

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik

am Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen  
bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum  
histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie**

Philip Weber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

2. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

Die Dissertation wurde am 23.04.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>1. Einleitung</b>	
<u>1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren</u> .....	1
<u>1.2 Primärdiagnostik</u> .....	2
1.2.1 Digitale rektale Untersuchung .....	2
1.2.2 Prostataspezifisches Antigen .....	2
1.2.3 PCA3 (prostate cancer gene 3) und neuere Marker .....	5
1.2.4 Transrektaler Ultraschall und neuere Sonographieverfahren .....	5
1.2.5 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	6
1.2.6 Weitere bildgebende Verfahren .....	7
1.2.7 Prostatabiopsie .....	7
<u>1.3 Histopathologische Beurteilung</u> .....	10
<u>1.4 Perineuralscheideninvasion</u> .....	16
<u>1.5 Nomogramme</u> .....	16
<u>1.6 Kurative Therapie und Active Surveillance</u> .....	17
<u>1.7 Fragestellung und Thema der Arbeit</u> .....	18
<b>2. Material und Methodik</b> .....	20
<u>2.1 Studiendesign</u> .....	20
<u>2.2 Datenbank</u> .....	21
<u>2.3 Verwendete Computerprogramme</u> .....	22
<u>2.4 Statistik</u> .....	23

<b>3. Ergebnisse</b> .....	24
<u>3.1 Die digitale rektale Untersuchung in der Detektion des Prostatakarzinoms</u>	24
<u>3.2 Der transrektale Ultraschall in der Detektion des Prostatakarzinoms</u> .....	27
<u>3.3 Das prostataspezifische Antigen in der Detektion des Prostatakarzinoms</u>	30
<u>3.4 Die Prostatabiopsie in der Detektion des Prostatakarzinoms</u> .....	32
3.4.1 Bedeutung der Anzahl von Biopsien mit Karzinomnachweis .....	33
3.4.2 Seitenlokalisation .....	35
3.4.3 Korrelation des Gleason-Scores von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie .....	38
3.4.4 Korrelation des Gratings von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie .....	49
3.4.5 Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion .....	52
<u>3.5 Befunde des Präparates nach radikaler Prostatektomie von     potentiellen Active-Surveillance-Patienten</u> .....	53
<b>4. Diskussion</b> .....	56
<u>4.1 Die digitale rektale Untersuchung in der Detektion des Prostatakarzinoms</u>	56
<u>4.2 Der transrektale Ultraschall in der Detektion des Prostatakarzinoms</u> .....	58
<u>4.3 Das prostataspezifische Antigen in der Detektion des Prostatakarzinoms</u>	59
<u>4.4 Die Prostatabiopsie in der Detektion des Prostatakarzinoms</u> .....	60
4.4.1 Bedeutung der Anzahl von Biopsien mit Karzinomnachweis .....	60
4.4.2 Seitenlokalisation .....	61
4.4.3 Korrelation des Gleason-Scores von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie .....	62

4.4.4 Korrelation des Gradings von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie .....	64
4.4.5 Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion .....	65
<u>4.5 Befunde des Präparates nach radikaler Prostatektomie von potentiellen Active-Surveillance-Patienten</u> .....	66
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	69
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	71
<b>7. Danksagung</b> .....	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AUC	area under the curve
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CE-TRUS	contrast-enhanced transrectal ultrasound
CT	Computertomographie
DCE-MRI	dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging
DRU	Digitale rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDG	Fluorodeoxyglucose
GS	Gleason-Score
MRI	München rechts der Isar (Klinikum rechts der Isar)
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
PB	Prostatabiopsie
PCA3	Prostate cancer gene 3
PCLO-trial	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNI	Perineuralscheideninvasion
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PZ	periphere Zone
RPP	radikales Prostatektomiepräparat
Tab.	Tabelle
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitionalzone
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Im Jahr 2010 lag die Zahl der Neuerkrankungen bei 65.800 [75]. Jedes Jahr sterben in Deutschland etwa 12.000 Männer am Prostatakarzinom. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms [75]. Die Inzidenz bei 30- bis 34-jährigen Männern liegt bei nahezu 0 und bei 35- bis 39-Jährigen bei etwa 0,7 pro 100.000 Männer. Bei den 65- bis 69-Jährigen liegt sie hingegen bei über 900 pro 100.000 Männer [73].

