



Diplomarbeit

**Inflammatory markers as prognostic factors in
metastatic prostate cancer patients:
Aretrospective clinical analysis**

durchgeführt von

Maria Haring

Für den akademischen Grad

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

an der

Medizinischen Universität Graz

Universitätsklinik für Urologie/Strahlentherapie-Radioonkologie

unter der Betreuung von

Priv. Doz. Dr. Orietta Dalpiaz

(Univ.-Klinik für Urologie)

OA. Dr. Richard Partl

(Univ.-Klinik für Strahlentherapie- Radioonkologie, CCC)

2015

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 20.08.2015

Maria Haring, eh

Widmung

Diese Diplomarbeit ist meiner Großmutter gewidmet

Maria Haring

(*1924 - †2013)

Danksagung

Mein Dank gilt den Betreuern meiner Diplomarbeit, Priv. Doz. Dr. Orietta Dalpiaz und OA Dr. Richard Partl.

Meine Familie, insbesondere meine Eltern Edmund und Theresia Haring sowie mein Bruder Stefan Haring, sind mir in der Studienzeit eine besonders große Unterstützung gewesen, ihnen möchte ich hiermit danke sagen.

Und schließlich möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir in der mitunter anstrengenden Zeit immer treu zur Seite gestanden sind, namentlich Stefan Hatzl, Eva Arzt Agnes Karnberger und Sandra Obath.

Zusammenfassung

Hintergrund/Zweck:Das Prostatakarzinom (PCa) ist eine der wichtigsten Erkrankungen der männlichen Bevölkerung. Es ist der häufigste solide Tumor und die zweithäufigste Ursache von Tumor-bedingten Todesfällen bei Männern. Desweiteren konnte in den letzten Jahren eine leichte Zunahme der durch das PCa verursachten Todesfälle beobachtet werden, selbst in Regionen in denen das PCa bislang keine größere Rolle spielte. Die Entwicklung von Metastasen ist eine häufige und prognostisch ungünstige Komplikation im onkologischen Krankheitsverlauf von Patienten mit PCa. So findet man bei 85% der Patienten, die an PCa sterben, Skelettmetastasen. Neben den Skelettmetastasen findet man am häufigsten Lymphknoten-, Lungen-, Gehirn und Hautmetastasen.

Neue Studien weisen darauf hin, dass Entzündungsprozesse einen bedeutenden Einfluss auf den Prozess der Tumorentstehung, den Verlauf, die Progression, das Metastasierungspotential und die Prognose in verschiedenen Tumorentitäten haben.

Diese Entzündungsprozesse finden im microenvironment des Tumors statt und können im Vollblut in Form von inflammatorischen Parametern detektiert werden. Hierbei scheinen verschiedene molekulare Ursachen wie die Förderung der Tumorzellproliferation, Verlängerung der Tumorzellüberlebenszeit, Neoangiogenese und die Unterstützung der Metastasierung eine wesentliche Rolle zu spielen. Für einige dieser Tumorentitäten konnte in jüngsten Studien bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen inflammatorischen Parametern, als Ausdruck dieser Entzündungsprozesse, und der Prognose nachgewiesen werden, beispielsweise für das Nierenzellkarzinom, das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, das Kolorektale Karzinom, das Magenkarzinom, das Ösophaguskarzinom, das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, das Brustkarzinom und das maligne Mesotheliom, um nur einige zu nennen. Rezente Daten konnten zeigen, dass hierbei vor allem die Laborparameter Plasma Fibrinogen Level, C-Reaktives Protein (CRP), Neutrophilenzahl, der Quotient aus Neutrophilen/Lymphozyten sowie insbesondere auch die derived Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (dNLR), Thrombozytenzahl, Albumin, Leukozytenzahl, Hämoglobin (Hb), Laktatdehydrogenase (LDH) und Alkalische Phosphatase (AP) eine Rolle spielen.

Sind bereits für Patienten mit lokalisiertem primärem PCa nur wenige als signifikant nachgewiesene Prognosefaktoren -wie PSA- Wert und PCA3-score -vorhanden, gibt es gerade für die heterogene Gruppe der metastasierten Patienten keine zuverlässigen Parameter, die zur Beurteilung des Verlaufs und der Prognose herangezogen werden können. Aus diesem Grund wollen wir die vorher erwähnten inflammatorischen Marker als

mögliche Prädiktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit mPCa untersuchen, da diese technisch sehr einfach im Routinelabor erhebbar, günstig, objektiv messbar und leicht zu quantifizieren sind.

Patienten und Methoden: Für unsere Analyse wurden alle Patienten mit histologisch verifiziertem PCa eingeschlossen, die in der Zeit von 2000 bis 2013 aufgrund einer Metastase oder mehreren Metastasen einer palliativen Radiotherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie- Radioonkologie unterzogen wurden. Folgende Charakteristika des Primärtumors (TNM-Staging, Gleason-Score, PSA-Wert), patienten- und therapiespezifische Parameter (initiale Therapie, Alter, Hormon- und/oder Chemotherapie) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie nachfolgende Parameter zum Zeitpunkt der Metastasierung (ECOG Performance Status, Lokalisation und Anzahl der Metastasen, Gesamtdosis der palliativen Radiatio und Labor Parameter im Vollblut (C-reaktives Protein, Fibrinogen, Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Albumin, Laktat Dehydrogenase, Alkalische Phosphatase und PSA) werden aus der Krankengeschichte extrahiert. Alle Daten werden in einer Excel Tabelle zusammengefasst.

Ergebnisse: Anhand von receiver operating characteristics analysis konnte der optimale cut-off Wert für LDH bei ≥ 250 U/L angenommen werden. Die Kaplan- Meier Analyse zeigte, dass eine LDH über 250 U/L einen prognostischen Faktor für reduziertes Gesamtüberleben darstellt ($HR = 4,55$; $95\%-CI = 1,9-10,88$; $p = 0.001$). Auch in der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse verblieb das erhöhte LDH ein signifikanter prognostischer Faktor für schlechtes Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigte, dass ein hohes Serum LDH-Spiegel einen prognostischen Faktor für Patienten mit mPCA darstellt, und in Zukunft möglicherweise die Grundlage für eine individuelle Risikostratifizierung bei Patienten mit mPCA bilden könnte.

Abstract

Purpose: Prostate carcinoma (PCa) is one of the most important diseases in the male population. It is the most common solid carcinoma and the second most common cause of tumor related death in men. The development of metastases is the worst prognostic complication in the course of the disease. 85% of the patients with PCa die due to skeleton metastases. Current studies indicate that inflammatory processes have a major influence on the tumor development, course, progression, potential of metastasizing and the prognosis in different tumor entities.

These inflammatory processes could be found both in the tumor microenvironment and the blood in the form of inflammatory markers. Recent studies yielded a significant correlation between inflammatory markers and the prognosis of tumors, for example the renal cell carcinoma, upper urinary tract urothelial carcinoma colorectal cancer, gastric cancer, esophageal cancer, non small cell lung carcinoma, breast cancer and mesothelioma, respectively, just to name a few. The most important inflammatory markers are plasma fibrinogen level, C-reactive Protein (CRP), absolute neutrophil count, neutrophil/lymphocytic ratio and in particular the derived neutrophil/lymphocytic ratio (dNLR), thrombocytic count, albuminleucocytes, hemoglobin (Hb), lactate dehydrogenase (LDH) und alkaline phosphatase (AP). In this study, we are going to investigate the potential of inflammatory markers as possible predictors of overall survival in patients with metastasized prostate cancer.

Material and Methods: We analyzed all patients with a histologicalverified PCa treated with palliative radiotherapy for one or more metastases between the years 2000 and 2013. Tumor-characteristics of the primary tumor, patient-characteristics and therapy-specific parameters were raised at the time of the first diagnosis of the PCa. ECOG Performance Status, localization and number of metastases, dose of palliative radiation and inflammatory laboratory parameters in the blood were raised at time of metastases.

Results: Using receiver operating characteristics analysis, the optimal cutoff level for the LDH was 250 U/L. Kaplan-Meier analyses revealed that $LDH \geq 250$ U/L was a prognostic factor for decreased overall survival (OS) ($HR = 4,55$; $95\%-CI = 1,9-10,88$; $p = 0.001$). In multivariate analysis, an increased LDH remained a significant prognostic factor for poor OS.

Conclusion: Our findings indicate that the high levels of LDH may predict overall survival in patients with metastatic prostate cancer and may contribute to future individual risk assessment in them.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract	VII
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis.....	XIII
I. Kapitel: Heranführung an die Thematik	1
1. Einführung.....	2
1.1. Definition Prostatakarzinom (PCa) und prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN)	2
1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	2
2. Formen des Prostatakarzinoms.....	5
2.1 Sporadisches Prostatakarzinom-das Adenocarcinom.....	5
2.2. Hereditäres Prostatkarzinom	7
3. Pathogenese des Prostatakarzinoms	9
3.1 Die Rolle regulatorischer Gene in Embryogenese und Karcinogenese	9
3.2 Onkogene und Tumorsuppressorgene.....	11
3.2.1 Proto-Onkogen Myc	12
3.2.2 PI3K/PTEN/AKT.....	12
3.2.2 TMPRSS2:ERG Fusion	13
3.2.3 p130 Retinoblastom Protein (RB).....	13
3.3 Inflammatorische Mechanismen.....	14
3.4 Einfluss des Immunsystems	16
3.4.1 Tumor-assoziierte Antigene	16
3.4.2 Angiogenese.....	16
3.5 Epitheliale-mesenchymale Transition (EMT)	18
4 Pathologische Anatomie	20
4.1 Makroskopie.....	20
4.2 Histopathologie	20
5. Diagnose des Prostatakarzinoms	30
5.1 Screening und Früherkennung des PCa	30
5.2 Symptome und paraneoplastische Syndrome	32
5.3 Diagnosestellung	32
6. Prognostische Faktoren.....	37
6.1 Prognosefaktoren der 1.Kategorie	37

6.2	Prognosefaktoren der 2. und 3.Kategorie.....	39
7.	Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	41
7.1	Konservatives Therapiemanagement: Active Surveillance und Watchful Waiting.....	42
7.2	Die radikale Prostatektomie (RPE)	43
7.3	Primäre perkutane Strahlentherapie	47
7.4	Low-dose-rate (LDR) Brachytherapie	49
7.5	High-dose-rate (HDR) Brachytherapie.....	50
II.	Kapitel: Lokalrezidiv und Metastasierung	52
1.	Follow-up nach kurativer Therapie	52
1.1	Biochemisches Rezidiv (BCR).....	53
1.2	Bildgebende Verfahren	57
2.	Prognosefaktoren des mPCa	59
3.	Hormontherapie des mPCa.....	60
3.1	Kombinationstherapien.....	60
2.	Das Hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPC).....	63
4.	Palliative Therapie der Knochenmetastasen.....	68
III.	Kapitel: Inflammatory markers as prognostic factors in metastatic prostate cancer patients:	71
	<i>A retrospective clinical analysis</i>	71
1.	Einführung.....	72
1.1	Fibrinogen	73
1.2	CRP	74
1.3	Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (NLR).....	74
1.4	derived Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (dNLR).....	74
1.5	Thrombozytenzahl.....	75
1.6	Albumin	76
1.7	Leukozytenzahl.....	77
1.8	Hämoglobin (Hb)	77
1.9	Laktatdehydrogenase (LDH)	78
1.10	Alkalische Phosphatase (AP)	78
2.	Material und Methoden.....	79
3.	Ergebnisse	81
4.	Diskussion.....	93
5.	Schlussfolgerung	101
IV.	Kapitel: Referenzen-Literatur	102

V. Literaturverzeichnis..... 103

Tabellenverzeichnis

Tabelle I- 1: Wichtige pCa assoziierte Gene	6
Tabelle I- 2: Anigiogenese-Inhibitoren in der Therapie des PCa.....	18
Tabelle I- 3: Risiko eines PC in Abhängigkeit des PSA-Wertes	33
Tabelle I- 4: 2009 TNM-Klassifikations-System des PCa.....	38
Tabelle I- 5: Risikoabschätzung des PCa entsprechend der D'Amico-Klassifikation.....	41
Tabelle I- 6: Defintionen von Active Surveillance und watchful waiting.....	43
Tabelle II- 1: Prognosefakoren für die heterogene M1 –Population.....	60
Tabelle II- 2: Mittleres Überleben bei HRPC in Abhängigkeit vom Stadium.....	64
Tabelle III- 1: Patienten Charakteristika.....	80
Tabelle III- 2: Korrelation der infl. Parameter.....	81
Tabelle III- 3: Verteilung der Inflammatorischen Parameter.....	82
Tabelle III- 4: Teststatistik für den risk factor Hb (Kaplan Meier)	84
Tabelle III- 5: Hb-Gruppen Überlebenszeitschätzer.....	85
Tabelle III- 6: Teststatistik für den risk factor LDH (Kaplan Meier)	86
Tabelle III- 7: LDH-Gruppen Überlebenszeitschätzer.....	87
Tabelle III- 8: Teststatistik für den risk factor LDH (Kaplan Meier)	88
Tabelle III- 9: ALP-Gruppen Überlebenszeitschätzer	89
Tabelle III- 10: Zusammenfassung der Grenzwerte zur Risikostratifizierung	90
Tabelle III- 11: Cox-proportional-Regression-Hazard-Modell.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung I- 1: Verteilung der häufigsten malignen Tumoren beim Mann	3
Abbildung I- 2: NKX3.1 Homebox Gen in Embryogenese und Onkogenese	10
Abbildung I- 3: Moleküle der PCa Entstehung und Progression sowie Therapieansätze .	14
Abbildung I- 4: Angiogenesefaktoren und therapeutische Angriffspunkte.....	18
Abbildung I- 5: Schematische Darstellung des Gleason Systems [158].....	23
Abbildung III- 1: Hyperkoagulabilität im Rahmen von Tumorerkrankungen	76
Abbildung III- 2: Graphische Darstellung der Korrelationen	83
Abbildung III- 3: Grenzwertoptimierung mittels ROC	84
Abbildung III- 4: ROC-Kurve für Hämoglobin in Abhängigkeit des Überlebens	85
Abbildung III- 5: Kaplan-Meier Kurven in den Hb-Gruppen	86
Abbildung III- 6: ROC-Kurve für LDH in Abhängigkeit des Überlebens.....	87
Abbildung III- 7: Kaplan-Meier Kurven in den LDH-Gruppen.....	88
Abbildung III- 8: ROC-Kurve für ALP in Abhängigkeit des Überlebens	89
Abbildung III- 9: Kaplan-Meier Kurven in den ALP-Gruppen	90

Abkürzungsverzeichnis

aACa	azinäres Adenokarzinom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADT	Androgen-Deprivation-Therapie
AMCAR	alpha-methyl-CoA Racemase
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Antigenpräsentierende Zellen
AR	Androgenrezeptor
ASAP	atypical small acinar proliferation
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiotherapy and Oncology
BCR	Biochemisches Rezidiv
bFGF	Basic fibroblast growth factor
bNED	biochemical no evidence of disease
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CAB	komplette Androgenblockade
CAP	College of American Pathologists
CDK	Cyclin-dependent Kinase
CGA	Chromogranin A
CGH	comparative genomic hybridization
CPPS	chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrom
CRP	C-reaktives Protein
CRPC	kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom
CTL	zytotoxischen T-Lymphozyten
DES	Diethylstilboestrol
DHT	Dihydrotestosteron
dNLR	derivedNeutrophilen/ Lymphozyten Ratio
DRU	digitale-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ECS	Erythroblast transformation specific
EGF	epidermal growth factor
eLND	extendierte pelvine Lymphadenektomie
EMT	Epitheliale-mesenchymale Transition

EUREG	European Cancer Observatory
f/g- PSA	Quotient freies/gesamtes-PSA
FASN	Fettsäuresynthetase
FOXA1	Forkhead box A1
GOLPH2	Golgi phosphoprotein 2
GST	Gluthathione S-Transferase
Hb	Hämoglobin
HDR	high-dose-rate
HiFU	High-Focused-Ultrasound
hPCa	hereditäres Prostatakarzinom
HPV	Humane Papilloma Viren
ICAM1	intercellular adhesion molecule 1
IGF	Insulin like growth factor
ILs	Interleukine
IPPS	International Prostatic Symptom Score
LDH	Laktat Dehydrogenase
LDR	Low-dose-rate
LFA3	lymphocyte function-associated antigen 3
LHRH	luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon
LND	Lyhmphadenektomie
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
MAB	maximale Androgenblockade
MHC	major histocompatibility complex
MMPs	platelet derived growth factor and matrix metalloproteinases
mMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
mPCa	metastasiertes Prostatakarzinom
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NIH	National Institutes of health
NLR	Neutrophilen/ Lymphozyten Ratio
NOS	nitric oxide synthase
NSAA	nicht-steroidale-anti-Androgene
OS	Overall survival
PAP	prostatic acid phosphatase
PARP	poly ADP ribose polymerase

PCa	Prostatakarzinom
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PFS	Progression free survival
PGE2	Prostaglandin E
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIA	proliferative inflammatorische Atrophie
PIN	prostatische intraepitheliale Neoplasie
PNS	Paraneoplastische Syndrome
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA doubling time
PSA-DT	PSA-doubling-time
PSAV	PSA Velocity
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
PTEN	phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
QUALYs	quality- of- life-adjusted gain in life years
RALP	roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie
RANKL	receptor activator of nuclear factor kB ligand
RB	p130 Retinoblastom Protein
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid tumours
RF	Risikofaktoren
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
SNIPs	Single nucleotide polymorphismen
SRD5A2	steroid 5 –alpha reductase type 2
STI	sexually transmitted infections
TGF-β	transforming growth factor beta tumor
TMPRSS2	Transmembran Protease Serin 2
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
VEGF	vascular endothelial growth factor

I. Kapitel: Heranführung andie Thematik

1. Einführung

1.1. Definition Prostatakarzinom (PCa) und prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Der Begriff Prostatakarzinom (PCa) stellt einen Überbegriff für eine heterogene Gruppe von bösartigen Tumoren der Prostata dar, welche sich von epithelialen, neuroendokrinen und gemischtartigen Ursprungsgeweben ableiten. [1]

Das azinäre Adenokarzinom (aACa), welches sich vom epithelialen Drüsengewebe ableitet und einen Androgenrezeptor(AR)exprimiert, ist mit rund 95% für die weitaus größte Gruppe innerhalb der PCa verantwortlich, während andere epitheliale Subtypen wie das duktales Adenokarzinom und das muzinöse Adenokarzinom eine sehr seltene Entität darstellen. [2]

Die wesentliche Gemeinsamkeit dieser Adenokarzinom-Subtypen stellt eine gut dokumentierte Vorläuferläsion dar, die high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). [3] Auf histologischer Ebene zeichnet sich die PIN durch luminale epitheliale Hyperplasie, Vergrößerung von Nuklei und Nukleolie, zytoplasmatische Hyperchromasie und zytologisch atypischen Zellen aus, wogegen die high grade PIN erhöhte Level von Zellproliferationsmarkern aufweist. [4] [5]

Neben den epithelialen Karzinomen stellt die Gruppe der neuroendokrinen (kleinzelligen) Karzinome, welche rund 2% aller PCa repräsentieren, eine weitere beachtenswerte Tumorentität dar. [6] Histologisch gekennzeichnet durch das Fehlen des AR, präsentiert sich die Gruppe dieser Karzinome als besonders aggressive Variante mit außergewöhnlichen klinischen Besonderheiten. Hierbei sind insbesondere ein fehlender Anstieg des Prostata spezifischen Antigens (PSA), die exklusiven Viszeralmetastasen und die schlechte Ansprechbarkeit auf Hormontherapie zu nennen. [7]

Eine wahre Rarität stellen Sekundärbesiedelungen in der Prostata dar, welche man postmortem bei 0,1 bis 2,9% aller männlichen Personen finden kann. [8] [9] Hierbei wurde über Metastasen von Lunge, Haut (Melanom), Gastrointestinaltrakt, Niere, Hoden und endokrinen Drüsen berichtet. [8] [10]

1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

1.2.1 Epidemiologie

Betrachtet man die Zahl der Neuzuzugfälle weltweit, ist das PCa der sechst häufigste Tumor und der dritthäufigste Tumor beim Mann. Europaweit ist das PCa der häufigste

Tumor des älteren Mannes und somit insbesondere in Industrieländern als ein ernsthaftes Gesundheitsproblem zu betrachten.[11] [12]

Mit rund 200/100 000 ist die Inzidenz in Nord-, und Westeuropa am höchsten, aber auch Süd-,und Osteuropa lassen in den letzten Jahren einen stetigen Aufwärtstrend erkennen. [13]Das 5- Jahresüberleben ist in den Jahren von 1999-2001 und von 2005-2007 kontinuierlich von 73,4% auf 81,7% angestiegen, wobei sich ein Gefälle in Richtung Westeuropa erkennen lässt. [14]Analog zur steigenden Lebenserwartung ist somit vor allem in den Industriestaaten mit einem Anstieg an krankheitsspezifischen Kosten zu erwarten, wobei ein Schwerpunkt in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung entfallen wird. [15]

Österreichweit ist das PCa mit einer Inzidenz von 24% der häufigste Tumor des Mannes. So erkrankten im Jahr 2011 4722 Männer an PCa und 1146 Männer starben an dieser Erkrankung und deren Folgen.

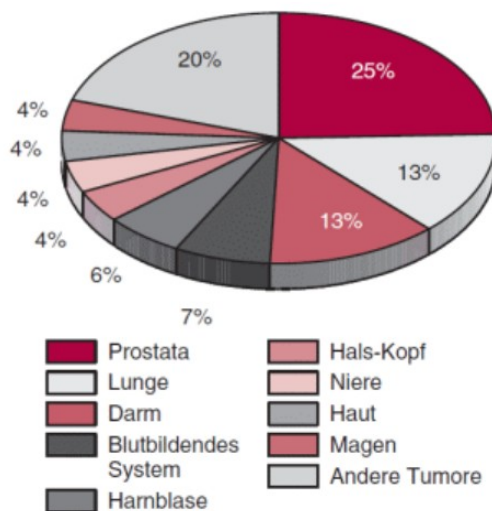


Abbildung I- 1:Verteilung der häufigsten malignen Tumoren beim Mann

Die Abbildung zeigt die häufigsten bösartigen Tumoren des Mannes im Jahr 2011 und ihre Verteilung. Im Jahr 2011 erkrankten 19 301 Personen neu an Krebs, 25% davon entfielen auf das PCa. [36]

Nach Altersstandardisierung beträgt die Inzidenz zu diesem Zeitpunkt 69/100 000 und die Mortalität liegt bei 14/100 000. Im Vergleich mit dem Jahr 2001 ist die Inzidenz um 28% und die Mortalität um 29% zurückgegangen. Auch das Risiko bis zum 75. Lebensjahr an PCa zu erkranken ist rückläufig, welches zuletzt 8,3% betrug. Das vermehrte PSA Screening in Österreich führt zudem oft zu einer Früherkennung, wodurch 60% aller Neudiagnosen bereits im lokalisierten Stadium gestellt werden. [16]

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Ätiologie und Risikofaktoren (RF) des PCa konnten noch nicht zufriedenstellend geklärt werden, dennoch können folgende RF als gesichert angenommen werden:

- steigendes Alter
- ethnischer Hintergrund
- genetische Faktoren. [17]

So steigt bei einem Verwandten ersten Grades mit PCa das Risiko auf das zweifache, bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit PCa gar auf das fünf bis elffache. [18] [19]

Nur etwa 9% aller Betroffenen haben jedoch ein echtes hereditäres PCa (hPCa), definiert durch drei oder mehr erkrankte Verwandte bzw. mindestens zwei Verwandte mit Auftreten der Erkrankung vor dem 55. Lebensjahr. Bei Patienten mit hereditärem PCa kommt es etwa sechs bis sieben Jahre früher zum Auftreten der Erkrankungen als beim sporadischen PCa, darüberhinaus unterscheiden sich die beiden Formen aber nicht. [19]

Die Häufigkeit autoptisch verifizierter PCa ist weltweit annähernd identisch. [20] Diese Tatsache steht jedoch in starkem Kontrast zur Inzidenz des klinisch manifesten PCa, welche am höchsten in den USA und Nordeuropa ist, und in Südost-Asien deutlich niedriger. Hierbei ist beachtenswert, dass das Risiko eines Japaners etwa steigt, wenn er nach Californien auswandern würde. [21] Dies lässt den Schluss zu, dass exogene Faktoren das Fortschreiten eines latenten PCa in ein klinisch manifestes PCa beeinflussen könnten. Zahlreiche RF wie Ernährung, Alkoholkonsum, Sexualverhalten, UV-Strahlung und chronisch entzündliche Prozesse wurden in diesem Zusammenhang kontrovers als ätiologisch relevant diskutiert. [22] [23]

Obwohl das PCa aufgrund unterschiedlicher Faktoren wie langer Latenz, hoher Prävalenz und einem vorhandenem Serum Marker ideal für Primärprävention erscheinen mag [22], konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden, dass diätologische Interventionen mit Selen und Vitamin E das Risiko eines PCa reduzieren würden. [24] Auch das metabolische Syndrom ist nicht signifikant mit dem PCa assoziiert, lediglich die Komponenten Hypertonie und Taillen-Umfang größer 102 cm weisen mit 15% ein signifikant höheres Risiko zur Entstehung eines PCa auf. [25]

Zusammenfassend darf festgehalten werden, dass genetische Faktoren das Risiko eines klinischen PCa festlegen, während exogene Faktoren dieses Risiko unter Umständen beeinflussen können. Gegenwärtig gibt es noch mangelnde Evidenz darüber, dass Lifestyle- Änderungen wie reduzierter Konsum von tierischem Fett und vermehrter Konsum von Obst und Gemüse das Risiko verringern würden. [26]

2. Formen des Prostatakarzinoms

2.1 Sporadisches Prostatakarzinom-das Adenocarcinom

Das sporadische PCa ist gekennzeichnet durch fehlende Keimbahnmutationen und stellt mit 91% die häufigste Form des PCa dar. [19] Aus der Gruppe der sporadischen PCa wiederum ist die häufigste histologische Form das azinäre Adenokarzinom, mit rund 95%, definiert als invasiver maligner epithelialer Tumor, der aus Drüsenzellen aufgebaut ist. [2] [27]

Die bevorzugte Lokalisation des klinisch palpablen azinären Adenokarzinoms ist posterior und posteriorlateral, nur selten breiten sich größere Karzinome der Transitionszone nach peripher aus und werden so palpabel. [28] [29]

2.1.1 Molekularbiologie des sporadischen PCa

Auf molekularbiologischer Ebene sind männliche Sexualhormone der wohl wichtigste Faktor in Hinblick auf Entwicklung und Wachstums des Adenocarcinoms. Das Testosteron wird nach der Diffusion in der Drüse durch das Enzym steroid 5 –alpha reductase type 2 (SRD5A2) zur metabolisch aktiveren Form Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. DHT und Testosteron binden an den AR und dieser Rezeptor-Ligand Komplex gelangt an den Zellkern, wo er für Aktivierung von androgen-sensitiven Genen und Zellteilung verantwortlich ist. [27]

Beachtet man die molekularen Veränderungen beim sporadischen PCa, spielen Veränderungen in den klassischen Onkogenen und Tumorsuppressorgenen nur bei sehr wenigen Fällen eine Rolle, vielmehr scheinen seltene Varianten von somatischen Veränderungen die Entstehung eines PCa zu begünstigen.

Anhand von comparative genomic hybridization (CGH) Screenings der DNA von Individuen mit PCa konnte festgestellt werden, dass die häufigsten Deletionen an den Chromosomen 1p,6q,8p,10q,13q,16q und 18q zu finden sind, die häufigsten Insertionen hingegen an den Chromosomen 1q,2p,7q,18q und Xq. [30] [31] [32] [33].

Desweiteren konnten Gene gefunden werden, welche die früheste Entwicklung des PCa begünstigen. So zeigt die pi-class der Gluthathione S-Transferase (GST), welche in normalen Zellen für Reparaturmechanismen von Zellstress eine Rolle spielt, in einer hohen Anzahl von PCa Fällen Hypermethylierung. [34] [35] [36]

Auch das NKX3 1 Genau Chromosom 8p21 scheint an der PCa Entstehung beteiligt zu sein. [37] [38] [39] [40]Obwohl hier keine Mutationen gefunden werden konnten [40], scheint eine verminderte Expression dieses Genes mit PCa assoziiert zu sein. [37]

Darüberhinaus scheint Phosphatase and Tensin homolog (PTEN) bei der Entstehung eine Rolle zu spielen. So findet man häufig Veränderungen in PTEN, welches für eine Phosphatase kodiert, die sowohl gegen Proteine als auch gegen Lipide aktiv ist. [41] [42]Es wird angenommen, dass PTEN den Phosphatitylinositol 3'- Kinase/Protein B Signaltransduktionsweg reguliert und deswegen Mutationen oder Veränderungen die Tumorprogression begünstigen. [43]

Die Verkürzung von Telomeren [44] [45] ist ein zusätzlicher bekannter Mechanismus, der ebenso zu genetischer Instabilität führt, und insbesondere epitheliale Tumore begünstigt. [46] [47] Zusätzlich findet man Veränderungen in p27 [48],E-cadherin [49],alpha-methyl-CoA Racemase (AMCAR),Hepsin [50],KLF-6, und EH2 [27], wie in **Tabelle I-1** übersichtsmäßig dargestellt.

<i>Abbreviation</i>	<i>Gene Name(s)</i>	<i>Locus</i>	<i>Functional Role</i>	<i>Molecular Alteration</i>
<i>GST-pi</i>	Glutathione S-transferase pi	11q13	Caretaker gene	Hypermethylation
<i>NKX3.1</i>	NK3 transcription factor homolog A	8p21	Homeobox gene	No mutations
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	10q23.3	Tumour suppressor gene	Mutations and haplotype insufficiency
<i>AMCAR</i>	Alpha-methylacyl-CoA racemase	5p13.2-q11.1	B-oxidation of branched-chain fatty acids	Overexpressed in PIN/Pca
<i>Hepsin</i>	Hepsin	19q11-q13.2	Transmembrane protease, serine 1	Overexpressed in PIN/Pca
<i>KLF-6</i>	Kruppel-like factor 6/COPEB	10p15	Zinc finger transcription factor	Mutations and haplotype insufficiency
<i>EZH2</i>	Enhancer of zeste homolog 2	7q35	Transcriptional memory	Overexpressed in aggressive Pca
<i>p27</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	12p13	Cyclin dependent kinases 2 and 4 inhibitor	Down regulated with Pca progression
<i>E-cadherin</i>	E-cadherin	16q22.1	Cell adhesion molecule	Down regulated with Pca progression

Key: Pca=prostate cancer; PIN=prostatic intraepithelial neoplasia

Tabelle I- 1:Wichtige pCa assoziierte Gene

Die Tabelle fasst wichtige Gene zusammen die mit dem PCa in Verbindung gebracht werden[27].

Diese molekulargenetischen Veränderungen sind insofern relevant, da sie in Zukunft für Diagnose [51] [52],Prognose [53] [54]und neue PCa Subtypen [55]herangezogen werden könnten und dadurch neue Therapieansätze liefern könnten.

Rezente Studien beschäftigen sich mit der Frage obmolekularbiologische Mechanismen wie inter- ethnische Gen-Polymorphismen das höhere Risiko eines PCa bei afrikanischen Männern erklären könnten. [56]

Derartige Polymorphismen im SRD5A2 Gen scheinen zumindest einen Teil des Risikos zu erklären [57]. Das größere Interesse gilt allerdings dem langen Arm des Chromosom X, auf welchem das AR Gen lokalisiert ist. Dieses Gen hat eine hoch polymorphe Region von CAG- Wiederholungen im Exon 1, mit einer normalen Anzahl von 6-39 Wiederholungen. Diese Studien legen nahe, dass Männer mit weniger CAG Wiederholungen ein höheres Risiko haben, an PCa zu erkranken. [58]Es wurde postuliert, dass Personen mit afro-amerikanischer Herkunft in der USA weniger dieser CAG Wiederholungen und deshalb ein höheres PCa Risiko haben. [59]

Andere molekularpathologische Mechanismen, die eventuell für das PCa verantwortlich sind, können Polymorphismen im Vitamin D-Rezeptor Gen [60] [61]oder im Insulin-like growth factor (IGF) Signaltransduktionsweg sein [62]. Derzeit gibt es hierfür allerdings noch keine signifikanten Daten.

2.1.2 Histopathologie des sporadischen PCa

Bei allen PCa ist nur ein Zelltyp vorhanden, jedoch keine Basalzellschicht.Im histologischen Hämatoxylin-Eosin gefärbten Befund können Zellen zwar wie Basazellen imponieren, bei der immunhistochemischen Überprüfung mit Basalzellantikörper stellen sie sich jedoch als Fibroblasten heraus, die sich nahe der neoplastischen Drüse ansiedeln. [27]Nur drei histopathologische Entitäten sind spezifisch für maligne Prostataneoplasien und demnach in benignen Läsionen nicht zu finden: perineurale Invasion, muzinöse Fibroplasie und Glomerulationen. [63]

Das Spektrum der ACa reicht von gut differenzierten drüsen-bildenden Tumoren, die schwierig von nativem Drüsengewebe zu unterscheiden sind, bis zu schlecht differenzierten Tumorvarianten, die nur sehr schwer der Prostata als Ursprungsgewebe zuzuordnen sind.

2.2. Hereditäres Prostatkarzinom

Das hPCa stellt rund 9% aller malignen Tumorentitäten der Prostata dar und liegt definitionsgemäß dann vor, wenn drei oder mehr Verwandte an PCa erkrankt sind oder mindestens zwei Verwandte vor dem 55. Lebensjahr daran erkranken. [19]

Rezente Daten legen einen starken Fokus auf die genetische Komponente des PCa, aber bereits Studien aus dem Jahr 1950 postulieren eine familiäre Prädisposition. [27] [64]

Gestützt werden diese Hypothesen durch die Tatsache, dass die Häufigkeit eines PCa bei monozygoten Zwillingen deutlich höher ist als bei dizygoten, wie Studien in Schweden, Dänemark und Finnland aufzeigen. [65]

2.2.1 Molekularbiologie des hereditären PCa

Durch whole genom sequencing in Familien mit einer Häufung von PCa konnten in den letzten Jahrzehnten Hochrisiko Allele gefunden werden, die entweder autosomal dominant oder X-chromosomal vererbt werden. Drei dieser Genloci konnten identifiziert werden:

- HPC2/ELAC2 auf Chromosom 17p [66]
- RNASEL auf Chromosom 1q25 [67]
- MSRI auf Chromosom 8p22-23 [68].

Diese drei Loci sind jedoch nicht für die Mehrheit des hereditären PCa verantwortlich, in anderen Studien wurden bereits weitere 10 Genloci aufgedeckt.

Die Schwierigkeit Genloci mit hoher Penetranz zu finden, ergibt sich aus zumindest zwei Gründen: das fortgeschrittene Alter zum Diagnosezeitpunkt (das Durchschnittsalter liegt bei 60 Jahren) und die große Prävalenz des PCa, wodurch es schwierig ist zwischen Familien mit sporadischer Häufung und Familien mit tatsächlich hereditären PCa zu unterscheiden. [27] Das hPCa ist aber kein Bestandteil anderer bekannter Tumorsyndrome und hat keine klinischen (außer eines manchmal früheren Auftretens) oder pathologischen Charakteristika, die eine einfache Unterscheidung zum sporadischen PCa zulassen würden. [69]

Höchstwahrscheinlich spielt im Fall des hPCa eine Reihe von Polymorphismen in Allelen von Genen mit niedriger Penetranz eine wichtige Rolle, *die sogenannten „genetic modifier alleles“*. Hier gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, aber die zentralen Wegbereiter in Richtung PCa in der Signaltransduktion betreffen die folgenden 4 Schnittstellen:

- die Androgen Aktivität
- die DNA Reparatur
- den Krebsmetabolismus
- inflammatorische Vorgänge. [70]

Es wird angenommen, dass spezifische Kombinationen dieser Polymorphismen das Risiko an PCa zu erkranken erhöhen. [27]

3. Pathogenese des Prostatakarzinoms

Neuere molekulargenetische Untersuchungsmethoden der letzten Jahre, darunter insbesondere das Genom-weite-Sequencing, ermöglichten ein tieferes Verständnis für die genetischen Mechanismen, die der Entstehung und Progression des PCa zugrunde liegen und bieten dadurch die Möglichkeit zur Entwicklung neuer therapeutischer Perspektiven. Hierbei zeigte sich, dass eine Vielzahl von Genen, Transkriptionsfaktoren und Signaltransduktionskaskaden eine Rolle spielen.

Ein Umstand, den man sich auch pharmakologisch-therapeutisch durch zielgerichteten Einsatz von Therapeutika an bestimmten Stellen der Signaltransduktion zu Nutzen macht. Im Folgenden sind einige dieser Mechanismen und Gene dargestellt, sowie die neuen pharmakologischen Optionen, die sich aus diesem Wissen ergeben.

3.1 Die Rolle regulatorischer Gene in Embryogenese und Karciogenese

Die vollständig ausgebildete Prostata wird durch luminale und basale epitheliale Zelllagen aufgebaut, welche von Stroma umgeben sind. Bei den luminalen Zellen handelt es sich um Zylinderepithelzellen, welche das Lumen auskleiden, während die basalen Zellen elongiert sind und das Stroma vom Lumen trennen. Diese beiden Zellarten sind immunhistochemisch unterscheidbar, beispielsweise zeichnen sich die luminalen Zellen durch hohe Level von AR aus, und sind Cytokeratin 8,18 CD57 und NKX3.1 positiv.

Die Basalzellen hingegen exprimieren nur geringe Mengen an AR und sind Cytokeratin 5, 14, p53, CD44 und GSTP1 positiv.

Ein weiterer seltener Zelltyp sind die neuroendokrinen Zellen, welche AR negativ sind und Neuropeptide sowie Wachstumsfaktoren für luminales Zellwachstum sezernieren. [71]
[72]

Mit steigendem Alter nimmt die Zahl an hyperplastischen Läsionen innerhalb der eben genannten Zellschichten zu, sodass 80% aller 80-jährigen benigne Prostatahyperplasie (BPH) aufweisen. Diese stellte allerdings keine Vorläuferläsion für das PCa dar, und bedarf demnach auch keiner spezifischen Behandlung. [71]Es wird angenommen, dass die Hyperplasie die Folge einer inadäquaten Reaktivierung des embryonalen Zelldifferenzierungsprogramms der Prostata darstellt. [73]

Die embryonale und postnatale Prostataentwicklung wird durch eine Reihe von kritischen Faktoren der Zelldifferenzierung beeinflusst, darunter NKX3.1 Homebox Gene, Forkhead box A1 (FOXA1) und der AR. Dysregulationen in diesen embryonalen Genen sind häufige Mechanismen für ungehemmtes Wachstum und Zellproliferation und somit für Prostatahyperplasie und/oder die Progression in ein PCa. [71]

3.1.1 NKX3.1 Homebox Gene

Die embryonale NKX3.1 Expression beginnt bereits am Tag 15,5 der Embryogenese und stellt somit das erste Prostata-spezifische Gen dar, welches für die Aussprossung der Prostata unerlässlich ist. Es wird in allen Stadien der Zelldifferenzierung bis in das Erwachsenenalter benötigt. Das NKX3.1 Gen ist am Chromosom 8p21 lokalisiert, eine Region in welcher bei 50% der Patienten mit primären PCa und bei 80% aller Patienten mit metastasierter Erkrankung nur mehr ein Allel aktiv ist. [71]

Es wird angenommen das NKX3.1 ein Prostata- spezifisches Tumorsuppressor Gen ist, und das bereits der Verlust eines Allels das Fortschreiten in ein Karzinom begünstigt. Über eine Vielzahl von Mechanismen kommt es zur Reduktion von NKX3.1 Expression in nicht-invasiven und frühen Stadien des PCa, weshalb dies als einer der ersten Schritte in der PCa Entwicklung angesehen werden kann. [73] [74] An Mechanismen, welche die verminderte Expression von NKX3.1 verhindern würden wird noch geforscht, derzeit ist dieser Umstand therapeutisch allerdings noch nicht beeinflussbar.

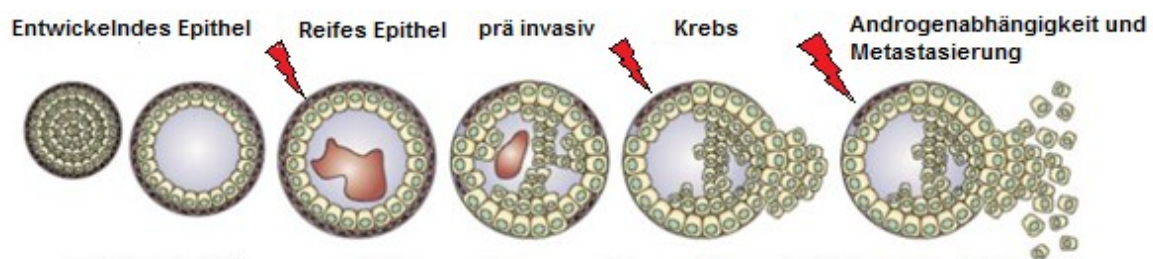


Abbildung I- 2: NKX3.1 Homebox Gen in Embryogenese und Onkogenese

NKX3.1 ist ein wichtiger Marker für die normale Prostataentwicklung. Sein Funktionsverlust führt zu Defekten in der Prostata Protein Sekretion, Drüsenentwicklung und epithelialen Differenzierung.

NKX3.1 ist über eine Vielzahl von Mechanismen in nicht invasiven PCa vermindert exprimiert, dies ist einer der ersten Schritte in der PCa Entwicklung in der Mehrzahl der PCa Fälle. [73][74]

3.1.2 Androgene und der Androgenrezeptor

Auch Androgene und AR sind in der normalen Entwicklung der Prostata für Zellfunktion und Zellarchitektur unerlässlich, so äußert sich beispielsweise eine Androgenablation in

derfrühen embryonalen Phase durch eingeschränkte Prostata Entwicklung beim Erwachsenen. [75]Das PCa ist in allen Stadien seiner Entwicklung vom AR abhängig, deshalb arbeiten viele Therapien gezielt an diesem Signaltransduktionsweg. [93] Androgen-Deprivation- Therapie (ADT) beim Erwachsenen führt zur Apoptose von luminalen Zellen und Verkleinerung des Lumens, eine Tatsache die durch Testosteronsupplementation ausgeglichen werden kann. [76]Unabhängig von der Tatsache, dass die normale Prostataentwicklung von Androgenen abhängig ist, gibt es noch mangelhafte Evidenz, dass sie automatisch zu PCa führen. So führt beispielsweise eine Testosteronverabreichung nicht zu einer höheren PCa Inzidenz und auch Serum-Testosteron Spiegel korrelieren nicht mit dem PCa Risiko. [77] [78]Diese Tatsache legt nahe, dass Androgene in der Embryogenese und normalen Prostata eine andere Rolle spielen, als beim PCa, wo sie insbesondere für Tumorwachstum und Progression verantwortlich sind. [71]Aus diesem Wissen erwuchs die Androgen Deprivation Therapie (ADT) die bei Patienten mit nicht kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom (CRPC) zur Anwendung kommt.

3.1.3 FOXA1

Die Rolle von FOXA1 bei Tumoren ist kontrovers, so kann es je nach Entität die Tumorgenese fördern oder hemmen. Beim Pankreastumor beispielsweise hat es einen protektiven Faktor, während es vor allem bei hormonabhängigen Tumoren wie dem Mamma-, und Prostatakarzinom die Entstehung und das Fortschreiten begünstigt. [79]

Der FOXA1 Transkriptionsfaktor spielt in allen Phasen der Prostataentwicklung eine Rolle und hat einen Einfluss auf die Expression von AR Genen, da er eine Rolle im Androgensignaltransduktionsweg einnimmt. [71] [80]

Die Aktivität des AR resultiert in Bindung an Promotor Elemente der DNA und mündet in der Transkription von Genen. Hierbei konnten "Pionier" Transkriptionsfaktoren gefunden werden, welche das Chromatin von einer geschlossenen in eine offene Form umwandeln und so die Bindung des AR erleichtern. FOXA1 erleichtert die Bindung des AR an Chromatin und zeigt desweiteren eine Koinzidenz mit vielen AR Bindungsstellen. [80] [81]Analysen von PCa Patienten konnten zeigen, dass FOXA1 bei CRPC mit Metastasen deutlich stärker exprimiert wird. [82] [83]

3.2 Onkogene und Tumorsuppressorgene

Bei sehr vielen Tumorentitäten spielt die Aktivierung von Onkogene und die Down-Regulation von Tumorsuppressorgenen eine wichtige Rolle. Beim PCa hingegen konnten

gegenwärtige nur einige abnorm veränderte Moleküle identifiziert werden. Das Onkogen Myc und das Produkt der Transmembran Protease Serin 2 (TMPRSS2):ETS Gen Fusion steigen mit zunehmendem Krankheitsfortschritt an.

Darüberhinaus ist der Phosphatitylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR Signalweg bei PCa aktiviert, was auf den Verlust des Tumorsuppressorgenes PTEN zurückgeführt wird. Dahingegen wird der Verlust der p130 Retinoblastom Protein(RB)Aktivität für CRPC verantwortlich gemacht. [71]

3.2.1 Proto-Onkogen Myc

Die onkogene Transformation einer normalen epithelialen Prostatazelle unterscheidet sich von vielen anderen soliden Tumoren, da nur sehr wenige Onkogene als evidenzbasiert angesehen werden können.

Das Proto-Onkogen Myc auf Chromosom 8q24 reguliert die Transkription einer Vielzahl an biologischen Prozessen und ist beim PCa in etwa 30% der Fälle verändert, wobei unklar erscheint ob es hochreguliert oder modifiziert ist. [84] [85] Im Mausmodell konnte allerdings nur dann eine Transformation einer epithelialen Zelle in ein PIN oder invasives PCA nachgewiesen werden, wenn das Myc Onkogen mit anderen Onkogenen Läsionen wie Verlust eines PTEN/p53 Allels kombiniert war. [86] Neben dem Einfluss der Myc Expression auf die Tumorentstehung wurden auch Relationen zur Tumorentstehung untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Myc Protein Level beim metastasierten Patienten signifikant höher waren, und dass sie mit dem Krankheitsfortschritt korrelieren. [32][87] Auch beim primären PCa sind hohe Myc Level ein negativer Faktor in Bezug auf Wiederkehr, Aggressivität und Prognose. [87] [88] [89] Anhand dieser Studien konnte festgestellt werden, dass Veränderungen im Myc Gen die PCa Progression, Metastasierung und Prognose beeinflussen können, eine Tatsache, die allerdings pharmakologisch noch nicht beeinflussbar ist. [90]

3.2.2 PI3K/PTEN/AKT

PI3K reguliert über Rezeptor und nicht-Rezeptor gesteuerte Signaltransduktion Zellwachstum, Proliferation, Überleben und Zelluntergang. PI3K beeinflusst die Zellproliferation über Phosphorylierung von Membran-gebundenen Phospholipiden, was wiederum zur Aktivierung von AKT führt. AKT ist ein Gen der Proteinkinase B, wodurch eine Signalkaskade durch mammalian Target of Rapamycin (mTOR) losgelöst wird. Auch phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) ist ein potentes

Tumorsuppressorgen, dass bei PCa häufig mutiert ist und wiederum einen Einfluss auf die PI3K Kaskade hat. [91]

Betrachtet man die komplexen Mechanismen der PI3K Kaskade, scheint es nicht verwunderlich, dass AKT, PTEN und mTOR beim PCa häufig verändert sind. [92] [93] So ist bei 70% aller PCa in PTEN nur ein Allel aktiv, bei metastasierten Patienten hingegen ist häufig ein vollständiger Verlust beschrieben.

AKT findet man am häufigsten in PCa mit einem high grade Gleason score, und korreliert mit der mTOR Aktivität. [94] Die PI3K Signalkaskade ist einer Vielzahl von Krebserkrankungen aktiviert und prinzipiell einer zielgerichteten Therapie über PI3K-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren zugänglich. [95] Beim PCa konnte allerdings nur in vitro ein Effekt nachgewiesen werden. [96]

3.2.2 TMPRSS2:ERG Fusion

Chromosomales Rearrangement schien bislang nur im Zusammenhang mit Leukämien und Sarkomen eine Rolle zu spielen, nahm jedoch einen untergeordneten Stellenwert bei epithelialen Tumoren ein. [97] Kürzlich wurde allerdings eine Fusion zwischen TMPRSS2 und dem 3' Exon auf ERG- einem Mitglied der Erythroblast transformation specific (ECS) Transkriptionsfaktoren gefunden, wenn ERG überexprimiert war. Diese Fusion resultiert auf Deletionen intragenetischer Lokalisationen auf Chromosom 21. [98] [99]

In etwa 50% aller primären PCa und metastasierten PCa können Variationen dieser Fusionen gefunden werden, welche mit schlechter Prognose korrelieren. [100] [101] Auf pharmakologischer Ebene gibt es hier die Möglichkeit des Einsatzes von poly ADP ribose polymerase (PARP) Inhibitoren.

3.2.3 p130 Retinoblastom Protein (RB)

RB ist ein bekannter Tumorsuppressor, der in einer Vielzahl von epithelialen Tumoren inaktiviert ist. RB reguliert den normalen Zellzyklus indem es an E2F Transkriptionsfaktoren bindet und die Transkription E2F medierter Gene unterdrückt. Durch Phosphorylierung von RB über Cyclin-dependent Kinase (CDK) ist die normale E2F medierte Kontrolle des Zellzyklus gestört. [102] Der Verlust von RB konnte kürzlich bei PCa und CRPC gefunden werden. So waren mehr als 70% der metastasierten CRPC immunhistochemisch RB negativ, eine Tatsache die mit schlechter Prognose assoziiert ist. [103] Dieses Wissen kann man sich therapeutisch zu Nutzen machen, indem man Patienten stratifiziert und zielgerichtet einer Chemotherapie zuführt oder Cyclin-dependent kinase

(CDK) Inhibitoren einsetzt.

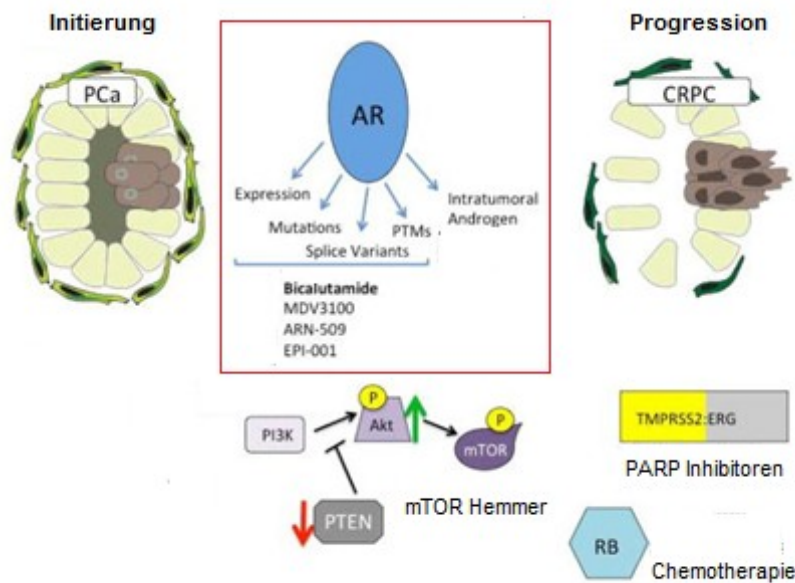


Abbildung I- 3: Moleküle der PCa Entstehung und Progression sowie Therapieansätze

Bei der Entstehung und Progression des PCa in CRPC spielen zahlreiche Signaltransduktionswege eine Rolle.

NKX3.1, Myc und FOXA1 sind vor allem im Prozess der Tumorentstehung relevant, derzeit gibt es hierfür allerdings noch keine zielgerichtete Therapie.

Invasive Phänotypen werden hingegen vor allem durch TMPRSS2:ERG Fusion hervorgebracht, therapeutisch durch poly ADP ribose polymerase (PARP)-Inhibitoren beeinflussbar.

Anhand des RB Status können Patienten für Chemotherapie oder Cyclin-dependent kinase (CDK) Inhibitoren stratifiziert werden.

Durch PTEN Funktionsverlust steigt der PI3K/AKT/mTOR Signaltransduktionsweg, durch PI3K Inhibitoren und mTOR Inhibitoren beeinflussbar. Der AR Signaltransduktionsweg fördert vor allem die Tumorrogression wogegen man mit dem AR-Antagonist Bicalutamid vorgeht. [71]

3.3 Inflammatorische Mechanismen

Rezente Studien beschäftigen sich insbesondere mit Infektion und Inflammation im Zusammenhang mit der Pathogenese des PCa. Die häufige Beobachtung von sowohl akuten als auch chronisch inflammatorischen Prozessen unbekannter Herkunft bei PCa hat zu einer ausgedehnten Suche nach inflammatorischen Mechanismen geführt, die unter Umständen PCa hervorrufen. Ausschlaggebend hierfür ist die Hypothese, dass infektiös-induzierte Entzündung möglicherweise mit PCa Entwicklung oder Progression assoziiert ist. Die Assoziation von Infektion, infektiös ausgelöster chronischer Inflammation und der Entstehung von Krebs ist bei anderen Entitäten, wie beim Magenkarzinom durch *Helicobacterium pylori* bereits gut belegt. [104]

Neue Daten legen nahe, dass beim PCa ähnliche Mechanismen eine Rolle spielen. Durch noch unbekannte Stimuli, welche unter Umständen auch Prostata-Infektionen beinhalten, werden atrophe Regionen in der Prostata, welche von zahlreichen inflammatorischen Zellen umgeben sind, zur stärkeren Zellteilung und Entwicklung angeregt und nehmen so große Teile der Prostata ein. Es wird angenommen, dass diese mit Inflammation-assoziierte Atrophie oder proliferative inflammatorische Atrophie (PIA) in manchen Fällen die direkte Vorläuferläsion von PIN und/oder PCa ist.[22][105]

Der Identifizierung eines infektiösen Agens in der Prostata von PCa Patienten galt die Arbeit von unzähligen Forschern über die letzten Jahre. Zu diesem Zeitpunkt konnte allerdings noch kein einzelner Organismus(viral,bakteriell oder sonstiges) identifiziert werden, der als Stimulus für die asymptomatische Inflammation der Prostata verantwortlich gemacht werden könnte, obwohl solche Organismen gefunden wurden. [106][107]Diesbezüglich ist vor allem im Bereich der sexually transmitted infections (STI) ein enormer Forschungsaufwand betrieben worden. [108]So konnte eine Assoziation zwischen dem Sero-Status von *Trichomonas vaginalis* mit dem PCa Risiko und high grade PCa nachgewiesen werden. [109]Eine Assoziation mit Humanen Papilloma Viren (HPV), bekannt für Genitalinfektionen beim Mann, hingegen konnte nicht nachgewiesen werden. [110]

Ein allgemein gültiger Konsens bezüglich infektiöser Auslöser im Zusammenhang mit der Carcinogenese der Prostata konnte bis jetzt noch nicht geschaffen werden, unter anderem auch weil nachgewiesenen Assoziationen noch nicht im langjährigen follow-up überprüft werden konnten. [106][111][112][113]

Nicht von der Hand zu weisen ist jedoch die Evidenz von prostaticen Infektion bei Erwachsenen. Ist die chronische Inflammation der Prostata bei jungen Männern überwiegend einer bakteriellen Prostatitis geschuldet und durch ein Syndrom gekennzeichnet, dass das National Institutes of Health (NIH) als chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrom (CPPS) charakterisiert, so ist die chronische Inflammation bei älteren Männern asymptomatisch. Sie ist histologisch als Prostatitis nachweisbar, und vor allem durch lymphozytäre Infiltration gekennzeichnet.[104]Eine weitere histologische Besonderheit sind die Corpora amylacea der Prostata deren Zahl von einigen wenigen bis mehreren Tausend reicht und die bereits seit 1770 bekannt sind[114][115]. Ihre Biogenese aber war lange weitestgehend unbekannt. Mittlerweile wird angenommen, dass sie sowohl einen Marker für Infektion und Inflammation, als auch selber einen inflammatorischen

Stimulus auf die epithelialen Drüsen darstellen[116]. Inwiefern und ob sie einen Anteil an der Carciogenese des PCa haben, konnte noch nicht geklärt werden. [104]

3.4 Einfluss des Immunsystems

Neben bereits diskutierten involvierten Genen, Umgebungsfaktoren und inflammatorischen Mechanismen scheint insbesondere auch dem Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des PCa zuzukommen.

Das adaptive Immunsystem und die zelluläre Immunantwort (in Form von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) ist bei vielen Tumorentitäten von eingeschränkter Effektivität. Beim PCa sind zwar sowohl CD4+ als auch CD8+ Lymphozyten vorhanden, allerdings zeigte sich, dass die intraprostatischen CD8+ Zellen nicht funktionsfähig damit nicht in der Lage sind, Aktivitätsfaktoren wie CD69 oder CD137 nach Stimulation des Immunsystems zu produzieren. [117] Der Einfluss des Immunsystems auf das PCa hat dazu geführt, dass neben der bereits bekannten ADP versucht wird, eine zielgerichtete Immuntherapie zu etablieren, was bisher noch nicht gelungen ist.

3.4.1 Tumor-assoziierte Antigene

Die Prostata produziert bekannte Antigene, welche der zellulären Immunantwort in Form von CD4+ und CD8+ Zellen über den major histocompatibility complex (MHC)-1 und MHC-2 präsentiert werden, darunter:

- prostate-specific membrane antigen(PSA)
- prostate stem-cell antigen,
- prostatic acid phosphatase (PAP).

Diese Antigene sind spezifisch für die Prostata und daher ein attraktives Ziel für neue Therapieansätze, die (antigenbasierte) Immuntherapie. Der Gedanke hinter all diesen Versuchen, seien es virale Vektoren, DNA-basierte Vakzination oder zell-basierte Antigentherapie, ist es, eine Population von T-Zellen zu aktivieren, welche zur tumorspezifischen Lyse von Zellen führen. Große klinische Studien wurden bereits durchgeführt, Langzeitergebnisse stehen allerdings noch aus. [118]

3.4.2 Angiogenese

Angiogenese ist ein sehr wichtiger Faktor für das Tumorwachstum. Durch alleinige Diffusion könnte ein Tumor maximal 2-3 mm im Durchmesser erreichen und wäre so in

seiner Evolution limitiert. Somit ist Angiogenese ein unverzichtbarer Bestandteil in Tumorprogression und Metastasierung.

Das Tumorwachstum erfordert Entwicklung und Remodelling von Blutgefäßen um ausreichendes Sauerstoff-, und Nährstoffangebot sicherzustellen. Beeinflusst und gesteuert wird die Angiogenese durch eine feine Balance zwischen pro-, und antiangiogenetischen Faktoren. Zu den proinflammatorischen Faktoren gehören dervascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor (EGF), interleukins (ILs), nitric oxide synthase (NOS), transforming growth factor beta (TGF- β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), platelet derived growth factor and matrix metalloproteinases (MMPs).

Zu den antiangiogenetischen Faktoren hingegen Endostatin, platelet factor-4, Tumastin, Thrombospondin-1, Plasminogen activator inhibitor-1 und Angiostatin. [119]

Ein sogenannter “angiogenetic switch” zugunsten der proangiogenetischen Faktoren resultiert neueren Studien zufolge in Veränderungen der Expression von Genen, die den angiogenetischen Signaltransduktionswegs steuern. Dieser Prozess wird als Folge von Single nucleotide polymorphismen (SNIPs) gesehen. [120]

Die Rolle der Angiogenese beim PCa wird auch dadurch verdeutlicht, dass die Dichte der kleinen Blutgefäße mit klinischem Stadium, Gleason Stadium, Progression, Metastasierung und Überleben korreliert. [121]

Kenntnisse über die Angiogenese beim PCa haben natürlich auch zu anti-angiogenetischen Therapieversuchen mit unterschiedlichen Substanzgruppen geführt, die zielgerichtet bestimmte Schritte der Angiogenese unterbinden sollen. Zu diesen Substanzgruppen gehören unter anderem: Substanzen gegen VEGF wie Bevacizumab und Aflibercept; Tyrosin Kinase Inhibitoren wie Sunitinib, Sorafenib, Cediranib, Cabozantinib; Tumorgefäß-zerstörende Substanzen wie Vadimezan; antiangiogenetische/immunomodulatorische Substanzen wie Thalidomide, Lenalidomide oder sonstige Angiogenesehemmer wie Tasquinimod und Itraconazole. [122]

Wichtige Angiogenesefaktoren

VEGF-direct agents:	Bevacizumab Aflibercept
Tyrosin Kinase Inhibitoren:	Sunitinib Sorafenib

Tumor-vascular disrupting agent: Vadimezan

Immunmodulatoren: Lenalidomid

Tabelle I- 2: Angiogenese-Inhibitoren in der Therapie des PCa

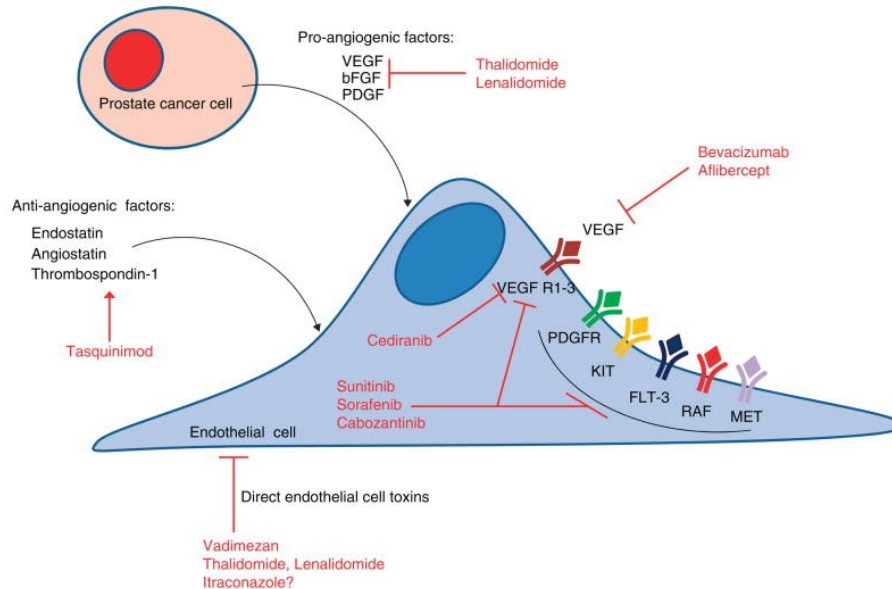


Abbildung I- 4: Angiogenesefaktoren und therapeutische Angriffspunkte

Basic fibroblast growth factor(bFGF);Platelet-derived growth factor (PDGF); Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)[122][123]

Als Ergebnis von unterschiedlichen Studien muss festgehalten werden, dass ein durchschlagender Erfolg, insbesondere in Bezug auf Gesamtüberleben beim PCa noch mit keiner dieser Substanzen erzielt werden konnte, dieser innovative Therapieansatz jedoch in neueren Studien weiterverfolgt wird. [122] [123]

3.5 Epitheliale-mesenchymale Transition (EMT)

Die EMT ist ein evolutionär konservierter Prozess, der durch Reaktivierung an der Onkogenese und Metastasierung des PCa beteiligt ist. Bei der EMT durchlaufen vollständig differenzierte epitheliale Zellen einen Prozess mit massiven morphologischen Veränderungen, Verlust des Zellkontaktes und Matrix-Veränderungen, sodass weniger schlecht differenzierte invasive, mesenchymale Zellen aus ihnen hervorgehen. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass diese EMT in unterschiedlichen Stadien eine Rolle spielt und insbesondere auch die Metastasierung ermöglicht. [124] An dem Mechanismus der EMT sind auch Zelladhäsionsmoleküle, die Cadherine, beteiligt, denen bei Invasion und Metastasierung eine besondere Bedeutung zukommt. Es wurde gezeigt, dass EMT mit

einer Veränderung von E-Cadherin in N-Cadherin einhergeht und so die Prognose beeinflusst. [125]

4 Pathologische Anatomie

4.1 Makroskopie

Makroskopisch findet man beim PCa stets ein homogenes Bild, charakterisiert durch derbe, graugelbe, relative scharf begrenzte Herde, die je nach Tumorstadium in einem oder in beiden Lappen auftreten. Es entsteht zunächst in der peripheren androgenabhängigen Zone und wächst dann in das Organzentrum und/oder durchbricht die Kapsel um sich im periprostatishen Fett-, und Bindegewebe auszubreiten oder die Samenblase zu infiltrieren. [126]

4.2 Histopathologie

Die endgültige histologische Diagnose erfolgt nach operativer Entfernung des Prostatatumors.

Entsprechend der WHO Klassifikation ist der Begriff Prostatakarzinom ein Überbegriff für bösartige Tumoren der Prostata, welche sich von epithelialen, neuroendokrinen und gemischtartigen Ursprungsgeweben ableiten. [1]

4.2.1 Der wichtigste histologische Subtyp-das azinäre Adenokarzinom

Aus der Gruppe der malignen Tumoren epithelialen Ursprungs mit glandulärer Differenzierung ist der wichtigste histologische Typ das azinäre Adenokarzinom. Es macht 95% aller PCa aus und wird daher auch als „gewöhnliches“ PCa bezeichnet.

Das aACa kann wiederum unterschiedliche histologische Varianten aufweisen: pseudohyperplastisch, atrophisch, siegelringzellig, onkozytisch, colloid, schaumzellig und lymphoepithelioma-artig. [1] [2] [6]

4.2.1.1 Histopathologie des Adenokarzinoms und Malignitätskriterien

Das histologische Bild beim Adenokarzinom variiert von gut differenzierten drüsenformenden Tumoren, die sich nur schwer von benignen Prostatadrüsen abgrenzen lassen, bis hin zu schlecht differenzierten Tumorgebildern, deren prostatisher Ursprung schwer erkennbar ist.

Alle PCa sind allerdings durch eine histologische Gemeinsamkeit charakterisiert, die fehlende Basalzellschicht, welche demnach als wichtigstes diagnostisches Kriterium gilt. [1] In unklaren Fällen sollte zum Nachweis des Verlusts der Basalzellschicht immer eine

immunhistochemische Färbung sowohl mit p63 als auch mit Basalzellkeratine durchgeführt werden. [127]

Die Histopathologie der PCa und ihre Unterscheidung von benignen Drüsengewebe beruht auf einer Kombination aus architektonischen, intranukleären, cytoplasmatischen und intraluminalen Besonderheiten, die im folgenden dargestellt werden.

Architektur

Die histologische Architektur der normalen Prostata ist dadurch gekennzeichnet, dass die Drüsen häufig gut umschriebene Knoten innerhalb bPH formen, zylinderförmig um die Urethra oder gleichmäßig innerhalb der peripheren Zone angeordnet sind. [128]

Im Gegensatz dazu weist das PCa Drüsen auf, die dichter zusammengedrängt und unwillkürlich angeordnet sind, wenngleich es hier eine Überschneidung zu benignen Läsionen gibt, die PCa imitieren.

Drüsen, die senkrecht aufeinander stehen oder voneinander durch Verbände von glatter Muskulatur getrennt sind, sind ein Hinweis für einen infiltrativen Prozess, ebenso wie kleine atypische Drüsen die sich zwischen größeren benignen Drüsen formieren. Deutlicher wird die architektonische Unterscheidung zu benignen Läsionen, wenn Drüsen schlechter differenziert sind oder cribriforme Muster bilden.

Tumore, die aus soliden Zellschichten, Zellschnüren oder einzelnen verstreuten Zellen aufgebaut sind, sind kennzeichnend für undifferenzierte Karzinome.

Alle diese architektonischen Besonderheiten und Eigenschaften gehören zu den wichtigsten Komponenten des Gratings von PCa (siehe Gleason grading System).

Zellkerne

Auch die Zellkerne des PCa weisen ein sehr breites Spektrum auf, welche die Unterscheidung von benignen Läsionen oft erschwert. Häufig kann man prominente Nukleoli beobachten, aber auch vergrößerte und hyperchromatische Kerne können vorkommen. Innerhalb der Kerne eines PCa gibt es allerdings kaum Unterschiede in Größe und Form. Mitosefiguren sind häufig bei high grade Karzinomen anzutreffen, kaum jedoch bei low grade Karzinomen.

Cytoplasma

Betrachtet man das Cytoplasma beim PCa sieht man eine scharfe luminale Grenze ohne Einziehungen, während benigne Drüsen eher eine irreguläre luminale Oberfläche aufweisen.

Eine Unterscheidung kann auch anhand von Lipofuszin getroffen werden, welches beim PCa nie vorkommt, in benignen Drüsen jedoch vorhanden ist. [129]

Eine intraluminale Besonderheit, die häufig bei low grade PCa vorkommt sind prostatistische Kristalloide, welche eosinophil sind und unterschiedlichste geometrische Formationen einnehmen können. Diese Kristalle sind nicht spezifisch für PCa, sind jedoch in benignen Drüsen sehr selten. [130]

Malignitätskriterien

Trotz dieser Vielfalt an histologischen Veränderungen gibt es nur drei histologische Kriterien, die diagnostisch für PCa sind: die perineurale Invasion, die muzinöse Fibroplasie und Glomerulationen. [63]

Die perineurale Invasion wurde zwar auch bei gutartigen Läsionen beobachtet, hier erscheinen die Drüsen jedoch ausgesprochen benigne und zeigen sich eher an der Begrenzung des Nervens, anstatt den perineuralen Raum umschrieben einzunehmen, wie es beim PCa der Fall ist. [131]

Das zweite diagnostische Kriterium, die muzinöse Fibroplasie, ist charakterisiert durch loses fibröses Gewebe mit prominenten Fibroblasten.

Glomerulationen aus cribriform angeordneten Drüsen stellen das abschließende Malignitätskriterium dar.

Sind die genannten Malignitätskriterien nicht vorhanden, sollte die Diagnose atypische Drüsen bzw. Atypische mikroglanduläre Proliferation gestellt werden (ASAP oder ATYP), die weiter in "wahrscheinlich gutartig" oder "wahrscheinlich bösartig" unterteilt werden. Liegt die Diagnose ASAP sollte eine Rebiopsie erfolgen, denn hier findet man bei biotischen Kontrollen in 42-48% invasive Karzinome. [132]

4.2.1.2 Gleason Grading System

Zahlreiche Grading Systeme wurden erstellt, um das gewöhnliche PCa histopathologisch klassifizieren und einteilen zu können. Entsprechend einer Konsensuskonferenz der WHO 2002 hat sich weltweit aber insbesondere das Gleason grading System, benannt nach John F. Gleason durchsetzen zu können. [133] Der Gleason Score kann auch im Rahmen einer Nadel-Biopsie, also wenn besonders wenig Gewebe vorliegt, durchgeführt werden.

Das Gleason Muster basiert auf dem Drüsenmuster (ohne Zytologie und Kernatypien) des Tumors und kann bereits bei relative geringer Vergrößerung bestimmt werden. Hierbei wird sowohl das primär vorherrschende als auch das am zweithäufigsten vorkommende architektonische Muster identifiziert und einem Punktesystem (von 1 bis 5) zugeordnet, wobei 1 für die am stärksten differenzierten und 5 für besonders undifferenzierte Drüsen steht. Bedingung für die Aufnahme eines sekundären Gleason-Muster in den Score ist ein entsprechender Tumoranteil von mindestens 5%.

Wenn ein Tumor ein besonders einheitliches Drüsenmuster aufweist, wird diese Punktezahl zweifach vergeben. So reicht der Gleason score von 2(1+1=2), einhergehend mit besonders gut differenzierter Drüsenarchitektur bis 10(5+5=10), was mit einer völlig undifferenzierten Drüsenarchitektur einhergeht.

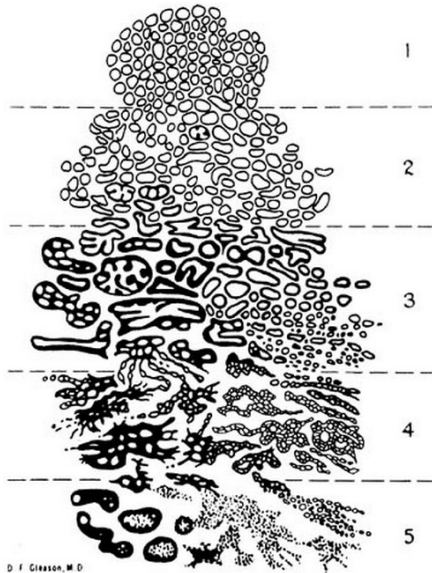


Abbildung I- 5: Schematische Darstellung des Gleason Systems [134]

Gleason Grad 1: Es handelt sich um einen gut umschriebenen Tumorherd mit dicht zusammenliegenden gut voneinander abgrenzbaren gleichförmigen rund bis ovulären mittelgroßen Drüsenacini.

Gleason Grad 2: Auch hier ist noch ein gut umschriebener Tumoranteil erkennbar, am Rand dieses Tumorknotens kann jedoch eine minimale Ausdehnung von neoplastischen Drüsen in das nichtneoplastische Prostatagewebe vorliegen. Die Drüsen selbst sind noch einzeln, jedoch nicht mehr so locker angeordnet wie bei Grad 1.

Gleason Grad 3: Der Tumor infiltriert hier bereits deutlich in das nichtneoplastische Prostatagewebe und die Drüsen variieren bereits stark in Größe und Form. Viele der Drüsen sind kleiner als die Drüsen von Grad 1 und 2. Solange man theoretisch noch einen Kreis um die wohlgeformten einzelnen Drüsen zeichnen kann spricht man hier vom Gleason Grad 3.

Gleason Grad 4: Es handelt sich um verschmolzene mikroacinäre Drüsen, welche nicht mehr voneinander abgrenzbar sind. Die Drüsenlumina sind schlecht entwickelt. Daneben befinden sich große kribriforme Drüsen mit unregelmäßiger Randarchitektur.

Gleason Grad 5: Es ist keine glanduläre Differenzierung erkennbar. Entweder findet man solide Zellmassen oder einzelne infiltrierende Zellen. Auch kribriforme Drüsen mit

zentralen Nekrosen (Komedonekrosen) gehören zum Muster des Gleason Grad 5. [135] [136] [137]

Im Jahr 2000 konnte allerdings von Pan et al.[138]erstmals nachgewiesen werden, dass kleine wenig differenzierte Prostatakarzinomanteile, welche weder in den primären noch sekundären Grad des Scores eingeflossen sind, von prognostisch besonders großer Relevanz sind. Deshalb wurde von den Autoren die Verwendung eines Tertiärgrades vorgeschlagen, wobei der höchste Gleason Grad, der aufgrund von geringer Menge nicht in den Score eingeflossen ist, als Tertiärgrad definiert wurde. So führt beispielsweise ein sehr kleiner Tumoranteil eines Gleason Grades 4, bei einem sonst vorherrschenden Drüsenmuster vom Gleason Grad 2, zu einem endgültigen Gleason score von 3+3=6 (Tertiärgrad 4). Bei entsprechend sorgfältiger Aufarbeitung des Prostatagewebes findet sich in ca. 20% der Fälle ein solcher Tertiärgrad.

Das Gleason Grading System ist eines der wichtigsten prognostischen Indikatoren beim PCa, so korreliert es mit allen wichtigen Parametern wie dem Outcome und Verlauf nach RPE oder Strahlentherapie. Das Grading kann im Zusammenhang mit anderen Parametern entscheidend seinwelche Therapie erfolgen soll. Aber selbst innerhalb eines Scores variiert die Prognose. So kann sich ein Score von 7 durch 4+3 ergeben (schlechtere Prognose) oder durch 3+4(bessere Prognose).

Auffällig ist auch, dass Tumoren mit einem Score von 2 bis 4 dazu neigen, in der Übergangszone (periurethrale) Region zu liegen, wobei sie meist ziemlich klein und so einer Nadelbiopsie oft nicht zugänglich sind. So findet man in Proben nach RPE häufig einen Score von 5 bis 7 in der peripheren Zone und einen Score von 2 bis 4 in der Übergangszone.

Es gibt aber Entitäten bei denen ein Gleason Score nicht erstellt werden soll: ein vortherafiertes PCa, adenosquamöses und Platten-epithelkarzinom, Urothelkarzinom,Basalzellkarzinom und kleinzelliges Karzinom. [132] [135] [136] [137]

4.2.1.3 Immunhistochemiedes gewöhnlichen Prostatakarzinoms

Basalzellkeratine

Das Fehlen von Basalzellkeratinen (34bE12, CK 5/6) in Karzinomdrüsen ist wegweisend in der Tumordiagnose [133] [135] [139]. Ein negativer Befund Basalzell-spezifischer Marker alleine ist allerdings noch kein Beweis für Malignität, da auch gutartige Drüsen selbst bei optimalen Färbungen mit diesen Antikörpern eine Heterogenität aufweisen.

Ein positiver Nachweis kann allerdings bei Fällen, die ein Tumorwachstum imitieren als gutartige Diagnose betrachtet werden. [133] [135]

Auch gilt es zu beachten, dass 0,3% aller Karzinome eine fokale CK5/6-Positivität aufweisen, die Zellen aber in einer basazelluntypischen luminalen Verteilung vorliegen. [139]

Als besonders hilfreich hat sich der Nachweis von Basalzellkeratinen zum Ausschluss von Tumoren nach Bestrahlung erwiesen, die atrophische tumorförmige Läsionen verursachen kann. [133]

Transkriptionsfaktor p63

Der Transkriptionsfaktor p63 ist etwas sensitiver als die Basalzellkeratine und kann insbesondere in den häufig hyperplastischen Drüsen der transitionalen Zone zuverlässig Basalzellen markieren. [133] [139]

AMCAR

Ein weiterer immunhistochemischer Marker der beim gewöhnlichen Prostatakarzinom seine Anwendung findet ist AMCAR. Hierbei handelt es sich um ein Enzym, das bei der beta-Oxidation von verzweigt-kettigen Fettsäuren freigesetzt wird und bei PCa hochreguliert ist. [133] [135] Zwischen 87% und 100% aller Tumore sind immunhistochemisch AMCAR positiv. [135] [136] Besonders schwer zu diagnostizierenden Tumore, wie atrophische oder schaumige Drüsen erweisen sich in 60% bis 80% AMCAR positiv. [135] Allerdings ist die AMCAR nicht prostatakarzinomspezifisch, so findet man sie beispielsweise auch bei hepatozellulären Karzinomen, Urothelkarzinomen sowie Nierenzellkarzinomen. [133] Häufig ist dieser Marker auch in benignen Läsionen wie der einfachen Hyperplasie und PIN positiv. Ein positiver Nachweis von AMCAR ist also alleine nicht beweisend [133], ist aber insbesondere dann sinnvoll, wenn ein Verdacht auf Malignität bestätigt werden soll. [135] Desweiteren scheint der Nachweis von AMCAR auch prognostisch bedeutend zu sein, denn die verminderte Expression korreliert mit höheren Gleason Graden, dem PSA-rezidivfreien Intervall und dem tumorspezifischen Überleben. [133]

EPCA

EPCA ist einer der neuen Marker in der Immunhistochemie, der auf die Erkennung von prämaligen Drüsenveränderungen abzielt, die Lichtmikroskopisch noch nicht manifest und detektierbar sind. Das Gen EPCA wird nicht nur in high Grade PIN und im Prostatakarzinom überexprimiert, sondern auch im tumorfreien Drüsenepithel von Prostatakarzinompatienten, während es bei tumorfreier Prostata kaum exprimiert wird.

Seinen Anwendungsbereich findet EPCA vor allem in der tumorfreien Prostatastanzbiopsie. Nach neuen Daten liegt die Sensitivität und Spezifität von EPCA bei 84-84%. [133]

Fettsäuresynthase FASN

Die Hochregulation der Fettsäuresynthase FASN zeigt im Vergleich zu AMCAR ein häufig gleichartiges Bild. Allerdings gibt es auch Fälle, in denen die FASN der AMCAR deutlich überlegen ist. So konnten zum Beispiel 30 von 33 AMCAR negative Karzinomen durch FASN richtig diagnostiziert werden. [139]

Golgi phosphoprotein 2(GOLPH2)

GOLPH2 ist einer der neueren immunhistochemischen Marker in der Diagnose des PCa. Es kommt im Normalgewebe insbesondere im Epithel des Golgi Apparats in geringer Menge vor und ist im angrenzenden Prostatakarzinomgewebe deutlich stärker vorhanden. Nachteile von GOLPH2 sind die Expression in hyperplastischem Prostatagewebe und in jeglichem Normalgewebe. [139]

PSA

PSA als prostataspezifischer Marker ist eine weitere wichtige Säule der Immunhistochemie, insbesondere bei der Abklärung des Primums und bei etwaigen Metastasen. Allerdings weist es nur geringe Sensitivität auf, da es bei der Dedifferenzierung von Tumoren häufig nur schwach exprimiert wird oder gar verloren geht. [139] Aufgrund von diesen Nachteilen kommt bei dedifferenzierten Tumoren vor allem prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) in der Entitätsklärung zur Anwendung, weil es vor allem bei Dedifferenzierung und Metastasen hochreguliert wird. Es hat jedoch den Nachteil, dass es nicht prostataspezifisch ist und kommt zum Beispiel auch bei Blasenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen und gastrointestinalen Tumoren vor. [139]

Der Androgenrezeptor

Auch der Androgenrezeptor ist immunhistochemisch wichtig, da er von nahezu allen PCa, auch solchen im androgeninsensitiven Intervall exprimiert wird. Hohe Raten sind mit einem aggressiven Verlauf und kurzem PSA-freien Intervall nach RPE assoziiert. In den seltenen Fällen von PSA-negativen undifferenzierten Karzinomen kann es bei immunhistochemischen Nachweis eines AR als PCa angesehen und behandelt werden. [133]

4.2.2 Seltene histologische Suptypen und ihre Besonderheiten

4.2.2.1 Seltene Karzinome epithelialen Ursprungs

Das duktales Adenokarzinom

Das duktales Adenokarzinom findet man in seiner Reinform nur bei 0,2-0,8% aller PCa, in etwa 5% findet man Formen die mit dem aACa kombiniert sind. [135] [140]

Treten diese Tumore in den großen periurethralen Prostatakanälen auf können sie exophytisch in die Harnröhre einwachsen, und auch Tumore der peripheren Prostatakanäle können eine Harnröhrenkomponente aufweisen. Zytologisch sind die duktales Adenokarzinome aus hohen säulenartigen pseudostratifizierten Epithelzellen aufgebaut, deren Zytoplasma blass oder basophile imponieren kann. Die Tumorzellen sind meist papillär oder cribriform angeordnet. Der cribriforme Aufbau entsteht durch Acini welche Rücken an Rücken stehen und durch epitheliale Brücken verbunden sind. Eine Unterscheidung zur cribriformen PIN kann durch unregelmäßige Drüsenverteilung oder Comedonekrosen und Kernatypien innerhalb der Drüsen getroffen werden.

Klinisch unterscheiden sich duktales Adenokarzinome im Vergleich zum aACa gleichaltriger Männer in häufigeren obstruktiven Symptomen und Hämaturie. Desweiteren spricht auch nur ein kleiner Teil der duktales Adenokarzinome gut auf Hormontherapie an. Trotz häufig indolentem Verlauf sind sie meist aggressiv mit einem Gleason score von 8 und zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bereits sehr groß, mit einem hohen Risiko für einen postoperativen Relaps. [135]

Das Plattenepithelkarzinom

Reine Plattenepithelkarzinome der Prostata sind mit 0,6% sehr selten und gehen mit einer schlechten Prognose einher. Sie führen zu osteolytischen Metastasen, sprechen nicht auf Hormontherapie an und zeigen keinen Serum PSA-Anstieg wenn sie metastasieren. Die plattenepitheliale Differenzierung ist sowohl in der primären Tumorform als auch in den Metastasen zu erkennen. Häufig werden sie bei Männern beobachtet, die vorher eine Hormontherapie erhalten haben, das ist allerdings nicht zwingend der Fall. Die plattenepitheliale Komponente dieses Tumors ist PSA positiv. [135]

Das Basalzellkarzinom

Dieser Tumor ist aus prostatistischen Basalzellen aufgebaut. Es wird angenommen, dass eine Untergruppe der Basalzellen epitheliale Stammzellen sind, welche unterschiedliche Proliferationen durchlaufen können, sodass aus ihnen schließlich eine Basalzellhyperplasie bis hin zum Basalzellkarzinom hervorgehen kann. [141]

Auffällig ist die Tatsache, dass es vor allem bei älteren Männern auftritt und klinisch durch Harnverhalt gekennzeichnet ist, weshalb die Diagnose häufig durch transurethrale Resektion der Prostata (TURP) gestellt wird. [1]

Das Urothelkarzinom

Die Häufigkeit des primären Urothelkarzinoms beim Erwachsenen liegt bei 0,7-2,8% aller PCa und die Altersverteilung liegt wie beim Urothelkarzinom der Harnblase zwischen dem 45. und 90. Lebensjahr. [142] Es ist meistens im Bereich der proximalen Ductuli lokalisiert und zum Zeitpunkt der Diagnose oft schon weit fortgeschritten.

4.2.2.2 Seltene Karzinome neuroendokrinen Ursprungs

In der Gruppe der Karzinome neuroendokrinen Ursprungs unterscheidet man drei Formen: fokale neuroendokrine Differenzierung im prostatichen Adenokarzinom, Carcinoid Tumor (WHO neu: gut differenzierter neuroendokriner Tumor) und kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (WHO neu: schlecht differenzierter neuroendokriner Tumor). [1]

Fokale neuroendokrine Differenzierung im prostatichen Adenokarzinom

Neuroendokrine Zellen sind sowohl in benignen als auch im malignen Prostatadrüsenepithel nichts ungewöhnliches, die meisten dieser Zellen haben jedoch keine klinischen Anzeichen einer ektopten Hormonausschüttung. [135] Somit erscheint es auch nicht ungewöhnlich, dass alle PCa Zellen mit neuroendokrinen Differenzierung aufweisen, allerdings meistens nur in sehr geringer Zahl. Dies kann immunhistochemisch, insbesondere mit Serotonin und Chromogranin A (CGA) gut nachweisen. [133]

Die Prognose von unbehandelten PCa mit neuroendokriner Differenzierung konnte noch nicht endgültig geklärt werden, einige Studien zeigen eine deutlich schlechtere Prognose, in anderen konnte kein Zusammenhang zur Prognose gefunden werden. [143] [144]

Carcinoid Tumor (WHO neu: gut differenzierter neuroendokriner Tumor)

Reine Carcinoid Tumore der Prostata sind sehr selten. [4] Diese Tumore zeigen die klassischen zytologischen Zeichen der Carcinoid-Tumore und eine diffuse neuroendokrine Differenzierung (Chromogranin A), sind aber PSA negativ. Aufgrund der geringen Zahl der Fälle ist die Prognose der Carcinoid Tumore der Prostata noch weitestgehend unklar. [1]

Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (WHO neu: schlecht differenzierter neuroendokriner Tumor)

Kleinzellige Karzinome der Prostata haben ein zytologisches Erscheinungsbild, das dem von kleinzelligen Karzinomen der Lunge ähnelt. Obwohl die meisten kleinzelligen Karzinome der Prostata keine Hormone produzieren, stehen sie für die Mehrheit der Prostatatumore mit einer klinisch sichtbarer Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) oder Antidiuretisches Hormon (ADH) Produktion, sind aber negativ für PSA und PAP. Die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit kleinzelligen Karzinomen der Prostata beträgt weniger als ein Jahr. [1] [135]

4.2.2.3 Seltene Karzinome gemischtartigen Ursprungs

Aus der Gruppe der Karzinome gemischtartigen Ursprungs seien hier nur aus Gründen der Vollständigkeit das **Chorionkarzinom** und das **Kleinzellige Adenokarzinom** erwähnt, welches sich von der prostaticen Urethra, Derivaten der Müllerschen Gänge oder, in seltenen Fällen, vom peripheren Parenchym ableitet. [1] [145] [81]

5. Diagnose des Prostatakarzinoms

5.1 Screening und Früherkennung des PCa

5.1.1 Bedeutung des Screenings

Bevölkerungs-, oder Massenscreening ist definiert als systematische Untersuchung von asymptomatischen Männern und wurde ursprünglich von den Gesundheitsbehörden eingeführt. Im Unterschied dazu versteht man unter Früherkennungsuntersuchung einzelne Fälle, welche von dem Patienten selbst oder seinem Arzt ausgehen.

Der primäre Endpunkt beider Arten der Untersuchung ist zweifach ausgerichtet:

- Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität
- die Erhaltung der Lebensqualität definiert durch die quality- of- life-adjusted gain in life years (QUALYs). [17]

Die prostatakarzinomspezifische Mortalität in den Industriestaaten variiert sehr stark von Land zu Land. [146] Vor allem in den westlichen Ländern ist die Mortalität in den letzten Jahren gesunken, das Ausmaß ist allerdings unterschiedlich. Die stark gesenkte Mortalität in den USA beispielsweise wird auf eine sehr massive Screening-Politik zurückgeführt. [147]. Dennoch gibt es bis zu diesem Zeitpunkt keine uneingeschränkt hohe Evidenz, dass PSA Screening die Mortalität von PCa reduziert, denn der weitaus größte Teil der Patienten mit einem PCa verstirbt an einer anderen Ursache. [132] [148].

Das PCa –Screening ist eines der meistdiskutierten Themen in der urologischen Literatur, denn unter anderem gilt es zu beachten, dass durch die Screening auch Karzinome entdeckt werden, welche ohne diese Früherkennungsuntersuchung nie symptomatisch geworden wären und daher auch zu einer unnötigen Folge von Diagnostik und Therapien führen. [132] [137]

Die wichtigste Zusammenfassung der Literatur zum Thema PCa Screening ist das Cochrane Review aus dem Jahr 2013 mit folgenden Ergebnissen:

- Screening führt zur steigenden Diagnosezahlen (RR: 1.3; 95% CI: 1.02-1.65).
- Screening ist mit mehr lokalisierten Stadien assoziiert (RR: 1.79; 95% CI: 1.19-2.70) und mit weniger weit fortgeschrittenen PCa im Stadium T3-4, N1, M1 (RR: 0.80; 95% CI: 0.73-0.87).
- Anhand von fünf randomisierten klinisch kontrollierten Studien mit über 314 000 randomisierten Teilnehmern konnte kein prostatakarzinomspezifischer Überlebensvorteil festgestellt werden (RR: 1.00; 95% CI: 0.86-1.17)

-Anhand von vier randomisierten klinischen Studien konnte kein Gesamtüberleben-Vorteil festgestellt werden (RR: 1.00; 95% CI: 0.96-1.03). [148]

Der Einfluss des Screenings auf die Lebensqualität ist noch unklar, einige Studien zeigten einen minimalen Vorteil, andere konnten wiederum einen signifikanten Vorteil belegen. [149] [150]

Zusammenfassend sollte nur eine individuelle Risiko-adaptierte Früherkennung bei aufgeklärten Männern mit Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren durchgeführt werden. [132]

Erhöhtes Risiko besteht bei:

-Männern über 50 Jahre

-Männern über 45 Jahre mit familiärem PCa

-Afroamerikanern

-Männern mit PSA Werten von über 1ng/ml mit 40 Jahren und

-Männern mit PSA Werten von über 2ng/ml mit 60 Jahren. [17]

5.1.2 Screeningmethoden

Bei Wunsch auf ein Screening besteht eine Aufklärungspflicht. Es müssen die Vor-, und Nachteile diskutiert werden und Faktoren wie Alter, Lebenserwartung und individuelle RF berücksichtigt werden. [17] Desweiteren muss darauf hingewiesen werden, dass anhand einer PSA-Testung nur das Risiko für das Vorliegen eines PCa vorausgesagt werden kann und das Risiko an einem PCa zu sterben von rund 3% (in Deutschland) auf 2,4% bis maximal 1,8% gesenkt werden kann. [132] [137]

Als Screeningmethoden sollten bei Männern mit erhöhtem Risiko eine PSA-Testung und eine digitale-rektale Untersuchung (DRU) durchgeführt werden. [151] Primäres Verfahren hierbei ist die PSA-Testung, da ihre Sensitivität höher ist als bei anderen Methoden. Die Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU erhöht hingegen die Spezifität des Screenings. [132] [152] Jeder erhöhte PSA-Wert der zu einer weiteren invasiven Diagnostik (Biopsie) führt, bedarf einer neuerlichen Kontrolle, wenn seine Plausibilität nicht bereits durch vorherige Messungen belegt ist. Diese Kontrolle sollte nach sechs bis acht Wochen durchgeführt werden. [132] Entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft werden Werte über 4ng/ml als pathologisch angesehen und sollten demnach einer Biopsie unterzogen werden. Im weiteren Verlauf sollten Biopsieindikation entsprechend der individuellen PSA-Dynamik gestellt werden, wobei sich der Grenzwert zwischen 0,35 und 0,75 ng/ml/Jahr liegen sollte. [152]

Es gilt allerdings zu beachten, dass der PSA Wert durch zahlreiche Faktoren (noduläre Hyperplasie, Harnverhalt, HWI etc.) beeinflusst wird und kurzzeitig erhöhte Werte im Bereich von 4-10 ng/ml auch durch benigne Veränderungen hervorgerufen werden können. Niedrige Serum PSA-Werte wiederum schließen das Vorhandensein eines PCa nicht aus.[153]

5.2 Symptome und paraneoplastische Syndrome

Karzinome, die überwiegend in der peripheren Region der Prostata entstehen sind zu Beginn meist weitestgehend symptomlos. Unterbauchschmerzen, Dysurie und Hämatospermie als unspezifische Symptome können zwar auftreten, finden sich allerdings häufiger bei den gutartigen Erkrankungen der Prostata wie BPH und Prostatitis.

Symptome können allerdings auch erst im späten Stadium entstehen, wenn Patienten durch ossäre Metastasen Knochenschmerzen entwickeln. [153] Sie finden sich vor allem im Becken-, und Rückenmarksbereich, wodurch es zur Rückenmarkskompression kommen kann. [154]

Manchmal finden sich vergrößerte Lymphknoten, insbesondere im Beckenbereich, seltener axillär und supraclavikulär (typischerweise linksseitig) als vorherrschendes Symptom. Äußerst seltene Primärsymptome hingegen sind Aszites und Pleuraergüsse. [27]

Paraneoplastische Syndrome (PNS) sind sehr selten beim PCa, wenngleich sie hier von allen urologischen Tumoren am häufigsten vorkommen. Hierbei wird unter anderem über sensomotorische Polyneuropathie [155], Osteomalazie und Hypoglykämie [156] sowie Ikterus [157] berichtet, wobei es sich hierbei nur um ausgewählte Einzelfälle handelt.

5.3 Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose eines PCa wird üblicherweise auf der Basis von DRU und PSA-Bestimmungen gestellt, die definitive Diagnose hingegen erfolgt durch histologische Verifizierung des Adenokarzinoms anhand von Biopsien oder Operationspräparaten. [17]

5.3.1 Digitale-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU steht als einfache und kostengünstige Untersuchung meistens am Beginn der Prostatakarzinomdiagnostik, insbesondere im Rahmen der Früherkennung. [158] Die meisten PCa befinden sich in der peripheren Zone der Prostata und können so als Verärtung oder Knoten durch eine DRU entdeckt werden. 18% aller PCa können so unabhängig vom PSA-Level suspiert werden. [159] Eine auffällige DRU ist mit einem

höheren Risiko für einen hohen Gleason Score assoziiert und sollte demnach zur Indikationsstellung für eine Biopsie Anlass geben. [160] [161]

Metaanalysen dieser Untersuchungsmethoden ergaben eine Sensitivität von 59%, eine Spezifität von 94%, einen positiven prädiktiven Wert von 28% und einen besonders hohen negativen prädiktiven Wert von 99%. [132] [158]

5.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Die Bestimmung des PSA hat die Diagnostik des PCa revolutioniert, so ergibt sich die Verdachtsdiagnose heute primär durch die Bestimmung dieses Parameters. Hierbei handelt es sich um ein Serin-Protease, die primär für die Verflüssigung des Ejakulats zuständig ist und die nur von den Epithelzellen der Prostata produziert wird, wodurch sie organ-, aber nicht karzinomspezifisch ist. So kann jede Zerstörung der normalen Prostatastruktur (Entzündung, Biopsie) bei größeren PSA-Mengen zu einer Diffusion in Serum führen.

[126].

Der PSA Wert als alleinige unabhängige Variable ist ein besserer Marker für Krebs als DRU oder transrektaler Ultraschall (TRUS). [162] Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter: desto höher der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines PCa und von höheren Gleason- Scores wie in der folgenden Tabelle I-3 dargestellt wird.

[163].

PSA Wert (ng/ml)	Risiko für PCa (%)	Risiko für ein PCa mit Gleason \geq 7 (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Tabelle I-3: Risiko eines PC in Abhängigkeit des PSA-Wertes [163]

5.3.2.1 Free/total-PSA Ratio (f/t-PSA)

Der Quotient aus freiem und gesamtem PSA ist der wichtigste klinische Marker zur Unterscheidung zwischen BPH und PCa. Der Quotient wird zur Risikostratifizierung von Patienten mit einem PSA- Wert von 4-10ng/ml und negativer DRU eingesetzt. In einer prospektiven multizentrischen Studie wurde ein PCa bei 56% aller Biopsien mit einer f/t-

PSA von unter 0,1 gefunden aber nur bei 8% aller Männer mit f/t-PSA von über 0,25. [164]

Nichtsdestotrotz muss dieser Quotient mit Bedacht eingesetzt werden, da er durch unterschiedlichste klinische Faktoren beeinflusst werden kann. [17]

5.3.2.2 PSA Velocity (PSAV) und PSA doubling time (PSADT)

Um den PSA Verlauf zu messen und zu bewerten gibt es zwei Parameter: die PSAV, definiert als absoluter jährlicher PSA Anstieg (ng/ml/Jahr) und die PSADT, welche den exponentiellen Serum PSA- Anstieg über eine bestimmte Zeit misst. [165] [166]

Die Bedeutung dieser beiden Parameter liegt vor allem in der Prognose von therapiertem PCA, spielt in der Primärdiagnose allerdings nur eine untergeordnete Rolle. [167]

5.3.2.3 PCA3

Der neu entdeckte Marker PCA3 wird bei PCa im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe deutlich überexprimiert [168]. Er wird in Urin nach dreimaliger digital-rektaler Prostatamassage bestimmt und nach Normalisierung auf den PSA-Wert wird ein Score gebildet.

Der PCA3 Wert besitzt eine vergleichbare Sensitivität und eine höhere Spezifität als der PSA-Wert alleine. [152] Die häufigste derzeitige Indikation ist die Fragestellung nach einer notwendigen Re-Biopsie bei initial negativem Biopsieergebnis. [17]

5.3.3 Biopsie

Die definitive Diagnosestellung ist nur anhand der Biopsie möglich und erfolgt in den meisten Fällen zur Abklärung eines erhöhten PSA-Wertes oder bei auffälliger DRU. [136] Hierzu sollten Alter, eventuelle Komorbiditäten und therapeutische Konsequenzen besprochen werden und eine Risikostratifizierung durchgeführt werden, um unnötige Biopsien zu vermeiden. [169] Erst der mehrfache Nachweis von erhöhten PSA-Werten im gleichen Labor mit den gleichen Methoden unter standardisierten Bedingungen (keine vorherige Ejakulation, kein Katheter, keine Zystoskopie, keine Harnwegsinfektionen) sollte zur Biopsie führen. [170] [171]

Die Stanzbiopsie sollte entsprechend der heutigen Standards unter transrektaler Ultraschallkontrolle erfolgen, aber auch eine transperineale Durchführung ist möglich und führt zu gleich hohen Detektionsraten. [172] [173] Die Biopsie sollte neben dem suspekten Bereich auch vom umgebenden Gewebe durchgeführt werden um eine mögliche Tumorausdehnung zu entdecken. [135] Bei der Stanzbiopsie sollten in der Regel zehn bis

zwölf Gewebezylinder entnommen werden, je fünf bis sechs Zylinder aus dem linken und rechten Prostatalappen. [136] [153] Diese Zylinder sollten nach einem festen Schema den Regionen Apex, Basis, Mitte entstammen. Je nach Notwendigkeit können auch zusätzliche Biopsien aus klinisch suspekten Arealen entnommen werden. Bei der Biopsie muss immer die Entnahmezona der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) angegeben werden. Die einzelnen Stanzzylinder müssen in separaten Röhrchen versendet werden, um sie anschließend genau der jeweiligen Region zuordnen zu können. [132] [136] Bei einer Drüsengröße von 30-40ml müssen für eine ordnungsgemäße Auswertung mindestens acht Proben entnommen werden. [174]

Die falsch negativen Raten der Biopsie reichen von 12% bis 28% in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Biopsien sowie dem vorausgegangenem Tastbefund. [135] Die positive Biopsierate bei Patienten mit erhöhtem PSA und/oder auffälliger DRU liegt allerdings derzeit nur bei 20-25%. Problematisch ist, dass eine negative Biopsie das Vorhandensein eines PCa nicht ausschließt. [153] Bei folgenden Befundkonstellationen sollte eine Rebiopsie nach 6 Monaten durchgeführt werden:

- suspekter ansteigender PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf
- ausgedehnte high grade PIN (in mindestens vier Gewebeprobe(n)) [175]
- bei atypical small acinar proliferation (ASAP). [175] [132]

5.3.4 Bildgebende Verfahren

5.3.4.1 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Eine gute Abgrenzung der Prostata von umgebenden Geweben wie Rektum, neurovaskuläres Bündel, Venenplexus und Fettgewebe kann anhand des B-mode des TRUS getroffen werden. Auch die periphere Zone kann hier gut von zentralen Drüsenanteilen (Transitional-, und zentrale Zone) differenziert werden. Ein Malignitätsverdacht im TRUS besteht bei Asymmetrien, gestauten Samenblasen und einem hypoechogenen Echobinnenmuster. Die Wahrscheinlichkeit allerdings, dass ein solches hypoechogenes Areal einem PCa entspricht variiert sehr stark zwischen 17% und 57%.

[176] Auch nicht palpable Karzinome mit einer Größe von 1cm heben sich nur in 50% von der Umgebung ab. [153] Die Zahlen betreffend Sensitivität und Spezifität des B-mode TRUS zur Detektion eines PCa sind je nach Literatur sehr unterschiedlich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass TRUS alleine für die Detektion von suspekten Arealen des PCa nicht geeignet ist. Daher stellt die alleinige Biopsie von

suspekten Arealen im TRUS keinen Ersatz zur systematischen Biopsie der Prostata dar, kann allerdings Anlass für zusätzliche Stanzbiopsien geben. [177]

5.3.4.2 Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mMRT)

Die MRT ist bislang das beste bildgebende Verfahren zum Nachweis des PCa [158], so kann sie bei klinischem Verdacht tumorverdächtige Herde in der Prostata lokalisieren und das Prostatavolumen kann bestimmt werden. In letzter Zeit hat sich aber insbesondere eine Weiterentwicklung der klassischen MRT als vielsprechend erwiesen, die multiparametrische MRT (mMRT). Der Vergleich mit Prostatektomiepräparaten hat gezeigt, dass T2-gewichtete mMRT, mit funktionellen Sequenzen wie einer Diffusionsgewichtung exzellente Sensitivität mit 82-97% zur Detektion von aggressiven PCa mit einem Gleason Score größer gleich 7 hat.[178] Besonders gut geeignet ist mMRT zur Detektion von anterioren Karzinomen, welche in der systematischen Biopsie nicht erfasst werden [179] und können daher Anreiz zu einer Rebiopsie bieten. In einer kürzlich durchgeführten Studie von 265 Patienten die einer Rebiopsie unterzogen wurden, waren 41% aller mMRT gezielten Biopsien positiv, und davon waren wiederum 87% klinisch signifikant. Demzufolge wird heute wenn möglich eine mMRT-gezielte Rebiopsie empfohlen. [180] [17]

6. Prognostische Faktoren

Das College of American Pathologists (CAP) hat die prognostischen Faktoren, die das PCa betreffen, in drei Kategorien eingeteilt:

1.Kategorie: Faktoren deren prognostischer Wert nachgewiesen wurde und die sich im Patientenmanagement als nützlich erwiesen haben. Hierzu zählen der präoperative PSA-Wert, das histologische Grading (Gleason System), die TNM-Klassifikation und die Resektionsränder.

2.Kategorie:Faktoren die klinisch und biologisch untersucht werden, deren prognostische Bedeutung aber noch nicht eindeutig belegt ist. Hierzu werden das Tumolvolumen, der histologische Typ und die DNA gezählt.

3.Kategorie: Alle anderen Faktoren, deren prognostischer Wert noch nicht nachgewiesen wurde, wie perineurale Invasion, neuroendokrine Differenzierung, die Dichte der kleinen Blutgefäße und eine Vielzahl von molekularen Markern wie Onkogene und Tumorsuppressorgene. [181]Die Einteilung der prognostischen Faktoren entsprechend der genannten drei Kategorien wie auch von der WHO befürwortet. [1]Einige dieser Faktoren werden im folgenden Kapitel dargestellt.

6.1 Prognosefaktoren der 1.Kategorie

6.1.1 Der präoperative PSA-Wert

Das PSA ist der wichtigste Parameter für das Screening und die Detektion eines PCa und sein initialer Serum- Spiegel zum Diagnosezeitpunkt ist bedeutender prognostischer Faktor im Sinne einer Stratifizierung in unterschiedliche Risikogruppen. [182]Rezente Studien belegen, dass der prognostische Wert vor allem durch Patienten mit sehr hohen PSA-Werten zustande kommt, weil er insbesondere hier mit einem größeren Tumolvolumen und schlechterer Prognose assoziiert ist. [183]Für Patienten, die bereits einer Behandlung unterzogen werden, stellt PSA-Monitoring das wichtigste diagnostische Mittel im Hinblick auf ein Rezidiv dar.

6.1.2 Anatomische Faktoren: das Staging

Wichtige prognostische anatomische Faktoren des PCa beinhalten die Tumorgröße, Kapselinvasion, extrakapsuläre Ausbreitung mit mikroskopischem Befall des Blasenhalses, Samenblasenbefall, Befall des externen Sphinkters/des Rektums/der Beckenwand, sowie Lymphknoten-, oder Fernmetastasen. Alle diese Faktoren werden im TNM (Tumour Node

Metastasis) Klassifikations-System zusammengefasst. [126] Die prognostische Bedeutung der einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation wurde in zahlreichen Studien bestätigt und darf als gesichert angenommen werden.

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA] level)
T2	Tumour confined within the prostate ¹
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ²
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional lymph nodes³	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant metastasis⁴	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis

Tabelle I- 4: 2009 TNM-Klassifikations-System des PCa [184]

6.1.3 Resektionsränder

Im Anschluss an eine RPE bei lokalisiertem PCa werden immer auch die Resektionsränder beurteilt. Positive Resektionsränder sind definiert als Tumorausbreitung über die gefärbte Schnittfläche des Operationspräparats. [185] Die Ursache hierfür ist multifaktoriell. Häufiger kommen positive Resektionsränder bei extraprostatischer Ausbreitung vor, wenn die Prostata nicht weit genug reseziert wurde. Aber es kann auch bei organbegrenzten Karzinomen vorkommen, wenn die Resektion zu nahe an der Prostata durchgeführt wurde, was auf eine sogenannte Kapseleinziehung hinweist. [186]

Prognostisch sind positive Resektionsränder von Bedeutung da sie mit inkompletter Karzinomentfernung, schlechter Tumorkontrolle und suboptimalem Patienten-Outcome korrelieren. [187]

Desweiteren führen sie zu einer höheren Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach RPE, wobei das individuelle Risiko von der Größe, Länge und dem Gleason Score des positiven Resektionsrandes abhängt. Dennoch wird die Therapieempfehlung für

positive Resektionsränder sehr kontrovers diskutiert, wobei einerseits eine adjuvante Bestrahlung für alle Männer mit positiven Resektionsrändern empfohlen wird und andererseits nur eine palliative Bestrahlung für Männer die tatsächlich ein biochemisches Rezidiv bekommen. [186]

6.2 Prognosefaktoren der 2. und 3.Kategorie

6.2.1 Das Tumervolumen

Da Tumervolumen kann am genauesten mit Computer-gesteuerten Planungsmethoden gemessen werden [188]und ist ein wichtiger Prognosefaktor, der auch mit anderen pathologischen Eigenschaften korreliert. In zahlreichen großen Studien konnte gezeigt werden, dass das Tumervolumen zwar kein unabhängiger Parameter für PSA-Progression darstellt, dafür aber mit dem staging, grading und den Resektionsrändern zusammenhängt. Ausgeprägtes Karzinommaterial in der Nadelbiopsie steht generell für eine schlechtere Prognose, der Umkehrschluss ist allerdings nicht gültig. [1]

6.2.2 Extraprostatische Ausdehnung

Die extraprostatische Ausdehnung ist definiert als Invasion des PCa in periprostatiches Gewebe. Die Prostata hat zwar keine Kapsel im eigentlichen Sinne, aber posterolateral gibt es eine Gewebeschicht die stärker fibrös als muskulär ist, weshalb dieser Bereich häufig als Begrenzung angenommen wird. [189]Ein solches extraprostatische Wachstum tritt bevorzugt in den posterioren und posterolateralen Arealen auf.

Schwierigkeiten bei der Beurteilung des extraprostatischen Wachstums entstehen, wenn der Tumor eine desmoplastische Antwort im periprostatiches Fettgewebe erzeugt. Diese Reaktion macht es schwierig abzuschätzen, ob sich der Tumor noch innerhalb der Prostata befindet oder schon außerhalb zu liegen kommt.

Der Grad der extraprostatischen Ausdehnung variiert von wenigen Drüsen außerhalb der Prostata, auch fokales extraprostatisches Wachstum genannt, bis zu umfangreicherer Ausdehnung, dementsprechend nicht-fokales extraprostatische Wachstum genannt. Prognostisch ist das extraprostatische Wachstum von Bedeutung, da es mit dem Risiko einer Progression nach RPE korreliert. [135] [137]

6.2.3 Perineurale Invasion

Perineurale Invasion des PCa stellt die Verlängerung des Tumors in einer Ebene geringeren Widerstandes dar, und findet sich mit 75-84% in nahezu allen Operationspräparaten nach RPE. [1]Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft stellt die

perineurale Invasion keinen unabhängigen prognostischen Parameter dar. [135] Einzelne Studien konnten jedoch zeigen, dass die Seite, an der bereits in der Biopsie perineurale Invasion nachgewiesen werden konnte, häufiger extraprostatatisches Wachstum aufweist. [190] Vor allem Adenokarzinome der peripheren Zone zeigen die Tendenz die Prostata über die perineurale Invasion zu verlassen. [135]

6.2.4 Biomarker und nukleare Eigenschaften

Bezüglich der DNA Eigenschaften und ihrer prognostischen Bedeutung gibt es kontroverse Studien. Während die Mehrzahl an Studien zum Schluss kommt, dass der Ploidiegrad der DNA für die klinische Anwendung wichtig sein könnte, zeigt eine geringere Anzahl von Studien mit vielen Teilnehmern, dass er keine prognostische Bedeutung habe. Eine Vielzahl an Studien konnte außerdem zeigen, dass die Überexpression von bestimmten Biomarkern (p53, BCL-2, p21) und die verringerte Expression von anderen Markern (Rb) mit aggressiveren Verläufen assoziiert ist, aber weitere Untersuchungen werden notwendig sein, bevor man diese Ergebnisse in der klinischen Praxis umsetzen kann. [191] [192]

7. Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Bei der Therapieplanung- und entscheidung gilt es zu beachten, dass es sich beim PCa im Allgemeinen um eine sehr langsam progrediente Erkrankung handelt, die selbst ohne Therapie oft hohe Gesamtüberlebenszeiten aufweist. [132]

Desweiteren besteht eine große Differenz zwischen der Inzidenz des Prostatakarzinoms und den Prostatakarzinom-spezifischen Todesfällen. So zeigen Daten der European Cancer Observatory (EUREG), welche die Krebsregister von 26 Ländern zusammenfassen einen stetigen Anstieg der Inzidenz der Jahre 1988 bis 2007.[13][193] Unterschiedliche Autopsie-Studien haben gezeigt, dass 60-70% aller älteren Männer, die an anderen Ursachen versterben, histologisch ein PCa haben. [194]Insofern hat bei der individuellen Therapieplanung immer eine Abwägung des potentiellen Gewinns an Lebensjahren gegen den Verlust an Lebensqualität zu erfolgen. Faktoren wie eine eingeschränkte Lebenserwartung, Alter und Komorbiditäten aber auch Patientenpräferenz, sollen bei der Entscheidung einer nicht-kurativen Therapie miteinbezogen werden.[132] [137]

Ob ein lokale begrenztstes PCa behandelt werden soll oder nicht, hängt neben der klinischen Untersuchung auch von zuvor genannten Prognosefaktoren ab. Anhand dieser Faktoren kann eine entsprechend der D'Amico-Klassifikation eine Risikostratifizierung in drei Gruppen vorgenommen werden: [132] [195]

Risiko	Stage	PSA	Gleason Score
Low risk	T2a	≤10	≤6
Intermediate risk	T2b	>10-≤20	7
High risk	T2c	>20	≥8

Tabelle I- 5: Risikoabschätzung des PCa entsprechend der D'Amico-Klassifikation[195]

Mögliche unerwünschte Wirkungen lokaler Therapiemaßnahmen die es zu bedenken gilt, sind Sexualfunktionsstörungen in Form von erektiler Dysfunktion sowie Dick-, und Enddarmbeschwerden sowie Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion, wobei die Häufigkeit der Nebenwirkungen je nach Therapieoption variiert. [132]

7.1 Konservatives Therapiemanagement: Active Surveillance und Watchful Waiting

Die „active Surveillance“ als neue Therapiestrategie des letzten Jahrzehntes ist auch unter dem Begriff „Aktive Monitoring“ bekannt und soll bei klinisch definierten low risk PCa eine potentielle Überbehandlung verhindern, ohne dabei die Möglichkeit einer kurativen Therapie auszuschließen.

Per definitionem hat active surveillance bei ansonsten gesunden und für eine radikal chirurgische Behandlung geeignete Patienten das Ziel, unter steter Beobachtungen und genau geplanten regelmäßigen Kontrollbiopsien die rechtzeitige kurative Therapie bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise Patientenwunsch oder Tumorbilogie ändern. Als häufigste sekundäre Therapieoption wird hierbei bislang mit 48% die RPE gewählt. [17] [132]

Aus unterschiedlichen Studien haben sich folgenden Parameter als Voraussetzung für eine active Surveillance-Therapie ergeben:

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- cT1c und cT2a
- Tumor in ≤ 2 Stanzen
- $\leq 50\%$ Tumor pro Stanze. [132] [196]

Die Kontrollkriterien des Tumors sind dabei strikt festgelegt. Der Tumor soll in den ersten zwei Jahren alle drei Monate durch PSA-Bestimmungen und DRU überwacht werden. Bleibt der PSA-Wert hierbei stabil, soll im Anschluss nur mehr alle sechs Monate untersucht werden. Die Biopsien sollen in den ersten drei Jahren alle sechs bis 18 Monate durchgeführt werden, danach bei gleichbleibendem Befund alle drei Jahre.

Eine Therapie des Tumors sollte bei folgenden Konstellationen, die allerdings weniger genau definiert sind, veranlasst werden: [132]

- wenn sich die PSA Verdoppelungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt [197]
- der Malignitätsgrad über Gleason-Score 6 steigt
- der Tumor in mehr als zwei von 10-12 Stanzen nachgewiesen wird
- über 50% Tumor in einer Stanze nachgewiesen wird oder
- Patientenwunsch, was in 10-18% der Fall ist, meist ausgelöst durch Angst. [198]

Der Vorteil dieser Therapiestrategie besteht in der Vermeidung einer Übertherapie und ihrer möglichen Nebenwirkungen.

Von Active Surveillance ist Watchful waiting (auch „deferred treatment“ oder „symptom-guided treatment“) strikt abzugrenzen, da es einen palliativen Therapieansatz verfolgt. Watchful waiting wurde vor der PSA-Ära (um 1990) geprägt. Patienten mit dieser Therapievariante werden erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt, beispielsweise durch transurethrale Resektion der Prostata (TURP) oder andere Behandlungsoptionen bei Harnwegsobstruktionen sowie Hormon-, und Strahlentherapie bei Metastasen. Infrage kommt diese Therapievariante bei folgenden Voraussetzungen:

- Patienten mit einer Lebenserwartung unter 10 Jahren
- T1-T4 Stadium
- Gleason ≤ 7
- beliebigen PSA-Werten.

Der Zeitpunkt der palliativen Intervention wird nur anhand der Symptomatik festgelegt, demnach gibt es keinen standardisierten Behandlungsplan. [132] [137] [17]

	Active surveillance	Watchful waiting
Behandlungsintention	kurativ	palliativ
Follow-up	Standardisierte Kontrollen	individuell
Kontrollparameter-, und methoden	PSA, DRU, Re-biopsie, eventuell MR	Nicht festgelegt
Ziel	Übertherapie und Nebenwirkungen vermeiden ohne das Überleben zu verkürzen	Therapie-bedingte Nebenwirkungen vermeiden
Besonderheiten	Nur für low-risk Patienten	Für Patienten aller Stadien

Tabelle I-6: Definitionen von Active Surveillance und watchful waiting laut EAU Guidelines [17]

7.2 Die radikale Prostatektomie (RPE)

Unter RPE versteht man die Entfernung der gesamten Prostata zwischen Urethra und Harnblase, die Entfernung beider Samenblasen und von ausreichend angrenzendem Gewebe, um einen tumorfreien Resektionsrand gewährleisten zu können. Oft wird die RPE durch eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie ergänzt. [17]

Die RPE kommt als primäre Therapieoption sowohl bei lokal begrenztem als auch bei lokal fortgeschrittenem PCa infrage. In die individuelle Therapieentscheidung sollten Parameter der Tumorausdehnung einfließen. [132]

So soll eine Indikation entsprechend der EAU Guidelines vor allem bei folgenden Tumoren gestellt werden:

- cT1a bis cT2b (optional auch cT3a),
- Gleason-Score von 2 bis 7
- PSA-Wert unter 20. [17]

Die Operation wird durchgeführt wenn die Prostata gut abgrenzbar ist, damit eine höhere Wahrscheinlichkeit einer R0- Resektion erreicht werden kann.

Die RPE die einzige Behandlungsoption, die einen Vorteil gegenüber dem konservativem Management sowohl im CSS als auch im OSS darstellt, wie in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden konnte. [199]

Ziel der RPE ist sowohl die Heilung, wie sie durch vollständige Exstirpation der Drüse und tumorfreiem Resektionsrand ohne vorhergehende Metastasierung erreicht werden kann, sowie Erhalt der Harnkontinenz und der Erektionsfunktion. [200]

Das zuständig für die Erektion Gefäß-Nerven-Bündel verläuft an beiden Seiten unmittelbar neben der Prostata und wird bei der radikalen Operation verletzt. Heute ist es durch die verfeinerten Operationstechniken (sogenannte nerve-sparing) jedoch möglich, das in oder unmittelbar an der Prostatakapsel gelegene Gefäß-Nerven-Bündel und somit die Erektionsnerven und Blutgefäße zu erhalten. Leider neigen im Rand- bzw. Kapselbereich der Prostata gelegenen Prostatakarzinome zum Einwachsen in das Gefäß-Nerven-Bündel, deswegen entsprechend den EAU Guidelines gelten folgende strikte Kontraindikationen für ein nervenerhaltendes Vorgehen:

- hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstum (cT2c oder cT3)
- ein Gleason-Score über 7
- mehr als eine Biopsie mit einem Gleason Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite. [17]

Folgende operative Verfahren bzw. Operationszugänge stehen zum Zwecke der RPE zur Verfügung:

- Offene radikale retropubische Prostatektomie (RRP)
- Offene radikale perineale;Prostatektomie
- laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) (intra-, oder extraperitoneal EERPE);
- roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie (RALP) (intra-,oder extraperitoneal);

Gegenwärtig scheint die RALP die RRP als gold Standard des operativen Vorgehens zu ersetzen, insbesondere in den USA aber auch immer stärker in Europa. Dieser Trend hat

sich trotz mangelnder Evidenz der Überlegenheit der RALP gegenüber bereits etablierten Verfahren durchgesetzt. [17]

Potentielle Vorteile des perinealen Zuganges gegenüber dem retropubischen Zugang sind geringere Invasivität und geringerer Blutverlust. Mögliche Nachteile hingegen sind eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz, die Notwendigkeit eines separaten laparoskopischen Zuganges falls eine Lymphadenektomie notwendig sein sollte und größere Tumore müssen unter Umständen intrakorporal geteilt werden. [132]

Neuere Studien haben das Outcome der RRP gegenüber der LRP/RALP untersucht. Vorteile des laparoskopischen Zugangsweges sind geringerer intraoperativer Blutverlust und geringere Transfusionsraten. Allerdings scheint es nur minimale Unterschiede in den gesamten postoperativen Komplikationen zu geben. Positive Resektionsränder des laparoskopischen Zugangs sind mindestens gleich häufig wie bei der RRP, aber weitere Studien bezüglich anderer onkologischer Endpunkte und biochemischen Rezidiven stehen noch aus, insbesondere durch die kurze follow-up Zeit dieser Operationszugänge. Momentan sind Unterschiede in Hinblick auf Harnkontinenz und Sexualfunktion noch unklar, da entsprechende Studien nicht die notwendige Evidenz gewährleisten konnten. [201] [202] [203] [204]

Allgemeine Vorteile der RPE sind die genaue Bestimmung des Tumor-, und Nodalstatus, welche einen zielgerichteten Einsatz einer adjuvanten Therapie (hormonablativ Therapie, Strahlentherapie) gewährleistet. Bei high-risk Patienten wird hingegen anhand der klinischen Stadieneinteilung immer eine Strahlenbehandlung, meist in Kombination mit einer neo-/adjuvanten Hormontherapie, durchgeführt. Ein Vorteil der RPE gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie ist die einfachere Nachbeobachtung auf der Basis des PSA-Verlaufs.

7.2.1 Pelvine Lymphadenektomie (LND)

Bei low-risk PCa (cT1c, Gleason score kleiner gleich 6 und PSA unter 10) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Die Bedeutung der pelvinalen Lymphadenektomie liegt vor allem darin, dass sie die Grundlage der Entscheidung für eine potentielle adjuvante Therapie bildet. [132] Eine Indikation zur LND sollte bei einem PSA ≥ 10 und/oder Gleason-score > 7 gestellt werden. [205] Bei Patienten mit klinischer Kategorie T3 und daher großem Risiko für einen Lymphknotenbefall sollte die LND darüberhinaus mit histologischer Sicherung des Lymphknotenstatus erfolgen. Nur wenn dies nicht möglich ist, sollte das Risiko eines Lymphknotenbefalls anhand bildgebender Verfahren

abgeschätzt werden. Wird jedoch eine LND durchgeführt sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden. [132] [137]

7.2.2 Extendierte pelvine Lymphadenektomie (eLND)

Im Unterschied zur Standard LND umfasst die eLND folgende drei Lymphknotenstationen: Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna und die fossa obturatoria. Darüberhinaus sollten die Lymphknoten medial der Arteria ilica interna („präsakrale Lymphknoten“) mit entfernt werden. [132] Es darf als gesichert gelten, dass die eLND wichtige prognostische Informationen liefert (Zahl der befallenen Lymphknoten, Tumor-Volumen innerhalb des Lymphknotens sowie Kapselperforation des Lymphknotens), was gegenwärtig mit keinem anderen Procedere möglich ist.

Desweiteren wird von unterschiedlichen Studien berichtet, dass sich rund 19-35% aller positiven Lymphknoten außerhalb der Region der Standard-LND befinden. [206] In Literatur herrscht jedoch noch kein Konsens wann eine eLND durchgeführt werden sollte. Momentan wird die Indikation häufig anhand von Normogrammen, die auf präoperativen biochemischen Markern und Biopsieergebnissen basieren, gestellt. [1] Entsprechend dieser Normogramme haben Patienten mit einem PSA unter 10ng/ml und einem Gleason-Score unter 7 ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen und daher keinen Vorteil durch eine eLND. [207]

Bei der Durchführung einer eLND muss jedenfalls die therapeutische Bedeutung gegen die höhere Morbidität abgewogen werden. Unabhängig vom prognostischen Vorteil kann die eLND für eine bestimmte Patientensubgruppe kurativ sein oder mindestens einen Vorteil gegenüber der Standard-LND bieten. [208] Sie ist allerdings auch mit deutlich mehr Komplikationen behaftet, die von Lymphozelen, Lymphödemen, Thrombosen bis hin zur Pulmonalarterienembolie reichen. [209]

7.2.3 Adjuvante perkutane Strahlentherapie

Als adjuvante perkutane Strahlentherapie bezeichnet man die postoperative Bestrahlung der Prostata nach RPE und Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs. Sie wird bei Patienten mit pT3pN0 Tumoren und positivem Resektionsrand und bei pT3 Tumoren mit Samenblaseninfiltration angeboten und stellt somit keine Standardtherapie dar.

Hierbei wird eine Strahlendosis von 60-64 Gy appliziert. Der Effekt bei positivem Resektionsrand ist allerdings höher als beim Vorliegen einer Samenblaseninfiltration. Die adjuvante Strahlentherapie sollte sich der RPE binnen drei Monaten nach RPE anschließen. Eine mögliche therapeutische Alternative zur adjuvanten perkutanen

Strahlentherapie ist die perkutane Bestrahlung bei PSA-Anstieg, die sogenannte Salvagestrahlentherapie. [132]

7.2.4 Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie und RPE

Bei klinisch und lokal begrenztem Stadium sowie bei lokal fortgeschrittenem Stadium mit niedrigem Risikoprofil sollte vor und nach RPE keine hormonablative Therapie durchgeführt werden, da dadurch kein Überlebensvorteil erzielt wird. Dies gilt auch für durchgeführte RPE ohne Lymphknotenmetastasen und PSA im Nullbereich. Eine adjuvante hormonablative Therapie sollte nur bei folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- PSA-Verdoppelungszeit unter drei Monate
- symptomatische lokale Progression
- nachgewiesener Metastasierung (siehe auch Therapie des metastasierten PCa). [132]

Hierbei sind drei- bis sechs-monatige Kontrolluntersuchungen notwendig (Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, PSA, unter Umständen Serumtestosteron, Hämoglobin, Alkalische Phosphatase), um das Therapieansprechen beurteilen zu können. [132]

7.3 Primäre perkutane Strahlentherapie

Es gibt keine randomisierten Studien, welche die RP mit der primären perkutanen Strahlentherapie oder mit Brachytherapie bei lokalisiertem PCa vergleichen. Das NIH Konsens-Statement von 1988 besagt jedoch, dass perkutane Strahlentherapie dieselben Langzeitüberlebensraten wie die RP aufweist. [210] Darüberhinaus bietet die perkutane Strahlentherapie eine mindestens gleiche gute Lebensqualität wie die RP. [211]

Die primäre perkutane Strahlentherapie stellt eine primäre Therapieoption, sowohl für lokal begrenztes, als auch für lokal fortgeschrittenes PCa dar.

7.3.1 Dose escalation

Technische Fortschritte der letzten Zeit haben dazu geführt, dass auch die Strahlentherapieoptionen in Bezug auf das PCa revolutioniert wurden.

Der Goldene Standard hierbei ist derzeit eine perkutane Strahlentherapie auf der Basis des dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanes in Kombination mit einer hormonablativen Therapie. Dabei sollte mit einer Strahlendosis von 74 Gy bis unter 80 Gy in der Standardfraktionierung (1,8 Gy bis 2 Gy) bestrahlt werden. Erst durch die 3-D konformale Bestrahlungsplanung konnte die Strahlendosis von früher 64 Gy auf diese

Werte angehoben werden (dose escalation). Mehrere randomisierte Studien konnten hierbei übereinstimmend einen signifikanten Benefit im 5-Jahresüberleben ohne biochemisches Rezidiv feststellen. [212] [213] Diese Studien haben Patienten aus unterschiedlichen Risikogruppen und mit unterschiedlicher Verwendung von neoadjuvanter oder adjuvanter Hormontherapie. Gegenwärtig konnte allerdings noch durch keine Studie ein Vorteil im OSS durch dose escalation festgestellt werden. [17]

Es gilt jedoch zu bedenken, dass durch die höheren Strahlendosen auch die strahlentherapiebedingte Toxizität steigt. [132]

7.3.2 Neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie plus Strahlentherapie

Zahlreiche randomisierte klinische Studien haben deutlich gezeigt, dass vor allem bei nicht metastasierten Patienten die Strahlentherapie alleine gegenüber einer Kombination aus Strahlentherapie und Hormontherapie unterlegen ist. [17]

Bei Tumoren mit niedrigem Risikoprofil steht jedoch der Gefahr von Nebenwirkungen mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Somit sollte diese Therapieoption nur für eine kurze Zeit zur Anwendung kommen. Hierbei gibt es bei lokal begrenztem PCa und mittlerem Risikoprofil die Möglichkeit einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Hormontherapie. [132]

Die wichtigste, aussagekräftigste Erkenntnis aller Studien über die Kombination Strahlentherapie und Hormontherapie kommt von der EORTC 22863 Studie. [214] Es zeigte sich eine deutlich geringere 10-Jahresmortalität (11,1% statt 31,0%; $p < 0.0001$), bei Patienten mit nicht-metastasiertem, lokal fortgeschrittenem (T3, T4) PCa und somit bildet die Studie die wichtigste Grundlage für die EAU-Empfehlung. [17] So sollen Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa, die sich für eine Strahlentherapie entschieden haben, zusätzlich zu perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. Die Gesamtdauer dieser hormonablativen Therapie sollte mindestens 2, besser jedoch 3 Jahre betragen, wovon bis zu 6 Monate neoadjuvant erfolgen können. Die Entscheidung betreffend Gesamtdauer ist allerdings nicht bindend und sollte in Abhängigkeit von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung individuell getroffen werden. [132]

7.3.3 Pelvine Lymphknotenbestrahlung bei Patienten mit PCa

Der Befall der pelvinen Lymphknoten ist ein prognostisch ungünstiger Faktor und bedingt eine systemische medikamentöse Therapie, da Radiotherapie alleine nicht mehr zielführend ist. [215] Die Bedeutung der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung der Prostata ist sowohl bei lokal begrenztem, als auch bei lokal fortgeschrittenem PCa noch nicht geklärt. [132]

Es gibt keine gesicherte Evidenz, dass eine prophylaktische Bestrahlung des gesamten Beckens mit 46-50 Gy einen Nutzen gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata bei high-risk PCa bietet, wie unter anderem die RTOG 94-13 Studie zeigen konnte. [216]

Möglicherweise würde eine pelvine Lymphadenektomie die Selektion von Patienten verbessern, die von einer Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten profitieren können. Die pelvine Lymphadenektomie könnte insbesondere bei jüngeren Patienten eine gezieltere Planung des Zielvolumens der Strahlentherapie sowie eine treffendere Abschätzung der Dauer der Hormontherapie von Seiten der Radioonkologie ermöglichen. Desweiteren könnte durch eine pelvine Lymphadenektomie sichergestellt werden, dass keine N0-Patienten einer derartigen Therapie unterzogen werden. [17]

7.4 Low-dose-rate (LDR) Brachytherapie

Die LDR transperineale Brachytherapie ist eine sichere und effektive primäre kurative Therapieform für Patienten mit lokal begrenztem PCa. Dies wird anhand der hohen PSA-rezidivfreien Raten (bis 90%) bei low-risk Tumoren und $D_{90} \geq 130-140\text{Gy}$ ersichtlich (D_{90} = Dosis, die mindestens 90% des Prostatavolumens abdeckt). [195] Sie stellt somit eine Therapiealternative zur RP und zur perkutanen Strahlentherapie dar, ist allerdings bei high-risk Karzinomen als Monotherapie nicht indiziert. [132]

Folgende Eignungskriterien müssen entsprechend internationalem Konsens für eine transperineale Brachytherapie vorliegen:

- Stadium cT1b-T2a, N0, M0;
- Gleason-Score ≤ 6 anhand einer adäquaten Nummer von Biopsien;
- ein initialer PSA-Wert $\leq 10\text{ng/ml}$;
- $\leq 50\%$ der Biopsien sind vom Tumor befallen;
- ein Prostata-Volumen unter 50 cc;
- ein International Prostatic Symptom Score (IPPS) ≤ 12 . [217]

Die gering invasive Applikation der Implantate mit Jod-123 bzw. Palladium-103 erfolgt bei der LDR Brachytherapie transperineal in Spinal-, oder Allgemeinanästhesie. Die Verschreibungsdosis der Jod-beträgt 145 Gy, die der Palladium-Seeds 125 Gy.

An manchen Zentren wird für Tumoren mittleren Risikoprofils (gemessen am initialen PSA-Wert, Gleason-Score und klinisches Tumorstadium) die kombinierte interstitielle und

perkutane Therapie angeboten, hier betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100-120 Gy bzw. für die Palladium-103 Seeds 80-90Gy und die Dosis der perkutanen Therapie beträgt in beiden Fällen 45-50 Gy. [195] [132]

Üblicherweise werden die Seeds heute durch eine intraoperative Planung der Positionierung eingesetzt. So kann die Dosisverteilung intraoperativ gegebenenfalls korrigiert werden („dynamische Planung“). Hierfür werden die Seeds entweder in Ketten oder einzeln über den Mick-Applikator eingesetzt.

Die sogenannte „Nachplanung“ nimmt in der LDR-Brachytherapie einen besonders hohen Stellenwert ein: vier bis 6 Wochen nach der Implantation sollte ein post-Implantations CT durchgeführt werden. Ideal ist das Erreichen von 100% der Verschreibungsdosis auf mindestens 90% des Prostatavolumens. [132] [195]

7.5 High-dose-rate (HDR) Brachytherapie

Bei der HDR-Brachytherapie werden in Spinalanästhesie temporär lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloadingtechnik in die Prostata eingesetzt. Insgesamt wird eine Strahlendosis von 50 Gy appliziert, in Kombination in der perkutanen Fraktionierung in 2 Gy pro Sitzung. [195] [132]

Die HDR Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption bei lokal begrenztem PCa und bei Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils und findet insbesondere bei cT3 Tumore Anwendung. Hier konnte in Studien gezeigt werden, dass sich durch Dosisescalation die Lokalrezidivrate und die Fernmetastasierungsrate reduzieren lässt. [132]

Die HDR-Brachytherapie kommt aber auch als weitere kurative Option bei low-risk Karzinomen zur Anwendung. Erste Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse und geringere Toxizität im Vergleich mit der Seed-Brachytherapie. [195]

II. Kapitel: Lokalrezidiv und Metastasierung

1. Follow-up nach kurativer Therapie

Das primäre Nachsorgeintervall nach lokaler kurativer Therapie sollte risikofaktorengesteuert erfolgen, wobei im ersten Jahr Kontrollen im Abstand von jeweils drei Monaten empfohlen werden. Im zweiten und dritten Jahr werden halbjährliche Intervalle empfohlen, in den Jahren danach jährliche Kontrollen. [218]

In der Nachsorge sollten sinnvollerweise folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- PSA-Bestimmung
- Anamnese (Symptome, Krankheitsprogression, Psyche, Komplikationen)
- DRU nur bei spezieller Indikation (nicht routinemäßig). [219]

Hierbei stellt die regelmäßige PSA-Kontrolle zweifellos die wichtigste und sensitivste Methode in der Nachsorge von asymptomatischen Patienten nach kurativer Lokaltherapie dar, um frühzeitig eine Krankheitsprogression zu erkennen. Ein positives CT oder Knochenröntgen sind jedoch in der Regel nur bei einem PSA-Wert über 20ng/ml oder einer PSA-DT (PSA -doubling time) unter 6 Monaten zu erwarten. [218]

1.1 Biochemisches Rezidiv (BCR)

Als BCR wird definitionsgemäß der Wiederanstieg des nach kurativer Therapie abgefallenen PSA-Wertes bezeichnet. Je nach primärer Therapieform unterscheidet sich der PSA-Verlauf, weshalb auch verschiedene Definitionen des BCR vorliegen. Ein PSA-Anstieg erfolgt 6-48 Monate vor einem klinischen Progress mit Metastasennachweis und mindestens 9-12 Monate vor positiver Bildgebung, womit PSA der beste Marker für ein Karzinomrezidiv nach kurativer Primärtherapie des PCa ist. [218] [220]

Etwa die Hälfte aller BCR treten 2 Jahre nach der Lokalthherapie auf und 85-95% innerhalb von 5 Jahren. [219]

1.1.1 BCR nach RPE

Definitionsgemäß spricht man von einem PSA-Progress nach RPE bei einem PSA-Wert größer gleich 0,2ng/ml. Manche Autoren geben allerdings auch einen Wert von 0,4ng/ml als Grenze an. [218] In einer Metaanalyse von Boccon-Gibod et al. konnte nämlich gezeigt werden, dass ein Nadir von 0,2ng/ml mit einem nur 11%igen Risiko eines späteren Rezidivs assoziiert ist, während bei Nadirwerten von über 0,4ng/ml zu nahezu 100% mit einem späteren Progress gerechnet werden muss, zumeist in Form einer generalisierten Erkrankung. [221]

Folgende Faktoren gelten als RF für das Auftreten eines postoperativen BCR:

- initiales PSA über 15 ng/ml
- Stadium > pT2b
- Samenblaseninvasion
- Lymphknotenbefall
- Gleason- Score ≥ 8 . [218]

1.1.2 BCR nach Radiatio

Das biochemische Rezidiv nach Radiotherapie wird heute durch die Phoenix- Definition festgelegt, die dem klinischen Verlauf besser entsprechen soll, als die bisher gültigen ASTRO (American Society of Therapeutic Radiotherapy and Oncology) Kriterien. Als PSA-Rezidiv bezeichnet man hier den Anstieg des PSA-Wertes um 2ng/ml über den tiefsten nach Bestrahlung erreichten Wert. Diese Definition ist auch für Patienten mit begleitender Hormontherapie gültig. [222] [218] Hierbei gilt es zu beachten, dass es nach Radiotherapie innerhalb der ersten 18 Monaten vor Erreichen des individuellen PSA-

Nadirs (tiefster Wert) bei bis zu einem Drittel der Patienten zu einem passageren PSA-Anstieg um durchschnittlich 0,4ng/ml kommt („PSA-Bounce“).

Ausmaß und Zeitdauer bis zum Erreichen des Nadirs sind prognostisch für die weitere Tumorkontrolle. In einer großen Multicenter-Studie an 4839 Patienten nach externer Strahlentherapie betragen die 8 Jahresrate-biochemical no evidence of disease (bNED) nach Erreichen eines Nadir unter 0,5ng/ml bis zu 75% sowie des metastasenfrenen Überlebens 97%, bei einem Nadir über 2ng/ml allerdings nur mehr 17% bzw. 73%. Eine Zeitdauer von über 24 Monaten bis zum Erreichen des Nadirs war mit hoher Langzeit- bNED-Rate von 75% und niedriger Metastasenrate von unter 1% assoziiert. Die Erreichbarkeit eines niedrigen Wertes sowie das Erreichen des Nadirs zu einem späteren Zeitpunkt waren darüberhinaus positiv mit der Strahlendosis (Cut-off 72Gy) assoziiert. [223]

Nach Radiotherapie gelten im Wesentlichen die gleichen RF für ein BCR wie nach RPE. So werden nach RTX bei initialen PSA-Werten von 4ng/ml 5-Jahres-bNED-Raten von 70-90%, bei PSA von 4-10ng/ml 50-80%, bei PSA von 10-20ng/ml 30-60% und bei PSA von 20-50 ng/ml nur mehr 15-30% beschrieben. [224] Auch die bereits genannte Dosisabhängigkeit der PSA-Kontrolle nach Radiotherapie ist vielfach beschrieben. In einer multi-center Studie von 1325 ausschließlich extern bestrahlten Patienten mit T1/T2 Tumoren unterschiedlichen Risikoprofils betrug die 5-Jahre- bNED-Rate bei Strahlendosen unter 72 Gy 63 Gy und über 72 Gy 69%. Nach der Auftrennung in die Risikogruppen ergab sich je nach Bestrahlungsdosen (unter 72 Gy vs. 72 Gy) folgendes Bild: low-risk 75% vs. 79%, intermediate-risk 63% vs. 72% und high- risk 38% vs. 46%. [225]

1.1.3 Klinische Relevanz des BCR

Die klinische Relevanz des PSA Anstieges nach RPE ohne adjuvante Hormontherapie konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden.[226][227] Hier zeigten 15% aller 2000 Patienten ein BCR und von diesen entwickelten 34% durchschnittlich 8 Jahre nach Beginn des PSA-Anstieges klinisch nachweisbare Metastasen. Danach dauerte es im Schnitt weitere 5 Jahre bis zum Tod der betroffenen Patienten. Anhand dieser Ergebnisse konnten folgende Risikofaktoren für die Entwicklung von Fernmetastasen definiert werden:

- BCR innerhalb von 3 Jahren nach RPE
- Gleason Score ≥ 8
- PSA-DT < 3 Monate.

In einer anderen Arbeit Freedman et al. bestätigten, dass Patienten mit einem BCR nach 3 Jahren, einem Gleason Score unter 8 und einer PSA-DT von mehr als 15 Monaten eine 15-Jahresüberlebenschance von 100% haben und daher keiner Therapie bedürfen. [227]

Obwohl die PSA-DT noch immer schlecht definiert ist (Formel, Anzahl und Abstand der verwendeten PSA-Bestimmungen) herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass sie mit unterschiedlichen cut-off Werten (weniger/mehr als 3-12 Monate) einer der wichtigsten prognostischen Parameter für den weiteren Verlauf nach BCR darstellt. So wurde sie in einer Studie von Eisenberger et al. als der wichtigster Vorhersageparameter hinsichtlich des Auftretens und der Mortalität von Fernmetastasen bezeichnet. Eine kurze PSA-DT unter 3 Monate erhöht demnach deutlich die Rate an krebsspezifischer Mortalität bzw. die Wahrscheinlichkeit an Fernmetastasen zu sterben. [228] [229]

Klinisch relevant ist insbesondere auch die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv. Hierbei wurden anhand einer Studie von Patel et al. folgende Faktoren für die Differenzierung definiert:

- Zeitpunkt des Auftretens des BCR: unter bzw. über 2 Jahre postoperativ
- PSA-Velocity: unter bzw. über 75ng/ml/Jahr
- PSA-DT: unter 4-6 Monate bzw. über 12 Monate
- primäres Tumorstadium: unter bzw. über pT3a
- Gleason Score: unter bzw. über 7
- negativer bzw. positiver Resektionsrand.[230]

Die EAU hingegen gibt in ihren Guidelines eine 80%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lokalrezidivs bei einem BCR nach 3 Jahren, einer PSA-DT ≥ 11 Monaten und einem ursprünglichen Tumorstadium von \leq pT3a, N0 an. Umgekehrt beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine Systemerkrankung 80% bei einem BCR im 1. postoperativen Jahr, einer PSA-DT unter 4-6 Monaten und einem ursprünglichen Tumorstadium \geq pT3b bzw. pTX,N1 und einem Gleason-Score von 8-10. [231]

Eine derartige Korrelation zwischen PSA-Verlauf kann man auch nach Strahlentherapie beobachten. Hier findet man bei 75% der Patienten mit BCR innerhalb des ersten Jahres bereits klinisch fassbare Metastasen, hingegen nur bei 29% der Patienten mit BCR nach dem ersten Jahr. Liegt die PSA-DT nach Radiotherapie bei unter 8 Monaten lassen sich bei 54% Metastasen nachweisen, liegt sie bei über 8 Monaten nur in 7% der Fälle. [232]

1.1.4 Therapie des BCR

Die Therapie des BCR ist hinsichtlich Zeitpunkt und Art der Behandlung nach wie vor umstritten. Nach RPE stehen grundsätzlich folgenden Therapieoptionen zur Verfügung: Beobachtung, Bestrahlung, dauernde oder intermittierende Androgenblockade, Kombinationen von Antiandrogenen mit 5-a-Reduktashemmern sowie unter Umständen sogar frühe Chemotherapie. [231] Die wahre Herausforderung in der Therapie der BCR liegt in der Entscheidung, bei welchem Patienten wirklich nur ein Lokalrezidiv vorliegt.

Gemäß der Studienlage bei einem BCR nach dem ersten Jahr und einer PSA-DT von über 12 Monaten wird primär die Lokalthherapie in Form einer adjuvanten Radiatio mit Beginn bei PSA unter 1ng/ml und mit einer Gesamtdosis von 64-66Gy empfohlen.[233]

Je niedriger der Ausgangs-PSA zur Beginn der Salvage-Therapie ist,desto besser scheint gemäß neuerer Daten die Tumorkontrolle zu sein.

Zur Beherrschung eines okkulten Lokalrezidivs nach RPE ist die Raditio eine effiziente Methode welche in 10-50% einen dauerhaften biochemischen Response erwarten lässt. Obwohl bis zu 90% der Patienten nach Salvage-Raditotherapie einen initialen PSA-Abfall zeigen, bleibt dieser nur bei der Hälfte der Patienten langfristig erhalten. Weiters wird hierbei über 5-Jahres- bNED-Raten von 20-55%, bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren sogar bis 80% berichtet. [234][235] Die besten Ergebnisse der Radiatio können bei folgenden Patientenselektionen erreicht werden:PSA-DT > 10-12 Monate, PSA-Resziv über 2 Jahre nach der RPE und keine zusätzlichen negativen prognostischen Parameter wie Lymphknotenbefall, Samenblaseninvasion oder Gleason Score > 7.[218]

Tritt das BCR allerdings innerhalb des 1. postoperativen Jahres auf und beträgt die PSA-DT unter 3 Monate sollte aufgrund der hohen prostatakarzinomspezifischen Mortalität unverzüglich mit einer primären Hormontherapie oder eventuell sogar mit einer Chemotherapie begonnen werden. [218]

Nach primärer kurativer RTX kommen beim BCR folgende lokale Therapieoptionen in Frage: Salvage-Prostatektomie, High-Focused-Ultrasound (HiFU)-,Kryo-, und interstitielle Brachytherapie.[231][234][236]

Die Salvage –Prostatektomie findet allerdings trotz guter Ergebnisse wegen hoher Komorbidität (Inkontinenz, Rektumläsionen, Lokalrezidive) relativ wenig Anwendung.[237]

Eine Analyse der CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour) Datenbank, welche 2336 Patienten umfasst, zeigte, dass die Hormontherapie in unterschiedlicher Ausführung die häufigste Therapieform des BCR nach lokaler Therapie, vor allem aber nach primärer Radiotherapie, darstellt. So erhielten 92% aller initial bestrahlten Patienten einen Androgenentzug als sekundäre Therapiemodalität. Ohne salvage-Maßnahme betrug hier das Intervall zwischen BCR und klinischer Progression rund 3 Jahre. [238]

Der richtige Zeitpunkt (cut-off Wert) zum Beginn einer solchen Hormontherapie und der entsprechende Modus derselben bei Verdacht auf systemische Progression ist sowohl nach primärer RPE als auch nach primärer Radiatio umstritten. Nach aktueller Datenlage scheint aber vor allem eine PSA-DT unter 12 Monaten für den frühzeitigen Einsatz zu sprechen. Als Modus stehen die Antiandrogen-Monotherapie, LHRH-Analoga, bzw. maximale Androgenblockade in kontinuierlicher oder intermittierender Form, der alleinige oder kombinierte Einsatz von 5-a-Reduktasehemmern sowie neuerdings auch die Verwendung von LHRH-Antagonisten zur Verfügung, allerdings ist keine der Modalitäten in diesem Setting studienmäßig ausreichend erforscht. [234] Es gilt also im Einzelfall das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Modalitäten abzuwägen und auf das individuelle Risikoprofil des Patienten zu achten. [218]

1.2 Bildgebende Verfahren

Bei asymptomatischen Patienten mit PSA-Anstieg sind bildgebende Verfahren wie TRUS, MR oder CT im Einzelfall nur dann indiziert, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergeben könnte. Der Vorteil nuklearmedizinischer Methoden ist, dass sie als Suchtest großer Körpervolumina in einem einzelnen Durchgang ohne kumulative Strahlendosen abbilden können. Der Nachteil hingegen ist, dass die dargestellten Stoffwechselveränderungen nicht spezifisch für Prostatagewebe sind und somit eine sichere Differentialdiagnose zwischen Primum oder Resttumor bzw. Lokalrezidiv und Prostatitis alleine mit nuklearmedizinischen Methoden nicht gewährleistet werden kann. Die konventionelle Knochenszintigraphie und F18-Fluorid-PET stellen Knochenmetastasen indirekt über Aktivierung des Knochenstoffwechsels dar. [218] Die konventionelle Knochenszintigraphie hat sich hierbei als sensitiver für Knochenmetastasen wie die konventionelle Radiologie herausgestellt. [239] Im Gegensatz zum primären Staging, wo eine enge Korrelation zwischen dem PSA-Wert (cut-off Wert 10-20ng/ml) und Knochenmetastasen gut dokumentiert ist, sind die Daten für das Nachsorge Staging

nicht so eindeutig gesichert. Hierbei kann man sich anhand von Normogrammen behelfen, welche die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen anhand von unterschiedlichen Parametern abschätzen lassen. So ist die Wahrscheinlichkeit eines sekundären ossären Herdes bei einem PSA unter 5 und einer PSA-DT über 10 Monate gering. [240] Hierbei gilt zu erwähnen, dass Schmerzfreiheit das Vorhandensein von Knochenmetastasen zwar nicht ausschließt [234], aber die Durchführung einer Knochenszintigraphie bei einem asymptomatischen Patienten erst bei einer PSA-DT von 6 Monaten und einem PSA größer 20 sinnvoll erscheint. [241] Die höchste Sensitivität der nuklearmedizinischen Methoden wird für die Hybridbildgebung F18-Fluorid-PET/CT, gefolgt von F18-Fluorid-PET, der Tc-99m-KnochenSPECT und letztendlich dem konventionellen planaren Ganzkörper-Scan angegeben. [242]

Falls PET beim PCa angewendet wird, sollen Acetat-PET oder Cholin-PET eingesetzt werden, da mit diesen Tracern sowohl Lokalrezidive als auch Lymphknoten-, oder Knochenmetastasen dargestellt werden können. Der limitierende Faktor hierbei ist allerdings die Methodenauflösung, da die Sensitivität bei Tumoren mit einem Durchmesser kleiner 5mm rasch abnimmt. [218] Eine routinemäßige Anwendung des Acetat-, oder Cholin-PET bei BCR wird derzeit nicht empfohlen und sollte daher nur durchgeführt werden, wenn ein positives Ergebnis zu einer Veränderung des Vorgehens führt. [243]

Aus oben genannten Gründen können zum Beispiel Mikrometastasen auch bei negativem Ergebnis nicht ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu oben erwähnten cut-off Werten für Knochenscan kann beim gesicherten BCR für die F18-Cholin-PET kein sicherer PSA-Grenzwert angegeben werden. Es wurde über richtig positive Werte im zweistelligen Bereich auch bei PSA-Werten unter 1-2ng/ml berichtet,[244] dennoch erscheint der Einsatz generell erst ab Werten von über 1,5-2ng/ml sinnvoll. [245]

Der Einfluss einer Androgenblockade auf das Ergebnis der PET wird derzeit noch mit widersprüchlichen Ergebnissen diskutiert. Eine wirksame, PSA-senkende Androgenblockade scheint die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven PET zu senken, weshalb die Durchführung in diesem Setting nicht sinnvoll erscheint. Bei BCR unter Androgenblockade sieht man jedoch häufig richtig positive Ergebnisse trotz weiterführender Therapie. [218]

2. Prognosefaktoren des mPCa

Die Gruppe der metastasierten PCa (M1) ist sehr heterogen. Bis vor kurzem wurde beim mPCa zwischen zwei Risikogruppen unterschieden. Die Gruppe mit geringerem Risiko waren jene Patienten mit Lymphknotenmetastasen sowie mit knöchernen Metastasen des Beckens und des Achsenskeletts, welche ein durchschnittliches Überleben von 58 Monaten aufweisen, in die andere Gruppe entfielen Patienten mit Viszeralmetastasen und appendikulären Knochenmetastasen, welche ein durchschnittliches Überleben von nur 30 Monaten aufweisen. [246] Entsprechend einer neueren und präziseren Klassifikation soll die M1-Population entsprechend ihrer Prognosefaktoren in drei Risikogruppen unterteilt werden: [247]

Prognosefaktoren	Good		Intermediate		Poor
Knöcherne M. des Achsenskeletts und/ oder der Lymphknoten	X				
Appendikuläre Knochenmetastasen oder Viszeralmetastasen		X	X	X	X
Performance Status kleiner 1		X	X		
Performance Status größer gleich 1				X	X
Gleason Score kleiner 8		X			
Gleason Score größer gleich 8			X		
PSA kleiner 65				X	
PSA größer gleich 65					X
Mittleres	54		30		21

Überleben			
-----------	--	--	--

Tabelle II- 1: Prognosefaktoren für die heterogene M1 –Population [247]

3.Hormontherapie des mPCa

Therapie der Wahl ist eine primäre Androgendeprivationstherapie. [248]Es besteht kein eindeutiger Konsens ob man mit einem LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten beginnen soll, nur bei Patienten mit drohender Rückenmarkskompression sollte zwischen bilateraler Orchiektomie und LHRH-Antagonisten gewählt werden. [249]

Bei Beginn mit LHRH-Analoga besteht die Gefahr eines initialen Testosteron-Anstieges, der durch die gleichzeitige Gabe eines Anti-Androgens verhindert werden kann. [250] Dies ist insbesondere bei klinischer Symptomatik von Bedeutung oder wenn der Testosteronanstieg zu Komplikationen führen würde. Die Gabe des Antiandrogens sollte für 4 Wochen durchgeführt werden, wenn gleich es keine eindeutige Evidenz für diese Dauer gibt, da es keine geeignete Studien- Datenlage zu diesem Thema gibt. [249]

3.1 Kombinationstherapien

3.1.1 Komplette Androgenblockade (CAB)

Derzeit gibt es widersprüchliche Ergebnisse von mehreren Studien, welche CAB mit Monotherapie vergleichen. [250] So konnte die größte randomisierte klinisch kontrollierte Studie zu diesem Thema mit 1286 M1 Patienten keinen Unterschied zwischen operativer Kastration+ Flutamid im Vergleich zur Operation ohne Flutamid feststellen. [246]

Systematische Reviews konnten zeigen, dass CAB mit nicht-steroidalen-anti-Androgenen (NASSA) einen Überlebensvorteil von 5% gegenüber Monotherapie (operative Kastration oder LHRH Agonisten) bietet. [251] [252] Die EAU relativiert diese Ergebnisse allerdings aufgrund von methodischen Mängeln und meint, dass der potentielle Vorteil in der klinischen Praxis nicht zum Tragen kommt. Bezogen auf die Lebensqualität bieten NASSA und LHRH Analoga den besten Überlebensvorteil, allerdings steigen durch die CAB auch die Nebenwirkungen und Kosten im Vergleich zur Orchiektomie deutlich. [249]

3.1.2 Nich-steroidale-anti-Androgen (NSAA)-Monotherapie

3.1.2.1 Nilutamide (Anandron®, Nilandron®)

Es ist gegenwärtig keine vergleichende Studie für Nilutamide erhältlich. Nilutamide ist nicht als Monotherapie zugelassen. [249]

3.1.2.2 Flutamide (Eulexin®, Flutamin®, Cytomid®, Chimax®, Drogenil®)

Unabhängig von der Wirksamkeit war der größte vermeintliche Vorteil von Flutamid die Erhaltung der Sexualfunktion. Dieser Vorteil konnte in der EORTC 30892-Studie allerdings nicht bestätigt werden. Nur 20% der Patienten konnten ihre Sexualfunktion über 7 Jahren erhalten. [253] In der einzigen randomisierten klinisch kontrollierten Studie konnte kein Vorteil im Gesamtüberleben von Flutamid Monotherapie im Vergleich zur Monotherapie bei M1 Patienten mit einem PSA-Level unter 100 festgestellt werden. Bei höheren PSA-Werten war Flutamid der Kastration unterlegen. [254]

3.1.2.3 Bicalutamide (Casodex®, Cosudex®, Calutide®, Kalumid®)

Bicalutamide wurde in zwei großen prospektiven randomisierten klinischen kontrollierten Studien mit operativer Kastration verglichen, wobei 1435 Patienten eingeschlossen wurden. Die mittlere Überlebenszeit mit Bicalutamide betrug 63,5 Monate, jene mit Kastration betrug jedoch 69,9 Monate. Die Studien zeigten, dass bei M1 Patienten das OSS bei Kastration signifikant besser war, auch wenn der mittlere Überlebensvorteil nur 6 Wochen betrug. Bei M0 Patienten konnte kein Unterschied im OSS festgestellt werden. [255] [256]

Hohe-Dosen Bicalutamide Therapie können möglicherweise eine Alternative zur Kastration bei hoch-selektierten, gut-informierten M1 PCa Patienten mit niedrigem PSA-Level darstellen. Dennoch ist auch hier der mögliche Vorteil in der Lebensqualität im Vergleich zur Kastration noch nicht bewiesen. [257]

3.1.3 Unterbrochene vs. Kontinuierliche Androgendeprivationstherapie

Die Entwicklung eines androgenunabhängigen PCa ist noch nicht vollständig geklärt. Es hat sich gezeigt, dass eine kontinuierliche Androgenblockade nicht in der Lage ist, die gesamte Tumorzellpopulation zu eliminieren. Experimentelle Daten auf der Basis unterschiedlicher Modelle legen nahe, dass mit Beginn der Hormontherapie die androgenabhängige Differenzierung der PCa-Stammzellen abnimmt und androgenunabhängige PCa-Stammzellen verstärkt zu proliferieren beginnen.

Auf diese Weise soll ein Selektionsvorteil für die androgenunabhängigen PCa-Zellen entstehen. [219]

Auf der Basis dieser Theorie entstand die Idee einer Unterbrechung der Androgenblockade. Eine systematische Review der Literatur von Abrahamsson PA. zeigte, dass die Unterbrechung der Androgenblockade von den Patienten durchaus akzeptiert wird. Hierbei ist festzustellen, dass eine dauerhafte ADT als häufigen Nebeneffekt, signifikante Folgen für die Lebensqualität der Patienten mit sich bringt. Eine Unterbrechung der ADT hingegen ermöglicht eine hormonelle Regeneration zwischen den einzelnen Therapiezyklen, welche wiederum die Toleranz und Lebensqualität der Patienten erhöht. In diesem Review wurden Daten von 19 Phase- 2 Studien erhoben und verglichen, wobei die meisten Studien über eine Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere in Hinblick auf die Sexualfunktion, bei gleichwertigem Therapieergebnis in Bezug auf biochemische Progression, PFS und OS berichteten. [258]

In der Folge wurden unterschiedliche weiterführende Studien durchgeführt, welche eine kontinuierliche mit einer unterbrochenen Androgenblockade verglichen haben.

Die wichtigste Erkenntnis bezüglich des Überlebens war der Mangel eines signifikanten Unterschiedes im OSS. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass der Vorteil der Lebensqualität bei einer unterbrochenen Androgenblockade bestenfalls minimal ist. Manche Nebenwirkungen konnten allerdings durch die Unterbrechung der Therapie reduziert werden. [259] [260] [261]

Die Grenzwerte wann eine ADT unterbrochen oder wiedergestartet werden muss sind rein empirisch [258], dennoch können einige Richtlinien befolgt werden: [249]

- Da die unterbrochene ADT auf der Unterbrechung der Kastration basiert, sind nur Medikamente die zu einer Kastration führen für die unterbrochene ADT geeignet.
- Alle publizierten Erfahrungen basieren auf einer CAB. LHRH Antagonisten könnten möglicherweise eine brauchbare Alternative darstellen, aber die Ergebnisse von randomisierten klinisch kontrollierten Studien müssen noch abgewartet werden.
- Die ADT wird nur dann gestoppt, wenn der Patient keine klinische Progression zeigt
- Es müssen engmaschige Nachsorgen, mit klinischen Kontrollen alle 3-6 Monate durchgeführt werden. Desto weiter die Krankheit fortgeschritten ist, desto geringer sollten die Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen sein.
- Die ADT wird wiederaufgenommen wenn der Patient eine klinische Progression oder PSA Werte $>4-10\text{ng/ml}$ bei nicht-metastasiertem und $>10-20\text{ng/ml}$ bei mPCa aufweist.
- Die gleiche Behandlung wird nur für 3-6 Monate durchgeführt.
- Anschließende Zyklen basieren auf den gleichen Bedingungen, bis das erste Zeichen eines kastrationsrefraktären Status erkennbar ist.

-Die idealen Kandidaten für die Unterbrechung müssen noch gefunden werden, momentan scheint die Ansprechbarkeit auf den ersten Zyklus der unterbrochenen ADT, also der PSA-Response, der wichtigste Faktor zu sein. [262]

Zusammenfassend darf festgehalten werden, dass eine Unterbrechung der ADT vielen Patienten mit PCa in unterschiedlichsten Stadien nach einer standardisierten Einführungsperiode angeboten werden soll. Unterbrechung der ADT sollte die Therapie der Wahl für Patienten mit refraktärer Krankheit nach Radiotherapie sein, wenn eine Hormontherapie notwendig ist. Es könnte eine Therapieoption für das metastasierte PCa sein, wenngleich es weniger Nutzen als beim weniger weit fortgeschrittenen PCa gibt. [249]

3.1.4 Sofortige vs. verzögerte Hormontherapie

Es gibt keinen Zweifel über die Einführung einer Hormontherapie beim symptomatischen Patienten. Aufgrund des Mangels an randomisierten klinisch kontrollierten Studien gibt es allerdings noch keine gesicherten Erkenntnisse und EAU Guidelines über den optimalen Zeitpunkt der Einführung einer Hormontherapie beim asymptomatischen mPCa- Patienten. [249]

2. Das Hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPC)

Defintionsgemäß handelt es sich beim echten HRPC um ein PCa welches gegenüber allen hormonellen Maßnahmen resistent ist. Dies kann durch folgende Definition des HRPC objektiviert werden:Kastrations-Serum-Testosteron unter 50ng/dL oder 1,7nmol/l und zusätzlich eine der beiden folgenden Bedingungen:

- biochemische Progression: drei konsekutive PSA-Anstiege im Abstand von einer Woche, welche zu zwei 50% PSA-Anstiegen über dem Nadir führen, mit einem PSA über 2ng/ml oder

-radiologische Progression: das Auftreten von zwei oder mehreren Knochenläsionen im Knochenscan oder die Vergrößerung einer Weichteilläsion anhand von RECIST (Response Evaluation Criteria in solid tumours).[263] [264] [265]

3.1 Mittleres Überleben bei HRPC

PSA-Anstieg	Mittlere Überlebenszeit (Monate)
Asymptomatisch	
Keine Metastasen	24-27
Wenige Metastasen	16-18
Ausgedehnte Metastasierung	9-12
Symptomatisch	
Wenige Metastasen	14-16
Ausgedehnte Metastasierung	9-12

Tabelle II- 2: Mittleres Überleben bei HRPC in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung[219]

3.2 Beurteilung des Therapieansprechens beim HRPC

Viele Studien verwenden das PSA als Marker für das Therapieansprechen bei HRPC, obwohl es widersprüchliche Daten hierzu gibt. Es wird ein Absinken, eine Stabilisierung oder eine Verzögerung des weiteren Anstieges als Erfolg gewertet. [249]Übereinstimmend konnte jedoch in mehreren Studien festgehalten werden, dass einPSA-Abfall über 50% des Ausgangswertes unter der Therapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ist. [266] [267] Bei symptomatischen Patienten wird empfohlen, den Therapieerfolg anhand der Verbesserung der Symptome zu bewerten. [219]

3.3 Androgendeprivation beim HRPC

Um das HRPC festzustellen muss über Kontrolle des Serumtestosteronspiegels der Nachweis einer effektiven Androgenblockade erfolgen, wobei der Wert nach Orchiektomie oder LHRH-Therapie unter 3ng/ml liegen muss. 10% der Patienten erreichen trotz der LHRH-Therapie nicht dieses Kastrationsniveau, was von einem HRPC strikt getrennt werden muss. In diesem Fall muss das Präparat gewechselt oder eine Orchiektomie durchgeführt werden. [219]

Das Weglassen der ADT beim HRPC führt zur schnelleren Progression durch Proliferation von hormonabhängiger Karzinomzellklonen, welcher bisher erfolgreich supprimiert wurden. Daher ist die Aufrechterhaltung einer erfolgreichen ADT erscheint

daher notwendig. [219] Eindeutige übereinstimmende prospektive Studienergebnisse einer ADT beim HRPC liegen derzeit nicht vor. Laut EAU wiegt jedoch der potentielle Nutzen schwerer als die geringen Therapierisiken. [249]

3.4 Sekundäre Hormontherapie

Unter sekundärer Hormontherapie versteht man verschiedenen Änderungen der ADT, darunter:

- Eskalation der einfachen zur maximalen Androgenblockade (MAB)
- Anti-Androgen-Entzug
- Versuch einer ADT mit nachfolgendem Wechsel auf ein anderes Antiandrogen
- Verabreichung anderer Medikamente, welche die Wirkung adrenaler Androgene beeinflussen können
- die therapeutische Anwendung von Östrogenen. [219]

3.4.1 Klassische Hormontherapie-Optionen beim HRPC

Eine Vielzahl von second-, und third-line Therapien sind nach wie vor in Verwendung, obwohl nie ein Überlebensvorteil festgestellt werden konnte. [249]

3.4.1.1 Bicalutamide

Die Wirkung von Bicalutamide ist Dosis-abhängig, wobei höhere Dosen von Bicalutamide den PSA-Wert stärker senken. [268] Die gegenwärtig größte Kohorte bestand aus 52 Patienten mit HRPC welche mit 150mg Bicalutamide behandelt wurden. Es konnte ein eindeutiger palliativer Effekt festgestellt werden und 20% der Patienten zeigten einen PSA-Abfall (von mindestens 50%). [269]

3.4.1.2 Anti-Androgen-Entzug

Etwa ein Drittel aller Patienten, welche von einer maximalen Androgenblockade profitierten, sprechen auf einen Anti-Androgen-Entzug auf, was sich durch einen PSA-Abfall von 50% über durchschnittlich 4 Monate äußert. [249]

3.4.1.3 Östrogene

Das PCa exprimiert üblicherweise Östrogenrezeptoren, welche nach Androgen- Ablation im Tiermodell überexprimiert werden. Diethylstilboestrol (DES) zeigte einen positiven Effekt bei 24% bis 80% aller Patienten, mit geschätzten 2 Jahresüberleben von 63%. Allerdings erlitten sogar bei niedriger DES-Dosis 31% eine tiefe Venenthrombose und 7% einen Schlaganfall. [270] [271]

3.4.2 Neue Hormon-Medikamente des endokrinen Signaltransduktionsweges

In den letzten drei Jahren ergaben sich aus frühen Phase 1 und 2 Studien von Patienten mit HRPC neue Therapieansätze für die Behandlung. Die meisten wurden nach Docetaxel durchgeführt, aber Abiraterone Acetat (Zytiga®) und Enzalutamide (Xtandi®) wurden vor der Chemotherapie eingesetzt. Die initialen Ergebnisse des Vergleichs Abiraterone Acetat vs. Placebo (jeweils mit Prednison kombiniert) wurden kürzlich von der großen Phase 3 Studie COU-AA-302 mit 1088 HRPC Patienten publiziert. [272] Nach einem Follow-up von 22 Monaten ergab sich in einer Zwischenanalyse ein signifikanter Unterschied im radiologischen progression-free-survival (16,5 Monate vs. 8,3 Monate zugunsten Abiraterone Acetat). Auch bezüglich des OS ließ sich ein Trend erkennen (Durchschnitt nicht erreicht vs. 27,2 Monate), welcher allerdings nicht statistisch signifikant war. Darüberhinaus verliefen alle Subgruppen-Analysen und Analysen der zweiten Endpunkte zugunsten Abirateron Acetat. [273] [274][275][276]

Die ersten Ergebnisse der Phase 3 der Enzalutamide Studie (PREVAIL) wurde kürzlich als ASCO-GU 2014 präsentiert. In einem ähnlichen Setting konnte Enzalutamide auch eine signifikante Verbesserung der radiologischen progressionsfreien Zeit, sowie eine statistische Verbesserung im OS aufweisen. Diese Ergebnisse wurden allerdings noch nicht publiziert und es gilt die Endergebnisse abzuwarten.

3.5 Chemotherapie

Indikation für den Einsatz der Chemotherapie ergibt sich beim progredienten HRPC nach weitgehendem Ausschöpfen aller hormonellen Möglichkeiten und ausgedehnter Metastasierung, wobei es keine eindeutigen Kriterien für den bestmöglichen Zeitpunkt zum Beginn der Chemotherapie gibt. [219]

Die Wirksamkeit der Chemotherapie wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen, wobei ein Überlebensvorteil von 2 Monaten von Docetaxel (Taxotere®) gegenüber Mitoxantron (Novantron®) (TAX 327) und von Docetaxel plus Estramustin (Estracyt®) gegenüber Mitoxantron (SWOG) ergab. [277] [278]

Aufgrund dieser Datenlage gilt die Behandlung mit Docetaxel gegenwärtig als primäre Standardtherapie des fortgeschrittenen HRPC, und Mitoxantron als Second-Line-Therapie. Bislang hat sich keine Chemotherapie als nachweislich wirksamer beim HRPC erwiesen.

4. Palliative Therapie der Knochenmetastasen

4.1 Häufige Komplikationen durch Knochenmetastasen

Übliche Komplikationen durch Knochenmetastasen beinhalten Knochenschmerzen, Wirbelbrüche-, oder Deformitäten, pathologische Frakturen sowie Rückenmarkskompression. [249] Ein wirksames Mittel bei schmerzhaften Wirbelsäulenfrakturen unterschiedlicher Ursache ist die Zementation, welche sowohl den Schmerz als auch die Lebensqualität erheblich verbessert. [279] Es ist wichtig standardisierte palliative Operationen anzubieten, welche eine wirksame Behandlung osteoblastischer Metastasen darstellen. [280] Die drohende Rückenmarkskompression stellt einen schweren Notfall dar. Sie muss früh erkannt werden und die Patienten sollten hinsichtlich Warnsymptomen geschult werden. Bei Verdacht müssen umgehend hochdosierte Glukokortikoide verabreicht und ein MR durchgeführt werden. [249] Eine systematische Neurotherapie-Konsultation muss eingeholt werden um die potentiellen operativen Möglichkeiten zu besprechen, welche dann von externer Strahlentherapie ergänzt werden sollen. [281] Ansonsten ist die externe Strahlentherapie, mit oder ohne systemischer Therapie, die Methode der Wahl. [249]

4.2 Schmerzhaftes Knochenmetastasen

4.2.1 Strahlentherapie und Radiopharmazie

Die meisten Patienten mit HRPC leiden unter schmerzvollen Knochenmetastasen. Externe Strahlentherapie hat sich hier als sehr effektiv erwiesen, sogar als Einzelfraktion. [282] [283] Die zwei Radioisotope Strontium-89 and Samarium-153 können Knochenschmerzen bei 70% aller Patienten teilweise oder vollständig verringern, müssen allerdings zu einem frühen Zeitpunkt gegeben werden, wenn der Schmerz noch beeinflussbar ist. Die frühe Anwendung kann allerdings zu einer erhöhten Rate an Myelosuppression führen, wodurch eine zyklische Chemotherapie erschwert werden könnte. [284] Eine kürzliche Phase 1 Studie hat allerdings behandelbare hämatologische Toxizität bei wiederholter Anwendung von Docetaxel und Samarium-153 ergeben. [249]

Das einzige Knochen-spezifische Medikament, das zu einem Überlebensvorteil führt ist Alpharadin, ein Radium 223 α -Emitter. In einer großen Phase-3-Studie (ALSYMPCA) [285], wurden 921 Patienten mit symptomatischen HRPC eingeschlossen, welche für Docetaxel Therapie ungeeignet waren. Diese wurden in Gruppen mit sechs-Injektionen 50

kBq/kg Alphasar vs. Placebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt OS wurde von Alphasar mit 3,6 Monaten signifikant verbessert. Darüberhinaus wies sie eine längere Zeit bis zum ersten ossären-Event und eine verbesserte Lebensqualität auf. Die damit verbundene Toxizität war minimal, insbesondere die hämatologische, und unterschied sich nicht wesentlich vom Placebo-Arm der Studie. [285]

4.2.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate werden beim HRPc eingesetzt um Osteoklasten-mediierte Knochenresorption und die Zahl Osteoklasten-Vorläufer zu verringern und haben sich als hocheffektiv in der Behandlung von Knochenschmerzen erwiesen. In der gegenwärtig größten Phase-3-Studie wurden 643 Patienten mit HRPc und Knochenmetastasen randomisiert und erhielten entweder 4 oder 8 mg Zoledronsäure alle drei Wochen für 15 Monate oder Placebo. [286] Nach 15 und 24 Monate des Follow-up hatte die Gruppe mit Zoledronsäure weniger ossäre-Events (33% vs 44%) und weniger pathologische Frakturen (13,1% vs 22,1%) als der Placebo-Arm der Studie. Darüberhinaus war die Zeit bis zum ersten ossären Event bei Zoledronsäure länger und die Lebensqualität besser. Aufgrund von Toxizität wurde die 8mg Gruppe im Verlauf der Studie allerdings auf 4 mg reduziert.

Derzeit können Bisphosphonate Patienten mit HRPc und Skelettmetastasen angeboten werden um ossäre-Komplikationen zu vermeiden, auch wenn das optimale Dosierungsintervall noch nicht eindeutig ist. Gegenwärtig liegt es bei 3 Wochen oder weniger. [249] Komplikationen im Kieferknochen (Bisphosphonat assoziierte Knochennekrose) müssen jedoch bedacht werden. Der Entstehungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, aber man weiß, dass auf Grund des gewünschten Mechanismus der Bisphosphonate, die knochenabbauenden Zellen gehemmt werden, was gleichzeitig einen negativen Einfluss auf die knochenbildenden Zellen hat. Damit kommt der Knochenstoffwechsel zum Erliegen und entsteht eine so genannte Osteonekrose. [286]

4.2.3 RANK-Ligand Inhibitoren (Denosumab®)

Denosumab ist ein vollständiger humaner monoklonaler Antikörper, der direkt gegen RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) gerichtet ist, einem zentralen Mediator der Osteoklasten Formation, ihrer Funktion und ihres Überlebens. Bei M0 Patienten mit HRPc hat Denosumab zu einer Verlängerung des Metastasen-freien-Überlebens um durchschnittlich 4,2 Monate geführt, was sich allerdings nicht in einem Unterschied im Überleben niederschlug. Die praktische Bedeutung dieser Erkenntnisse muss erst geklärt werden. [287]

Die Effizienz und Sicherheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure wurde in einer Phase-3-Studie bei Patienten mit metastasiertem HRPc getestet. Denosumab war der Zoledronsäure in Hinblick auf Verhinderung von ossären- Events überlegen, was sich in der Zeit bis zum ersten Event (20,7 vs 17,1 Monate) niederschlug. Sowohl die Harn NTX als auch die ossäre alkalische Phosphatase wurden von Denosumab stärker unterdrückt als mit Zoledronsäure. Diese positiven Ergebnisse waren allerdings nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert. [231]

III. Kapitel: Inflammatory markers as prognostic factors in metastatic prostate cancer patients:

A retrospective clinical analysis

1. Einführung

Neue Studien legen nahe, dass Entzündungsprozesse einen bedeutenden Einfluss auf unterschiedliche Tumorentitäten ausüben. So beeinflussen sie nicht nur die Tumorentstehung als solches, sondern sind auch maßgeblich am weiteren Verlauf, der Progression, dem Metastasierungspotential sowie der Prognose beteiligt. [127] [288] [289] [290]

Diese Entzündungsprozesse finden im microenvironment des Tumors statt und können anhand von unterschiedlichen inflammatorischen Parametern im Vollblut detektiert werden. So hat die Inflammation Anteil an unterschiedlichen molekularen Prozessen, wie der Tumorzellproliferation, Verlängerung der Tumorzellüberlebenszeit, Neoangiogenese und der Unterstützung der Metastasierung. [291]

Für einige Tumorentitäten konnte in jüngsten Studien bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen inflammatorischen Parametern, als Ausdruck dieser Entzündungsprozesse, und der Prognose nachgewiesen werden, beispielsweise für das Nierenzellkarzinom [292][293] [294], das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes [295][296] [297] [298][299], das Kolorektale Karzinom [300], das Magenkarzinom [301], das Ösophaguskarzinom [302], das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom [303], das Brustkarzinom [304] und das maligne Mesotheliom [305], um nur einige zu nennen.

Rezente Daten konnten zeigen, dass hierbei vor allem folgende Laborparameter eine Rolle spielen:

- Plasma Fibrinogen Level
- C-Reaktives Protein (CRP)
- Neutrophilenzahl, der Quotient aus Neutrophilen/ Lymphozyten [306] sowie insbesondere auch die derived Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (dNLR) [307]
- Thrombozytenzahl
- Albumin [308]
- Leukozytenzahl
- Hämoglobin (Hb)
- Laktatdehydrogenase (LDH) und
- Alkalische Phosphatase (AP).

Sind bereits für Patienten mit lokalisiertem primären PCa nur wenige signifikant nachgewiesene Prognosefaktoren -wie PSA- Wert und PCA3-score -vorhanden, gibt es gerade für die heterogene Gruppe der metastasierten Patienten keine zuverlässigen Parameter, die zur Beurteilung des Verlaufs und der Prognose herangezogen werden können.

Aus diesem Grund untersuchten wir die oben genannten inflammatorischen Parameter als mögliche Prädiktoren für das OS von Patienten mit mPCa.

Im Folgenden seien die genannten Parameter und die neuesten Erkenntnisse in Bezug auf das PCa näher dargestellt.

1.1 Fibrinogen

Bekannt und häufige vaskuläre Begleiterscheinungen maligner Tumore, wie thromboembolische Ereignisse, Hämorrhagien und die disseminierte intravasale Gerinnung finden ihren Ausdruck in einer erhöhten Fibrinogen-, und Thrombozyten Turnover- Rate, darüberhinaus spielt Fibrinogen auch nachweislich eine bedeutende Rolle bei der Tumorzellinvasion und dem Metastasierungspotential. [309] [310]

Es gibt zahlreiche Studien die über einen Anstieg der Fibrinogenspaltprodukte bei unterschiedlichen Malignomen, wie dem Bronchialkarzinom und dem Osteosarkom, berichten. [311] [312] Darüberhinaus scheint Fibrinogen auch bei urologischen Tumoren eine Rolle zu spielen, unter anderem wurde hier die Rolle von Urinfibrinogenspaltprodukten als Screeningtest und Verlaufparameter beim Urothelkarzinom von Martinez-Pineiro et al diskutiert. [313]

Insbesondere im Hinblick auf das PCa konnte ein interessanter Zusammenhang festgestellt werden. Waren die Fibrinogenspaltprodukte bereits im lokalisierten Stadium des PCa mit durchschnittlich 8,1ug/ml gegenüber dem Mittelwert einer Kontrollgruppe ohne Malignom mit 2,8 ug/ml deutlich erhöht, so konnten die höchsten Werte von durchschnittlich 18,2ug/ml bei Patienten mit mPCa gefunden werden. [309] In einer neueren retrospektiven Studie wurde die prognostische Bedeutung von erhöhtem Plasma Fibrinogen auf CSS, OS und krankheitsfreies Überleben untersucht. Der cut-off Wert für Fibrinogen in diesen Studien lag bei 530mg/dl.[310] Hierbei konnte sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma Fibrinogen Spiegel und geringeren CSS und OS nachgewiesen werden, das krankheitsfreie Überleben blieb hiervon jedoch unbeeinflusst. [310]

1.2 CRP

CRP, ein Akutphaseprotein das in der Leber produziert wird, ist ein sensitiver Marker für systemische Entzündungsprozesse, dessen prognostische Bedeutung in Hinblick auf Tumorprogression für unterschiedlichste solide Tumore als gesichert angenommen werden darf. [314] Auch beim PCa ist in einer neuenretrospektive Studien bei bestrahlten Patienten mit mPCa ein erhöhtes CRP (cut-off Wert von 8,6mg/l) mit einem verkürztem OS, CSS und krankheitsfreien Überleben assoziiert. Dieser Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und schlechter Prognose ist zudem unabhängig gegenüber bekannten Prognosefaktoren wie PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason- Score gewesen. [315]

Diese Ergebnisse können durch eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse größerer Studien bestätigt werden. Auch hier wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und verkürztem Überleben sowohl für OS und krankheitsfreiem Überleben insbesondere aber für CSS nachgewiesen. [316]

1.3 Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (NLR)

Das Verhältnis von Neutrophilen und Lymphozyten kombiniert die Zellzahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten und stellt einen der praktikabelsten Indikatoren für den Entzündungsstatus bei Patienten mit Krebserkrankung dar. Von Vorteil ist hierbei insbesondere die einfache Durchführbarkeit in der klinischen Routine, denn es handelt es sich um einen leicht zu erhebenden, kostengünstigen und reproduzierbaren Parameter.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die NLR bei unterschiedlichsten Tumorentitäten, wie beispielsweise dem Nierenzellkarzinom und dem Kolorektalen Karzinom, mit dem klinischen Outcome assoziiert ist. [300][317]

Anhand einer europäischen Kohorte von 415 Patienten, die einer Bestrahlung unterzogen wurden, konnte die Bedeutung der NLR in Bezug auf das PCa nachgewiesen werden. Basierend auf bereits publizierten Studien wurde ein cut-off-Wert von 5 angenommen. Ein höherer Wert war nachweislich mit einem geringeren PFS und OS, sowie einer kürzeren Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen assoziiert. [318]

1.4 derived Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (dNLR)

Während für die NLR ein Differentialblutbild benötigt wird, stellt die dNLR einen Score dar, der nur aus der Zahl der Leukozyten und der Zahl der neutrophilen Granulozyten

basiert. Viele Chemotherapie-Studien generierten ihre hämatologischen Daten ausschließlich aus Leukozyten und neutrophilen Granulozyten, wodurch sich die dNLR als weiterer entzündungsbasierter Parameter von ähnlicher prognostischer Bedeutung etabliert hat. [319]

1.5 Thrombozytenzahl

Thrombozyten entstehen als Fragmente von Megakaryozyten im Knochenmark, ein Vorgang der durch unterschiedlichste Faktoren wie Medikamente, Krankheiten aber auch Krebserkrankungen reguliert wird. Sie sind essentiell für die Hämostase, vaskuläre Integrität, Angiogenese, das angeborene Immunsystem, Wundheilung und die Tumorbilogie.

Der Primärtumor selbst wiederum produziert eine Reihe von Nebenprodukten wie Prostaglandin E2 (PGE2) und IL6, welche die Angiogenese stimulieren und in die Blutzirkulation eingeschleust werden. Thrombozyten können diese zirkulierenden Nebenprodukte erkennen und darauf reagieren, indem sie die Gerinnungskaskade einleiten. Somit kann eine Tumorerkrankung die normale Thrombozytenfunktion auf molekularer, zellulärer und biologischer Ebene signifikant verändern. Darüberhinaus wird die Hämostase auch noch durch die im Rahmen der Tumorzellinvasion exponierte Matrix und zirkulierende Tumorzellen, welche direkt mit den Thrombozyten interagieren wesentlich beansprucht. So weist die normale Thrombozytenfunktion in der Gegenwart von Karzinomen die Tendenz auf, thromboembolische Ereignisse zu initiieren, was wiederum die Tumorprogression entscheidend begünstigt. [320]

Neue Studien konnten auch einen prognostischen Zusammenhang zwischen der Thrombozyten-zu-Lymphozyten Ratio und dem Überleben bei bestrahlten PCa-Patienten nachweisen. Hierfür wurde ein cut-off Wert von 190 angenommen. Eine Thrombozyten-Lymphozyten-Ration ≥ 190 war signifikant mit einem kürzeren metastasen-freien Überleben, CSS und OSS verbunden. [321]

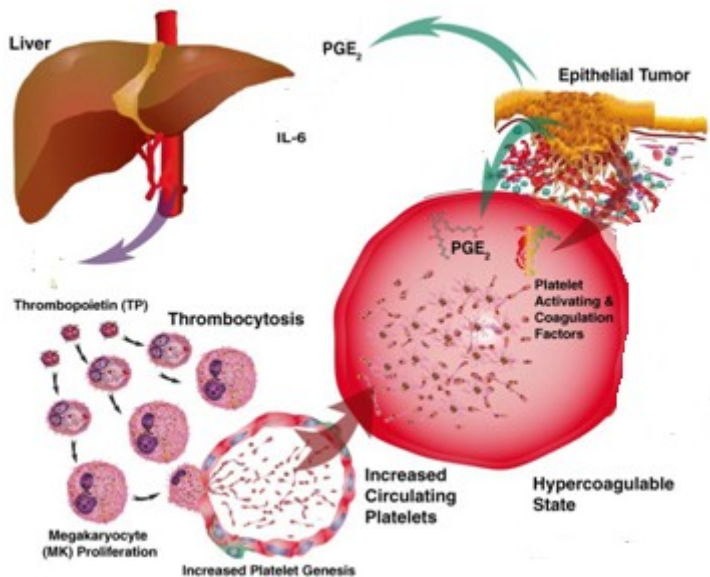


Abbildung III- 1:Hyperkoagulabilität im Rahmen von Tumorerkrankungen

Der Tumor produziert IL6, was die Thrombopoietin- Produktion der Leber stimuliert, wodurch die Thrombozytenbildung angeregt wird. Die Kombination aus erhöhter Thrombozytenzahl und prothrombotischen Faktoren, führt zu einer erhöhten Thromboseneigung („Trousseau-Syndrom“).[320]

Neben dem Bronchialkarzinom scheinen diese thromboembolischen Mechanismen insbesondere bei Adenokarzinomen wie dem Pankreas-, und Magenkarzinom, aber auch dem PCa eine Rolle zu spielen, wobei laut entsprechender Daten rund 7,1% der Patienten betroffen sind. [322]

Diese abnormen Gerinnungsvorgänge werden zunehmend als Vorbereitung für Infiltration und Metastasierung aufgefasst und scheinen eine pathophysiologisch wichtige Parallelerscheinung darzustellen und somit prognostisch von Bedeutung zu sein. [323]

1.6 Albumin

Die prognostische Bedeutung von Albumin wurde bereits für das Magenkarzinom und das Lungenkarzinom beschrieben. So sind höhere Albumin-Werte hier mit einem besseren Überleben assoziiert, während ein Serums Album-Spiegel unter 3,5 g/l mit einer schlechteren Prognose zusammenhängt.

Gegenwärtig wird angenommen, dass niedrige Albumin-Werte ein spätes Phänomen im Rahmen der Tumorprogression darstellen, welche mit einer inflammatorischen Antwort und der Freisetzung von IL-6, Zytokinen und anderen Faktoren vergesellschaftet sind. [324]

Im Bezug auf das PCa scheint vor allem die Tatsache interessant, dass niedriges Serum Albumin- Spiegel, gemeinsam mit Komorbiditäten und immunologischen Charakteristika des Patienten, das biochemische Rezidiv nach einer RP begünstigen. Diese Erkenntnisse und Ergebnisse künftiger Studien könnten somit die Therapieentscheidung in Zukunft entscheidend mitbeeinflussen. [325]

1.7 Leukozytenzahl

Leukozyten als Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündung sind übliche histopathologische Phänomene bei Patienten mit BPH und PCa. So konnte man eine neutrophile oder lymphozytäre Infiltration der Prostata bei etwa 90% der Patienten mit TURP nachweisen. Die genaue Rolle der Leukozyten im Prozess der Tumorentstehung und Progression konnte allerdings bislang noch nicht hinreichend geklärt werden, so ist es nach wie vor unklar, ob sie die abnorme Zellproliferation verhindern sollen oder begünstigend wirken. [326]

1.8 Hämoglobin (Hb)

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eines PCa stellt Anämie ein häufiges Problem und eine therapeutische Herausforderung mit deutlich erhöhter Morbidität dar. Auch die eingeschränkter Lebensqualität durch Symptome wie Abgeschlagenheit, Dyspnoe und Tachykardie werden von den Patienten oftmals als sehr belastend empfunden.

Die Ursachen der Anämiesind multifaktoriell, darunter die ADT, verminderte Nahrungsaufnahme, Knochenmetastasen (leukoerythroblastische Anämie), Hämaturie, Therapie-bedingte Toxizität und der chronische systemische Entzündungsprozess. [327]

Obwohl die Anämie ein häufiges Phänomen dieses Krankheitsbildes ist, gibt es nur eine begrenzte Datenlage bezüglich ihrer Inzidenz. Bei einem Patientenkollektiv, welches einer bilateralen Orchiektomie unterzogen wurden, fand man eine milde Anämie mit einem Hb Wert 1g/dl unter der Norm in 78% der Fälle, während 29% einen Abfall von 2g/dl und mehr aufwiesen. [328]

Prognostisch von Bedeutung ist der Abfall des Hb-Wertes vor allem bei Patienten mit mPCa, die aufgrund neu aufgetretener Metastasen eine ADP erhalten. Hier hat sich gezeigt, dass ein Abfall in den ersten drei Behandlungsmonaten mit schlechterem OSS und PFS assoziiert ist. [329]

Unsere eigenen Ergebnisse, den Hb- Wert betreffend, seien in Tabelle III- 10näher dargestellt.

1.9 Laktatdehydrogenase (LDH)

Vor allem für Patienten mit CRPC gibt es wenige prognostische Parameter, die Rückschlüsse auf das Überleben zulassen. Umso interessanter scheint hier eine rezente Studie (COU-AA-301), welche den Zusammenhang zwischen zirkulierenden Tumorzellen und LDH Level mit dem Überleben anhand von 711 Patienten untersuchte. Das 2-Jahresüberleben bei Patienten mit niedrigem Risiko, definiert als kleiner 5 Tumorzellen/7,5ml Blut betrug hier 46%, bei Patienten mit hohem Risiko, definiert als mehr als 5 Tumorzellen/7,5ml Blut und LDH über 250U/l betrug es lediglich 2%. [330]

1.10 Alkalische Phosphatase (AP)

Bei der AP handelt es sich um ein Zellmembran-gebundenes-Glykoprotein, welches in allen Zellen vorkommt. Es werden verschiedene Unterformen unterschieden, wobei 90% des Gesamt-AP im Serum des Erwachsenen auf Leber-und Knochen-AP entfallen. [331] Beim PCa wird die AP vor allem in der Risikoabschätzung von ossären Metastasen eine wichtige Rolle und scheint dem PSA-Wert nicht unterlegen zu sein. Den Empfehlungen zufolge sollte eine Knochenszintigraphie bei Patienten mit neu-diagnostiziertem, unbehandeltem PCa zumindest bei Patienten mit Knochenschmerzen oder einem AP Wert über 90 U/L durchgeführt werden. [332]

2. Material und Methoden

2.1 Die Patienten

Eine institutionelle Datenbank von Patienten mit mPCa, welche an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz, in den Jahren 2003-2013 behandelt wurden, wurde erstellt.

Voraussetzung für den Einschluss in die vorliegende Studie war der histologisch gesicherte Nachweis eines PCa, der radiologisch gesicherte Nachweis von sekundären Absiedelungen, sowie der Ausschluss eines zweiten Malignomes.

Durch die oben erwähnten Einschlusskriterien konnte ein single-center Kohorte von 225 Patienten mit metastasiertem Prostata-Ca erstellt werden.

Die klinischen Charakteristika wie PSA zum Zeitpunkt der Diagnose, Stadium (TNM stage), histologisches Grading und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose wurden aus den Krankengeschichten erhoben. Tumor- und Lymphgefäß-status wurden durch die Magnetresonanztomographie des Beckens bestätigt. Die Abklärung der Metastasen erfolgte durch verschiedene radiologische Methoden wie MRT, CT und PET (isotope bone scan).

Die PCa Patienten wurden in eine low-, intermediate- and high-risk group basierend auf den pre-treatment PSA level, Gleason score und dem American Joint Commission on Cancer T-stage nach den National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines stratifiziert. [333]

Die Patienten erhielten eine risikoadaptierte und dem ECOG-Performance Status entsprechende Therapie des primär Tumors, welche die primäre lokale Strahlentherapie, die radikale Prostatektomie, die radikale Operation kombiniert mit der lokalen Strahlentherapie, sowie die Option auf watchful waiting bei schlechtem Performance-Status.

Die Metastasenlokalisationen wurden bei all unseren Patienten aufgrund einer primär palliativen Indikation, der Schmerzreduktion sowie Frakturprophylaxe, mittels Radiatio behandelt.

Hierbei handelte es sich perkutane Radiotherapie der betroffenen Regionen, welche mit einem von fünf Linearbeschleunigerder Firma Varian Medical Systems und einer durchschnittlichen Dosis von 30 Gray vollzogen wurde. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgte auf der Basis einer computertomographischen Aufnahme, welche die Grundlage für die Berechnung der jeweiligen Strahlendosis und des

entsprechenden Bestrahlungsfeldes lieferte. So wird die Abgrenzung des Zielvolumens von umgebenden Risikostrukturen ermöglicht.

Die Follow-up Untersuchungen wurden in regelmäßigen Abständen an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie durchgeführt.

Diese Studien entspricht den Richtlinien der Helsinki Deklaration und wurde durch eine Ethik Kommissionsvotum (26-302 ex 13/14) befürwortet.

2.2 Die Statistik

Endpunkt der Studie ist das Overall Survival (OS), welches vom Zeitpunkt der Metastasendiagnose bis zum Tod des Patienten definiert wurde.

Metastasierung wurde als radiologischer Nachweis von spezifischen Organ oder Knochenläsionen definiert. Um festzustellen, welche inflammatorischen Parameter einen Einfluss auf das OS haben, wurde eine zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt (nichtparametrisch). Um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Klinisch-Pathologischen Risikofaktoren und den prognostizierten inflammatorischen Parametern zu studieren, werden nicht-parametrische Tests durchgeführt. (Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney U test, Spearman correlation).

Die idealen Cut-Off Werte für die inflammatorischen Parameter wurden mittels receiver operating charakteristik gesucht.

Der klinische Endpunkt wurde mittel Kaplan Meier Analyse und dem log.rank test berechnet.

Das Cox proportional regression Modell wurde verwendet, um den Einfluss der inflammatorischen Parameter auf das OS zu evaluieren, außerdem wurden mit dieser statistischen Methode die hazard ratio (HR) und die 95%-Konfidenz Intervalle (KI) berechnet. Das multivariate Cox Modell wurde zum Ausschluss von Confoundern und deren Einfluss auf die Parameter verwendet. Alle Statistischen Analysen wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States of America (USA) durchgeführt. Ein zweiseitige $p < 0.05$ (α -Fehler) wurde als statistisch signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten Charakteristika

225 männlichen Patienten wurden in diese Auswertung eingeschlossen. Das mediane Alter der Kohorte beträgt 71 Jahre zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose (Mittelwert $70,63 \pm 8,66$ Jahre). Das Primum des Neo-prostatae wurde in 41 Patienten (18%) mittels radikaler Prostatektomie, in 34 Patienten (15%) mittels Radiatio, in 16 Patienten (7%) mittels Kombination aus Operation und Radiatio behandelt und 134 Patienten (60%) wurden mittels watchful waiting Strategie observiert. Die Metastasen wurden in allen Fällen bestrahlt. Das mediane Follow-Up beträgt 11 Monate (Mittelwert $17,11 \pm 19,5$ Mo).

<u>Patienten und Behandlungen Charakteristik</u>	
n	225
Alter bei Metastasierung	70,63 ± 8,66 Jahre
PSA bei Metastasierung	
<10 ng/dl	26
10 bis 20 ng/dl	24
>20 ng/dl	74
keine Daten	101
Tumor-Stage	
T1/T2	13
T3/T4	45
keine Daten	167
Gleason-score	
<7	92
≥7	133
keine Daten	0
Risk-Group	
low	102
intermediate	21
high	16
keine Daten	86
Hormontherapie	
ja	158
nein	67
keine Daten	0
Chemotherapie	
ja	52
nein	173
keine Daten	0

Tabelle III- 1: Patienten Charakteristika
Auflistung aller Patienten und Therapiespezifika

3.2 Primäre Korrelation nach Spearman

Die Fragestellung der Arbeit ist es, jene inflammatorische Parameter zu finden, die mit einer ungünstigen Prognose des metastasierten PCa vergesellschaftet sind. Es wurden initial 11 verschiedene pre-treatment inflammatorische Parameter erhoben: CRP, Fibrinogen, Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Hämoglobin, Lymphozytenzahl, Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio, Albumin, LDH, Thrombozytenzahl und alkalische Phosphatase. Um festzustellen welcher dieser Parameter wirklich einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wurden alle Parameter mit dem OS mittel nichtparametrischer Spearman-Korrelation korreliert, wie in der folgenden **Tabelle III- 2** dargestellt.

		Korrelationen											
		FollowUpmon	CRP	Fib	Leuk	Neutro	Lymph	NLRatio	Haem	Alb	LDH	Thromb	ALP
FollowUpmon	Korrelationskoeffizient	1,000	-,081	-,079	,021	,044	,104	-,066	,187**	,029	-,292**	-,101	-,219**
	Sig. (2-seitig)	.	,252	,265	,770	,539	,140	,354	,008	,687	,000	,156	,003
	N	201	201	201	201	201	201	201	201	201	201	200	185

Die Korrelation nach Spearman weist, wie in **Tabelle III- 2** ersichtlich, Hämoglobin, LDH und Alkalische Phosphatase als signifikante inflammatorische Parameter aus ($p < 0.05$). Um

Tabelle III- 2: Korrelation der infl. Parameter

Hb, LDH und ALP zeigen einen signifikanten Zusammenhang

diese Signifikanz zu bestätigen, sind in weiterer Folge Regressionmodelle (multivariate Cox-Regression) notwendig. Das 2-seitige ρ ist im Falle von Hb $\rho = 0.187$ (je Höher der Hb desto länger leben die Patienten) und im Falle von LDH $\rho = -0.292$ und ALP $\rho = -0.219$ (je Höher LDH und ALP sind desto früher versterben die Patienten).

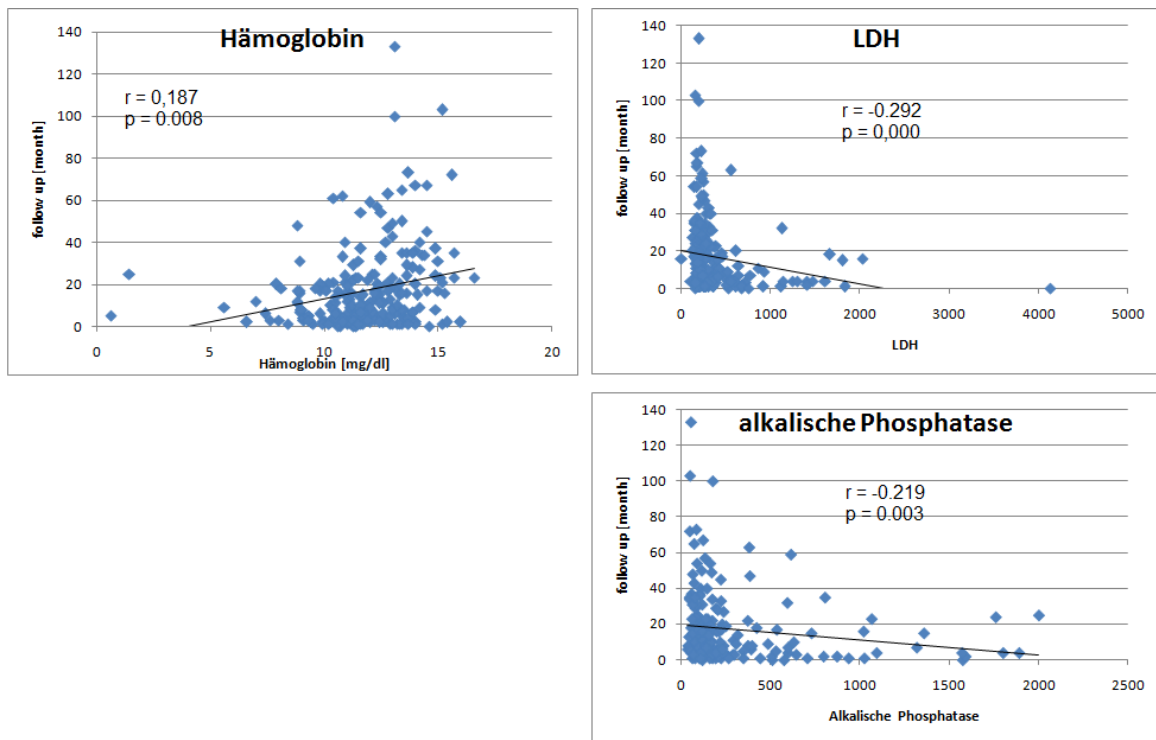


Abbildung III- 2: Graphische Darstellung der Korrelationen
 Die Trendlinien zeigen die Zusammenhänge zwischen den Parametern

Weiters konnte in der Spearman-Analyse und in nicht-parametrischen Tests (Kurskal-Wallis, Mann-Withney-U-test) gezeigt werden, dass keine Korrelation und signifikanter Zusammenhang mit bereits bekannten ungünstigen Prognosefaktoren wie PSA, Geason-Score, Risk-Group und Alter bestehen (alle $p > 0,05$).

3.3 Cut-Off-Werte und reciever operating charakteristik

Verteilung der inflamatorischen Parameter

	MW \pm SD
n	225
Hämoglobin [mg/dl]	11,760 \pm 2,300
LDH [U/l]	358,000 \pm 441,000
ALP [U/l]	260,000 \pm 208,000

Tabelle III- 3: Verteilung der Inflammatorischen Parameter

Nachdem mit der Spearman Rangkorrelation die signifikanten Parameter identifiziert wurden, wurden für diese die Cut-Off-Werte gesucht, die maximal zwischen zwei Prognosegruppen diskriminieren. Der optimale Cut-Off-Wert der prognostizierten Parameter wurde durch eine Receiver Operating Curve (ROC) bestimmt.

ROC-reciever operating charakteristik

Die ROC ist eine Grenzwertoptimierungsmethode und dient zur visuellen Darstellung der Sensitivität in Abhängigkeit der Spezifität eines bestimmten Parameters. Durch die ROC-Kurve können Grenzwerte ermittelt bzw. auch optimiert werden. Das theoretische Optimum im Sinne eines Kompromisses zwischen Sensitivität und Spezifität eines Parameters ist der Kontaktpunkt einer 45° Tangente mit der ROC –Kurve.[334] Damit wird visuell nach einem guten Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität gesucht.

In unserem Fall ist es besonders wichtig, keine richtig positiven zu verlieren (Sensitivität) um in weiterer Folge eine gute Diskrimination zwischen den Gruppen zu erreichen. Deshalb wurde die Sensitivität von 0.800 als optimal gewählt.

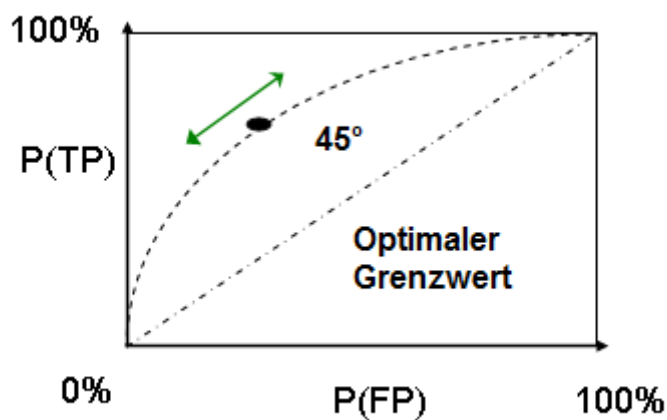


Abbildung III- 3: Grenzwertoptimierung mittels ROC

Als Tangente kann man bei gleichwertiger Skalierung die parallel verschobene Diagonale wählen

3.3.1 ROC und Kaplan Meier Analyse für Hämoglobin

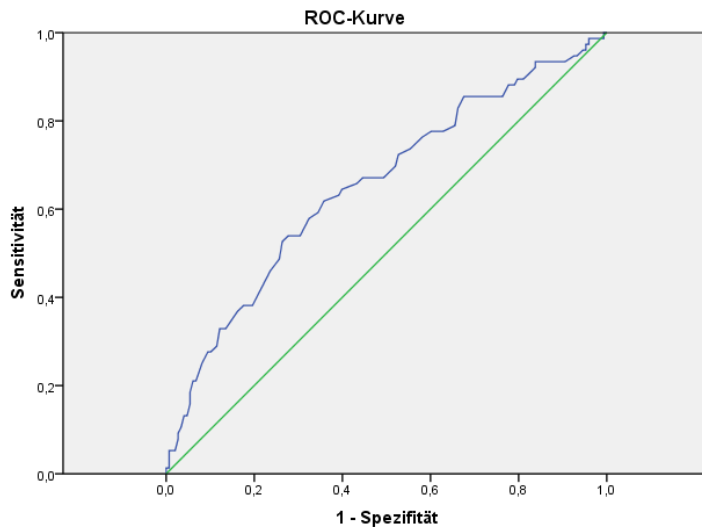


Abbildung III- 4: ROC-Kurve für Hämoglobin in Abhängigkeit des Überlebens

Die Abb. III-4 zeigt die ROC Kurve für Hämoglobin. Nach oben erwähnten Kriterien wurde ein Hb-Wert von 10,950[mg/dl] als Cut-off gewählt. Dies bedeutet, dass jene Patienten mit einem Hb < 10,950 mg/dl eine schlechter Prognose aufweisen als jene mit einem Hb über diesem Grenzwert. Um es zu bestätigen wurde eine Kaplan Meier Überlebenskurve für diese zwei Gruppen [favorable-risk = Hb>10,950mg/dl, high-risk < 10,950 mg/dl] durchgeführt. Um eine statistische Signifikanz zu sehen, wurden primär alle 3 Testformen (Breslow, Tarone-Ware, log-rank) für Kaplan-Meier Kurven angewendet. Bei der Log Rank Analyse zeigte sich eine Signifikanz von 0.002.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,380	1	,002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,070	1	,005
Tarone-Ware	9,217	1	,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Cut_Haem.

Tabelle III- 4: Teststatistik für den risk factor Hb (Kaplan Meier)

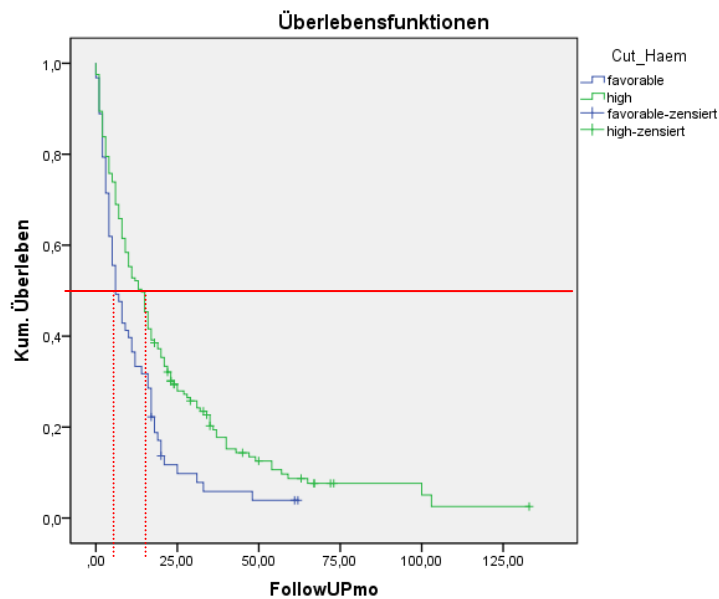


Abbildung III- 5: Kaplan-Meier Kurven in den Hb-Gruppen

Die Kaplan Meier Kurve zeigt, dass jene Patienten mit einem Hb >10.950 mg/dl ein besseres Überleben aufweisen als jene mit einem Hb <10.950 mg/dl. Die rote Linie markiert die mittlere Überlebenszeit in beiden Gruppen: favorable risk: 23,8 Monate vs. high risk: 12,0 Monate.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Cut_Haem	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
favorable	12,054	1,794	8,538	15,569	6,000	1,488	3,083	8,917
high	23,785	2,570	18,747	28,823	14,000	1,730	10,609	17,391
Gesamt	21,043	2,069	16,988	25,097	11,000	1,726	7,617	14,383

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle III- 5: Hb-Gruppen Überlebenszeitschätzer

Durch die durchgeführte Analyse kann man für den Risikofaktor Hämoglobin nun Folgendes festhalten: bei Patienten mit mPCa, die zum Zeitpunkt der palliativen Radiatio einen Hb < 10.950 [mg/dl] aufweisen, ist im Vergleich zu jenen mit einem höheren Hb-Wert die mittlere Überlebenszeit beinahe halbiert.

3.3.2 ROC und Kaplan Meier Analyse für LDH

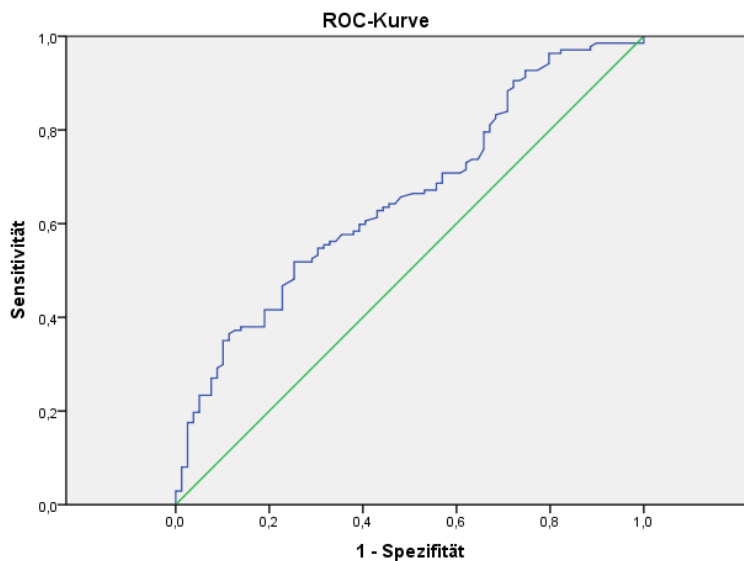


Abbildung III- 6:ROC-Kurve für LDH in Abhängigkeit des Überlebens

Die 45° Tangente in der ROC Kurve für LDH liegt bei einer Sensitivität von 0.500. In der zusätzlich ausgegebenen Tabelle entspricht dieser Sensitivität ein LDH-Wert von 250 U/l. Dies bedeutet, dass jene Patienten mit einem LDH > 250U/l eine schlechter Prognose aufweisen, als jene mit einem LDH unter diesem Grenzwert. Zusätzlicher Grund für die Entscheidung zu diesem Grenzwert ist die Tatsache, dass eine LDH < 250 U/l in unseren Labor als normal gewertet wird. Das bedeutet all jene Patient mit mPCa, die eine laborchemische LDH Erhöhung aufweisen, gehören automatisch in die high risk Gruppe.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,522	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	13,073	1	,000
Tarone-Ware	13,829	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von LDH < 250 (FILTER).

Tabelle III- 6: Teststatistik für den risk factor LDH (Kaplan Meier)

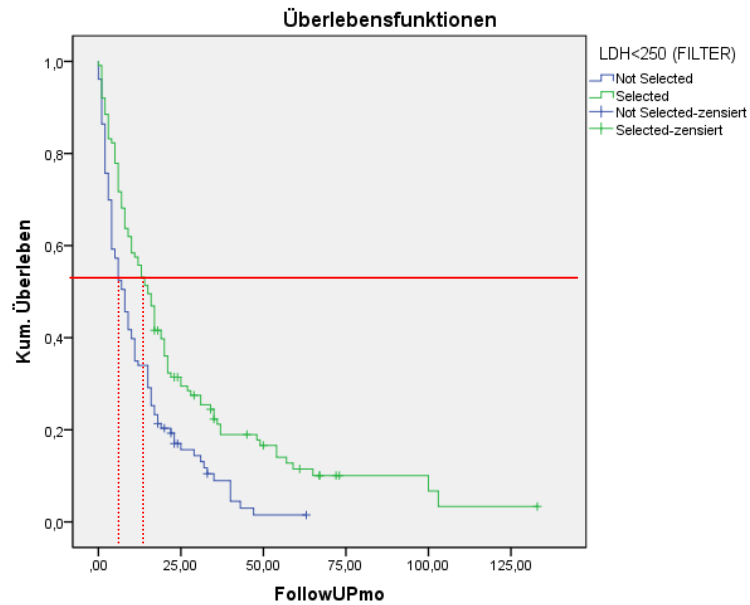


Abbildung III- 7: Kaplan-Meier Kurven in den LDH-Gruppen

Die Kaplan Meier zeigt, dass jene Patienten mit einem LDH < 250 U/l ein besseres Überleben aufweisen als jene mit einem LDH >250 U/l (log rank 0.000). Die rote Linie markiert die mittlere Überlebenszeit in beiden Gruppen: LDH < 250: 26,800 Monate vs. LDH > 250: 12,600 Monate.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

LDH<250 (FILTER)	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
high	12,565	1,375	9,870	15,260	8,000	1,264	5,523	10,477
favorable	26,795	3,317	20,294	33,296	15,000	1,661	11,745	18,255
Gesamt	20,545	2,055	16,516	24,574	10,000	1,531	7,000	13,000

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle III- 7: LDH-Gruppen Überlebenszeitschätzer

Der LDH Cut-Off Wert von 250 U/l stellt zusätzlich den laborchemischen Grenzwert für eine LDH-Erhöhung dar, welches die Risikostratifizierung durch diesen Parameter beträchtlich erleichtert. Denn jeder PCa Patient mit LDH Erhöhung ist der Hochrisikogruppe zuordenbar.

3.3.3 ROC und Kaplan Meier Analyse für ALP

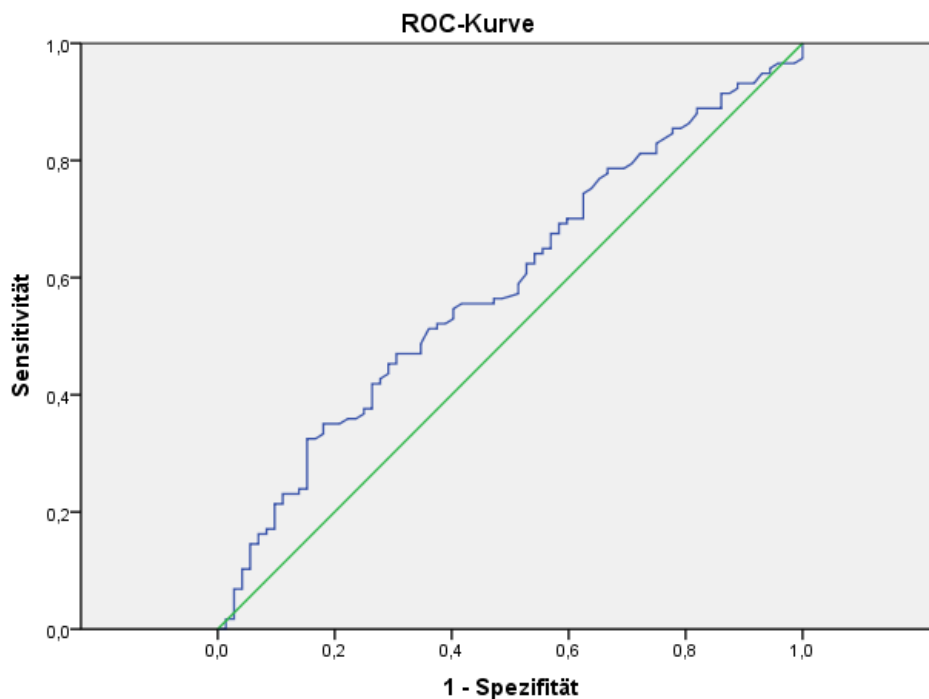


Abbildung III- 8: ROC-Kurve für ALP in Abhängigkeit des Überlebens

Die 45° Tangente für ALP liegt bei einer Sensitivität von 0.600. In der zusätzlich ausgegebenen Tabelle entspricht dieser Sensitivität ein ALP-Wert von 130 U/l. Dies bedeutet, dass jene Patienten mit einem ALP > 130 U/l eine schlechter Prognose aufweisen, als jene mit einem ALP unter diesem Grenzwert. Zusätzlicher Grund für die Entscheidung zu diesem Grenzwert ist die Tatsache, dass eine ALP < 130 U/l in unseren Laborbefunden als normal gewertet wird. Das bedeutet, all jene Patient mit mPCa, die eine laborchemische ALP Erhöhung aufweisen, gehören automatisch in die high risk Gruppe.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,516	1	,019
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,901	1	,048
Tarone-Ware	4,554	1	,033

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von ALP < 130 (FILTER).

Tabelle III-8: Teststatistik für den risk factor ALP (Kaplan Meier)

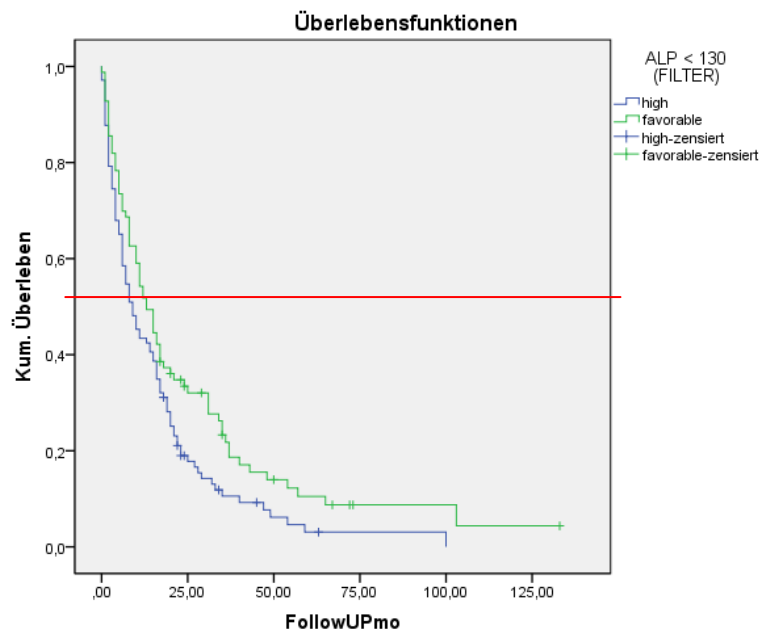


Abbildung III- 9: Kaplan-Meier Kurven in den ALP-Gruppen

Die Kaplan Meier Kurve zeigt, dass jene Patienten mit einem ALP <130 U/l ein besseres Überleben aufweisen, als jene mit einem ALP > 130 U/l. Die rote Linie markiert die mittlere Überlebenszeit in beiden Gruppen: favorable risk: 26 Monate vs. high risk: 16

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

ALP < 130 (FILTER)	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
high	16,309	2,101	12,192	20,426	9,000	1,608	5,849	12,151
favorable	26,116	3,882	18,508	33,724	13,000	1,898	9,280	16,720
Gesamt	20,646	2,123	16,486	24,806	11,000	1,873	7,328	14,672

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Monate.

Man kann für den Risikofaktor ALP nun festhalten, dass bei Patienten mit metastasiertem PCa die zum Zeitpunkt der palliativen Radiatio einen ALP > 130 U/l aufweisen im Vergleich zu jenen mit einem niedrigen ALP-Wert, die Mittlere Überlebenszeit mehr als halbiert ist. Dieser Cut-Off Wert stellt zusätzlich den laborchemischen Grenzwert für eine ALP-Erhöhung dar, welches die Risikostratifizierung durch diesen Parameter beträchtlich

Tabelle III-9: ALP-Gruppen Überlebenszeitschätzer

erleichtert. Denn jeder PCa Patient mit ALP Erhöhung ist der Hochrisikogruppe zuordenbar. Dies gilt natürlich unter Vorbehalt aller Einschränkungen einer retrospektiven Auswertung.

3.3.4 Ergebnisse aus ROC und Kaplan Meier Analyse

Grenzwerte für die inflamtorischen Parameter			
		<i>favorable-risk</i>	<i>high-risk</i>
Hb	[mg/dl]	<10,950	>10,950
LDH	[U/l]	<250,000	>250,000
ALP	[U/l]	<130,000	>130,000

Tabelle III- 10: Zusammenfassung der Grenzwerte zur Risikostratifizierung

3.4 Cox proportional regression modell

In der univariaten Analyse zeigten sowohl der Hämoglobin-Wert, die LDH und die ALP einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem PCa zum Zeitpunkt der palliativen Radiatio. Die univariate Analyse konnte jedoch keine weiteren signifikanten Risikofaktoren identifizieren.

Nach der Anpassung des PSA Werts, Gleason-Score, Tumor Stage und der Therapieart zeigt ein PSA Wert > 20 ($HR = 4,800$; $95\%-CI = 1,610-14,301$; $p = 0.005$) und der Serum LDH-Spiegel >250 ($HR = 4,550$; $95\%-CI = 1,900-10,880$; $p = 0.001$) einen signifikanten Einfluss auf dem Gesamtüberleben.

<i>Parameter</i>	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Alter zum Meta. Zeitpunkt (Jahre)	1,010(1,000-1,020)	0,180	0,960(0,910-1,012)	0,133
PSA zum Meta Zeitpunkt				
<10	1		1	
10 bis 20	1,370(0,890-2,13)	0,155	<i>4,800(1,610-14,301)</i>	<i>0,005</i>
>20	1,020(0,760-1,370)	0,904	1,590(0,490-5,093)	0,433
Gleason				
<7	1		1	
>7	1,050(0,720-1,265)	0,744	1,600(0,770-3,310)	0,204
Tumor stage				
T1/2	1		1	
T3/4	1,570(0,810-3,030)	0,199	1,929(0,840-4,430)	0,121
Hormontherapie				
nein	1		1	
ja	1,330(0,980-1,790)	0,066	1,940(0,830-4,510)	0,123
Chemotherapie				
nein	1		1	
ja	1,100 (0,790-1,520)	0,580	0,880(0,390-1,970)	0,757
Hämoglobin				
< 10,95 mg/dl	1		1	
> 10,95 mg/dl	<i>1,450 (1,070-1,970)</i>	<i>0,018</i>	1,270(0,630-2,560)	0,495
LDH				
<250 U/l	1		1	
>250 U/l	<i>1,690 (1,260-2,250)</i>	<i>0,000</i>	<i>4,550(1,90-10,880)</i>	<i>0,001</i>
ALP				
<130 U/l	1		1	
>130 U/l	<i>1,420 (1,039-1,932)</i>	<i>0,028</i>	0,602(0,280-1,280)	0,188

Tabelle III- 11: Cox-proportional-Regression-Hazard-Modell

Anhand der zuvor durchgeführten statistischen Modelle und Analysen konnte gezeigt werden, dass die LDH einen signifikanten unabhängigen Riskofaktor für die Prädiktion des OS bei Patienten mit mPCa darstellt.

4. Diskussion

Die LDH ist einfacher und ohne zusätzliche Kosten zu erhebender laborchemischer Parameter von prognostischer Bedeutung. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass eine LDH ≥ 250 U/L bei Patienten mit mPCa signifikant mit einem schlechteren OS assoziiert war, verglichen mit mPCA Patienten, welche eine LDH unter ≤ 250 U/L aufwiesen. Dieses Ergebnis hat sich als signifikant erwiesen, sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse. Wir untersuchten das OS und konnten feststellen, dass Patienten mit einer LDH ≥ 250 U/L in der univariaten Analyse ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben hatten, als Patienten mit einer LDH ≤ 250 U/L. Auch in der multivariaten Analyse verlor die LDH in Bezug auf das OS nicht an Signifikanz. Diese Assoziation ist ein vom Patientenalter, Gleason-Score, TNM-Stage, PSA und von den Therapiemodalitäten unabhängiger Risikofaktor, wie wir durch ein multivariates Cox-Regressionsmodell beweisen konnten.

