

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

Vorhersage der Lateralität von Prostatakarzinomen anhand von standardisierten Prognosefaktoren bei low-risk Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alessandra Tiani-Walbrecker

aus
München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Patrick J. Bastian

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rolf Muschter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Alexander Buchner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2014

Meiner lieben Mutter

und

meinem lieben Ehemann

Inhaltsverzeichnis

A	EINLEITUNG	1
1.	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.1	Inzidenz und Mortalität	3
1.2	Prävalenz	4
2.	Ätiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms	5
2.1	Familiäre Prädisposition und Genetik	5
2.2	Ethnische Herkunft	6
2.3	Ernährung	7
2.4	Lebensführung	8
2.5	Hormone	8
2.6	Infektion und Entzündung	8
3.	Histologie des Prostatakarzinoms	10
4.	Krebsprävention und -früherkennung	12
5.	Diagnostik	13
5.1	PSA-Wert und digital-rektale Untersuchung	13
5.2	Transrektaler Ultraschall (TRUS)	13
5.3	Prostatabiopsie	13
5.4	Staging und weitere Untersuchungsmethoden	14
6.	Aktuelle Therapieoptionen und Nebenwirkungen der Behandlungen	19
6.1	Therapieplanung und Aufklärung	19
6.2	Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	19
6.3	Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	21
6.4	Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	21
6.5	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	22
6.6	Rehabilitation und Nachsorge	22
B	FRAGESTELLUNG	23
C	MATERIAL UND METHODEN	24
D	ERGEBNISSE	25
1.	Beschreibung der Rohdaten	25
1.1	Einschlusskriterien	25
1.2	Präoperativ-klinische Parameter	25
1.2.1	Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6	25
1.2.1.1	Alter der Patienten	26
1.2.1.2	Größe und BMI der Patienten	26
1.2.1.3	ASA-Score der Patienten	28
1.2.1.4	Präoperativer Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA)	29
1.2.1.5	Befund der präoperativen Stanzbiopsie	29
1.2.2	Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7	31

	1.2.2.1	Alter der Patienten	31
	1.2.2.2	Größe und BMI der Patienten.....	32
	1.2.2.3	ASA-Score der Patienten	34
	1.2.2.4	Präoperativer Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA)	34
	1.2.2.5	Befund der präoperativen Stanzbiopsie.....	34
	1.2.3	Vergleich der präoperativ-klinischen Parameter der zwei Gruppen untereinander	36
1.3		Postoperativ-pathologische Parameter	37
	1.3.1	Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6	37
	1.3.1.1	Volumen des Prostatektomiepräparates	37
	1.3.1.2	Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.....	38
	1.3.1.3	Befallene Seite (Lateralität) des Prostatektomiepräparates	39
	1.3.1.4	Tumorklassifikation des Prostatektomiepräparates nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)	39
	1.3.2	Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7	42
	1.3.2.1	Volumen des Prostatektomiepräparates	42
	1.3.2.2	Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.....	43
	1.3.2.3	Befallene Seite (Lateralität) des Prostatektomiepräparates	44
	1.3.2.4	Tumorklassifikation des Prostatektomiepräparates nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)	44
	1.3.3	Vergleich der postoperativen Parameter der zwei Patientengruppen untereinander	46
2.		Vergleichende Analyse.....	47
	2.1	Univariate Tests.....	47
	2.1.1	Vergleich der präoperativen mit der postoperativen Lateralität	50
	2.1.2	Vergleich der postoperativen Lateralität mit folgenden präoperativen Parametern	53
	2.1.2.1	Alter.....	53
	2.1.2.2	BMI.....	54
	2.1.2.3	ASA-Score.....	56
	2.1.2.4	Gleason-Score.....	56
	2.1.2.5	PSA-Wert.....	58
	2.1.2.6	Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzen	60
	2.1.3	Vergleich der postoperativen Lateralität mit folgenden postoperativen Parametern	61
	2.1.3.1	Prostatavolumen.....	61
	2.1.3.2	Gleason-Score.....	63
	2.1.3.3	Tumorgröße (pT)	64
	2.1.3.4	Lymphknotenstatus (pN)	66
	2.1.3.5	Grading nach WHO (G).....	66
	2.1.3.6	Resektionsränder (R).....	67
	2.1.4	Vergleich des prozentualen Tumoranteils der positiven Stanzen mit postoperativer Tumorgröße (pT)	68
	2.1.5	Vergleich des BMI mit postoperativer Tumorgröße (pT).....	70

2.1.6	Vergleich des BMI mit Grading nach WHO (G)	71
2.2	Multivariate Tests: Logistische Regression	73
2.2.1	Vergleich signifikanter prädiktiver Parameter untereinander in Patientengut mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6	73
2.2.2	Vergleich signifikanter prädiktiver Parameter untereinander in Patientengut mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7	74
E	DISKUSSION	76
1.	Diskussion der Methodik	76
2.	Diskussion der Ergebnisse	77
2.1	Ergebnisse aus univariater Analyse	77
2.1.1	Ergebnisse der präoperativ-klinischen Parameter	77
2.1.2	Ergebnisse der postoperativ-pathologischen Parameter	80
2.1.3	Vergleich von präoperativer und postoperativer Lateralität	82
2.1.4	Vergleich von prozentualem Tumoranteil in positiven Stanzen mit pT	83
2.1.5	Vergleich des BMI mit pT	83
2.1.6	Vergleich des BMI mit postoperativem Grading (G)	84
2.2	Ergebnisse aus multivariater Analyse	84
F	ZUSAMMENFASSUNG	88
G	LITERATURVERZEICHNIS	91
H	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	96
I	TABELLENVERZEICHNIS	98
J	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	100
K	DANKSAGUNG	103
L	LEBENS LAUF DER AUTORIN	104

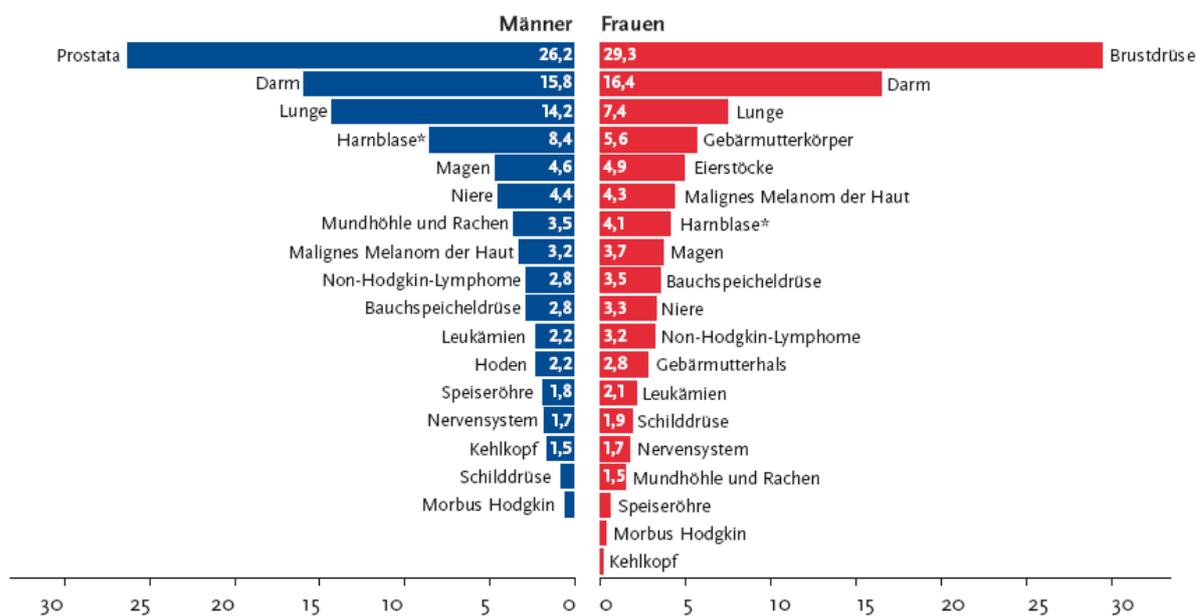
A EINLEITUNG

1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Nach der aktuellen Datenlage des Robert-Koch-Instituts ist das Prostatakarzinom mit 26% mittlerweile die häufigste Krebserkrankung bei Männern im höheren Lebensalter (20). Prostata, Darm und Lunge sind die häufigsten Krebslokalisationen bei Männern (siehe Abb. 1). Laut der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes gab es in ganz Deutschland im Jahre 2009 in den Altersgruppen von 30 bis über 85 Jahren insgesamt 399.174 Todesfälle, wovon durch bösartige Neubildungen (ICD10-Code C00 - C97) 116.247 Fälle verursacht waren. Unter diesen nahmen bösartige Neubildungen der Prostata (ICD10-Code C61) 10,5% (entspricht einer Fallzahl von 12.217) ein. Teilt man jedoch die prozentuale Verteilung der Malignome der Prostata in Altersspannen von 5 Jahren auf, so wird deutlich, dass im höheren Alter das Prostatakarzinom an Bedeutung gewinnt (siehe Tab.1). Im Jahre 2009 betrug der Anteil des Prostatakarzinoms an den Gesamtsterbefällen mehr als 21% bei den über 80-jährigen Männern.

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut



*einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Abbildung 1: Tumorlokalisationen (prozentualer Anteil) bei Männern und Frauen in Deutschland 2006 nach (20)

Jahr	Altersgruppen																		Gesamt n		
	30-44		45-49		50-54		55-59		60-64		65-69		70-74		75-79		80-84			85+	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
1990	10	0,1%	24	0,2%	99	0,9%	221	2,1%	575	5,5%	1.004	9,6%	1.229	11,7%	2.592	24,7%	2.677	25,5%	2.058	19,6%	10.490
1991	9	0,1%	25	0,2%	138	1,3%	273	2,5%	620	5,7%	1.020	9,3%	1.365	12,4%	2.524	23,0%	2.778	25,3%	2.213	20,2%	10.966
1992	9	0,1%	30	0,3%	132	1,2%	322	2,9%	670	5,9%	1.099	9,7%	1.505	13,4%	2.286	20,3%	2.889	25,6%	2.331	20,7%	11.274
1993	12	0,1%	25	0,2%	133	1,2%	302	2,6%	636	5,6%	1.125	9,9%	1.684	14,8%	1.990	17,5%	2.933	25,7%	2.557	22,4%	11.398
1994	7	0,1%	25	0,2%	108	0,9%	324	2,8%	666	5,7%	1.236	10,5%	1.853	15,8%	1.769	15,1%	2.976	25,4%	2.754	23,5%	11.719
1995	8	0,1%	26	0,2%	110	0,9%	344	2,9%	631	5,3%	1.310	11,0%	1.774	15,0%	1.839	15,5%	2.866	24,2%	2.956	24,9%	11.865
1996	9	0,1%	26	0,2%	89	0,7%	373	3,1%	685	5,7%	1.352	11,3%	1.779	14,9%	1.915	16,1%	2.682	22,5%	3.006	25,2%	11.917
1997	8	0,1%	32	0,3%	93	0,8%	332	2,9%	624	5,5%	1.280	11,2%	1.665	14,5%	2.066	18,0%	2.323	20,3%	3.026	26,4%	11.450
1998	23	0,2%	39	0,3%	84	0,7%	356	3,1%	706	6,2%	1.256	11,0%	1.712	15,0%	2.269	19,9%	1.959	17,2%	3.011	26,4%	11.416
1999	10	0,1%	37	0,3%	79	0,7%	327	2,9%	733	6,6%	1.153	10,4%	1.857	16,7%	2.303	20,7%	1.704	15,3%	2.919	26,2%	11.123
2000	8	0,1%	25	0,2%	97	0,9%	286	2,6%	810	7,3%	1.179	10,6%	1.832	16,5%	2.236	20,1%	1.774	16,0%	2.860	25,7%	11.108
2001	10	0,1%	30	0,3%	95	0,9%	264	2,4%	803	7,2%	1.133	10,2%	1.939	17,4%	2.213	19,8%	1.864	16,7%	2.798	25,1%	11.150
2002	7	0,1%	26	0,2%	106	0,9%	278	2,4%	806	7,1%	1.256	11,0%	1.991	17,4%	2.158	18,9%	2.146	18,8%	2.648	23,2%	11.423
2003	10	0,1%	18	0,2%	94	0,8%	247	2,1%	766	6,7%	1.311	11,4%	1.918	16,7%	2.281	19,8%	2.342	20,4%	2.521	21,9%	11.509
2004	10	0,1%	38	0,3%	75	0,7%	245	2,2%	717	6,4%	1.397	12,5%	1.695	15,2%	2.373	21,3%	2.419	21,7%	2.165	19,4%	11.135
2005	7	0,1%	27	0,2%	108	1,0%	246	2,2%	644	5,7%	1.313	11,7%	1.724	15,4%	2.459	22,0%	2.366	21,1%	2.308	20,6%	11.203
2006	16	0,1%	25	0,2%	115	1,0%	258	2,2%	563	4,9%	1.431	12,4%	1.924	16,6%	2.494	21,5%	2.348	20,3%	2.402	20,7%	11.577
2007	9	0,1%	26	0,2%	79	0,7%	290	2,5%	557	4,9%	1.412	12,3%	1.904	16,6%	2.411	21,1%	2.366	20,7%	2.392	20,9%	11.447
2008	8	0,1%	20	0,2%	82	0,7%	261	2,2%	545	4,5%	1.450	11,9%	1.961	16,2%	2.536	20,9%	2.626	21,6%	2.645	21,8%	12.135
2009	5	0,0%	33	0,3%	109	0,9%	252	2,1%	518	4,2%	1.320	10,8%	2.113	17,3%	2.503	20,5%	2.641	21,6%	2.723	22,3%	12.218

Tabelle 1: Sterbefälle (absolute Zahl) Prostatakarzinom (ICD10 C61) und prozentualer Anteil nach Jahren, Altersgruppen aufgeschlüsselt nach (20) und (1)

A EINLEITUNG

Von 1990 bis 2009 hat sich die prozentuale Verteilung unter den Altersklassen verändert: Lag im Jahre 1990 der größte Anteil der an Prostatakrebs erkrankten Personen (bis zu 25%) in der Altersgruppe von 80-84 Jahren, so war in 2009 das Maximum mit 22,3% bei den über 85-jährigen zu finden. Die Rate bei den 70- bis 74-jährigen hat im Laufe der Jahre zugenommen, was auf die frühere Erkennung des Prostatakarzinoms mit Hilfe der gängigen Screeninguntersuchungen und der Bestimmung des PSA-Werts zurückzuführen ist.

Insgesamt haben Malignome der Prostata in 2009 11% der Krebssterbefälle verursacht.

1.1 Inzidenz und Mortalität

Im Jahre 2006 gab es 60.120 neue Erkrankungsfälle des Prostatakarzinoms. Für das Jahr 2010 werden 64.370 Fälle geschätzt (basierend auf den Inzidenzraten für 2006). Seit 1980 haben sich die Neuerkrankungen verdreifacht, seit 1990 sogar verdoppelt. Mit den altersstandardisierten Inzidenzraten verhält es sich ähnlich.

Die altersstandardisierten Sterberaten haben sowohl bezogen auf Europa- und Weltstandard von 1980 bis 1994 zugenommen und seitdem wieder abgenommen. 2008 lagen die Sterberaten unter dem Ausgangsniveau von 1980 (siehe Tab. 2).

Erkrankungsfälle 2006	60.120
Projektion für 2010	64.370
Rohe Neuerkrankungsrate* 2006	149,1
Standard. Neuerkrankungsrate (Europa)* 2006	110,1
Standard. Neuerkrankungsrate (Welt)* 2006	74,4
Sterbefälle 1980	8.818
Standard. Sterberate (Europa)* 1980	24,5
Standard. Sterberate (Welt)* 1980	14,2
Sterbefälle 1994	11.719
Standard. Sterberate (Europa)* 1994	29,8
Standard. Sterberate (Welt)* 1994	17,1
Sterbefälle 2006	11.577
Standard. Sterberate (Europa)* 2006	21,3
Standard. Sterberate (Welt)* 2006	12,3
Sterbefälle 2008	12.134
Standard. Sterberate (Europa)* 2008	20,6
Standard. Sterberate (Welt)* 2008	11,9
* pro 100.000 Einwohner	

Tabelle 2: Inzidenz- und Mortalitätsraten im Vergleich

Somit haben sich die Überlebenseaussichten für Prostatakrebepatienten seit 1980 verbessert, was auf die frühere Entdeckung der Karzinome und die besseren Überlebenschancen durch optimierte Therapien zurückzuführen ist.

1.2 Prävalenz

In Deutschland lebten 2004 etwa 222.300 Männer, bei denen 5 Jahre zuvor Prostatakrebs diagnostiziert wurde, bei ca. 326.000 Patienten lag die Diagnosestellung 10 Jahre zurück (5). 2006 waren es bereits 238.500 Betroffene, bei denen das Karzinom 5 Jahre zuvor entdeckt wurde (20). Wie in Abb. 2 gezeigt wird, „... hat die Prävalenz an Prostatakrebs zwischen 1990 und 2004 um bis zu 165% zugenommen. Besonders deutlich stieg die Zahl der Männer, deren Prostatakrebsdiagnose seit längerer Zeit bekannt ist (10-Jahres-Prävalenz), ...“ (5). Die größte Zunahme der Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen lag in diesem Zeitraum bei den 60- bis 69-jährigen Männern. Zurückzuführen ist dies auf demographische Veränderungen der deutschen Bevölkerung, einen deutlichen Anstieg der Inzidenzraten in allen Altersgruppen und auf optimierte Überlebenschancen. Hinzu kommt, dass durch die Screeninguntersuchungen der Diagnosezeitpunkt nach vorne verlagert wird, wodurch sich die rechnerische Überlebenszeit verlängert, auch wenn der Sterbezeitpunkt unverändert bleibt. „Auch unter Annahme unveränderter Inzidenz- und Überlebensraten ab 2004 würde sich für das Jahr 2010 ein weiterer Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf 259.000 Männer ergeben.“ (5)

1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen, Deutschland 1990–2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C61

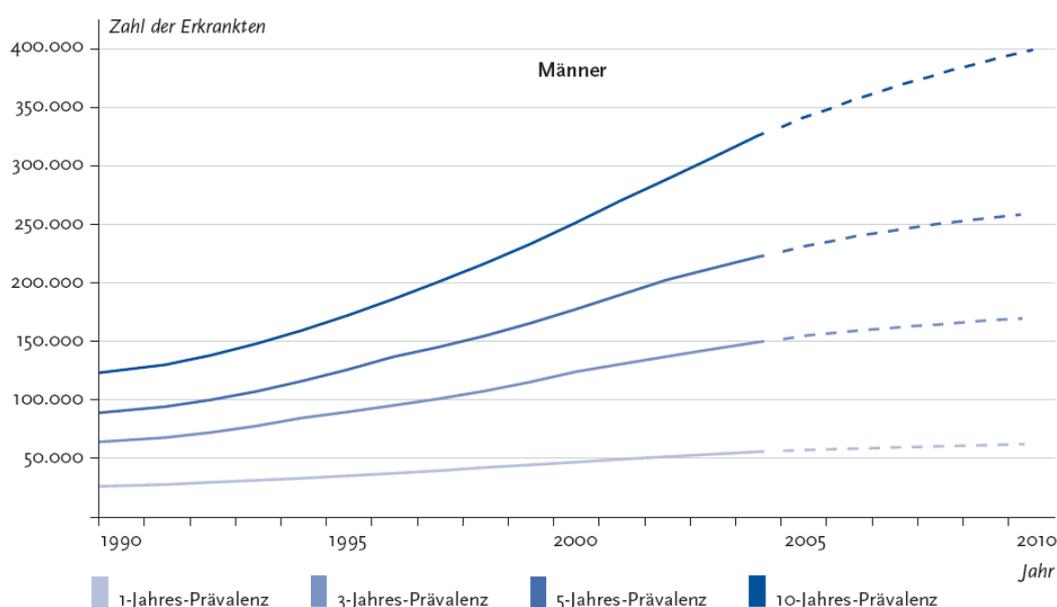


Abbildung 2: Prävalenzentwicklung in Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010 aus (5)

2. Ätiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms wird derzeit in vielen Studien noch untersucht. Folgende Risikofaktoren sind bekannt oder werden derzeit diskutiert: Familiäre Prädisposition und Genetik, ethnische Herkunft, Ernährung, Lebensführung, Hormone, Infektion und Entzündung.

2.1 Familiäre Prädisposition und Genetik

Schon in den 50er Jahren beobachteten Morganti und Gianferrari eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms (15;29). In späteren Untersuchungen begann Carter (1993) an den Johns Hopkins Medical Institutions in Baltimore eine Differenzierung zwischen familiärem und hereditärem Prostatakarzinom zu entwickeln (10). Das hereditäre Malignom hat nach Carter folgende Eigenschaften:

- Drei oder mehr erstgradig Verwandte haben ein Prostatakarzinom oder
- in drei aufeinanderfolgenden Generationen ist ein Prostatakarzinom aufgetreten oder
- zwei Geschwister sind mit einem Prostatakarzinom in jungem Alter (<55 Jahre) diagnostiziert worden (41).

Man nimmt an, dass hereditäre Prostatakarzinome ca. einen Anteil von 5-10% in der Gesamtpopulation haben, wahrscheinlich aber einen überproportional großen Anteil bei jüngeren Patienten. Die Validität dieser Kriterien konnte im klinischen Gebrauch allerdings noch nicht bestätigt werden (41).

In diversen Linkage-Analysen weltweit wurde versucht die unterschiedlichen Genloci mit einer Kodierung für ein mögliches Prädispositions-gen (Suszeptibilitätslocus) zu identifizieren. In all diesen Studien konnten einige Suszeptibilitätsloci verifiziert werden, wobei viele inzwischen in anderen Untersuchungen widerlegt wurden oder keinen signifikanten Unterschied in der erkrankten Population aufwiesen (41;55). Einige Genloci, welche aus den Analysen hervorgegangen sind, sollen hier dennoch kurz genannt werden:

- Hereditäres Prostatakarzinom 1 (HPC1): Genlocus 1q24; Kennzeichen: mehr als 5 betroffene Familienmitglieder und durchschnittliches Alter zum Diagnosezeitpunkt unter 65 Jahre (41;55)

A EINLEITUNG

- Prostate Cancer Predisposing Locus (PCAP) oder Prostatakarzinom P-Region: Genlocus 1q42; Verbindung zum Prostatakarzinom nicht gesichert (41)
- Hereditäres Prostatakarzinom X: Genlocus Xq27-28; Kennzeichen: Risiko an Prostatakrebs zu erkranken bei betroffenen Brüdern höher als bei betroffenen Vätern (Rückschluss auf X-chromosomale Vererbung) (41;55)
- Hereditary Prostate Cancer 20 (HPC20): Genlocus 20q13; Kennzeichen: Weniger als 5 Fälle in der Familie, durchschnittliches Diagnosealter über 65 Jahre und keine Vater-Sohn-Vererbung (41;55)

Beachtet man die Variabilität der Genloci und der Kennzeichen, mit welchen die Suszeptibilitätsgene in Verbindung gebracht werden, so kann man annehmen, dass eine Vererbung des Prostatakarzinoms besteht, die Ausprägung und Entstehung des Malignoms jedoch von multifaktorieller Genese ist. Als vollständig gesichert wird noch keiner dieser Faktoren angesehen.

2.2 Ethnische Herkunft

Als ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms wird die ethnische Herkunft vermutet. Die genauesten Daten hierzu liefert das SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) des National Cancer Institutes der USA (22). Laut den Berichten des Jahres 2010 (Daten von 2002 bis 2006) (22) liegen die Inzidenzraten für das Prostatakarzinom für Afroamerikaner am höchsten, gefolgt von der weißen US-Bevölkerung. Am niedrigsten sind die Inzidenzraten für US-Asiaten und die Bewohner der pazifischen Inselstaaten. Die Mortalität zeigt das gleiche Verteilungsmuster unter den ethnischen Gruppen (siehe Tab. 3). Weitere Faktoren, wie die medizinische Versorgung und Exposition gegenüber Risikofaktoren (Rauchen, Ernährung, Lebensweise) sind in diese Untersuchungen jedoch nicht mit eingeflossen.

Population	Inzidenzrate pro 100.000 EW/ Jahr	Mortalitätsrate pro 100.000 EW/ Jahr
Afroamerikaner	231,9	56,3
Weißer US-Bevölkerung	146,3	23,6
US-Asiaten und Inselbewohner des Pazifiks	82,3	10,6
Indianische Bevölkerung und Eingeborene von Alaska	82,7	20,0
US-Hispanics und Latinos	131,1	19,6

Tabelle 3: SEER-Daten zu Prostatakarzinom (2002-2006) nach (22)

Andere Daten für die Europäische Union oder Deutschland alleine, welche differenziert die ethnischen Gruppen darstellen, liegen bisher nicht vor.

2.3 Ernährung

Inwiefern die Ernährung bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms eine Rolle spielt, wird derzeit ebenfalls diskutiert.

Bereits 1995 fiel Whitmore und Kolonel auf, dass es in Bezug auf das Prostatakarzinom einen Inzidenzanstieg in der Bevölkerungsgruppe von Asiaten gab, welche in die USA eingewandert sind (39;59;60). Da die genetische Komponente unverändert bleibt, muss man hier einen Rückschluss auf andere Einflussgrößen ziehen wie beispielsweise Umweltfaktoren, Ernährung und Lebensstil.

Zu Faktoren wie Adipositas bzw. einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem damit verbundenen Übergewicht gibt es kontroverse Studienergebnisse. Es wird diskutiert, ob die hormonelle Umstellung des Körpers bei Adipositas eine Auswirkung auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms hat. Zuerst ging man davon aus, dass eine höhere Östrogenkonzentration einen protektiven Einfluss auf die Genese des Karzinoms habe. Dann aber berief man sich auf eine niedrigere Serumkonzentration von Sexualhormon bindendem Globulin (SBGH), was einen höheren Anteil an freiem Testosteron im Blut zur Folge hat und somit wiederum ein Prostatakarzinom begünstigt (41). Bis heute gibt es kein eindeutiges Ergebnis zu dieser Fragestellung. Ebenso verhält es sich mit weiteren Komponenten, welche mit Adipositas einher gehen, wie ein erhöhter BMI in unterschiedlichen Lebensabschnitten, eine höhere kalorienreiche Ernährung oder die Rolle der Insulinresistenz und des Hormons Leptin (41).

Über die Komponenten der Ernährung finden sich auch keine eindeutigen Ergebnisse. Manche Studien berichten über ein positives Korrelat zur Karzinomgenese, manche widerlegen dies. In Diskussion sind Themen wie Nahrungsfett, insbesondere die Rolle von tierischem Fett, eine fleischreiche Ernährung, Milchprodukte und Kalzium, pflanzliche Nahrungsbestandteile (z.B. Sojaextrakte oder Lykopene aus Tomaten), Vitamine, und Spurenelemente wie Selen und Zink (24;39;41;44;48).

Die allgemeinen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 2009 empfehlen eine ausgewogene Ernährung mit „Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten“ (61).

2.4 Lebensführung

Die körperliche Aktivität ist generell eine Komponente, die schwer zu objektivieren ist. Daher finden sich auch über diesen Faktor unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Unterschieden wird zwischen der Intensität der körperlichen Aktivität und der Zeitspanne, in der diese stattfand. Moderate körperliche Betätigung soll vor der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms schützen (41).

Was das Rauchen betrifft, so wird allgemein angenommen, dass im Rauch enthaltene Karzinogene eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Urothel- oder Bronchialkarzinoms spielen. Beim Malignom der Prostata scheint das Rauchen einen Einfluss bei der Progression und der Aggressivität zu haben (34;41).

Der Alkoholkonsum scheint die Inzidenz und Progression des Prostatakarzinoms nicht zu beeinflussen (13;41). Aktuell wird allgemein in Hinblick auf das körperliche Wohlbefinden empfohlen, den Alkoholkonsum zu reduzieren (61).

2.5 Hormone

Die Androgene des Mannes spielen in der Entwicklung und des Stoffwechsels der Prostata eine große Rolle. Jedoch ist unklar, ob die Hormone selbst auch eine karzinogene Wirkung ausüben. Als Hauptkomponente werden nicht die Androgene selbst, sondern eher ein hormonelles Ungleichgewicht im höheren Alter oder die hormonelle Umstellung vermutet (41;44).

In der Therapie des Prostatakarzinoms ist die Hormonentzugstherapie oder antiandrogene Therapie mittlerweile ein Standardverfahren, v.a. in Fällen mit Metastasen. Dieses Therapieverfahren stößt heutzutage allerdings an seinen Grenzen. Denn es müssen die Nebenwirkungen und Risiken (z.B. kardiovaskuläre Risikofaktoren) mit dem Nutzen einer solchen Therapie abgewogen werden. Eine Erweiterung der Hormontherapie bilden heutzutage die auf Antikörpern basierenden Wirkstoffe (30;42;57).

2.6 Infektion und Entzündung

Akute und chronische Entzündungen viraler oder bakterieller Genese haben bei einigen Krebsarten einen großen Einfluss auf die Inzidenz und Progression. In der Metaanalyse von Taylor im Jahre 2005 findet sich eine positive Korrelation zwischen Infektionen mit sexuell übertragbaren Krankheiten (STDs), speziell Gonorrhoe und den verschiedenen

A EINLEITUNG

Stämmen des humanen Papillomavirus (HPV) (41;49;53). Weiterhin wird diskutiert ob die Prostatitis, deren Ursache meist eine bakterielle Infektion ist, ein Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist (39).

3. Histologie des Prostatakarzinoms

Die WHO hat eine histologische Einteilung der malignen und potentiell malignen Tumoren der Prostata veröffentlicht (55). In über 90% der Fälle findet man azinäre Adenokarzinome, welche zu den epithelialen Tumoren gehören (41;55). In der Einteilung der WHO finden sich auch potenzielle Präkanzerosen wie die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). Für diese Formen gibt es bis heute noch keine eindeutigen Hinweise, dass sie tatsächlich Präkanzerosen sind. Sie treten lediglich gehäuft im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen auf (55).

Für die histologische Differenzierung wird heutzutage in Deutschland meist die Einteilung nach Gleason und das WHO-Grading verwendet (41). Der Gleason-Score setzt sich aus der Summe von zwei Punktwerten zusammen. Die Punktwerte beschreiben die zwei am häufigsten auftretenden Wachstumsmuster im vorliegenden Präparat. Je weniger die Wachstumsform der ursprünglichen Struktur der Prostata ähnelt bzw. je weniger entdifferenziert das pathologische Gewebe ist, desto höher ist der Punktwert (1 bis 5). Somit ergeben sich Werte von 2 (1+1) bis 10 (5+5). In Abb. 3 wird die histologische Einteilung nochmals veranschaulicht.

Gleason-Grad	Drüsenform	Drüsengröße	Stromainvasion
1	Einzel, rund	Mittel und dicht gepackt	Keine
2	Gerundet, variabler als 1	Mittel, vergrößerter Abstand	Gering
3	Einzel, unregelmäßig	Variabel, mittel oder groß	Mild bis mäßig
4	Verschmolzene glanduläre Herde	Klein, verschmolzen	Ausgeprägt
5	Winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	Anaplastisch, rundliche Stränge oder Herde	Sehr ausgeprägt

Abbildung 3: Beurteilungskriterien für die histologische Einteilung des Gleason-Scores nach (16;44)

Tumorgrad	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3-G4	Schlecht oder undifferenziert

Tabelle 4: Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms laut WHO nach (55)

A EINLEITUNG

In Kombination mit der allgemeinen Einteilung der WHO (siehe Tabelle 4) ergibt sich folgende Einteilung für die Prostatakarzinome:

WHO G1 = Gleason 2 - 4

WHO G2 = Gleason 5 - 6

WHO G3/4 = Gleason 7 - 10 (55).

4. Krebsprävention und -früherkennung

Die Primärprävention von Krankheiten wird allgemein in Deutschland vom Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch V gefordert. „... Eine evidenzbasierte primäre Prävention des Prostatakarzinoms, bei der idealerweise Risikofaktoren noch vor ihrem Wirksamwerden identifiziert und ausgeschaltet werden, ist gegenwärtig nicht möglich. ...“ (39). Bis heute gibt es keine eindeutigen Ergebnisse zu exakten präventiven Maßnahmen. Daher werden die Empfehlungen allgemein gehalten: „... Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation. ...“ (61). Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) empfiehlt dieses Vorgehen aktuell mit dem höchsten Evidenzgrad A. Weitere medikamentöse Therapien zur Vorbeugung oder Verhinderung des Prostatakarzinoms sind umstritten (39;61).

Screeninguntersuchungen gehören zum Bereich der Sekundärprävention. Sie sollen eine Krankheit in einem möglichst frühen Stadium detektieren, um die Chancen auf Heilung zu verbessern. Beim Screening werden jedoch im Gegensatz zur Früherkennung völlig gesunde Personen untersucht (55). In Hinblick auf das Prostatakarzinom empfiehlt die Fachgesellschaft in der S3 Leitlinie in Deutschland bei Männern ab 40 Jahren die PSA-Bestimmung im Serum und die digital-rektale Untersuchung (DRU) durchzuführen. Weitere Untersuchungen sollen dann abhängig von der Erstuntersuchung erfolgen.

Die Früherkennungsmaßnahmen betreffen Patienten, welche suspekta Symptome haben, wie beispielweise Miktionsbeschwerden oder Hämaturie (55). Die Maßnahmen sind oft ähnlich oder identisch und werden noch in Kapitel A 5. *Diagnostik* genauer erläutert.

5. Diagnostik

5.1 PSA-Wert und digital-rektale Untersuchung

Zu den Früherkennungsmaßnahmen gehören die DRU, die Serum-PSA-Bestimmung und optional eine Durchführung des transrektalen Ultraschalls (TRUS).