Des Weiteren besteht eine deutliche Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Hier liegt das relative Risiko bei etwa 3-4 % für alle Verwandten ersten Grades [43, 98].

Auch sozioökonomische Faktoren und Ernährungsgewohnheiten scheinen bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms eine große Rolle zu spielen. So ist die Inzidenz in Asien mit etwa 0,5 pro 100.000 Männer deutlich geringer als in Mitteleuropa, Nordeuropa und Nordamerika mit etwa 40 pro 100.000 Männer [94]. Als weitere Risikofaktoren gelten lokale entzündliche Prozesse im Rahmen von sexuell übertragbaren Erkrankungen. Hier wird ein etwa 1,5-faches Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms gegenüber gesunden Männern postuliert. Beim Vorliegen einer Prostatitis geht man von einem 1,6-fach erhöhten Risiko aus [17], [19]. Die Ergebnisse bisheriger Studien zur Korrelation von Vasektomie und Prostatakarzinom sind bisher nicht ausreichend, um eine positive Korrelation zu beweisen [18]. Auch im Bezug auf die Auswirkungen einer Adipositas auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms existieren derzeit nur widersprüchliche Daten [54]. Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen scheint ein Diabetes mellitus das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nicht zu erhöhen, sondern eher zu senken [10, 44].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 1.2 Primärdiagnostik

#### 1.2.1 Digitale rektale Untersuchung

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) gilt als Basisuntersuchung zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Es handelt sich um eine kostengünstige, komplikationsarme und einfach durchführbare Untersuchung, deren alleiniger Aussagewert jedoch begrenzt ist und deren Ergebnis unter anderem vom jeweiligen Untersucher abhängig ist. Es wird dabei die Größe der Prostata, deren Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit untersucht. Tastbare Knoten, Verhärtungen und oberflächliche Unebenheiten gelten dabei als suspekte Befunde, die auf einen Tumor hinweisen. In einer Metaanalyse von 14 Studien wies die DRU nur eine geringe Sensitivität von 59% auf, gleichzeitig wurde eine relativ hohe Spezifität von 94% und ein hoher negativ prädiktiver Wert von 99% postuliert [39]. Die DRU eignet sich aufgrund ihrer geringen Sensitivität nicht zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Oft handelt es sich bei positivem Tastbefund schon um fortgeschrittene Prostatakarzinome. Bei positivem Tastbefund sollte in jedem Fall eine Prostatabiopsie durchgeführt werden.

#### 1.2.2 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton. Dieses Enzym wird in den Epithelzellen der Prostata und in den periurethralen Drüsen gebildet. Eine hohe Konzentration des PSA findet man in der Seminalflüssigkeit. Eine der physiologischen Wirkungen des PSA ist die Verflüssigung des koagulierten Seminalplasmas nach der Ejakulation.

Der PSA-Wert im Serum ist meist erhöht, wenn ein Prostatakarzinom vorliegt. Das PSA ist zwar prostataspezifisch, aber nicht prostatakarzinomspezifisch [11]. Eine PSA-Erhöhung zeigt nicht immer das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms an. Es kommt z.B. auch im Rahmen einer BPH (benigne Prostatahyperplasie) oder im Rahmen einer akuten Prostatitis zu erhöhten PSA-Werten [52]. Es gibt einige Faktoren, die zu einer vorübergehenden PSA Erhöhung führen können. Diese sind z.B. Harnverhalt, Manipulationen an der Prostata, etwa durch DRU, Katheterismus

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

oder die Durchführung einer Koloskopie. Dies führt zu einer relativ hohen Anzahl an falsch positiven Befunden. So postulierte man in einer Studie, dass es bei 12,5% aller Männer im Rahmen von drei PSA-Untersuchungen zu mindestens einem falsch-positiven Ergebnis kommt [47].

### 1.2.2.1 PSA-Normwert und PSA-Screening

1994 wurde von Catalona et al. ein PSA-Normwert von  $\leq 4$  ng/ml als sinnvoll bezeichnet [14]. Derzeit bestehen jedoch Kontroversen bezüglich dieses Grenzwertes. In einer Veröffentlichung des Prostate Cancer Prevention Trials zeigte sich nämlich, dass bei Patienten mit einem PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml und einem negativen Tastbefund in der DRU in 15 % der Fälle doch ein Prostatakarzinom in der Prostatabiopsie gefunden wurde [46, 87]. Im sogenannten Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PCLO-Trial) wurde in einer großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie die Mortalitätsrate von Männern deren PSA-Wert regelmäßig kontrolliert wurde und Männern deren PSA-Wert nicht kontrolliert wurde, verglichen. Hier zeigte sich nach einem Follow-up von 10 Jahren kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen [3]. Eine zweite große Studie, die sogenannte European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass ein PSA-Screening die Mortalitätsrate beim Prostatakarzinom signifikant reduziert. Die Autoren der Studie postulieren, dass durch ein PSA-Screening ein Todesfall pro 781 Männern, die am PSA-Screening teilnehmen, verhindert werden kann [79].

### 1.2.2.2 Altersspezifische PSA-Werte

Der PSA-Serumwert hängt sowohl vom Alter des Patienten sowie vom Volumen der Prostata ab. Der PSA-Wert und das Prostatavolumen steigen mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Dadurch entstand das Konzept, für unterschiedliche Altersgruppen jeweils eigene PSA-Normwerte festzulegen (siehe Tab. 1). Dies erhöht zwar einerseits die Sensitivität der PSA-Diagnostik bei jüngeren Männern, führt gleichzeitig aber auch zu mehr Fällen unentdeckter Prostatakarzinome bei älteren Männern [72].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Tab. 1: Altersspezifischer PSA-Wert und Prostatavolumen [72]

Parameter	Altersgruppe (Jahre)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
Serum PSA-Konzentration (ng/ml)	0,0-2,5	0,0-3,5	0,0-4,5	0,0-6,5
Prostatavolumen (ml)	13-51	15-60	17-70	20-82

### 1.2.2.3 Freies PSA und PSA-Quotient

Bis zu 1/3 des Serum-PSA liegt im Blut als nicht gebundenes, sogenanntes freies PSA vor. Man fand heraus, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom einen niedrigeren PSA-Quotienten (freies PSA/Gesamt-PSA) haben als Patienten, die nicht an einem Prostatakarzinom leiden. Daher stellt die Bestimmung des PSA-Quotienten eine Möglichkeit dar, die Spezifität der PSA-Bestimmung zu erhöhen. So kann z.B. besser zwischen einer PSA-Erhöhung im Rahmen einer BPH und einer PSA-Erhöhung im Rahmen eines Prostatakarzinoms unterschieden werden [13]. Zur Berechnung des PSA-Quotienten dividiert man das freie PSA (ng/ml) durch das Gesamt-PSA (ng/ml) und multipliziert dann mit 100, um einen Wert in Prozent zu erhalten.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 hinterfragt kritisch den Nutzen des freien PSA und kommt zu dem Schluss, dass v.a. im sogenannten Graubereich, also bei PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml, nur ein sehr niedriger PSA-Quotient von 15% und weniger wirklich einen guten Anhalt für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms geben kann [51].

### 1.2.2.4 Sensitivität und Spezifität der PSA-Untersuchung

In einer Metaanalyse wurde für die PSA-Untersuchung eine Sensitivität von 72,1%, eine Spezifität von 93,2% und einen positiv prädiktiven Wert von 25,1% postuliert [59]. Die PSA-Bestimmung wird in Kombination mit der DRU durchgeführt. Dadurch erhöht sich die Spezifität der Prostatakarzinomerkenkung [46].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 1.2.3 PCA3 (prostate cancer gene 3) und neuere Marker

Der PCA3-Test ist ein Verfahren, bei dem PCA3-mRNA (messenger ribonucleic acid) und PSA-mRNA Konzentrationen im Urin nach einer DRU gemessen werden [31]. PCA3-mRNA tritt dabei in malignen Prostatazellen in etwa 70 mal höheren Konzentrationen auf als in gesunden Prostatazellen [38]. In bislang durchgeführten Studien zeigt sich eine höhere Sensitivität und Spezifität des PCA3-Tests gegenüber der Diagnostik mittels PSA [20, 56, 91]. Eine aktuelle Studie mit 692 Patienten von Hansen et al. zeigt eine enge Korrelation zwischen positivem PCA3-Test und positiven Prostatabiopsien [32]. So könnte der PCA3-Test in Zukunft eine Rolle bei der Entscheidung spielen, ob im jeweiligen Fall eine Prostatabiopsie durchgeführt werden soll oder nicht [32]. Derzeit verhindern jedoch vor allem die hohen Kosten eine routinemäßige Anwendung [78].

Weitere neue Tumormarker wie z.B. das TMPRESS2-ERG-Fusionsprodukt sollen in Zukunft helfen, potentiell progrediente Prostatakarzinome von insignifikanten Prostatakarzinomen zu unterscheiden, um somit eine Übertherapie zu verhindern [77]. Der Einsatz dieser neuen Tumormarker ist derzeit jedoch noch nicht zur routinemäßigen Anwendung geeignet [77].

### 1.2.4 Transrektaler Ultraschall und neuere Sonographieverfahren

Im transrektalen Ultraschall (TRUS) gelten echoarme, hyperperfundierte Areale als suspekt und als Hinweis auf ein Prostatakarzinom [53]. Auch gutartige Veränderungen, wie z.B. benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatitis oder Artefakte und Schallschatten können echoarme Areale erzeugen. Der TRUS hat seine Bedeutung vor allem bei der ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie und ermöglicht die gezielte Entnahme von Biopsien aus tumorverdächtigen Arealen [53]. Im sogenannten CE-TRUS (contrast-enhanced transrectal ultrasound) wird Kontrastmittel verwendet, um die Spezifität und Sensitivität der Untersuchung zu erhöhen. In einer Studie postulierte man für den CE-TRUS eine Spezifität von 50% und eine Sensitivität von 71%, verglichen mit dem TRUS ohne Kontrastmittel mit einer Spezifität von 75% und einer Sensitivität von 45% [81]. Diese Methode kann

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

zur Zeit jedoch noch nicht als Routineuntersuchung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms empfohlen werden [81].

Eine weitere Möglichkeit, die Detektion von Prostatakarzinomen mittels Ultraschall zu verbessern, bietet die Echtzeit-Elastographie, mit deren Hilfe die unterschiedliche Dichte von Gewebe als Dehnungsbilder dargestellt werden. So können verhärtete, karzinomverdächtige Areale in der Prostata dargestellt werden [48]. In einer Studie konnte gezeigt werden, wie die Sensitivität einer Prostatabiopsie durch gleichzeitig durchgeführte Echtzeit-Elastographie verbessert werden kann. Die Sensitivität für die Echtzeit-Elastographie bei gleichzeitiger Prostatabiopsie betrug 73% und die Sensitivität der TRUS bei gleichzeitiger Prostatabiopsie betrug 59%. Die Kombination von Echtzeit-Elastographie und TRUS bei gleichzeitiger Prostatabiopsie ergab eine Sensitivität von 90% [60]. Die Echtzeit-Elastographie wird derzeit jedoch noch nicht standardmäßig eingesetzt.

### 1.2.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt eine gute Darstellung der Prostata und des umliegenden Bindegewebes [21]. Eine Verbesserung der Detektion von Prostatakarzinomen gelingt mit Hilfe der dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). Hier wird durch den zeitlichen Ablauf der Kontrastmittelverstärkung nach intravenöser Kontrastmittelgabe zwischen benignem und malignem Gewebe unterschieden [42]. Die Spezifität für die MRT beträgt 81% und die Sensitivität 21%. Im Vergleich dazu beträgt die Spezifität für das DCE-MRI 85% und die Sensitivität 50% [42].

In einigen kleineren Studien wurde gezeigt, dass ein MRT nach mehreren negativen Prostatabiopsien (PB) zum Einsatz kommen kann, um eine gezieltere PB zu ermöglichen. Für diese Indikation ist das MRT in den aktuellen Leitlinien aufgeführt. Die histologische Sicherung eines Prostatakarzinoms durch PB kann jedoch nicht durch bildgebende Verfahren ersetzt werden [2, 5, 69, 97].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 1.2.6 Weitere bildgebende Verfahren

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluorodeoxyglucose (FDG) oder Cholin-basierten Tracern hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms [89]. Neuere Tracer wie (68)Ga-PSMA, die als Ligand am prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) ansetzen, werden in Zukunft eventuell noch bessere Ergebnisse als Cholin-Tracer zeigen [1, 57]. Die PET wird meist als PET/CT in Kombination mit der Computertomographie (CT) eingesetzt [89]. Die Kombination der PET mit der Magnetresonanztomographie (MRT) als PET/MR zeigt aktuell vergleichbare Ergebnisse wie das PET/CT und wird sich in Zukunft im Vergleich zum PET/CT eventuell als überlegen erweisen [22, 85].

### 1.2.7 Prostatabiopsie

Der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die histologische Sicherung durch Prostatabiopsie (PB), die derzeit durch kein anderes diagnostisches Mittel ersetzt werden kann. Auch bei deutlich erhöhtem PSA-Wert und einem suspekten Befund in der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) und dem transrektalen Ultraschall (TRUS), muss zunächst die Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom durch einen positiven Befund in der PB bestätigt werden, bevor eine Therapie, wie z.B. eine radikale Prostatektomie, eingeleitet werden kann [26].

Bei der PB werden mit einer Hohlnadel mehrere Gewebezylinder aus der Prostata entnommen. Dabei dringt die vorgespannte Hohlnadel mittels einer Auslösevorrichtung in die Prostata ein und stantzt jeweils einen Gewebezylinder heraus. Zur Schmerzreduktion sollte die Durchführung nach Infiltration mit einem Lokalanästhetikum, z.B. als periprostatischer Block, erfolgen [37].

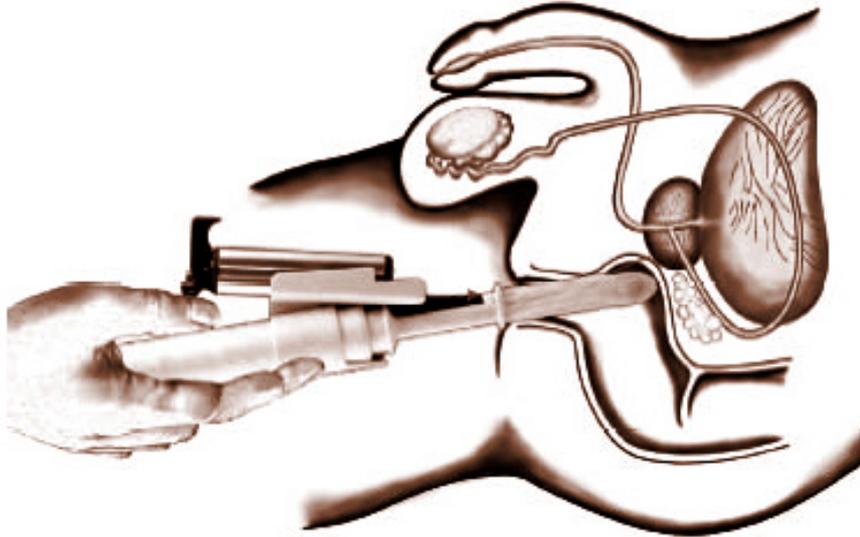
Die PB sollte zur Früherkennung des Prostatakarzinoms bei einem kontrollierten PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml, bei einem auffälligen PSA-Anstieg oder bei suspektem Tastbefund in der DRU durchgeführt werden [33, 62]. Die PB wird in der Regel als ambulanter Eingriff durchgeführt. Die Durchführung kann sowohl transrektal als auch perineal erfolgen. Empfohlen wird jedoch die PB transrektal und TRUS-gesteuert durchzuführen (siehe Abb. 1), um die Sensitivität zu erhöhen [71, 88]. In einer Studie betrug die Sensitivität der TRUS-gesteuerten PB 88% gegenüber einer Sensitivität von 74% ohne TRUS [71]. Der TRUS erleichtert außerdem die systematische

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Entnahme von Biopsien aus den unterschiedlichen Bereichen der Prostata und es kann zusätzlich eine Bestimmung des Volumens der Prostata durchgeführt werden.



*Abb. 1: transrektale, TRUS-gesteuerte Prostatabiopsie [93]*

Die häufigsten Komplikationen einer PB sind Infektion, Blutung und Harnverhalt. Im Rahmen der postbiopischen Infektion kann es zu einer Zystitis, einer akuten Prostatitis oder auch zu einer Sepsis kommen. Postbiopische Infektionen treten bei etwa 2% aller Patienten auf [15, 70]. Um das Risiko einer Infektion zu vermindern wird empfohlen, die Prostatabiopsie unter Antibiotikaprophylaxe durchzuführen [9]. Häufig treten nach PB Hämaturie (14% aller Patienten), Hämatospermie (36% aller Patienten) und rektale Blutungen auf. Die Blutungen nach PB sind meist selbstlimitierend [4]. Nur bei etwa 1-2% aller Patienten kommt es zu stärkeren rektalen Blutungen, die meist in den ersten 30 Minuten nach PB auftreten und meist durch direkten digitalen Druck auf die anteriore Rektumwand gestillt werden können [15]. Vom postbiopischen Harnverhalt sind vor allem Patienten betroffen, die bereits unter ausgeprägten Miktionsstörungen leiden oder die eine stark vergrößerte Prostata (> 50 ml) haben. Bezogen auf alle Patienten tritt ein postbiopischer Harnverhalt in < 1% der Fälle auf [4].

Je höher die Zahl der entnommenen Biopsien desto höher ist auch die Anzahl der positiven Befunde. Derzeit gelten 10 bis 12 entnommene Biopsien als zuverlässig [46, 61]. Wichtig bei der Entnahme der Biopsien ist ein systematisches Vorgehen mit Biopsien aus den Bereichen Apex, Mitte und Basis der Prostata [24]. Jede

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

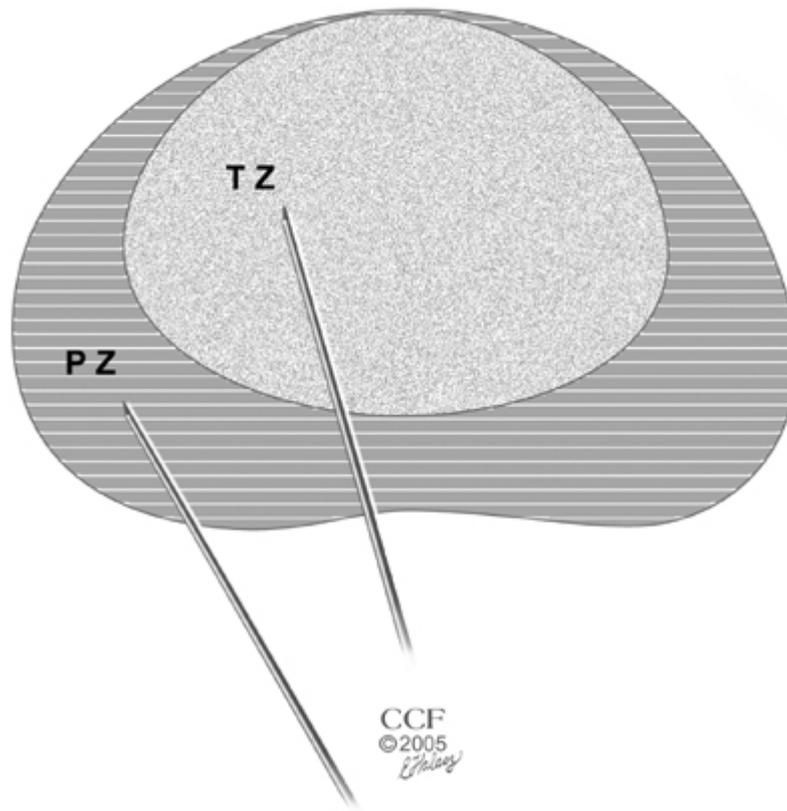
entnommene Biopsie sollte für den Pathologen mit der genauen Entnahmestelle gekennzeichnet werden. Außerdem sollte versucht werden eine Fragmentierung der Biopsien zu vermeiden [96]. Hierzu kann z.B. die sogenannte improved-preembedding-Methode von Rogatsch et al. angewendet werden. Dabei werden die entnommenen Biopsien auf einem Filterpapier quer abgerollt. Das Filterpapier sollte mit 4% Formalin getränkt sein. Es werden dann maximal 2 Biopsien in jeweils einer Histokassette verschlossen. Zuletzt sollten dann alle Histokassetten in einem Gefäß, das mit 4% Formalin gefüllt ist, an den Pathologen geschickt werden [76].

Die Biopsien sollten bei der Erstbiopsie aus der peripheren Zone (PZ) der Prostata entnommen werden (siehe Abb. 2), da mehr als 80% aller Prostatakarzinome in der PZ entstehen [24]. In einer Studie von 2005 von Pelzer et al. konnte keine verbesserte Prostatakarzinom-Detektion durch Biopsien auch der Transitionalzone (TZ) gezeigt werden [67]. Deshalb sollte die Biopsie lateralseitig entnommen werden um so viel Gewebe wie möglich aus der PZ zu erhalten [66]. Aktuell wird untersucht, ob eine Fusion der Bildgebung von Magnetresonanztomographie (MRT) und transrektalem Ultraschall (TRUS) in Echtzeit bei der Prostatabiopsie zu einer weiteren Verbesserung der Prostatakarzinom-Detektion führt [23]. Eine aktuelle Studie mit 499 Patienten kommt zu dem Schluss, dass vor allem die Prostatakarzinom-Detektion von anterioren, also im vorderen Bereich der Prostata lokalisierten Prostatakarzinomen, durch die Fusion von MRT und TRUS bei der Prostatabiopsie signifikant verbessert wird ( $p=0,001$ ) [92]. Eine abschließende Bewertung dieses Verfahrens ist derzeit jedoch noch nicht möglich. Das Verfahren ist derzeit noch sehr aufwendig und kostenintensiv und wird noch nicht standardmäßig eingesetzt [92].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---



*Abb. 2: Die Prostatabiopsie sollte wie hier links im Bild lateralseitig entnommen werden um so viel Gewebe wie möglich aus der peripheren Zone (PZ) zu entnehmen und nicht, wie hier in der Mitte des Bildes aus der Transitionalzone (TZ) [66].*

### 1.3 Histopathologische Beurteilung

#### 1.3.1 TNM-Klassifikation und Resektionsstatus

Die TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasis) der UICC (Union internationale contre le cancer) in ihrer 7. Auflage von 2009 teilt das Prostatakarzinom entsprechend seiner Ausbreitung ein. Dabei gehen auch die Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) und des transrektalen Ultraschalls (TRUS) mit ein.

Als T1-Tumor wird ein klinisch unauffälliger Tumor bezeichnet, bei dem weder die DRU, noch der TRUS als suspekt beurteilt wurden.

- **T1a:** Prostatakarzinom als zufälliger, histologischer Befund, z.B. im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion oder einer Zystoprostatovesikulotomie. Dabei sind  $\leq 5\%$  des resezierten Gewebes befallen.

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- **T1b:** Prostatakarzinom als zufälliger, histologischer Befund, z.B. im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion oder einer Zystoprostatovesikulotomie. Dabei sind > 5% des resezierten Gewebes befallen.
- **T1c:** ein durch Prostatabiopsie diagnostiziertes Prostatakarzinom

Ein organbegrenzt, klinisch auffälliges Prostatakarzinom, also mit einem suspekten Befund in der DRU und/oder TRUS wird als T2-Tumor bezeichnet.

- **T2a:** ≤ 50% eines Prostatalappens befallen
- **T2b:** > 50% eines Prostatalappens befallen
- **T2c:** beide Prostatalappen sind befallen

Ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit Ausbreitung des Prostatakarzinoms bereits über die bindegewebige Kapsel der Prostata hinaus, wird als T3-Tumor bezeichnet. Man spricht dabei von extrakapsulärem Tumorwachstum.

- **T3a:** ein- oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- **T3b:** ein- oder beidseitige Samenblaseninfiltration

Ist das Prostatakarzinom fixiert (unverschieblich) oder infiltriert es andere Strukturen außer den Samenblasen, wie z.B. den Blasen Hals, den Musculus sphincter ani externus, das Rektum, den Levatormuskel oder die Beckenwand, wird es als T4-Tumor bezeichnet. Ein Prostatakarzinom, das nicht beurteilt werden kann, wird als Tx-Tumor bezeichnet. Wenn kein Hinweis auf ein Prostatakarzinom besteht, spricht man von einem T0-Stadium.

- **N0:** keine regionären Lymphknotenmetastasen
- **N1:** regionäre Lymphknotenmetastasen
- **Nx:** es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen gemacht werden
- **M0:** keine Fernmetastasen
- **M1a:** extraregionäre Lymphknotenmetastasen

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- **M1b:** Knochenmetastasen
- **M1c:** Fernmetastasen anderer Organe/Strukturen

Bei der klinischen Beurteilung eines Prostatakarzinoms, z.B. im Rahmen einer Prostatabiopsie, wird dem jeweiligen Buchstaben ein „c“ (clinical) vorangestellt. Bei der Beurteilung des radikalen Prostatektomiepräparates wird dem jeweiligen Buchstaben ein „p“ (pathologische Untersuchung des Tumorresektates) vorangestellt.

- **R0:** nach der Resektion ist kein Tumor an den Resektionsrändern nachweisbar. Das bedeutet, dass kein Tumorgewebe im Körper des Patienten verblieben ist.
- **R1 unifokal:** nach der Resektion konnte an einer Stelle des Resektionsrandes Tumorgewebe nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass Tumorgewebe im Körper des Patienten verblieben ist.
- **R1 multifokal:** nach der Resektion konnte an mehreren Stellen des Resektionsrandes Tumorgewebe nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass Tumorgewebe im Körper des Patienten verblieben ist.
- **RX:** nach einer Resektion konnte das Resektionspräparat nicht beurteilt werden.

### 1.3.2 Gleason-Grading

Das in den 60er und 70er Jahren von Dr. Donald F. Gleason erarbeitete System ist eines der weltweit am häufigsten zur Beurteilung des Prostatakarzinoms verwendeten Einteilungen und findet ausschließlich bei Adenokarzinomen der Prostata seine Anwendung. Es basiert auf der Beurteilung von histologischen Mustern, der Anordnung von Tumorzellen und ihrem Bezug zum umliegenden Stroma in Hämatoxylin-Eosin-gefärbtem Prostatagewebe bei geringer mikroskopischer Vergrößerung (siehe Abb. 3). