsengewebe ist, vom Lobus dexter, sinister und medius, die sich rund um die Urethra befinden.

In unmittelbarer Nachbarschaft befindet sich neben der Harnblase und der Urethra auch das Rectum, sowie ein Venengeflecht, welches Venen und Nerven aufnimmt [3].

Lowsley (1952) unterteilt das Organ wie folgt:

Er beschreibt 5 Lappen: 2 Seitenlappen, 1 Vorderlappen, 1 Mittellappen und 1 Hinterlappen.

Wogegen Mc Neal (1972) die Prostata in eine periphere, eine zentrale, eine Transitions- und eine Sphinkterzone, sowie ein anteriores Segment unterteilt [4, 5].

1.1.1 Aufbau und Histologie

Die aus 30 - 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen bestehende Prostata wird von Bindegewebe, aber auch von starken glatten Muskelfasern umgeben. Diese münden mit 15 - 30 Öffnungen seitlich des Colliculus seminalis in der Pars prostatica urethrae [2].

Das als Stroma myoelasticum bezeichnete Bindegewebe, das auch den Anteil der glatten Muskelzellen beinhaltet, ist dafür verantwortlich, dass der Inhalt der Prostata als 1. Fraktion der Samenflüssigkeit ausgeworfen wird. Dadurch erklärt sich auch die derbe Konsistenz, die durch die Vielzahl der Muskelfasern zustande kommt [3].

Prostatasteine, kugelige, aber auch ovale Konkrementansammlungen, lassen sich in diesen Lichtungen der Drüsen häufig finden.

Das Epithel der Prostata kann als mehrschichtig bis mehrreihig, hochprismatisch bis flach bezeichnet werden.

Das in der Prostata gebildete Sekret bildet zw. 15 - 30 % des männlichen Ejakulates (eine Dünflüssige, farblose Flüssigkeit, die die Beweglichkeit der Spermien beeinflusst und für den charakteristischen Geruch verantwortlich ist).

Inhalte des Sekrets sind neben Zink und Zitronensäure auch Prostaglandine, Spermin und Spermidin [2].

Das Gewicht der Prostata lässt sich beim Erwachsenen mit ungefähr 20 g angeben, wobei dieses bei Hyperplasie oder Karzinom deutlich erhöht sein kann [4].

1.2 Pathologie der Prostata

1.2.1 Prostatitis (Entzündung der Prostata)

Die Prostatitis kann historisch in folgende Erkrankungen eingeteilt werden:

- 1) Akute bakterielle Entzündung
- 2) Chronisch bakterielle E.
- 3) Nicht - oder abakterielle E.
- 4) Prostatodynie

Das National Institute of Health (NIH - Bethesda) klassifizierte die Prostatitis nach Symptomatik, Erregernachweis und Leukozytenbefund neu, wobei die asymptomatische Prostatitis ergänzt wurde. In der Tabelle 1 wird auch eine genaue Beschreibung der einzelnen Stadien gegeben.

Kategorie	Name	Beschreibung
I	akute bakterielle Prostatitis	akute Infektion der Prostata
II	chronische bakterielle Prostatitis	rezidivierende Infektion der Prostata
III	chronische Prostatitis/ keine nachweisbare Infektion	chronisches Schmerzsyndrom des Beckens
III A	entzündliches chronisches Schmerzsyndrom des Beckens	Leukozyten in Ejakulat, Prostatasekret oder Urin nach Prostatamassage
III B	nichtentzündliches chronisches Schmerzsyndrom des Beckens	keine Leukozyten in Ejakulat, Prostata- sekret oder Urin nach Prostatamassage
IV	asymptomatische entzündliche Prostatitis	keine subjektiven Symptome, ent- deckt durch Prostatabiopsie oder durch Leukozyten in Prostatasekret oder Ejakulat im Zuge einer Diagnostik aus anderen Gründen

Tabelle 1; NIH-Klassifikation [6]

Als häufigste Prostatitis bezeichnet man die abakterielle Entzündung; eine Chronifizierung kommt bei 5 - 10 % der Patienten vor.

Die Symptomatik der bakteriellen Prostatitis ähnelt der eines Harnwegsinfekts; die Ätiologie der abakteriellen Prostatitis ist dagegen noch nicht hinreichend geklärt. In der Diskussion stehen Chlamydien - und Ureaplasmen - Infektionen.

Klinisch präsentiert sich die akute Prostatitis meist mit Dysurie und dumpfen perinealen Schmerzen, aber auch Fieber und akute Harnretention (Wassersperre) können auftreten [7]. Auch kann es zu Rückenschmerzen kommen.

Die Symptomatik der chronischen bakteriellen oder abakteriellen Prostatitis ist hingegen uncharakteristisch [4].

1.2.2 Prostatahyperplasie (PH)

Im deutschsprachigen Raum versteht man unter dem Begriff der Prostatahyperplasie die benigne Hyperplasie (BPH), die eine knotige Proliferation von Drüsen - und Stromagewebe beschreibt. Dies führt zwangsläufig zu einer Vergrößerung und zu den damit verbundenen Problemen. Eine PH hängt stark mit dem Lebensalter des Mannes zusammen. Sie kann bereits im Alter von 30 Jahren beobachtet werden; mit 70 Jahren gibt es kaum einen Mann, bei dem keine Vergrößerung feststellbar ist.

Probleme können, müssen aber nicht auftreten [7].

In der Bundesrepublik Deutschland leben zurzeit ca. 12.000.000 Männer die älter als 50 Jahre sind. Einer Studie zur Folge leiden bereits 40,5 % an LUTS (Lower urinary tract symptom - Störungen beim Urinieren) und werden bereits daraufhin therapiert.

Bei 26,9 % ist ein vergrößertes Prostatavolumen feststellbar und bei 17,3 % ist der Harnstrahl so schwach ($Q_{max} \leq 10 \text{ ml/s}$), dass eine Blasenauslassobstruktion (Bladder Outlet Obstruction) wahrscheinlich ist.

Zu den vorrangigen Symptomen zählen unter anderem:

- Speichersymptome: ständiger Harndrang, Pollakisurie und Nuktyrie
- Entleerungssymptome: schwacher Harnstrahl, Pressen (Versuch, die Blase ganz zu entleeren) [8].

Die klinische Folge einer Prostatahyperplasie ist eine mehr oder weniger starke Einengung der Urethra. Durch die erschwerte Entleerung und den erhöhten Druck kommt es zwangsläufig zu einer Hypertrophie der Blase, d.h. Restharn bleibt in dieser zurück und bietet einen guten Nährboden für Bakterien. Diese führen nicht nur zu einer Zystitis, sondern fördern auch das Risiko für aufsteigende Entzündungen in den Ureter und bis zur Niere. Dadurch entstehen entweder eine Uretheritis und/oder eine Pyelonephritis.

Therapeutisch wird der chirurgische Eingriff empfohlen, bei dem die hyperplastischen Prostataanteile entweder mittels Prostatektomie oder durch eine TUR entfernt werden.

In den USA werden mittlerweile über 2 Milliarden Dollar/Jahr zur Behandlung dieses Krankheitsbildes ausgegeben [7].

Konservative Therapieoptionen bestehen aus kontrolliertem Zuwarten und der Möglichkeit der medikamentösen Therapie, wie z.B. mit α_1 - rezeptorgesteuerter Relaxation der glatten Muskulatur. Diese Entspannung der Prostatamuskulatur führt zu einer Abnahme des Miktionsdrucks. Auch eine Phytopharmakotherapie kann versucht werden, da dieser eine positive Wirkung zugeschrieben wird. Allorts bekannt sind hierbei Kürbiskerne, Brennesselwurzeln und Roggenpollen [8].

1.2.3 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom zählt zu den wichtigsten malignen Tumoren des männlichen Geschlechts, wobei die Inzidenz in verschiedenen Teilen der Welt unterschiedlich ist.

So sieht man in Tabelle 5, dass in Europa die Inzidenz zwischen 41,8/100 000 in Polen und 173,7/100 000 in Frankreich schwankt.

Dies wird in Kapitel 1.2.3.1 noch genauer beschrieben.

Als Todesursache steht das Prostatakarzinom beim männlichen Geschlecht mittlerweile auf Platz 2.

Da das Karzinom meist erst im höheren Alter auftritt, erklärt sich auch die Tatsache, dass es in Industrieländern und Ländern mit einer höheren Lebenserwartung öfter diagnostiziert wird.

Dies hängt auch mit der Lebenserwartung in Ländern der Dritten Welt zusammen. Da diese meist niedriger ist, kann man die Inzidenz des Prostatakarzinoms, durch Nichterreichen des „erforderlichen Alters“, als geringer ansehen [9].

Das Prostatakarzinom gilt als die häufigste auftretende Neoplasie im Urogenitaltrakt und wird auch als „Alterskarzinom“ bezeichnet. Bei Autopsien von über 70 - Jährigen fand man bei ca. 40 % der Fälle „latente“ Karzinome. (siehe auch Punkt 1.2.3.1 Statistik des Prostatakarzinoms)

Es liegen meist keine oder nur wenige Symptome vor. Klinisch manifest wird das Karzinom durch Harnabflussstörungen infolge der Raumforderungen des Tumors, aber auch Schmerzen, die durch Metastasen hervorgerufen werden können, sind möglich.

Beim okkulten Karzinom werden zuerst Metastasen erkannt, durch die man auf das Karzinom schließen kann.

1.2.3.1 Statistik Prostatakarzinom

„Die Zahl der jährlich diagnostizierten bösartigen Prostatatumore liegt derzeit in Österreich bei knapp 5.000 und macht damit 26 % aller Krebserkrankungen von Männern aus. 1987 wurden „nur“ 1.852 Fälle registriert, vor zehn Jahren 4.106. Diese starke Zunahme ist kaum auf das Älterwerden der Bevölkerung zurückzuführen, da die altersbereinigte Rate eher leicht abnahm.

Das Risiko, vor dem 75. Lebensjahr an Prostatakrebs zu erkranken, ist bis zum Jahr 2003 deutlich gestiegen, nahm danach aber wieder leicht ab. Die Verbreitung von PSA - Tests als Screeningmethode dürfte für einen Großteil der Zunahme verantwortlich sein, da es zu keinem Anstieg der Sterblichkeit kam. Das altersbereinigte Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr sank in den vergangenen 10 Jahren von 1,3 % auf 0,9 %.“ [10]

In Österreich wird (bis auf Tirol) kein Screening angeboten; in den übrigen Bundesländern wird meist ein sog. Opportunistisches Screening (damit ist eine intensiverte Vorsorgeuntersuchung gemeint) verfolgt; d.h. den Patienten wird bei einer Konsultation ein PSA - Test angeboten oder die Patienten werden diesbezüglich selbst vorstellig. Bei einem PSA Screening werden Männer ab einer gewissen Altersgruppe von einer Institution systematisch kontaktiert und zur Untersuchung geladen.

In den Tabellen 2, 3, 4 und 5 der Statistik AUSTRIA werden sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität graphisch dargestellt.

Prostata (C61) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983

Jahr	absolute Zahlen ¹⁾			altersstandardisierte Raten ²⁾			kumulative Raten ³⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	-	1.784	-	-	37,7	-	-	3,4	-
1984	-	1.899	-	-	39,9	-	-	3,7	-
1985	-	1.963	-	-	41,4	-	-	3,8	-
1986	-	1.852	-	-	38,6	-	-	3,5	-
1987	-	1.993	-	-	41,7	-	-	3,9	-
1988	-	2.120	-	-	44,0	-	-	4,0	-
1989	-	2.317	-	-	48,5	-	-	4,8	-
1990	-	2.302	-	-	47,4	-	-	4,5	-
1991	-	2.287	-	-	46,5	-	-	4,2	-
1992	-	2.424	-	-	48,9	-	-	4,5	-
1993	-	2.754	-	-	55,4	-	-	5,4	-
1994	-	3.239	-	-	64,6	-	-	6,7	-
1995	-	3.567	-	-	70,0	-	-	7,3	-
1996	-	3.776	-	-	72,9	-	-	7,9	-
1997	-	4.106	-	-	78,2	-	-	8,6	-
1998	-	4.394	-	-	82,4	-	-	9,2	-
1999	-	4.659	-	-	85,9	-	-	9,8	-
2000	-	5.343	-	-	97,0	-	-	11,4	-
2001	-	5.346	-	-	95,3	-	-	11,3	-
2002	-	5.333	-	-	93,5	-	-	11,2	-
2003	-	5.929	-	-	102,1	-	-	12,3	-
2004	-	5.624	-	-	94,7	-	-	11,5	-
2005	-	5.189	-	-	85,4	-	-	10,4	-
2006	-	5.193	-	-	83,6	-	-	10,0	-
2007	-	4.986	-	-	78,4	-	-	9,3	-

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009). Erstellt am: 02.11.2009.

Die Daten für das Berichtsjahr 2007 sind von sehr hoher Qualität, weisen jedoch noch nicht den Vollzähligkeitsgrad der Vorjahre auf. Bei der Betrachtung der jährlichen Veränderungen der Neuerkrankungen ist dies zu berücksichtigen.

1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Tabelle 2; Prostatainzidenz Österreich [11]

Prostata (C61) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983

Jahr	absolute Zahlen			altersstandardisierte Raten ¹⁾			kumulative Raten ²⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	-	898	-	-	19,2	-	-	1,3	-
1984	-	903	-	-	19,3	-	-	1,3	-
1985	-	981	-	-	20,4	-	-	1,2	-
1986	-	995	-	-	20,4	-	-	1,3	-
1987	-	1.071	-	-	22,1	-	-	1,5	-
1988	-	1.012	-	-	20,8	-	-	1,4	-
1989	-	1.058	-	-	21,9	-	-	1,4	-
1990	-	1.110	-	-	22,3	-	-	1,3	-
1991	-	1.206	-	-	24,3	-	-	1,5	-
1992	-	1.139	-	-	22,7	-	-	1,3	-
1993	-	1.177	-	-	23,3	-	-	1,4	-
1994	-	1.088	-	-	21,2	-	-	1,3	-
1995	-	1.202	-	-	23,0	-	-	1,3	-
1996	-	1.170	-	-	22,2	-	-	1,3	-
1997	-	1.184	-	-	22,2	-	-	1,3	-
1998	-	1.139	-	-	21,1	-	-	1,2	-
1999	-	1.222	-	-	22,4	-	-	1,2	-
2000	-	1.229	-	-	21,7	-	-	1,2	-
2001	-	1.184	-	-	20,3	-	-	1,2	-
2002	-	1.138	-	-	19,1	-	-	1,2	-
2003	-	1.160	-	-	19,2	-	-	1,1	-
2004	-	1.139	-	-	18,2	-	-	1,0	-
2005	-	1.097	-	-	17,0	-	-	0,9	-
2006	-	1.083	-	-	16,1	-	-	0,9	-
2007	-	1.066	-	-	15,3	-	-	0,9	-

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am: 02.11.2009.

1) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 2) Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Tabelle 3; Mortalität [12]

Prostata (C61) - Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2005/2007)

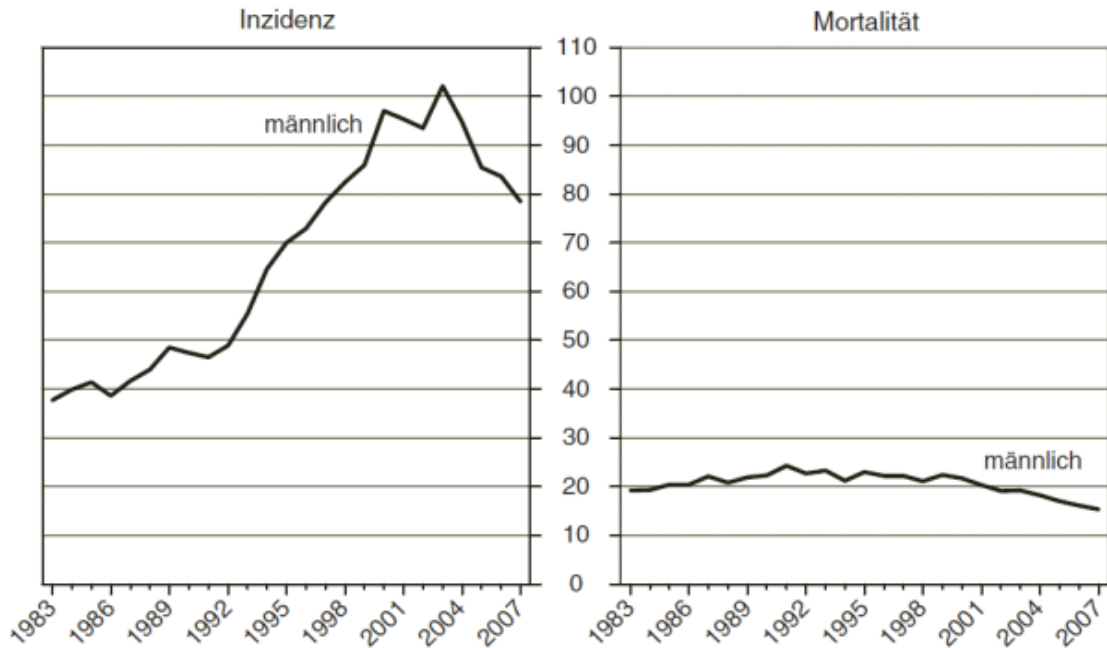
Tumorstadien in %	Insgesamt ¹⁾	Männer ¹⁾	Frauen ¹⁾
Insgesamt	-	100,0	-
Carcinoma in Situ	-	0,6	-
Lokalisiert	-	60,0	-
Regionalisiert	-	10,8	-
Disseminiert	-	3,4	-
Unbekannt	-	21,2	-
DCO-Fälle ²⁾	-	4,0	-

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009). Erstellt am: 02.11.2009.

1) Maligne in-situ und invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) DCO = Death Certificate Only.

Tabelle 4; Krebsinzidenz nach Stadium [13]

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



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009) und Todesursachenstatistik.
 Erstellt am: 02.11.2009.

Tabelle 5; Bösartige Neoplasien [14]

Im Vergleich zu unseren deutschen Nachbarn liegen die Österreicher sowohl bei der Inzidenz als auch bei der Mortalität vorne. Im internationalen Vergleich liegen Frankreich bei der Inzidenz und Schweden bei der Mortalität auf Platz 1 [15]. (siehe Tabelle 7)

Dies könnte an den möglichen Risikofaktoren für das Prostatakarzinom, wie zum Beispiel fettreiche Ernährung, zurückzuführen sein.

Eine relativ geringe Inzidenz sowie Mortalität ist bei der chinesischen Bevölkerung zu beobachten, wobei sich die Lebensumstände bei Wohnortwechsel dramatisch ändern können und dadurch auch das Risiko einer Krebserkrankung steigen kann. Dies erkennt man z.B. bei ausgewanderten Chinesen oder Japanern, aber auch der schwarzen Bevölkerung der USA. In Europa präsentiert sich ein Nord - Süd Gefälle. Es zeigt sich, dass Schweden mit einer Inzidenz von 90,9/100 000 Männer an der Spitze liegt, Spanien hingegen nur eine Inzidenz von 35,9/100 000 aufweist.

Zu den höchsten beschriebenen Inzidenzen zählt jene der USA, wo 156,9/100 000 betroffen sind. Diese liegt bei der afroamerikanischen Bevölkerung nochmals höher, nämlich bei 234,6/100 000. Dies ist in Tabelle 6 zu erkennen.

Von 2003 - 2007 war das mittlere Alter, in dem Prostatakrebs diagnostiziert wurde, 67 Jahre. Davon waren 0,0 % unter 20a, zwischen 20a und 40a ebenfalls 0,0 %, zwischen 35a und 44a 0,6 %, 8,9 % waren zwischen 45a und 54a, 29,9 % zwischen 55a und 64a.

Die höchste Rate gab es bei Patienten zwischen dem 65 und 74 Lebensjahr; 20,7 % waren bei der Diagnose zwischen 75a und 84a und 8,4 % waren über 85a.

Die unten stehende Tabelle 6 zeigt verschiedene Ethnien in den USA und deren Inzidenzraten.

Incidence Rates by Race	
Race/Ethnicity	Male
All Races	156.9 per 100,000 men
White	150.4 per 100,000 men
Black	234.6 per 100,000 men
Asian/Pacific Islander	90.0 per 100,000 men
American Indian/Alaska Native	77.7 per 100,000 men
Hispanic	125.8 per 100,000 men

Tabelle 6; Inzidenzraten nach Ethnien in den USA [16]

In einer Studie von 2010 fiel die Inzidenzrate in den USA auf 153,2/100 000. Dies ist in der Tabelle 7 des Robert Koch Instituts ersichtlich.

In Deutschland steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % Mortalität an 3. Stelle der tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen und an 7. Stelle aller Todesursachen. Das sind jährlich 12.000 Todesfälle die auf das Konto des Prostatakarzinoms gehen und es wird erwartet, dass die Anzahl der Erkrankten über 60 Jahre bis zum Jahr 2050 auf 28 Millionen steigen wird. Das wären dann ca. 37 % der Männer und doppelt so hoch wie heute.

Das durchschnittliche mittlere Erkrankungsalter kann zurzeit mit 69 Jahren angegeben werden [17].

Internationaler Vergleich

ICD-10 C61 (Prostata)

ROBERT KOCH INSTITUT



Männer

Land	Inzidenz	Mortalität
Frankreich*	173,7	22,1
Australien	162,9	25,1
Schweden	155,9	34,4
USA	153,2	17,8
Belgien***	147,5	22,2
Finnland	147,5	26,5
Norwegen	146,9	34,0
Schweiz**	132,7	27,0
Österreich	111,4	22,4
Deutschland	110,1	21,3
Niederlande	104,3	26,6
Dänemark	99,9	34,4
England	98,1	25,0
Tschechien	88,8	26,4
Polen	41,8	22,1
Hongkong	30,1	8,0

altersstandardisierte Raten (Europastandard) für 2006

Ausnahmen:

* 2005

** 2003-2006

*** Mortalität 2004

Datenquellen: siehe Krebs in Deutschland 2005/2006, Seite 117, letzte Aktualisierung Januar 2010

Tabelle 7; Internationaler Vergleich [18]

1.2.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie ist zurzeit noch weitgehend unbekannt: Alter, hormonelle Faktoren, Ernährung, Umwelt, aber auch die ethnische Herkunft können eine Rolle spielen und werden diskutiert.

So sind z.B. Afroamerikaner häufiger betroffen als Japaner, aber auch fette Ernährung wird als Risikofaktor bezeichnet.

Daneben spielt aber auch die genetische Komponente bei der Diagnose eine Rolle.

So haben z.B. Patienten mit Verwandten 1.Grades, die an einem Prostatakarzinom litten, ein 2 - 3 fach höheres Risiko [19].

Es wird darauf hingewiesen, dass das Alter das höchste Risikopotential für die Erkrankung an einem Prostatakarzinom darstellt, jedoch darf auch eine positive Familienanamnese nicht außer Acht gelassen werden. Dabei steigt das Risiko mit einem Verwandten ersten Grades in der Anamnese um bis zu 4,3 %; weiters steigt das Risiko mit einem geringeren Alter des betroffenen Familienmitgliedes, mit der Anzahl der genetischen Übereinstimmung mit einem Betroffenen und mit der Anzahl der Betroffenen in der Anamnese.

Als weitere Risikofaktoren werden in der Literatur folgende Faktoren angegeben:

1) Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren:

Insgesamt zeigt die Inzidenz ein Ost - West - Gefälle zugunsten des Asiatischen Raumes, wird aber in Europa auch in ein Nord - Süd - Gefälle geteilt.

Sozioökonomische - sowie Ernährungsgewohnheiten sollen dafür verantwortlich sein.

Phytoöstrogenen (vor allem Soja) und lycopenreicher Kost (Tomaten) werden protektive Eigenschaften zugeschrieben [20, 21].

2) lokal entzündliche Prozesse:

Zurzeit wird eine Theorie diskutiert, welche den Bezug zwischen einer nicht - androgenen - sensitiven und einer androgenen - sensitiven Pathogenese behandelt.

Dabei werden für die androgen - sensitive sowohl Mutationen als auch O₂ - (Sauerstoff) Radikale in Erwägung gezogen. Wichtig hierbei scheinen chronische Entzündungsreaktionen zu sein, aber auch die Inaktivierung von bestimmten Genen soll eine Rolle spielen.

Dies führt wiederum zu einer intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt bezeichnet man diese als androgen - sensitive Phase, welche sich auf die Überlegung stützt, dass sexuell übertragbare Krankheiten und die Prostatitis zu einem erhöhten Risiko zur Entstehung eines Karzinoms führen können.

Nimmt man für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms bei einem Gesunden den Wert 1 an, so sollte man bei Vorhandensein einer Geschlechtskrankheit/Prostatitis einen Wert von 1,48 annehmen [22, 23, 24].

3) Diabetes mellitus:

Ein erhöhtes Risiko beim Bestehen von Diabetes mellitus konnte nicht bestätigt werden. Metaanalysen zeigten sogar ein geringeres Risiko für das Entstehen eines Prostatakarzinoms bei Vorliegen einer Diabetes mellitus Erkrankung [25].

4) Adipositas:

Zwar wird das Risiko bei Adipositas diskutiert weshalb mehrere Studien durchgeführt wurden; diese lieferten aber widersprüchliche Daten [25, 26].

1.2.3.3 Arten des Prostatakarzinoms

Def.: „Das Prostatakarzinom ist ein Adenokarzinom, ausgehend von den Epithelzellen der Prostata Drüse“ [27].

Begrifflich muss man beim Prostatakarzinom folgende Erscheinungsformen unterscheiden:

1) Manifestes Prostatakarzinom:

Das manifeste Prostatakarzinom stellt einen klinisch diagnostizierbaren Tumor dar, welcher auch durch klinische Symptome zu diagnostizieren ist.

Es geht meist mit einem positiven Tastbefund (gut palpabel) oder einem erhöhten PSA - Wert einher. Präzisiert wird die Diagnostik durch eine histologische Abklärung, bei der das Material üblicherweise mittels Stanzbiopsie entnommen wird.

2) Inzidentielles Prostatakarzinom:

Bei den Behandlungen einer benignen Prostatahyperplasie werden in 3 - 5 % Karzinome vom Pathologen entdeckt. Das inzidentielle Karzinom stellt meist einen Zufallsbefund dar.

3) Latentes Prostatakarzinom:

In der Alterskategorie der über 40 - Jährigen bzw. der über 80 - Jährigen wird zufällig bei 40 % bzw. über 60 % ein zuvor nicht bekanntes Karzinom festgestellt. Dieses wird erst bei der Autopsie verifiziert [28].

4) Okkultes Karzinom:

Der rektale Befund bei dieser Art des Karzinoms ist unauffällig. Eine Manifestation erfolgt daher erst durch die Diagnose von Metastasen [27].

Histologie:

Histologisch zeigt das Prostatakarzinom 4 verschiedene charakteristische Wachstumsformen:

1. Das **hochdifferenzierte Adenokarzinom** kann man nur an der gestörten Drüsenarchitektur von normalem Prostatagewebe unterscheiden.
2. Im Gegensatz dazu bildet das **niedrigdifferenzierte Adenokarzinom** kleine Tubuli aus; das polymorphe Epithel zeigt deutliche Nukleolen und auch vereinzelt Mitosen.

3. Das **kribriforme Prostatakarzinom** zeigt sich mit großen Zellkomplexen, welche aus kleinen siebartigen Lichtungen aufgebaut sind. Mitosen, sowie große Nukleolen, sind hier häufig zu sehen.
4. Polymorphe und basophile Zellen, die zu soliden Komplexen oder auch Strängen angeordnet sind, zeigen sich beim **anaplastischen Karzinom**.

Abhängig von der Größe des Tumors zeigen sich häufig auch verschiedene Muster nebeneinander, wobei große Tumoren meist pluriform und kleine meist uniform und hochdifferenziert ausgebildet sind [29].

97 % der Tumore sind Adenokarzinome, die sich in die oben genannten Arten aufteilen, die restlichen 3 % entstehen aus dem Urothel, dem Übergangsgewebe der Harnröhre und -blase [30].

2 Diagnostik

2.1 Erkennung und Symptomatik

Durch die Tatsache, dass das Karzinom nur in der Frühphase kurativ behandelt werden kann, stellen Tests zur frühzeitigen Erkennung und weiteren Abklärung eine wichtige Konstante der Behandlungs- und Therapieüberlegungen dar. Daher sollte bei Männern über 45, die Kreuzschmerzen und Ischialgien angeben, immer an ein Prostatakarzinom gedacht werden [31]!

Zu den primär durchgeführten Untersuchungen zählen:

- 1) Die rektale Palpation, die mit geringsten Mitteln durchgeführt werden kann und eine Basisdiagnostik darstellt. Die Prostata hat normalerweise eine elastische Konsistenz, ähnlich dem Daumenballen. Bei Verdacht auf Malignität ändert sich diese in eine derbe, knochenharte Konsistenz und lässt auf einen Knoten in der Drüse schließen.
- 2) Es werden aber auch laborchemische Werte zur Diagnose eingesetzt. Hier sind die Untersuchung des PSA - Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) sowie der PCA 3 - Test zu nennen.

Der PSA - Wert kann alleine oder in Verbindung mit dem PCA 3 - Score untersucht werden. Der PCA 3 - Score wird derzeit aber nur in Ergänzung zum PSA - Wert ermittelt.

Ad PSA) Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das in den Ductuli prostatae gebildet wird und bei der Verflüssigung des Samens eine Rolle spielt.

Das PSA kommt in der Samenflüssigkeit, aber auch im Blut vor, wo es aber als freies PSA (10 - 30 %) liegt. Der Rest ist an Makromoleküle gebunden und hat eine 1000 - fach niedrigere Konzentration als in der Samenflüssigkeit [32].

Auch über den Urin ist das PSA feststellbar, wobei es sich hier um das freie PSA handelt. Das gebundene wird in der Leber abgebaut und ist nicht feststellbar [33, 34].

Bei Patienten mit einem Wert von > 4 ng/ml (4 mg/l), aber auch bei einer Änderung von $\geq 0,5 - 0,75$ ng/ml pro Jahr, sollte eine weitere Diagnostik mittels Biopsie in die Wege geleitet werden [35].

Mittlerweile ist der PSA - Wert in einer altersbezogenen Tabelle eingetragen, wodurch man für jedes Alter den entsprechenden Wert ermitteln und dessen Grenzwerte ablesen kann. Dies wird in Tabelle 8 ersichtlich.

Alter	PSA Grenze
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

Tabelle 8; PSA Grenzwerte nach Oesterling et al. [36]

Da der PSA - Wert zwar ein organspezifischer Wert ist, jedoch als nicht karzinomspezifischer Wert gilt, gibt es einige Kriterien, die zu beachten sind.

Durch verschiedene Erkrankungen des Urogenitaltraktes, aber zum überwiegenden Teil durch die Prostata selbst, kann der Test verfälscht werden. Hierzu zählen nicht nur Entzündungen der Prostata (Prostatitis), sondern auch Harnwegsinfekte. Es gibt aber auch die Möglichkeit, dass 5 - α Reduktasehemmer oder eine Manipulation an der Prostata die Werte verfälschen [37].

Ein gewisses Risiko an einem Karzinom bei niedrigem PSA - Wert zu erkranken, ist ebenfalls gegeben; dies ist in Tabelle 9 aufgeführt. Man kann deutlich sehen, dass auch bei einem Wert ≤ 4 ng/ml eine Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei pathologisch erhöhtem PSA oder auffälligem DRE Befund erfolgt die TRUS geführte Biopsie.

PSA level (ng/ml)	Risk of PCa
0 - 0.5	6.6%
0.6 - 1	10.1%
1.1 - 2	17.0%
2.1 - 3	23.9%
3.1 - 4	26.9%

Tabelle 9; Risk of PCa in relation to low PSA values [38]

Ad PCA 3) Das Prostate cancer gene 3 (PCA - 3) wurde 1999 zum ersten Mal beschrieben. Dabei wurde im Tumoranteil der Prostata eine prostataspezifische RNA entdeckt und als DDR3 bezeichnet.

Im Zuge der rektalen Tastuntersuchung wird die RNA in die Ausführungsgänge der Prostata gedrückt, wo sie in den Harn gelangt. Deshalb wird nach der Untersuchung

der Harn des Patienten untersucht. Das Gen ist in maligne entarteten Zellen bis zu 100 - fach erhöht und hat dadurch eine hohe Aussagekraft für das Vorhandensein einer Neoplasie.

Ab einem Wert von 35 (Score) sollte eine weiterführende Untersuchung in Betracht gezogen werden, da dies eine Indikator für eine Krebserkrankung sein kann.

Weiters ist diese Art der Untersuchung schonender als die Biopsie und aussagekräftiger als der PSA - Wert, da das DDR3 prostataspezifisch und daher organbezogen ist [39]. Dies wird aber noch diskutiert und findet daher keine Erwähnung in den S3 - Standards von 2009 der deutschen Gesellschaft für Urologie.

In naher Zukunft werden aber molekulare Tests auch im klinischen Alltag zur Verfügung stehen [40].

2.2 Biopsie - Arten

Neben dem PSA - Wert stellt die Biopsie, bei der der Gleason - Score ermittelt wird, einen wichtigen Teil der Befunderhebung dar. Sie wird nach einem erhöhten PSA - Wert und/ oder einem pathologischen rektalen Tastbefund durchgeführt.

Prinzipiell gibt es 2 Arten der Biopsie:

2.2.1 Stanzbiopsie

Bei dieser Art der Biopsie werden mit Hilfe einer Hohlnadel ca. 20 mm lange zylinderförmige Kegel aus der Prostata biopsiert. Diese stanzt ganze Gewebeverbände aus, die zur weiteren Untersuchung verwendet werden.

Der Vorteil besteht darin, eine Vielzahl an Zellen im gesamten Zellverband gewinnen zu können, um eine pathologische Untersuchung zu erleichtern und zu präzisieren.

2.2.2 Aspirationsbiopsie

Bei einer sogenannten Aspirationsbiopsie werden nur einzelne Zellen „abgesaugt“. Dies wird normalerweise durch den Anus gemacht, da die Nadel sehr dünn ist (unter 1 mm) und sich die Penetration damit verringert.

Aufgrund von dünneren Nadeln und der höheren Genauigkeit der Stanzbiopsien wird diese aber mittlerweile häufiger eingesetzt [41].

Die Beurteilung des Aspirats ist aber deutlich schwieriger als die Beurteilung des Materials einer Stanze.

2.2.3 Zugang zur Prostata

2.2.3.1 Transperineal

Früher wurde, aus Angst vor Infektionen, die Nadel zwischen Hodensack und Darmausgang eingestochen. Dies war aber eine komplizierte und für den Patienten schmerzhaft Untersuchung. Durch dünnere Nadeln und eine bessere antibiotische Abschirmung wird diese Untersuchung nur noch bei Patienten mit operiertem Enddarm durchgeführt. (z.B. Verschluss des Darmausgangs und Anlegen eines Stomas)

Es gibt nach wie vor einige Kliniken, die die transperineale Technik als Standard durchführen.

2.2.3.2 Transrektal

Durch die Entwicklung besserer Antibiotika und die Möglichkeit der Verwendung dünnerer Nadeln wurde der Zugang durch den After möglich. Die Angst vor Bakterien, die durch eine Verletzung des Darms Infektionen auslösen könnten, wurde geringer und so konnte der Arzt unter Tastkontrolle meist 2 - 3 Stanzzyylinder entnehmen.

Durch die Verwendung von relativ dicken Nadeln war diese Methode für den Patienten unangenehm und schmerzhaft.

2.2.3.3 Federdruckapparat

Eine neuere technische Möglichkeit ist die Verwendung eines Federdruckapparats, der eine Biopsienadel durch mechanischen Druck aus - und einfahren kann. Diese ist eine für den Patienten relativ schmerzarme und schnelle Untersuchung. Es besteht auch die Möglichkeit der lokalen Anästhesie.

2.2.3.4 Transrektale Ultraschall-Untersuchung (TRUS)

Zu den neuesten Möglichkeiten zählt die TRUS, bei der mit Hilfe eines ca. 1,5 - 2 cm dicken Ultraschallkopfes sowohl eine genaue sonographische Untersuchung der Prostata, aber auch eine gleichzeitige bioptische Untersuchung durchgeführt werden kann. Dabei

wird unter genauer sonographischer Kontrolle eine bis zu 12 Zylinder - Biopsie durchgeführt.

Diese Untersuchung ist nahezu schmerzfrei. Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist es mit dieser Methode auch möglich unter Narkose eine Sättigungsbiopsie mit bis zu 30 Stanzzyklindern durchzuführen.

2.2.4 Kontraindikationen und Komplikationen

Eine Biopsie ist als chirurgischer Eingriff zu sehen, weshalb auch mit entsprechenden Komplikationen zu rechnen ist.

Deshalb sollten alle blutverdünnenden Medikamente abgesetzt werden, um die Möglichkeit von Nachblutungen zu minimieren. Weiters müssen Allergien auf Schmerz- oder Narkosemittel beachtet werden. Da die Patienten sowohl vor, als auch nach der Untersuchung antibiotisch abgedeckt werden müssen, ist auch hier auf Allergien zu achten.

Die häufigste post - operative Komplikation ist Blut im Urin, aber auch Blut im Stuhl kann auftreten. Bleibt dieser Zustand, oder verschlechtert sich die Situation, gehört diese sofort medizinisch abgeklärt [41].

Weiters kann es zu Hämatospermie kommen. Dies bedeutet, dass sich Blut im Sperma befindet. Dies kommt in ca. 30 % der Fälle vor und kann bis zu einem Monat anhalten.

In 1 - 2% können auch Probleme des Harnverhaltens, wie z.B. eine Harnsperrung auftreten. Die Gefahr einer Infektion mit anschließender Sepsis und Fieber besteht jedoch nur in ca. 1 % [42].

2.3 TNM - Klassifikation

Das am weitesten verbreitete Einteilungsschema zur Beurteilung des Tumorstadiums ist das TNM - System. Dabei werden der Primärtumor (T), die regionären Lymphknoten (N) und die hämatogenen Fernmetastasen (M) bezeichnet.

Es ist anzumerken, dass man 2 unterschiedliche Klassifizierungen angeben kann. Bei der klinischen Klassifikation werden Daten aus klinischen Untersuchungen, sowie Ergebnisse kleinerer Eingriffe (z.B. Biopsien) für das Staging herangezogen.

Die klinische Einteilung, wie sie in der Tabelle 10 gezeigt wird, unterscheidet sich von der pathologischen (PT) - Klassifikation (Tabelle 11) darin, dass diese Einteilung von einem entfernten Präparat gemacht wird. Das heißt, dass jede pT - Klassifikation von einem Pathologen begutachtet wurde.

<i>Klinische TNM-Einteilung</i>	
<i>T-Primärtumor</i>	
Tx	keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T1	ein Primärtumor ist nicht zu erkennen
T1a	in bei einer Prostataoperation wegen erschwerten Wasserlassens entfernten Drüsengewebe finden sich Krebsanteile von bis zu 5 %
T1b	wie T1a doch mehr als 5 %
T1c	trotz unauffälligem Tast- und Ultraschallbefund übersteigt der PSA-Spiegel den Schwellenwert (4 ng/ml), eine Biopsie wird durchgeführt, die Krebs nachweist
T2	Tumor ist auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor befällt nur einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor hat sich über die Prostata hinaus ausgebreitet
T3a	Ausbreitung auch außerhalb der Prostatakapsel (ein-und/oder beidseitig)
T3b	Tumor befällt auch die Samenblase
T4	Tumor hat auch das umgebene Gewebe befallen (Beckenwand, Rektum, Blasenschließmuskel)
<i>N- Regionäre Lymphknoten</i>	
Nx	eine Beurteilung der umgebenen Lymphknoten ist nicht möglich
N0	kein Anhaltspunkt für befallene Lymphknoten
N1	umgebene Lymphknoten von Tumor befallen
<i>M- Fernmetastasen</i>	
Mx	die Beurteilung von Fernmetastasen ist nicht möglich
M0	kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen sind nachweisbar
M1a	Lymphknoten an der entfernten Stelle sind auch betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	andere Manifestation

Tabelle 10; klinische TNM - Klassifikation

Wie in den Tabellen 10 und 11 zu sehen ist, gibt es in der klinischen Einteilung kein Stadium T₀, im Gegensatz dazu wird in der pathologischen Klassifikation das Stadium pT₁ nicht angegeben.

	<i>pathologische TNM-Klassifikation</i>
	<i>pT-Primärtumor</i>
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pt0	es gibt keinerlei Anzeichen für einen Primärtumor
pT2 - pT4	zeigt die zunehmende Ausbreitung des Tumors
	<i>pN-Regionäre Lymphknoten</i>
pNx	eine Beurteilung von bestehenden Lymphknotenmetastasen kann nicht beurteilt werden
pN1	Lymphknotenmetastasen können beschrieben werden
	<i>pM-Fernmetastasen</i>
pM0	Fernmetastasen sind nicht beschreibbar
pM1	Fernmetastasen können beschrieben werden

Tabelle 11; pathologisches TNM - System

2.4 Gleason Score

Der Gleason - Score gibt eine Möglichkeit der Beurteilung der Aggressivität und der Differenzierung des Prostatakarzinoms an, in dem er den Differenzierungsgrad zweier Gewebemuster miteinander vergleicht.

Dieser wird in 5 Graden, von 1 (sehr gut zu differenzieren) bis 5 (sehr niedrige Differenzierung) angegeben.

Der Score wird aus zwei Differenzierungen erstellt (z.B. 3 + 4 = 7); wird jedoch nur eine Differenzierung unterschieden, so wird der Wert doppelt angegeben (4 + 4 = 8).

Daraus folgernd sind Werte von 2 (sehr gut differenziert) bis 10 (sehr wenig differenziert) anzugeben. Beim Wert 1 kann man keine Abweichung zum normalen Wachstumsmuster der Drüse erkennen; bei einem Wert von 5 ist diese als „stark“ zu bezeichnen.

Eine Scoreeinteilung von 2 - 4 beschreibt eine gut, 5 - 6 eine mittlere, 7 eine mittelgradige 8 - 10 eine schlecht differenzierte Tumorklassifikation.

Der Gleason - Score hat mittlerweile internationale Anerkennung und Akzeptanz erlangt und gehört zur Standarddiagnoseerstellung beim Prostatakarzinom [43, 44].

Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 2 angeführt.

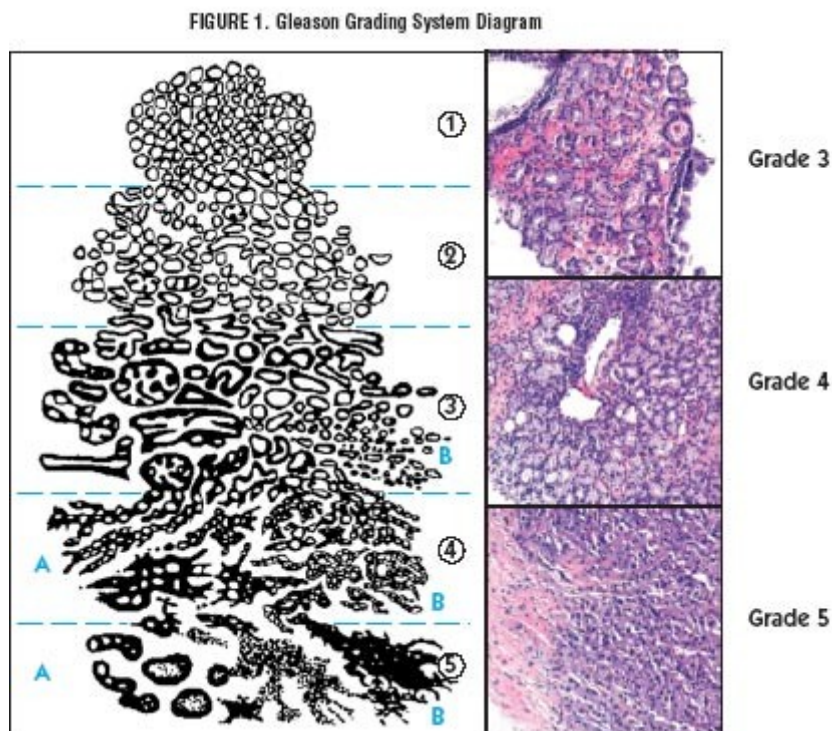


Abbildung 2; Gleason - Score [45]

2.5 Mostofi - Grading

Bis 2002 wurde das Mostofi - Grading an der Universitätsklinik Graz verwendet. In den Graden 1 - 3 wurde die zunehmende Entdifferenzierung beschrieben. Dabei wurde sowohl auf Drüsenkörper als auch auf Zellkernatypien eingegangen.

Wie in Abbildung 3 gezeigt, wird die Klassifikation von G1 - G3 beschrieben. Daneben sieht man die Einteilung nach Gleason [46].

Wie daraus ersichtlich, unterteilt man in 3 verschiedene Grade, wobei das Risiko mit steigendem Grad zunimmt. Ein Grad 3 wächst sehr schnell und aggressiv, während ein Grad 1 langsam wächst und als nur wenig aggressiv bezeichnet werden kann. Hier sind sich Krebs - und Normalzellen noch sehr ähnlich.

Dies ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Differenzierungsgrad	Differenzierung	Eigenschaften	Gleason-Summe
G1	hoch differenziert = wenig aggressiv	Die Krebszellen sind den normalen Zellen noch sehr ähnlich	2 3 4
G2	mäßig differenziert = mäßig aggressiv	Zwischenstufe	5 6
G3	schlecht bis gar nicht differenziert = sehr aggressiv	Die Krebszellen unterscheiden sich deutlich von normalen Zellen, wachsen besonders schnell und sind sehr aggressiv	7 8 9 10

Abbildung 3; Mostofi - Grading [47]

2.6 Bildgebende Verfahren

2.6.1 Magnetresonanztomographie

Ein wichtiges Verfahren für das Staging und für die Diagnosestellung ist das sogenannte MRT, das auch als Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie bekannt ist. Hierbei kann man bis zu 2mm dünne Schnittbilder des Körpers beurteilen. Die Beurteilung von Strukturen, Organen und Geweben wurde damit vereinfacht.

Das MRT basiert auf sehr starken Magnetfeldern und deren unterschiedliche Ausrichtung. Die Auflösung und der Kontrast eines Bildes entsteht durch unterschiedliche Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebsstrukturen. Hier gibt es keine Strahlenbelastung, da nur mit Magnetfeldern gearbeitet wird. Im Niederfeldbereich wird mit Stärken von 0,2 - 0,5 Tesla gearbeitet, dies kann noch durch Permanentmagneten bewerkstelligt werden. Neuere Geräte, die bis 3 Tesla gehen, können nur durch supraleitende Magneten, welche höhere Feldstärken erzeugen können, realisiert werden.

Neben dem Echtzeit MRT sind die MRA (Magnetangiographie), aber auch die Diffusions- oder Diffusionstensorbildgebung (DTI) spezielle Verfahren. Hierbei können Nervenfaserbündel virtuell rekonstruiert und dargestellt werden, was für die Beurteilung des Prostatakarzinoms von entscheidender Bedeutung sein kann, da das Karzinom an Nervenfaserbündeln die Kapsel durchbrechen kann.

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms wird auch die Magnetresonanz - Elastographie eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein spezielles Verfahren, bei dem ein Ultraschallkopf auf das Organ gedrückt wird und die Dehnung der verschiedenen Gewebe von einer Software ausgewertet werden kann.

Weiches Gewebe dehnt sich mehr aus als derbes. Dadurch erhofft man sich eine Unterscheidung zwischen gut - und bösartigen Tumoren treffen zu können.

Das Problem beim MRT ist, dass keine metallischen Gegenstände in der Nähe sein dürfen, da diese durch die magnetische Wirkung angezogen würden.

Dies gilt natürlich auch für Implantate oder Nägel, aber auch Herzschrittmacher der älteren Generation sind davon betroffen.

Die enge Röhre kann auch insofern zu Problemen führen, als dass sich Patienten darin unwohl fühlen können; ein Abbruch der Untersuchung würde nötig.

Die Computertomographie wird in der Diagnostik des Prostatakarzinoms nur selten bis gar nicht eingesetzt [48].

2.6.2 Szintigrafie

Die Szintigrafie ist eine Möglichkeit das Vorhandensein von Skelettmetastasen zu untersuchen. Dabei wird ein radioaktiver Marker, meist ^{99m}Tc (Technetium), in den Körper eingebracht, der sich dann im zu untersuchenden Gewebe anreichert und Gammastrahlen aussendet. Der Marker wird als Tracer bezeichnet und kann mittels einer Gammakamera (Scanner) aufgenommen und dargestellt werden.

Eine Sonderform ist die sogenannte SPECT (Single Photon Emissionscomputertomographie), die die Strahlung, ähnlich wie eine CT, aus unterschiedlichen Winkeln aufnehmen kann. Es besteht auch die Möglichkeit ein 3 - dimensionales Bild zu errechnen.

Hierbei werden Photonen abgegeben und von der Kamera detektiert.

Damit entspricht die SPECT einer Kombination aus CT und Szintigrafie [49].

Die Strahlenbelastung bei dieser Art der Untersuchung ist geringer als bei einem konventionellen Röntgen [50].

2.7 Therapie

Es gibt mehrere Kriterien, die für eine adäquate Behandlung des Prostatakarzinoms überlegt werden müssen.

Hier wird versucht, nach dem klinischen Stadium die einzelnen Möglichkeiten eines schrittweisen Vorgehens aufzuzählen.

Bei einer Therapieentscheidung eines vorliegenden Prostatakarzinoms müssen mehrere Kriterien beachtet werden.

- 1) Lebens - bzw. Überlebenserwartung (min. 10 Jahre)
- 2) Tumorstadium: Ist der Tumor noch auf das Organ begrenzt oder schon lokal fortgeschritten
- 3) Differenzierungsgrad

2.7.1 Das nicht metastasierte Prostatakarzinom

Verschiedene Vorgehensweisen sind beim nicht metastasierten Karzinom möglich. Diese werden in den nächsten Punkten abgehandelt. Die Reihenfolge stellt auch die klinische Vorgehensweise dar.

2.7.1.1 Klinisch lokalisiertes PCa

Dieses Stadium wird mit T1a - b, T1c und T2 beschrieben. Diese Stadien wurden bereits im Punkt 2.3 (TNM - Klassifikation) beschrieben.

2.7.1.1.1 Active Surveillance

Da das Prostatakarzinom meist ein langsames Wachstumsverhalten zeigt, gehen neue Studien und Überlegungen einer neuen Art des Zuwartens auf den Grund.

Dabei überwiegt die Überlegung, ob ein rasches chirurgisches oder kuratives Eingreifen nicht mit einem gezielten Beobachten überbrückt werden kann. Es wird darüber nachgedacht, ob man die Komplikationen und Folgen eines raschen Eingriffs verzögern und die Lebensqualität bis zur Intervention erhalten kann. Studien von Autopsien haben gezeigt, dass bereits 30 % der über 50 - Jährigen an einem Prostatakarzinom erkrankt waren, dieses aber nur bei 10 % klinisch relevant geworden wäre. Durch bessere Diagnostik (PSA - Werttestung) erkennt man ein Prostatakarzinom früher und meist im Stadium T1c. Deshalb kann sich die kurable Zeit auf mehrere Jahre hinziehen.

Man versucht also, eine Therapie unter genauer Beobachtung möglichst lange hinauszuzögern. Vergessen sollte man dabei trotzdem nicht, dass es auch schnell wachsende Tumoren gibt, die engmaschiger kontrolliert werden müssen.

Man sollte daher die PSA - Wertverdoppelung genau im Auge behalten [51].

2.7.1.1.2 Radikale Prostatektomie (RPE)

Bei der radikalen Prostatektomie entfernt man die gesamte Prostata sowie die Samenblase und die darüberliegende Denovilliersche Faszie.

Die Operation wird nur bei Vorliegen von unauffälligen bzw. metastasefreien Lymphknoten fortgesetzt. Diese werden während der Operation durch Schnellschnitt untersucht und befundet. Bei Vorliegen mehrerer Metastasen wird die Operation abgebrochen, die Prostata belassen und ein anderes Therapiekonzept entwickelt.

Seit ca. 10 Jahren werden aber nur noch wenige Lymphknoten mittels Schnellschnitt intraoperativ befundet.

Die RPE kann retropubisch (RRP), endoskopisch (laparoskopisch oder roboterassistiert) oder perineal (RPP), durchgeführt werden.

2.7.1.1.2.1 retropubischer Zugang (RRP)

Der retropubische Zugang beschreibt einen extraperitonealen Zugang, bei dem die Bauchhöhle nicht eröffnet werden muss. Es wird ein medianer Schnitt vom Nabel bis zur Symphyse durchgeführt und Gefäße, der Harnleiter sowie die Vasa testicularis freipräpariert. Nach Freilegung der Prostata wird der Plexus santorini mit einer Babcock-Klemme gefasst und durch eine Ligatur versorgt.

Anschließend kann die Prostata chirurgisch versorgt werden.

1983 gelang es Walsh erstmals nervenerhaltend zu operieren [52].

Auftretende Komplikationen werden in Tabelle 12 auf Seite 36 aufgeführt [53].

2.7.1.1.2.2 Endoskopischer Zugang

Bei der endoskopischen Therapie, die auch als minimal invasive Methode oder Knopflochtherapie bezeichnet wird, werden die Instrumente durch kleine Hautschnitte in die Körperhöhle eingebracht. Der Chirurg kann über eine Kamera das Operationsgebiet lokalisieren und mit Hilfe von in die Körperhöhle eingebrachten Instrumenten operieren.

2.7.1.1.2.2.1 Laparoskopische Versorgung

Bei der sogenannten Bauchspiegelung oder Laparoskopie wird der Bauchraum üblicherweise mit CO₂ befüllt, um den „Operationsraum“ zu vergrößern. In die

Hautschnitte werden sogenannten Trokars eingebracht, die den Schnitt luftdicht abschließen.

Durch verschiedenen Zugänge werden sowohl eine Kamera, eine Lichtquelle und ein Schacht für das benötigte Werkzeug eingebracht.

Eine neue Methode ist die gaslose Laparoskopie, bei der der „Operationsraum“ mechanisch angehoben und vergrößert wird.

2.7.1.1.2.2 Roboterassistierte Versorgung

Eine neue Art der chirurgischen Intervention stellt die roboterassistierte Methode dar.

Die Firma Intuitive Surgical stellt mit ihrem roboterassistierten System „DA VINCI“ eine neue Thearpiemethode in den Vordergrund; diese wurde erstmals 2001 durch Binder in Frankfurt durchgeführt [54].

Wie bei der Laparoskopie wird das Operationswerkzeug von einem Assistenten direkt in die Körperhöhle eingebracht; der Roboterarm kann die Bewegungsfreiheit der Hand mit bis zu 7 Freiheiten, sowie eine Rotationsbewegung von 540° ausführen.

Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist das tremor - freie Arbeiten, das weder bei der Laparoskopie, noch bei herkömmlichen Operationen gewährleistet ist. Weiters bedient sich der Chirurg einer bis zu 12 - fachen Vergrößerung, optimaler Lichtverhältnisse sowie der Möglichkeit einer 3 - dimensionalen Animation.

Diese Methode unterliegt aber einer ständigen Weiterentwicklung, weshalb die Möglichkeiten noch lange nicht ausgeschöpft sind.

Ein Problem stellen die Kosten dar. Ein solcher chirurgischer Roboter kostet in der Anschaffung ca. 1 Million €, 120.000 € an Wartungsgebühren/Jahr und weiters ca. 600 - 2000 €/Behandlungssitzung. Weshalb verständlich wird, warum nur wenige spezialisierte Abteilungen eine solche Anschaffung tätigen werden [52].

2.7.1.1.2.3 perinealer Zugang (RPP)

Erstmals wurde die perineale radikale Prostatektomie von Billroth im Jahr 1895 in Wien durchgeführt, bis 1945 Millin den retropubischen Zugang etablierte [52].

Beim perinealen Zugang wird ein Schnitt zwischen After und Hodensack, dem sogenannten Damm, gesetzt. Wie auch beim retropubischen Vorgehen handelt es sich hierbei um einen extraperitonealen Zugang.

Eine radikale Prostatektomie wird normalerweise retropubisch durchgeführt, weil bei der perinealen Prostatektomie der Zugang zwar kleiner und durch die Lage des Plexus santorini auch das Blutungsrisiko geringer ist, aber die Lymphknoten im Becken nicht in der Sitzung mitentfernt werden können. Diese müssen gegebenenfalls in einer zweiten Sitzung oder zeitgleich z.B. laparoskopisch (aber natürlich nur bei Bedarf) entfernt werden.

2.7.1.1.2.4 Nebenwirkungen

„Hauptnebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind erektile Dysfunktion (bis zu 100 %), Harninkontinenz (5 %) und Urethrastrikturen (5 %)“ [55].

In der untenstehenden Tabelle sind die Komplikationen aufgelistet, die in den EAU - Guidelines nach Heidenreich aus dem Jahr 2009 Beschreibung finden.

Inzidenz von Komplikationen	(%)
Perioperativer Tod	0.0-2.1
Größere Blutungen	1.0-11.5
Verletzungen des Rektums	0.0-5.4
Tiefe Beinvenenthrombosen	0.0-8.3
Lungenembolien	0.8-7.7
Lymphozelen	1.0-3.0
Urinleck oder Urinfistel	0.3-15.4
Leichte Harninkontinenz	4.0-50.0
Schwere Harninkontinenz	0.0-15.4
Erektile Dysfunktion	29.0-100.0
Blasenhalsobstruktion	0.5-14.6
Urethraobstruktion	0.0-0.7
Urethrastrikturen	2.0-9.0

Tabelle 12; Inzidenz von Komplikationen bei radikaler Prostatektomie [56]

Man versucht grundsätzlich nerv - und damit potenzertretend zu operieren; die Problematik dabei besteht aber darin, dass das Prostatakarzinom häufig die Kapsel penetriert (dort, wo die Nerven die Kapsel durchbrechen: perineuraler Spalt).

Deshalb ist der Erhalt des Nervengeflechts auf der Seite des Knotens auch kontraindiziert. Jüngere Patienten haben eine bessere Chance auf Potenserhaltung, obwohl die Regeneration und der Wiedererhalt dieser oft bis zu einem Jahr dauern kann.

Als wichtiges Indiz für die Kontrolle nach einer durchgeführten radikalen Prostatektomie gilt die Ermittlung des PSA - Werts. Da die Prostata komplett entfernt wurde, muss man bei Erhöhung des Werts an einen Residualtumor oder das Vorhandensein von Metastasen denken. Da das Antigen jedoch eine Halbwertszeit von 2 - 3 Tagen hat, sollte man die erste Kontrolle nicht vor der 6. postoperativen Woche vornehmen. Deshalb werden üblicherweise PSA - Kontrollen erst nach 3 Monaten durchgeführt.

Trotzdem werden in der Literatur auch Rezidive nach 10 Jahren beschrieben, weshalb eine Kontrolle auch nach dieser Zeit sinnvoll ist.

2.7.1.1.3 Strahlentherapie

2.7.1.1.3.1 EBRT (external beam radiation therapy)

Als Alternative zum chirurgischen Eingriff steht die Möglichkeit der Strahlentherapie.

Bei dieser stehen einerseits eine Hochvolt - Radiotherapie, andererseits eine Brachytherapie zur Verfügung.

Bei einer externen Radiatio (EBRT) wird die Strahlung, welche mittels Linearbeschleuniger, der Elektronen bis zu 25 MeV beschleunigt und durch Beschuss eines Targets in Photonenstrahlung derselben Energie umgewandelt (Bremsstrahlung), von außen eingebracht [57]. Dies ist jedoch kein leichtes Unterfangen, da die Lage der Prostata variiert und aber auch durch physiologische Umstände geändert werden kann.

Deshalb werden 2 verschiedene Systeme zur besseren Lokalisation der Drüse eingesetzt:

1) IGRT - image guided radiotherapy:

Hierbei lässt sich die Lage der Prostata genau bestimmen und die Therapie zielgerichtet darauf ausrichten.

2) IMRT - intensity modulated radio therapy

Bei dieser Art der Behandlung lässt sich auch die Intensität der Strahlung während der Behandlung einstellen [58, 59].

Bei einer Strahlentherapie wird versucht, mit Hilfe einer genauen 3 - dimensionalen Planung eine Mehrfeldbestrahlung durchzuführen. Dabei wird eine Gesamtstrahlenbelastung von mind. 70 - 78 GY verwendet, wobei Einzel - bzw. Tagesdosen von 1,8 - 2,0 GY eingesetzt werden.

Nachteile dieser Behandlungsform sind Impotenz in 10 - 40% der Fälle, Proktitiden sowie selten Schrumpfbblasen und Inkontinenz.

Außerdem konnten bei ca. 50 % der behandelten Patienten Reste von Tumorgewebe nachgewiesen werden.

2.7.1.1.3.2 Brachytherapie

Als Brachytherapie beschreibt man eine Strahlungsquelle, die in den Körper, oder besser gesagt, in das betroffene Organ eingebracht wird. Da die Strahlung sehr nah am betroffenen Gewebe platziert wird, spricht man von einer Kurzdistanztherapie.

Es gibt 2 verschiedene Vorgehensweisen:

2.7.1.1.3.2.1 Low - Dose Brachytherapie

Bei einer Low - Dose Brachytherapie werden entweder ¹²⁵Jod oder ¹⁰³Palladium Seeds eingebracht. Durch die ultraschallunterstützte Methode werden diese direkt in der Prostata platziert und dort belassen. Die kontinuierliche Strahlenabgabe kann durch eine externe Radiatio (EBRT) verstärkt werden, um auf die notwendige Gesamtstrahlendosis zu kommen.

Die Wirkung ist nicht korrekt vorhersehbar, da man die Dosisverteilung nur schwer vorhersagen kann. Diese Art der Therapie wird meist bei Karzinomen mit niedrigem Risiko eingesetzt [60].



Abbildung 4; Prostata Seeds [61]



Abbildung 5; Seeds Kontrollröntgen [62]

2.7.1.1.3.2.2 High - Dose Brachytherapie

Im Gegensatz zur Low - Dose Therapie besteht die High - Dose Therapie aus einer Kanüle, die eingesetzt und erst später mit dem Radionuklid beschickt wird. Hierbei wird $^{192}\text{Iridium}$ verwendet, da es eine etwa 1000 - fach höhere Dosisleistung als die Low - Dose Therapie hat.

Zusätzlich dazu wird noch Strahlung von außen eingebracht. Diese Methode wird bei großen, schlecht differenzierten Karzinomen und solchen mit höherem Risiko eingesetzt, sowie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand [60, 63].

2.7.1.1.4 Experimentelle Methoden

2.7.1.1.4.1 Kryotherapie

Wie auch in anderen Sparten der Chirurgie wird mit der sogenannten Kryotherapie ein neuer chirurgischer Ansatz im Kampf gegen den Krebs eingesetzt. Hierzu werden Kältesonden mit -40°C transrektal in die Prostata eingebracht und versucht, das Gewebe durch Vereisung abzutöten.

2.7.1.1.4.2 HIFU - Therapie

Der genau gegenteilige Ansatz zur Kryotherapie ist die HIFU (High - Intensity focused ultrasonic), bei der das Prostatagewebe auf ca. 65° C erwärmt wird und dadurch abgetötet werden soll. Der Nachteil dieser Methode ist der hohe Zeitaufwand [64].

2.7.1.1.5 Watchful Waiting

Der Ansatz ist ähnlich dem der Active Surveillance, trotzdem darf man nicht den Fehler machen, die beiden gleichzusetzen oder zu verwechseln.

Bei der Watchful Waiting Therapie handelt es sich ausschließlich um eine palliative Maßnahme, während die Active Surveillance eine kurative beschreibt.

Hierbei muss man den Nutzen einer Behandlung mit dem Outcome genau abwägen.

Prinzipiell wird erst bei einer vorliegenden Symptomatik therapeutisch eingegriffen. Es wird versucht dem Patienten eine gewisse Lebensqualität zu erhalten, indem man ihn z.B. analgetisch behandelt. Aber auch Fernmetastasen werden notfalls therapiert.

2.7.1.2 Klinisch fortgeschrittenes PCa

2.7.1.2.1 Radikale Prostatektomie (RPE)

Wurde bereits in Punkt 2.7.1.1.2 erklärt.

2.7.1.2.2 Strahlentherapie

2.7.1.2.2.1 EBRT (gegebenfalls in Kombination mit ADT-siehe 2.7.1.2.3)

Wurde bereits im Punkt 2.7.1.1.3.1 erklärt.

2.7.1.2.2.2 High - Dose Brachytherapie in Kombination mit EBRT

Wurde bereits im Punkt 2.7.1.1.3.2.2 sowie in Punkt 2.7.1.1.3.1 erklärt.

2.7.1.2.3 Androgen - Deprivations Therapie (ADT)

Für das Prostatawachstum ist Androgen, das beim Mann von den Leydig - Zellen des Hodens produziert wird, von entscheidender Bedeutung. Diesen Effekt kann man sich sowohl pharmakologisch als auch chirurgisch zu Nutzen machen.

Das sogenannte luteinisierende Hormon Releasing Hormon (LHRH), welches aus dem Hypothalamus freigesetzt wird, führt dazu, dass im Hypophysen - Vorderlappen sowohl das luteinisierende Hormon (LH), als auch das Follikel-stimulierende (FSH) Hormon sezerniert wird. Dadurch wird die Testosteron - und die Androgenproduktion angeregt.

Über diese Kaskade werden ca. 95 % der Androgenproduktion bewältigt, die restlichen 5 % kommen aus einem Mechanismus der Zona reticularis der Nebenniere, welche über das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) läuft.

Im Körper zirkuliert nur ca. 3 % des Gesamt-Testosterons als freies Testosteron (nicht an Eiweiß gebunden), das passiv durch die Zellmembran in die Prostata diffundiert und im Zytoplasma durch die 5 - α - Reduktase zum wirksamen Dihydrotestosteron (DHT) metabolisiert wird.

Antiandrogene binden ebenfalls an T - Rezeptoren und verdrängen so das Testosteron; dies bewirkt eine Atrophierung der Prostata.

Da aber, wie oben beschrieben, ca. 5 % aus der Nebenniere kommen, ist eine totale Blockade auf diesem Wege nicht möglich. Um eine komplette Ausschaltung des androgenen Systems zu erreichen, muss man dies mit einem Antiandrogen bewerkstelligen.

Unter dieser Voraussetzung werden LHRH - Analoga zur Blockade verwendet.

Man spricht dann von einer maximalen Androgenblockade (MAB) [65]!

Folgende Therapieformen können eingesetzt werden:

- 1) bilaterale subkapsuläre/radikale Orchiektomie
- 2) GnRH Agonisten
- 3) GnRH Antagonisten
- 4) steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene
- 5) Östrogentherapie

2.7.1.2.3.1 Bilaterale subkapsuläre/radikale Orchiektomie

1941 bewiesen Huggins und Hodges durch eine chirurgische Kastration die androgene Wirkung des Testosterons. Sie bewiesen, dass das Testosteron innerhalb von 12 Stunden auf Kastrationsniveau abfiel. Dadurch gingen die androgenabhängigen Prostatazellen zugrunde und verschwanden.

Es traten aber auch unerwünschte Nebenwirkungen auf, die als Androgenentzugssyndrom bezeichnet wurden. Darunter fielen unter anderem Libidoverlust, Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels mit Osteoporosegefahr, Hitzewallungen, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Muskelmasse, sowie der Verlust der Sexualfunktion.

Als Komplikationen können Blutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen angeführt werden.

2.7.1.2.3.2 GnRH Agonisten

Die Therapie mit Gonadotropin releasing Hormon (GnRH) verhindert die pulsatile Sekretion von LHRH aus dem Hypothalamus, wobei auch die Rezeptoren herunterreguliert werden. Die Folge davon ist, dass die LH - und FSH - Ausschüttung verhindert wird und dadurch die testikuläre Testosteronausschüttung auf Kastrationsniveau abfällt, was zu einem Serumtestosteronspiegel von < 5 ng/ml führt.

Als Präparate sind Goserelin (Zoladex Implantat 3,6 und 10,8 mg) und Leuprorelin (Eligard Inj. Lsg. 7,5 und 22,5 mg; Enantone-Monatsdepot Fertigspritze 3,75 mg/1ml; Trenantone Fertigspritze 11,25 mg/1ml) verfügbar, welche alle 3 Monate als subkutanes Depotpräparat verabreicht werden.

Hitzewallungen, verminderte Libido, Osteoporose, erektile Dysfunktion, körperliche Schwäche, Depression und Störung der Gedächtnisfunktion werden als Nebenwirkungen dieser Gruppe angezeigt.

Aber auch ein kurzfristiger Anstieg des Serumtestosteronspiegels, der als Testosteron - Surge bezeichnet wird, kann beobachtet werden. Dieser kann die Symptome des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verstärken.

Deshalb werden zu Beginn der Therapie zusätzlich nichtsteroidale Antiandrogene verabreicht, um den Testosteronanstieg zu unterdrücken.

Allergien und Hodenatrophien, sowie selten Gynäkomastie, können gelegentlich auch beobachtet werden [66, 67].

2.7.1.2.3.3 GnRH Antagonisten

Diese Präparate bewirken eine Senkung von LH, FSH und folglich eine Testosteronsenkung, weshalb sie als Alternative zur Kastration eingesetzt werden können.

Der Vorteil zu den GnRH Agonisten ist, dass sie zu einem sofortigen Abfall des Testosterons führen (< 2 ng/ml) und deshalb wie oben beschrieben, auch als Kombinationstherapie mit den Agonisten eingesetzt werden.

Die Nebenwirkungen sind mit denen der GnRH Agonisten vergleichbar.

Als Wirkstoffe stehen Abarelix und Degarelix zur Verfügung; Abarelix 100 mg wird als intramuskuläre Injektion am 1., 15. und 29. Tag verabreicht, danach nur noch alle 4 Wochen.

Eine Testosteron - sowie eine PSA - Wert Bestimmung sollte als Kontrolle der Therapie durchgeführt werden.

Von Degarelix wird hingegen am ersten Tag 2 x 120 mg subkutan injiziert, danach alle 4 Wochen 80 mg [68].

2.7.1.2.3.4 Steroidale und nicht steroidale Antiandrogene

2.7.1.2.3.4.1 Steroidale Antiandrogene

Steroidale Antiandrogene haben einen ähnlichen Aufbau wie Gestagene (weibliche Geschlechtshormone). Daher ist bei ihrer Einnahme mit Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Gynäkomastie zu rechnen. Andererseits liegt ihre Wirkung in der Senkung des Testosteronspiegels, was bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden kann.

Als Vertreter dieser Gruppe wird Cyproteronacetat genannt, welches im Jahr 1962 entwickelt wurde.

Der Unterschied zwischen den nicht - steroidalen und den steroidalen Antiandrogenen besteht darin, dass Cyproteronacetat (steroidal) eine gestagene Wirkung besitzt und gewisse Parameter wie Testosteron, Östradiol, LH und DHT absinken; diese Parameter steigen bei der Gabe von nicht - steroidalen Antiandrogenen an.

Ein weiterer Unterschied ist, dass bei Einnahme von Cyproteronacetat eine Atrophie der Leydig - Zellen zu beobachten ist, bei der Gruppe der nicht - steroidalen eher eine Hypertrophie.

Erhältlich ist dieser Wirkstoff im Präparat Androcur (Tbl. 50, 100 mg; Depot-Amp.300mg/3ml). Nach erfolgter Orchiektomie wird 1 - 2 mal 100 mg p.o. oder 300 mg i.m. alle 14 Tage verabreicht. Ohne vorangegangener Orchiektomie werden 2 - 3 mal 100 mg p.o. oder 300 mg i.m. alle 14 Tage gegeben [67, 69].

2.7.1.2.3.4.2 Nicht - steroidale Antiandrogen

Flutamid und Bicalutamid sind Vertreter der nicht - steroidalen Antiandrogene.

Wirktechnisch kann man beide als Antagonisten am Androgenrezeptor bezeichnen.

Flutamid 250 mg wird 3 x täglich p.o. verabreicht und wird somit hepatisch metabolisiert.

Eine Gynäkomastie ist als Nebenwirkung für Flutamid typisch, aber auch Hitzewallungen, erektile Dysfunktion und gastrointestinale Beschwerden können auftreten.

Eine Leberinsuffizienz stellt eine Kontraindikation für Flutamid dar.

Als Präparate stehen zurzeit Flutabene (Tbl. 250 mg), Flutamid Arcana (Tbl. 250 mg), Flutastad (Tbl. 250 mg) und Flugerel (Tbl. 250 mg) zur Verfügung.

Bicalutamid, das mit dem Handelsnamen Casodex vertrieben wird, ist in den Dosierungen 50 bzw. 150 mg erhältlich und wird ebenfalls p.o. 1 - mal täglich eingenommen. Es kann auch zur antiandrogenen Monotherapie, dann aber meist in der Dosis 150 mg, eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen sind mit denen von Flutamid vergleichbar. Bei Leberinsuffizienz ist im Gegensatz zu Flutamid eine Dosisreduktion möglich. Wechselwirkungen sind mit Marcoumar, Terfenadin und Cisaprid bekannt und fordern eine genaue Kontrolle und Abwägung der Therapie [67, 70, 71].

2.7.1.2.3.5 Östrogentherapie

Östrogene haben mittlerweile ihre Bedeutung in der Behandlung des Prostatakarzinoms aufgrund hoher kardiovaskulärer Nebenwirkungen verloren.

Vorteile der Östrogentherapie sind die selteneren Hitzewallungen, geringere Beeinflussung des Knochenwachstums und die deutlich geringeren Kosten.

Einen großen Nachteil stellt die kürzere Halbwertszeit dar, sodass das Präparat alle 14 Tage, aber mind. alle 4 Wochen appliziert, werden muss. Weiters können irreversible Gynäkomastien nicht ausgeschlossen werden. Auch besteht ein gewisses Risiko für eine Mastodynie [72].

2.7.1.3 Biochemisches Rezidiv

Das biochemische Rezidiv wird dadurch charakterisiert, dass nach einem kurzzeitigen Abfall des PSA - Wertes nach einer radikalen Prostatektomie (RPE) ein neuerlicher Anstieg zu erkennen ist.

Wichtig ist, dass das biochemische Rezidiv in einer Zeitspanne von 6 - 24 Monaten, spätestens aber 9 - 12 Monaten vor einer Bildgebung positiv erscheint. Somit sieht man, dass der PSA - Wert einer der aussagekräftigsten Parameter für das wiederauftretende Karzinom ist.

Nach den bestehenden EAU - Guidelines wird ein Wert $\geq 0,2$ ng/ml nach einer RPE als Grenzwert angelegt. Andere Autoren sprechen von $\geq 0,4$ ng/ml um ein Risiko der klinischen Progression besser zu definieren.

Als bedeutende Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv wird ein Tumorstadium \geq T2c, PSA-Wert > 15 , die Samenblaseninvasion, ein Gleason-Score ≥ 8 und ein Befall der Lymphknoten angesehen [73].

„In der Metaanalyse von Boccon-Gibod et al. wurde ein Nadir von $< 0,2$ ng/ml mit einem 11 %igen Risiko eines späteren Rezidivs assoziiert, während bei Nadirwerten $> 0,4$ ng/ml mit einer nahezu 100 %igen Wahrscheinlichkeit eines späteren Progresses gerechnet werden muss, zumeist in Form einer Generalisierung. In letzterem Fall liegt nach Entfernung der Prostata allerdings eine PSA-Persistenz und kein Rezidiv vor.“ [74]

2.7.1.3.1 EBRT

Therapieform nach erfolgter RPE.

Wurde bereits in Kapitel 2.7.1.1.3.1 und 2.7.1.1.2 erklärt.

2.7.1.3.2 ADT

Kann sowohl als Monotherapie oder systemischer Behandlung bestehen.

Wurde bereits im Kapitel 2.7.1.2.3 besprochen.

2.7.1.3.3 Experimentelle Methoden

Diese Therapie wird nach erfolgter EBRT oder Brachytherapie eingesetzt.

Wurde bereits in Punkt 2.7.1.1.4 ausgeführt.

2.7.2 Das metastasierte Prostatakarzinom

Dieses Stadium wird mit T2 - 4 sowie N₁, M₁ beschrieben. Diese Stadien wurden bereits im Kapitel 2.3 (TNM - Klassifikation) beschrieben.

In der Abbildung 6 ist der Ablauf einer solchen Therapie graphisch dargestellt.

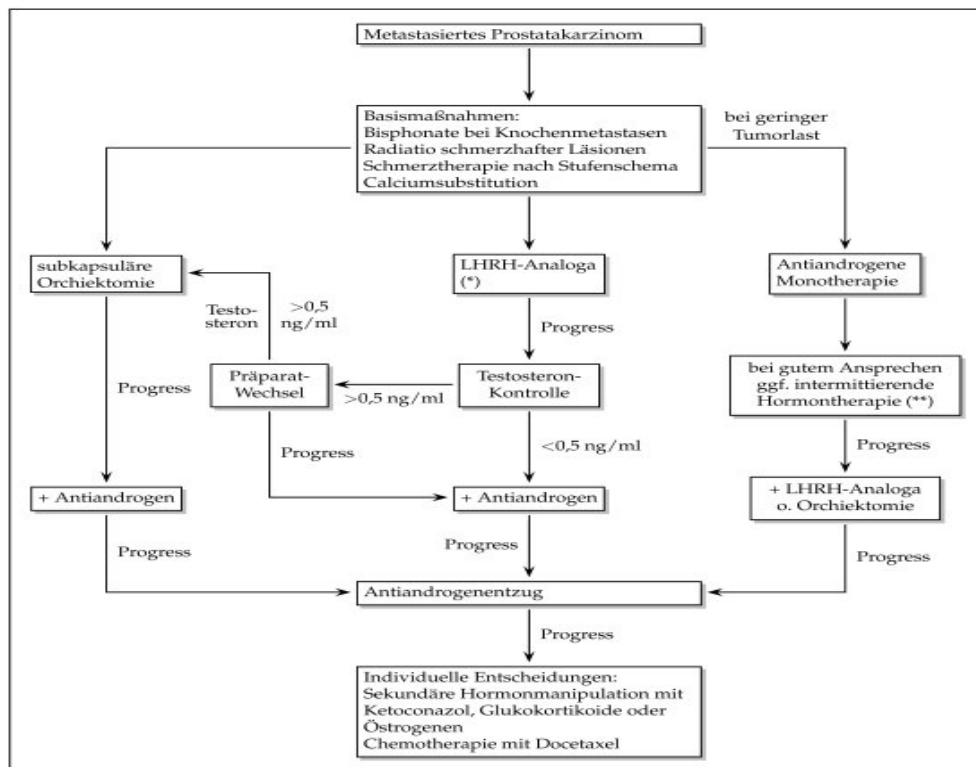


Abbildung 6; Behandlungsschema für das metastasierte Karzinom [75]

2.7.2.1 ADT

Wurde bereits im Kapitel 2.7.1.2.3 besprochen.

2.7.2.2 Subkapsuläre Orchiektomie

Wurde bereits im Kapitel 2.7.1.2.3.1 besprochen.

2.7.2.3 Watchful Waiting

Wurde bereits im Kapitel 2.7.1.1.5 besprochen.

Eine Therapie wird erst bei Vorliegen einer Symptomatik eingeleitet. Dies kann sowohl eine Schmerztherapie, als auch z.B. eine chirurgische oder radiologische Sanierung von Wirbelkörpermetastasen sein, da diese zu Wirbelkörpereinbrüchen bis zur Querschnittslähmung führen können; eine Therapie soll aber auf jeden Fall die Lebensqualität des Patienten verbessern.

2.7.3 Das kastrationsrefraktäre Stadium

Da sich Patienten mit hormon - oder kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom meist in einem fortgeschrittenen Lebensalter befinden, wodurch sich zusätzliche Probleme wie Niereninsuffizienz einstellen, ist die zytostatische Chemotherapie wenig zielführend.

Erschwerend kommt das langsame Tumorwachstum dazu, sodass eine Heilung bzw. vollständige Remission bislang nicht erzielt werden konnte.

Außerdem sind beim Prostatakarzinom die subjektive Beschwerdefreiheit und objektiv verifizierbare Tumorresponsekriterien schwer zu differenzieren.

Weder Monotherapien, noch Kombinationstherapien aus 5 - Fluorouracil, Adriamycin, Methotrexat und/oder Mitomycin haben bis jetzt die erhofften Ergebnisse erbracht.

Ein neuer Ansatz ist die Behandlung mit Taxanen, welche zur Gruppe der Chemotherapeutika gehören [76].

Eingesetzt wird der Wirkstoff Docetaxel (Handelsname: Taxotere), welcher in der Dosierung 75 mg/m² i.v. am 1. Tag und am 22. Tag appliziert wird [77].

In der Kombination mit Estramustinphosphat (EMP), einer Kombination aus Östradiol und NLost, Vincaalkaloiden und Polypodophytoxinen wurde in in - vitro Studien eine additive Wirkung gesehen.

Eine Überlebensverlängerung wird mit 2 - 3 Monaten angegeben.

Überlegt wird bei älteren Patienten die Gabe von Analgetika - Präparaten, wie z.B. hochdosiertes Ketokonazol, Fosfestrol oder Estramustinphosphat. Diese haben in hohen Dosen antigonadotrope und zytostatische Wirkung, welche zur Therapie ausgenutzt

werden kann. Ein Einfluss auf das Überlebensintervall konnte jedoch nicht festgestellt werden [78].

Durch Metastasen hervorgerufene Knochenschmerzen müssen schnellst möglich abgeklärt und therapiert werden. Diese sind durch eine umschriebene Bestrahlung zu therapieren, drohende neurologische Ausfälle sind rechtzeitig zu diagnostizieren, um drohende Wirbelkörperfrakturen frühzeitig auszuschließen. Diese Maßnahmen helfen die Gefahr einer Querschnittslähmung frühzeitig abzufangen.

Bei derartigen Problemen und Komplikationen ist frühzeitig eine orthopädische Sanierung sinnvoll, um die Lebensqualität des Patienten so lange wie möglich auf hohem Niveau zu halten [79, 80, 81].

Beim metastasierenden Tumor steht die palliative Versorgung des Patienten im Vordergrund. Knochenmetastasen können durch Radionuklide behandelt werden und eine palliative Schmerztherapie kann beginnen. Optional dazu steht die Behandlung mit der sogenannten Androgendeprivationstherapie. Bei über 80 % der Patienten kann man eine Verbesserung der klinischen Symptome, eine Volumenabnahme der Prostata bis hin zu einer temporären Wachstumshemmung beobachten. Trotzdem muss darauf hingewiesen werden, dass es sich auch hier nur um eine palliative Maßnahme handelt [82].

2.7.4 Behandlung des symptomatischen PCa

In diesem Stadium steht die Behandlung der Symptome im Vordergrund, d.h., dass auftretende Probleme erkannt und therapiert werden müssen. Als Beispiel sind hier Knochenmetastasen zu nennen. Diese können eine vielseitige Symptomatik, angefangen von Schmerzen bis hin zu Ausfällen sensibler oder motorischer Nerven ausfällen, aufweisen. Da das Prostatakarzinom bevorzugt in Knochen (vorallem in die Wirbelsäule) metastasiert, ist darauf zu achten, Symptome frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

In diesem Fall ist eine Therapie z.B. durch Bestrahlung oder chirurgischer Entfernung indiziert.

Primäres Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität, da eine Heilung in diesem Stadium nicht mehr möglich ist.

Die Behandlung des symptomatischen Karzinoms ist als palliative Maßnahme anzusehen und muss deshalb von einer kurativen Behandlung unterschieden werden, um gegebenenfalls eine unnötige Belastung des Patienten zu vermeiden.

2.8 Statistische Vorhersagemodelle

2.8.1 Nomogramme

Nomogramme zählen zu den mathematischen Vorhersagemodellen, die nicht nur in der Medizin, sondern auch in anderen Bereichen, wie in der Technik, eingesetzt werden. Für das Prostatakarzinom und dessen Behandlung steht eine Vielzahl von Möglichkeiten offen. Aus diesen die richtige Therapie einzuleiten ist oft ein schwieriges Unterfangen und stellt manchmal selbst erfahrene Ärzte vor ein Problem. Ärzte stützen sich bei der Wahl der Therapie auf ihr Wissen und die persönliche medizinische Erfahrung.

Durch Nomogramme wird eine objektive Beurteilung erleichtert, da solche Modelle meist auf mehrere 1000 Patienten zurückgreifen können.

Geschichtlich gesehen begründeten die Mathematiker Léon Lalanne (1811 - 1892) und Philbert Maurice d'Ocagne (1862 - 1932) die Lehre zur Erstellung dieser Vorhersagemodelle.

Die in der Urologie eingesetzten Berechnungen zeigen eine Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses.

Die Berechnungen basieren auf mehreren Werten, die für das Zustandekommen eines Ergebnisses von entscheidender Bedeutung sind, wie z.B.:

- 1) PSA - Wert
- 2) klinisches Stadium
- 3) Gleason Score
- 4) Strahlendosis in GY
- 5) neoadjuvante Hormontherapie
- 6) Kapselbefall
- 7) Schnittrand
- 8) Samenblasenbefall

9) Lymphknotenbefall

Jeder Wert ergibt eine gewisse Punktezahl, wobei „kontinuierliche und/oder kategoriale“ Variablen Verwendung finden.

Aus dieser Summe an Werten können auf einer Skala die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten des zu erwartenden Ereignisses abgelesen werden; so kann das individuelle Risiko für ein zuvor definiertes Ereignis errechnet werden.

Bei Nomogrammen für die Aussage urologischer Ereignisse spricht man im Allgemeinen von Kattan - Nomogramm, das in Abbildung 7 gezeigt wird. (nach Michael W. Kattan)

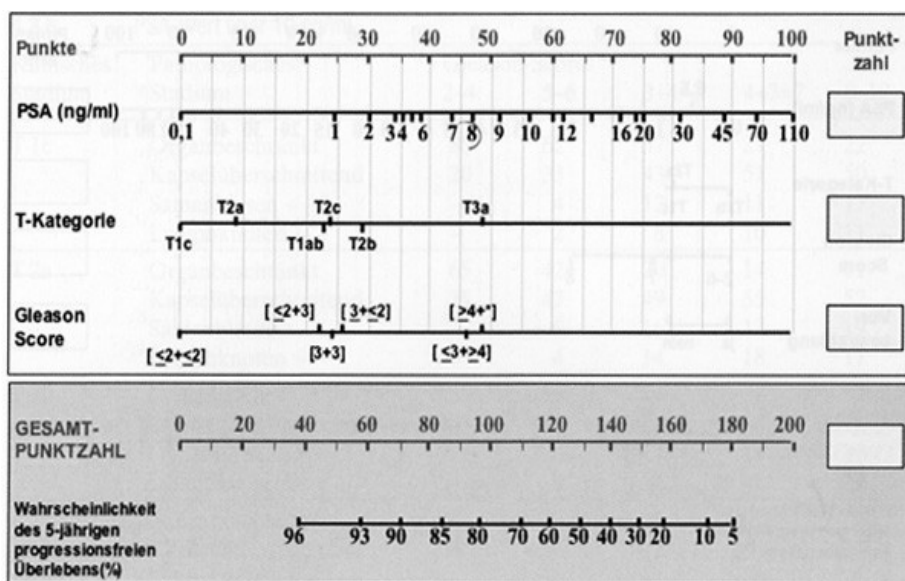


Abbildung 4.6 c: Kattan-Nomogramm zur präoperativen Bestimmung des fünfjährigen progressionsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie.

Abbildung 7; Kattan – Nomogramm [83]

Für Vorhersagemodelle, nicht nur für die Nomogramme, müssen gewisse Gütekriterien definiert werden. Dazu zählen:

- 1) Vorhersagegenauigkeit (engl. accuracy) und Diskrimination
- 2) Kalibrierung
- 3) Generalisierbarkeit

ad 1) Unter Diskrimination versteht man die Möglichkeit eines Vorhersagemodells auf das Fehlen oder das Vorhandensein eines Wertes einzugehen und dies zu unterscheiden. Je besser auf diesen Faktor eingegangen werden kann, desto genauer ist eine Vorhersage zu treffen.

Werte zwischen 70 - 80 % Vorhersagegenauigkeit werden im Allgemeinen akzeptiert; Werte um die 50 % sind nicht aussagekräftig, da sie einem Münzwurf gleichgestellt werden können.

ad 2) Wichtig für solche Modelle ist die Vorhersagegenauigkeit, die unter gleichbleibenden Bedingungen reproduzierbar sein sollte. Es kann aber durchaus sein, dass solch ein Modell Schwächen in einem ganz bestimmten Bereich aufweist und deshalb eine schlechtere Vorhersagegenauigkeit besteht. Eine solche Prüfung auf Genauigkeit nennt man Kalibrierung. Im idealsten Fall ist der Kurvenverlauf eine Gerade im 45° - Winkel.

Verläuft die Kurve unterhalb dieser Geraden kann man von einer Überschätzung des Ergebnisses ausgehen; gleiches gilt, wenn die Kurve darüber verläuft; dies bezeichnet eine Unterschätzung der Wahrscheinlichkeit.

ad 3) Um ein Modell auch außerhalb des Institutes, in dem es gemacht wurde, anwenden zu können (Generalisierbarkeit), ist eine externe Validierung notwendig. Dabei werden die vorhandenen Daten mit solchen verglichen, die nicht denselben Kriterien entsprechen, und auf deren Genauigkeit hin geprüft. Als Beispiel dafür können z.B. verschiedene PSA - Wert Testkits, verschiedene Labore, verschiedene Pathologen bei der Beurteilung des Gleason - Scores oder verschiedene Untersucher beim rektalen Tastbefund genannt werden.

Man sollte aber solchen Modellen nicht blind vertrauen, sondern diese kritisch beurteilen. Untersuchungsmethoden, aber auch die Auslegung von einzelnen Laborwerten, werden immer wieder geändert; dies bedeutet, dass eine Neubeurteilung eines Tests durchgeführt werden sollte.

Vorhersagemodelle sollten keine Therapieentscheidungen ersetzen, sie helfen aber eine Entscheidung zu treffen [84].

2.9 Wahrscheinlichkeitstafeln

2.9.1 Partin Tafeln

Wie die Nomogramme stellen auch die Partin Tafeln ein Vorhersagemodell im Bezug auf das Prostatakarzinom dar.

Entwickelt wurden diese Tafeln von Alan W. Partin und seinem Team aus Baltimore, Maryland im Jahr 1993. Zugrunde lagen Daten von 1058 Patienten, die in den Jahren von 1982 - 1991, mit folgenden klinischen Staging (Tabelle 13) radikal retropubisch prostatektomiert wurden [85]:

Staging	Häufigkeit
T1a-T1b	14%
T2a-T2b-T2c	78%
T3a	3,40%
PAP (prostatic acid phosphatase)	0,60%
PSA elevation with transrectal ultrasonic diagnostics T1c	4%
	100%

Tabelle 13; Staging Partin Tafeln 2003

In diesem Zeitraum hatten 32 Patienten positive Lymphknoten; alle wurden chirurgisch vom selben Urologen behandelt.

Aufgrund einer eingeschränkten Vorhersagegenauigkeit wurde die erste Version bereits 1997 von einem Konsortium aus 3 spezialisierten Instituten, nämlich der John Hopkins Universität, dem Baylor College sowie der Universität von Michigan, überarbeitet und 1997 im JAMA (Journal of the american medical association) publiziert [86].

Versucht wird das tatsächliche Stadium nach einer Prostatektomie vorherzusagen, um den weiteren Verlauf der Therapie, als auch eine präoperative Diagnostik, zu bestätigen.

Es geht darum, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung zu tätigen, um eine adäquate Therapie und die Durchführung planen zu können. So können aus den Tafeln Samenblasen - und Lymphknotenbeteiligungen vorhergesagt, die Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung bestimmt oder auch ausgeschlossen werden.

Dennoch geben diese Tafeln nur eine Wahrscheinlichkeit und keinen gesicherten Anhaltspunkt für die Ausbreitung und die Invasion an.

Im Jahr 2001 wurden die Tafeln von Partin selbst überarbeitet, da sich seiner Meinung die Parameter der letzten 10 Jahre deutlich änderten. So schreibt er in seiner Publikation „Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium“ aus dem Jahre 2001, dass sich das klinische Stadium mehr zu T1c, der Gleason zu 5 - 6 und der PSA-Wert zu < 10 ng/ml änderte. Da diese von den „älteren“ Tafeln nicht mehr erkannt werden konnten, setzte er neue Parameter und Werte für die Prognose ein.

Das Ergebnis seiner Kohorten-Studie ergab, dass 60 % dem klinischen Stadium T1c, 70 % einem Gleason - Score von 6 und 70 % einem PSA-Wert von 2,5 - 10 ng/ml zuzuordnen waren [87].

Im Jahr 2007 wurden die Tafeln das letzte Mal geändert. Durch diese ständige Weiterentwicklung versucht man auf die geänderten Umstände und auf neue Diagnoseverfahren zu reagieren. So wurden z.B. die Gruppen T2b und T2c zusammengelegt, dafür aber Gleason Scores von 2 - 4 gestrichen, da sie nur als eine potentielle Fehlerquelle angesehen wurden.

Diese Tafeln wurden von Daniel Makarov et al. in seinem Artikel „Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005“ publiziert. Seine Überlegungen untermauerte er mit dem Ergebnis seiner Studie, zu der er 5730 Männern, welche sich zwischen 2000 - 2005 einer Prostatektomie unterzogen, evaluierte [88].

Table 3. Nomograms predicting pathologic stage of prostate cancer according to clinical stage (TNM), PSA level, and Gleason score

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Biopsy Gleason Score			
		5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated) (n = 4419)					
0-2.5	Organ confined (n = 226)	93 (91-95)	82 (76-87)	73 (64-80)	77 (65-85)
	Extraprostatic extension (n = 19)	6 (5-8)	14 (10-18)	20 (14-28)	16 (11-24)
	Seminal vesicle (+) (n = 1)	0 (0-1)	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-8)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0-1)	2 (0-6)	4 (1-12)	3 (1-12)
2.6-4.0	Organ confined (n = 619)	88 (86-90)	72 (67-76)	61 (54-68)	66 (57-74)
	Extraprostatic extension (n = 92)	11 (10-13)	23 (19-27)	33 (27-39)	26 (19-34)
	Seminal vesicle (+) (n = 8)	1 (0-1)	4 (2-7)	5 (2-8)	7 (3-13)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0-0)	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)
4.1-6.0	Organ confined (n = 1266)	83 (81-85)	63 (59-67)	51 (45-56)	55 (46-64)
	Extraprostatic extension (n = 297)	16 (14-17)	30 (26-33)	40 (34-45)	32 (25-40)
	Seminal vesicle (+) (n = 37)	1 (1-1)	6 (4-8)	7 (4-10)	10 (6-15)
	Lymph node (+) (n = 12)	0 (0-0)	2 (1-3)	3 (1-6)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined (n = 989)	81 (79-83)	59 (54-64)	47 (41-53)	51 (41-59)
	Extraprostatic extension (n = 281)	18 (16-19)	32 (27-36)	42 (36-47)	34 (26-42)
	Seminal vesicle (+) (n = 36)	1 (1-1)	8 (6-11)	8 (5-12)	12 (8-19)
	Lymph node (+) (n = 5)	0 (0-0)	1 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined (n = 324)	70 (66-74)	42 (37-48)	30 (25-36)	34 (26-42)
	Extraprostatic extension (n = 165)	27 (23-30)	40 (35-45)	48 (40-55)	39 (31-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 25)	2 (2-3)	12 (8-16)	11 (7-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+) (n = 13)	1 (0-1)	6 (3-9)	10 (5-17)	9 (4-17)
Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe) (n = 998)					
0-2.5	Organ confined (n = 156)	88 (84-90)	70 (63-77)	58 (48-67)	63 (51-74)
	Extraprostatic extension (n = 18)	12 (9-15)	24 (18-30)	32 (24-41)	26 (18-36)
	Seminal vesicle (+) (n = 2)	0 (0-1)	2 (0-6)	3 (0-7)	4 (0-10)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0-1)	3 (1-9)	7 (1-17)	6 (1-16)
2.6-4.0	Organ confined (n = 124)	79 (75-82)	57 (51-63)	45 (38-52)	50 (40-59)
	Extraprostatic extension (n = 49)	20 (17-24)	37 (31-42)	48 (40-55)	40 (30-50)
	Seminal vesicle (+) (n = 5)	1 (0-1)	5 (3-9)	5 (3-10)	8 (4-15)
	Lymph node (+) (n = 0)	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (0-5)	2 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined (n = 171)	71 (67-75)	47 (41-52)	34 (28-41)	39 (31-48)
	Extraprostatic extension (n = 101)	27 (23-31)	44 (39-49)	54 (47-60)	46 (37-54)
	Seminal vesicle (+) (n = 10)	1 (1-2)	7 (4-10)	7 (4-11)	11 (6-17)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0-1)	2 (1-4)	5 (2-8)	4 (2-9)
6.1-10.0	Organ confined (n = 142)	68 (64-72)	43 (38-48)	31 (26-37)	36 (27-44)
	Extraprostatic extension (n = 99)	29 (26-33)	46 (41-51)	56 (49-62)	47 (37-56)
	Seminal vesicle (+) (n = 12)	2 (1-3)	9 (6-13)	9 (5-14)	13 (8-20)
	Lymph node (+) (n = 6)	0 (0-1)	2 (1-4)	4 (2-8)	4 (1-8)
>10.0	Organ confined (n = 36)	54 (49-60)	28 (23-33)	18 (14-23)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension (n = 47)	41 (35-46)	52 (46-59)	57 (48-66)	49 (39-59)
	Seminal vesicle (+) (n = 9)	3 (2-5)	12 (7-18)	11 (6-17)	17 (9-25)
	Lymph node (+) (n = 7)	1 (0-3)	7 (3-14)	13 (6-24)	12 (5-22)
Clinical Stage T2b (palpable ≥1/2 of lobe) or T2c (palpable both lobes) (n = 313)					
0-2.5	Organ confined (n = 16)	84 (78-89)	59 (47-70)	44 (31-58)	49 (32-65)
	Extraprostatic extension (n = 10)	14 (9-19)	24 (16-33)	29 (19-42)	24 (14-36)
	Seminal vesicle (+) (n = 0)	1 (0-3)	6 (0-14)	6 (0-14)	8 (0-21)
	Lymph node (+) (n = 0)	1 (0-3)	10 (2-25)	19 (4-40)	17 (3-42)
2.6-4.0	Organ confined (n = 28)	74 (68-80)	47 (39-56)	36 (27-45)	39 (28-50)
	Extraprostatic extension (n = 15)	23 (18-29)	37 (28-45)	46 (36-55)	37 (27-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 3)	2 (1-5)	13 (7-21)	13 (7-22)	19 (9-32)
	Lymph node (+) (n = 2)	0 (0-1)	3 (0-7)	5 (0-14)	4 (0-13)
4.1-6.0	Organ confined (n = 46)	66 (59-72)	36 (29-43)	25 (19-32)	27 (19-37)
	Extraprostatic extension (n = 40)	30 (24-36)	41 (33-47)	47 (38-55)	38 (28-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 7)	4 (2-6)	16 (10-23)	15 (9-23)	22 (13-33)
	Lymph node (+) (n = 4)	1 (0-2)	7 (3-12)	13 (6-21)	11 (4-23)
6.1-10.0	Organ confined (n = 53)	62 (55-68)	32 (26-38)	22 (17-29)	24 (17-33)
	Extraprostatic extension (n = 28)	32 (26-38)	41 (33-49)	47 (38-56)	38 (29-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 15)	5 (3-8)	20 (13-28)	19 (11-28)	27 (16-39)
	Lymph node (+) (n = 5)	1 (0-2)	6 (3-11)	11 (5-19)	10 (3-20)
>10.0	Organ confined (n = 8)	46 (39-53)	18 (13-24)	11 (7-15)	12 (7-18)
	Extraprostatic extension (n = 15)	41 (34-50)	40 (31-51)	40 (30-52)	33 (22-46)
	Seminal vesicle (+) (n = 10)	7 (4-12)	23 (15-33)	19 (10-29)	28 (16-42)
	Lymph node (+) (n = 8)	5 (2-8)	18 (9-30)	29 (15-44)	26 (12-44)

Abbreviations as in Table 1.

Values are percent probability (95% confidence interval) of a given pathologic stage.

Abbildung 8; Partin Tafel 2007 [88]

Die Vorgehensweise wird, bezugnehmend auf die Abbildung 8, im folgenden Beispiel erklärt.

Ein Patient mit der Tumorklassifikation T1c, einem Gleason Score von (4 + 3 = 7) und einem PSA - Wert von 4,1 - 6.0 wird wie folgt bewertet.

Die Parameter werden in die Tafel eingegeben - in unserem Fall in der ersten Spalte - und die Wahrscheinlichkeiten können abgelesen werden.

In diesem Beispiel liegt die Wahrscheinlichkeit für einen organbegrenzten Tumor bei 51 % (45 - 56), für ein kapselübergreifendes Wachstum 40 % (34 - 45), für eine Beteiligung der Samenblase bei 7 % (4 - 10) und für positive Lymphknoten bei 3 % (1 - 6).

Darin kann man auch die Nachteile dieses statistischen Vorhersagemodells erkennen. In unserem Fall liegen die Wahrscheinlichkeiten für organ- bzw. nichtorganbegrenzt eng beieinander (51 % zu 40 %).

Ein weiterer Nachteil ist, dass eine seitenbezogene Differenzierung nicht vorgesehen ist und es deshalb zu Überlappungen kommen kann.

2.9.2 CART Analyse und Risikostratifizierung nach D'Amico

Die CART - Analyse (classification and regression tree) stellt ein Modell dar, bei der mit Hilfe eines „baumähnlichen“ Aufbaus versucht wird, eine Aussage über die gesuchte Wahrscheinlichkeit zu machen.

Es gibt immer jeweils 2 Äste, danach wird zur nächsten Ebene weitergegangen, um so zu einem Ergebnis zu kommen.

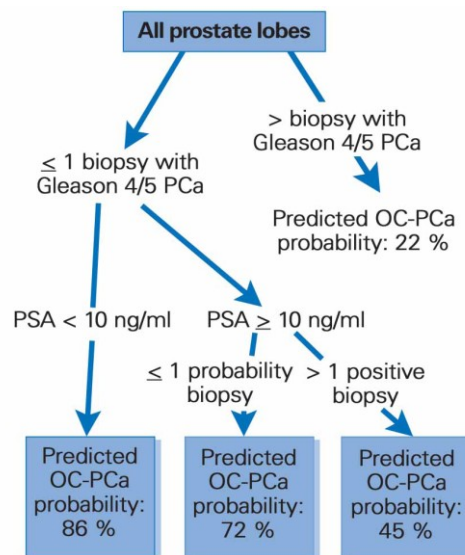


Abbildung 9 ; CART-Analyse [89]

Wie in Abbildung 9 zu sehen, ist ein schrittweises Vorgehen bei dieser Art der Analyse möglich, da immer nur 2 Wege zur Auswahl stehen, denen gefolgt wird [90, 91].

In diesem Beispiel wird vom Gleason-Score der Biopsie ausgehend zum PSA-Wert weitergegangen, um schlussendlich zu einer prozentuellen Aussage über eine Organbegrenzung des Tumors zu kommen.

In der untenstehenden Abbildung 10 wird die Risikostratifizierung nach D'Amico gezeigt. Diese teilt das Risiko in die Kategorien niedrig, mittel und hoch ein.

Durch die Verwendung der einzelnen Parameter kann das vorliegende Risiko aus der Tafel abgelesen und abgeschätzt werden.

TABLE 2: D'Amico et al risk stratification for clinically localized prostate cancer

Low risk	Diagnostic PSA < 10.0 ng/mL <i>and</i> highest biopsy Gleason score ≤ 6 <i>and</i> clinical stage T1c or T2a
Intermediate risk	Diagnostic PSA ≥ 10 but < 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score = 7 <i>or</i> clinical stage T2b
High risk	Diagnostic PSA ≥ 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score ≥ 8 <i>or</i> clinical stage T2c/T3

PSA = prostate-specific antigen

Abbildung 10; Risikostratifizierung nach D'Amico [92]

2.9.3 ANN

Als ANN (artificial neuronal networks) bezeichnet man ein System, bei dem 3 sogenannte Schichten zum Einsatz kommen, die wie das neuronale System des Gehirns in Interaktion treten. Das System besteht aus einer Eingabe - (input), einer versteckten - (hidden neuron layers) und einer Ausgabeschicht (output). Jeweils 2 Schichten stehen in enger Verbindung miteinander und bilden ein „Netzwerk“. Meist wird durch Computerprogramme zu einem Ergebnis gekommen und eine Vorhersage kann getroffen werden [91, 93].

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Im Zeitraum von 01/2005 bis einschließlich 06/2010 unterzogen sich an der Universitätsklinik für Urologie am LKH Graz insgesamt 696 Patienten einer radikalen Prostatektomie.

Nach dem Ausschlussverfahren wurden Patienten mit neoadjuvanter Therapie, fehlenden Parametern (PSA - Wert, Gleason - Score, Tastbefund) und fehlender pT - Stadieneinteilung aus der Studie ausgeschlossen.

Es wurden 2 Gruppen in der Studie definiert:

- 1) In die erste Gruppe wurden Patienten mit einer Initialbiopsie mit maximalen 12 Stanzzyllindern eingerechnet. Diese Gruppe bestand aus 358 Patienten, die die Kriterien erfüllten.
- 2) In die zweite Gruppe wurden Patienten mit einer Saturationsrebiopsie, mit 20 oder mehr Stanzzyllindern, aufgenommen. Aus dem Patientengut konnten in dieser Studie 91 Personen in die gewählte Gruppe eingerechnet werden.

Patienten, die sich einer Rebiopsie unterzogen, welche aber keine Saturationsbiopsie war, fanden keine Beachtung. So mussten insgesamt 247 Personen ausgeschlossen werden, die die gewählten Kriterien nicht erfüllten.

In der Studie verblieben somit 449 Patienten.

Als Filter wurden das Alter, der BMI, der PSA - Wert, die PSA - Ratio, die Anzahl der positiven Stanzzyylinder, die Anzahl der Gesamtzyylinder, die Anzahl der Rebiopsie und die OP - Zeit eingesetzt.

3.2 Methoden

Unter Zuhilfenahme der Prostatadatenbank der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz wurde diese retrospektive Studie ausgeführt.

Die digital - rektale Untersuchung wurde an der Klinik, aber auch beim niedergelassenen Facharzt für Urologie, durchgeführt. Wichtige Parameter, wie der PSA - Wert, wurden mittels Roche Immunoessay (Roche, Mannheim, Deutschland) gewonnen.

Auch die Prostatastanzen wurden einerseits am LKH, als auch bei Fachärzten für Urologie gemacht. Es wurden sowohl Erstbiopsien mit 6, 8 und 12 Stanzzyllindern, als auch Rebiopsien mit ≥ 20 , meist aber 24 Stanzzyllindern, beschrieben.

Die histologische Untersuchung wurde am Institut für Pathologie des LKH Graz von verschiedenen Fachärzten für Pathologie durchgeführt.

Dabei wurde einerseits das TNM - Stadium des eingesandten Materials nach Vorgaben dieser Klassifizierung untersucht, andererseits der Gleason - Score histologisch bestimmt.

Leider fehlte bei einigen Patienten die Bestimmung des präoperativen Gleason - Score, da dieser anfangs nicht standardmäßig in die Diagnostik einfluss.

3.3 Analyseverfahren

Zur Datenanalyse wurde das SPSS - Programm (Version 13) eingesetzt, die zu bestimmenden Parameter in das System eingespielt und die Berechnungen durchgeführt.

Als Parameter wurden Alter, BMI, PSA, PSA - Ratio, Anzahl der positiven Stanzzyllinder, Anzahl der Gesamtstanzzyllinder, die x - te Biopsie und die OP - Zeit angegeben.

Der histologische Gleason Score wurde sowohl beim Stanzpräparat, als auch beim Operationspräparat angegeben.

Dabei wurden drei Gruppen definiert:

- 1) Gleason-Score ≤ 6
- 2) Gleason-Score = 7
- 3) Gleason-Score ≥ 8

Es wurden ROC - Kurven (Receiver Operating Characteristic) für OC (organbegrenztetes Wachstum), ECE (extrakapsuläres Wachstum), SVI (Samenblaseninvasion) und LNI (Lymphknoteninvasion) vergleichend für die Erstbiopsie und die Saturationsbiopsie angefertigt.

Aus diesen wurde auch die AUC (area under the curve) als Zahl berechnet, die zwischen 0 und 1 liegt. Dabei muss gesagt werden, dass 0,5 einem Münzwurf gleichzusetzen, und daher nicht als aussagekräftig zu werten ist. Werte zwischen 0,5 und 1 werden als

Optimum angesehen, wobei Werte unter 0,5 als negative Aussage genauso eine statistische Aussage treffen können und dementsprechend bewertet werden müssen.

Der CHI - Quadrat Test, der die Unterschiede zwischen den nominalen (eine Aussage unterscheidet sich, kann aber in keine Reihenfolge gebracht werden) und kategorialen (die Aussage ist einer Kategorie zurechenbar) Variablen beurteilt, wurde berechnet.

Weiters wurde der Kappa - Test (beschreibt in unserem Fall die Übereinstimmung zwischen der Stanze und dem Präparat) durchgeführt.

Die Tests wurden jeweils 2 - seitig ausgeführt; das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription

Bei den 449 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, betrug das Durchschnittsalter 62 Jahre (Median). Der Mittelwert betrug 61,36 Jahre. In der ersten Gruppe, d.h. in der Gruppe mit Erstbiopsie, betrug der Medianwert 61, der Mittelwert 61,2, wobei der Jüngste 42 und der Älteste 76 Jahre alt war. Im Vergleich dazu betrug der Medianwert in der zweiten Gruppe (diejenigen mit Rebiopsie) 63 und der Mittelwert 61,85, wobei hier der Jüngste 45 und der Älteste 72 Jahre alt waren.

In der untenstehenden Tabelle 14 wurden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ausgewertet und nach den eingeschlossenen Variablen aufgelistet.

<u>Variable</u>	<u>Erstbiopsie</u> n = 95 (min - max)	<u>Rebiopsie</u> n = 358 (min - max)	<i>p</i>
<u>Alter</u> (a)	61,2 (± 6,8) (42 - 76)	61,9 (± 5,8) (45 - 72)	0,585
<u>PSA</u> (ng/ml)	7,68 (± 7,4) (0,84 - 103,61)	10,12 (± 7,6) (1,61 - 59,03)	0
<u>PSA-Ratio</u> (%)	12,98 (± 7,4) (2,39 - 75)	12,11 (± 5,8) (3 - 30,75)	0,527
<u>BMI</u> (kg/m ²)	27,1 (± 3,25) (17,5 - 41)	27,15 (± 2,99) (21,05 - 35,49)	0,896
<u>Anzahl pos. Zylinder</u> (n)	3,12 (± 2,16) (0 - 12)	4,73 (± 4,14) (1 - 18)	0,527
<u>Zylinder gesamt</u> (n)	8,9 (± 2,53) (2 - 14)	24 (± 0,6) (20 - 28)	0
<u>x - Biopsie</u> (n)		2,96 (± 1,14) (1 - 8)	
<u>OP - Zeit</u> (min)	166,51 (± 36,12) (10 - 285)	177,23 (± 40,24) (114 - 285)	0,041

Tabelle 14; Testwerttabelle Studie

	<u>Klinisches Stadium</u>		
<u>Stadium</u>	<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>p</u>
<u>T1c</u> (%)	68,2	75,8	
<u>T2a</u> (%)	12,0	9,9	
<u>T2 b/c</u> (%)	19,8	14,3	
			0,352

Tabelle 15; Klinisches Stadium

In der Tabelle 15 sieht man, dass nur das Stadium T1c in der Saturationsbiopsie prozentuell häufiger beschrieben werden kann.

Die Stadien T2 a und T2 b/c traten in der Erstbiopsie häufiger auf.

		<u>Gleason Score</u> <u>Biopsie</u>		
<u>Gleason Score</u>		<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>Gesamt</u>
≤ 6	<i>Anzahl</i> (n)	262	64	326
	%	73,2	70,3	72,6
7	<i>Anzahl</i> (n)	74	17	91
	%	20,7	18,7	20,3
≥ 8	<i>Anzahl</i> (n)	22	10	32
	%	6,1	11,0	7,1
<i>Gesamt</i>	<i>Anzahl</i> (n)	358	91	449
	%	100	100	100
	<i>Wert</i>	<u>Asymptotische</u> <u>Signifikanz (2-seitig)</u>		
<i>Chi-Square</i> <i>Test nach</i> <i>Pearson</i>	2,612	0,271		

Tabelle 16; Gleason Score der Biopsie

In Tabelle 16 und 17 wird der Gleason Score - Unterschied zwischen der Erst - und der Saturationsbiopsie dargestellt. Die einzelnen Gruppen (≤ 6 , 7, ≥ 8) werden getrennt aufgelistet.

		<u>Gleason Score des radikalen Prostatektomie Präparats</u>		
<u>Gleason Score</u>		<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>Gesamt</u>
≤ 6	Anzahl (n)	139	36	175
	%	39,3	39,6	39,3
7	Anzahl (n)	178	47	225
	%	50,3	51,6	50,6
≥ 8	Anzahl (n)	37	8	45
	%	10,4	8,8	10,1
<u>Gesamt</u>	Anzahl (n)	354	91	445
	%	100	100	100
	<u>Wert</u>	<u>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</u>		
<u>Chi-Square Test nach Pearson</u>	0,226	0,893		

Tabelle 17; Gleason Score des Präparats

<u>Kappa</u>	<u>Wert</u>
<u>Alle</u>	0,301
<u>Erstbiopsie</u>	0,277
<u>Rebiopsie</u>	0,393

Tabelle 18; Kappa-Werte

Für Kappa wurden für die Erstbiopsie der Wert 0,277 und für die Saturationsrebiopsie der Wert 0,393 errechnet. Für beide Gruppen zusammen ergab der Wert 0,301. (Tabelle 18)

	<u>pathologisches Tumorstadium</u>		
<u>Stadium</u>	<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>p</u>
<u>T2a/b/c</u> (%)	75,4	84,6	
<u>T3a</u> (%)	16,8	9,9	
<u>T3b</u> (%)	7,8	5,5	
			0,169

Tabelle 19; pathologisches Tumorstadium

In Tabelle 19 sieht man, dass das Stadium T2 a/b/c mit 84,6 % häufiger in der Rebiopsie detektiert wurde. Die beiden anderen Stadien (T3a, T3b) sind in der Erstbiopsie prozentuell häufiger aufgetreten.

		<u>Resektionsrand</u>		
		<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>Gesamt</u>
<i>R0</i>	<i>Anzahl</i>	311	79	390
	<i>%</i>	86,90	86,80	86,90
<i>R1</i>	<i>Anzahl</i>	47	12	59
	<i>%</i>	13,10	13,20	13,10
<i>Gesamt</i>	<i>Anzahl</i>	358	91	449
	<i>%</i>	100	100	100
	<i>Wert</i>	<u>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</u>		
<i>Chi-Square Test nach Pearson</i>	0	0,998		

Tabelle 20; Resektionsrand des Präparats

Beim Resektionsrand des Präparats kann man keine Unterschiede zwischen Erstbiopsie und Saturationsbiopsie erkennen. Die genauen Abweichungen sind in Tabelle 20 beschrieben.

		<u>Lymphknoten</u>		
		<u>Erstbiopsie</u>	<u>Rebiopsie</u>	<u>Gesamt</u>
<i>negativ</i>	<i>Anzahl</i>	349	91	440
	<i>%</i>	97,80	100	98,20
<i>positiv</i>	<i>Anzahl</i>	8	0	8
	<i>%</i>	2,20	0	1,80
<i>Gesamt</i>	<i>Anzahl</i>	357	91	448
	<i>%</i>	100	100	100
	<i>Wert</i>	<u>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</u>		
<i>Chi-Square Test nach Pearson</i>	2,076	0,15		

Tabelle 21; Lymphknotenbefall des Präparats

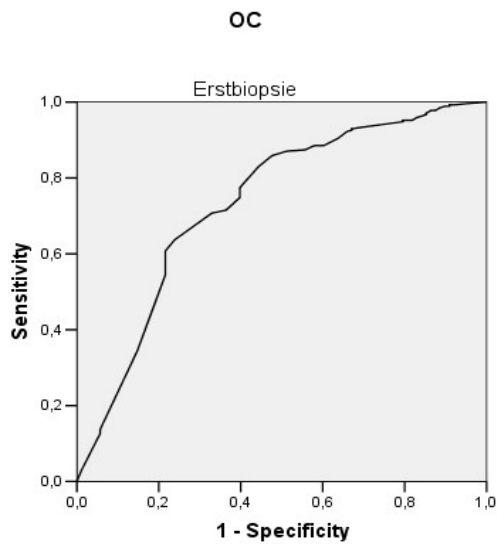
Positive Lymphknoten konnten nur in der Erstbiopsie festgestellt werden und dabei auch nur in 2,2 % der Fälle. In der Rebiopsie konnte kein einziger Fall in der Studie dokumentiert werden. (Tabelle 21)

4.2 Einzelne spezielle Ergebnisse

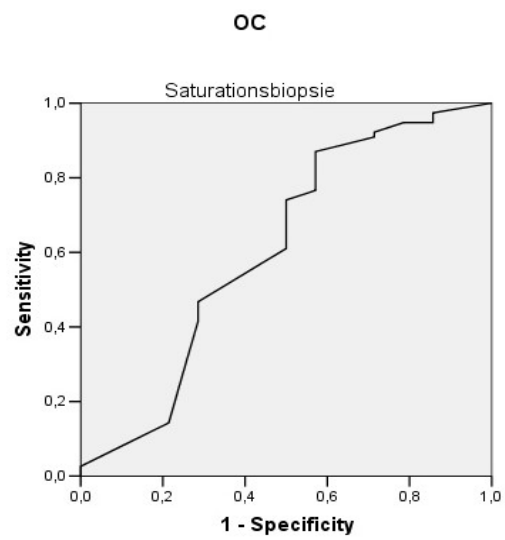
Die ROC - (Receiver Operating Characteristic) - Kurven wurden als Vorhersagemodell für das extrakapsuläre Wachstum des Tumors (ECE - extra capsular extension), das organbegrenzte Wachstum (OC - organ confined), die Beteiligung der Lymphknoten (LNI - lymph node involvement) und die Samenblaseninvasion (SVI - seminal vesical invasion) berechnet.

Sie stellen visuell die Abhängigkeit zwischen Sensitivität (Richtig - positiv) und Spezifität (Richtig - negativ) dar.

Mit AUC (area under the curve) wird die Fläche unter der Kurve bezeichnet. Diese ist ein Maß für die Qualität des Tests. Der Idealwert läge bei 1.



a



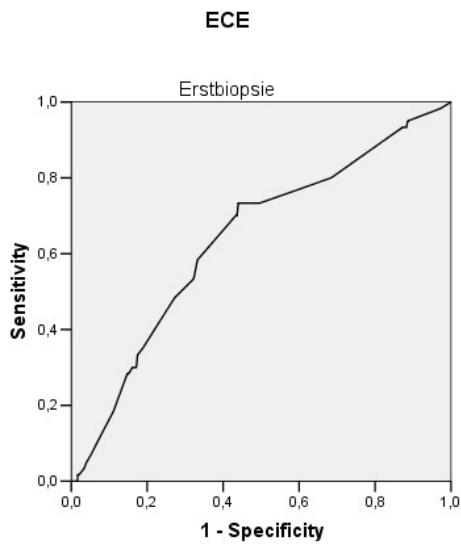
b

Diagramm 1 a - b; ROC Kurven für organbegrenzt Wachstum

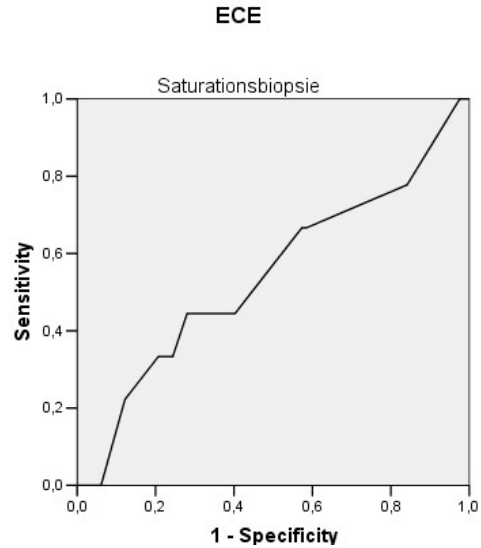
	<u>organbegrenzt Wachstum</u>	
	<u>(n)</u>	
	<i>Erstbiopsie</i>	<i>Saturationsbiopsie</i>
<i>positiv</i>	270	77
<i>negativ</i>	88	14
<i>AUC</i>	0,735	0,610

Tabelle 22; organbegrenzt Wachstum

Im Gegensatz zur Erstbiopsie, die eine AUC von 0,735 hatte, ist das Ergebnis bei der Saturationsbiopsie 0,610.



a



b

Diagramm 2 a - b; ROC Kurve für extrakapsuläres Wachstum

	<i>extrakapsuläres Wachstum</i> (n)	
	<i>Erstbiopsie</i>	<i>Saturationsbiopsie</i>
<i>positiv</i>	60	9
<i>negativ</i>	298	82
<i>AUC</i>	0,638	0,543

Tabelle 23; extrakapsuläres Wachstum

Wie schon beim organbegrenzten Wachstum zu sehen war, liegt der Wert für die Erstbiopsie (0,638) - im Gegensatz zur Saturationsbiopsie mit (0,543) - näher bei 1. Dies sagt aus, dass die Erstbiopsie eine bessere Vorhersage bietet. Dies ist auch in Tabelle 23 dargestellt.

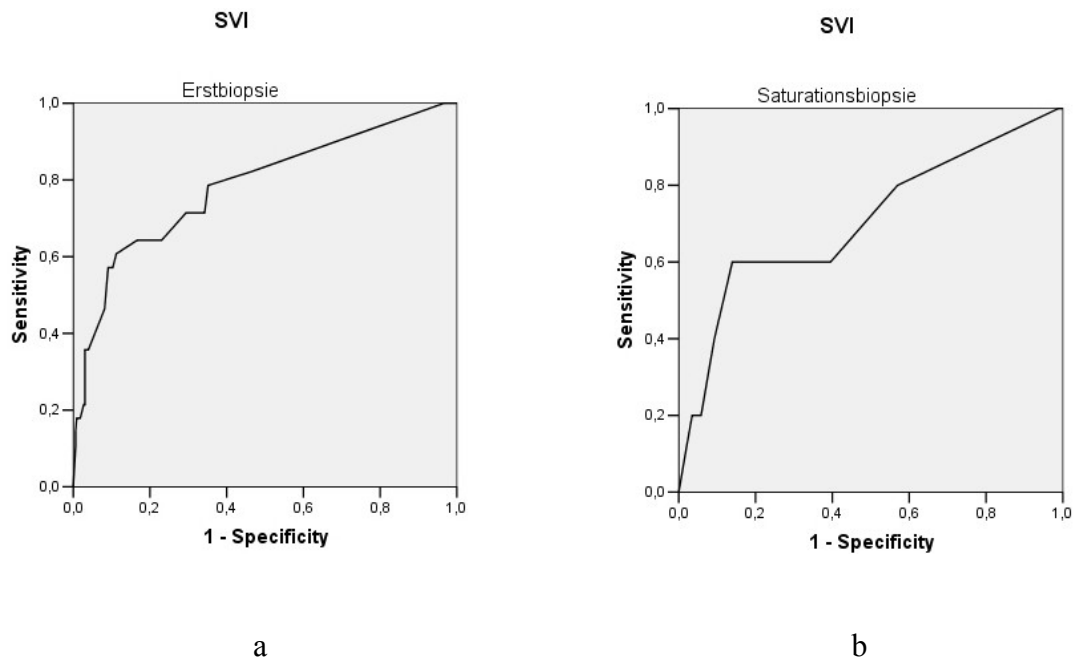


Diagramm 3 a - b; ROC Kurve für Samenblaseninvasion

	<i>Samenblaseninvasion</i> (n)	
	<i>Erstbiopsie</i>	<i>Saturationsbiopsie</i>
<i>positiv</i>	28	5
<i>negativ</i>	330	86
<i>AUC</i>	0,784	0,706

Tabelle 24; Samenblaseninvasion

Bei der Samenblaseninvasion zeigt sich ein ähnliches Bild: die AUC - Werte für die Biopsien zeigen zwar mit 0,784 für die Erstbiopsie und 0,706 für die Saturationsbiopsie eine kleinere Streuung, ist der Wert für die Rebiopsie ist jedoch kleiner und daher weniger aussagekräftig. (Tabelle 24)

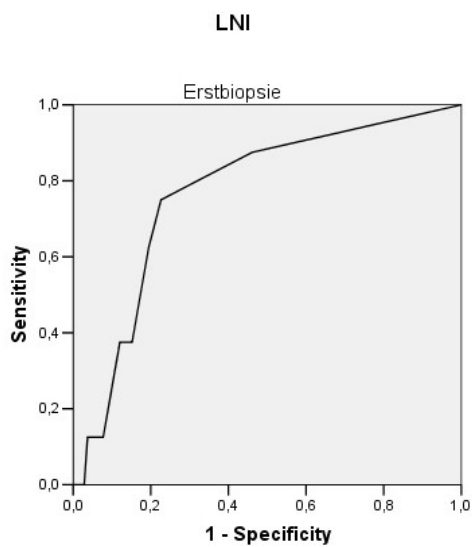


Diagramm 4; ROC Kurve für Lymphknotenbeteiligung bei Erstbiopsie

<u>Lymphknotenbefall</u>	
<u>(n)</u>	
<i>positiv</i>	8
<i>negativ</i>	349
<i>AUC</i>	0,767

Tabelle 25; Lymphknotenbeteiligung bei Erstbiopsie

Rebiopsie n.a. (not - available)

Für die Lymphknotenbeteiligung bei Rebiopsie konnte kein Fall erhoben und in die Statistik eingetragen werden.

5 Diskussion

Seit im Jahr 1993 [94] die Partin Tafeln von AW. Partin et al. vorgestellt wurden, haben sich diese bei der Vorhersagegenauigkeit und der Therapieplanung des Prostatakarzinoms etabliert.

Diese Tafeln wurden aber bis zum jetzigen Zeitpunkt mehrmals modifiziert und angepasst. Wichtig zur Prognosestellung mittels der genannten Tafeln sind neben dem klinischen Stadium und dem PSA - Wert auch die Klassifikation des Biopsiematerials mittels Gleason - Score.

Alle diese Parameter helfen eine Therapieentscheidung, wie z.B. die Androgen - Deprivations Therapie, die Strahlentherapie oder auch eine radikale Prostatektomie, zu treffen.

Unter Zuhilfenahme der Partin Tafeln können die Wahrscheinlichkeiten für ein organbegrenztetes Wachstum, ein organüberschreitendes Wachstum, die Invasion der Samenblase und der Befall der Lymphknoten abgeschätzt werden.

Dies stellt für den Chirurgen eine Hilfe bei der Therapieplanung dar, da er z.B. in der Überlegung des nerverhaltenden Vorgehens das Risiko statistisch abschätzen kann.

Wir haben versucht zu überprüfen, ob und wie sich die höhere Übereinstimmung des Gleason - Score des Radikalen Prostatektomie Präparates auf die Vorhersagegenauigkeit und die Performance der Partin Tafeln auswirkt.

In der Arbeit von Felix K. - H. Chun et al. vom August 2010 wurde versucht, Biopsien bezüglich ihrer Zylinderanzahl zu vergleichen.

Mehrere Statistiken flossen in diese Publikation ein [95]:

2001 hat Gore et al. an 396 Patienten gezeigt, dass eine Biopsie mit 10 Zylindern signifikant höhere Ergebnisse erbrachte als die Standardsextantbiopsie.

Die Methode mit 10 Zylindern war aber äquivalent mit jener mit 12 Kernen [96].

Guichard et al. konnte für 21-, 18-, 12-, und 6 Stanzzylinderbiopsien folgende Prozentwerte für Karzinomnachweis ermitteln: 42,5 %, 41,5 %, 38,7 % und 31,7 % [97].

Auch Ravery zeigte in seiner Arbeit die Überlegenheit der 20 - Stanz - Biopsie gegenüber der 10 - Stanz - Biopsie, wobei in der Gruppe mit nur 10 Stanz lediglich 2 aus der Apikal - und 2 aus der Transitions - Zone enthalten waren [98].

Abschließend konnten auch Scattoni et al. zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des Entdeckens eines Karzinoms bei Biopsien mit 12 Zylindern und 18 Zylindern eine

Wahrscheinlichkeit von 38,4 % bzw. 39,9 % ergaben. Dabei wurde für p ein Wert 0,37 errechnet [99].

Stewart et al. beschrieben hingegen die Möglichkeit einer Saturationsbiopsie, bei der eine TRUS - geführte Biopsie mit durchschnittlich 23 Stanzzyylinder (min. 15 - max. 45) an 224 Männern mit negativer Erstbiopsie (Durchschnitt 1,8) durchgeführt wurde. Dabei wurde in 34 % der Fälle ein Karzinom detektiert. Auch Jones et al. konnten in ihrer Arbeit eine höhere Auffindungsrate mittels Surationstechnik (> 20) gegenüber einer 10 - Zylinder - Erstbiopsie beweisen. Er ermittelte 44,6 % vs. 61,7 % bei einem p - Wert von > 0,9 [100, 101].

In den folgenden 3,2 Jahren wurden bei der Wiederholung der Saturationsbiopsie bei 24 % ein Tumor festgestellt.

Zusammenfassend kam Felix Chun in seiner Arbeit zu dem Ergebnis, dass die optimale Anzahl der Stanzzyylinder bei einer Erstbiopsie wenigsten 10, aber auch nicht mehr als 18 Zylinder (in einer Drüse $\geq 50 \text{ cm}^3$) sein sollte [95].

Die Ergebnisse der Biopsie sind deshalb von Wichtigkeit, da die Abschätzung einer Organbegrenzung für das operative Vorgehen von entscheidender Bedeutung ist. Es muss nämlich über eine nerverhaltende Therapie und damit auch über die künftige Lebensqualität (Potenz) des Patienten entschieden werden.

T. Steuber et al. versuchten deshalb in ihrer Arbeit zu untersuchen, ob das Karzinom eher in der Peripherzone (PZ) oder in der Transitionszone (TZ) zu detektieren ist. Bei den 1990 Patienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, kam die Forschergruppe zu folgendem Ergebnis:

In 689 (34,6 %) Fällen wurde ein extrakapsuläres Wachstum (ECE) beschrieben, davon fanden sich 58 (27,1 %) in der Transitionszone (TZ) und 631 (35,8 %) in der Peripherzone (PZ).

Von 1320 lymphadenektomierten Patienten konnte man in 56 Fällen eine Lymphknoteninvasion (LNI) feststellen. Davon war bei 2 (0,9 %) Patienten der Tumor in der TZ und bei 54 (4,6 %) in der PZ; OC wurde bei 784 (59,4 %) Patienten gefunden (TZ 95 (69,9 %), PZ bei 689 (58,2 %).

Die prognostizierte Wahrscheinlichkeit war für ECE 76,4 % (TZ 69 %; PZ 77,2 %), für SVI 78 % (TZ 73,5 %; PZ 78,3 %), für LNI 78,6 % (TZ 44,5 %; PZ 79,9 %) und für OC 79,4 % (TZ 73,8 %; PZ 80,0 %).

T. Steuber et al. kamen deshalb zum Ergebnis, dass die biologische Tumorcharakteristik davon abhängig ist, ob die Entnahme aus der Transitions - oder der Peripherzone gemacht wurde.

Dies sollte in einem pathologischen Staging also berücksichtigt werden [102].

Wie gezeigt wurde, ist die Entnahmestelle wichtig; es wurde aber in einer Arbeit von N. Bhojani auch überprüft, ob es zwischen den einzelnen Versionen (2001 & 2007) der Partin - Tafeln Unterschiede geben könnte.

Dabei wurden 2139 Männer, die in den Jahren 1992 - 2002 prostatektomiert wurden, in die Studie aufgenommen. Vergleiche der Versionen der Partin - Tafeln ergaben folgende Ergebnisse, die in Tabelle 26, jeweils für extrakapsuläres Wachstum (ECE), Samenblaseninvasion (SVI) und Lymphknotenbefall (LNI), gezeigt werden [103, 104].

<i>AUC</i>	<i>Version 2001</i>	<i>Version 2007</i>
<i>ECE</i>	0,799	0,798
<i>SVI</i>	0,788	0,805
<i>LNI</i>	0,730	0,762

Tabelle 26; Vergleich Partin – Tafeln 2001 und 2007 nach Bhojani

Dabei zeigte sich, dass die Version von 2007 eine höhere Genauigkeit bei SVI und LNI vorhersagen konnte. Die Werte für ECE waren annähernd gleich.

Das Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob und wie sich die höhere Übereinstimmung des Gleason Score des Radikalen Prostatektomie Präparates auf die Vorhersagegenauigkeit der Partin Tafeln auswirkt. Es sollten mögliche Unterschiede zwischen Erstbiopsie und Saturationsbiopsie gezeigt und dokumentiert werden.

Wir waren die ersten, die versucht haben, den Zusammenhang der Vorhersage mit der Art der Biopsie in Verbindung zu bringen. In unserer Studie wurden ca. ¼ der Patienten einer Saturationsbiopsie unterzogen. (449 Patienten insgesamt; 91 davon Saturationsbiopsie)

Unsere AUC ergaben jeweils für organbegrenzttes Wachstum die Werte 0,735 für die erste Gruppe und 0,61 für die zweite Gruppe; beim extrakapsulären Wachstum 0,638 bzw. 0,543. Die Kurven der Samenblaseninvasion zeigten 0,784 bzw. 0,706 für die jeweiligen Gruppen. Wobei die Gruppe 1 definiert als Erstbiopsie und die Gruppe 2 als Saturationsbiopsie angegeben wurde.

<i>AUC</i>	<i>Graz 2010 Erst- biopsie</i>	<i>Graz 2010 Saturations- biopsie</i>	<i>Augustin Graz Partin-Tafel Version 2007</i>	<i>Bhojani Partin-Tafel Version 2007</i>
<i>ECE</i>	0,638	0,543	0,650	0,798
<i>SVI</i>	0,784	0,706	0,779	0,805
<i>LNI</i>	0,767	n.a.	0,746	0,762

Tabelle 27; Vergleich Studie Graz 2010 mit der Studie von Augustin sowie Bhojani

Wie in Tabelle 27 deutlich zu sehen ist, stellen die von uns erstellten Werte eine deutlich schlechtere Vorhersage dar, als in der Studie von N. Bhojani und H. Augustin. Bei den Werten für extrakapsuläres (ECE) Wachstum bekamen wir das schlechteste Ergebnis im Vergleich mit den beiden anderen Studien. Dafür war der Wert bei Lymphknoteninvasion (LNI) in unserer Studie mit einem Wert von 0,767 höher als bei den beiden anderen [105].

Wir haben versucht statistisch zu überprüfen, ob für Patienten mit einer Erstbiopsie oder für solche mit einer Saturationsbiopsie eine genauere Aussage bezüglich der in Tabelle 27 dargestellten Parameter zu treffen ist.

Unsere Annahme, dass eine Saturationsbiopsie aussagekräftiger sein müsste, wurde widerlegt, weil die Vorhersagegenauigkeit einer Saturationsbiopsie, bezugnehmend auf die Partin - Tafeln, ungenauer ist als die einer Erstbiopsie.

Daher ist vom Chirurgen zu entscheiden, ob eine nerverhaltende Operation durchgeführt werden soll, oder ob das Risiko zu hoch ist. Wie schon erwähnt sind Vorhersagemodelle nur Entscheidungshilfen.

Als Ergebnis der Studie könnte man damit sehen, dass die Werte für die AUC bei der Saturationsbiopsie immer kleiner sind, als bei der Erstbiopsie. Dies gilt für die 3 ausgewerteten Kurven:

OC: 0,735 bzw. 0,610

ECE: 0,638 bzw. 0,543

SVI: 0,784 bzw. 0,706

Wie schon beschrieben, stellt der Wert näher 1 eine genauere Vorhersage dar (0,5 gleicht einem Münzwurf), was also eine geringere Vorhersagegenauigkeit in der Gruppe der Saturationsbiopsie bedeutet.

Auch der Kappa - Test (Übereinstimmung zwischen der Stanze und dem Präparat) zeigt in unserem Fall - mit den Werten 0,277 bzw. 0,393 - deutlich voneinander abweichende Werte.

Ein ähnliches Bild bei den p - Werten des klinischen und pathologischen Tumorstadiums. In der ersten Gruppe wurde der Wert 0,352 und in der Zweiten der Wert 0,169 errechnet. Man muss also den Schluss ziehen, dass in unserem Fall die Genauigkeit der Vorhersage mittels der Partin Tafeln bei einer Saturationsbiopsie ungenauer ist als die bei der Erstbiopsie. D.h.: eine Nerverhaltung soll den Patienten nicht vorenthalten werden. Diese Art der Therapie sollte auf jeden Fall in die Überlegungen der Therapiewahl einbezogen werden.

CURRICULUM VITAE

Name: Falko Maximilian Lainer

Adresse: Waagplatz 20, 5591 Ramingstein

Telefonnummer: 0650/ 312 48 65

e-post: falko.lainer@stud.medunigraz.at

Geburtsdatum: 16.05.1978

Geburtsort: Graz

Staatsbürgerschaft: Österreich

Religion: o.B.

Familienstand: ledig

Eltern:

Vater: Dr. med. univ. Gert Falko Lainer,
Arzt für Allgemeinmedizin, Ramingstein

Mutter: Anita Lainer ♀

Geschwister: Gunda Lainer, Pharmazeutin

Ausbildung

10/98 - vsl. SS 12	Medizinstudium Graz
09/94 - 06/98	BRG Murau
09/91 - 06/94	RG Tamsweg
09/88 - 06/91	WSH Felbertal
09/84 - 06/88	VS Ramingstein

Vertiefte Ausbildung

- SSM **Gender Medicine**
- SSM **Gesundheits - und Medizinökonomie**
- SSM **Neurophysiologie und Signaltransduktion**
- SSM **Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen**
- SSM **Case-based Learning in Klinik und Praxis**
- SSM **Qualitäts - und Riskmanagement im Gesundheitswesen**
- SSM **Gesundheitsökonomie und Kinder-und Jugendgesundheit**
- SSM **Gesundheitsökonomische Aspekte der Geriatrischen Medizin**

Famulaturen

- Anästhesie/ Intensivmedizin, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg Linz (4 Wo)
- Allg. Chirurgie, KH Tamsweg (3 Wo)
- Unfallchirurgie, KH Tamsweg (3 Wo)
- Innere Medizin, KH Tamsweg (4 Wo)
- Rehabilitationsklinik Tobelbad (4 Wo)

Literaturverzeichnis

- [1] ProstataÜbersicht; http://vitanet.docmed.tv/typo3temp/pics/02prostata_300908_a126c70079.jpg. (accessed June 22, 2010)
- [2] Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer: Anatomie des Menschen. ed. 17. Berlin: de Gruyter; 2003. p. 1090.
- [3] Lippert H. Lehrbuch Anatomie. ed. 6. München: Urban & Fischer Verlag; 2003. p. 459.
- [4] Hautmann R, Huland H. Urologie. ed. 3. Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 18.
- [5] McNeal J E. The Significance of the Prostate in Urinary Tract Infection in the Male. *Journal of Urology* 1972;107:1008-16.
- [6] NIH - Klassifikation; Dr. med. Martin Ludwig, Dr. med. Alexander von Keitz, Dr. med. MarenSchwickardi; www.urologie-marburg.de; http://www.mediziner.at/content/publikationen/1154340658_2_9.pdf. (accessed November 27, 2010)
- [7] Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. ed 2. München: Urban & Fischer Verlag; 2001. p. 919.
- [8] Hautmann R, Huland H. Urologie. ed. 3. Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 165.
- [9] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009. p. 8.
- [10] http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheits/krebserkrankungen/prostata/index.html. (accessed June 13, 2010)
- [11] Prostatainzidenz Österreich; Statistik Austria, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheits/krebserkrankungen/prostata/index.html. (accessed June 13, 2010)
- [12] Mortalität, Statistik Austria, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheits/krebserkrankungen/prostata/index.html. (accessed June 13, 2010)
- [13] Krebsinzidenz nach Stadium, Statistik Austria, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheits/krebserkrankungen/prostata/index.html. (accessed June 13, 2010)

- [14] Bösartige Neoplasien, Statistik Austria, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/020532.html. (accessed June 13, 2010)
- [15] Robert Koch Institut. http://www.rki.de/cln_169/nn_197444/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen__Tabellen/C61.html?__nnn=true. (accessed July 15, 2010)
- [16] Inzidenzraten nach Ethnien in den USA, <http://www.symptomsofprostateproblems.com/causes-of-prostate-cancer.php>. (accessed February 12, 2011)
- [17] Röllig C, Nothacker M, Weinbrenner S. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. ed. 1.00 - 2009. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); 2009. p. 9.
- [18] Internationaler Vergleich, Robert Koch Institut, http://www.rki.de/cln_169/nn_197444/sid_9DDF77C8B78924BEDBCAC8C9542538FD/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C61.html?__nnn=true. (accessed July 15, 2010)
- [19] Gasser T. Basiswissen Urologie. ed. 4. Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p. 103
- [20] Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta - analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:340-5.
- [21] Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430:127-34.
- [22] Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007;17:157-67.
- [23] Dennis LK, Dawson DV. Meta - analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-9.
- [24] Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78-83.
- [25] Röllig C, Nothacker M, Weinbrenner S. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. ed. 1.00 - 2009. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); 2009. p.12.
- [26] Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:557-

63.

- [27] Sökeland J, Schulze H †, Rübber H. Taschenbuch Urologie. ed. 14. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008. p. 329.
- [28] Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. ed 2. München: Urban & Fischer Verlag; 2001. p. 837.
- [29] Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. ed 2. München: Urban & Fischer Verlag; 2001. p. 836.
- [30] Zagoria RJ, Tung GA. Genitourinary Radiology. Mosby, St. Louis; 1997. <http://de.wikipedia.org/wiki/Prostatakrebs>. (accessed October 13, 2010)
- [31] Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007;17:157-67.
- [32] http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html. (accessed October 5, 2010)
- [33] In-vitro-Diagnostikum für den professionellen Gebrauch zum Nachweis von Samenflüssigkeit über die semiquantitative Erfassung von PSA (Prostata Spezifisches Antigen). http://seraquant.seratec.com/instructions/PSA_DE.pdf. (accessed October 05, 2010)
- [34] Stephan C, Jung K, Brux B, Lein M, Sinha P, Schnorr D, et al. Elimination of serum complexed prostate - specific antigen after radical retropubic prostatectomy. In: *Clin Chem Lab Med* 2000;38:309-11.
- [35] Röllig C, Nothacker M, Weinbrenner S. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. ed. 1.00 - 2009. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); 2009. p. 25.
- [36] PSA Grenzwerte nach Oesterling et al.; Thompson IM, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
- [37] Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie. ed 2. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 174-224.
- [38] Risk of PCa in relation to low PSA values; Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al.; Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009; p. 13.
- [39] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-535.
- [40] Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008;10:44-69.

- [41] <http://www.netdokter.de/Diagnostik+Behandlungen/Untersuchungen/Prostatabiopsie-Gewebeentnahme-1432.html>. (accessed May 19, 2010)
- [42] Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. In: J Urol 1998;160:2115-20.
- [43] Kirby RS, Partin AW, Feneley MP, Parsons C. Prostate Cancer - Principles and Practice. ed. 1. London: Taylor and Francis; 1996. p. 105-6.
- [44] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging, J Urol 1974;111:58-64.
- [45] Gleason-Score; http://www.prostate-cancer.org/education/staging/img/Dowd_Gleason_ScoreFig1.jpg. (accessed April 27, 2010)
- [46] http://www.prostata.de/pca_klassifikation.html. (accessed November 22, 2010)
- [47] Mostofi - Grading; http://www.prostatakrebs-ratgeber.de/brosch_bilder/differenzierung.gif. (accessed April 27, 2010)
- [48] <http://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie>. (accessed November 16, 2010)
- [49] http://www.prostata.de/lx_pet.html. (accessed November 16, 2010)
- [50] <http://de.wikipedia.org/wiki/Szintigraphie>. (accessed November 16, 2010)
- [51] Loidl W. Active Surveillance. Journal für Urologie und Urogynäkologie 2005;12:15-17.
- [52] Klingler HC, Loidl W. Fortschritte in der radikalen Prostatektomie: Offene Methode - Roboterassistierte Methode nach dem DaVinci - System. Journal für Urologie und Urogynäkologie 2007;14:11-13.
- [53] http://www.urologielehrbuch.de/retropubische_radikale_prostatektomie_02.html. (accessed November 17, 2010)
- [54] Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int 2001;87:408-10.
- [55] Hautmann R, Huland H. Urologie. ed. 3. Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 238
- [56] Inzidenz von Komplikationen bei radikaler Prostatektomie; Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al.; Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009; p. 48.
- [57] Helmut I. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. p. 6; http://www.prostatakrebs.de/informationen/pdf/Illini_IMRT_V2.pdf.

(accessed September 18, 2010)

- [58] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009. p. 55.
- [59] Hohenfellner M, Höfner T, Rüben H, Schenk M, Küchler T, Bamberg M. Prostatakrebs - Antworten, Hilfen, Perspektiven. Deutsche Krebshilfe e.v. p. 48 – 52 http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/017_prostata.pdf. (accessed September 22, 2010)
- [60] Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie in zwei Bänden Band II. ed. 3. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. p.128.
- [61] Prostata Seeds; http://www.ezag.de/fotos/Prod_Jodseeds.jpg. (accessed July 09, 2010)
- [62] Seeds Kontrollröntgen; <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/radonk/seed/seed1.jpg>. (accessed July 09, 2010)
- [63] Reiser M., Kuhn F, Debus J. Duale Reihe Radiologie. ed.1. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004. p. 104.
- [64] Heidenreich, Bolla et al.; EAU-Guidelines on prostate cancer, European Association of Urologie 2009. p. 70.
- [65] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al.; Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009. p. 74.
- [66] <http://www.urologielehrbuch.de/lhrh-hormontherapie.html>. (accessed November 23, 2010)
- [67] Steger B, Ruß A. Austria Arzneimittel pocket 2009-2010; Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; p. 126, 245.
- [68] http://www.urologielehrbuch.de/lhrh_antagonisten.html. (accessed November 23, 2010)
- [69] Pummer K. Die Wirkung der Antiandrogene. Journal für Urologie und Urogynäkologie 1998; 5:13-20.
- [70] <http://www.urologielehrbuch.de/flutamid.html>. (accessed November 22, 2010)
- [71] <http://www.urologielehrbuch.de/bicalutamid.html>. (accessed November 22, 2010)
- [72] Weckermann D, Harzmann R. Langzeit-Hormontherapie beim Prostatakarzinom – Hohe Lebensqualität durch optimales Therapiemanagement. Journal für Urologie und Urogynäkologie 2004;11:12-15.

- [73] Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Hörtl W. Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2010;17:6-11.
- [74] Boccon - Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer - Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58:382-90.
- [75] Behandlungsschema für das metastasierte Karzinom; http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom_09.html. (accessed July 15, 2010)
- [76] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al.; Guidelines on prostate cancer; European Association of Urology; 2009; p. 123.
- [77] Steger B, Ruß A. *Austria Arzneimittel pocket 2009 - 2010*. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; p. 268.
- [78] Heidenreich A. Diagnostik und Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2004;11:15-19.
- [79] Djavan B. *Urologie und Urologische Chirurgie*. ed. 1. Wien: facultas Verlag; p.108.
- [80] http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html. (accessed October 5, 2010)
- [81] Hautmann R, Huland H. *Urologie*. ed. 3. Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 237.
- [82] Zielinski C, Hobisch A, Leitha T, Lunglmayr G, Kramer G. Metastasiertes Prostatakarzinom und palliative Maßnahmen. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2010;17:61-73.
- [83] Kattan Nomogramm; <http://www.prostatakrebs-selbsthilfe.de/html/nomogramme.html>. (accessed July 15, 2010)
- [84] Augustin H, Hörtl W, Schratte-Sehn A, Remzi M. Klinische Bedeutung von Nomogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol* 2010;17 (Sonderheft)
- [85] Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
- [86] Partin AW, Kattan MW, Subong EM, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*, 1997;277:1475-6.

- [87] Partin AW, Mangold L, Lamm DM, Walsh P, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium. *UROLOGY* 2001; 58:843-848.
- [88] Makarov DV, Trock BJ, Hymphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *UROLOGY* 2007;69:1095-1101.
- [89] CART - Analyse; <http://www.kup.at/kup/pdf/8824.pdf>. (accessed November 22, 2010)
- [90] Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nervesparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165:857-63.
- [91] <http://www.kup.at/kup/pdf/8824.pdf>. (accessed November 22, 2010)
- [92] Rikostratifizierung nach D'Amico; http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb12/12_14_Table2.gif. (accessed November 22, 2010)
- [93] Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look - up tables and riskgroup stratification models for prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:794-800.
- [94] Partin AW, Mangold L, Lamm DM, Walsh P, Epstein JI, Pearson JD et al. Combination of prostate - specific antigen, clinical stage, and Gleason Score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi - institutional update. *JAMA* 1997;277:1445.
- [95] Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing Performance and Interpretation of Prostate Biopsy: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol* 2010;58:851-864.
- [96] Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for detection of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1554-9.
- [97] Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21- sample needle biopsy protocol for diagnostic of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52:430-5.

- [98] Ravery V, Dominique S, Panhard X, Toublanc M, Boccon - Gibod L, Boccon-Gibod LV. The 20 - core prostate biopsy protocol - a new gold standard? *J Urol* 2008;179:504-7.
- [99] Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy - are more prostate cancers detected with 18 scores then with 12 cores? *J Urol* 2008;179:1327-31.
- [100] Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-91.
- [101] Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturations technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:485-8.
- [102] Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, Erbersdobler A, Lange I, Haese A, et al. Transition zone cancer undermine the predictive accuracy of partin table stage predictions. *The Journal of Urology* 2005;173:737-41.
- [103] Bhojani N, Ahyai S, Graefen M, Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, et al. Partin tables cannot accurately predict the pathological stage at radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:123-8.
- [104] Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghofer F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171:177-81.
- [105] Augustin H, Isbarn H, Auprich M, Bonstingl D, Al-Ali BM, Mannweiler S. Head to head comparison of three generations of partin tables to predict final pathological stage in clinically localised prostate cancer. *Eur J cancer* 2010;46:2234-41.