Die digital-rektale Untersuchung ist bislang die kostengünstigste und am schnellsten durchzuführende Maßnahme. Nach den S3-Leitlinien ist bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine DRU empfohlen. Ein Problem besteht allerdings darin, dass viele Männer in Hinblick auf eine digital-rektale Untersuchung Hemmungen haben. Die Bereitschaft für ein Screening, das nur auf der PSA-Bestimmung basiert, war laut einer Studie von Nagler et al. 2005 um 22% höher als für Voruntersuchungen, welche eine DRU beinhalteten (32;41).

Zusätzlich zur DRU sollte außerdem eine Bestimmung des PSA erfolgen, da die DRU zur Detektion eines Prostatakarzinoms nicht ausreicht (61).

Die PSA-Bestimmung sollte mit einheitlichen Testverfahren erfolgen. Es sollte nur Ergebnisse von gleichen Untersuchungsmethoden erfolgen, da sonst eine Beurteilung nur schlecht oder nicht möglich ist. PSA-Teststreifen sind zur Früherkennung nicht geeignet. Ein erhöhter PSA-Wert sollte unter Berücksichtigung von Störfaktoren erneut kontrolliert werden (61). Weiterhin wird diskutiert, ob die Serumkonzentration des PSA alleine als diagnostisches Kriterium ausreicht, oder ob man nicht weitere Faktoren wie die PSA-Velocity oder die Bestimmung des freien PSA (fPSA) hinzuziehen sollte (41;55;61).

5.2 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS kann als zusätzliches bildgebendes Verfahren zur Detektion des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. Jedoch ist die Sonografie zur Sicherung der histologischen Befunde nicht aussagekräftig genug. Zur Volumenbestimmung der Prostata kann der TRUS allerdings gut eingesetzt werden. Dies ist hilfreich bei der Beurteilung des PSA-Werts und der PSA-Dichte. Weiterhin spielt der TRUS eine große Rolle bei der Entnahme der Biopsien (44;55;61).

5.3 Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie erfolgt heutzutage meist als TRUS-gesteuerte Stanzbiopsie. Ein anderes Verfahren ist die Feinnadel-Aspirationszytologie (55). Hier folgt eine Übersicht der Indikation für eine Probeentnahme nach (55;61):

A EINLEITUNG

Absolute Indikation:

- Bei suspektem Palpationsbefund
- Bei PSA-Werten ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Früherkennungsmaßnahme

Relative Indikation:

- Bei suspektem TRUS-Befund
- Bei PSA-Werten < 4 ng/ml und positiver Familienanamnese und einer PSA-Velocity $> 0,75$ ng/ml/Jahr oder fPSA $< 25\%$

Die Anzahl der Stanzzyylinder ist umstritten. Noch wird die Sextantenbiopsie (insgesamt 12 Stanzzyylinder) als Standard durchgeführt, jedoch gibt es Diskussionen um ein risikoadaptiertes Verfahren (41;55;61). Die allgemeinen Risiken der Probeentnahme sind Infektion, Hämaturie, Hämatospermie und Harnverhalt. Eine Antibiotikaprophylaxe ist unerlässlich (41;44;55;61).

5.4 Staging und weitere Untersuchungsmethoden

Weitere Untersuchungsmethoden sind die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), das Knochenszintigramm, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) auch in Kombination mit der CT (PET-CT) und die Magnetresonanztomographie (MRS).

Die CT ist für eine Bildgebung nicht valide, da sich das maligne Gewebe vom normalen Gewebe der Prostata nicht unterscheidet. Nur ein weit organüberschreitendes Wachstum wäre hier sichtbar. Bei der Untersuchung des Tumorstadiums mit Lymphknotenstatus und Metastasierungsgrad spielt die CT insgesamt eine untergeordnete Rolle (55).

Für die MRT verhält es sich ähnlich, wie für die CT. Es besteht keine Notwendigkeit, diese Untersuchung als Routine durchzuführen, da auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht begründbar ist. Allenfalls für eine Abklärung einer suspekten Anreicherung in der Knochenszintigraphie wäre die MRT von Nutzen (55).

Die Knochenszintigraphie ist wichtig bei Verdacht auf Fernmetastasen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass nur eine Aussage bei osteoplastischen oder osteolytischen Tumoren möglich ist. Außerdem können im Szintigramm falsch positive Ergebnisse zum Vorschein kommen, da die Szintigraphie nicht tumorspezifisch ist, sondern alle Knochenumbauprozesse, seien sie karzinogener oder infektiöser Genese, anzeigt (55).

Die MRS und die PET-CT sind zwei sehr weit entwickelte bildgebende Verfahren, welche rein von technischer Seite betrachtet alle bisher bekannten Methoden übertreffen.

A EINLEITUNG

Jedoch sind beide Untersuchungen noch nicht ausreichend erprobt und die Datenlage ist ebenfalls zu dürftig, um sie als Routineuntersuchungen empfehlen zu können (55).

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt heutzutage nach der TNM-Klassifikation der UICC. Die aktuellste Einteilung existiert für das Adenokarzinom der Prostata (siehe Abb.4, Abb.5 und Abb.6). Zu den regionären Lymphknoten zählen solche, welche sich im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Aa. Iliacae communes befinden. Die Seitenlokalisation spielt keine Rolle (62).

<i>T – Ausdehnung des Primärtumor</i>	
T1	Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Zufälliger Befund, bis 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Befund, mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (nicht palpierbar, Diagnose durch PSA-Erhöhung)
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor in <50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor in ≥ 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
T3a	Kapselüberschreitung ohne Befall der Samenblasen
T3b	Samenblase(n) und/oder Blasenhalshals befallen
T4	Befall anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen oder Blasenhalshals
<i>N – regionäre Lymphknoten</i>	
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Regionäre LK-Metastasen
<i>M – Fernmetastasierung</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	LK-Metastasen in nichtregionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Fernmetastasen

Abbildung 4: Aus (44), Stadieneinteilung nach UICC (2009) für das Adenokarzinom der Prostata

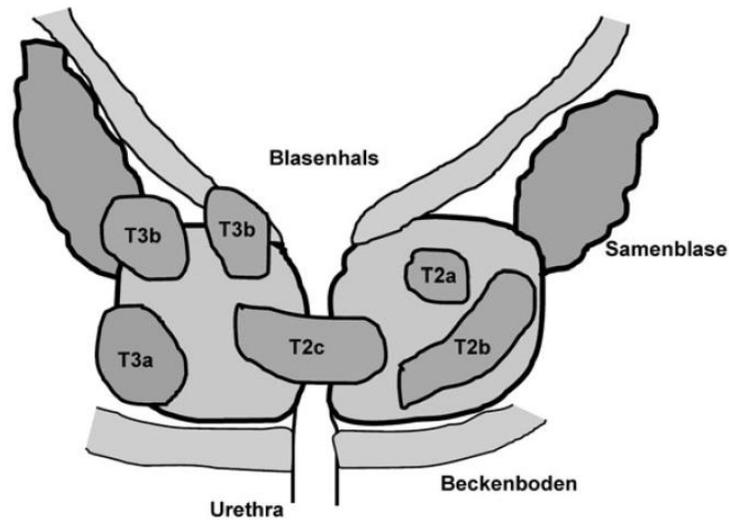


Abbildung 5: Aus (44), Bildliche Darstellung der Stadieneinteilung nach UICC (2009)

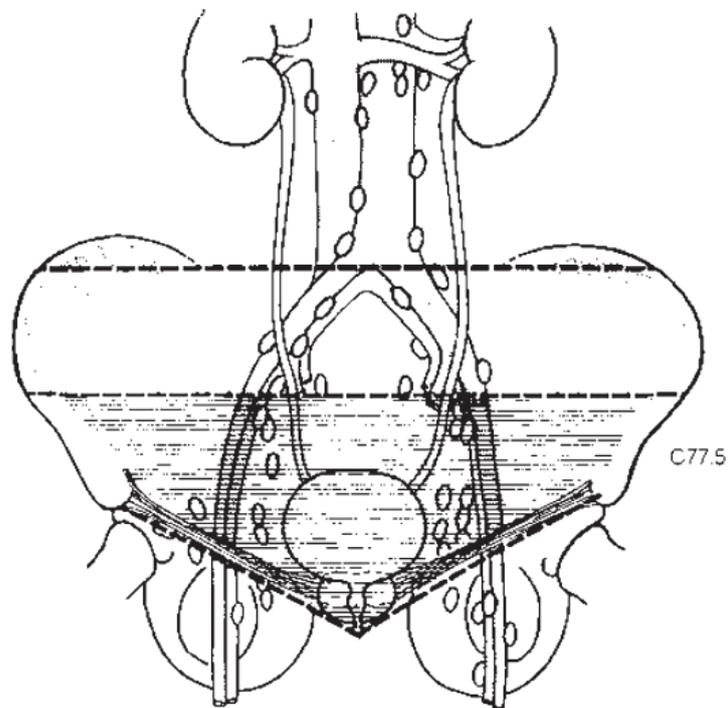


Abbildung 6: Aus (62), Bildliche Darstellung der regionären Lymphknoten

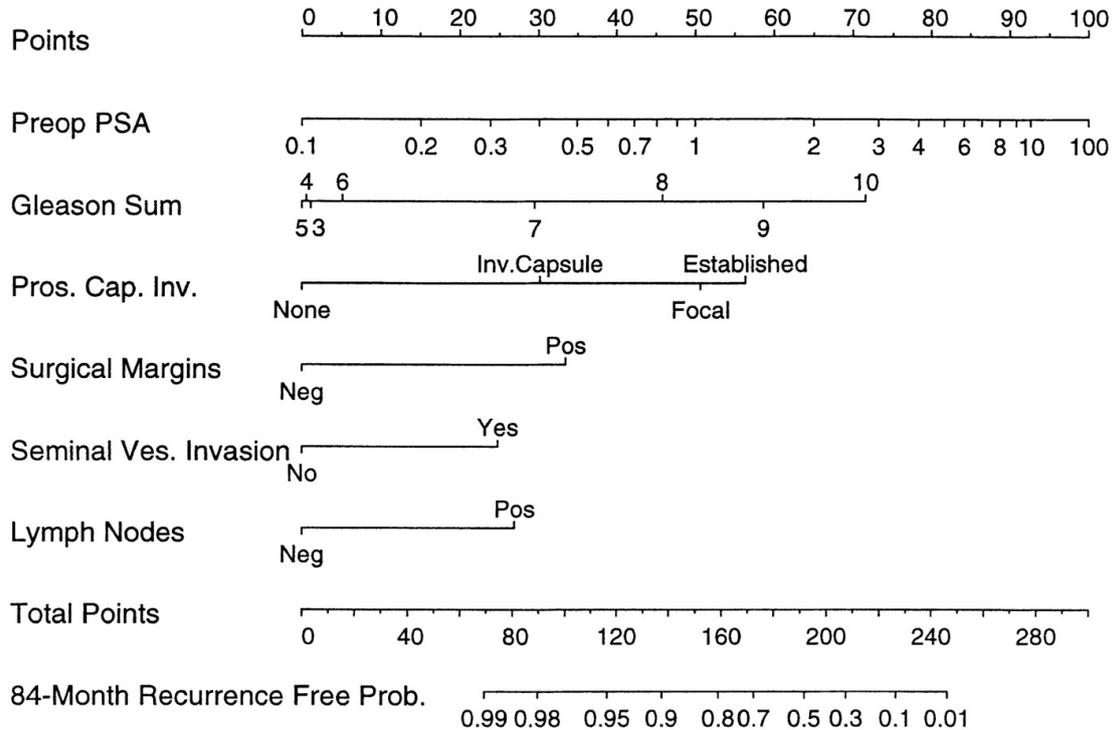
Für die Einschätzung der Prognose von Prostatakarzinompatienten gibt es verschiedene Nomogramme. Zum einen gibt es die Partin-Tabellen, welche die Parameter PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie und das klinische T-Stadium nutzen, um das pathologische Stadium voraussagen zu können (siehe Tab. 5), (19;35-37;44). Zum anderen gibt es die Kattan-Nomogramme, welche eine Prognose für ein rezidivfreies Überleben nach radikaler Prostataektomie treffen (siehe Abb. 7), (23;44).

A EINLEITUNG

präop. PSA-Wert	Gleason-Score	Klinisches Stadium				Pathologisches Stadium	präop. PSA-Wert	Gleason-Score	Klinisches Stadium				Pathologisches Stadium
		T1c	T2a	T2b	T2c				T1c	T2a	T2b	T2c	
0 - 2,5 ng/ml	2 - 4	95	91	88	86	Organbegrenzt	2,6 - 4,0 ng/ml	2 - 4	92	85	80	78	Organbegrenzt
		5	9	12	14	Extrakapsuläre Ausbreitung			8	15	20	22	Extrakapsuläre Ausbreitung
		-	-	-	-	Befall der Samenblasen			-	-	-	-	Befall der Samenblasen
		-	-	-	-	Positiver LK-befall			-	-	-	-	Positiver LK-befall
	5 - 6	90	81	75	73	Organbegrenzt		5 - 6	84	71	63	61	Organbegrenzt
		9	17	22	24	Extrakapsuläre Ausbreitung			15	27	34	36	Extrakapsuläre Ausbreitung
		-	1	2	1	Befall der Samenblasen			1	2	2	2	Befall der Samenblasen
		-	-	1	1	Positiver LK-befall			-	-	1	1	Positiver LK-befall
	3 + 4 = 7	79	64	54	51	Organbegrenzt		3 + 4 = 7	68	50	41	38	Organbegrenzt
		17	29	35	36	Extrakapsuläre Ausbreitung			27	41	47	48	Extrakapsuläre Ausbreitung
		2	5	6	5	Befall der Samenblasen			4	7	9	8	Befall der Samenblasen
		1	2	4	6	Positiver LK-befall			1	2	3	5	Positiver LK-befall
	4 + 3 = 7	71	53	43	39	Organbegrenzt		4 + 3 = 7	58	39	30	27	Organbegrenzt
		25	40	45	45	Extrakapsuläre Ausbreitung			37	52	57	57	Extrakapsuläre Ausbreitung
		2	4	5	5	Befall der Samenblasen			4	6	7	6	Befall der Samenblasen
		1	3	6	9	Positiver LK-befall			1	2	4	7	Positiver LK-befall
	8 - 10	67	47	37	34	Organbegrenzt		8 - 10	52	33	25	23	Organbegrenzt
		28	42	46	47	Extrakapsuläre Ausbreitung			40	53	57	57	Extrakapsuläre Ausbreitung
		4	7	9	8	Befall der Samenblasen			6	10	12	10	Befall der Samenblasen
		1	3	6	10	Positiver LK-befall			1	3	5	8	Positiver LK-befall
4,1 - 6,0 ng/ml	2 - 4	90	81	75	73	Organbegrenzt	6,1 - 10 ng/ml	2 - 4	87	76	69	67	Organbegrenzt
		10	19	25	27	Extrakapsuläre Ausbreitung			13	24	31	33	Extrakapsuläre Ausbreitung
		-	-	-	-	Befall der Samenblasen			-	-	-	-	Befall der Samenblasen
		-	-	-	-	Positiver LK-befall			-	-	-	-	Positiver LK-befall
	5 - 6	80	66	57	55	Organbegrenzt		5 - 6	75	58	49	46	Organbegrenzt
		19	32	39	40	Extrakapsuläre Ausbreitung			23	37	44	46	Extrakapsuläre Ausbreitung
		1	1	2	2	Befall der Samenblasen			2	4	5	5	Befall der Samenblasen
		-	1	2	3	Positiver LK-befall			-	1	2	3	Positiver LK-befall
	3 + 4 = 7	63	44	35	31	Organbegrenzt		3 + 4 = 7	54	35	26	24	Organbegrenzt
		32	46	51	50	Extrakapsuläre Ausbreitung			36	49	52	52	Extrakapsuläre Ausbreitung
		3	5	7	6	Befall der Samenblasen			8	13	16	13	Befall der Samenblasen
		2	4	7	12	Positiver LK-befall			2	3	6	10	Positiver LK-befall
	4 + 3 = 7	52	33	25	21	Organbegrenzt		4 + 3 = 7	43	25	19	16	Organbegrenzt
		42	56	60	57	Extrakapsuläre Ausbreitung			47	58	60	58	Extrakapsuläre Ausbreitung
		3	5	5	4	Befall der Samenblasen			8	11	13	11	Befall der Samenblasen
		3	6	10	16	Positiver LK-befall			2	5	8	13	Positiver LK-befall
	8 - 10	46	28	21	18	Organbegrenzt		8 - 10	37	21	15	13	Organbegrenzt
		45	58	59	57	Extrakapsuläre Ausbreitung			48	57	57	56	Extrakapsuläre Ausbreitung
		5	8	9	7	Befall der Samenblasen			13	17	19	16	Befall der Samenblasen
		3	6	10	16	Positiver LK-befall			3	5	8	13	Positiver LK-befall

Tabelle 5: Partin-Tabellen nach (37;44)

Postoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence



Instructions for Physician: Locate the patient's PSA on the **PSA** axis. Draw a line straight upwards to the **Points** axis to determine how many points towards recurrence the patient receives for his PSA. Repeat this process for the other axes, each time drawing straight upward to the **Points** axis. Sum the points achieved for each predictor and locate this sum on the **Total Points** axis. Draw a line straight down to find the patient's probability of remaining recurrence free for 84 months assuming he does not die of another cause first.

Instruction to Patient: "Mr. X, if we had 100 men exactly like you, we would expect between <predicted percentage from nomogram - 10%> and <predicted percentage + 10%> to remain free of their disease at 7 years following radical prostatectomy, and recurrence after 7 years is very rare."

Abbildung 7: Kattan-Nomogramm aus (23)

6. Aktuelle Therapieoptionen und Nebenwirkungen der Behandlungen

6.1 Therapieplanung und Aufklärung

Es wird empfohlen, den Patienten über alle Möglichkeiten der Therapie zu informieren und vor allem auch die Therapierisiken und Nebenwirkungen in Hinblick auf die Lebenserwartung zu bedenken (39;61). Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom können sowohl eine aktive Therapie anstreben, worunter beispielsweise eine radikale Prostatektomie (RPE) oder eine Strahlentherapie fallen, als auch ein verzögertes Vorgehen zusammen mit dem behandelnden Arzt anstreben (watchful waiting oder active surveillance). Dabei soll der Patient auch interdisziplinär beraten werden. Also sollen bei der Therapieplanung der Urologe, der Radiologe, der Internist und der Palliativmediziner eng miteinander zusammenarbeiten (61).

6.2 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Bei dem Prostatakarzinom des frühen Stadiums bieten sich verschiedene Therapieansätze an:

In der Strategie der active surveillance wird der Patient regelmäßig untersucht und nur im Falle einer Progression des Tumors wird eine aktive Therapie eingeleitet. So werden nur die Patienten behandelt, bei denen zu Lebzeiten das Karzinom tatsächlich Probleme macht. Die andere Gruppe mit klinisch inapparenten Tumoren wird weiterhin beobachtet. Voraussetzung für diese Strategie sind ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, ein Gleason-Score ≤ 6 , die Gruppierung in die klinischen Stadien T1c und T2a, Tumoraufreten in bis maximal 2 Biopsiestanzen, und maximal 50% Tumorgewebe in einer Stanze. Sobald sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt oder der Gleason-Score über 6 steigt, soll der Weg der active surveillance verlassen und andere Therapien erwogen werden (55;61).

Watchful waiting bedeutet, dass Patienten mit einer Lebenserwartung unter 10 bis 15 Jahren und beliebigen Tumorcharakteristika erst bei symptomatischer Progression des Prostatakarzinoms palliativ behandelt werden. Meist ist dies eine Hormontherapie (55;61). Mögliche Nebenwirkungen der hormonellen Behandlung sind Libidoverlust, Hitzewallungen, Osteoporose, Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Anämie und Gynäkomastie oder Brustschmerzen (61).

A EINLEITUNG

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor und einer Lebenserwartung über 10 Jahre gegeben (55;61). Sie ist als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Sie kann offen über einen retropubischen Zugang oder perinealen Zugang und laparoskopisch oder roboterassistiert (DaVinci) durchgeführt werden. Die Risiken dabei sind neben den üblichen Operations- und Narkoserisiken eine bleibende Harninkontinenz, Harnröhrenenge und Impotenz (39;55;61).

Weiterhin ist eine stereotaktische Bestrahlung möglich. Diese kann entweder perkutan appliziert werden oder in Form von Brachytherapie in low-dose-rate (LDR) oder high-dose-rate (HDR) erfolgen. Die perkutane Radiatio soll mit einer neo- oder adjuvanten Hormontherapie für mindestens 2, besser 3 Jahre, kombiniert werden, um das Gesamtüberleben zu verlängern (61). Wichtigste Nebenwirkungen hier sind gastrointestinale Probleme, erektile Dysfunktion und das erhöhte Risiko für das Auftreten anderer Tumoren.

Im Falle einer Operation können die lokalen Lymphknoten entfernt werden. Dies ist jedoch nicht obligat. Bei Patienten mit einem Tumor des Stadiums T1c, einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und einem Gleason-Score ≤ 6 kann evtl. darauf verzichtet werden. Die Kandidaten müssen jedoch ausführlich über die Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie (LAE) aufgeklärt werden. Bei Verzicht auf die LAE kann unter anderem ein Rezidiv erfolgen, da sich eventuell in den Lymphknoten verbliebene Tumorzellen wieder vermehren können (61).

Alternative Therapien wären die Triple-, HIFU- und Kryotherapie. Die Triple-Therapie beinhaltet eine medikamentöse Behandlung mit einem GnRH-Analogen, einem Antiandrogen und dem 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid. Ob damit ein Therapiegewinn erzielt wird, ist derzeit noch umstritten (55).

Die HIFU-Therapie (hochintensiver, fokussierter Ultraschall) wird heutzutage oft in Kombination mit einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) angeboten. Sie zählt zu den minimal invasiven Methoden. Nebenwirkungen der Behandlung sind Belastungsinkontinenz, Blasenaustrittsstenose und erektile Dysfunktion (55;61). Diese Therapie kann noch nicht als Standardverfahren empfohlen werden, da noch weitere prospektive Daten von den neu entwickelten Instrumenten fehlen.

Für das Verfahren der Kryotherapie verhält es sich ähnlich wie mit der HIFU-Behandlung. Es liegen noch zu ungenaue und zu wenig Daten vor, als dass man sie empfehlen könnte. Diese Art von Therapie sollte nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (55;61).

6.3 Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die Therapieverfahren und -risiken bleiben im Wesentlichen gleich wie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Beim lokal fortgeschrittenen Tumor der Prostata wird zu einer RPE, einer primären perkutanen Radiatio, einer HDR-Brachytherapie oder/und zu einer Lymphadenektomie geraten. Weiterhin sollen Kombinationsmöglichkeiten mit einer zeitlich begrenzten Hormonablation und einer adjuvanten, perkutanen Bestrahlung beachtet werden (55;61).

Bei lymphknotenpositiven Karzinomen sollten die Patienten zusätzlich eine Hormontherapie über 2 Jahre, besser 3 Jahre erhalten (55;61). Eine andere Möglichkeit wäre eine LAE mit adjuvanter oder neoadjuvanter Bestrahlung der Lymphabflusswege.

6.4 Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

Patienten mit Metastasen sollen einer Androgendeprivation zugeführt werden allerdings mit der Aufklärung über die palliative Intention der Therapie (61). Die Hormonentzugstherapie kann medikamentös oder operativ erfolgen.

Ein PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie soll mit einer perkutanen Salvage-Strahlentherapie behandelt werden. Damit soll bereits bei einem PSA-Wert von $< 0,5$ ng/ml vor weiterer Therapie begonnen werden (61).

Bei einem erneuten Anstieg des Serum-PSA nach alleiniger Bestrahlung soll eine Salvageprostatektomie durchgeführt werden. Dies ist jedoch auf Grund der Vorschädigung des Gewebes mit mehr Risiken verbunden und sollte nur von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden (61).

Knochenmetastasen sollen einer perkutanen Bestrahlung unterzogen werden, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko besteht oder die Gefahr eines Querschnitts besteht (61).

Eine Chemotherapie wäre ebenfalls eine weitere Therapieoption. Mögliche Nebeneffekte der Behandlung wären hier unter anderem Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie/Infektionen, Allergien, Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe, Mukositis, Ödeme, Neuropathie und Alopezie (61).

6.5 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Patienten mit einer solchen Konstellation sollen über die Risiken und den Nutzen weiterer Behandlungsmöglichkeiten wie kombinierte Hormonablation oder systematische Chemotherapie aufgeklärt werden. Es handelt sich um eine palliative Situation (55;61).

6.6 Rehabilitation und Nachsorge

Nach erfolgter Therapie sollte den Patienten eine fachspezifische Nachsorge angeboten werden. Dabei stehen insbesondere die postoperativen Funktionsstörungen im Mittelpunkt. Der Patient soll seine präoperative, physische und psychische Leistungsfähigkeit wieder erlangen und an seinem normalen gesellschaftlichen Leben teilnehmen können (61).

Zur Nachsorge dient die Bestimmung des PSA-Werts. Die erste Nachsorgeuntersuchung soll bei asymptomatischen Patienten 12 Wochen nach Intervention erfolgen. Im Falle einer Hormontherapie werden bei Kontrollen innerhalb von 3 bis 6 Monaten erneut die Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und der PSA-Wert bestimmt. Eine bildgebende Diagnostik ist bei Beschwerdefreiheit nicht nötig (61).

B FRAGESTELLUNG

Es gibt heutzutage ein breites Spektrum an Instrumenten und Methoden der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Daraus ergeben sich viele prognostische Faktoren, welche von den behandelnden Ärzten in eine sinnvolle und für den Patienten hilfreiche Therapiekaskade umgewandelt werden müssen.

Ein neuer Aspekt in der Diagnose ist die Tatsache, dass die detektierten Karzinome seit der Einführung der Bestimmung des PSA-Wertes oft in einem früheren Stadium entdeckt werden. Somit stellt sich die Frage, ob die bisherigen Standards der Therapie wie beispielsweise die radikale Prostatektomie noch angebracht oder zu invasiv sind. Wäre eine Teilbehandlung der Prostata auch möglich und sinnvoll?

Dazu müsste erst geklärt werden, welche Patienten in das Schema einer alternativen, weniger invasiven Behandlung fallen würden. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit der Fragestellung, welcher der heutigen standardisierten Prognosefaktoren ein unabhängiger Prädiktor für einen ein- oder beidseitigen Befall der Prostata ist. Die heute üblichen Auswahlkriterien wie präoperativer PSA-Wert oder Gleason-Score der Biopsie werden neu auf ihre Gültigkeit geprüft. Dies ist entscheidend in der Planung alternativer Therapieverfahren, um die Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren und Wirkungen der Therapie zu optimieren.

C MATERIAL UND METHODEN

Seit dem Jahre 2004 unter der Leitung von Prof. Dr. med. Christian G. Stief wird in der Urologischen Abteilung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München eine prospektive Datenbank angelegt, in der alle Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden ist und welche sich daraufhin einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, aufgenommen werden. Dabei werden die Daten ungefiltert aufgenommen; erst zu weiteren Untersuchungszwecken werden sie bearbeitet.

Es werden unterschiedlichste Informationen über den prä- und postoperativen Krankheitsverlauf der Patienten notiert.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv die Daten von 1888 Patienten mit Prostatakarzinom ausgewertet, die von April 2004 bis Dezember 2008 eine radikale Prostatovesikulektomie in der Urologischen Klinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München hatten. Aus der Patientenakte wurden folgende Parameter erhoben:

Alter, Größe und Gewicht (in Form des BMI), DRU-Tastbefund, präoperativer PSA-Wert, Tag der Operation, Informationen über die präoperative Stanzbiopsie (Anzahl der Biopsien, prozentualer Anteil des Tumorgewebes an dem Biopsat, befallene Seite der Prostata), ASA-Score zum Zeitpunkt der Operation, Art der Operation (offen oder laparoskopisch), Einteilung des Prostatektomiepräparates nach der TNM-Klassifikation (pT, pN, M, R), Grading nach der WHO-Klassifikation, Volumen der entnommenen Prostata, Gleason-Score prä- und postoperativ, befallene Seite der Prostata postoperativ, Z. n. transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) ja oder nein.

Kategoriale Variablen (z. B. pT-Klassifikation, Gleason-Score) wurden untereinander mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Unterschiede zwischen zwei Gruppen bei stetigen Variablen (z. B. Alter, PSA-Wert) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, Unterschiede zwischen mehreren Gruppen mit der Kruskal-Wallis-Analyse. Für multivariate Analysen wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Als signifikant galten p-Werte unter 0,05. Alle Analysen wurden mit der Software STATISTICA 8 (StatSoft, Tulsa, OK) durchgeführt.

D ERGEBNISSE

1. Beschreibung der Rohdaten

1.1 Einschlusskriterien

Aus den oben genannten Patienten wurden sogenannte low-risk-Kandidaten herausgefiltert, welche anhand folgender Kriterien ausgewählt wurden:

Der präoperative DRU-Tastbefund ist nicht suspekt, präoperativer PSA-Wert ist kleiner oder gleich 10,0 ng/ml, keine vorangegangene TUR-P, präoperativer Gleason-Score liegt unter dem Wert 7 (bei zweiter untersuchter Gruppe: präoperativer Gleason-Score liegt unter dem Wert 8).

Die ursprüngliche Definition von Niedrigrisiko-Patienten sieht einen präoperativen Gleason-Score von ≤ 6 vor. Wir haben zusätzlich die Daten der Patienten in ein zweites Patientenkollektiv mit einfließen lassen mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7 und dabei auch zwischen Gleason = 7(3+4) und Gleason = 7(4+3) unterschieden.

Aufgrund der variierenden Vollständigkeit der Datensätze konnten dabei für die erste Patientengruppe (Gleason ≤ 6) Daten von insgesamt 489 Patienten in die Berechnungen eingehen; für die zweite Gruppe (Gleason ≤ 7) betrug die Patientenzahl 660.

1.2 Präoperativ-klinische Parameter

1.2.1 Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6

In Tabelle 6 folgt nun eine Übersicht der präoperativ-klinischen Parameter im Patientengut mit der Anzahl n=489.

Variable	Gültige N	MW	Median	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Alter	489	63,95	65,07	36,98	80,70	7,06
Größe [cm]	486	176,95	177,00	160,00	196,00	6,32
BMI [kg/cm ²]	486	26,56	26,21	17,90	41,91	3,22
PSA präoperativ [ng/ml]	489	5,82	5,74	0,07	9,97	2,06
Prozentualer Tumoranteil in Stanzan	446	28,82	22,22	6,25	100	21,53

Tabelle 6: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter im Patientengut mit Gleason-Score ≤ 6

1.2.1.1 Alter der Patienten

Die Patienten dieser Untersuchung waren zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 37 und 81 Jahre alt, wobei der Mittelwert bei gerundet 64 Jahren und der Median bei 65 Jahren liegen. Die Standardabweichung beträgt 7 Jahre.

Die Altersverteilung folgt annähernd einer Gauß'schen Normalverteilung (siehe Abb. 9). Der Großteil der Männer ist zwischen 50 und 80 Jahre alt.

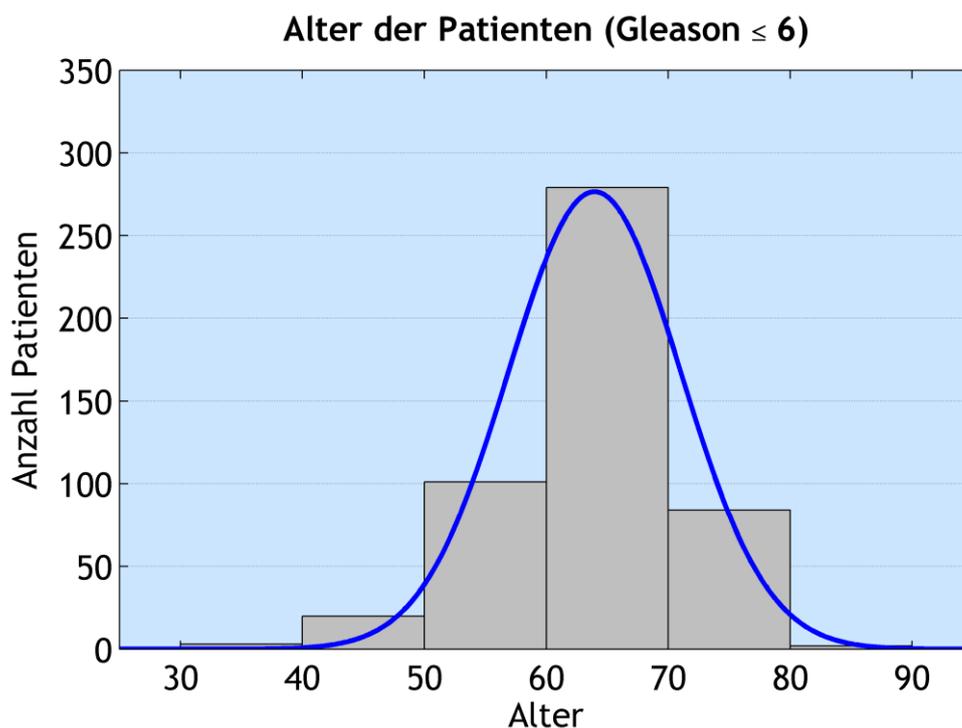


Abbildung 8: Alter der Patienten (Gleason ≤ 6)

1.2.1.2 Größe und BMI der Patienten

Der durchschnittliche Mann in dieser Gruppe ist 177 cm groß und hat einen BMI von 26,20 kg/cm².

Der Mittelwert der Größe beträgt 176,9 cm, wobei der kleinste Patient 160 cm und der größte Patient 196 cm groß sind. Die Standardabweichung beträgt 6,32 cm.

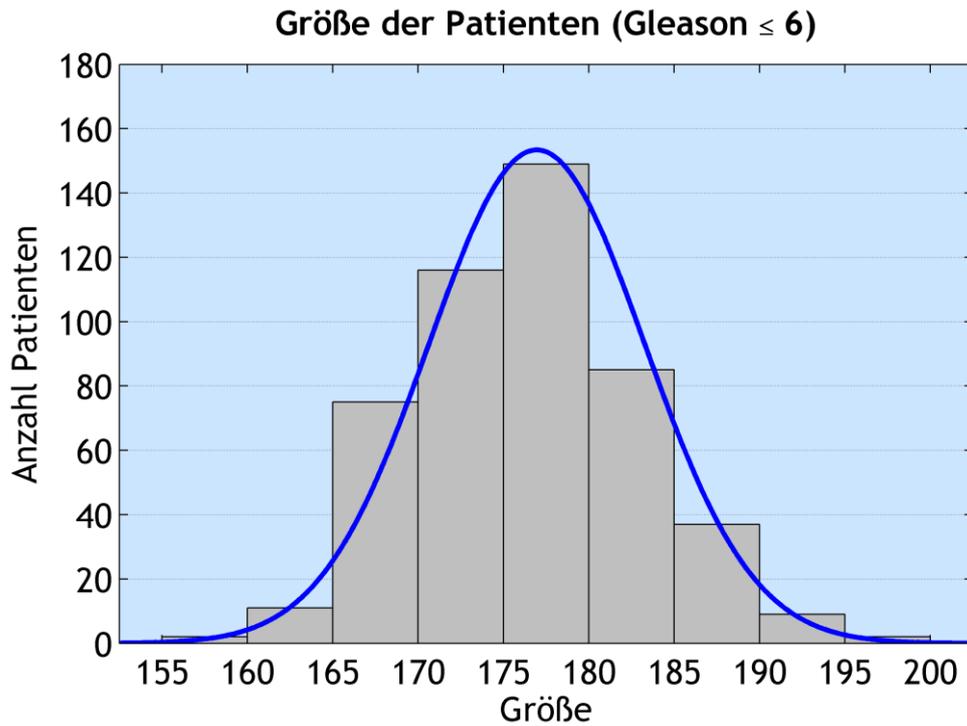


Abbildung 9: Größe der Patienten (Gleason ≤ 6)

Der Mittelwert des BMI beträgt $26,55 \text{ kg/cm}^2$. Dabei verteilen sich die Werte zwischen $17,90$ und $41,91 \text{ kg/cm}^2$. Die Standardabweichung liegt bei $3,22 \text{ kg/cm}^2$. Der Großteil der Patienten hat einen BMI zwischen 20 und 30 kg/cm^2 . Ungefähr zwei Drittel der Patienten sind per definitionem übergewichtig.

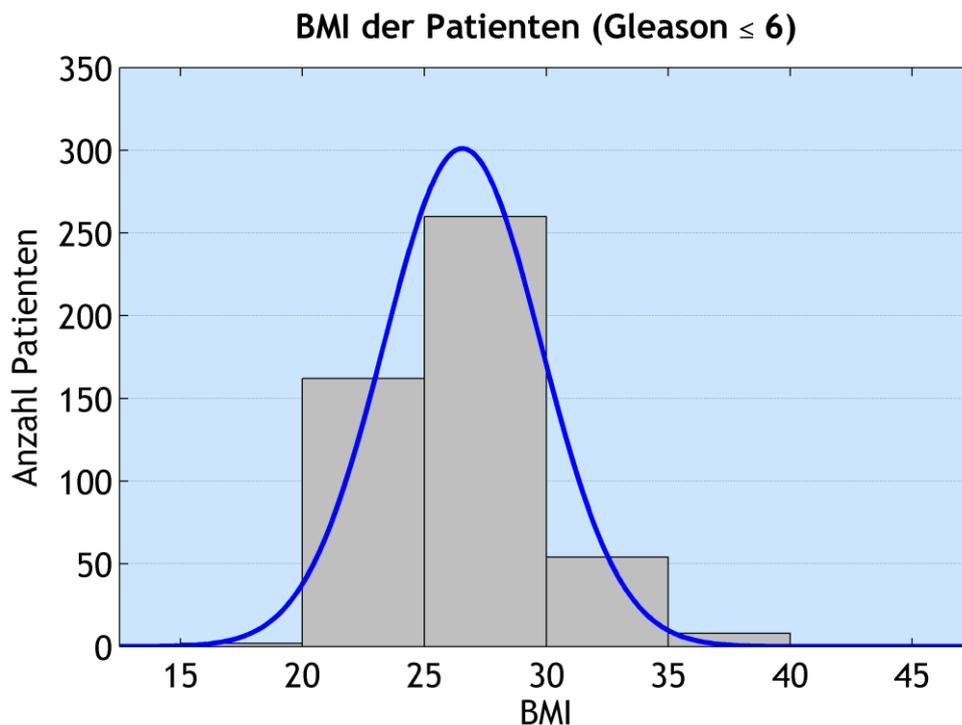


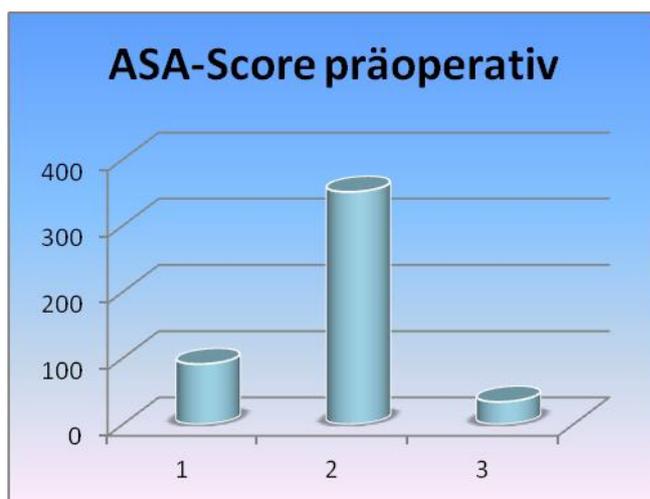
Abbildung 10: BMI der Patienten (Gleason ≤ 6)

1.2.1.3 ASA-Score der Patienten

Mit dem ASA-Score wird der präoperative Zustand des Patienten in Hinblick auf das Operationsrisiko beschrieben. Die American Society of Anesthesiology hat dabei folgenden Score entwickelt:

- ASA I: Normaler, gesunder Patient
- ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
- ASA III: Pat. mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
- ASA IV: Pat. mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung
- ASA V: Kein Überleben ohne Operation
- ASA VI: Hirntoter Patient, für Organspende vorgesehen. (31)

In Abbildung 11 ist der ASA-Score in unserem Kollektiv dargestellt.



ASA-Score	Anzahl in n	Prozent
1	91	19,12
2	351	73,74
3	34	7,14

Tabelle 7: ASA-Score präoperativ (Gleason \leq 6)

Abbildung 11: Verteilung des ASA-Score (Gleason \leq 6)

Wie deutlich zu erkennen ist, wurden fast drei Viertel der Patienten mit einem ASA-Score von 2 versehen (n=351; 73,74%). Diese Männer sind mit Ausnahme der Erkrankung an der Prostata gesundheitlich nur leicht eingeschränkt und haben somit perioperativ eine gute Überlebenschance. Wiederum nur eine kleine Anzahl an Männern (n=34; 7,14%) hat zum Zeitpunkt der Operation auf Grund des schlechteren Gesundheitszustandes ein höheres OP-Risiko. Rund ein Fünftel (n=91; 19,11%) der Gesamtgruppe sind dagegen als vollkommen gesund eingestuft worden.

1.2.1.4 Präoperativer Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA)

Der PSA-Wert liegt durchschnittlich bei 5,74 ng/ml bei einer Standardabweichung von 2,06 ng/ml. Der Minimalwert liegt bei 0,07 ng/ml, das Maximum bei 9,97 ng/ml. Diese Verteilung ist bei einer low-risk-Patientengruppe in etwa zu erwarten. Patienten mit einem präoperativen PSA über 10 ng/ml wurden aus unseren Untersuchungsreihen herausgenommen.

1.2.1.5 Befund der präoperativen Stanzbiopsie

Die abgenommenen Stanzbiopsien variieren in Zahl und in Entnahmeort in der Prostata je nach dem Zentrum, in welchem die Männer diagnostiziert wurden.

Standardgemäß wird die transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie empfohlen, wobei als allgemein anerkanntes Verfahren die Sextantenbiopsie mit 12 Stanzen gilt (55). Diese Methode wurde allerdings nicht bei allen Patienten in dieser Studie angewendet, sei es aus persönlicher Vorliebe des behandelnden Arztes oder auf Grund von schwierigen anatomischen Verhältnissen oder Ähnlichem. Insofern schwanken die Zahlen der Prostatastanzen zwischen 1 und 29.

Die präoperativen Präparate wurden in unserer Studie in diversen pathologischen Instituten untersucht. Der Gleason-Score wurde also von einer Vielzahl von Pathologen erhoben.

1.2.1.5.1 Prozentualer Tumoranteil der positiven Stanzen

In diesem Patientenkollektiv erstreckt sich der prozentuale Tumoranteil der positiven Stanzen zwischen 6,25% und 100%. Der Median liegt bei 22,22%, der Mittelwert bei 28,82%, die Standardabweichung beträgt 21,53%. Somit waren bei der Biopsie insgesamt ein Fünftel des Materials der entnommenen Proben positiv.

1.2.1.5.2 Befallene Seite (Lateralität) der Stanzbiopsien

Auf Grund fehlender oder unvollständiger Datensätze sind in diese Berechnung nur 297 Patienten eingegangen.

Bei diesen sind die positiven Stanzen fast gleichmäßig zu je einem Drittel in allen Kategorien verteilt (rechts, links, beidseitig). Zu fast 70 % (entspricht einer

D ERGEBNISSE

Patientenzahl von n=199) sind die pathologischen Biopsate einseitig lokalisiert und nur zu 30 % (entspricht einer Patientenzahl von n=88) beidseits.

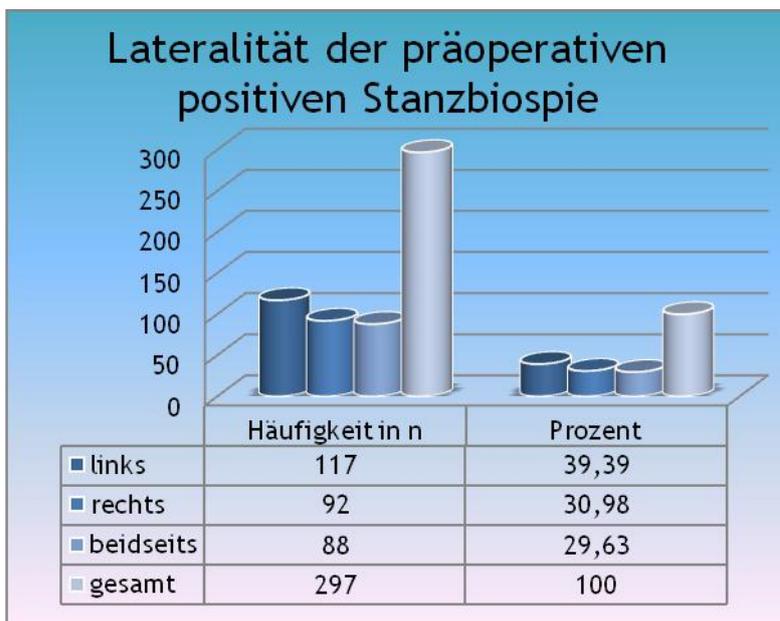


Abbildung 12: Lateralität der positiven Stanzbiopsien (Gleason \leq 6)

Auf Grund dieser Ergebnisse könnte man meinen, dass bei einem Großteil der Patienten mit einem Prostatakarzinom eine unilaterale Therapie möglich sei. Im weiteren Verlauf wird untersucht werden, ob dies realisierbar ist.

1.2.1.5.3 Gleason-Score der Stanzbiopsie

Wie bereits erwähnt wurde das Patientenkollektiv in zwei Kohorten eingeteilt. In dieser Gruppe befinden sich Kandidaten mit einem präoperativen Gleason-Score \leq 6.

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung des Gleason-Score bei den Patienten; die Werte \leq 4 wurden zusammengefasst, da es sich hierbei um Randwerte handelt:

Fast 80% der Patienten haben einen präoperativen Gleason-Score von 6. Bei den restlichen 20% der Patienten wurde besser differenziertes Tumorgewebe nachgewiesen, somit ist bei diesen die Malignität nicht so hoch und die Chance auf eine kurative Therapie höher.



Abbildung 13: Verteilung des Gleason-Score (Gleason ≤ 6)

1.2.2 Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7

In Tabelle 8 folgt nun eine Übersicht der präoperativ-klinischen Parameter im Patientengut mit der Anzahl n=660.

Variable	Gültige N	MW	Median	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Alter	660	64,17	65,31	36,98	80,70	6,96
Größe [cm]	656	177,09	177,00	158,00	198,00	6,51
BMI [kg/cm ²]	655	26,73	26,37	16,90	41,91	3,25
PSA präoperativ [ng/ml]	660	5,84	5,81	0,07	9,97	2,05
Prozentualer Tumoranteil in Stanzan	604	31,66	25,00	5,56	100,00	22,32

Tabelle 8: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter bei Patienten mit Gleason-Score ≤ 7

1.2.2.1 Alter der Patienten

In der größeren untersuchten Gruppe lag die Bandbreite der Altersverteilung zwischen 37 und 81 Jahren, mit einem Mittelwert von 64,2 Jahren und einem Median von 65,3 Jahren bei einer Standardabweichung von 7 Jahren.

Hier kann man ebenfalls eine Normalverteilung erkennen. Der Großteil der Männer ist wie in der ersten Gruppe zwischen 50 und 80 Jahre alt.

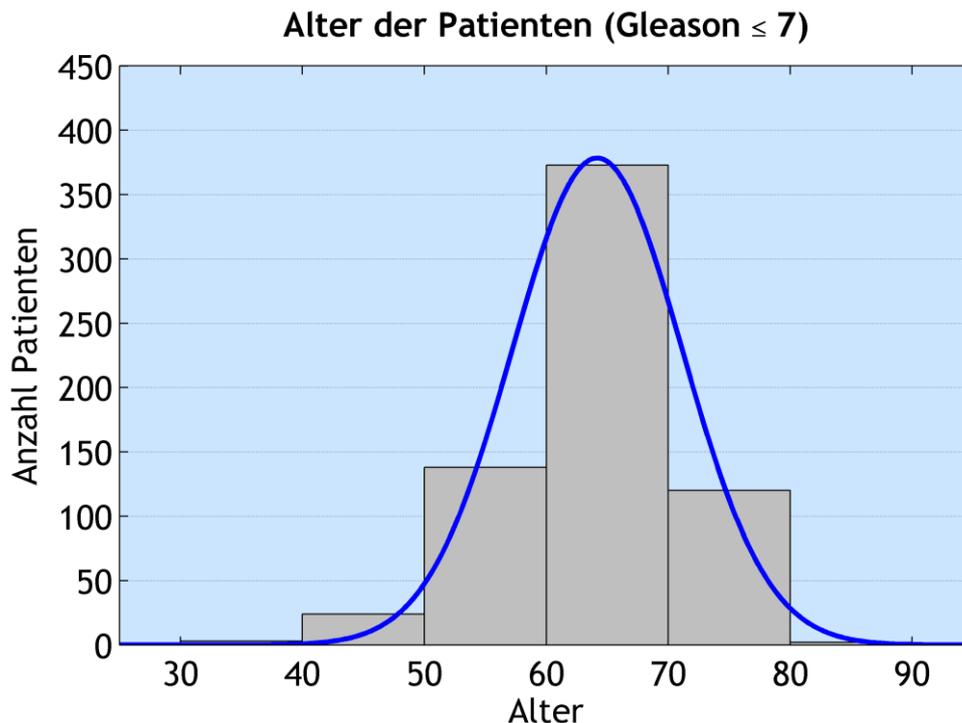


Abbildung 14: Alter der Patienten (Gleason \geq 7)

1.2.2.2 Größe und BMI der Patienten

In diesem Kollektiv beträgt die Durchschnittsgröße 177,0 cm. Dabei ist der kleinste Patient 158 cm und der größte Patient 198 cm groß. Der Mittelwert beträgt 177,1 cm, die Standardabweichung liegt bei 6,51 cm.

Der Body-Mass-Index erstreckt sich von 16,90 bis 41,91 kg/cm², wobei der Median bei 26,36 und der Mittelwert bei 26,73 kg/cm² liegen. Die Standardabweichung beträgt 3,25 kg/cm². Über zwei Drittel der Männer haben einen BMI zwischen 20 und 30 und ca. drei Viertel der Männer sind übergewichtig.

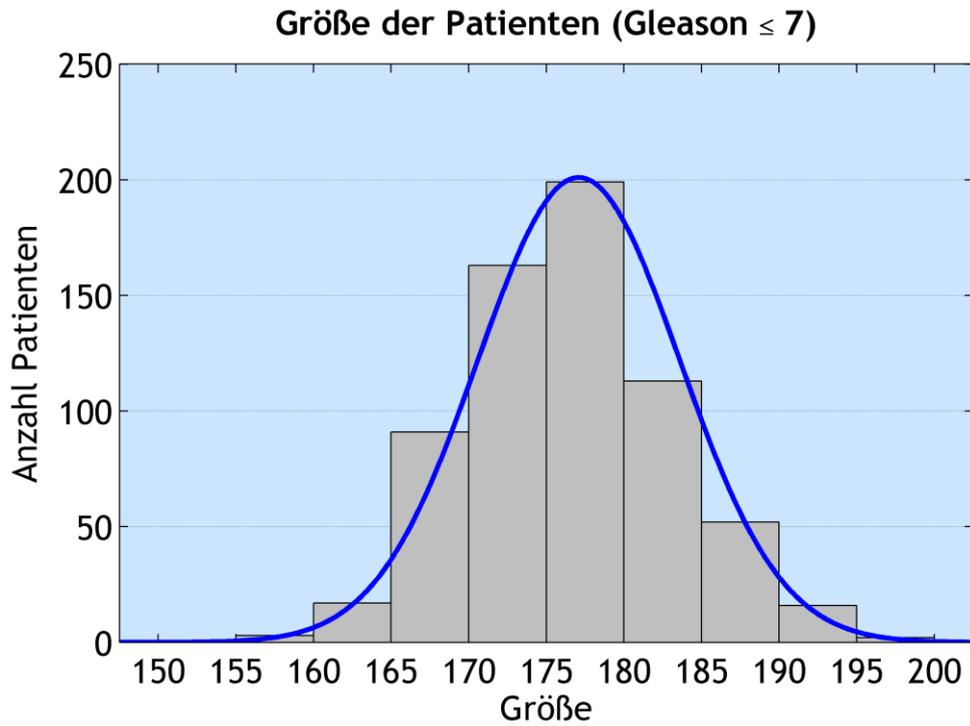


Abbildung 15: Größe der Patienten (Gleason ≤ 7)

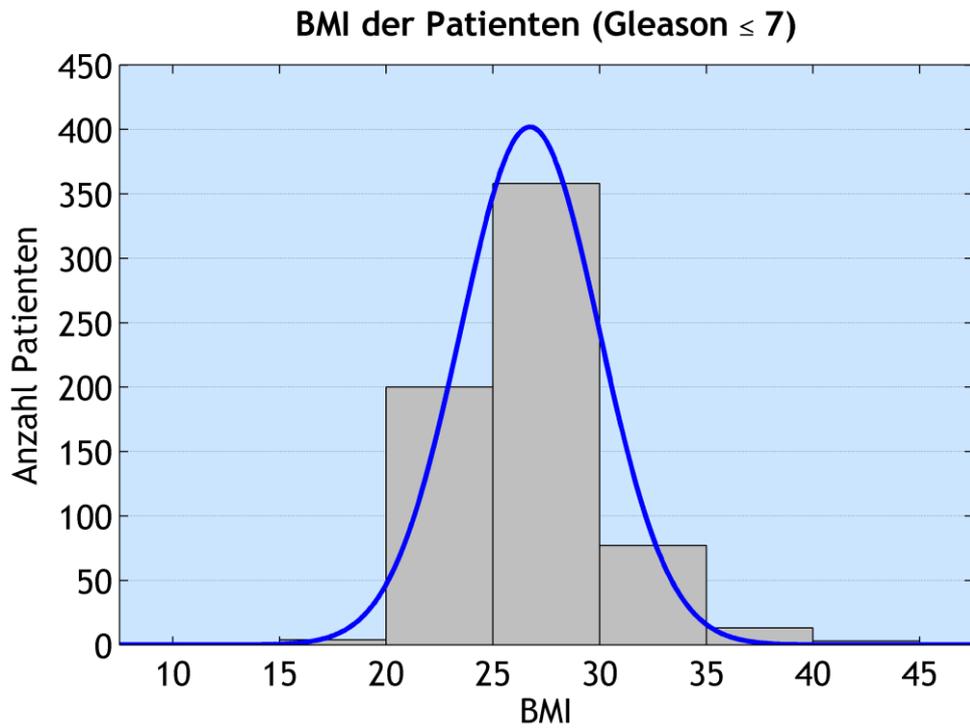
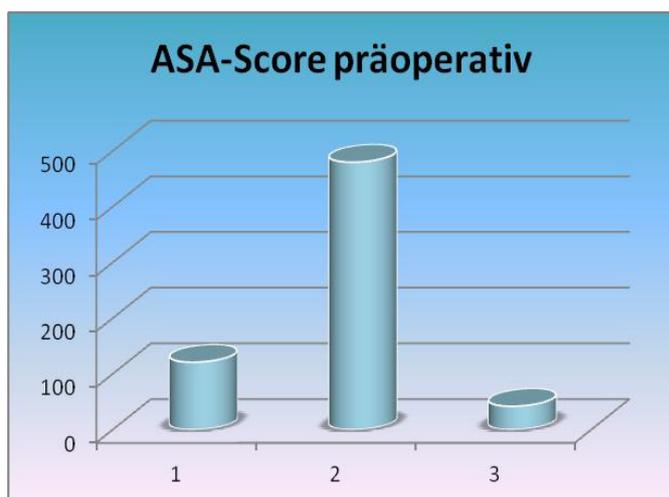


Abbildung 16: BMI der Patienten (Gleason ≤ 7)

1.2.2.3 ASA-Score der Patienten



ASA-Score	Anzahl in n	Prozent
1	121	18,82
2	480	74,65
3	42	6,53

Tabelle 9: ASA-Score präoperativ (Gleason \leq 7)

Abbildung 17: Verteilung des ASA-Score (Gleason \leq 7)

Die größte Gruppe wird von den Patienten mit ASA-Score 2 eingenommen (74,65%, entspricht 480 Patienten). Diese Patienten sind in Hinblick auf andere Erkrankungen nur mäßig eingeschränkt. Nur eine geringe Anzahl (n=42; 6,53%) der Männer hat eine schwerwiegendere Störung oder Erkrankung und rund ein Fünftel der Männer (n= 121; 18,81%) sind mit Ausnahme der Prostataerkrankung gesund.

1.2.2.4 Präoperativer Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA)

Der PSA-Wert liegt durchschnittlich bei 5,81 ng/ml bei einer Standardabweichung von 2,05 ng/ml. Der Minimalwert liegt bei 0,07 ng/ml, das Maximum bei 9,97 ng/ml. Die Werte in dieser Gruppe variieren nur gering im Vergleich zur kleineren Untersuchungsreihe, was sich durch die zusätzliche Rekrutierung der Männer mit präoperativem Gleason-Score \leq 7 erklären lässt. Je weniger differenziert das Gewebe ist, desto maligner wird der Tumor eingeschätzt. Bei malignen Tumoren erwartet man eine höhere Produktion des PSA. Da ein Gleason von 7 jedoch immer noch zu den niedrig-malignen Differenzierungsgraden zählt, sind in diesem Kollektiv keine besonders abweichenden Werte zu erwarten.

1.2.2.5 Befund der präoperativen Stanzbiopsie

Hier gelten die gleichen Voraussetzungen wie bei dem zuerst beschriebenen Patientengut. Die Anzahl der Biopsien schwankt zwischen 1 und 29 entnommenen Proben. Dies hat auch hier einen Einfluss auf die unterschiedlichen Berechnungen.

1.2.2.5.1 Prozentualer Tumoranteil der positiven Stanzan

Durchschnittlich findet man in dieser Untersuchungsreihe 25 % malignes Gewebe in den entnommenen Biopsien. Der Mittelwert liegt bei 31,66 %, die Standardabweichung beträgt 22,32 %. Die Bandbreite des prozentualen Tumoranteils der positiven Stanzan erstreckt sich von 5,56 % bis 100 %.

1.2.2.5.2 Befallene Seite (Lateralität) der Stanzbiopsien

Wie in Abbildung 18 zu sehen ist, sind die positiven Stanzbiopsien auch in diesem Patientengut gleichmäßig verteilt. Zu zwei Drittel wurde entartetes Gewebe auf einer Seite (nur links oder nur rechts) der Prostata gefunden und zu einem Drittel auf beiden Seiten. Mit diesen Ergebnissen kann noch keine Aussage über den späteren Therapieansatz getroffen werden.

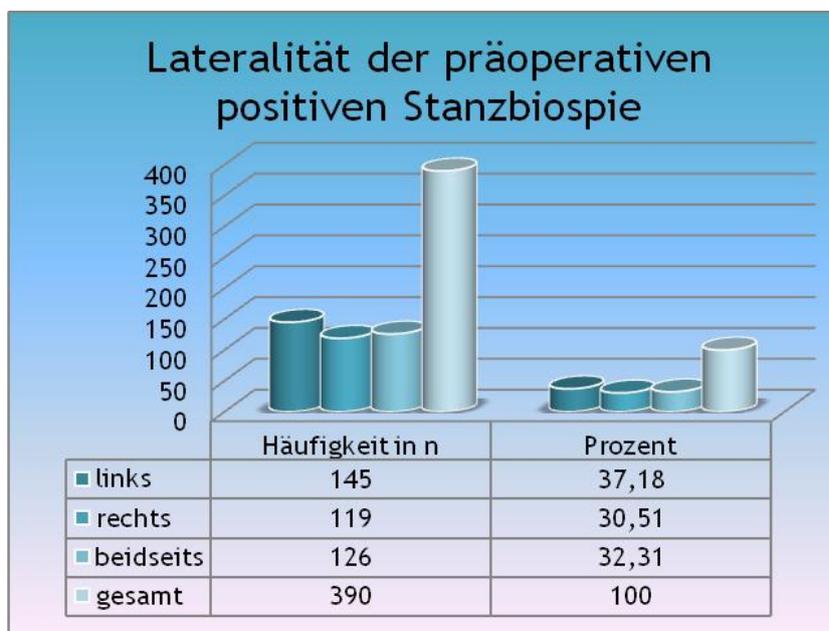


Abbildung 18: Lateralität der positiven Stanzbiopsien (Gleason \leq 7)

1.2.2.5.3 Gleason-Score der Stanzbiopsie

In der großen Gruppe kamen die Daten von Männern mit einem präoperativen Gleason-Score von 7 dazu. Dabei wurde der Gleason-Score von 7 nochmals unterteilt in 7(3+4) und 7(4+3). Man kann erkennen, dass der Großteil der Patienten (58%) einen präoperativen Gleason-Score von 6 hat und dass immerhin noch 21% der Männer einen Gleason-Score von 7(3+4) haben, welcher prognostisch günstiger zu werten ist als bei einem Gleason-Score von 7(4+3). Bei ungefähr 16% der Männer liegt der Gleason-Score

D ERGEBNISSE

bei 5 und darunter. Diese haben nach heutiger Ansicht eine sehr gute Prognose und könnten weniger invasiv behandelt werden.



Abbildung 19: Verteilung des Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason ≤ 7)

1.2.3 Vergleich der präoperativ-klinischen Parameter der zwei Gruppen untereinander

Variable	Gleason präop.	Gültige N	MW	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
Alter	≤6	489	63,95	65,07	36,98	80,70	7,06
	≤7	660	64,17	65,31	36,98	80,70	6,96
Größe [cm]	≤6	486	176,95	177,00	160,00	196,00	6,32
	≤7	656	177,09	177,00	158,00	198,00	6,51
BMI [kg/cm ²]	≤6	486	26,56	26,21	17,90	41,91	3,22
	≤7	655	26,73	26,37	16,90	41,91	3,25
PSA präoperativ [ng/ml]	≤6	489	5,82	5,74	0,07	9,97	2,06
	≤7	660	5,84	5,81	0,07	9,97	2,05
Prozentualer Tumoranteil in Stanzen	≤6	446	28,82	22,22	6,25	100,00	21,53
	≤7	604	31,66	25	5,56	100,00	22,32

Tabelle 10: Präoperativ klinische Parameter beider Gruppen

Betrachtet man die zwei Patientenkollektive zusammen, so unterscheiden diese sich in den erhobenen präoperativ-klinischen Parametern (Alter, Größe, BMI, ASA-Score, PSA-Wert präoperativ, prozentualer Anteil positiver Stanzen der Prostatabiopsie) nicht wesentlich, wie in Tabelle 10 zusammengefasst ist.

1.3 Postoperativ-pathologische Parameter

Nach Entnahme der Prostata wird von dem Pathologischen Institut das Gewebe nochmals genauestens untersucht. Dabei werden das Volumen des Präparates, der endgültige Proliferationsgrad des Gewebes in Form des Gleason-Scores, die befallene(n) Seite(n), die Einteilung nach TNM-Schema, der Grad der Malignität nach WHO-Schema und die Resektionsränder beurteilt und festgelegt.

1.3.1 Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6

Hier folgt die Beschreibung aller Faktoren, die postoperativ in dem kleineren Patientengut erhoben worden sind.

1.3.1.1 Volumen des Prostatektomiepräparates

Variable	Gültige N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Prostata-volumen [g]	430	48,37	45,00	5,00	260,00	21,44

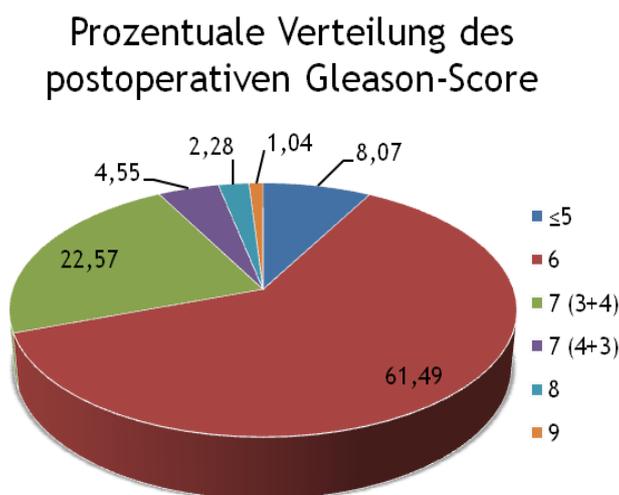
Tabelle 11: Prostatavolumen postoperativ (Gleason ≤ 6)

Das Volumen der Prostata wurde vom Pathologischen Institut in Gramm angegeben.

Die kleinste Gewebemenge, die bei der Prostatektomie entnommen wurde, wog 5 g; die größte wog 260 g. Durchschnittlich hat das Präparat ein Gewicht von 45 g bei einer Standardabweichung von 21,44 g. Die unterschiedlichen Gewichtsangaben lassen sich dadurch erklären, dass das Präparat eventuell in einem Zustand konserviert wurde, bei welchem sich noch viel Blut /Flüssigkeit im Gewebe befand und deshalb schwerer war oder dass das Organ bereits mehr Flüssigkeit verloren hat und somit das Gewicht weniger betrug.

Teils fanden sich auch sehr große, hyperplastische Prostatas (siehe Gewicht von 260 g), wobei allgemein bekannt ist, dass die PIN (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) und die AAH (atypische adenomatöse Prostatahyperplasie) eine Präkanzerose darstellen (55). Insofern ist es nicht abwegig, dass bei unseren Patienten derart veränderte und somit größere Prostatas zu finden sind.

1.3.1.2 Gleason-Score des Prostatektomiepräparates



Gleason-Score	Anzahl in n	Prozent
≤5	39	8,07
6	297	61,49
7 (3+4)	109	22,57
7 (4+3)	22	4,55
8	11	2,28
9	5	1,04

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung des postop. Gleason-Score in kleiner Gruppe (Gleason ≤ 6)

Abbildung 20: Prozentuale Verteilung des postop. Gleason-Score in kleiner Gruppe (Gleason ≤ 6)

Vergleicht man die präoperative Verteilung des Gleason-Score mit den postoperativ erhobenen Daten so zeigt sich auf Anhieb eine viel stärkere Auffächerung in die einzelnen Gradierungen bis zum Gleason = 9.

Prä- wie postoperativ ist der Anteil an Gleason = 6 als größte Gruppe vertreten, jedoch ist der prozentuale Anteil von ehemals fast 80 % auf 60 % gesunken.

Einen Gleason-Score ≤ 5 hatten präoperativ immerhin etwas über 20 % der Patienten. Deren Gewebeproben sind jedoch postoperativ als maligner eingestuft worden, so dass nur noch 8 % dieser Gruppierung angehören.

Somit wurden nach genauerer Untersuchung des Prostatektomiepräparates insgesamt etwa 30 % als schlechter differenziert eingestuft. Von diesen Histologien sind der Großteil (27 %) mit einem Gleason-Score = 7 versehen worden, die restlichen 3 % wiesen schlechter differenziertes Gewebe auf (Gleason = 8 oder 9).

1.3.1.3 Befallene Seite (Lateralität) des Prostatektomiepräparates

Lateralität präoperativ	Anzahl in n	Prozent	Lateralität postoperativ	Anzahl in n	Prozent
einseitig	209	70,37	einseitig	87	18,59
beidseits	88	29,63	beidseits	381	81,41
gesamt	297	100	gesamt	468	100

Tabelle 13: Lateralität prä- und postoperativ (Gleason \leq 6)

Die entnommenen Präparate wurden nach der Operation nochmals histologisch untersucht. Hier sind zur Übersicht nochmal die Häufigkeiten der präoperativen Lateralität aufgelistet. Die Unterschiede der Gesamtdatenmengen kommen dadurch zustande, dass für die postoperative Lateralität zusätzlich Informationen aus dem pT-Stadium entnommen werden konnten (siehe Kapitel A 5. *Diagnostik* bzw. Abb. 4).

Im Hinblick auf die befallene Seite der Prostata lassen sich folgende Veränderungen beobachten:

381 Männer (81,41 %) weisen eine beidseitige Infiltration durch das Prostatakarzinom auf. Das sind im Vergleich zur Voruntersuchung mehr als vier Mal so viele Patienten. Durch die Stanzbiopsie konnten also viele Tumorareale nicht erfasst werden und folglich wären ca. 300 Patienten im Falle einer einseitigen Therapie nicht kurativ behandelt worden.

Die Anzahl der Männer, deren Prostata nur auf einer Seite einen Tumor aufwies, sinkt von präoperativ 70 % auf postoperativ 19 %.

Allein auf Basis der Prostatastanzbiopsie kann also keine Aussage über die Wahl einer einseitigen Therapie oder der radikalen Prostatektomie getroffen werden, denn zu viele Patienten mit einem tatsächlichen beidseitigen Befall der Prostata würden übersehen werden.

1.3.1.4 Tumorklassifikation des Prostatektomiepräparates nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)

Bei der postoperativen histologischen Untersuchung wird die TNM-Klassifikation für das vorhandene Gewebe verwendet. Wie bereits in Kapitel A 5. *Diagnostik* beschrieben, handelt es sich um eine Einteilung der UICC (dt.: Internationale Vereinigung gegen Krebs), welche sich international für die Diagnostik etabliert hat.

D ERGEBNISSE

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Parameter (T = postoperatives Tumorstadium basierend auf Größe und Ausbreitung des Tumors; N = Lymphknotenbefall; G = postoperatives Grading; R = Resektionsstatus):

Variable	Gesamtanzahl in n	Anteil in n	Anteil in n	Anteil in n
T	485	T1: 0	T2: 435	T3: 50
N	481	N0: 476	N1: 5	
G	475	G1: 7	G2: 327	G3: 141
R	477	R0: 422	R1: 55	

Tabelle 14: Übersicht postop. Einteilung in TNM-Klassifikation und Grading (Gleason \leq 6)

1.3.1.4.1 Tumorgröße (T)

Die Tumorgröße wird mit den Abkürzungen TX, T0, T1, T2, T3, T4 angegeben. Die genauen Graduierungen sind bereits in Kapitel A 5 *Diagnostik* beschrieben.

In unserem Patientenkollektiv waren von 485 Personen 435 (fast 90 %) bereits im Stadium T2 anzutreffen. Dies bedeutet, dass der Tumor bei dieser hohen Anzahl an Patienten schon klinisch Beschwerden gemacht hat und auch per Bildgebung nachweisbar war.

Obwohl als Einschlusskriterium Männer ausgewählt wurden, die ein geringeres Risiko haben an einem aggressiv wachsenden Karzinom zu erkranken, konnte man bei 50 Patienten (über 10 %) einen T3-Tumor entdecken.

1.3.1.4.2 Lymphknotenstatus (N)

Der Befall der regionären Lymphknoten wird ebenfalls in der Einteilung festgehalten, was besonders wichtig für das operative Vorgehen ist. Denn wenn Lymphknoten befallen sind, müssen diese mit dem Primärtumor operativ entfernt werden, sonst besteht die Gefahr einer Reinfiltration durch Tumorgewebe.

Die Bezeichnung NX bedeutet, dass die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden können, bei N0 gibt es keinen Anhalt für lokale Lymphknotenmetastasen und N1 zeigt einen Befall der Lymphknoten an.

Bei immerhin 476 von 481 Männern hat der Primärtumor noch nicht in die lokalen Lymphnoten gestreut, was für eine frühe Entdeckung spricht. Dieses Kollektiv hat eine größere Chance auf eine endgültige Heilung als die übrigen 5 Personen. Bei diesem

geringen prozentualen Anteil von 1 % ist jedoch nach vollständiger operativer Entfernung des tumorösen Gewebes die Aussicht auf Heilung ebenfalls gut.

1.3.1.4.3 Metastasierung (M)

Die Metastasierung wird in den Graden MX, M0 und M1 angegeben. Bei der Einteilung in MX kann keine Aussage über Fernmetastasen getroffen werden. Wenn kein Anhalt für Fernmetastasen vorliegt, wird das Stadium M0 zugewiesen und wenn es Fernmetastasen gibt, wird dies durch die Bezeichnung M1 deutlich gemacht.

Bei den meisten Patienten in unserer Untersuchungsgruppe lagen keine Angaben über den Metastasierungsgrad vor (MX) oder man konnte aufgrund der Auswahlkriterien in unserer Studie davon ausgehen, dass keine Fernmetastasen vorlagen (M0).

1.3.1.4.4 Grading nach WHO (G)

Wie in Kapitel A 3. *Histologie des Prostatakarzinoms* erwähnt, wird das Grading der WHO über den präoperativen Gleason-Score definiert. Dies bedeutet, je besser differenziert das vorhandene Tumorgewebe ist, desto niedriger ist sein Gleason-Score und desto niedriger ist sein Einstufungsgrad nach WHO.

In der untersuchten Gruppe war am stärksten der Parameter G2 mit 327 (entspricht ca. 69 %) von 475 Männern vertreten. Diese Beobachtung deckt sich mit den erhobenen Daten des postoperativen Gleason-Scores. Zu fast einem Drittel (ca. 30 %; 141 von 475 Männern) fand man den Grad G3 vor und nur 1 % (7 von 475 Männern) konnten dem Grad G1 zugeordnet werden.

Der große Anteil an G2 war durch die präoperativen Einschlusskriterien (Gleason-Score \leq 6) zu erwarten. Dass jedoch bei fast 30 % der Männer ein G3-Tumor entdeckt werden konnte, spricht für ein anfängliches Unterschätzen und Übersehen der Malignität der Karzinome bei den Voruntersuchungen.

1.3.1.4.5 Resektionsrand des Prostatektomiepräparates (R)

Ob eine Resektion im Gesunden (in sano) durchgeführt werden konnte oder nicht wird mit den Parametern R0 und R1 festgehalten. R0 bedeutet, dass die Resektionsränder frei von infiltrierendem Gewebe sind; R1 heißt, dass am Rand noch Tumorzellen nachweisbar sind und somit nicht sicher ist, ob einige von diesen sich noch im Körper

D ERGEBNISSE

des Patienten befinden. Wenn dies der Fall ist, muss die weiterführende Therapie angepasst werden, um die restlichen Zellen zu zerstören beispielsweise mit einer adjuvanten Chemotherapie oder Radiatio.

In unserem Fall konnte das Tumorgewebe bei 422 von 477 Kandidaten (entspricht 89 %) vollständig entfernt werden, was für eine hohe Qualität der Arbeit des Institutes steht. Bei den übrigen 11 % war die Resektion in sano nicht möglich.

1.3.2 Patientengruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7

1.3.2.1 Volumen des Prostatektomiepräparates

Variable	Gültige N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Prostata-volumen [g]	575	48,45	45,00	5,00	260,00	20,79

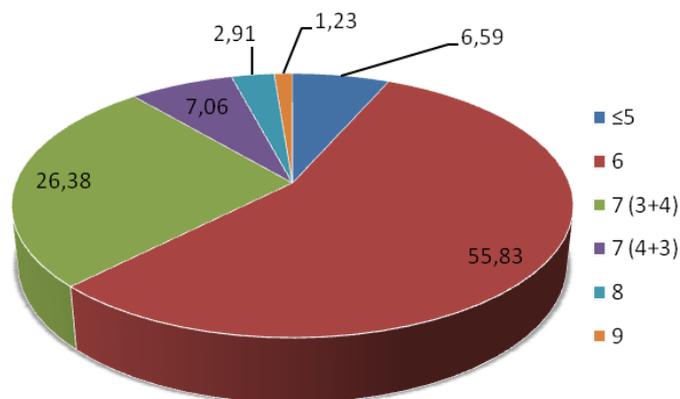
Tabelle 15: Prostata-volumen postoperativ (Gleason ≤ 7)

Hier sieht man, dass die durchschnittliche Prostata wie im kleineren Patientengut 45 g schwer ist. Die Standardabweichung beträgt 20,79 g, die Extremwerte Minimum (5 g) und Maximum (260 g) bleiben ebenfalls gleich.

Die Werte sind also durch die zusätzliche Rekrutierung der Patienten mit Gleason-Score ≤ 7 nicht wesentlich verändert worden.

1.3.2.2 Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Prozentuale Verteilung des postoperativen Gleason-Score



Gleason-Score	Anzahl in n	Prozent
≤5	43	6,59
6	364	55,83
7 (3+4)	172	26,38
7 (4+3)	46	7,06
8	19	2,91
9	8	1,23

Tabelle 16: Prozentuale Verteilung des postoperativen Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason ≤ 7)

Abbildung 21: Prozentuale Verteilung des postoperativen Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason ≤ 7)

Postoperativ verändert sich die Verteilung des Gleason-Score wie folgt:

Den größten Anteil der Patienten bildet die Gruppe mit Gleason 6 (55,83 %, entspricht 364 Patienten). Der Gleason-Score von 7 (3+4) ist weiterhin mit 26,38 % (n=172) ebenfalls noch gut vertreten. Im Vergleich zu den präoperativen Daten (21,21 %) nimmt der Anteil dieser Gruppe leicht zu.

Es macht sich ein leichter Shift durch das Upgrading im Gleason-Score mancher Patienten bemerkbar: Die Gruppe mit Gleason 7 (4+3) gewinnt 1 % dazu und ist nun mit 46 Männern vertreten und es tun sich neue Gruppen auf (Gleason 8 und 9).

In dem Prostatektomiepräparat wurde immerhin bei 4 % der Patienten (entspricht Anzahl n=27) noch schlechter differenziertes Gewebe gefunden. Größtenteils jedoch ist die Verteilung auf die Gleason-Scores gleich geblieben.

1.3.2.3 Befallene Seite (Lateralität) des Prostatektomiepräparates

Lateralität präoperativ	Anzahl in n	Prozent	Lateralität postoperativ	Anzahl in n	Prozent
einseitig	264	67,69	einseitig	107	17,26
beidseits	126	32,31	beidseits	513	82,74
gesamt	390	100	gesamt	620	100

Tabelle 17: Lateralität prä- und postoperativ (Gleason \leq 7)

In diesem Patientengut verhält es sich mit der postoperativen Lateralität ähnlich wie in dem zuerst genannten:

Nach der postoperativen histologischen Untersuchung weisen 513 Männer (entspricht 82,74 %) eine beidseitig befallene Prostata auf. Vor der Operation wurden durch die Stanzbiopsie nur 126 Patienten (entspricht 32,31 %) entdeckt. Der Anteil der Männer mit einseitig befallener Prostata nimmt auch hier rapide von ehemals 68 % (n=264) auf 17 % (n=107) ab.

Folglich wäre hier eine einseitige Behandlung allein auf Grundlage der Ergebnisse aus den Prostatastanzen ebenfalls fatal gewesen.

1.3.2.4 Tumorklassifikation des Prostatektomiepräparates nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)

Variable	Gesamtanzahl in n	Anteil in n	Anteil in n	Anteil in n
T	654	T1: 0	T2: 564	T3: 90
N	650	N0: 641	N1: 9	
G	639	G1: 7	G2: 398	G3: 234
R	641	R0: 554	R1: 87	

Tabelle 18: Übersicht postop. Einteilung in TNM-Klassifikation und Grading (Gleason \leq 7)

Eine Erläuterung über die Klassifikation erfolgte bereits in Kapitel A 5. *Diagnostik*. Im Folgenden werden nun die Parameter für die Patientengruppe mit einschließlich präoperativem Gleason-Score 7 dargelegt. Eine Übersicht bietet Tabelle 18 (oben aufgeführt).

1.3.2.4.1 Tumorgröße (T)

Hier konnten die Daten von 654 Patienten verarbeitet werden. Davon hatten 564 Männer (86 %) einen T2-Tumor. Keiner der entdeckten Karzinome war im Stadium T1 anzutreffen und 90 Männer (14 %) hatten ein Karzinom, das bereits die Prostatakapsel überschreitet.

Wünschenswert für eine gute und rechtzeitige Vorsorgeuntersuchung wäre eine Aufteilung in T1 und T2 gewesen. Ein Tumor im Stadium T3 ist schon sehr weit fortgeschritten und lässt meist nur aggressivere Methoden zur Heilung zu.

1.3.2.4.2 Lymphknotenstatus (N)

Bei 9 von 650 Kandidaten (1 %) hat sich das Tumorgewebe auf lymphogenem Wege bereits in die regionären Lymphknotenstationen ausgebreitet, bei den übrigen 99 % (641 Männer) konnten die Lymphknoten geschont werden. Dies ist eine gute Quote und spricht für ein rechtzeitiges Eingreifen in das Tumorwachstum.

1.3.2.4.3 Metastasierung (M)

In diesem Patientengut gelten die gleichen Bedingungen wie für die Gruppe in Kapitel 1.3.1.4.3. Entweder gab es keine Angaben zur Fernmetastasierung, weil entsprechende Untersuchungen (z.B. molekulares/metabolisches Imaging mit Hilfe der MRS) noch nicht durchgeführt worden sind, oder die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation ein Metastasierungsstadium von M0.

1.3.2.4.4 Grading nach WHO (G)

Postoperativ konnte bei 641 Männern folgende Verteilung auf die Gewebedifferenzierungen festgestellt werden:

Der Grad G1 war bei nur 7 von 639 Personen (entspricht 1 %) vorhanden. Das heißt, dass bei diesem kleinen Anteil das Gewebe gut differenziert ist und das Karzinom somit nicht sehr maligne entartet ist. Deutlich höher liegen die Zahlen jedoch für die Grade G2 (398 Patienten, entspricht 62 %) und G3 (234 Patienten, entspricht 37 %). Trotz der Auswahl einer low-risk-Gruppe, finden sich bei fast 40 % der Patienten ein stärker entartetes und somit maligneres Karzinom.

1.3.2.4.5 Resektionsrand des Prostatektomiepräparates (R)

Bei 554 von 641 Männern (86 %) dieses Patientenkollektivs konnte die Operation in sano durchgeführt werden, womit die Rezidivrate sinkt. Die übrigen 87 Patienten (14 %) sollten eine intensivere Nachbehandlung bekommen, um eine vollständige Heilung zu erzielen.

1.3.3 Vergleich der postoperativen Parameter der zwei Patientengruppen untereinander

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Prostata volumina der beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Vergleicht man jedoch die kleinere Patientengruppe mit der größeren, so liegen die postoperativ erhobenen Werte nach TNM-Klassifikation alle ungünstiger für das größere Kollektiv:

Gruppe mit Gleason ≤ 6	Anteil in %	Anteil in %	Anteil in %	Gruppe mit Gleason ≤ 7	Anteil in %	Anteil in %	Anteil in %
T	T1: 0	T2: 89,69	T3: 10,31	T	T1: 0	T2: 86,23	T3: 13,77
N	N0: 98,96	N1: 1,04		N	N0: 98,62	N1: 1,38	
G	G1: 1,47	G2: 68,84	G3: 29,69	G	G1: 1,10	G2: 62,28	G3: 36,62
R	R0: 88,47	R1: 11,53		R	R0: 86,43	R1: 13,57	

Tabelle 19: Vergleich TNM-Klassifikation postoperativ zwischen kleinem und großen Patientenkollektiv

Es haben mehr Patienten einen größeren Tumor ($T3_{\text{Gleason} \leq 6}$: 10 % vs. $T3_{\text{Gleason} \leq 7}$: 14 %), das Tumorgewebe ist bei mehr Männern schlechter differenziert ($G3_{\text{Gleason} \leq 6}$: 30 % vs. $G3_{\text{Gleason} \leq 7}$: 37 %) und die Resektion des Gewebes konnte bei etwas weniger Patienten im Gesunden erfolgen ($R0_{\text{Gleason} \leq 6}$: 88 % vs. $R0_{\text{Gleason} \leq 7}$: 86 %).

2. Vergleichende Analyse

2.1 Univariate Tests

Die erhobenen Daten wurden hauptsächlich in dem Mann-Whitney U-Test verrechnet. Die Ergebnisse sind ab einem p-Wert von $< 0,050$ als signifikant anzusehen.

Des Weiteren kam der Pearson- χ^2 -Test (Pearson-Chi-Quadrat-Test) zum Einsatz. Diese Ergebnisse sind ebenfalls ab einem p-Niveau von $< 0,050$ als signifikant zu werten. Des Öfteren wurden bei den Rechnungen auch p-Werte $< 0,001$ erzielt, was ein noch eindeutigeres Ergebnis bedeutet.

D ERGEBNISSE

	kleine Gruppe (Gleason ≤ 6)			
	Lateralität postoperativ		n (gesamt)	p-Niveau
	unilateral	bilateral		
Alter Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [Jahre])	87 (62 ± 8,1)	381 (64 ± 6,7)	468	0,054
BMI Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [kg/m ²])	87 (26 ± 3)	378 (27 ± 3)	465	0,019
ASA-Score Anzahl in n (%)			457	0,396
	1	20 (22,73)	68 (77,27)	88
	2	57 (16,91)	280 (83,09)	337
	3	7 (21,88)	25 (78,13)	32
PSA präoperativ Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [ng/ml])	87 (5,64 ± 1,99)	381 (5,87 ± 2,07)	468	0,269
Prozentualer Anteil positiver Stanzen Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [%])	79 (22,78 ± 17,86)	349 (29,86 ± 21,69)	428	0,002
Anzahl positiver Stanzen in n ([%])			428	0,044
≤ 2 positive Stanzen	55 (21,57)	200 (78,43)	255	
≥ 3 positive Stanzen	24 (13,87)	149 (86,13)	137	
Prostatavolumen Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [g])	77 (54,0 ± 17,4)	340 (47,4 ± 22,0)	417	< 0,001
Lateralität präop. Anzahl in n ([%])			293	0,003
unilateral	45 (21,63)	163 (78,37)	208	
bilateral	6 (7,06)	79 (92,94)	85	
Gleason-Score präop. Anzahl in n ([%])			468	0,005
≤ 4	13 (37,14)	22 (62,86)	35	
5	8 (11,27)	63 (88,73)	71	
6	66 (18,23)	296 (81,77)	362	
7 (3+4)	0 (0)	0 (0)	0	
7 (4+3)	0 (0)	0 (0)	0	
pT Anzahl in n ([%])			468	0,036
1	0 (0)	0 (0)	0	
2	85 (19,68)	347 (80,32)	432	
3	2 (5,56)	34 (94,44)	36	
pN Anzahl in n ([%])			462	0,409
0	85 (18,52)	374 (81,48)	459	
1	0 (0)	3 (100)	3	
G Anzahl in n ([%])			457	0,008
1	3 (42,86)	4 (57,14)	7	
2	68 (20,99)	256 (79,01)	324	
3	13 (10,32)	113 (89,68)	126	
R Anzahl in n ([%])			457	0,013
0	82 (19,85)	331 (80,15)	413	
1	2 (4,55)	42 (95,45)	44	
Gleason-Score postop. Anzahl in n ([%])			464	0,016
≤ 5	12 (30,77)	27 (69,23)	39	
6	63 (21,36)	232 (78,64)	295	
7 (3+4)	9 (9,09)	90 (91,91)	99	
7 (4+3)	3 (15,79)	16 (84,21)	19	
8	0 (0)	8 (100)	8	
9	0 (0)	4 (100)	4	

Tabelle 20: Übersicht über alle errechneten Parameter; signifikante p-Werte in grün dargestellt (Kollektiv mit präop. Gleason ≤ 6)

D ERGEBNISSE

	große Gruppe (Gleason ≤ 7)			
	Lateralität postoperativ		n (gesamt)	p-Niveau
	unilateral	bilateral		
Alter Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [Jahre])	107 (62 ± 8,1)	513 (64 ± 6,7)	620	0,086
BMI Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [kg/m ²])	107 (26 ± 3)	508 (27 ± 3)	615	0,003
ASA-Score Anzahl in n (%)			605	0,498
	1	22 (19,13)	93 (80,87)	115
	2	73 (16,22)	377 (83,78)	450
	3	9 (22,50)	31 (77,50)	40
PSA präoperativ Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [ng/ml])	107 (5,65 ± 2,09)	513 (5,89 ± 2,05)	620	0,258
Prozentualer Anteil positiver Stenzen Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [%])	97 (23,26 ± 17,95)	472 (33,04 ± 22,75)	569	< 0,001
Anzahl positiver Stenzen in n ([%])			569	0,001
≤ 2 positive Stenzen	66 (21,85)	236 (78,15)	302	
≥ 3 positive Stenzen	31 (11,61)	236 (88,39)	267	
Prostatavolumen Anzahl in n (Mittelwert ± Standardabweichung [g])	92 (55,7 ± 19,2)	454 (47,1 ± 21,0)	546	< 0,001
Lateralität präop. Anzahl in n ([%])			384	< 0,001
unilateral	54 (20,69)	207 (79,31)	261	
bilateral	8 (6,50)	115 (93,50)	123	
Gleason-Score präop. Anzahl in n ([%])			620	0,009
≤ 4	13 (37,14)	22 (62,86)	35	
5	8 (11,27)	63 (88,73)	71	
6	66 (18,23)	296 (81,77)	362	
7 (3+4)	16 (12,80)	109 (87,20)	125	
7 (4+3)	4 (14,81)	23 (85,19)	27	
pT Anzahl in n ([%])			620	0,003
1	0 (0)	0 (0)	0	
2	105 (18,75)	455 (81,25)	560	
3	2 (3,33)	58 (96,67)	60	
pN Anzahl in n ([%])			612	0,310
0	104 (17,13)	503 (82,87)	607	
1	0 (0)	5 (100)	5	
G Anzahl in n ([%])			606	0,003
1	3 (42,86)	4 (57,14)	7	
2	79 (20,00)	316 (80,00)	395	
3	22 (10,78)	182 (89,22)	204	
R Anzahl in n ([%])			603	0,010
0	100 (18,76)	433 (81,24)	533	
1	4 (5,71)	66 (94,29)	70	
Gleason-Score postop. Anzahl in n ([%])			616	0,016
≤ 5	13 (30,23)	30 (69,77)	43	
6	71 (19,67)	290 (80,33)	361	
7 (3+4)	18 (11,76)	135 (88,24)	153	
7 (4+3)	4 (10,26)	35 (89,74)	39	
8	0 (0)	14 (100)	14	
9	1 (16,67)	5 (83,33)	6	

Tabelle 21: Übersicht über alle errechneten Parameter; signifikante p-Werte in grün dargestellt (Kollektiv mit präop. Gleason ≤ 7)

2.1.1 Vergleich der präoperativen mit der postoperativen Lateralität

In dieser Studie haben wir die Lateralität bzw. deren Vorhersage besonders genau untersucht, da es für eine potentielle einseitige Behandlung des Prostatakarzinoms wichtig ist zu wissen, ob man sich auf die während der Vorsorge erhobenen Daten und Diagnosen verlassen kann oder nicht.

Bei dem kleinen Patientenkollektiv mit 293 vollständig eingegangenen Daten wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der prä- und postoperativ befallenen Seite gefunden (p-Wert = 0,003).

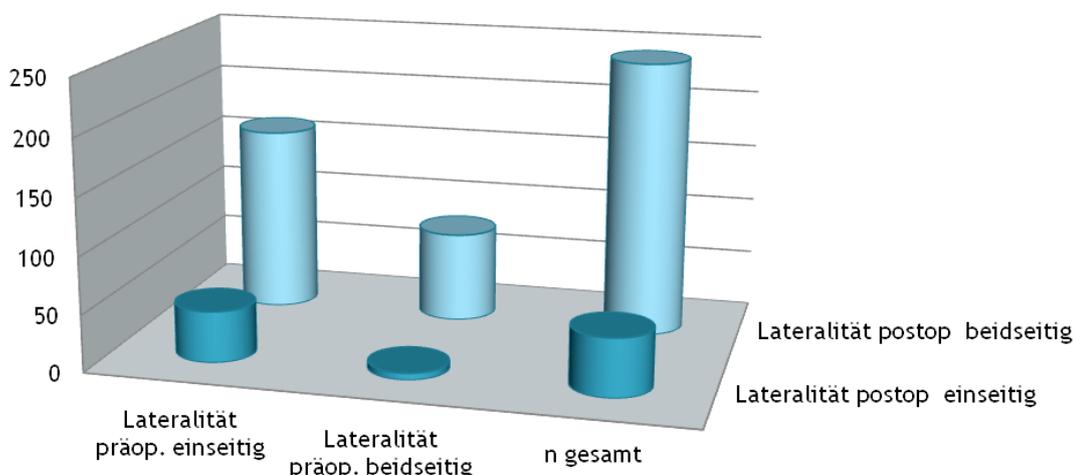
Patienten mit einer postoperativ einseitig befallenen Prostata (51 Männer) wurden in den Voruntersuchungen zu gerundet 88 % (45 Männer) auch so diagnostiziert. Dagegen wurde bei 12 % dieser Gruppe (6 Männer) präoperativ eine beidseitig befallene Prostata entdeckt. Hier haben sich wohl Fehler wie eine Gewebeveränderung im Rahmen einer PIN, die fälschlicherweise für malignes Karzinomgewebe gehalten wurde, oder eine ungenaue Zuordnung der Stanzbiopsien eingeschlichen.

Es gab in der kleinen Untersuchungsreihe 242 Männer, deren Prostata postoperativ bilateral vom PCa. befallen war. Von diesen wurden präoperativ jedoch ca. 67 % (163 Patienten) als unilateral eingestuft, was bedeutet, dass dieser große Anteil in der Voruntersuchung übersehen worden wäre, hätte man nicht das gesamte Organ entfernt. Lediglich 33 % (79 Patienten) haben präoperativ auch die Diagnose eines bilateralen Befalls erhalten.

Betrachtet man die Daten von der präoperativen Seite zuerst, kann man eine deutliche Verschiebung erkennen: Vor dem operativen Eingriff wurden ca. 208 Männer unilateral diagnostiziert. Von diesen wechselten postoperativ 78 % zur Bilateralität und nur 22 %, also ein gutes Fünftel der Patienten, blieben unilateral. Für die präoperativ bilateral diagnostizierten Männer (85 Personen) blieb die Diagnose hingegen weitgehend konstant; nur 7 % von diesen wurden nachher doch zur unilateralen Gruppe gezählt.

Insgesamt überwiegt bei der kleinen Gruppe der Anteil an Patienten mit einem postoperativ beidseitig angesiedelten Prostatakarzinom.

Lateralität präoperativ vs. Lateralität postoperativ



	Lateralität präop. einseitig	Lateralität präop. beidseitig	n gesamt
■ Lateralität postop. einseitig	45	6	51
■ Lateralität postop. beidseitig	163	79	242

Abbildung 22: Vergleich Lateralität präop. mit Lateralität postop. (Gleason ≤ 6)

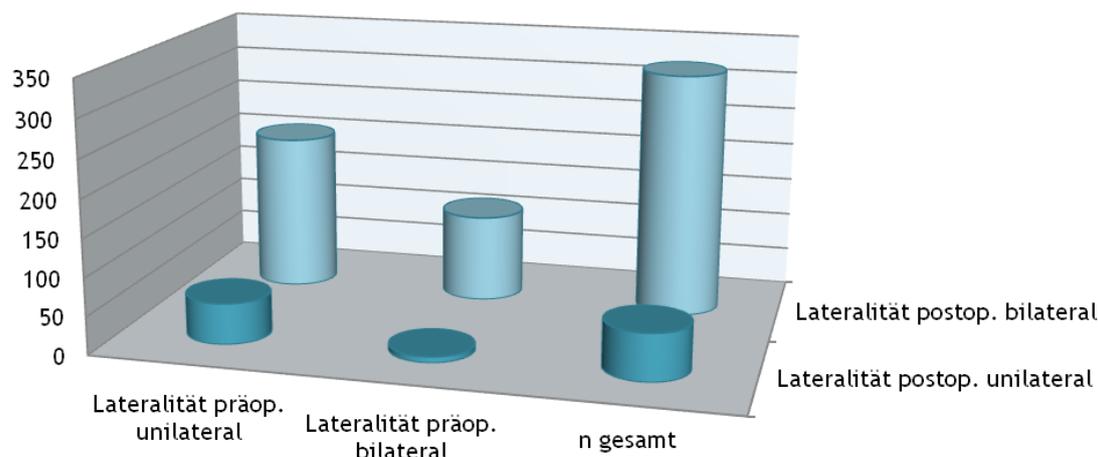
In dem großen Patientenkollektiv mit 384 Patienten lassen sich ähnlichen Werte beobachten und es gibt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der prä- und postoperativen Lateralität (p-Wert $< 0,001$).

Von den nach der Operation als unilateral eingestuften Männern (n = 62) waren vorher 87 % (n = 54) als solche auch erkannt worden und nur 10 % (n = 6) waren vorher in der bilateralen Gruppe. Auf die möglichen Fehlerquellen wurde oben bereits kurz eingegangen.

Die Patienten (n = 322), deren Prostata nach Entfernung einen bilateralen Befall aufwies, sind präoperativ zu etwa zwei Drittel (64 %, n = 207) als nur einseitig eingestuft worden; das übrige Drittel (36 %, n = 115) hatte ein korrektes Ergebnis in der Voruntersuchung.

Somit wären auch in diesem Kollektiv im Falle einer einseitigen Therapie zwei Drittel der Männer mit einer in Wirklichkeit beidseitig befallenen Prostata ungenügend behandelt bzw. übersehen worden.

Lateralität präoperativ vs. Lateralität postoperativ



	Lateralität präop. unilateral	Lateralität präop. bilateral	n gesamt
■ Lateralität postop. unilateral	54	8	62
■ Lateralität postop. bilateral	207	115	322

Abbildung 23: Vergleich Lateralität präop. mit Lateralität postop. (Gleason ≤ 7)

Aus der Sicht vor der Operation lässt sich in dieser Gruppe sogar eine stärkere Verschiebung beobachten: Rund 80 % (n = 207) der vorher einseitig diagnostizierten Patienten (n = 261) wechselt postoperativ zum Befund mit bilateralem Befall. Nur 20 % (n = 54) bleiben bei dem unilateralen Befund. Dagegen ändern sich die Verhältnisse bei den vorher beidseitig diagnostizierten Männern (n = 123) im Vergleich zum kleinen Patientengut kaum: Hier sind es ebenfalls 7 % (n = 8), bei welchen postoperativ nur ein einseitiger Prostatabefall nachgewiesen wird.

Zusammenfassend kann man sagen, dass definitiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prä- und postoperativen Ergebnis der Lateralität besteht.

Betrachtet man die Werte aus der postoperativen Perspektive, so sind die Ergebnisse der Stanzbiopsien in den Voruntersuchungen mit Vorsicht zu genießen, denn ca. 65 % der Patienten mit einer tatsächlich bilateral befallenen Prostata wären übersehen worden, hätte man nicht das gesamte Organ entnommen.

Aus der präoperativen Sicht zeigt sich ein ähnliches Bild: Bei 80 % der Männer mit einem unilateralen Befund in der Stanzbiopsie wurden postoperativ dennoch beidseitig

D ERGEBNISSE

Karzinomherde gefunden. Wenn man sich in diesem Fall nur auf die Ergebnisse der Voruntersuchungen verlassen hätte, wäre dieser große Anteil der Patienten falsch oder ungenügend behandelt worden.

2.1.2 Vergleich der postoperativen Lateralität mit folgenden präoperativen Parametern

In weiteren Analysen wurde die postoperative Lateralität mit mehreren präoperativ-klinischen Parametern in Relation gesetzt.

2.1.2.1 Alter

Unter Anwendung des Mann-Whitney U-Tests konnte zwischen dem Alter der Patienten und der postoperativen Lateralität kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,050$) errechnet werden. Die p-Werte lagen in der kleinen Untersuchungsreihe bei 0,054 und in der großen Reihe bei 0,086.

Wie zu erwarten war hat das Alter der Patienten somit keinen erkennbaren Einfluss auf die befallene Seite der Prostata oder den Schweregrad des Organbefalles.

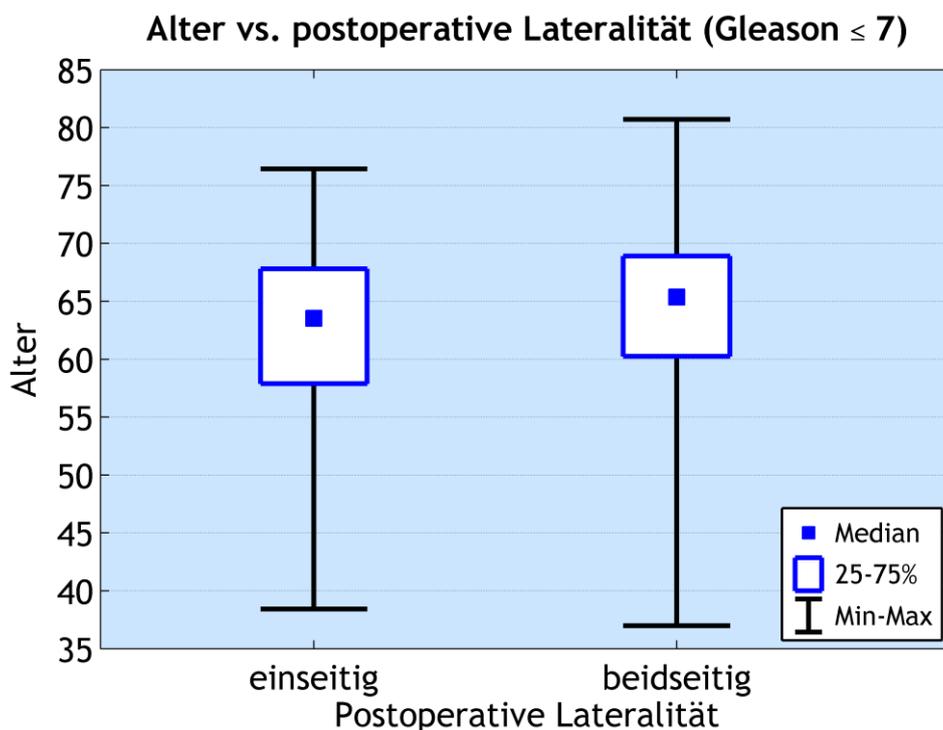


Abbildung 24: Boxplot Alter vs. postoperative Lateralität (Gleason 6)

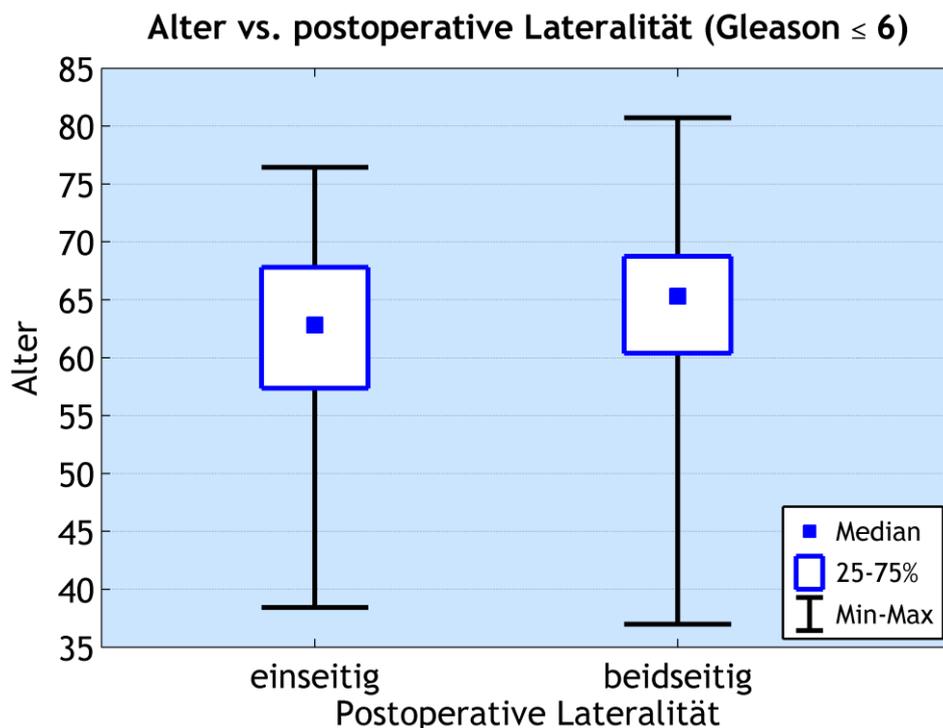


Abbildung 25: Boxplot Alter vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

2.1.2.2 BMI

Laut Aussagen des aktuellen Tumormanuals des Tumorzentrums München von 2008 ist einer der „... heutzutage bekannten und wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ...“ unter anderem eine „... fett- und kalorienreiche Ernährung ...“(55), welche sich beispielsweise in einem erhöhten BMI darstellt. Diesem Ansatz entsprechend haben wir folgende Hypothese aufgestellt: Ein erhöhter BMI kann mit einer schwerer befallenen und somit eher mit einer postoperativ bilateral befallenen Prostata korrelieren.

Betrachtet man die Mittelwerte und Standardabweichungen der kleinen und großen Untersuchungsgruppe ($26 \text{ kg/m}^2 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ unilateral und $27 \text{ kg/m}^2 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ bilateral; siehe Tabelle 20 und 21), so könnte man einen geringen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Lateralität vermuten, da der Mittelwert der Body-Mass-Indices bei den einseitig befallenen Organen niedriger ist ($MW = 26 \text{ kg/m}^2$) als bei den beidseitig befallenen ($MW = 27 \text{ kg/m}^2$).

Bei Berechnung der Daten mit dem U-Test konnte in beiden Patientenkollektiven eine signifikante Relation hergestellt werden ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,019$; $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,003$), obwohl sich die Mittelwerte und Standardabweichungen ($26 \text{ kg/m}^2 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ unilateral und 27 kg/m^2

D ERGEBNISSE

$\pm 3 \text{ kg/m}^2$ bilateral) der Gruppen nicht voneinander unterscheiden. Somit hat der BMI auch Einfluss auf die postoperativ befallene Seite.

Durch eine größere Stichprobe mit einer größeren Anzahl an Datensätzen lässt sich in unseren Berechnungen die oben aufgestellte Hypothese beweisen.

Der BMI hat also einen signifikanten Zusammenhang zur postoperativen Lateralität des Prostatakarzinoms. Je höher der BMI des Patienten ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchte Prostata beidseitig vom Karzinom befallen ist.

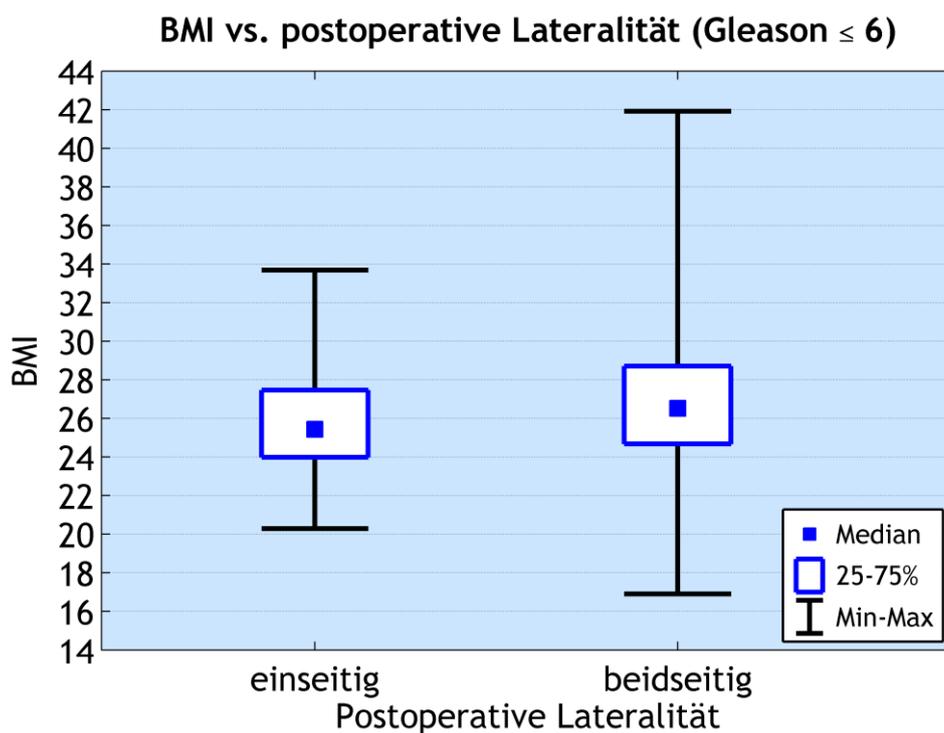


Abbildung 26: Boxplot BMI vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6)

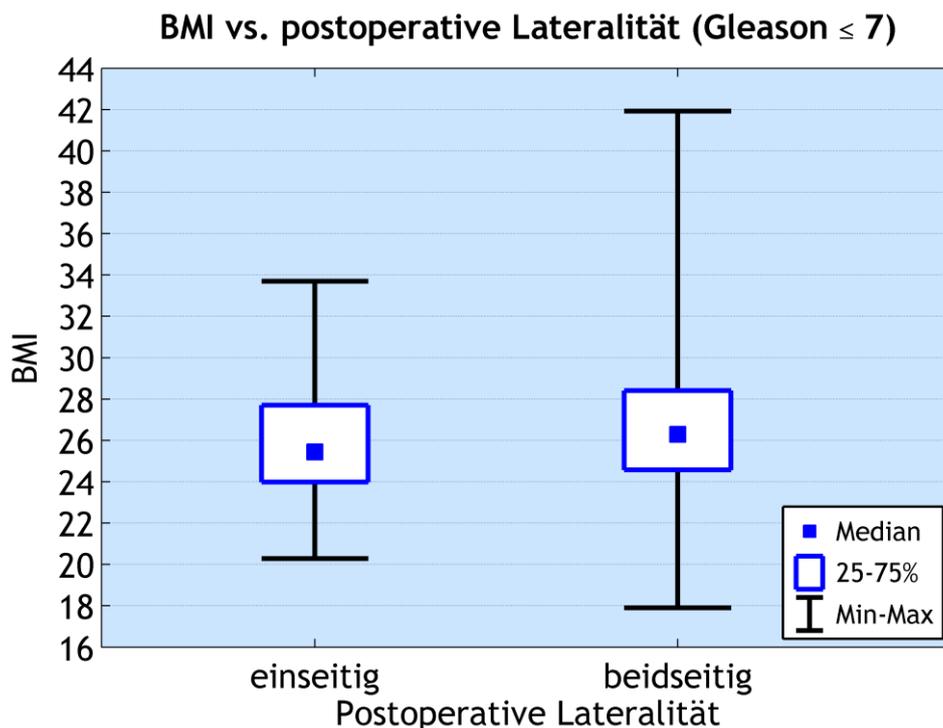


Abbildung 27: Boxplot BMI vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

2.1.2.3 ASA-Score

Diesen Parameter setzten wir ebenfalls mit Hilfe des U-Tests in Relation mit der postoperativen Lateralität.

Es sind die Daten von 457 Männern in der kleinen Gruppe und von 605 Männern in der großen Gruppe eingegangen. Von diesen hatten 82 % der Männer im kleinen und 84 % der Männer im großen Kollektiv eine beidseits befallene Prostata. Jeweils 75 % der Patienten hatten einen präoperativen ASA-Score von 2 und waren somit laut Definition der American Society of Anesthesiology (31) außer der Erkrankung an der Prostata gesundheitlich gering eingeschränkt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ASA-Score und der postoperativen Lateralität konnte nicht hergestellt werden ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,396$; $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,498$).

2.1.2.4 Gleason-Score

Im Pearson- χ^2 -Test wurden die Werte aus beiden Untersuchungsreihen getrennt voneinander mit der postoperativen Lateralität verglichen. Die prozentualen Verhältnisse zwischen ipsilateralem und bilateralem Endergebnis innerhalb der Ränge des Gleason-Scores sind in Abb. 28 zu sehen, wobei in dem großen Patientenkollektiv

D ERGEBNISSE

nur noch die Werte von Gleason 7(3+4) und 7(4+3) dazugekommen sind. Die vorhin beschriebene kleine Gruppe umfasste nur die Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score ≤ 6 .

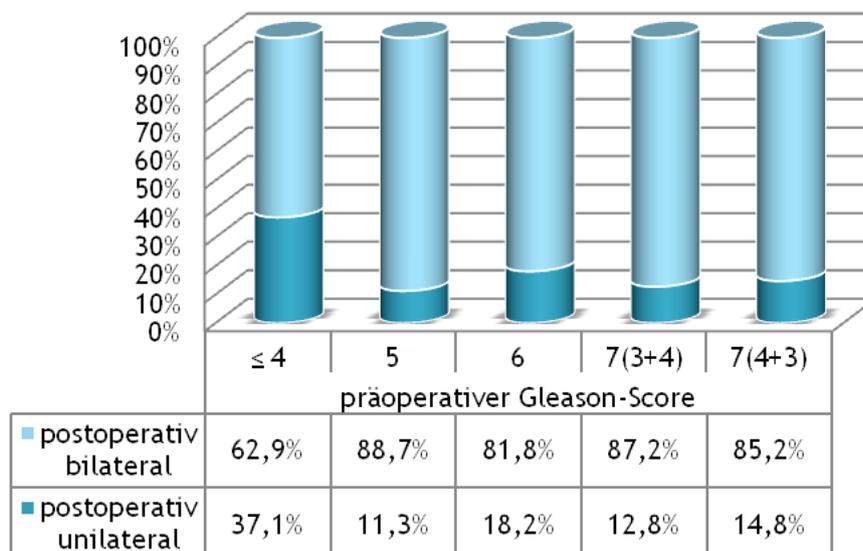


Abbildung 28: Prozentuale Verteilung innerhalb der präoperativen Gleason-Scores (unilateraler Anteil zu bilateralem Anteil)

Bei der kleinen Gruppe (Gleason ≤ 6 ; $n=468$) errechnete sich ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,005$, womit ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern gegeben ist.

Die Einteilung erfolgte zur Vereinfachung für die Berechnung zunächst in die Scores ≤ 4 , 5 und 6. Von den Männern, welche vor dem Eingriff einen Gleason-Score ≤ 4 hatten ($n=35$), fand sich nach Entnahme bei einem Drittel ($n=13$) ein einseitig befallenes Organ und bei zwei Drittel ($n=22$) ein beidseits befallenes. Die Patienten mit Gleason = 5 ($n=71$) wurden postoperativ zu 11,3 % ($n=8$) in die unilaterale Gruppe eingeteilt und zu 88,7 % ($n=63$) in die bilaterale. Bei den restlichen Patienten mit Gleason = 6 ($n=362$) ist der gleiche Trend ersichtlich: Bei rund 18,2 % ($n=66$) der Männer sitzt das Prostatakarzinom unilateral und bei 81,8 % ($n=296$) liegt es beidseits im Organ.

Je höher die Entartungsrate in der Biopsie ist oder je aggressiver das Gewebe im Stanzzyylinder ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass bei dem Patienten sich das Karzinom auf beide Seiten der Prostata ausgebreitet hat.

Die große Untersuchungsgruppe mit 620 Personen lieferte in den Rechnungen ein p-Niveau von $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,004$. Hier basieren die Zusammenhänge also auch auf einer geringen Zufallswahrscheinlichkeit und sind statistisch signifikant.

D ERGEBNISSE

Die Datenreihe des kleinen Kollektivs wurde um 152 auf insgesamt 620 Patienten erweitert. Bei der Einteilung in den Gleason-Score änderte sich nur das obere Intervallende. Hier erfolgte nochmal eine Unterscheidung des Gleason-Score = 7 in 7(3+4) mit einer Stärke von 125 Männern und 7(4+3) mit einer Anzahl von 27 Personen. Nach der Operation wurden bei den 125 Patienten zu 87,2 % (n=109) eine beidseits befallene Prostata und zu 12,8 % (n=16) eine einseitig befallene Prostata gefunden. In der Gruppe mit Gleason 7(4+3) waren 85,2 % (n=23) bilateral und 14,8 % (n=4) unilateral. Eine graphische Darstellung dieser Daten kann nicht eindeutig hervorheben, dass mit einer höheren Entartungsrate der Stanzbiopsie ein bilateraler Endbefall der Prostata einhergeht, aber auch hier ist zumindest eine Tendenz erkennbar.

2.1.2.5 PSA-Wert

Mit dem U-Test wurden die präoperativ ermittelten PSA-Werte mit der postoperativen Lateralität korreliert.

In der kleinen Patientenreihe wurden die Daten von 468 Männern verrechnet, wovon 87 Personen nach der Operation einen einseitigen Befund und 381 Personen einen beidseitigen Befund aufwiesen. Der Mittelwert und die Standardabweichung (5,64 ng/ml \pm 1,99 ng/ml unilateral; 5,86 ng/ml \pm 2,07 ng/ml bilateral) lassen auf den ersten Blick einen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vermuten, welcher sich aber in der Berechnung nicht bestätigt. Das p-Niveau liegt für das kleine Kollektiv bei 0,269. Also ist keine signifikante Korrelation gegeben.

Für die Daten aus der großen Patientenreihe (n=620) verhält es sich ähnlich. Hier haben postoperativ 107 Männer einen unilateralen und 513 Männer einen bilateralen Befund mit wiederum einem niedrigeren PSA-Mittelwert und Standardabweichung (5,65 ng/ml \pm 2,09 ng/ml) in der einseitig betroffenen Gruppe und einem höheren PSA-Mittelwert und Standardabweichung (5,89 ng/ml \pm 2,05 ng/ml) in beidseits betroffener Gruppe. Somit könnte man meinen, dass ein höherer PSA-Wert mit einer höher befallenen Prostata bzw. mit einem bilateralen postoperativen Befund einhergeht oder umgekehrt ein niedriger PSA-Wert eine unilateral befallene Prostata zur Folge hat. In dem Test ergibt sich jedoch ein p-Niveau von 0,258. Folglich ist auch in der großen Gruppe rechnerisch kein signifikanter Zusammenhang gegeben.

D ERGEBNISSE

Die Graphiken und die errechneten p-Niveaus für beide Patientenkollektive lassen jedoch eine geringe Aussicht auf einen Zusammenhang erahnen (siehe Erhöhung des Medianwertes von einseitig zu beidseitig). Dieser ließe sich eventuell in einer noch größeren Studie mit noch mehr Patientendaten rechnerisch nachweisen.

Präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6)

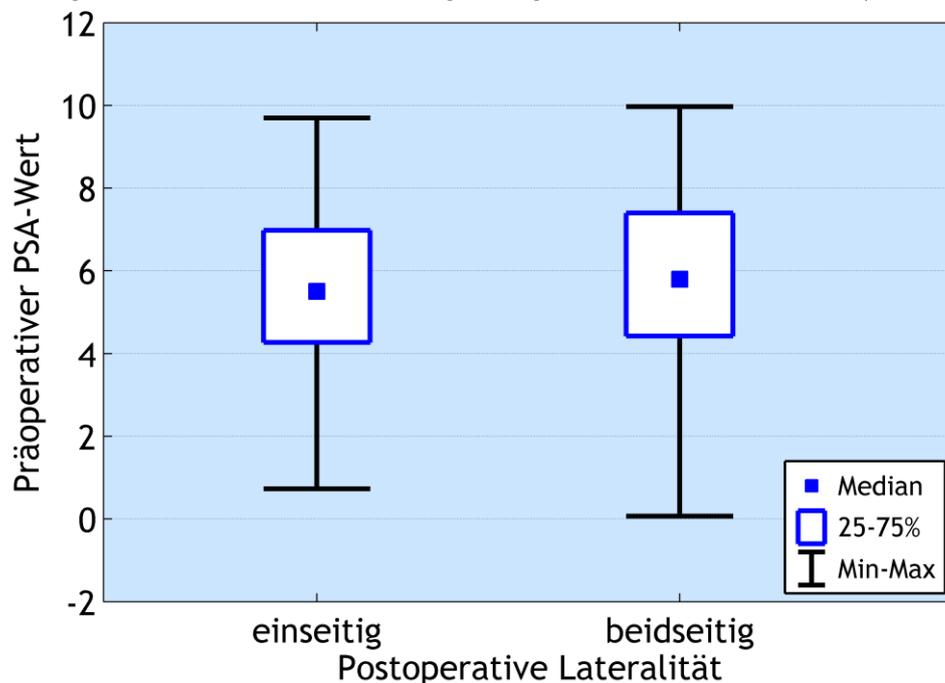


Abbildung 29: Boxplot präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6)

Präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

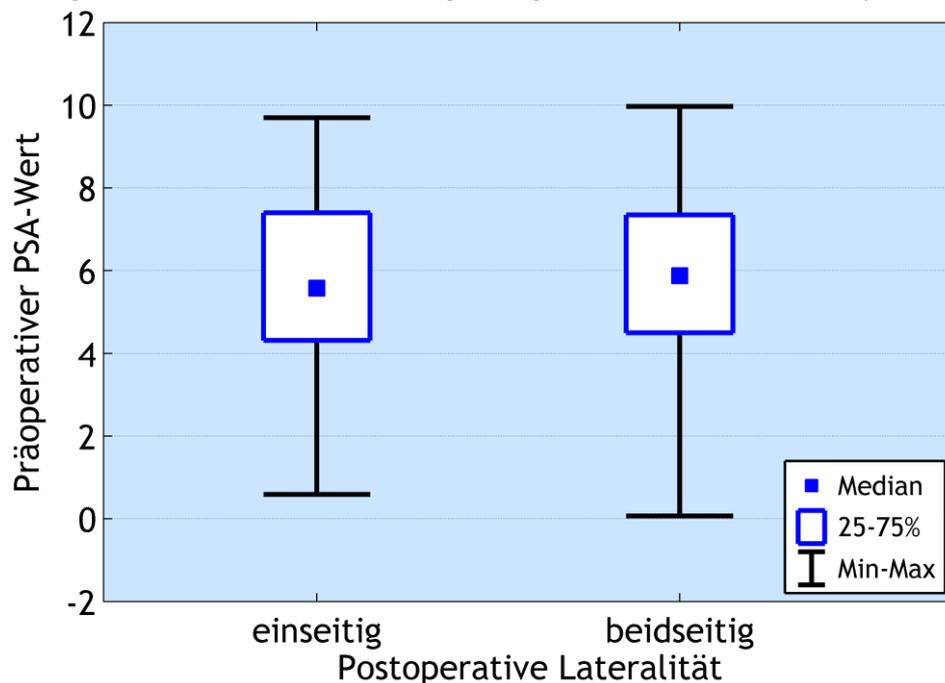


Abbildung 30: Boxplot präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

2.1.2.6 Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzen

Mit den Werten aus der Patienteneinheit mit einem präoperativen Gleason-Score ≤ 6 ($n=428$) wurde im U-Test ein p-Niveau von $< 0,050$ errechnet. Der Mittelwert und die Standardabweichung betragen in der unilateralen Hälfte $22,78 \% \pm 17,86 \%$ und in der bilateralen Hälfte $29,86 \% \pm 21,69 \%$. Hier kann man mit rechnerischer Gewissheit die Aussage treffen, je höher der prozentuale Anteil des Tumorgewebes in den Stanzen ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass das Karzinomgewebe die Prostata auf beiden Seiten infiltriert hat.

In der Gruppe mit einem präoperativen Gleason-Score von ≤ 7 ($n=569$) fand man ähnliche Ergebnisse. Der p-Wert betrug ebenfalls $< 0,050$; Mittelwert und Standardabweichung lagen bei $23,26 \% \pm 17,95 \%$ unilateral und bei $33,04 \% \pm 22,75 \%$ bilateral.

Rechnung mit Einteilung in ≤ 2 positiven und > 3 positiven Stanzen:

In beiden untersuchten Patienteneinheiten (kleine Gruppe $n_{\text{Gleason} \leq 6} = 428$; große Gruppe $n_{\text{Gleason} \leq 7} = 569$) errechnete sich im Pearson-Chi²-Test ein signifikanter Zusammenhang ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,044$; $p_{\text{Gleason} \leq 7} < 0,001$). Wenn es also ≤ 2 positive Stanzen in der präoperativen Probenentnahme gibt, so ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass der Patient ein Karzinom auf nur einer Seite der Prostata hat. Sobald aber mehr als 3 Biopsate malignes Gewebe aufweisen, lässt sich final ein bilateraler Befund vermuten.

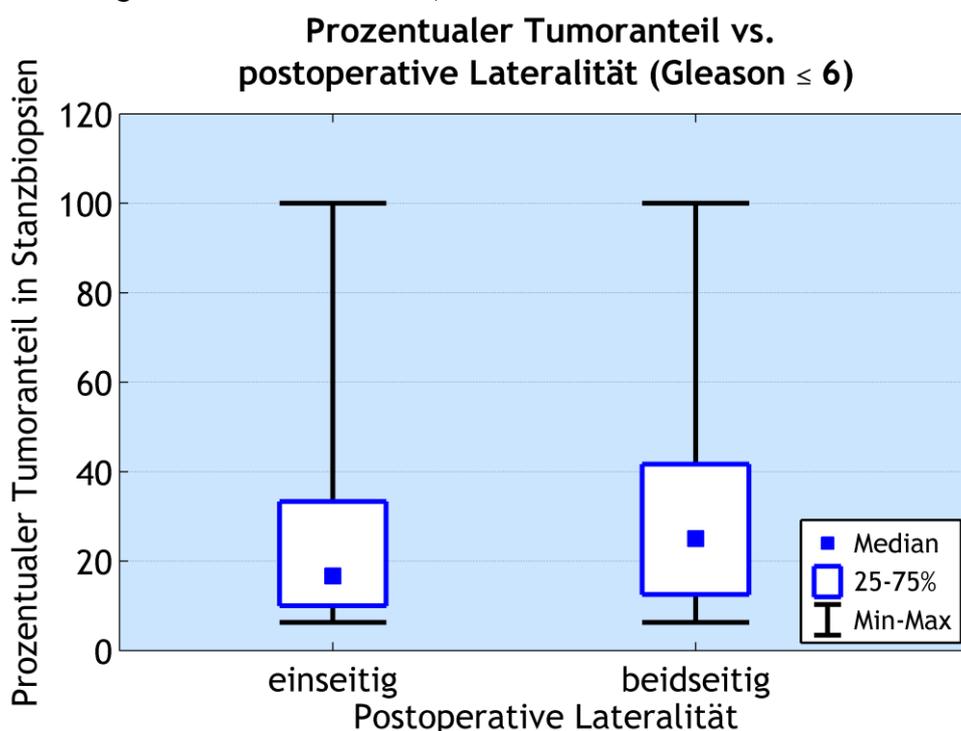


Abbildung 31: Boxplot prozentualer Anteil positiver Biopsien vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6)

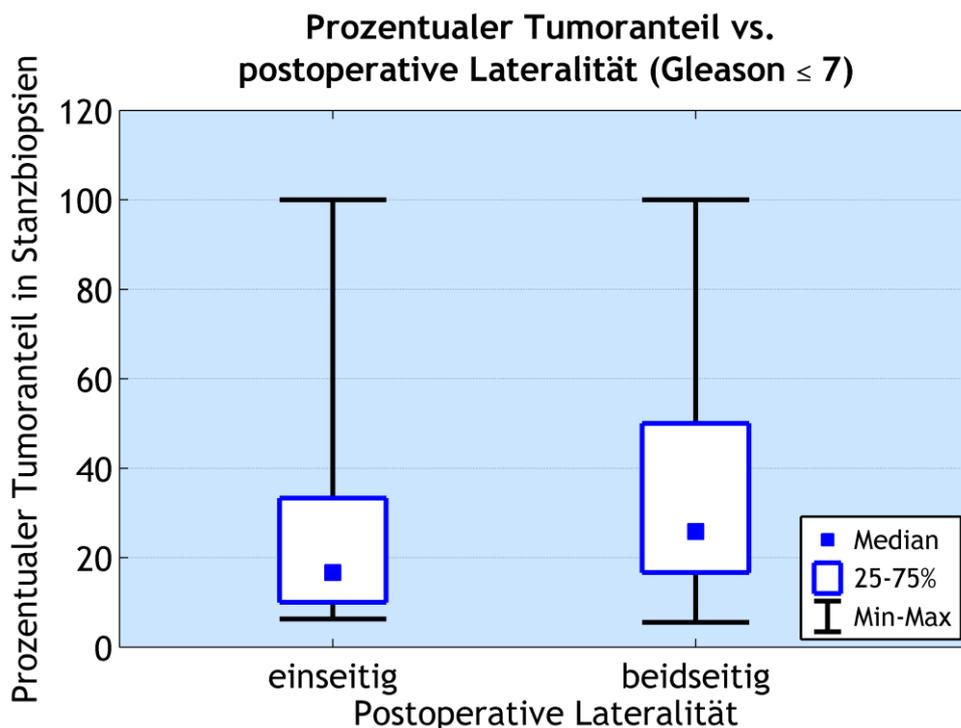


Abbildung 32: Boxplot prozentualer Tumoranteil in Biopsien vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

2.1.3 Vergleich der postoperativen Lateralität mit folgenden postoperativen Parametern

In den folgenden Kapiteln wird eine Korrelation zwischen der postoperativ ermittelten Lateralität und den postoperativ-pathologischen Parametern untersucht.

2.1.3.1 Prostatavolumen

Diese Variable wurde ebenfalls im U-Test verrechnet, wobei sich ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 6} < 0,001$ (Gruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6) und $p_{\text{Gleason} \leq 7} < 0,001$ (Gruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7) ergab. Dies sind beides rechnerisch signifikante Ergebnisse.

Bei den final unilateral diagnostizierten Patienten lagen die Mittelwerte und Standardabweichungen immer im höheren Bereich (54,0 ml \pm 17,4 ml im kleinen Kollektiv und 55,7 ml \pm 19,2 ml im großen Kollektiv) als bei den Patienten mit bilateral befallenen Organen (47,4 ml \pm 22,0 ml im kleinen Kollektiv und 47,1 ml \pm 21,0 ml im großen Kollektiv).

D ERGEBNISSE

Folglich kann man sagen, je größer das Organvolumen ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass das Karzinomgewebe sich nur unilateral ausgebreitet hat. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die malignen Zellen statistisch gesehen bei einer größeren Prostata automatisch mehr Platz auf einer Seite haben als in einer kleinen.

Somit wäre es sinnvoll die Prostata bei positiven Voruntersuchungen, sofern sie statistisch ein kleineres Volumen fasst, komplett zu entfernen, da man sonst das Risiko eingeht Karzinomgewebe zu übersehen.

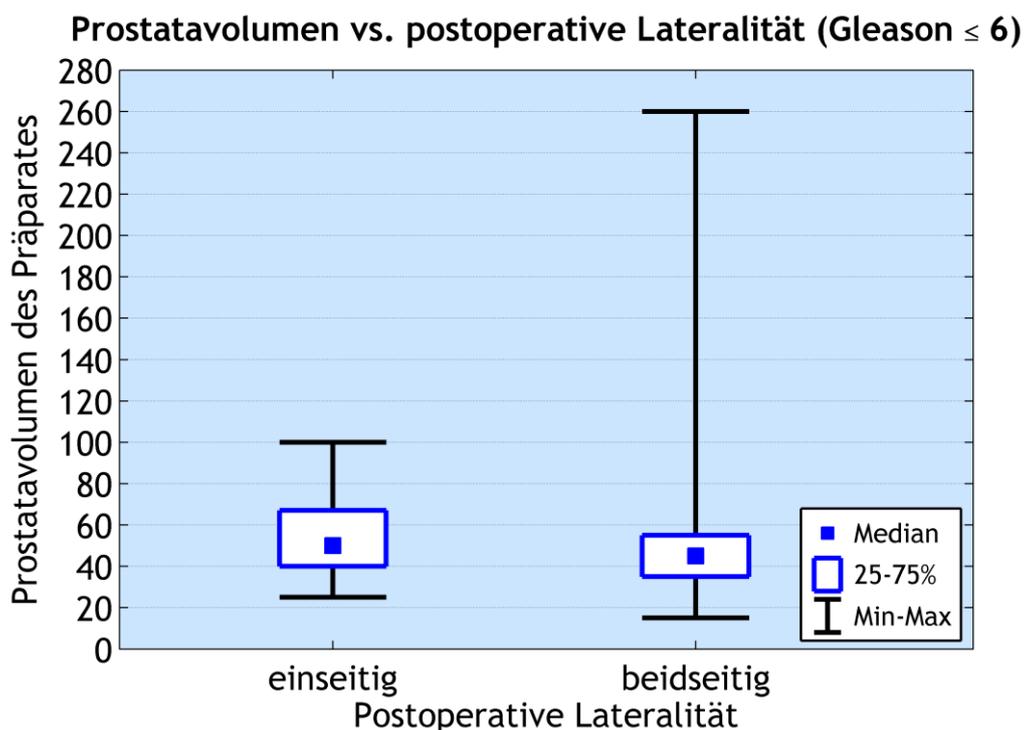


Abbildung 33: Boxplot Prostatavolumen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6)

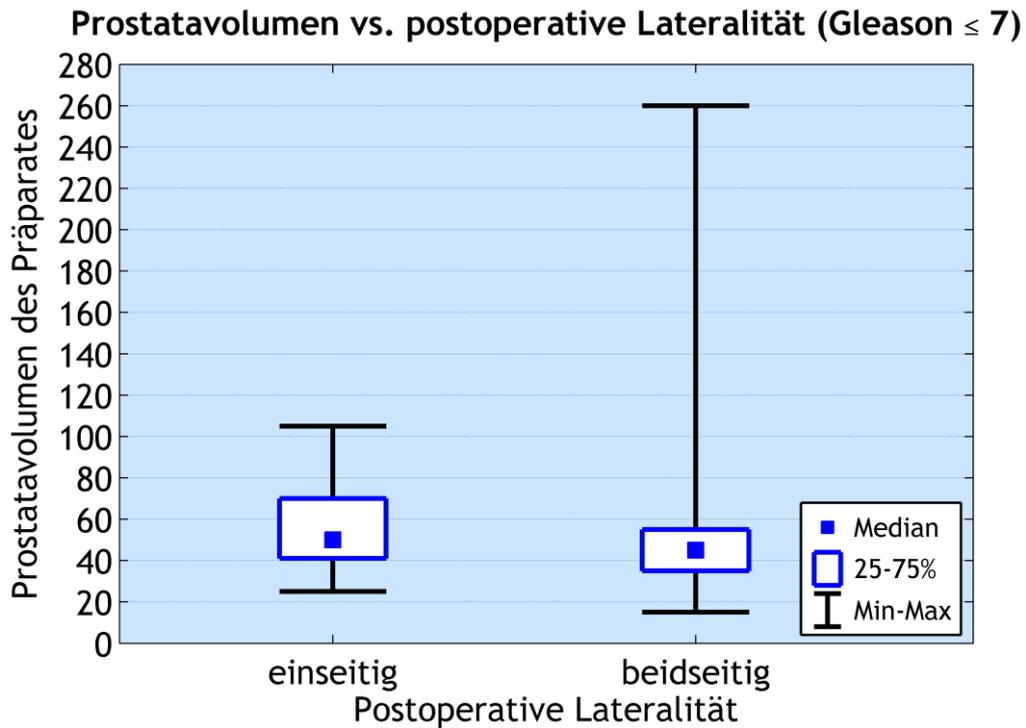


Abbildung 34: Boxplot Prostatavolumen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7)

2.1.3.2 Gleason-Score

Für diese Werte kam wieder der Chi²-Test zum Einsatz. In dem kleinen Patientenkollektiv wurde ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,016$ errechnet, in dem großen Patientenkollektiv lag das p-Niveau bei $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,016$. Somit konnte für beide Gruppen ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden, wie ich im Folgenden erläutern werde:

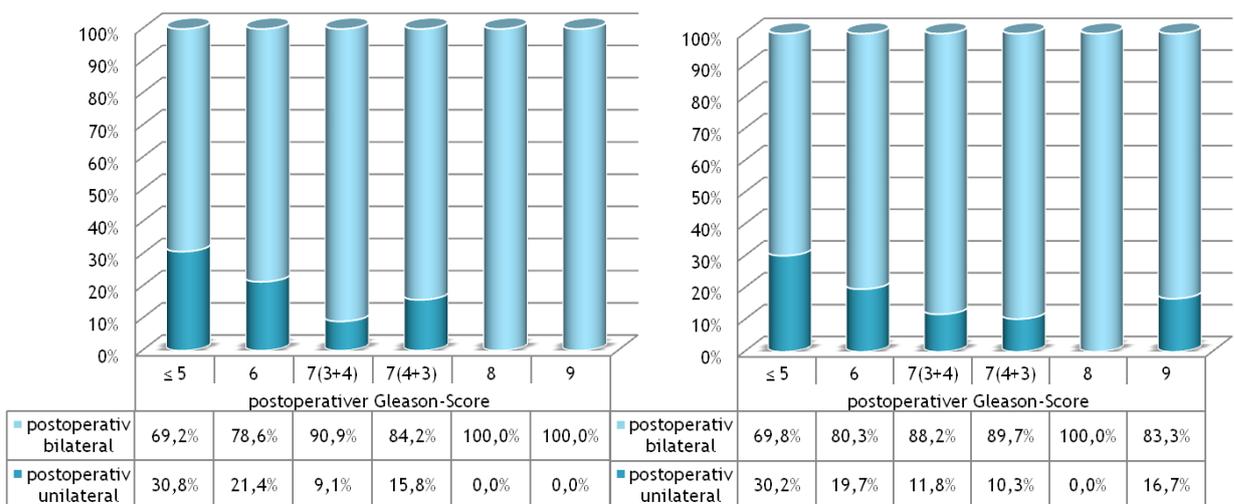


Abbildung 35: prozentuales Verhältnis von unilateraler zu bilateraler Gruppe innerhalb der postoperativen Gleason-Scores (links Gleason ≤ 6 , rechts Gleason ≤ 7)

D ERGEBNISSE

Für die postoperativen Werte des Gleason-Scores wurde eine Einteilung ab Gleason ≤ 5 bis 9 vorgenommen. Der Wert von 7 wurde wiederum feiner differenziert in 7(3+4) und 7(4+3).

Wir kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Verhältnisse von unilateralem Endbefund zu bilateralem Endbefund innerhalb eines Gleason-Score Ranges proportional mit steigendem Gleason-Score verändern (siehe Abbildung 35). Je höher der Gleason-Score des resezierten Gewebes ist, desto wahrscheinlicher ist es eine beidseitige Infiltration durch Tumorgewebe zu finden.

Hier folgen einige Zahlenbeispiele des kleinen Patientenkollektivs mit Daten von 464 Männern: Die Patienten mit einem postoperativ ermittelten Gleason-Score von ≤ 5 (n=39) zählten postoperativ mit einem Prozentsatz von 30,8 % (n=12) zur unilateralen Fraktion und mit 69,2 % (n=27) zur bilateralen. Der Anteil der unilateralen Gruppe sinkt mit steigendem Gleason-Score bis auf 0% (bei postoperativem Gleason = 8 und 9). Dagegen nimmt der Anteil mit bilateralem Endergebnis bei steigendem Gleason-Score bis auf 100 % zu.

Im großen Patientenkollektiv mit 616 Patienten erzielten wir ähnliche Ergebnisse. Männer mit postoperativem Gleason ≤ 5 (n=43) haben zu 30,2 % (n=13) einen einseitigen Befall der Prostata vorzuweisen und zu 69,8 % (n=30) einen beidseitigen Befall.

Daraus kann man schließen, dass mit einem postoperativ höheren Gleason-Score eine größere Infiltration durch malignes Gewebe zu erwarten ist und ein niedriger Gewebefaktor eine Prostata mit „nur“ einseitigem Wachstum des Karzinoms vergesellschaftet ist, da sich das entartete Gewebe nicht so aggressiv ausbreitet.

2.1.3.3 Tumorgröße (pT)

Dieser Faktor wurde ebenfalls in dem Chi²-Test mit der postoperativen Lateralität in Relation gesetzt.

In der kleinen Dateneinheit errechnete sich ein p-Niveau von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,036$. Dieses Ergebnis ist rechnerisch signifikant. Die Berechnung mit mehr Patientendaten, wo sich ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,003$ findet, erbringt ebenfalls ein signifikantes Ergebnis.

D ERGEBNISSE

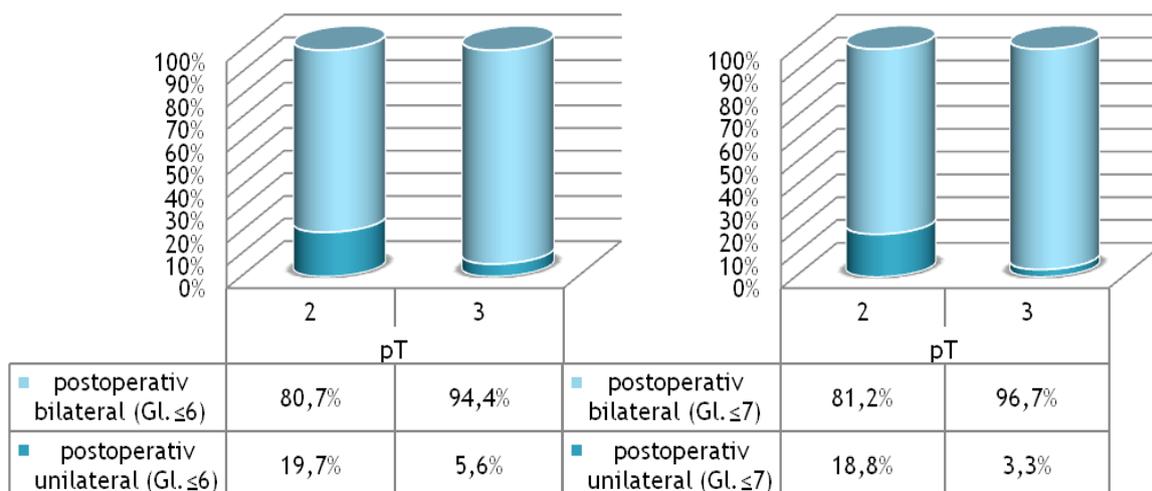


Abbildung 36: Prozentuales Verhältnis innerhalb von pT (links links Gleason ≤ 6, rechts Gleason ≤ 7)

Das Stadium T1 (klinisch inapparenter Tumor) nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2009 (44) ließ sich faktisch in beiden Patientenreihen nicht finden. Die Daten erbrachten nur eine Einteilung in die Stadien T2 und T3.

In unserer kleinen Gruppe fand man bei 432 Patienten das Stadium T2 und bei 36 Patienten einen T3-Status. Von den 432 Männern wurden postoperativ 19,7 % (n=85) als unilateral und 80,3 % (n=347) als bilateral eingestuft. Im Stadium T3 hatten nur noch 5,6 % (n=2) einen einseitigen Befund und 94,4 % (n=34) einen beidseitigen.

Im großen Kollektiv (n=620) sind es noch extremer divergierende Ergebnisse: Das Stadium T2 hatten 560 Männer, wovon 18,8 % (n=105) postoperativ unilateral und 81,2 % (n=455) bilateral waren. T3 war mit einer Anzahl von 60 Personen vertreten, wovon 3,3 % (n=2) am Ende in der einseitigen Gruppe und 96,7% in der beidseitigen Gruppe waren.

Durch die Tatsache, dass die Karzinome beim Großteil der Patienten frühzeitig in den Voruntersuchungen entdeckt wurden, lässt sich der großen Anteil am T2-Stadium erklären. Mit den errechneten Ergebnissen lässt sich von der postoperativen Tumorgöße auf die spätere Lateralität wie folgt schließen: Je größer der Tumor ist, desto höher ist die die Wahrscheinlichkeit einer bilateralen Ausbreitung des Karzinomgewebes in der Prostata.

2.1.3.4 Lymphknotenstatus (pN)

Bei diesem Parameter wurde weder in der kleinen noch in der großen Patientenreihe ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden, obwohl die Daten auf den ersten Blick eine Relation vermuten lassen.

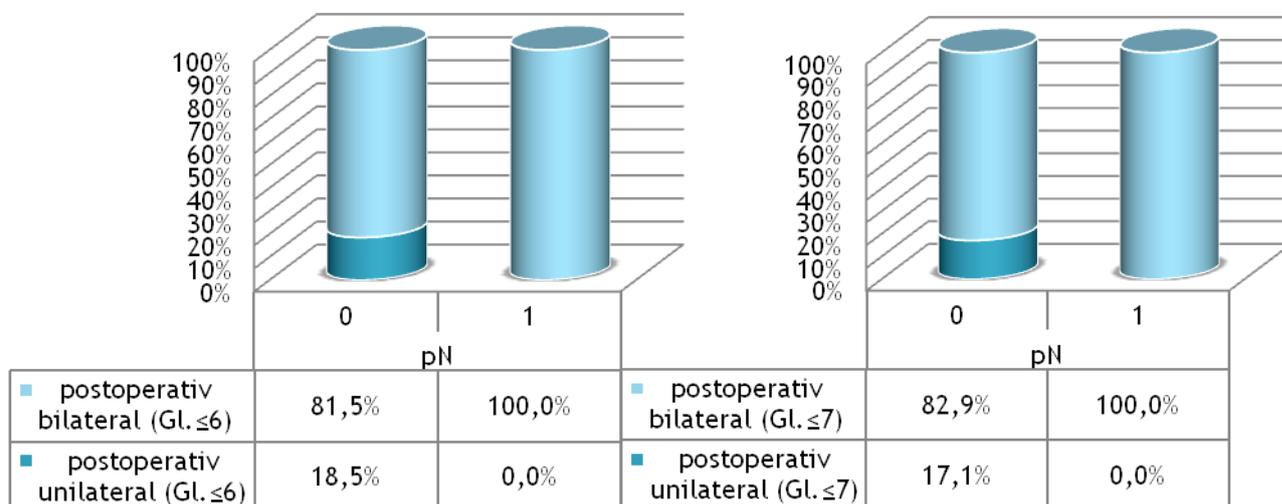


Abbildung 37: Prozentuale Verhältnisse innerhalb pN (links Gleason ≤ 6, rechts Gleason ≤ 7)

Intuitiv ließe sich vermuten, wenn der Lymphknotenbefall gravierender ist, dann haben mehr Patienten als postoperativen Befund eine beidseits infiltrierte Prostata, da sich das Karzinom schon über die Lymphbahnen ausgebreitet hat. Dies beruht aber rechnerisch auf einer hohen Zufallswahrscheinlichkeit (p -Werte $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,409$ und $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,310$). Es könnte beispielsweise auch der Fall sein, dass das maligne Gewebe sich nur auf einer Seite des Organs befindet und dennoch bereits auf lymphogenem Wege gestreut hat. Insofern sagt der Lymphknotenstatus nichts über das endgültige Ergebnis aus.

2.1.3.5 Grading nach WHO (G)

Wie in Kapitel A 3. *Histologie des Prostatakarzinoms* erläutert hängt die Einteilung in die verschiedenen Grading-Stufen eng mit dem Gleason-Score zusammen. So ist es nicht verwunderlich, dass man auch bei diesem Parameter ein rechnerisch signifikantes Ergebnis mit Werten von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,008$ und $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,003$ erlangt.

In beiden Untersuchungseinheiten lässt sich das Phänomen beobachten, dass sich mit steigendem Grading (G1 bis G3) das prozentuale Verhältnis von unilateralem Ergebnis zu bilateralem Ergebnis immer mehr zugunsten der letztgenannten Gruppe verschiebt. Ein großer Sprung ist dabei vom Rang G1 zu G2 zu beobachten.

D ERGEBNISSE

Dies bedeutet, dass mit einem höheren postoperativen Grading die Wahrscheinlichkeit für eine beidseitige Ausbreitung des Prostatakarzinoms steigt.

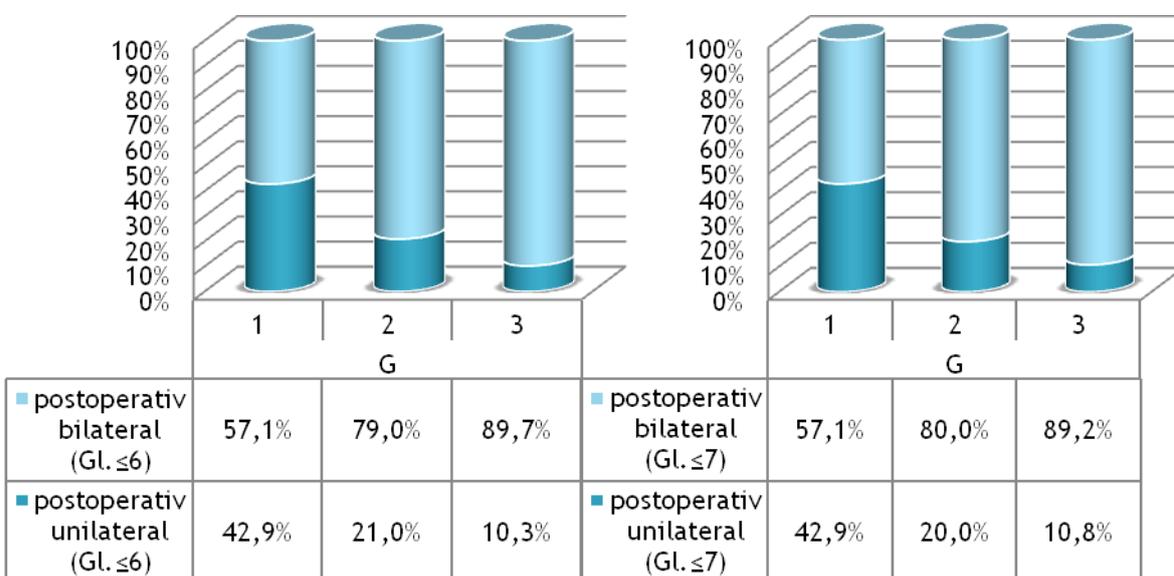


Abbildung 38: Prozentuale Verhältnisse innerhalb G (links Gleason ≤ 6, rechts Gleason ≤ 7)

2.1.3.6 Resektionsränder (R)

Um diese Größe mit der postoperativen Lateralität zu vergleichen wurde der Pearson-Chi²-Test angewandt.

Hier verhält es sich mit den Ergebnissen ähnlich wie im Kapitel 2.1.3.3 bei dem Faktor pT (postoperative Tumorgröße). Im kleinen Kollektiv (Gleason ≤ 6) von 457 Männern und in der großen Gesamtgruppe (Gleason ≤ 7) mit 603 Personen lässt sich eine eindeutige rechnerische Signifikanz darstellen ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,013$, $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,007$).

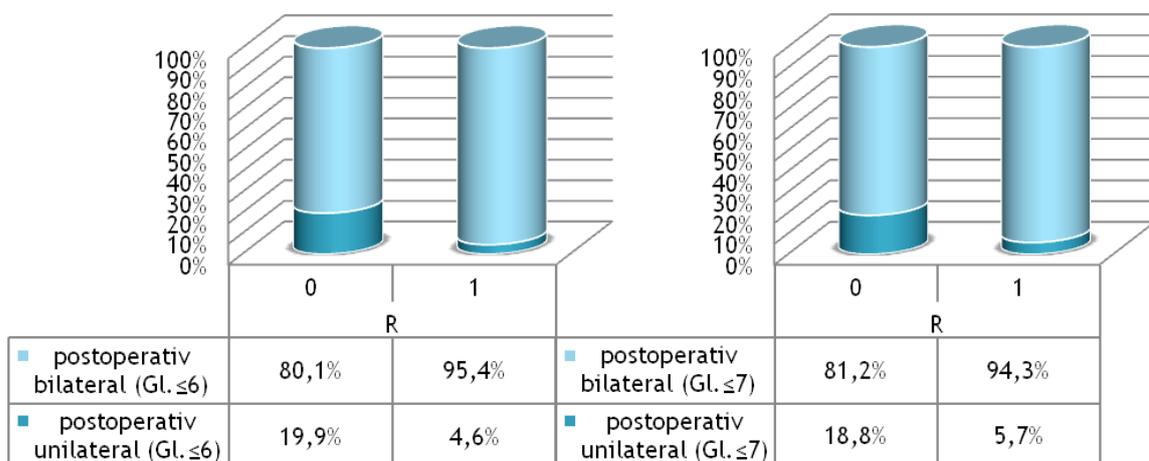


Abbildung 39: Prozentuale Verhältnisse innerhalb R (links Gleason ≤ 6, rechts Gleason ≤ 7)

Es wurde eine Einteilung in R0 (Resektion in sano) und R1 (Resektionsrand nicht frei von Tumorzellen) vorgenommen. Die prozentualen Verhältnisse lassen auf kein sehr deutliches Bild schließen, allerdings wird klar, dass mit einem nicht vollständig resezierten Gewebsrand die Wahrscheinlichkeit für einen bilateralen Befall höher ist. Wenn man den R-Status als Beurteilung für das Wachstum des Karzinoms heranzieht, könnte man aus einer aggressiveren Verbreitung am Rand des Organs (R1) gleichzeitig auf eine gravierendere Infiltration des gesunden Gewebes im Organ schließen. Also ist bei einem „unsauberen“ Resektionsrand eher mit einer beidseitigen Ausbreitung des Prostatakarzinoms zu rechnen.

2.1.4 Vergleich des prozentualen Tumoranteils der positiven Stanzbiopsien mit postoperativer Tumorgröße (pT)

Im Hinblick auf die Voruntersuchungen und die Auswirkungen der einzelnen präoperativ ermittelten Parameter auf die Endbefunde interessierte uns auch die Frage inwieweit der Tumoranteil der positiven Stanzbiopsien mit der Tumorgröße (pT) korreliert.

Hier wurde im Mann-Whitney U-Test ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,029$ in der Gruppe mit präoperativ Gleason ≤ 6 (n=443) und ein p-Niveau von $p_{\text{Gleason} \leq 7} < 0,001$ in der Gesamtgruppe mit präoperativ Gleason ≤ 7 (n=600) erzielt. Je größer also der Tumoranteil in den positiven Stanzbiopsien ist, desto größer ist postoperativ der Tumor. Dies lässt sich wiederum dadurch erklären, dass bei einem größeren Tumorgewebe die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass man das Malignom bei der Probenentnahme trifft bzw. mehr Zellen in die Biopsie gelangen können.

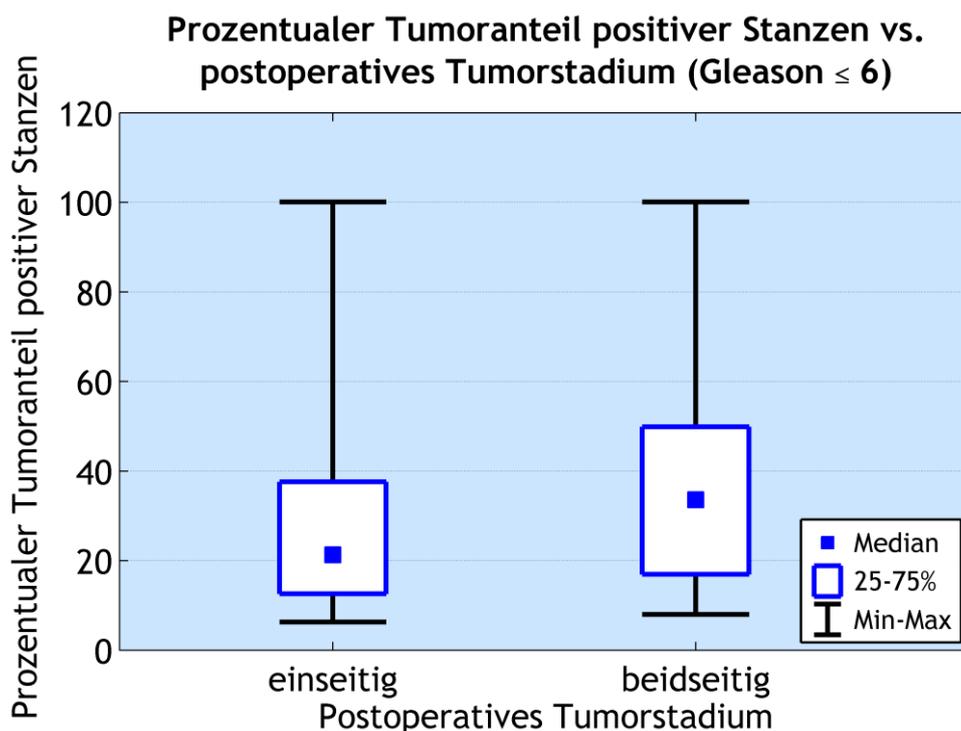


Abbildung 40: Boxplot Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzbiopsien vs. pT (Gleason ≤ 6)

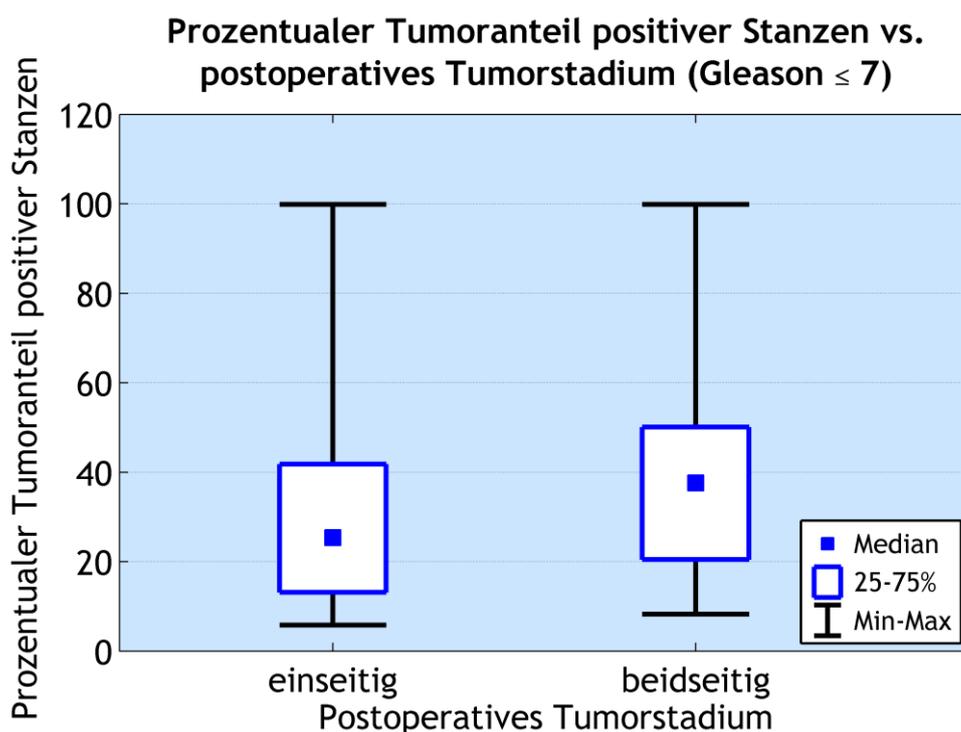


Abbildung 41: Boxplot Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzbiopsien vs. pT (Gleason ≤ 7)

Errechnet man jedoch mit der bipolaren Einteilung von ≤ 2 und ≥ 3 positiven Stanzbiopsien die Korrelation zum postoperativen Tumorstadium, so kommt man zu widersprüchlichen Ergebnissen:

In dem kleinen Patientenkollektiv ist das Ergebnis rechnerisch nicht signifikant ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,105$). Es gehen die Daten von 443 Männern in die Analyse mit ein. Die Prozentzahlen

D ERGEBNISSE

lassen zwar auf den ersten Blick eine Korrelation vermuten (siehe Abb. 42 und 43), aber der errechnete p-Wert im Mann-Whitney U-Test ist zu hoch ($>0,05$).

Die Berechnung mit den Datensätzen der großen Gruppe ($n_{\text{Gleason} \leq 7} = 600$) zeigt im Gegensatz dazu ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem p-Niveau $p_{\text{Gleason} \leq 7} \leq 0,001$.

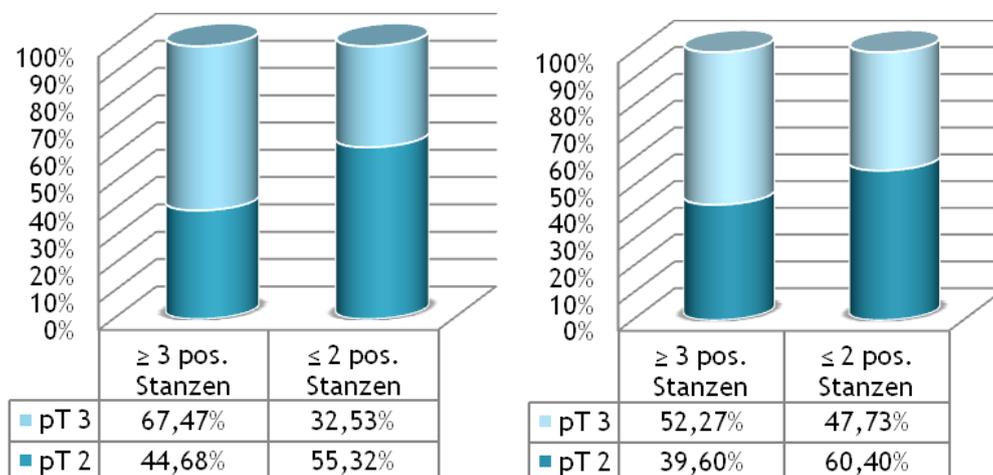


Abbildung 42 und 43: Vergleich der numerischen Anzahl positiver Stenzen mit pT (links Gleason ≤ 6 , rechts Gleason ≤ 7)

Somit ist laut unseren Analysen eine Korrelation zwischen der präoperativen Anzahl der positiven Stenzen und dem postoperativen Tumorstadium gegeben. Je mehr Proben maligne Zellen enthalten, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Tumor das gesunde Gewebe infiltrierte und sich postoperativ somit ein höheres Tumorstadium ergibt.

2.1.5 Vergleich des BMI mit postoperativer Tumorgöße (pT)

Des Weiteren haben wir den BMI mit der postoperativen Tumorgöße in Relation gesetzt. Das Stadium pT1 war in den Ergebnissen unserer Untersuchungsgruppe nicht enthalten. Insofern wurde die Entwicklung des BMI in den Stadien pT2 und pT3 beobachtet.

Es errechnete sich im kleinen Kollektiv ($n_{\text{Gleason} \leq 6} = 472$) ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,265$ und in der großen Patientengruppe ($n_{\text{Gleason} \leq 7} = 649$) ein p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,079$. Also konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Größen gefunden werden. In Abb. 44 kann man jedoch eine kleine Tendenz erkennen: Die Mediane der Body-Mass-Indices steigen von pT2 (BMI ca. 26 kg/m^2) zu pT3 (BMI ca. 28 kg/m^2) leicht an. Somit könnte man in einer Berechnung mit noch mehr Patienten ein rechnerisch signifikantes Ergebnis bekommen und die Aussage wagen, dass ein höherer BMI mit einem postoperativ höheren Tumorstadium vergesellschaftet ist.

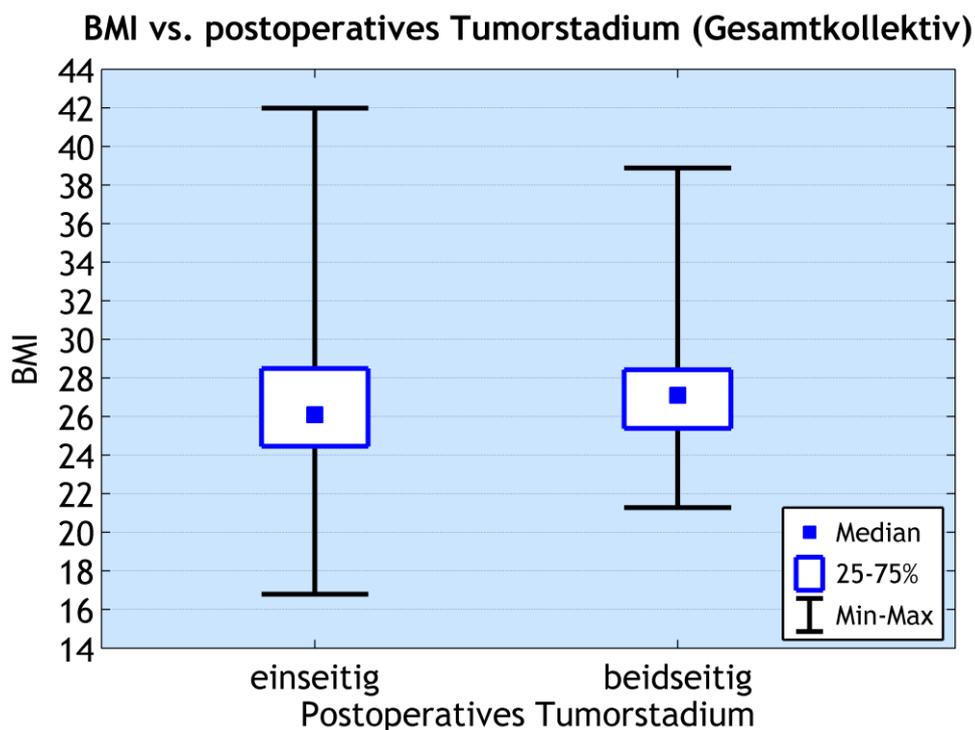


Abbildung 44: Boxplot BMI vs. postoperatives Tumorstadium (Gesamtkollektiv)

2.1.6 Vergleich des BMI mit Grading nach WHO (G)

Dadurch dass in der Literatur häufiger über eine Korrelation des BMI mit den Gradierungen nach WHO gesprochen wird, haben wir in unseren Daten ebenfalls diese Faktoren miteinander verglichen. Mit Hilfe der Kruskal-Wallis-Analyse mit post-hoc-Test konnte man den BMI mit den verschiedenen Grading-Stufen in Relation setzen.

Zunächst haben wir den BMI auf der Stufe von G2 zu G3 beobachtet. Dabei errechnete sich bei der Gruppe mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6 ($n_{\text{Gleason} \leq 6} = 465$) ein p-Niveau von $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,626$ und bei den Männern mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7 ($n_{\text{Gleason} \leq 7} = 627$) ein p-Niveau von $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,529$. Man hat zwischen diesen Stufen also keine Korrelation zwischen BMI und Grading.

Dann haben wir die Gradierungen G1 und G2 in Relation mit dem BMI gesetzt. Im kleineren Kollektiv ($n_{\text{Gleason} \leq 6} = 334$) erhielten wir als p-Wert $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,427$ und im größeren Patientengut ($n_{\text{Gleason} \leq 7} = 404$) einen p-Wert von $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,366$. Auch hier zeigte sich keine Korrelation.

Als letztes haben wir die BMI mit den postoperativen Stufen G1 und G3 verglichen, in der Meinung, dass hier ein extremerer Unterschied zu sehen sei. Die Ergebnisse waren

D ERGEBNISSE

aber bei beiden Patientengruppen ($n_{\text{Gleason} \leq 6} = 145$; $p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,227$; $n_{\text{Gleason} \leq 7} = 237$; $p_{\text{Gleason} \leq 7} = 0,202$) rechnerisch nicht signifikant.

Die graphische Darstellung (siehe Abb. 45) der Ergebnisse der Gesamtgruppe (Gleason präop. ≤ 7) könnte dazu verleiten, doch eine Korrelation zwischen dem BMI und den Grading-Stufen zu sehen, jedoch sind die Berechnungsergebnisse eindeutig: Es besteht kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern.

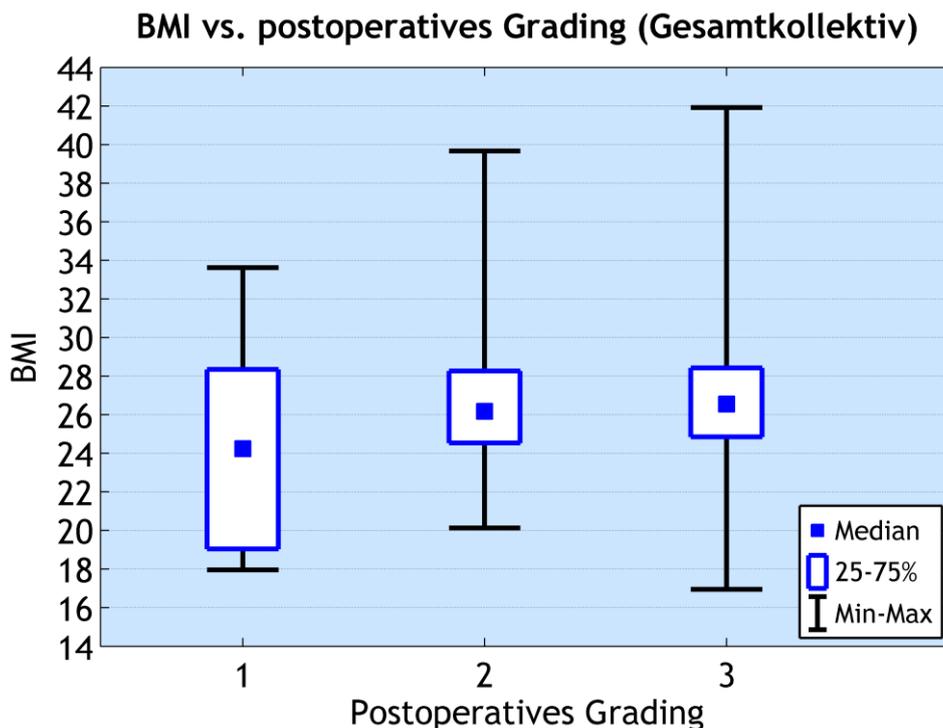


Abbildung 45: Boxplot BMI vs. postoperatives Grading G1, G2, G3 (Gesamtkollektiv)

2.2 Multivariate Tests: Logistische Regression

In der multivariaten Analyse haben wir alle präoperativ-klinischen Parameter nochmals gemeinsam untersucht, die in den univariaten Analysen in beiden Patientenkollektiven bereits ein signifikantes Ergebnis erbracht haben. Die Variable „Alter“ diente in den Rechnungen als Kontrollfaktor für die Reproduzierbarkeit eines signifikanten bzw. nicht signifikanten Resultates. In die Berechnung gehen die Parameter Alter, BMI, präoperativer Gleason-Score, präoperative Lateralität, relativer Prozentanteil positiver Stanzbiopsien, absolute Einteilung (≤ 2 und ≥ 3 Stanz) positiver Stanzbiopsien und das präoperative Prostatavolumen mit ein.

Mit Hilfe der logistischen Regression wollten wir klären, welcher präoperative Faktor unabhängig am sichersten eine Vorhersage darüber machen kann, ob das Prostatakarzinom letztendlich beidseits oder nur auf einer Seite des Organs liegt.

2.2.1 Vergleich signifikanter prädiktiver Parameter untereinander in Patientengut mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6

präoperative Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	9,1	1,27 - 64,7	0,027
BMI	4,0	0,58 - 27,9	0,159
Gleason-Score präop.	0,8	0,26 - 2,41	0,679
Lateralität präop.	3,9	1,30 - 11,4	0,014
Prozent. Tumoranteil positiver Stanzbiopsien	1,0	0,06 - 17,1	0,979
Absolute Anzahl positiver Stanzbiopsien	0,8	0,27 - 2,28	0,665
Prostatavolumen	0,1	0,007 - 0,57	0,014

Tabelle 22: Logistische Regression; präoperativ signifikante Variablen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6); signifikante Ergebnisse in grün

In diese Berechnung gingen die Daten von 279 Männern ein. Dabei zeigte sich bei den Faktoren „Alter“, „präoperative Lateralität“ und „Prostatavolumen“ (präoperativ) ein rechnerisch signifikantes Ergebnis. Diese drei Variablen können somit als unabhängige Faktoren eine Aussage über die postoperative Lateralität machen.

Hierbei überrascht das Ergebnis bei der Variable „Alter“ in den Berechnungen. Somit kann das Alter als prädiktive Variable für die Lateralität mit hinzugezogen werden. Ein hohes Alter bedeutet also eher ein bilaterales Vorliegen eines Karzinoms (p-Wert=0,027; OR=9,1; 95%KI=1,27 - 64,7).

D ERGEBNISSE

Die präoperativ befallene Seite, welche mit Hilfe der Sextantenbiopsie festgestellt wird, legt laut unseren Berechnungen ebenfalls sehr genau fest (p -Wert=0,007; OR=6,1; 95%KI=1,65 - 22,6), ob in Wahrheit das Karzinom unilateral oder bilateral wächst.

Das Prostatavolumen wurde in unseren Studien entweder über einen transurethralen Ultraschall (TRUS) oder über das postoperative Gewicht des Resektats anhand des Pathologieberichtes ermittelt. Diese Daten stimmen laut einer aktuellen Arbeit von Tilki et al. (54) weitestgehend miteinander überein, so dass man bei den präoperativ ausgeführten Ultraschalls von validen Ergebnissen ausgehen kann. In unserer Berechnung kann man durch das präoperative Prostatavolumen folgende Aussage über die postoperative Lateralität machen: Je größer die Prostata zu Beginn ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Tumor nur einseitig wächst und je kleiner die Prostata ist, desto wahrscheinlicher ist es postoperativ ein bilaterales streuendes Karzinom zu finden (p -Wert=0,014; OR=0,1; 95%KI=0,006 - 0,57).

Nimmt man nun alle drei unabhängigen prädiktiven Faktoren zusammen so kann man davon ausgehen, dass bei einem älteren Mann mit bilateralen präoperativen Befund und zusätzlich kleiner Prostata auch postoperativ ein bilaterales Wachstum des Prostatakarzinoms zu finden ist. Bei einem jüngeren Mann mit unilateralem Befund und großer Prostata ist ein unilateral streuendes Karzinom wahrscheinlich.

2.2.2 Vergleich signifikanter prädiktiver Parameter untereinander in Patientengut mit präoperativem Gleason-Score ≤ 7

präoperative Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	7,4	1,18 - 47,3	0,031
BMI	14,8	1,71 - 127,2	0,014
Gleason-Score präop.	0,8	0,17 - 3,63	0,766
Lateralität präop.	3,5	1,36 - 8,82	0,009
Prozent. Tumoranteil positiver Stanzbiopsien	1,5	0,12 - 18,3	0,770
Absolute Anzahl positiver Stanzbiopsien	0,7	0,25 - 1,70	0,378
Prostatavolumen	0,02	0,003 - 0,20	< 0,001

Tabelle 23: Logistische Regression; präoperativ signifikante Variablen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7); signifikante Ergebnisse in grün

In dem großen Patientenkollektiv ($n=367$) gesellt sich zu den bekannten Faktoren der BMI mit einem signifikanten Ergebnis ($p=0,014$) dazu. In den unilateralen Analysen zeigt sich ein eindeutig signifikantes Resultat, das 95%-Konfidenzintervall ist jedoch sehr breit

D ERGEBNISSE

(1,72 - 127,2). Somit ist das Ergebnis insgesamt mit etwas Skepsis zu betrachten. Wir können in dieser Studie den BMI nicht als unabhängigen Prädiktor für die postoperative Lateralität festlegen.

Für die Variablen „Alter“ (p-Wert=0,031; OR=7,4; 95%KI=1,18 - 47,3), „Lateralität präoperativ“ (p-Wert=0,009; OR=3,5; 95%KI=1,36 - 8,82) und „Prostatavolumen“ (p-Wert<0,001; OR=0,02; 95%KI=0,003 - 0,20) gelten die gleichen Aussagen wie im kleinen Patientenkollektiv. Die p-Niveaus der Faktoren „Lateralität präoperativ“ und „Alter“ liegen durch die größere Fallzahl sogar noch niedriger und bestätigen somit noch einmal die Ergebnisse aus der Analyse der kleineren Patientengruppe.

E DISKUSSION

1. Diskussion der Methodik

Es wurden systematisch die Daten aus dem Archiv des Klinikums der Universität München in Großhadern retrospektiv ausgewertet. Alle Patientenakten der Männer, welche sich vom 1. Januar 2004 bis zum 31. Dezember 2008 in der urologischen Klinik einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, wurden nach den Einschlusskriterien dieser Arbeit durchsucht und ausgewählt. Dies ergab eine Untersuchung von über 2000 Akten. Da in manchen Patientenakten essentielle Daten für unsere Auswertung fehlten und retrospektiv nicht mehr erhoben werden konnten, dezimierte sich die Zahl der Patienten auf 660 im großen Kollektiv und 489 im kleinen. Diese Anzahl ist bedeutend kleiner als die ursprünglich geplante Datenmenge. Dennoch wird hier eine ausreichend große Menge an Patienten repräsentiert, so dass ein valides Ergebnis ist mit diesen Daten möglich ist.

Ein entscheidender Vorteil für unsere Auswertung ist die Möglichkeit, auf so viele Patientendaten zurückgreifen zu können. Die urologische Klinik der LMU bietet hierfür eine optimale Grundlage.

Nachteile der Untersuchungsprozedur sind hier zum einen menschliches Versagen bei der Erhebung der Daten. Die meisten Daten lagen nicht digitalisiert vor und mussten per Hand ausgelesen und gesucht werden. Dabei wurden einige Daten übersehen, nicht gefunden oder es entstanden versehentlich Fehler bei der Aufnahme in die Datenbank. Zum anderen wurden die Daten retrospektiv erhoben. Somit war es nicht möglich, fehlende Daten neu zu erheben oder einige Datensätze bei unvollständiger Dokumentation zu ergänzen. Dies alles führte zu einer drastischen Reduzierung der Patientenzahlen.

Allerdings haben wir die Daten wiederum genauestens ausgewählt und haben sehr streng die Patienten mit unvollständigen Parametern aussortiert. Durch die vielen Einschlusskriterien und dieses Ausschlussverfahren haben wir eine solide Basis für die Berechnungen geschaffen. Weitere Dezimierungen der Patientendaten wie bei Tareen et al. (50) waren somit nicht mehr nötig.

Die statistischen Methoden, die in dieser Arbeit verwendet wurden, sind bereits in anderen Studien zum Einsatz gekommen. Die univariate und multivariate Analyse mittels logistischer Regression wurden in den Untersuchungen von Scales et al. 2007 (43) oder Polascik et al. 2009 (38) zur Detektion eines unabhängig prädiktiven Parameters

gewählt. Dies war auch das Ziel unserer Untersuchung und somit basierten wir unsere Berechnungen auf dieses Untersuchungsmodell.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1 Ergebnisse aus univariater Analyse

Die Anzahl der Patienten in unserer Studie ist vergleichbar mit denen anderer Studien. Für den Zeitraum von 4 Jahren mit 489 bzw. 660 Patienten ist es im Vergleich zu Scales et al. (43) ein großer Datensatz. In deren SEARCH-Datenbank konnten innerhalb von 18 Jahren nur 261 Männer mit einer low-risk-Erkrankung identifiziert werden. Tareen et al. (50) konnten in einem Zeitraum von 6,5 Jahren 880 Patienten für ihre Studie rekrutieren, bei Polascik et al. (38) wurden Informationen von 538 Männern innerhalb von 10 Jahren herausgefiltert. Mit der Patientenmenge liegen wir also im guten Mittelfeld und können von einem repräsentativen Ergebnis ausgehen.

2.1.1 Ergebnisse der präoperativ-klinischen Parameter

Alter:

Das Durchschnittsalter in unseren Kollektiven liegt etwas über den Werten in anderen Studien. Bei unseren Gruppen lag der Mittelwert bei 63 Jahren bei unilateralem Befall der Prostata und bei 64 Jahren bei bilateralem Befall. In der Untersuchung von Scales et al. (43) lag das Durchschnittsalter bei 61 Jahren, bei Schulte et al. (45) waren es 59 Jahre.

In unseren Berechnungen findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Lateralität des Prostatakarzinoms (p -Werte bei 0,054 und 0,086). Wir nahmen an, dass es eine Relation zwischen dem Alter und der Wachstumseigenschaften (aggressiv, nicht aggressiv) des Karzinoms gäbe. Somit hätte man davon ausgehen können, dass mit geringerem Alter und höherer Aggressivität ein bilateraler Befall des Organs wahrscheinlich wäre. Dies konnte jedoch in unseren Analysen nicht bestätigt werden.

BMI:

Die Männer in unseren Kollektiven hatten einen durchschnittlichen BMI von 26 bei einseitig befallener Prostata und 27 bei beidseits befallenem Organ. Die Werte liegen etwas niedriger als bei Scales et al. (43), welche jedoch Daten aus der amerikanischen

Bevölkerung erhoben haben. Somit sind in unserem Kollektiv niedrigere BMI-Werte keine Besonderheit.

In der kleineren Gruppe mit 465 Patienten errechnete sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der postoperativen Lateralität ($p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,019$). Fügt man die Daten der Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score bis 7 in die Berechnungen hinzu, so ergibt sich eine stärkere Korrelation zwischen dem BMI und der Lateralität ($p_{\text{Gleason}\leq 7} = 0,003$). Wir haben somit rechnerisch nachgewiesen, dass bei niedrigerem BMI ein unilaterales Wachstum des Karzinoms und bei höherem BMI ein bilaterales Wachstum wahrscheinlich ist. Eine Erklärung hierfür könnte in der Arbeit von Kristal et al. (24) zu finden sein. Diese fanden heraus, dass bei einer höheren Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren ein erhöhtes Risiko für ein Karzinom mit einem höheren Grading besteht. Also könnte bei einem übergewichtigen Mann zum Diagnosezeitpunkt ein schlecht differenzierter und somit aggressiverer Tumor vorliegen, als bei einem normalgewichtigen Patienten. Folglich ist hier eher mit einem bilateralen Befall der Prostata zu rechnen.

ASA-Score:

Für den präoperativen ASA-Score konnte in unserer Studie keine Korrelation zur endgültigen Lateralität gefunden werden ($p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,396$, $n_{\text{Gleason}\leq 6} = 457$; $p_{\text{Gleason}\leq 7} = 0,498$, $n_{\text{Gleason}\leq 7} = 605$). Die meisten Männer wurden in die Kategorie ASA-Score 2 eingeordnet.

Präoperativer Gleason-Score:

In unserer Studie haben wir zwei Gruppen gebildet. Die eine enthielt alle Männer mit einem präoperativen Gleason-Score bis 6. Dies entspricht der Einteilung in die low-risk Gruppe, welche heute in vielen Untersuchungen als Basis dient (38;51). Die meisten Patienten hatten einen Gleason-Score von 6 ($n=362$ von 468, entspricht 77,4%). Davon hatten 296 Männer (81,8%) einen bilateral wachsenden Tumor. Verglichen mit dem Kollektiv bei Scales (43), Polascik (38), Bolenz (6) oder Tareen (51) ähnelt unsere Patientenauswahl am ehesten dem von Scales et al. (43) bei einem Anteil von 83,1% mit Gleason-Score 6 und davon 64,8% mit bilateralem Befall. Unsere Ergebnisse liegen größtenteils jedoch weit über den Werten der anderen Studien.

Zusätzlich haben wir noch die Patienten mit Gleason-Score 7 (3+4 und 4+3) rekrutiert und folgten hiermit dem Beispiel von Tareen (50;51) und Bolenz (6). Somit kamen 152 Männer hinzu. Von diesen hatten 125 Patienten (82,2%) einen Gleason von 3+4 und 27

Patienten (17,8%) einen Gleason von 4+3, ähnlich wie im Kollektiv von Polascik et al. mit 77,5% Gleason 3+4 und 22,5% Gleason 4+3 (38).

In beiden Kollektiven kam ein signifikantes Ergebnis (p-Werte $p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,013$ und $p_{\text{Gleason}\leq 7} = 0,018$) in den univariaten Tests heraus. Somit ist bei einem niedrigen Gleason-Score in der Biopsie mit einem unilateralen Befall zu rechnen. Tareen et al. (52) beschreibt ebenfalls einen solchen Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und der befallenen Seite ($p=0,003$).

Präoperativer PSA-Wert:

Im kleinen Kollektiv errechnete sich bei 468 Daten ein Mittelwert des PSA-Wertes von 5,64 ng/dl für die einseitig betroffene Gruppe und 5,87 ng/dl für die beidseits betroffene Gruppe. Im großen Kollektiv waren es 5,65 ng/dl unilateral und 5,89 ng/dl bilateral. Es konnte rechnerisch keine Korrelation zwischen dem PSA-Wert und der Lateralität hergestellt werden ($p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,269$; $p_{\text{Gleason}\leq 7} = 0,258$). Dies widerspricht der Arbeit von Tareen et al. (52), welche mit einem p-Wert von 0,002 ein hochsignifikantes Ergebnis erzielte. Scales et al. (43) konnten jedoch ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen PSA-Wert und befallener Seite nachweisen ($p = 0,071$).

Die Bedeutung des PSA-Wertes in der Diagnostik wird immer noch stark diskutiert. Bürgermann et al. (8) haben über die aktuellen Möglichkeiten und Grenzen der Methodik diskutiert. Sie postulieren den großen Stellenwert der PSA-Bestimmung in der Früherkennung des Prostatakarzinoms. Allerdings gewinnen weitere diagnostische Maßnahmen, wie die PSA-Velocity, das Verhältnis von freiem zum Gesamt-PSA oder die PSA-Dichte immer mehr an Bedeutung (4;7;8;17;55;61). Die Kombination dieser Faktoren mit weiteren Parametern, wie Gleason-Score, Alter zum Diagnosezeitpunkt oder dem Tumoranteil in den Stanzbiopsien kann die Vorhersage verbessern. Einen zuverlässigen Biomarker, der eine definitive Entscheidung über den Therapiebedarf treffen kann, gibt es jedoch bislang nicht (8).

Anteil positiver Stenzen und prozentualer Tumoranteil:

Wir gingen davon aus, dass bei unseren Patienten die allgemein verbreitete Sextantenbiopsie durchgeführt wurde. Während der Auswertung fanden sich oft nur lückenhafte Angaben zu der Anzahl der Stenzen oder des prozentualen Tumoranteils. Daher reduzierte sich der Datensatz auf 428 bzw. 569 Patienten.

Die Anzahl der entnommenen Proben schwankte in unserer Studie zwischen 1 und 29. In der Arbeit von Tareen et al. (50) haben Patienten mit unilateraler Erkrankung zu jeweils ein Drittel bis 6 Stenzen, zwischen 6 und 12 Stenzen und über 12 Stenzen entnommen

bekommen. Im Kollektiv von Schulte et al. (45) schwankte die Anzahl der insgesamt genommenen Proben zwischen 12 und 34. Somit ist das breite Spektrum der Probenanzahl nicht gänzlich unbekannt.

In unseren beiden Kollektiven kamen wir in der univariaten Analyse zum Ergebnis, dass die Anzahl der positiven Stanzungen eine Aussage über die endgültige Lateralität zulässt. Wenn sich bis zu 2 positive Proben in der Diagnostik finden, ist ein unilateraler Befall der Prostata zu vermuten. Sobald sich 3 oder mehr Stanzungen mit Tumorgewebe nachweisen lassen, ist von einem beidseitigen Wachstum des Tumors auszugehen.

Tareen et al. (50) widersprechen diesem Befund. Mit einem p-Wert von 0,076 im Gesamtkollektiv und 0,514 in der low-risk-Gruppe konnten diese rechnerisch keine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern aufzeigen. Jedoch lässt sich bei einem Wert, der so knapp am Signifikanzniveau liegt, zumindest für die Gesamtpopulation ein Trend vermuten. Zu einem extremeren Ergebnis kamen Scales et al. (43). Sie errechneten einen p-Wert von 0,862, welcher nicht annähernd die Signifikanzgrenze erreicht.

Was den prozentualen Tumoranteil in den Stanzbiopsien betrifft, so errechnete sich mit unseren Daten ebenfalls ein positiver Zusammenhang ($p_{\text{Gleason} \leq 6} = 0,002$; $p_{\text{Gleason} \leq 7} < 0,001$). Ein höherer prozentualer Anteil an Tumormasse lässt also ein bilaterales Wachstum des Malignoms vermuten und umgekehrt. Wir bestätigen somit das Ergebnis aus einer anderen Arbeit von Tareen et al. (52), welche auch einen p-Wert von 0,001 errechneten.

2.1.2 Ergebnisse der postoperativ-pathologischen Parameter

Prostatavolumen:

In unseren Untersuchungsgruppen fanden wir einen umgekehrten Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und der Lateralität. Eine größere Prostata bedeutete eher einen einseitigen pathologischen Befund und umgekehrt.

Unsere Daten setzten sich aus den Untersuchungen der TRUS oder des Gewichtes des Prostatektomiepräparates zusammen.

Die Mittelwerte der Volumina bei unilateralem Endbefund lagen in der kleinen Gruppe bei 54,0 g und in der großen Gruppe bei 55,7 g. Verglichen mit den Patienten von Polascik et al. (38), welche einen Mittelwert von 39,3 g erreichten, oder mit den Daten von Bolenz et al. (6), bei denen sich im Mittel 45,8 ml fanden, ist das

Durchschnittsvolumen sehr groß. Trotz dieser großen Diskrepanz fand sich bei deren univariater Analyse ebenfalls eine Korrelation zwischen Prostatavolumen und dem Seitenbefall im Endbefund. Viele andere Untersuchungen wie beispielsweise von Tareen et al. (p-Werte bei 0,285 im Gesamtkollektiv und 0,204 in low-risk Gruppe) (50) oder Schulte et al. (p=0,80) (45) haben jedoch keine signifikante Korrelation festgestellt.

Postoperativer Gleason-Score:

Die Verteilung in die Gleason-Score Ränge ähnelt keinem anderen Patientenkollektiv. Die meisten unserer Patienten hatten postoperativ einen Gleason von 6 (63,6 % in Patientengruppe mit präop. Gleason \leq 6 bzw. 58,6 % in Patientengruppe mit präop. Gleason \leq 7). Die zweitstärkste Anzahl fand sich bei Gleason 7 (25,4 % in kleiner bzw. 31,2 % in großer Gruppe). Bei Bolenz et al. (6) hatten mehr Patienten einen pathologischen Gleason von 7 (53,2 %) und nur 22 % einen Gleason von 6. Dies kann an unseren Auswahlkriterien liegen. Unsere Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie die low-risk-Kriterien erfüllten, Bolenz dagegen untersuchte alle Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Die Männer in der Arbeit von Tareen et al. (52) ähneln wiederum vom Verteilungsmuster (Gleason $<$ 7 mit 51,8 %, Gleason = 7 mit 42,9 %, Gleason $>$ 7 mit 5,2 %) eher unserem Kollektiv (Gleason $<$ 7 mit 72 % $_{\text{Gleason}\leq 6}$ / 65,6 % $_{\text{Gleason}\leq 7}$, Gleason = 7 mit 25,4 % $_{\text{Gleason}\leq 6}$ / 31,2 % $_{\text{Gleason}\leq 7}$, Gleason $>$ 7 mit 2,6 % $_{\text{Gleason}\leq 6}$ / 3,2 % $_{\text{Gleason}\leq 7}$).

Der postoperative Gleason Score wies eine positive Korrelation zur endgültigen Lateralität auf ($p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,016$ und $p_{\text{Gleason}\leq 7} = 0,016$). Je höher die Gradierung im Resektat ist, desto wahrscheinlicher ist ein bilateraler Befall.

Auf ein Up- oder Downgrading bezüglich des prä- und postoperativen Gleason-Scores haben wir unsere Daten nicht untersucht. Wir haben nur eine Verteilung innerhalb der Gleason-Score Ränge dargestellt, wie in Tabelle 20 und 21 zu sehen ist. Dabei lässt sich in unserem Patientengut eher auf ein Upgrading durch die postoperative Untersuchung des Präparates schließen. Es sind in beiden Patientenkollektiven wesentlich weniger Patienten mit Gleason-Score \leq 5 postoperativ zu finden als präoperativ. Dafür bleibt die Anzahl mit Gleason-Score = 6 relativ konstant, in den höheren Rängen kommen postoperativ jeweils Patienten hinzu. Chun et al. haben dies genauer untersucht und kamen zu dem Schluss dass bei 28,2 % der Patienten ein signifikantes Upgrading zu finden war (11). Für die Erarbeitung der Therapieoptionen ist es wichtig zu wissen, wie viel Gewichtung auf den Gleason-Score aus der Stanzbiopsie zu legen ist, da sich sonst auch die Therapierichtung und deren Umfang ändert.

TNM-Einteilung postoperativ mit Grading (G) und Resektion (R):

Wir haben die postoperative Tumorgroße, den Lymphknotenstatus, das Grading nach WHO und die Resektionsränder mit der Lateralität verglichen und kamen zu folgendem Ergebnis: In der kleineren Gruppe (mit präop. Gleason ≤ 6) ergaben die Variablen pT, Grading (G) und Resektion (R) ein signifikantes Ergebnis mit p-Werten von $p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,036, 0,008$ und $0,013$. Davon war auszugehen, da bereits beim präoperativen Gleason-Score eine Korrelation zur Lateralität gegeben war und die Einteilung in das Grading mit diesem eng verknüpft ist. Im großen Patientengut fand sich ebenfalls ein rechnerisch signifikantes Ergebnis bei den Variablen pT, G und R mit den $p_{\text{Gleason}\leq 7}$ -Werten $0,003, 0,003$ und $0,007$.

Die Patienten bei Bolenz et al. (6) hatten eine ähnliche Verteilung der T-Stadien wie bei uns: Die meisten Männer hatten ein Karzinom im T2-Stadium (unsere Patienten: 90 %, Bolenz 69 %). Im T3 Stadium gab es nur noch 10 % bei uns und bei Bolenz 29 %. Bei diesen fand man jedoch auch noch 1,3 % T4-Tumoren. Die Patienten bei Tareen et al. (51) verteilten sich wiederum nur auf T1 (84 %) und T2 (16 %). Insgesamt divergieren die Angaben über das T-Stadium in anderen Arbeiten, da die Einschlusskriterien unterschiedlich waren oder manche Daten auch durch Ausschlusskriterien wie falsch positive oder negative Ergebnisse gestrichen wurden. Die Verhältnisse in unserem Kollektiv sind verglichen mit diesen Studien eher im Extrembereich.

Die Resektionsränder sind bei Tareen et al. (51) fast identisch beschrieben wie bei uns. Sie fanden bei 89 % (hier 88 %) der Patienten einen sauberen Resektionsrand und bei 11 % (hier 12 %) einen R1-Status. In deren univariater Berechnung fand sich kein Zusammenhang mit der Lateralität ($p=0,116$). Somit lässt sich keine eindeutige Aussage über die Auswirkung dieses Faktors auf die eigentliche Tumorausbreitung machen.

2.1.3 Vergleich von präoperativer und postoperativer Lateralität

Bei unserem Kollektiv zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen den Befunden der Seitenangaben bei den Stanzbiopsien und dem Resektat. Dennoch errechnete sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der prä- und postoperativen Lateralität ($p<0,001$).

Es wurde bei jeweils 78,3 % bzw. 79,3 % der Patienten mit zuerst unilateralem Befund in der Biopsie später eine beidseits befallene Prostata gefunden. Scales et al. hatten eine solche Quote von fast zwei Drittel (43), Tareen et al. waren es 72,3 % (50). Hier wies unsere Auswahl an Patienten fast identische Eigenschaften auf, wie in anderen Studien.

Falsch positive Ergebnisse mit einem bilateralen Vorbefund und einem unilateralen Endbefund fanden sich bei 6,5 % bzw. 7,1 % der Männer. Dies lässt sich durch eine falsche Dokumentation der Biopsien oder auch die Ungenauigkeit der Feinnadelpunktion erklären. Bei Polascik et al. (38) fanden sich sogar 11,6 % solcher Fälle. Außerdem erkennt man dort, dass deutlich mehr Patienten in der Biopsie einen einseitigen Befund haben (n=382), als im Resektat (n=121). Dieses Phänomen zeigte sich bei unseren Männern ebenfalls und lässt darauf schließen, dass die Biopsie zwar eine Aussage über die Lateralität machen kann, jedoch noch mehr Faktoren für die endgültige Prognose mit einbezogen werden müssen. Denn oft kann der Tumor in der Früherkennung zu klein sein, um ihn in der Stanzbiopsie zu erfassen. In diesem Stadium sollten PSA-Wert, die digital rektale Untersuchung und die Bildgebung mittels TRUS oder MRT als präoperative Diagnostikmethoden mit in Betracht gezogen werden. Außerdem zeigte die Arbeit von Bolenz et al. (6), dass sogar bei 24,2 % der Tumoranteil auf der negativen Seite teils gleich groß oder größer war als auf der positiven Seite der Biopsie. Eine einseitige Behandlung wäre bei diesen Patienten fatal gewesen.

2.1.4 Vergleich von prozentualem Tumoranteil in positiven Stanzen mit pT

Bei uns zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Tumoranteil in den Stanzbiopsien und der postoperativen Tumorgröße ($p_{\text{Gleason}\leq 6} = 0,029$ und $p_{\text{Gleason}\leq 7} < 0,001$). Somit konnte bei einem größeren oder multifokalen Tumor in den Proben mehr Tumormasse gewonnen werden. Der Tumoranteil in den Biopsien könnte also auch als prädiktiver Wert für die Tumorgröße, also das finale pT-Stadium verwendet werden, allerdings nur in Kombination mit anderen diagnostischen Parametern, wie auch D'Amico et al. in einer Studie postuliert (12).

2.1.5 Vergleich des BMI mit pT

Wie bereits in der Einleitung erwähnt können eine ausgewogene Ernährung und körperliche Betätigung vor vielen Krankheiten schützen. 2006 brachte die American Cancer Society ebenfalls Richtlinien heraus, die eine gesunde Lebensweise unterstützen (25). Da der BMI eine Orientierung für diese geben kann, haben wir diesen Parameter mit der Tumorgröße verglichen. Zu einem signifikanten Ergebnis kamen wir in unseren Berechnungen nicht. Die Daten der großen Gruppe ergaben allerdings einen p-Wert von 0,077. Somit können wir nur eine Tendenz vermuten. Je höher der BMI ist, desto größer könnte der Tumor letztlich sein. Für ein weiter fortgeschrittenes Tumorwachstum

spricht auch die Arbeit von Kristal et al. (24), welche der Meinung sind, dass die vermehrte Aufnahme von mehrfach gesättigten Fettsäuren das Krebsrisiko erhöht. Dagegen sprechen jedoch die Studien von Dennis (13) oder Freedland et al. (14). Diese sagen beispielsweise, dass der Alkoholkonsum keine Rolle bei der Entwicklung eines Prostatakarzinoms spiele, oder dass Übergewicht sogar einen protektiven Effekt bei jüngeren Männern hervorrufe (ohne auf die Tumorbiologie Bezug zu nehmen).

Van Patten et al. (56) haben in ihrer Übersichtsarbeit ebenfalls unterschiedliche Aussagen entdeckt, ohne dass eine einheitliche Meinung zum Einfluss des BMI auf die Entstehung von Prostatakrebs entsteht. Mit den Äußerungen zu diesem Parameter sollte also künftig vorsichtig umgegangen werden. Weitere Untersuchungen wären wünschenswert.

2.1.6 Vergleich des BMI mit postoperativem Grading (G)

Aufgrund der gleichen Vermutung wie im vorangegangenen Abschnitt haben wir den BMI in unserer univariaten Analyse mit dem Grading in Relation gesetzt. Das Ergebnis war rechnerisch nicht signifikant. Jedoch kann man bei den Stufen von G1 zu G3 eine rein graphisch sichtbare Tendenz erkennen. Mit der Auswahl eines größeren Patientenpools könnte ein rechnerisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Whittemore et al. (58) sprechen von einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs bei einer erhöhten Fettaufnahme in der Nahrung. Dies könnte auch auf ein höheres Grading bei der Entwicklung schließen lassen. Beweisen ließ sich diese Vermutung allerdings in unserer Arbeit nicht.

2.2 Ergebnisse aus multivariater Analyse

Wir haben die Parameter, mit denen in der unilateralen Analyse bereits ein signifikantes Ergebnis erzielt wurde, mittels logistischer Regression in einer multivariaten Analyse untersucht. Im kleinen Kollektiv von 279 Männern sind das Alter der Patienten, die präoperativ mittels Stanzbiopsien erhobene Lateralität und das Prostatavolumen unabhängige prädiktive Faktoren für die tatsächliche Seitenlokalisierung des Tumors. Die p-Werte liegen bei 0,027, 0,014 und bei 0,014. Die Variable „Prostatavolumen“ zeigte eine umgekehrte Korrelation zur postoperativen Seite. Je größer das Volumen also ist, desto wahrscheinlicher ist der Tumor auf einer Seite zu vermuten. Im großen Kollektiv mit 367 Patientendaten errechnete sich zusätzlich der BMI als unabhängiger Prädiktor für die Lateralität ($p=0,014$), für die Variablen „präoperative Lateralität“ und

„Prostatavolumen“ ergaben sich sogar eindeutigere p-Niveaus von 0,009 für das Seitenverhältnis in den Stanzungen und $< 0,001$ für das Prostatavolumen.

In der Studie von Scales et al. (43) ähnelte das Patientengut am meisten unserem Kollektiv. Es wurden ebenfalls low-risk Kandidaten für die Berechnungen ausgewählt. Deren Einschlusskriterien waren beispielweise ein initialer PSA-Wert unter 10 ng/ml, Gleason der Biopsie unter 7, keine vorangegangene TUR-P und vollständige Datenreihen. Dennoch fand sich in den multivariaten Analysen mit den Daten aus der SEARCH-Datenbank kein Faktor, der die Unilateralität vorhersagen konnte.

Polascik et al. (38) kamen, was die Lateralität aus der Biopsie angeht, zum gleichen Ergebnis wie wir. Dies war sogar der stärkste prädiktive Faktor. Der p-Wert lag bei unter 0,001 und das 95%-Konfidenzintervall war deutlich enger (2,14 - 7,05) als bei unseren Ergebnissen (1,30 - 11,4 bzw. 1,37 - 8,82), die Odds Ratio lag hier (3,88) in etwa gleich hoch wie unsere (3,9 bzw. 3,5). Unsere Resultate mit den Daten der Gesamtgruppe ähneln insgesamt sehr dem Ergebnis dieser Studie. Ein weiterer prädiktiver Faktor für die Unilateralität ist bei diesen die negative Familienanamnese ($p = 0,021$, OR = 1,83, 95%CI 1,09 - 3,05). Auf Grund der geringen Anzahl der signifikanten prädiktiven Faktoren fordern Polascik et al. Verbesserungen in der Diagnostik, beispielsweise in der Bildgebung. Allerdings muss man hier auch wieder die Belastung für den Patienten (z.B. Strahlenbelastung) oder Kosten und Nutzen der Untersuchungen abwägen (11;26).

Tareen et al. kam in einer Studie von 2009 (50), in welcher sie 3 Berechnungsgruppen bildeten (Gesamtgruppe, low-risk Gruppe, low-risk Gruppe mit bis zu 10 entnommenen Stanzbiopsien) zu keinem Ergebnis bezüglich des Herausfilterns eines unabhängigen prädiktiven Faktors zur Vorhersage des Seitenwachstums eines Prostatakarzinoms. Es wurden hier zusätzlich die Variablen Gleason-Score, PSA-Level, Anzahl der Stanzbiopsien, prozentualer Tumoranteil im Endbefund, Vorhandensein von perineuralem Befall oder high-grade PIN mit einbezogen. Selbst dies führte zu keinem signifikanten Resultat. In einer weiteren Studie (51) untersuchten Tareen und Mitarbeiter ob die Seitenlokalisation der Biopsie allein ausschlaggebend für eine hemiablativ, unifokale Therapie sein sollte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass für eine fokale Therapie vor allem die klinisch relevanten Risikofaktoren als Auswahlkriterium herangezogen werden sollten, da die präoperative Lateralität für eine solche Entscheidung nicht ausreicht. Eine weitere Untersuchungsreihe (52) ergab als unabhängig-prädiktive Variablen für ein einseitiges Wachstum den PSA-Wert ($p = 0,027$, OR = 0,957, 95%CI = 0,920 - 0,995) und das Vorhandensein eines Befalls der Samenblasen ($p = 0,018$, OR = 0,239, 95%CI = 0,073 - 0,782). Je niedriger das PSA im Serum ist oder je

weniger die Samenblasen im Vorbefund beteiligt sind, desto eher spricht dies für ein einseitiges Wachstum des Karzinoms. Die Autoren schlossen aus dieser Arbeit, dass unter den low-risk Patienten nur eine geringe Menge zu finden ist, die man fokal therapieren könnte. Bevor man bei diesen zu voreilig mit einer fokalen Behandlung beginnt, müssen weitere verlässliche Methoden zur Erkennung geeigneter Patienten entwickelt werden. In unserer Studie spielte der PSA-Wert eher eine untergeordnete Rolle, nicht einmal in der univariaten Analyse konnte eine Korrelation zwischen der Lateralität und dem präoperativen PSA-Wertes rechnerisch gesichert werden. Man sieht zwar, dass der PSA-Wert bei einem beidseitigen Wachstum präoperativ bereits leicht erhöht sein kann, jedoch darf man die Bedeutung dieser Variable nicht überschätzen. Der PSA-Wert ist ohne Zweifel im Screening bezüglich des Prostatakarzinoms nicht mehr wegzudenken. Jedoch sollte noch differenziert werden, ob dieser Faktor sich auch für die Vorhersage der Lateralität eignet.

Abdollah et al. (2) untersuchten ähnlich wie wir folgende Variablen zur Vorhersage der Lateralität des Prostatakarzinoms: Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, Tumorstadium, präoperativer und postoperativer Gleason-Score und die Anzahl positiver Stenzen. Bei diesen wurden standardmäßig 24 Biopsien präoperativ entnommen. 115 Patienten hatten laut Biopsie eine einseitig befallene Prostata. Davon waren postoperativ nur noch 22,6 % in der einseitigen Gruppe. Auch hier wären 80 % der vorher einseitig diagnostizierten Patienten ungenügend behandelt worden. Somit ist kein guter Verlass auf das Ergebnis der Stanzbiopsie. Einen unabhängigen Prädiktor für die Lateralität konnten Abdollah et al. in Ihrer Studie mittels multivariater Analyse nicht errechnen.

Schulte et al. (45) befassten sich mit der Fragestellung, ob mit Hilfe einer erweiterten Biopsieentnahme die Tumorlokalisierung besser eingeschätzt werden kann oder nicht. Sie fanden heraus, dass eine erweiterte Stanzbiopsie nicht valide die Position des Tumors innerhalb des Organs und die Lateralität vorhersagen kann. Man sollte die Entscheidung für die Durchführung einer fokalen Therapie nicht alleine auf diesem Befund basieren. Ebenso kamen Bolenz et al. (6) zu dem Entschluss, dass oftmals bei der präoperativen Biopsie die tatsächliche Ausbreitung des Prostatakarzinoms nicht gänzlich erfasst wird. Die Patienten werden oft in einem niedrigeren Stadium erfasst und eingeteilt, als dies tatsächlich der Fall ist. Mit den derzeit üblichen Biopsieverfahren sind der dorsolaterale und der apikale Bereich der Prostata, in welchen sich in dieser Studie die meisten Karzinome fanden, nicht ausreichend abgedeckt. Speziell die Lateralität kann nicht alleine durch die präoperative Stanzbiopsie beurteilt werden. Zum gleichen Schluss kommen auch die Kollegen Abdollah et al. (2). Dass jedoch die Biopsie nicht ganz unbedeutend ist, zeigt eine Studie von D'Amico et al. (12). Hier kam man zu dem

Schluss, dass die Stanzbiopsie als prädiktiver Wert für das Überleben ab Diagnosezeitpunkt bei nicht primär operativer Therapie - hier Radiotherapie - hinzugezogen werden kann. Auch eine präoperative Einteilung in Risikogruppen und gleichzeitig in Behandlungsgruppen (low risk und high risk) konnte mittels dieses Parameters erfolgen. Somit sollte die Stanzbiopsie als Faktor insgesamt bei der Vorhersage der Lateralität mit einbezogen werden (siehe signifikante p-Werte in unseren univariaten Analysen), jedoch eignet sich dieser Parameter nicht als unabhängiger Prädiktor für die Lateralität des Prostatakarzinoms.

Unser Ergebnis bezüglich der Variable „Prostatavolumen“ wurde bislang noch nicht festgestellt. In einigen anderen Studien (2;50) ist dieser Faktor ebenfalls als Prädiktor für ein ein- oder beidseitiges Wachstum geprüft worden. Jedoch kam man in keiner dieser Fälle auf ein signifikantes Ergebnis. Erklären lässt sich dies durch eine rein statistische Wahrscheinlichkeit: Je größer das Prostatavolumen ist, desto größer ist auch der Anteil an nicht befallenem Gewebe und desto wahrscheinlicher ist es, wenn die Prostata groß ist, dass das Prostatakarzinom auf nur einer Seite wächst.

Der BMI bzw. die damit verbundene Adipositas und deren Auswirkungen auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms sind in vielen Studien untersucht worden, jedoch finden sich widersprüchliche Ergebnisse: Burton et al. haben den biochemischen Effekt bei hohem BMI untersucht (9). Hierbei fanden sie keinen rechnerischen Zusammenhang zwischen den Leptinspiegeln im Blut und des Tumorgrades. Allot et al. hingegen entdeckten mittels Metaanalyse von Studien zwischen 1991 und 2012 eine Relation zwischen Übergewicht und der Aggressivität des Prostatakarzinoms (3). In unserer Arbeit kamen wir erst zu einem signifikanten Ergebnis, als wir das Patientenkollektiv mit Männern, welche präoperativ nicht mehr in die üblichen low-risk-Kriterien fallen, erweiterten (präoperativ Gleason = 7). In Zusammenschau mit den Arbeiten von unter anderem Allot et al., Kushi et al., Liang et al. (3;25;27) und unseren Ergebnissen kann man darauf schließen, dass es eine Korrelation von BMI und der Aggressivität des Prostatakarzinoms und somit auch von BMI und der Lateralität gibt. Denn je aggressiver ein Tumor wächst, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass er sich auf beiden Seiten des Organs ausgebreitet hat.

F ZUSAMMENFASSUNG

Es werden immer neue Verfahren zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms entwickelt. Ein Großteil konzentriert sich auf das Ziel eine fokale, gewebsschonende und damit nebenwirkungsärmere Therapie möglich zu machen, um das perioperative Risiko zu verringern und das funktionelle Outcome der Patienten zu verbessern. Der Trend zu hemiablativen, unifokalen Therapien hat sich entwickelt, da durch das PSA-Screening mehr low-grade Tumoren entdeckt wurden. Zusätzlich hat sich die Bedeutung des initialen PSA-Wertes seit seiner Einführung als Screeningparameter gewandelt. Es zählt nicht nur alleine das Vorhandensein eines hohen PSA-Wertes, sondern auch die PSA-Velocity innerhalb eines Jahres (18;39;41;44;55;61). Ob durch die Screeningmethoden die Mortalität gesenkt werden konnte, wird derzeit kontrovers diskutiert (40). Allerdings hat man mehr Zeit für die Einleitung einer Therapie gewinnen können, der lead time bias (Zeitspanne, um welche die Diagnose nach vorne verlagert wird) hat sich verschoben (44). Somit konnten auch Therapieansätze wie Watchful Waiting und Active Surveillance besser angewendet werden.

Trotz neuer Techniken in der Bildgebung und besseren Instrumenten war es bisher nicht möglich gute Auswahlkriterien für Patienten zu etablieren, welche für eine unifokale Therapie in Frage kämen. Daher haben wir untersucht, wie weit die bis heute gängigen diagnostischen Parameter unabhängig einen unilateralen Seitenbefall valide vorhersagen können.

Dazu haben wir Daten aus dem Archiv der urologischen Klinik der LMU München verwendet. Die Informationen wurden retrospektiv erhoben, daher war es uns nicht möglich lückenhafte Datensätze zu ergänzen. Es unterzogen sich 1888 Männer im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2008 einer radikalen Prostatektomie. Diesen entnahmen wir folgende Informationen: Alter der Patienten, Größe und Gewicht, DRU-Tastbefund, präoperativer PSA-Wert, Tag der Operation, Informationen über die präoperative Stanzbiopsie (Anzahl der Biopsien, prozentualer Anteil des Tumorgewebes an dem Biopsat, befallene Seite der Prostata), ASA-Score zum Zeitpunkt der Operation, Art der Operation (offen oder laparoskopisch), Einteilung des Prostatektomiepräparates nach TNM-Klassifikation (pT, pN, M, R), Grading nach der WHO, Volumen der entnommenen Prostata, Gleason-Score prä- und postoperativ, befallene Seite der Prostata postoperativ, Z.n. transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) ja oder nein. Aus dieser Menge filterten wir low-risk Kandidaten heraus mit einem nicht suspektem Tastbefund in der DRU, einem PSA-Wert < 10 ng/ml und einem Gleason-Score in den

Stanzen bis maximal 7. Somit dezimierte sich die Anzahl der Patienten auf 489 bei Patienten mit präoperativem Gleason-Score ≤ 6 und auf 660 mit Gleason ≤ 7 . In den Analysen verringerten sich diese Zahlen nochmal auf Grund der Unvollständigkeit der Angaben. Mittels einer univariaten Analyse mit dem Pearson- χ^2 -Test konnten wir zwischen den folgenden Parameter und der postoperativen Lateralität einen rechnerischen Zusammenhang mit p-Werten unter 0,05 entdecken: BMI, prozentualer Tumoranteil der Stanzen, Anzahl der positiven Stanzen (≤ 2 und ≥ 3), Prostatavolumen, Seitenlokalisierung des Tumors in der Biopsie, präoperativer und postoperativer Gleason, pathologisches T-Stadium (pT), postoperatives Grading (G) und Resektionsstatus (R). Diese Parameter untersuchten wir nochmals in einer multivariaten logistischen Regression und kamen zum Ergebnis, dass das Alter, der Seitenbefall der Stanzbiopsien und das Prostatavolumen valide prädiktive Faktoren sind, um die Unilateralität vorher zu sagen. Im großen Kollektiv erwies sich der Body-Mass-Index zusätzlich als signifikant.

Die Variable Prostatavolumen hat sich bei uns aus rein statistischen Gründen als valide ergeben. Wenn ein größeres Organ vorhanden ist, so ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass das Malignom nur auf einer Seite wächst ebenfalls größer. Die Stanzbiopsie als Instrument der Diagnostik wird zwar als unerlässlich angesehen, allerdings wird deren Genauigkeit oft angezweifelt (2;6;12;38;43;45;50-52). Die Lateralität in der Biopsie, wie sie derzeit im Routineverfahren angewandt wird, sollte nicht als alleiniges Auswahlkriterium für eine fokale Behandlung ausschlaggebend sein. Der Einfluss des BMI ist bis heute ungeklärt. Es sollte jedoch über BMI-adaptierte Messverfahren des PSA-Wertes nachgedacht werden (27).

Bildgebende Verfahren sind in der Diagnostik und für die Therapie unerlässlich. Dank modernster Technik und Ausrüstung ist eine immer bessere Auflösung und genauere Darstellung möglich. Jedoch müssen vor allem im Hinblick auf das Staging immer Risiko und Nutzen abgewogen werden. Man darf Patienten nicht unnötig einer Strahlenbelastung aussetzen, darf aber auch nicht zu zimperlich mit diagnostischen Möglichkeiten umgehen und dabei dann einen Teil der Patienten zu ungenau behandeln (21). Hierbei zeigen sich gute und neue Möglichkeiten in Kombination mit dem MRT (55) oder auch der Kombination verschiedener Antikörper mit Fluoreszenzmarkern und dem CT (47). Auch die Anwendung und Erweiterung des konventionellen Ultraschalls darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden (46).

Insgesamt reichen die heutigen Techniken und Instrumente der Diagnostik nicht aus, um eine gute einseitige Therapie zu ermöglichen. Die bisherigen Routineuntersuchungen wie DRU, ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie und Messung des PSA-Wertes im Blut

F ZUSAMMENFASSUNG

sind zwar unerlässlich, lassen jedoch noch auf zu ungenaue und vage Vermutungen über die Tumorentität schließen. Hier gilt immer noch die radikale Prostatektomie als sicherste Behandlungsmethode.

Um in Zukunft eine gute einseitige Therapie zu etablieren oder eine verlässliche Patientenselektion für eine unilaterale Therapie zu ermöglichen, müssen weitere Faktoren untersucht und multivariable Nomogramme erstellt werden bzw. aktuelle Therapienomogramme erweitert werden (28;33).

G LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Robert-Koch-Institut Website. 2012. Zuletzt aufgerufen am 12.07.2012.
- (2) Abdollah F, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, Briganti A, Suardi N et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy 3. *BJU Int* 2011; 108(3):366-371.
- (3) Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence 3. *Eur Urol* 2012.
- (4) Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48(4):546-551.
- (5) Bertz J., Dahm S., Haberland J., Kraywinkel K., Kurth B.-M., Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010. Berlin.
- (6) Bolenz C, Gierth M, Grobholz R, Kopke T, Semjonow A, Weiss C et al. Clinical staging error in prostate cancer: localization and relevance of undetected tumour areas. *BJU Int* 2009; 103(9):1184-1189.
- (7) Borgermann C, Kliner S, Swoboda A, Luboldt HJ, Rubben H. [Parameters to improve the specificity of the prostate-specific antigen : Early detection of prostate cancer.] 3. *Urologe A* 2011.
- (8) Borgermann C, Vom DF, Breuer G, Kliner S, Rubben H. [Early detection of prostate cancer: is serum PSA testing alone sufficient?] 2. *Urologe A* 2010; 49(11):1351-1355.
- (9) Burton A, Martin RM, Holly J, Lane JA, Donovan JL, Hamdy FC et al. Associations of adiponectin and leptin with stage and grade of PSA-detected prostate cancer: the ProtecT study 2. *Cancer Causes Control* 2012.
- (10) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150(3):797-802.
- (11) Chun FK, Briganti A, Shariat SF, Graefen M, Montorsi F, Erbersdobler A et al. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation 12. *BJU Int* 2006; 98(2):329-334.
- (12) D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, Cote K, Loffredo M, Iskrzytzky O et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):581-587.
- (13) Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate* 2000; 42(1):56-66.

G LITERATURVERZEICHNIS

- (14) Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, Jr., Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ et al. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection
15. *J Urol* 2006; 175(2):500-504.
- (15) Gianferrari L, Arrigoni G, Cresseri A, Lovati G, Morganti G. [Genetic and clinico-statistical research on neoplasms of the prostate]. *Acta Gerontol (Milano)* 1956; 5(2):224-233.
- (16) Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23(3):273-279.
- (17) Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(1):68-80.
- (18) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2010.
- (19) Huang Y, Isharwal S, Haese A, Chun FK, Makarov DV, Feng Z et al. Prediction of patient-specific risk and percentile cohort risk of pathological stage outcome using continuous prostate-specific antigen measurement, clinical stage and biopsy Gleason score
1. *BJU Int* 2011; 107(10):1562-1569.
- (20) Husmann G., Wolf U., Kraywinkel K., Haberland J., Bertz J., Kaatsch P. et al. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. 2010. Berlin, Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- (21) Isbarn H, Kellermann S, Salomon G, Steuber T, Huland H, Graefen M. [Type and extent of preoperative imaging before radical prostatectomy.]. *Urologe A* 2010.
- (22) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300.
- (23) Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer
7. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1499-1507.
- (24) Kristal AR, Arnold KB, Neuhauser ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2010; 172(5):566-577.
- (25) Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity
7. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5):254-281.
- (26) Lavery HJ, Brajtbord JS, Levinson AW, Nabizada-Pace F, Pollard ME, Samadi DB. Unnecessary Imaging for the Staging of Low-Risk Prostate Cancer Is Common. *Urology* 2010.
- (27) Liang Y, Ankerst DP, Sanchez M, Leach RJ, Thompson IM. Body mass index adjusted prostate-specific antigen and its application for prostate cancer screening. *Urology* 2010; 76(5):1268-6.
- (28) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69(6):1095-1101.

G LITERATURVERZEICHNIS

- (29) Morganti G, Giannferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Stat Med* 1956; 6(2):304-305.
- (30) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer]. *Actas Urol Esp* 2011; 35(10):565-579.
- (31) Müller M. *Chirurgie. Für Studium und Praxis*. 9. Auflage. 2008. Breisach am Rhein, Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- (32) Nagler HM, Gerber EW, Homel P, Wagner JR, Norton J, Lebovitch S et al. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology* 2005; 65(6):1137-1140.
- (33) O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM, Moorin RE. A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis
11. *BJU Int* 2011; 107(3):389-395.
- (34) Oefelein MG, Resnick MI. Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1):2281-2284.
- (35) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update
12. *JAMA* 1997; 277(18):1445-1451.
- (36) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium
11. *Urology* 2001; 58(6):843-848.
- (37) Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer
14. *J Urol* 1993; 150(1):110-114.
- (38) Polascik TJ, Mayes JM, Schroeck FR, Sun L, Madden JF, Moul JW et al. Patient selection for hemiablativ focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer* 2009; 115(10):2104-2110.
- (39) Rohde V., Wasem J., Katalinic A. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 36 Prostataerkrankungen*. 2007. Berlin, Robert-Koch-Institut.
- (40) Rohde V, Weidner W, Katalinic A. Decrease in prostate cancer incidence and mortality in Germany - effects of opportunistic PSA screening or more? *Urol Int* 2009; 83(2):134-140.
- (41) Rübber H. *Uroonkologie*. Bögermann Ch., et.al., editors. 5. Auflage[5. Auflage], 485-636. 2009. Heidelberg, Springer Verlag.
- (42) Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy
2. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(1):69-79.
- (43) Scales CD, Jr., Presti JC, Jr., Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL et al. Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for

G LITERATURVERZEICHNIS

- focal ablative therapy--results from the SEARCH database. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1):1249-1252.
- (44) Schmelz H-U, Sparwasser Ch, Weidner W. *Facharztwissen Urologie*. Hakenberg OW, editor. *Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2. Auflage[2. Auflage]. 2010. Heidelberg, Springer Verlag Heidelberg.
- (45) Schulte RT, Wood DP, Daignault S, Shah RB, Wei JT. Utility of extended pattern prostate biopsies for tumor localization: pathologic correlations after radical prostatectomy. *Cancer* 2008; 113(7):1559-1565.
- (46) Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer 13. *Urol Oncol* 2011; 29(3):295-301.
- (47) Seo Y, Aparici CM, Cooperberg MR, Konety BR, Hawkins RA. In vivo tumor grading of prostate cancer using quantitative 111In-capromab pendetide SPECT/CT 1. *J Nucl Med* 2010; 51(1):31-36.
- (48) Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, Stratton SP, Slate EH, Hsu CH et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(8):1035-1043.
- (49) Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, Goodman PJ, Hoque AM, Hsing AW et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(2):614-618.
- (50) Tareen B, Godoy G, Sankin A, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? *BJU Int* 2009; 104(2):195-199.
- (51) Tareen B, Godoy G, Sankin A, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Laterality alone should not drive selection of candidates for hemi-ablative focal therapy 1. *J Urol* 2009; 181(3):1082-1089.
- (52) Tareen B, Sankin A, Godoy G, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Appropriate candidates for hemiabblative focal therapy are infrequently encountered among men selected for radical prostatectomy in contemporary cohort. *Urology* 2009; 73(2):351-354.
- (53) Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005; 37(7):506-512.
- (54) Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C et al. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: Results from a single institution series 7. *Urol Oncol* 2009.
- (55) Treiber U., Zaak D. *Manual Urogenitale Tumoren; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 4. Auflage. 2008. München, W. Zuckschwerdt Verlag und Tumorzentrum München.
- (56) Van Patten CL, de Boer JG, Tomlinson Guns ES. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol* 2008; 180(6):2314-2321.
- (57) Walker AR. Prostate cancer--some aspects of epidemiology, risk factors, treatment and survival 3. *S Afr Med J* 1986; 69(1):44-47.

G LITERATURVERZEICHNIS

- (58) Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(9):652-661.
- (59) Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(9):652-661.
- (60) Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995; 141(8):732-740.
- (61) Wirth M. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Weißbach L., Ackermann R., Alberti W., Albrecht C., Göckel-Beining B., Fröhner M. et al., editors. Version 1.00. 2009. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- (62) Wittekind C, Klimpfner M, Sobin LH. TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage[5. Auflage]. 2005. Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg.

H ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAH	atypische adenomatöse (Prostata-)Hyperplasie
ASA-Score	Klassifikation der <i>American Society of Anesthesiology</i> bezüglich des körperlichen Zustandes der Patienten von 1940
BMI	Body Mass Index [kg/m ²]
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DRU	digital-rektale Untersuchung
et al.	Abkürzung für <i>et alii/aliae (lat.)</i> , dt.: „und andere“
HPV	Humanes Papilloma-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>); Stand 2006; herausgegeben von der WHO
ICD-10-GM	In Deutschland gültige Version des ICD-10 Codes; Stand 2010
LK	Lymphknoten
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OR	odds ratio
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit Computertomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie

H ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PSA	prostata-spezifisches Antigen [ng/ml]
RPE	radikale Prostatektomie
STDs	sexuell übertragbare Krankheiten (<i>engl. sexually transmitted diseases</i>)
TNM-Klassifikation	T: Tumorausdehnung, N: Lymphknotenstatus, M: Metastasierung
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	<i>Unione internationale contre le cancer</i> (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs); gegründet 1933; Sitz: Schweiz
U-Test	Mann-Whitney U-Test
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organisation</i> ; gegründet 1948; Sitz: Schweiz
z.T.	zum Teil

I TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Sterbefälle (absolute Zahl) Prostatakarzinom (ICD10 C61) und prozentualer Anteil nach Jahren, Altersgruppen aufgeschlüsselt nach [3] und [4]	2
Tabelle 2: Inzidenz- und Mortalitätsraten im Vergleich	3
Tabelle 3: SEER-Daten zu Prostatakarzinom (2002-2006) nach [12]	6
Tabelle 4: Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms laut WHO nach [11]	10
Tabelle 5: Partin-Tabellen nach [2,29]	17
Tabelle 6: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter im Patientengut mit Gleason-Score ≤ 6	25
Tabelle 7: ASA-Score präoperativ (Gleason ≤ 6)	28
Tabelle 8: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter bei Patienten mit Gleason-Score ≤ 7	31
Tabelle 9: ASA-Score präoperativ (Gleason ≤ 7)	34
Tabelle 10: Präoperativ klinische Parameter beider Gruppen	36
Tabelle 11: Prostatavolumen postoperativ (Gleason ≤ 6)	37
Tabelle 12: Prozentuale Verteilung des postop. Gleason-Score in kleiner Gruppe (Gleason ≤ 6)	38
Tabelle 13: Lateralität prä- und postoperativ (Gleason ≤ 6)	39
Tabelle 14: Übersicht postop. Einteilung in TNM-Klassifikation und Grading (Gleason ≤ 6)	40
Tabelle 15: Prostatavolumen postoperativ (Gleason ≤ 7)	42
Tabelle 16: Prozentuale Verteilung des postoperativen Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason ≤ 7)	43
Tabelle 17: Lateralität prä- und postoperativ (Gleason ≤ 7)	44
Tabelle 18: Übersicht postop. Einteilung in TNM-Klassifikation und Grading (Gleason ≤ 7)	44
Tabelle 19: Vergleich TNM-Klassifikation postoperativ zwischen kleinem und großem Patientenkollektiv	46

I TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 20: Übersicht über alle errechneten Parameter; signifikante p-Werte in grün dargestellt (Kollektiv mit präop. Gleason ≤ 6).....	48
Tabelle 21: Übersicht über alle errechneten Parameter; signifikante p-Werte in grün dargestellt (Kollektiv mit präop. Gleason ≤ 7).....	49
Tabelle 22: Logistische Regression; präoperativ signifikante Variablen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 6); signifikante Ergebnisse in grün	73
Tabelle 23: Logistische Regression; präoperativ signifikante Variablen vs. postoperative Lateralität (Gleason ≤ 7); signifikante Ergebnisse in grün	74

J ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Tumorlokalisationen (prozentualer Anteil) bei Männern und Frauen in Deutschland 2006 nach (20)	1
Abbildung 2: Prävalenzentwicklung in Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010 aus (5)	4
Abbildung 3: Beurteilungskriterien für die histologische Einteilung des Gleason-Scores nach (16;44).....	10
Abbildung 4: Aus (44), Stadieneinteilung nach UICC (2009) für das Adenokarzinom der Prostata.....	15
Abbildung 5: Aus (44), Bildliche Darstellung der Stadieneinteilung nach UICC (2009) ...	16
Abbildung 6: Aus (62), Bildliche Darstellung der regionären Lymphknoten.....	16
Abbildung 7: Kattan-Nomogramm aus (23)	18
Abbildung 8: Alter der Patienten (Gleason \leq 6).....	26
Abbildung 9: Größe der Patienten (Gleason \leq 6)	27
Abbildung 10: BMI der Patienten (Gleason \leq 6)	27
Abbildung 11: Verteilung des ASA-Score (Gleason \leq 6)	28
Abbildung 12: Lateralität der positiven Stanzbiopsien (Gleason \leq 6).....	30
Abbildung 13: Verteilung des Gleason-Score (Gleason \leq 6)	31
Abbildung 14: Alter der Patienten (Gleason \geq 7)	32
Abbildung 15: Größe der Patienten (Gleason \leq 7)	33
Abbildung 16: BMI der Patienten (Gleason \leq 7)	33
Abbildung 17: Verteilung des ASA-Score (Gleason \leq 7)	34
Abbildung 18: Lateralität der positiven Stanzbiopsien (Gleason \leq 7).....	35
Abbildung 19: Verteilung des Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason \leq 7)	36
Abbildung 20: Prozentuale Verteilung des postop. Gleason-Score in kleiner Gruppe (Gleason \leq 6).....	38
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung des postoperativen Gleason-Score in großer Gruppe (Gleason \leq 7)	43
Abbildung 22: Vergleich Lateralität präop. mit Lateralität postop. (Gleason \leq 6)	51

Abbildung 23: Vergleich Lateralität präop. mit Lateralität postop. (Gleason \leq 7)	52
Abbildung 24: Boxplot Alter vs. postoperative Lateralität (Gleason 6)	53
Abbildung 25: Boxplot Alter vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 7)	54
Abbildung 26: Boxplot BMI vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 6)	55
Abbildung 27: Boxplot BMI vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 7)	56
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung innerhalb der präoperativen Gleason-Scores (unilateraler Anteil zu bilateralem Anteil)	57
Abbildung 29: Boxplot präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 6)	59
Abbildung 30: Boxplot präoperativer PSA-Wert vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 7)	59
Abbildung 31: Boxplot prozentualer Anteil positiver Biopsien vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 6)	60
Abbildung 32: Boxplot prozentualer Tumoranteil in Biopsien vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 7)	61
Abbildung 33: Boxplot Prostatavolumen vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 6)	62
Abbildung 34: Boxplot Prostatavolumen vs. postoperative Lateralität (Gleason \leq 7)	63
Abbildung 35: prozentuales Verhältnis von unilateraler zu bilateraler Gruppe innerhalb der.....	63
Abbildung 36: Prozentuales Verhältnis innerhalb von pT.....	65
Abbildung 37: Prozentuale Verhältnisse innerhalb pN (links Gleason \leq 6, rechts Gleason \leq 7)	66
Abbildung 38: Prozentuale Verhältnisse innerhalb G	67
Abbildung 39: Prozentuale Verhältnisse innerhalb R (links Gleason \leq 6, rechts Gleason \leq 7)	67
Abbildung 40: Boxplot Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzen vs. pT (Gleason \leq 6)	69
Abbildung 41: Boxplot Prozentualer Tumoranteil positiver Stanzen vs. pT (Gleason \leq 7)	69
Abbildung 42 und 43: Vergleich der numerischen Anzahl positiver Stanzen mit pT	70

J ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 44: Boxplot BMI vs. postoperatives Tumorstadium (Gesamtkollektiv) 71

Abbildung 45: Boxplot BMI vs. postoperatives Grading G1, G2, G2 (Gesamtkollektiv) ... 72

K DANKSAGUNG

Ich bedanke mich sehr herzlich bei allen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt hierbei Prof. Dr. med. Christian G. Stief und der Urologischen Klinik der LMU München, welche den Anstoß zu dieser Arbeit gegeben haben. Separat zu erwähnen sind auch die Mitarbeiter des Archivs des Klinikums Großhadern München, welche mich während der Recherchephase immer freundlich und hilfsbereit aufgenommen haben.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Patrick J. Bastian für die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung in der Betreuung dieser Dissertation, seine Anregungen, Lob und auch die Kritik, welche er mir hat zukommen lassen.

Ohne PD Dr. med. Alexander Buchner wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Vielen lieben Dank für die immerwährende Bereitschaft und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten und auch bei der Anregung zu neuen Denkansätzen.

Meiner lieben Mutter, welche mir die langjährige medizinische Ausbildung ermöglicht hat, und meinem lieben Ehemann, welcher viel Geduld während meines Studiums und während des Erstellens dieser Dissertation aufgebracht hat, widme ich diese Arbeit. Ohne diese zwei Menschen wäre ich nicht so weit gekommen und ohne sie wäre ich nicht die Ärztin, die ich heute bin.

Weiterhin danke ich allen Verwandten, Bekannten und Freunden für die psychische, physische und auch kulinarische Unterstützung und Motivation, das Korrekturlesen und auch die Auffrischung meiner IT-Kenntnisse.

L LEBENSLAUF DER AUTORIN

Alessandra Tiani-Walbrecker

Persönliche Daten

Geburtstag: 14. Januar 1984
Geburtsort: München, Deutschland
Nationalität: italienisch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1990 - 1994 Grundschule an der Sambergerstraße, München
1994 - 2003 Gymnasium Max-Josef-Stift, München

Studium

Oktober 2003 bis Studium der Molekularen Medizin an der Universität Ulm
September 2004
Ab Oktober 2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
August 2010 bis Praktisches Jahr
Juli 2011 1. Tertial: Innere Medizin, Asklepios Fachkliniken München-Gauting
 2. Tertial: Pädiatrie, Kinderklinik des Zentralklinikums Augsburg
 3. Tertial: Chirurgie, Azienda Ospedaliera dell' Università degli Studi
 di Siena, Policlinico Santa Maria delle Scotte, Siena, Italien

Abgelegte Prüfungen

August 2006 Mündlicher Teil der ärztlichen Vorprüfung (neue ÄAppO)
August 2007 Schriftlicher Teil der ärztlichen Vorprüfung (neue ÄAppO)
Oktober 2011 Schriftlicher Teil des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
 (neue ÄAppO)
November 2011 Mündlicher Teil des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (neue
 ÄAppO)

Beruflicher Werdegang

Januar 2012 bis Januar 2013	Assistenzärztin in Weiterbildung, Common Trunk Chirurgie (1. Jahr), Krankenhaus Martha-Maria München
Seit Februar 2013	Assistenzärztin in Weiterbildung, Common Trunk Chirurgie (2. Jahr), Klinikum Dritter Orden München

Eidesstattliche Versicherung

Tiani-Walbrecker, Alessandra

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vorhersage der Lateralität von Prostatakarzinomen anhand von standardisierten Prognosefaktoren bei low-risk Patienten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 04.12.2013

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