Auch bei anderen Malignomen, im lokalisierten und insbesondere auch im metastasierten Stadium, konnte anhand rezenter Studien die prognostische Bedeutung der LDH bereits nachgewiesen werden.

Einen guten Überblick über die prognostische Aussagekraft der LDH in zahlreichen Malignomen gibt eine sehr rezente Metaanalyse von Petrelli et al. [335]. Sie lieferte ein systematisches Review von 76 Studien und wertete so die prognostische Bedeutung der LDH auf unterschiedliche Malignome aus. Als primäre Endpunkte wurde hier das OS, als sekundäre Endpunkte das CSS, PFS sowie DFS angenommen. In dieser Metaanalyse wurden all jene Studien zusammengefasst, welche eine HR und ein KI von 95% angegeben haben. So konnten in dieser großangelegten Metaanalyse Daten von 22 882 Patienten, vor allem von solchen mit fortgeschrittener Erkrankung, eingeschlossen werden. Das

durchschnittliche Serum cut-off für die LDH lag bei 245 U/L. Hohe LDH Werte waren mit einer HR von 1,7 mit dem OS in 73 unterschiedlichen Studien assoziiert (95% CI 1.62-1.79; $p < 0.00001$). Am signifikantesten war der prognostische Effekt bei folgenden Tumoren: Nierenzellkarzinom, Malignes Melanom, Magenkarzinom, Prostatkarzinom, Nasopharyngeales- Karzinom sowie beim Lungenkarzinom ($p < 0.00001$). Die HRs für PFS lag hier bei 1.75 (all $p < 0.0001$). Diese Metaanalyse legt nahe, dass die LDH als einfacher und günstiger Faktor insbesondere bei fortgeschrittenen soliden Tumoren von prognostischer Bedeutung ist.

Daher sei aus dem Formenkreis der urologischen Tumore an dieser Stelle das klarzellige Nierenzellkarzinom erwähnt. Von Giris et al. konnte die prognostische Wertigkeit der molekularen LDH- A (immunhistochemisch auf mRNA- Ebene nachgewiesen) in Bezug auf Tumorgröße, klinisches Stadium und histologisches Grading für das klarzellige Nierenzellkarzinom nachgewiesen werden. [336] Darüberhinaus konnte anhand der 385 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, welche in die Studie eingeschlossen wurden, gezeigt werden, dass eine hohe LDH-A Expression und damit up-Regulation signifikant mit einem kürzeren DFS und OS verknüpft sind.

Ähnliche molekularbiologische Vorgänge welche die Expression der LDH betreffen, welche gerade anhand des klarzelligen Nierenzellkarzinoms beschrieben wurden, werden derzeit auch im Zusammenhang mit der Tumorprogression des PCa diskutiert. So konnten Xian et al. in einer kürzlichen Studie die Überexpression von LDH-A bei Prostatakarzinom- Biopsien verglichen mit histologischen Präparaten von bPH anhand von immunhistochemischen Methoden sowie real time PCR nachweisen. [337] Desweiteren verweisen die Autoren hier auf einen möglichen künftigen Angriffspunkt auf molekularer Ebene.

Auch für eine weitere urologische Tumorentität, das Seminom, konnte die bedeutsame prognostische Rolle der LDH anhand einer Studie von Powles et al.[338] gezeigt werden. Hierfür wurden die Daten von 204 Patienten mit Seminom anhand des International Prognostic Factor Study Group (IPFSG) retrospektiv ausgewertet. Bei allen Patienten kam es nach der Durchführung von mindestens drei Cisplatin-basierten Chemotherapie Zyklen zu einer erneuten Krankheitsprogression. Sowohl das Alter als auch der LDH- Spiegel im Blut zum Zeitpunkt der Progression wurden in Anlehnung an bereits bekannte

Prognosefaktoren bei Keimzelltumoren bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass eine LDH über dem 3-fachen des Normwertes sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert war. Aus diesem Grund wurde von Powle et al eine Modifikation des ursprünglichen Prognose-Scores für Patienten mit Seminom vorgenommen, welche die Seminom Patienten besser in drei Riskogruppen unterteilt, als der frühere IPFSG Score.

Das Pankreaskarzinom ist ein weiterer solider Tumor, wo die LDH im metastasierten Stadium von prognostischer Bedeutung ist, wie Tas et al. in einer kürzlich angelegten Studie zeigen konnten. [339] In dieser Studie wurde anhand von 196 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom die prognostische Bedeutung der wichtigen Tumormarker des Pankreaskarzinom wie LDH, CEA und CA19-9 untersucht. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-Level dieser Tumormarker und dem Überleben der Patienten detektiert werden.

Partl et al. konnten in einer rezenten Studie die Bedeutung von LDH bei Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom nachweisen. [340] So sollen die LDH, als Marker für einen hohen Zellumsatz, und ein niedriger Karnofsky performance status die Detektion von Patienten mit besonders niedriger Lebenserwartung ermöglichen. Zu diesem Zwecke wurde eine retrospektive Datenauswertung von 234 Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom, welche einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen wurden, durchgeführt. Durch eine univariate und multivariate Analyse konnte die Bedeutung von Patienten-, Tumor-, und Therapie- bedingten Faktoren auf das OS ausgewertet werden. Sowohl der Karnofsky Performance Status als auch die LDH hatten einen signifikanten Einfluss auf das OS, weshalb die Verwendung eines Karnofsky Performance Status/ LDH Index zur Identifizierung von Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom von den Autoren empfohlen wird. Patienten, welche sich anhand dieser Risikostratifizierung als Patienten mit besonders schlechter Prognose detektieren lassen, profitieren entsprechend der Daten dieser Studie möglicherweise mehr von einer Therapie im Sinner einer best-supportive-care denn von einer Ganzhirnbestrahlung, welche eine hohe Belastung für den Patienten darstellt.

Aber nicht nur bei soliden Tumoren, sei es im lokalisierten oder im metastasierten Stadium, sondern auch bei Entitäten aus dem hämatologischen Formenkreis, wie bei dem

Multiplen Myelom, scheint die LDH von prognostischer Bedeutung zu sein.[341] Anhand von 177 Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom wurden von Zhonghua Yi Xue Za Zhi in einer vier Jahre umfassenden Studie klinische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (nach dem International Staging System), wie die LDH, das Serum Calcium und die extramedulläre Ausbreitung erhoben sowie zytogenetische Abnormalitäten anhand von Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) ausgewertet. Therapieansprechen sowie der Tod wurden als Endpunkte gewertet, ansonsten betrug das Follow-up 24 Monate. 23 Patienten, welche innerhalb dieser 24 Monate verstorben sind, wurden als Hochrisikogruppe angesehen, während 104 Patienten, welche überlebt haben, die Kontrollgruppe darstellten. Da OS in der Hochrisikogruppe betrug hierbei lediglich acht Monate. Folgende Faktoren, welche zum Diagnosezeitpunkt erhoben wurden, unterschieden sich in der Hochrisikogruppe signifikant von der Kontrollgruppe: ein International Staging System von 3, Nierendysfunktion, Plasmazell-Leukämie sowie eine erhöhte LDH, welche bei 20,55% der Patienten in der Hochrisikogruppe und nur 7,69 % der Patienten aus der Kontrollgruppe vorlag.

Für unsere Studie ist das Multiple Myelom vor allem deshalb erwähnenswert, da es ähnlich dem PCa, im fortgeschrittenen Stadium insbesondere das Skelettsystem betrifft und folgerichtig zu ähnlichen Komplikationen führen kann. Auch die Therapie des Multiplen Myeloms ist wie beim inoperablen metastasierten PCa eine internistische Chemotherapie und palliative Radiotherapie. [342] [343]

Mit dem PCa als solches, sowie mit Faktoren, die für das PCa von prognostischer Bedeutung sein könnten, beschäftigten sich in jüngster Zeit insbesondere Autoren des LKH- Universitätsklinikums Graz.

So wurde von Langsenlehner et al. die Bedeutung der Thrombozyten/Neutrophilen Ratio als prognostischer Indikator für eine europäische Kohorte von PCa Patienten, welche sich einer Strahlentherapie unterzogen haben, untersucht. [344] Daten von 374 Patienten mit PCa, welche in den Jahren 1999 bis 2007 3D-konformal bestrahlt wurden, wurden analysiert. Mithilfe der Kaplan- Meier Methode wurde das metastases-free survival (MFS), CSS, OS und biochemical disease-free survival sowie die Zeit bis zur Salvage Therapie bestimmt. Anhand der ROC- Analyse wurde der optimale cut-off Wert für die Thrombozyten/Neutrophilen Ratio bei 190 angenommen.

Eine Thrombozyten/Neutrophilen Ratio ≥ 190 war signifikant mit einem kürzerem MFS, CSS und OS assoziiert. Ein Zusammenhang zwischen einer Thrombozyten/Neutrophilen Ratio ≥ 190 und der Zeit bis zur Salvage Therapie und dem biochemical disease-free survival konnte allerdings nicht detektiert werden.

Eine weitere Studie des LKH- Universitätsklinikums Graz, welche sich mit den Prognosefaktoren des PCa, insbesondere dem CRP, beschäftigt hat, wurde kürzlich von Thurner et al. publiziert. [315] Hierfür wurden 261 Patienten, welche einer 3D-konformalen Bestrahlung unterzogen, wurden retrospektiv ausgewertet. CSS, OS und clinical disease-free survival wurden mit der Kaplan-Meier Analyse erhoben. Um die Unabhängigkeit der CRP- Plasma Level zu prüfen, wurde ein Cox- Regression- Modell durchgeführt. Das durchschnittliche Follow-up betrug 80 Monate und der ideale cut-off Wert des CRP Levels lag anhand der ROC Auswertung bei 8,6 mg/l. Ein erhöhter CRP- Wert war in der univariaten (hazard ratio (HR) 3.36, 95% , Konfidenzintervall (CI) 1.42-7.91; $p=0.006$) und multivariaten Auswertung (HR 4.31, 95% CI 1.22-15.1; $p=0.02$) signifikant mit einem kürzeren CSS assoziiert. Darüberhinaus konnte auch bezüglich des OS ein signifikanter Zusammenhang sowohl in der univariaten (HR 2.69, 95% CI 1.57-4.59; $p<0.001$) als auch in der multivariaten Analyse (HR 3.24, 95% CI 1.84-5.71, $p<0.001$) detektiert werden. Auch bezüglich des clinical disease-free survival konnte in der multivariaten Analyse ein signifikante Zusammenhang mit einem erhöhtem CRP Wert nachgewiesen werden (HR 2.07, 95% CI 1.02-4.17; $p=0.043$). Der Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP-Wert und schlechterer Prognose erwies sich als unabhängig von anderen Einflussfaktoren, wie Tumorstadium, Gleason Score und PSA zum Zeitpunkt der Diagnose.

Ähnlich angelegt war auch das Studiendesign, welches Thurner et al. [310] ausgewählt haben, um die prognostische Bedeutung des Plasma Fibrinogen Levels auf das OS und das CSS bei PCa Patienten zu untersuchen. Die Daten von 268 Patienten, welche in den Jahren 1999 bis 2006 3D-konformal bestrahlt wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. CSS, OS und clinical disease-free survival wurden mit der Kaplan-Meier Analyse erhoben und für jeden dieser Endpunkte wurden univariate und multivariate Cox- Regressions-Modelle durchgeführt. Anhand der ROC Analyse konnte für das Plasma Fibrinogen Level ein cut-off Wert von 530 mg/dl festgehalten werden. In der univariaten Analyse (HR 3.638, 95 % CI 1.15-11.47, $p = 0.027$) und in der multivariaten Analyse (HR 3.964, 95 % CI 1.06-14.87, $p = 0.041$) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Fibrinogen

Level und verkürztem CSS nachgewiesen werden. Auch bezüglich des OSS konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit erhöhtem Fibrinogen Level festgestellt werden (HR 3.242, 95 % CI 1.53-6.89, $p = 0.002$), der sich in der multivariaten Analyse erneut bestätigen konnte (HR 3.215, 95 % CI 1.44-7.19, $p = 0.004$). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem DFS konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Autoren weisen allerdings auf eine sorgfältige Interpretation dieser Ergebnisse hin, so handelt es sich um ein retrospektives Design, die Limitationen der ROC sowie fehlende Berücksichtigung der potentiellen Komorbiditäten dieser Patienten.

Eine weitere Studie von Santotoribio et al. diskutiert anhand von 134 Patienten die Bedeutung des Serum LDH- Wertes im Zusammenhang mit dem freien- zum gesamten PSA für die Prognosestellung des PCa. [345] Die Serum PSA Werte dieser Patienten lagen zwischen 4 und 10 ng/ml. Die Autoren kamen anhand der ausgewerteten Daten zum Ergebnis, dass die Einbeziehung der LDH hilfreich für die Diagnosestellung des PCA, im Vergleich zur alleinigen Beachtung des PSA-Wertes ist.

Eine Studie, welche in der Fragestellung große Ähnlichkeiten zu unserer Studie aufwies, wurde kürzlich von Gravis et al. publiziert. [346] So handelte es sich um ein Patientenkollektiv von 385 Personen, mit metastasiertem, nicht-kastriertem PCa. Ziel dieser Studie war es, anhand von unterschiedlichen potentiellen Prognosefaktoren, jene zu finden, welche tatsächlich einen Einfluss auf das OS haben, um künftig eine genauere Risikostratifizierung bei Patienten mit ähnlicher Krankheits-Konstellation vornehmen zu können. Hierfür wurden zunächst –ähnlich wie in unserer Studie- die vermuteten Prognosefaktoren erhoben, darunter das Alter, Performance status, Gleason Score, Hb, PSA, ALP, LDH, Metastasenlokalisation sowie der body mass index (BMI) und das Vorhandensein von Schmerzen. Die Daten wurden dann herangezogen, um ein neues Prognosemodell für ebene dieses patientenkollektiv zu entwickeln. Endpunkt dieser Studie war, wie in unserer Datenerhebung, das OS.

Abschließend wurde eine Risikostratifizierung, nach dem bisher für dieses Patientenkollektiv gebräuchlichen Modell, dem Glass model, vorgenommen. So entstanden Subgruppen mit good (49%), intermediate (29%) und schlechter (22%) Prognose mit einem durchschnittlichen Überleben von 69.0, 46.5 und 36.6 Monaten bei einem p - Wert von 0.001, und geschätzten 5-Jahresüberlebensraten von 60.7%, 39.4%, und 32.1% ($p=0.001$). Anschließend wurden die für die Prognose am bedeutsamsten Faktoren

ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die LDH, AP, Hb, Schmerz und Knochenmetastasen einen Einfluss auf die Prognose nehmen, sodass abschließend festgehalten werden konnte, dass unterschiedliche klinische Faktoren einen Einfluss auf das Überleben von metastasierten, nicht –kastrierten PCa Patienten nehmen.

Im Wesentlichen kann man anhand all der oben genannten Studien einen Zusammenhang zwischen inflammatorischen Parametern und der Prognose solider Tumoren, insbesondere dem PCa, im lokalisierten als auch im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium objektivieren. Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse der Literatur, wenngleich das exakte Studiendesign bei ähnlich hoher Fallzahl, nicht dasselbe ist, was eine direkte Vergleichbarkeit erschwert, jedoch andererseits auch neue wissenschaftliche Perspektiven eröffnet.

Unsere Studie konnte so den Einfluss der LDH auf das OS bei Patienten mit mPCa zeigen. Es könnte daher in zukünftigen prospektiven Studien die Wertigkeit der LDH auf die Prognose bei metastasiertem PCa untersucht werden. Möglicherweise ergibt sich in Zukunft ein Risikostifikationsprinzip für Patienten mit einer primär palliativen Zielsetzung, welches die palliative Therapie des metastasierten Prostata-Ca optimiert, um so zu einem verbesserten Überleben und einer besseren Lebensqualität führt. Anhand einer solchen Risikostratifizierung wäre es möglich, jedem Patienten entsprechend seiner Konstellation, eine individuelle Therapie zukommen zu lassen, und unnötige Nebenwirkungen zu reduzieren.

So könnten Patienten mit hoher LDH über 250 U/L und damit einhergehender schlechterer Prognose, unter Umständen einer intensivierten Therapie zugeführt werden, wohingegen bei den good risk Patienten die Intensität und Radikalität der Therapieform reduziert werden könnte.

Die Stärke unserer Studie ist mit 225 Patienten eine zu den oben genannten Studien vergleichbar hohe Fallzahl sowie die Tatsache des single-center Designs.

Limitationen unserer Studie ergeben sich aus der retrospektiven Datenanalyse. In dieser Arbeit wurde nur das Gesamtüberleben der Patienten berücksichtigt, jedoch werden derzeit einige Arbeiten für internationale Publikationen unter Berücksichtigung des CSS von unserer Gruppe geschrieben. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch die

begrenzte Genauigkeit der ROC – curve analysis, wie auch aus der Tatsache, dass mögliche Kovariablen wie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Infektionen nicht berücksichtigt wurden.

5. Schlussfolgerung

In unserer single center Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen hoher prä Radiatio Serum-LDH über 250 U/L und verringertem OS bei Patienten mit metastasiertem Prostata Ca gezeigt werden. Dies ist von klinischer Relevanz, jedoch benötigen wir weitere prospektive Studien um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

IV. Kapitel: Referenzen-Literatur

V. Literaturverzeichnis

- [1] John N. Eble, Guido Sauter, and Jonathan I. Epstein et al, "Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.," *International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon* , p. 156, 2004.
- [2] Michael M. Shen and Cory Abate-Shen, "molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges, *Genes Dev.*," no. 24(18), pp. 1967-2000, 2010.
- [3] Epstein JI, "precursor lesions to prostatic adenocarcinoma.," *Virchows arch*, no. (1), p. 454, 2009.
- [4] Bostwick DG, "Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).," *Urology* 34, pp. 16–22, 1989.
- [5] Sappell SB, Thomas GV, and Roberts RL et al, "Prostate pathology of genetically engineered mice: Definitions and classification. The consensus report from the Bar Harbor meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee," *Cancer*, 2012.
- [6] Grignon DJ, "Unusual subtypes of prostate cancer. ," *Mod Pathol* 17, pp. 316–327, 2004.
- [7] Aparizio A and Tzelepi V, "Neuroendocrine (Small-cell) Carcinomas: Why They Teach Us Essential Lessons About Prostate Cancer," *Oncology (Willston Park)*, no. (10), p. 28, 2014.
- [8] Bates AW and Baithun SI, "Secondary solid neoplasms of the prostate: a clinicopathological series of 51 cases.," *Virchows Arch* 440, pp. 392-396, 2002.
- [9] Mehlhorn J, "Prostatic metastases as a differential diagnostic problem.," *Zentralbl Allg Pathol* , no. 133, pp. 351-353, 1987.
- [10] Young RH, Srigley JR, Amin MB, and Ulbright TM et al, "Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28). ," *AFIP: Washington, DC*, vol. 3rd Edition, 2000.
- [11] Parkin DM, "Global cancer statistics in the year 2000.," *Lancet Oncol* 2, pp. 533-543, 2000.
- [12] Martínez-Salamanca JI, Ballesteros CM, and Carballido Rodríguez J, "Epidemiological fundamentals of clinically localized prostate cancer.," *Arch Esp Urol.*, no. 64(8), pp. 703-710, 2011.
- [13] Arnold M, Karim-Kos HE, and Coebergh JW et al, *Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer.*, no. Oct 8, 2013.
- [14] De Angelis R, Sant M, and Coleman MP et al, "EUROCORE-5 Working Group, Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study.," *Lancet Oncol*, no. 15(1), pp. 23-34, 2014.
- [15] Luengo-Fernandez R, Leal J, and Gray A et al, "Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis.," *Lancet Oncol*, no. 14(12), pp. 1165-1174, 2013.
- [16] Statistik-Austria, "Jahrbuch- Der Gesundheitsreport 2011," http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebskrankungen/prostata.
- [17] N. Mottet (chair), P.J. Bastian, and Bellmunt J et al, "Guidelines on prostate cancer.," *European Association of Urology.*, vol. <http://www.uroweb.org/guidelines/>, no. 14,

pp. 9-100, 2014.

- [18] Jansson KF, Akre O, and Garmo H et al, "Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer.," *Eur Urol*, no. 62(4), pp. 656-661, 2012.
- [19] Hemminki K, "Familial risk and familial survival in prostate cancer. ," *World J Urol* 2012, no. 30(2), pp. 143-8, 2012.
- [20] Breslow N, Chan CW, and Dhom G et al, "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas.," *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer*, no. 20(5), pp. 680-688, 1977.
- [21] Kheirandish P and Chinegwundoh F, "Ethnic differences in prostate cancer.," *Br J Cancer*, no. 105(4), pp. 481-485, 2011.
- [22] Nelson WG, De Marzo AM, and Isaacs WB, "Prostate cancer.," *N Engl J Med*, no. 349(4), pp. 366-381, 2003.
- [23] Leitzmann MF and Rohrmann S, "Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates.," *Clin Epidemiol*, no. 4, pp. 1-11, 2012.
- [24] Lippman SM, Klein EA, and Goodman PJ et al, "Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT).," *JAMA*, no. 301(1), pp. 39-51, 2009.
- [25] Esposito K, Chiodini P, and Capuano A et al, "Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis.," *J Endocrinol Invest*, no. 36(2), pp. 132-139, 2013.
- [26] Richman EL, Kenfield SA, and Stampfer MJ et al, "Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival.," *Cancer Prev Res (Phila)*, no. 4(12), pp. 2110-2121, 2011.
- [27] John N. Eble, Guido Sauter, and Jonathan I. Epstein et al, "Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.," *International Agency for Research on Cancer Press*, 2002.
- [28] Byar DP and Mostofi FK, "Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies, The Veterans Administrative Cooperative Urologic Research Groups.," *Cancer* 30, pp. 5-13, 1972.
- [29] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, and Brendler CB, "Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable(stage T1c) prostate cancer. ," *JAMA*, no. 271, pp. 368-374, 1994.
- [30] Cher ML, MacGrogan D, and Bookstein R et al, "Genes Chromosomes Cancer," *Comparative genomic hybridization, allelic imbalance, and fluorescence in situ hybridization on chromosome 8 in prostate cancer.*, no. 11, pp. 153-162., 1994.
- [31] Joos S, Bergerheim US, and Pan Y et al, "Mapping of chromosomal gains and losses in prostate cancer by comparative genomic hybridization.," *Genes chromosomes cancer*, no. 14, pp. 267-276, 1995.
- [32] Nupponen NN, Kakkola L, and Koivisto P et al, "Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas.," *Am J Pathol*, no. 153, pp. 141-148, 1999.
- [33] Visakorpi T, Kallioniemi AH, and Syvanen AC et al, "Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization.," *Cancer Res*, no. 55, 1995.
- [34] Lee WH, Morton RA, and Epstein JI et al, "Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis.," *Proc Natl Acad Sci USA*, no. 91, pp. 1733- 1737, 1994.
- [35] Lin X, Tascilar M, and Lee WH et al, "GSTP1 CpG island hypermethylation is

- responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells.," *Am J Pathol*, no. 159, pp. 1815-1826, 2001.
- [36] Millar DS, Ow KK, and Paul CL et al, "Detailed methylation analysis of the glutathione S-transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer.," *Oncogene*, no. 18, pp. 1313-1324, 1999.
- [37] Bowen C, Bubendorf L, and Voeller HJ et al, "Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression.," *Cancer Res*, no. 60, pp. 611-615, 2000.
- [38] He WW, Scivolino PJ, and Wing J et al, "A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer.," *Genomics*, no. 43, pp. 69-77, 1997.
- [39] Kim MJ, Bhatia-Gaur R, and Banach-Petrosky WA et al, "Nkx3.1 mutant mice recapitulate early stages of prostate carcinogenesis.," *Cancer Res*, no. 62, pp. 2999-3004, 2000.
- [40] Voeller HJ, Augustus M, and Madike V et al, "NKX3.1, a prostate-specific homeobox gene on 8p21, is not mutated in human prostate cancers.," *Cancer Res*, no. 57, pp. 4455-4459, 1997.
- [41] Li J, Yen C, Liaw D, and Podsypanina K et al, "PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.," *Science*, no. 275, pp. 1943-1947, 1997.
- [42] Steck PA, Pershouse MA, and Jasser SA et al, "Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.," *Nat Genet*, no. 15, pp. 356-362, 1997.
- [43] Wu X, Senechal K, and Neshat MS et al, "The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway.," *Proc Natl Acad Sci USA*, no. 95, pp. 15587-15591, 1998.
- [44] Meeker AK, Gage WR, and Hicks JL et al, "Telomere length assessment in human archival tissues:combined telomere fluorescence in situ hybridization and immunostaining.," *Am J Pathol*, no. 160, pp. 1259-1268, 2002.
- [45] Sommerfeld HJ, Meeker AK, and Piatyszek MA et al, "Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue.," *Cancer Res*, no. 56, pp. 218-222, 1996.
- [46] Artandi SE, Chang S, and Lee SL et al, "Telomere dysfunction promotes nonreciprocal translocations and epithelial cancers in mice.," *Nature*, no. 406, pp. 641-645, 2000.
- [47] Blasco MA, Lee HW, and Hande MP et al, "Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA.," *Cell*, no. 91, pp. 25-34, 1997.
- [48] Cordon-Cardo C, Koff A, and Drobnjak M et al, "Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma.," *J Natl Cancer Inst*, no. 90, pp. 1284-1291, 1998.
- [49] Otto T, Rembrink K, Goepel M, and Meyer-Schwickerath M et al, "E-cadherin: a marker for differentiation and invasiveness in prostatic carcinoma.," *Urol Res*, no. 21, pp. 359-362, 1993.
- [50] Dhanasekaran SM, Barrette TR, and Ghosh D et al, "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer.," *Nature*, no. 412, pp. 822-826, 2001.
- [51] Adam BL, Qu Y, and Davis JW et al, "Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men.," *Cancer Res*, no. 62, pp. 3609-3614, 2002.

- [52] Golub TR, Slonim DK, and Tamayo P et al, "Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring.," *Science*, no. 286, pp. 531-537, 1999.
- [53] Rosenwald A, Wright G, and Chan WC et al, "The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma.," *N Engl J Med*, no. 346, pp. 1937-1947, 2002.
- [54] Takahashi M, Rhodes DR, and Furge KA et al, "Gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: gene identification and prognostic classification.," *Proc Natl Acad Sci USA*, no. 98, pp. 9754-9759, 2001.
- [55] Perou CM, Sorlie T, and Eisen MB et al, "Molecular portraits of human breast tumours.," *Nature*, no. 406, pp. 747-752, 2000.
- [56] Ross RK, Pike MC, and Coetzee GA et al, "Androgen metabolism and prostate cancer:establishing a model of genetic susceptibility.," *Cancer Res*, no. 58, pp. 4497-4504, 1998.
- [57] Shibata A and Whittemore AS, "Genetic predisposition to prostate cancer:possible explanations for ethnic differences in risk. ," *Prostate* , no. 32, pp. 65-72, 1997.
- [58] Chan JM, Stampfer MJ, and Giovannucci EL, "What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. ," *Semin Cancer Biol* , no. 8, pp. 263-273, 1998.
- [59] Platz EA, Rimm EB, and Willett WC et al, "Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals.," *J Natl Cancer Inst*, no. 92, pp. 2009-2017, 2000.
- [60] Ingles SA, Coetzee GA, and Ross RK et al, "Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans.," *Cancer Res* , no. 58, pp. 1620-1623, 1998.
- [61] Ingles SA, Ross RK, and Yu MC et al, "Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. ," *J Natl Cancer Inst*, no. 89, pp. 166-170, 1997.
- [62] Chan JM, Stampfer MJ, and Giovannucci E et al, "Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study.," *Science* , no. 279, pp. 563-566, 1998.
- [63] Baisden BL, Kahane H, and Epstein JI, "Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy.," *Am J Surg Pathol*, no. 23, pp. 918-924, 1999.
- [64] Morganti G, Gianferrari L, and Cresseri A et al, "Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate.," *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* , no. 6, pp. 304-305, 1956.
- [65] Lichtenstein P, Holm NV, and Verkasalo PK et al, "Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. ," *N Engl J Med* , no. 343, pp. 78-85, 2000.
- [66] Tavtigian SV, Simard J, and Teng DH et al, "A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. ," *Nat Genet*, no. 27, pp. 172-180, 2001.
- [67] Carpten J, Nupponen N, and Isaacs S et al, "Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. ," *Nat Genet* , no. 30, pp. 181-184, 2002.
- [68] Xu J, Zheng SL, and Komiya A et al, "Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk.," *Nat Genet* , no. 32, pp. 321-325, 2002.

- [69] Bova GS, Partin AW, and Isaacs SD et al, "Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy.," *J Urol* , no. 160, pp. 660-663, 1998.
- [70] Xu J, Zheng SL, Turner A, and Isaacs SD et al, "Associations between hOGG1 sequence variants and prostate cancer susceptibility.," *Cancer Res* , no. 62, pp. 2253-2257, 2002.
- [71] R.S. Schrecengost and K.E. Knudsen, "Molecular Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer.," *Semin. Oncol* , no. 40(3), pp. 244-258, 2013.
- [72] Knudsen BS and Vasioukhin V, "Mechanisms of prostate cancer initiation and progression.," *Advances in cancer research*, no. 109, pp. 1–50, 2010.
- [73] Bhatia-Gaur R et al, "Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer.," *Genes & development* , no. 13, pp. 966–977, 1999.
- [74] Chuang AY et al, "Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma.," *The American journal of surgical pathology*, no. 3!, pp. 1246–1255, 2007.
- [75] English HF, Santen RJ, and Isaacs JT, "Response of glandular versus basal rat ventral prostatic epithelial cells to androgen withdrawal and replacement.," *The Prostate* , no. 11, pp. 229–242, 1987.
- [76] Sandford NL, Searle JW, and Kerr JF, "Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation.," *Pathology* , no. 16, pp. 406–410 , 1984.
- [77] Isbarn H et al, "Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms.," *European urology*, no. 56, pp. 48–56, 2009.
- [78] Wang D and Tindall DJ, "Androgen action during prostate carcinogenesis.," *Methods Mol Biol*, no. 776, pp. 25–44, 2011.
- [79] Augello MA, Hickey TE, and Knudsen KE, "FOXA1: master of steroid receptor function in cancer.," *The EMBO journal*, no. 30, pp. 3885–3894 , 2011.
- [80] Sahu B et al, "Dual role of FoxA1 in androgen receptor binding to chromatin, androgen signalling and prostate cancer.," *The EMBO journal*, no. 30, pp. 3962–3976, 2011.
- [81] Wang D et al, "Reprogramming transcription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA.," *Nature*, no. 474, pp. 390–394, 2011.
- [82] Gerhardt J et al, "FOXA1 promotes tumor progression in prostate cancer and represents a novel hallmark of castration-resistant prostate cancer.," *The American journal of pathology*, no. 180, pp. 848–861, 2012.
- [83] Jain RK, Mehta RJ, and Nakshatri H et al, "High-level expression of forkhead-box protein A1 in metastatic prostate cancer.," *Histopathology* , no. 58, pp. 766–772, 2011.
- [84] Gallucci M et al, "Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma.," *Cancer letters*237, no. 206, pp. 76–82, 2012.
- [85] Gallucci M et al, "Genetic profile identification in clinically localized prostate carcinoma.," *Urologic oncology*, no. 27, pp. 502–508, 2009.
- [86] Kim J et al, "A mouse model of heterogeneous, c-MYC-initiated prostate cancer with loss of Pten and p53.," *Oncogene*, no. 31, pp. 322–332, 2012.
- [87] Jenkins RB, Qian J, and Lieber MM et al, "Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by

- fluorescence in situ hybridization.," *Cancer research*, no. 57, pp. 524–531, 1997.
- [88] Hawksworth D et al, "Overexpression of C-MYC oncogene in prostate cancer predicts biochemical recurrence. ," *Prostate cancer and prostatic diseases*, no. 13, pp. 311–315, 2010.
- [89] Sato K et al, "Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma.," *Journal of the National Cancer Institute* , no. 91, pp. 1574–1580, 1999.
- [90] Wolfer A et al, "MYC regulation of a “poor-prognosis” metastatic cancer cell state. ," *Proc Natl Acad Sci U S A.* , no. 107, pp. 3698–3703, 2010.
- [91] Wang S et al, "Pten deletion leads to the expansion of a prostatic stem/progenitor cell subpopulation and tumor initiation. ," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, no. 103, pp. 1480–1485, 2006.
- [92] Lonigro RJ et al, "Detection of somatic copy number alterations in cancer using targeted exome capture sequencing. ," *Neoplasia*, no. 13, pp. 1019–1025, 2011.
- [93] Taylor BS et al, "Integrative genomic profiling of human prostate cancer. ," *Cancer cell*, no. 18, pp. 11–22, 2010.
- [94] Nacerddine K et al, "Akt-mediated phosphorylation of Bmi1 modulates its oncogenic potential, E3 ligase activity, and DNA damage repair activity in mouse prostate cancer. ," *The Journal of clinical investigation*, no. 122, pp. 1920–1932, 2012.
- [95] Wong KK, Engelman JA, and Cantley LC, "Targeting the PI3K signaling pathway in cancer.," *Current opinion in genetics & development*, no. 20, pp. 87–90, 2010.
- [96] Schiewer MJ et al, "mTOR is a selective effector of the radiation therapy response in androgen receptor-positive prostate cancer. ," *Endocrinerelated cancer*, no. 19, pp. 1–12, 2012.
- [97] Rubin MA, Maher CA, and Chinnaiyan AM, "Common gene rearrangements in prostate cancer.," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, no. 29, pp. 3659–3668, 2011.
- [98] Mehra R et al, "Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer.," *Cancer research* , no. 68, pp. 3584–3590, 2008.
- [99] Iljin K et al, "TMPRSS2 fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. ," *Cancer research*, no. 66, pp. 10242–10246, 2006.
- [100] Mehra R et al, "Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. ," *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* , no. 20, pp. 538–544, 2007.
- [101] Mosquera JM et al, "Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications.," *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, no. 14, pp. 3380–3385, 2008.
- [102] Udayakumar T, Shareef MM, and Diaz DA et al, "The E2F1/Rb and p53/MDM2 pathways in DNA repair and apoptosis: understanding the crosstalk to develop novel strategies for prostate cancer radiotherapy.," *Seminars in radiation oncology* , no. 20, pp. 258–266, 2010.
- [103] Sharma A et al, "The retinoblastoma tumor suppressor controls androgen signaling and human prostate cancer progression. ," *The Journal of clinical investigation*, no. 120, pp. 4478–4492, 2010.

- [104] Karen S Sfanos, William B Isaacs, and Angelo M De Marzo, "Infections and inflammation in prostate cancer.," *Am J Clin Exp Urol.* , no. 1(1), pp. 3–11, 2013.
- [105] Putzi MJ and De Marzo AM, "Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. ," *Urology*, no. 56, pp. 828–832, 2000.
- [106] Sfanos KS and De Marzo AM, "Prostate cancer and inflammation: the evidence.," *Histopathology*, no. 60, pp. 199–215, 2012.
- [107] Hrbacek J, Urban M, and Hamsikova E et al, "Thirty years of research on infection and prostate cancer: No conclusive evidence for a link. A systematic review. ," *Urol Oncol*, no. 31, pp. 951–965, 2013.
- [108] Sutcliffe S, "Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. ," *Future Oncol*, no. 6, pp. 1289–1311, 2010.
- [109] Sutcliffe S, Giovannucci E, and Alderete JF et al, "Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. ," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, no. 15, pp. 939–945, 2006.
- [110] Sutcliffe S, Viscidi RP, and Till C et al, "Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial.," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, no. 19, pp. 614–618, 2010.
- [111] Sfanos KS, Aloia AL, and De Marzo et al, "XMRV and prostate cancer-a ‘final’ perspective. ," *Nat Rev Urol*, no. 9, pp. 111–118, 2012.
- [112] Sfanos KS and Isaacs JT, "The “infectious” nature of human prostate cancer: A cautionary note. ," *Oncotarget*, no. 2, pp. 281–283, 2011.
- [113] Hempel HA, Burns K, and De Marzo A et al, "Infection of xenotransplanted human cell lines by murine retroviruses: A lesson brought back to light by XMRV. ," *Front Oncol*, no. 3, p. 156, 2013.
- [114] Thompson S, "The Diseases of the Prostate: Their Pathology and Treatment. ," *London: J. & A. Churchill;*, 1983.
- [115] Cross PA, Bartley CJ, and McClure J, "Amyloid in prostatic corpora amylacea. ," *J Clin Pathol*, no. 45, pp. 894–897, 1992.
- [116] Yanamandra K, Alexeyev O, and Zamotin V et al, "Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate.," *PLoS One*, no. 4e5562, 2009.
- [117] Bronte V et al, "Boosting antitumor responses of T lymphocytes infiltrating human prostate cancers. ," *J. Exp. Med*, no. 201, pp. 1257–1268, 2005.
- [118] Charles G. Drake, "Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy.," *Nat Rev Immunol*, no. 10(8), pp. 580–593, 2010.
- [119] Weis SM et al, "Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. ," *Nat. Med*, no. 17, pp. 1359–1370, 2011.
- [120] Ernest K. Amankwah and Thomas A. Sellers and Jong Y. Park, *Gene variants in the angiogenesis pathway and prostate cancer, Carcinogenesis;* , no. 33(7), pp. 1259–1269, 2012.
- [121] Tomic TT et al, "Castration resistant prostate cancer is associated with increased blood vessel stabilization and elevated levels of VEGF and Ang-2. ," *ProstatE*, no. 72, pp. 705–712, 2011.
- [122] Emmanuel S Antonarakis and Michael A Carducci, "Targeting angiogenesis for the treatment of prostate cancer.," *Expert Opin Ther Targets*, no. 16(4), pp. 365–376, 2012.

- [123] Adesunloye BA, Karzai FH, and Dahut WL, "Angiogenesis Inhibitors in the treatment of prostate cancer.," *Chem Immunol Allergy*, no. 99, pp. 197-215, 2014.
- [124] Khan MI, Hamid A, Adhamsi VM, and Lall RK et al, "Role of Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Tumorigenesis.," *Curr Pharm Des*, no. 11, 2014.
- [125] Gravdal K, Halvorsen OJ, and Haukaas SA et al, "A switch from E-cadherin to N-cadherin expression indicates epithelial to mesenchymal transition and is of strong and independent importance for the progress of prostate cancer.," *Clin Cancer Res*, no. 1;13,(23), pp. 7003-7011, 2007.
- [126] Böcker, Denk, and Heitz et al, *Pathologie, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München*, vol. 4. Auflage, p. 883 ff., 2004.
- [127] Balkwill F, "Tumour necrosis factor and cancer.," *Nat Rev Cancer*, no. 9, pp. 361–371, 2009.
- [128] McNeal JE, Price HM, and Redwine EA et al, "Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. ," *J Urol* , no. 139, pp. 61-65, 1988.
- [129] Brennick JB, O'Connell JX, and Dickersin GR et al, "Brennick JB, O'Connell JX, Dickersin GR et al, Lipofuscin pigmentation (so-called "melanosis") of the prostate.," *Am J Surg Pathol*, no. 18, pp. 446-454, 2012.
- [130] Ro JY, Ayala AG, and Ordonez NG et al, "Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies.," *Cancer* , no. 57, pp. 2397-2407, 1986.
- [131] McIntire TL and Franzini DA, "The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. ," *J Urol*, no. 135, pp. 507-509, 1986.
- [132] Wirth et.al., "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. ," *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)*, no. Version 2.0 – 1. , Aktualisierung 2011.
- [133] H. Bonkhoff, "Differenzialdiagnose des Prostatakarzinoms – Rolle der Mustererkennung und der Immunhistochemie.," *Pathologe* , no. 26, pp. 405–421, 2005.
- [134] Sternberg, "The prostata and seminal vesicles."
- [135] S. E. Mills, D. Carter, and J. K. Greenson et al, "Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.," *Lippincott Williams & Wilkins*, vol. 4th revised edition, 2012.
- [136] J. Köllermann and G. Sauter, "Histologische Diagnostik an der Prostatastanzbiopsie. ," *Urologe* , no. 48, pp. 305–313, 2009.
- [137] http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/695#fn20432565175038b9f9aea8b,.
- [138] Pan CC, Potter SR., Partin AW, and et al, "The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Patterns of Higher Grade in Radical Prostatectomy Specimens: A Proposal to Modify the Gleason Grading System," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 24, no. 4, pp. 563-569, 2000.
- [139] G. Kristiansen, "Immunhistochemische Algorithmen in der Prostatadiagnostik – Was gibt es Neues? ," *Pathologe* , no. 30, pp. 146–153, 2009.
- [140] Epstein JI and Woodruff JM, "Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. ," *Cancer* , no. 57, pp. 111-119, 1986.

- [141] Bonkhoff H, "Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: a stem cell concept for the development of prostate cancer. ," *Eur Urol*, no. 30, pp. 201-205, 1996.
- [142] Greene LF, O’Dea MJ, and Dockerty MB, "Primary transitional cell carcinoma of the prostate. ," *J Urol*, no. 116, pp. 761-763, 1976.
- [143] Cohen RJ, Gleason G, and Haffejee Z, "Neuro-endocrine cells—a new prognostic parameter in prostate cancer.," *Br J Urol* , no. 68, pp. 258-262, 1991.
- [144] Bubendorf L, Sauter G, and Moch H et al, "Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy.," *J Pathol* , no. 178, pp. 437-441, 1996.
- [145] Pan CC, Chiang H, and Chang YH et al, "Tubulocystic clear cell adenocarcinoma arising within the prostate. ," *Am J Surg Pathol* , no. 24, pp. 1433-1436, 2000.
- [146] "All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.," no. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. [Access date February 2014].
- [147] Etzioni R, Gulati R, and Cooperberg MR et al, "Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. ," *Med Care*, no. 51(4), pp. 295-300, 2013.
- [148] Ilic D, Neuberger MM, and Djulbegovic M et al, "Screening for prostate cancer Cochrane Database Syst Rev.," no. 1:CD004720, 2013.
- [149] Vasarainen H, Malmi H, and Määttänen L et al, "Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC).," *Acta Oncol*, no. 52(8), pp. 1615-1621, 2013.
- [150] Heijnsdijk EA, Wever EM, and Auvinen A et al, "Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. ," *N Engl J Med* , no. 367(7), pp. 595-605, 2012.
- [151] Loeb S, Gonzalez CM, and Roehl KA et al, "Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening.," *J Urol*, no. 175(3 Pt 1), pp. 902-906, 2006.
- [152] C. Börgermann, F. vom Dorp, and G. Breuer et al, "Früherkennung von Prostatakarzinomen – Ist die Untersuchung des Serum-PSA alleine ausreichend? ," *Urologe* , no. 49, pp. 1351–1355, 2010.
- [153] H.-P. Schlemmer, "Prostatakarzinom.," *Radiologe* , no. 48, pp. 45–51, 2008.
- [154] Huddart RA, Rajan B, and Law M et al, "Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. ," *Radiother Oncol* , no. 44, pp. 229-236, 1997.
- [155] Bodkin JJ, Duff M, and Seereiter PJ Jr et al, "Sensorimotor polyneuropathy and foot-drop as result of a prostate cancer paraneoplastic syndrome.," *Res Rep Urol*, no. 6;5, pp. 159-162, 2013.
- [156] Latifyan SB, Vanhaeverbeek M, and Klastersky J, "Tumour-associated osteomalacia and hypoglycaemia in a patient with prostate cancer: is Klotho involved?," *BMJ Case Rep*, no. 17, 2014.
- [157] Kuramoto T, Senzaki H, and Koike H et al, "Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate cancer. ," *Case Rep Urol,Epub*, no. 29, 2013.
- [158] U.G. Mueller-Lisse and K. Miller, "Bildgebende Verfahren bei Primärdiagnose und Staging des Prostatakarzinoms.," *Urologe* , no. 49, pp. 190–198, 2010.
- [159] Richie JP, Catalona WJ, and Ahmann FR et al, "Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal

- examination.," *Urology*, no. 42(4), pp. 365-374, 1993.
- [160] Okotie OT, Roehl KA, and Han M et al, "Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only.," *Urology*, no. 70(6), pp. 1117-1120, 2007.
- [161] Gosselaar C, Roobol MJ, and Roemeling S et al, "The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam.," *Eur Urol*, no. 54(3), pp. 581-588, 2008.
- [162] Catalona WJ, Richie JP, and Ahmann FR et al, "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men.," *J Urol*, no. 151(5), pp. 1283-1290, 1994.
- [163] Thompson IM, Pauler DK, and Goodman PJ et al, "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter.," *N Engl J Med*, no. 350(22), pp. 2239-2246, 2004.
- [164] Catalona WJ, Partin AW, and Slawin KM et al, "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial.," *JAMA*, no. 279(19), pp. 1542-1547, 1998.
- [165] Carter HB, Pearson JD, and Metter EJ et al, "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.," *JAMA*, no. 267(16), pp. 2215-2220, 1992.
- [166] Schmid H-P, McNeal JE, and Stamey TA, "Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume.," *Cancer*, no. 71(6), pp. 2031-2040, 1993.
- [167] Arlen PM, Bianco F, and Dahut WL et al, "Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time.," *J Urol*, no. 179(6), pp. discussion 2185-2186, 2008.
- [168] Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, and et al, "Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific normogram based on the prostate cancer antigen 3 assay.," *Eur Urol.*, no. 63(2), pp. 201-209, 2013.
- [169] Roobol MJ, Steyerberg EW, and Kranse R et al, "A risk-based strategy improves prostate-specific antigen driven detection of prostate cancer.," *Eur Urol*, no. 57(1), pp. 79-85, 2010.
- [170] Eastham JA, Riedel E, and Scardino PT et al, "Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations.," *JAMA*, no. 289(20), pp. 2695-2700, 2003.
- [171] Stephan C, Klaas M, and Muller C et al, "Interchangeability of measurements of total and free prostatespecific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update.," *Clin Chem*, no. 52(1), pp. 59-64, 2006.
- [172] Hara R, Jo Y, and Fujii T et al, "Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy.," *Urology*, no. 71(2), pp. 191-195, 2008.
- [173] Takenaka A, Hara R, and Ishimura T et al, "A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy.," *Prostate Cancer Prostatic Dis*, no. 11, pp. 134-138, 2008.
- [174] Donovan J, Hamdy F, and Neal D et al, "ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study.," *Health Technol Assess*, no.

7(14), pp. 1-88, 2003.

- [175] Epstein JI and Herawi M, "Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care.," *J Urol*, no. 75(3 Pt 1), pp. 820-834, 2006.
- [176] M. Seitz, B. Scher, and M. Scherr et al, "Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms.," *Urologe*, no. 46, pp. 1435–1448, 2007.
- [177] Lee F, Torp-Pedersen ST, and Siders DB et al, "Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer.," *Radiology*, no. 170, pp. 609-15, 1989.
- [178] Bratan F, Niaf E, and Melodelima C et al, "Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study.," *Eur Radiol*, no. 23(7), pp. 2019-2029, 2013.
- [179] Lemaitre L, Puech P, and Poncelet E et al, "Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings.," *Eur Radiol*, no. 19(2), pp. 470-480, 2009.
- [180] Schouten MG Hoeks CM, Bomers JG et al, and T, "hree-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers.," *Eur Urol*, no. 62(5), pp. 902-909, 2012.
- [181] Bostwick DG, Grignon DJ, and Hammond ME et al, "Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement.," *Arch Pathol Lab Med*, no. 124, pp. 995-1000, 1999.
- [182] Kattan MW, Wheeler TM, and Scardino PT, "Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer.," *J Clin Oncol*, no. 17, pp. 1499-1507, 1999.
- [183] Stamey TA, Johnstone IM, and McNeal et al, "Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml.," *J Urol*, no. 167, pp. 103-111, 2002.
- [184] Sobin LH, Gospodariwicz M, and Wittekind C et al, "TNM classification of malignant tumors.," *UICC International Union Against Cancer*, no. 7th edn. Wiley-Blackwell, pp. 243-248, 2009.
- [185] Wieder JA and Soloway MS, "Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer.," *J Urol*, no. 160, pp. 299–315, 1998.
- [186] Meeks JJ and Eastham JA, "Radical prostatectomy: positive surgical margins matter.," *Urol Oncol*, no. 31, pp. 974–979, 2013.
- [187] Sammon JD, Trinh QD, and Sukumar S et al, "Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location.," *Urol Oncol*, no. 31, pp. 1470-1476, 2013.
- [188] Humphrey PA and Vollmer RT, "Intraglandular tumor extent and prognosis in prstatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specisms.," *Hum Pathol*, no. 21, pp. 799-804, 1990.
- [189] Ayala AG, Ro JY, and Babaian R et al, "The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma.," *Am J Surg Pathol*, no. 13, pp. 21-27, 1989.
- [190] M. Susani, L. Kenner, and Z. Culig, "Diagnostik des Prostatakarzinoms – Konventionelle und molekular- bzw. zellbiologische Methoden.," *Pathologe*, no. 30,

- pp. 154–157, 2009.
- [191] Epstein JI, "Pathological assessment of the surgical specimen.," *Urol Clin North Am*, no. 28, pp. 567-594, 2001.
- [192] Montironi R, "Prognostic factors in prostate cancer.,," *BMJ*, no. 322, pp. 378-379, 2001.
- [193] Center MM, Jemal A, and Lortet-Tieulent J et al, "International variation in prostate cancer incidence and mortality rates.,," *Eur Urol*, no. 6, pp. 1079-1092, 2012.
- [194] Haas GP, Delongchamps N, and Brawley OW et al, "The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.,," *Can J Urol*, no. 15(1), pp. 3866-3871, 2008.
- [195] S.H. Stübinger, R. Wilhelm, and S. Kaufmann et al, "Brachytherapie des Prostatakarzinoms.,," *Urologe*, no. 47, pp. 284–290, 2008.
- [196] Cooperberg MR, Carroll PR, and Klotz L, "Active surveillance for prostate cancer: progress and promise.,," *J Clin Oncol*, no. 29(27), pp. 3669-3676, 2011.
- [197] Ross AE, Loeb S, and Landis P et al, "Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program.,," *J Clin Oncol*, no. 28(17), pp. 2810-2816, 2010.
- [198] Van den Bergh RC, Roemeling S, and Roobol MJ et al, "Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly.,," *Eur Urol*, no. 55(1), pp. 1-8, 2009.
- [199] Bill-Axelson A, Holmberg L, and Ruutu M et al, "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.,," *N Engl J Med*, no. 364(18), pp. 1708-1717, 2011.
- [200] Bianco FJ Jr, Scardino PT, and Eastham JA, "Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta").," *Urology*, no. 66(5), pp. 83-94, 2005.
- [201] Montorsi F, Wilson TG, and Rosen RC et al, "Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel.,," *Eur Urol*, no. 62(3), pp. 368-381, 2012.
- [202] Ficarra V, Novara G, and Rosen RC et al, "Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy.,," *Eur Urol*, no. 62(3), pp. 405-417, 2012.
- [203] Novara G, Ficarra V, and Mocellin S et al, "Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy.,," *Eur Urol*, no. 62(3), pp. 382-404, 2012.
- [204] Ficarra V, Novara G, and Ahlering TE et al, "Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy.,," *Eur Urol*, no. 62(3), pp. 418-430, 2012.
- [205] M. Hohenfellner, "Prostatakarzinom: ein Update.,," *Urologe*, no. 49, pp. 169–171, 2010.
- [206] Heidenreich A, Varga Z, and Von Knobloch R, "Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis.,," *J Urol*, no. 167(4), pp. 1681-1686, 2002.
- [207] Briganti A, Larcher A, and Abdollah F et al, "Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores.,," *Eur Urol*, no. 61(3), pp. 480-487, 2012.

- [208] Aus G, Nordenskjöld K, and Robinson D et al, "Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort.," *Eur Urol*, no. 43(6), pp. 627-631, 2003.
- [209] Heidenreich A, Von Knobloch R, and Varga Z et al, "Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)-an update on >300 cases. ," *J Urol* , vol. abstract Nr.1183, no. 171:312, 2004.
- [210] keine Autoren angeführt, "Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel.," *NCI Monogr* , no. (7), pp. 3-6, 1988.
- [211] Fowler FJ, Barry MJ, and Lu-Yao G et al, "Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas.," *J Clin Oncol*, no. 14(8), pp. 2258-2265, 1996.
- [212] Kuban DA, Levy LB, and Cheung MR et al, "Long-term failure patterns and survival in a randomized doseescalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 79(5), pp. 1310-1317, 2011.
- [213] Viani GA, Stefano EJ, and Afonso SL, "Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 74(5), pp. 1405-1418, 2009.
- [214] Bolla M, Van Tienhoven G, and Warde P et al, "External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study.," *Lancet Oncol*, no. 11(11), pp. 1066-1073, 2010.
- [215] Bolla M, de Reijke TM, and Van Tienhoven G et al, "EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer.," *N Engl J Med*, no. 360(24), pp. 2516-2527, 2009.
- [216] Lawton CA, DeSilvio M, and Roach M 3rd et al, "An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 69(3), pp. 646-655, 2007.
- [217] Ash D, Flynn A, and Batterman J et al, "ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer.," *Radiother Oncol*, no. 57(3), pp. 315-321, 2000.
- [218] Rauchenwald M, F Sedlmayer, and Leitha T et al, "Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom.," *Journal für Urologie und Urogynäkologie, Ausgabe für Österreich*, no. 17 (Sonderheft 2), pp. 6-11, 2010.
- [219] Schmelz HU, Sparwasser C, and Weidner W, *Facharztwissen Urologie, Springer-Verlag, Heidelberg* , vol. 2. Auflage , p. 359 ff, 2010.
- [220] Lange PH, Ercole CJ, and Lightner DJ et al, "The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.," *J Urol*, no. 141, pp. 873-879, 1989.
- [221] Boccon-Gibod LJ, Djavan WB, and Hammerer P et al, "Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus.," *Int J Clin Pract*, no. 58, pp. 382-390, 2004.
- [222] Hanks G, Thames H, and Schellhammer P et al, "Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOGASTRO Phoenix

- Consensus Conference., " *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 65, pp. 965-974, 2006.
- [223] Ray ME, Thames HD, and Levy LB et al, "PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 64, pp. 1140–1150, 2006.
- [224] Brawer MK, "Radiation therapy failure in prostate cancer patients: risk factors and methods of detection.," *Rev Urol* , no. 4(2), pp. 2-11, 2002.
- [225] Kupelian P, Kuban D, and Thames H et al, "Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, no. 61, pp. 415-419, 2005.
- [226] Pound CR, Partin AW, and Eisenberger MA et al, "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.," *JAMA*, no. 281, pp. 1591–1597, 1999.
- [227] Freedland SJ, Humphreys EB, and Mangold LA et al, "Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy.," *JAMA*, no. 294, pp. 433–439, 2005.
- [228] Eisenberger MA, Partin AW, and Pound C et al, "Natural history of progression of patients with biochemical (PSA) relapse following radical prostatectomy: update.," *Proc Am Soc Clin Oncol*, no. 22, p. 380, 2003.
- [229] D'Amico AV, Moul JW, and Carroll PR et al, "Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy.," *J Natl Cancer Inst*, no. 95, pp. 1376–1383, 2003.
- [230] Patel A, Dorey F, and Franklin J et al, "Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen.," *J Urol*, no. 158, pp. 1441–1445, 1997.
- [231] Heidenreich A, Bolla M, and Joniau S et al, "Guidelines on Prostate Cancer.," *European Association of Urology*, 2009.
- [232] Fichtner J, "Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie.," *Urologe*, no. 45, pp. 1255–1259, 2006.
- [233] D'Amico AV, Chen MH, and Roehl KA et al, "Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure.," *J Clin Oncol*, no. 23, pp. 4975–4979, 2005.
- [234] Amling CL, "Biochemical recurrence after localized treatment.," *Urol Clin N Am*, no. 33, pp. 147–159, 2006.
- [235] Pisansky TM, Kozelsky TF, and Myers RP et al, "Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer.," *J Urol*, no. 163, pp. 845–850, 2000.
- [236] Clarke HS Jr, Eskridge MR, and El-Zawahry AM et al, "Salvage cryosurgical ablation of the prostate for local recurrence after radiation therapy: improved outcomes utilizing a capromab pendetide scan and biopsy algorithm.," *Can J Urol*, no. 14 (1), pp. 24-27, 2007.
- [237] Ward JF, Sebo TJ, and Blute ML et al, "Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes.," *J Urol*, no. 173, pp. 1156–1160, 2005.
- [238] Grossfeld GD, Li YP, and Lubeck DP et al, "Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor.," *J Urol*, no. 168, pp. 530-535, 2002.

- [239] Pomeranz SJ, Pretorius HT, and Ramsingh PS, "Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: Strategies for imaging in the new health care climate.," *Semin Nucl Med*, no. 24, pp. 188–207, 1994.
- [240] Choueiri TK, Dreicer R, and Paciorek A et al, "A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy.," *J Urol*, no. 179, pp. 906–910, 2008.
- [241] Palmer E, Hendrikson B, and McKusick K et al, "Pain as an indicator of bone metastasis.," *Acta Radiol*, no. 29, pp. 445-449, 1988.
- [242] Even-Sapir E, Metser U, and Mishani E et al, "The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18Ffluoride PET/CT.," *J Nucl Med*, no. 47, pp. 287-297, 2006.
- [243] Veas H, Buchegger F, and Albrecht S et al, "18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (< 1 ng/mL) after radical prostatectomy.," *BJU Int*, no. 99, pp. 1415-1420, 2007.
- [244] Heinisch M, Dirisamer A, and Loidl W et al, "Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml?," *Mol Imaging Biol*, no. 8, pp. 43–48, 2006.
- [245] Scattoni V, Montorsi F, and Picchio M et al, "Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy.," *BJU Int*, no. 93, pp. 680–8, 2004.
- [246] Eisenberger MA, Blumenstein BA, and Crawford ED et al, "Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer.," *N Engl J Med*, no. 339(15), pp. 1036-42, 1998.
- [247] Glass TR, Tangen CM, and Crawford ED et al, "Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning.," *J Urol*, no. 169(1), pp. 164-169, 2003.
- [248] Pagliarulo V, Bracarda S, and Eisenberger MA et al, "Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer.," *Eur Urol*, no. 61(1), pp. 11-25, 2012.
- [249] Heidenreich A, Bastian PJ, and Bellmunt J et al, "Guidelines on prostate cancer," *European Association of Urology*, no. 30, pp. <http://www.uroweb.org/guidelines/>, 2013.
- [250] Tsushima T, Nasu Y, and Saika T et al, "Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist.," *Urol Int*, no. 66(3), pp. 135-139, 2001.
- [251] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, "Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials.," *Lancet*, no. 355(9214), pp. 1491-1498, 2000.
- [252] Schmitt B, Bennett C, and Seidenfeld J et al, "Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer.," *Cochrane Database Syst Rev*, no. (2), p. 1526, 2000.
- [253] Schroder FH, Whelan P, and de Reijke TM et al, "Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892.," *Eur Urol*, no. 45(4), pp. 457-464, 2004.
- [254] Boccon-Gibod L, Fournier G, and Bottet P et al, "Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma.," *Eur Urol*, no. 32(4), pp. 391-395,

1997.

- [255] Tyrrell CJ, Kaisary AV, and Iversen P et al, "A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer.," *Eur Urol*, no. 33(5), pp. 447-456, 1998.
- [256] Iversen P, Tyrrell CJ, and Kaisary AV et al, "Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up.," *J Urol*, no. 164(5), pp. 1579-1582, 2000.
- [257] Loblaw DA, Mendelson DS, and Talcott JA et al, "American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer," *J Clin Oncol*, no. 22(14), pp. 2927-2941, 2004.
- [258] Abrahamsson PA, "Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. ," *Eur Urol* , no. 57(1), pp. 49-59, 2010.
- [259] Calais da Silva FE, Bono AV, and Whelan P et al, "Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group.," *Eur Urol*, no. 55(6), pp. 1269-1277, 2009.
- [260] Salonen AJ, Taari K, and Ala-Opas M et al, "The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer.," *J Urol*, no. 187(6), pp. 2074-2081, 2012.
- [261] Hussain M, Tangen CM, and Berry DL et al, "Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer.," *N Engl J Med*, no. 368(14), pp. 1314-1325, 2013.
- [262] Sciarra A and Salciccia S, "A Novel Therapeutic Option for Castration-resistant Prostate Cancer: After or Before Chemotherapy?," *Eur Urol* , *epub ahead of print*; , 2013.
- [263] Scher HI, Halabi S, and Tannock I et al, "Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.," *J Clin Oncol*, no. 26(7), pp. 1148-1159, 2008.
- [264] Heidenreich A, von Knobloch R, and Hofmann R, "Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer.," *Eur Urol*, no. 39(2), pp. 121-130, 2001.
- [265] Eisenhauer EA, Therasse P, and Bogaerts J et al, "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).," *Eur J Cancer*, no. 45(2), pp. 228-247, 2009.
- [266] Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, and de Wit R et al, "Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer.," *Clin Cancer Res*, no. 16(1), pp. 203-211, 2010.
- [267] Scher HI, Jia X, and de Bono JS et al, "Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data.," *Lancet Oncol*, no. 10(3), pp. 233-239, 2009.
- [268] McLeod DG, "Antiandrogenic drugs. ," *Cancer* , no. 71(3), pp. 1046-9, 1993.
- [269] Kucuk O, Fisher E, and Moinpour CM et al, "Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235).," *Urology* , no. 58(1), p.

538, 2001.

- [270] Smith DC, Redman BG, and Flaherty LE et al, "A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer.," *Urology*, no. 52(2), pp. 257-260, 1998.
- [271] Klotz L, McNeill I, and Fleshner N, "A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma.," *J Urol*, no. 161(1), pp. 169-172, 1999.
- [272] Ryan CJ, Smith MR, and de Bono JS et al, "COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy.," *N Engl J Med*, no. 368(2), pp. 138-148, 2013.
- [273] Van Dodewaard- de Jong JM, Verheul HM, Bloemendal HJ, and et al, "New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is the Optimal Sequence?," *Clin Genitourin Cancer*, no. E pub ahead of print, 2015.
- [274] Graff JN, Gordon MJ, and Beer TM, "Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer.," *Expert Opin Pharmacother.*, no. 16(5), pp. 749-754, 2015.
- [275] Afshar M, Al-Allosh F, Pirrie S, and et al, "Predictive factors for response to abiraterone in metastatic castration refractory prostate cancer. ," *Anticancer Res.*, no. 35(2), pp. 1057-1063, 2015.
- [276] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, and et al, "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 st.," *Lancet Oncol.*, no. 16(2), pp. 152-160, 2015.
- [277] Petrylak DP, Tangen CM, and Hussain MH et al, "Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.," *New Engl J Med*, no. 351(15), pp. 1513-1520, 2004.
- [278] Tannock IF, de Wit R, and Berry WR et al, "TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.," *New Engl J Med*, no. 351(15), pp. 1502-1512, 2004.
- [279] Frankel BM, Monroe T, and Wang C, "Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty.," *Spine J*, no. 7(5), pp. 575-582, 2007.
- [280] Frankel BM, Jones T, and Wang C, "Segmental polymethyl methacrylate-augmented pedicle screw Fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation.," *Neurosurgery*, no. 61(3), pp. 531-537, 2007.
- [281] Marco RA, Sheth DS, and Boland PJ et al, "Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease.," *J Bone Joint Surg Am*, no. 82(5), pp. 642-651, 2000.
- [282] Dy SM, Asch SM, and Naeim A et al, "Evidence-based standards for cancer pain management.," *J Clin Oncol*, no. 26(23), pp. 3879-3885, 2008.
- [283] Hartsell WF, Scott CB, and Bruner DW et al, "Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. ," *J Natl Cancer Inst* , no. 97(11), pp. 798-804, 2005.
- [284] Liepe K and Kotzerke J, "A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases.," *Nucl Med Commun*, no. 28(8), pp. 623-630, 2007.

- [285] Parker C, Nilsson S, and Heinrich D et al, "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.," *N Engl J Med*, no. 369(3), pp. 213-223, 2013.
- [286] Saad F, Gleason DM, and Murray R et al, "A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma.," *J Natl Cancer Inst*, no. 94(19), pp. 1458-1468, 2002.
- [287] Diel IJ, Fogelman I, and Al-Nawas B et al, "Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? ," *Crit Rev Oncol Hematol* , no. 64(3), pp. 198-207, 2007.
- [288] Berasain C, Castillo J, and Perrugoria MJ et al, "Inflammation and liver cancer: new molecular links.," *Ann NY AcadSci*, no. 1155, pp. 206–221, 2009.
- [289] Xiao H and Yang CS, "Combination regimen with statins and NSAIDs: a promising strategy for cancer chemoprevention. ," *Int J Cancer*, no. 123, pp. 983–990, 2008.
- [290] Lin WW and Karin M, "A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. ," *J. Clin. Invest.*, no. 117, pp. 1175–1183, 2007.
- [291] Mantovani A, Allavena P, and Sica A et al, "Cancer-related inflammation.," *Nature*, no. 454, pp. 436-444, 2008.
- [292] Yoshio O, Jun N, and Makoto O et al, "Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma.," *the journal of urology*, no. 184, pp. 873-878, 2010.
- [293] Hutterer GC, Krieger D, Mrsic E, and et al, "Preoperative Leucocytosis, Thrombocytosis and Anemia as Potential Prognostic Factors in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma.," *Anticancer Res.*, no. 35 (6), pp. 3463-3469, 2015.
- [294] Stotz M, Szkander J, Stojakovic T, and et al, "The lymphocyte to monocyte ratio in peripheral blood represents a novel prognostic marker in patients with pancreatic cancer.," *Clin Chem Lab Med.*, no. 53(3), pp. 499-506, 2015.
- [295] Nobuyuki T, Eiji K, and Suguru S et al, "The predictive value of C-reactive protein for prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy:amuli-institutional study," *European Association of Urology*, vol. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.050>, 2012.
- [296] Hutterer GC, Sobolev N, Ehrlich GC, and et al, "Pretratment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma.," *J Clin Pathol.*, no. 68(5), pp. 351-355, 2015.
- [297] Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, and et al, "Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. ," *Br J Cancer*, no. 110(10), pp. 2531-2536, 2014.
- [298] Pichler M, Dalpiaz O, Ehrlich GC, and et al, "Validation of the preoperative plasma fibrinogen level as a prognostic factor in a European cohort of patients with localized upper tract urothelial carcinoma.," *J Urol.*, no. 191(4), pp. 920-925, 2014.
- [299] Dalpiaz O, Ehrlich GC, and et al Mannweiler S, "Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma.," *BJU Int*, no. 114(3), pp. 334-339, 2014.
- [300] Walsh SR, Cook EJ, and Goulder F et al, "Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer," *J Surg Oncol*, no. 91, pp. 181-184, 2005.
- [301] Shimanda H, Takiguchi N, and Kainuma O et al, "High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer," *Gastric Cancer*, no. 13, pp. 170-176, 2010.

- [302] Sharaiha RZ, Halazun KJ, and Mirza F et al, "elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrences in esophageal cancer," *Ann Surg Oncol*, no. 18, pp. 3362-3369, 2011.
- [303] Sarraf KM, Belcher E, and Raevsky E et al, "Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer," *J ThoracCardiovascSurg*, no. 137, pp. 425-428, 2009.
- [304] Azab B, Bhatt VR, and Murukutla S et al, "usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients," *Ann Surg Oncol*, no. 19(1), pp. 217-224, 2011.
- [305] Kao SC, Pavlakis N, and Hervie R et al, "High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy," *Clin Cancer Res.*, no. 16, pp. 5805-5813, 2010.
- [306] Clarke SJ, Chua W, and Moore M et al, "Use of inflammatory markers to guide cancer treatment," *ClinPharmacolTher*, no. 90(3), pp. 475-478, 2011.
- [307] Proctor MJ, McMillan DC, and Morrison DS et al, "A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer.," *Br J Cancer*, no. 107(4), pp. 695-699, 2012.
- [308] Kashif S, Michael j P, and Donald C M et al, "The modified Glasgow prognostic score in prostate cancer: results from a retrospective clinical series of 744 patients.," *BMC Cancer*, no. 13, p. 292, 2013.
- [309] H. Riedmiller, J. Thüroff, and G.H. Jacobi, "Serum-Fibrinogen-Spaltprodukte als möglicher Tumormarker bei urologischen Karzinomen," *Tagung der deutschen Gesellschaft für Urologie*, no. 34, pp. 31-33, 1982.
- [310] Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, and et al, "The association of an elevated plasma fibrinogen level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients.," *World J Urol*, no. nicht gedruckte Ausgabe, 2014.
- [311] C. Gropp, R. Ebring, and K.Haveman, "Fibrinogen split products, antiprotease and granulocytic elastase in patients with lung cancer," *Eur J Cancer*, no. 16, pp. 679-684, 1980.
- [312] C.Casara, G. Cartel, V. Penog, and et al, "Radioiodinated fibrinogen in the evaluation of patients with osteosarcoma," *Eur J Cancer*, no. 16, pp. 261-266, 1980.
- [313] JA. Martinez-Pineiro, C. Pertusa, E. Maganto, and et al, "Urinary fibrinogen degradation products (FDP) in bladder cancer," *Eur Urol*, no. 4, p. 348, 1978.
- [314] Szkandera J, Stotz M, Absenger G, and et al, "Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients.," *Br J Cancer*, no. 110(1), pp. 183-188, 2014.
- [315] Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, and et al, "The elevated C-reactive protein level is associated with poor prognosis in prostate cancer patients treated with radiotherapy.," *Eur J Cancer*, no. 51(5), pp. 610-619, 2015.
- [316] Zhu-Qing Liu, Li Chu, Jue-Min Fang, and et al, "Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis," *Asian J Androl*, no. 16(3), pp. 467-471, 2014.
- [317] Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, and et al, "The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma," *Eur J Cancer*, no. 48, pp. 202-208, 2012.
- [318] Langsenlehner T, Thurner EM, Krenn-Pilko S, and et al, "Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European

- prostate cancer patients," *World Journal of Urology*, no. nicht gedruckt, 2015.
- [319] M J Proctor, D C McMillan, D S Morrison, and et al, "A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer," *Br J Cancer*, no. 107(4), pp. 695-699, 2012.
- [320] Menter D, Tucker SC, Kopetz S, and et al, "Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited," *Cancer Metastasis Rev*, no. 33(1), pp. 231-269, 2014.
- [321] Langsenlehner T, Pichler M, Thurner EM, and et al, "Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy.," *Urol Oncol.*, vol. 33, no. (5), pp. 201-216, Mai 2015.
- [322] Rickles FR, Edwards RL, and et al, "Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's Syndrome revisited," *Blond*, no. 62, pp. 14-31, 1983.
- [323] Ludwig Lutz, "Erworbene Thrombophilie durch Krebs," *Onkologie - spezialisierte Tumortherapie*, no. <http://www.onkochirurgie.de/content/public/fremd/thrombophilie.html>.
- [324] Zew Wajsman, "Prostate cancer recurrence – new prognostic factors are needed," *Cent European J Urol*, no. 66(2), pp. 133-134, 2013.
- [325] Takehiro S, Hideto I, Toshihiko M, and et al, "Low pre-operative levels of serum albumin predict lymph node metastases and ultimately correlate with a biochemical recurrence of prostate cancer in radical prostatectomy patients," *Cent European J Urol*, no. 66(2), pp. 126-132, 2013.
- [326] Nickel JC, Downey J, Young I, and et al, "Leukocytic Promotion of Prostate Cellular Proliferation," *Prostate*, no. 70(4), pp. 377-389, 2010.
- [327] Nalesnik J, Mysliwiec A, and Canby-Hagin E, "Anemia in Men with Advanced Prostate Cancer: Incidence, Etiology, and Treatment," *Rev Urol*, no. 6(1), pp. 1-4, 2004.
- [328] Fonseca R, Rajkumar SV, White WL, and et al, "Anemia after orchiectomy," *Am J Hematol*, no. 59, pp. 230-233, 1998.
- [329] Beer TM, Tangen CM, Bland LB, and et al., "Hemoglobin Decline Linked with Worse Outcomes in Men with Metastatic Prostate Cancer," *Cancer*, no. 107, pp. 489-496, 2006.
- [330] Scher HI, Heller G, Molina A, and et al, "Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer," *J Clin Oncol*, no. 33(12), pp. 1348-1355, 2015.
- [331] Green S, Antiss CL, Fishman WH, and et al, "Automated differential Isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline Phosphatase into liver, intestinal and other components," *Enzymologia* , no. 41, pp. 9-26, 1971.
- [332] Wymenga A, Boomsma B, Groenier K, and et al, "Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase," *BJU International*, no. 3, pp. 226-230, 2001.
- [333] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, letztes update 15. Jänner 2015.
- [334] Dirk Werner, "Einführung in die höhere Analysis," *Springer Lehrbuch*, pp. 232-233, 2009.
- [335] Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, and et al, "Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of 76 studies.," *Acta Oncol.* , no. 54(7), pp. 961-970, 2015.

- [336] Girgis H, Masui O, White NM, and et al, "Lactate dehydrogenase A is a potential prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma.," *Mol Cancer.*, no. 13, p. 101, 2014.
- [337] Xian ZY, Liu JM, Chen QK, and et al, "Inhibition of LDHA suppresses tumor progression in prostate cancer.," *Tumour Biol*, no. Epub ahead of print, 2015.
- [338] Powles T, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, and et al, "Prognostic impact of LDH levels in patients with relapsed/refractory seminoma.," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 139, no. 8, pp. 1311-1316, 2013.
- [339] Tas F, Karabulut S, Ciftci R, and et al, "Serum levels of LDH, CEA, and CA19-9 have prognostic roles on survival in patients with metastatic pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy.," *Cancer Chemother Pharmacol.* , no. 73 (6), pp. 1163-1171, 2014.
- [340] Partl R, Fastner G, Kaiser J, and et al, "KPS/LDH index: a simple tool for identifying patients with metastatic melanoma who are unlikely to benefit from palliative whole brain radiotherapy.," *Support Care Cancer.*, no. E pub ahead of print, 2015.
- [341] "Clinical and cytogenetic characteristics of myeloma patients with overall survival less than 24 months," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, vol. 95, no. 10, pp. 736-740, 2015.
- [342] Fujiwara S, Wada N, and Kawano Y, "Lactate, a putative survival factor for myeloma cells, is incorporated by myeloma cells through monocarboxylate transporters 1.," *Exp Hematol Oncol.* , vol. 4, p. 12, 2015.
- [343] Younes M, Hachfi H, Hammouda F, and et al, "Survival prognosis factors in multiple myeloma," *Zunis Med*, vol. 92, no. 6, pp. 399-405, 2014.
- [344] Langsenlehner T, Pichler M, and Thurner EM, et al , "Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy.," *Urol Oncol.*, no. 33(5), pp. 201-209, 2015.
- [345] Santotoribio JD, Cañavate-Solano C, Garcia-de la Torre A, and et al, "Serum lactate dehydrogenase in combination with free-to-total serum prostate specific antigen ratio for diagnosis of prostate cancer.," *Clin Lab.* , no. 60(6), pp. 1055-1058, 2014.
- [346] Gravis G, Boher JM, Fizazi K, and et al, "Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model.," *Eur Urol.*, no. 68(2), pp. 196-204, 2015.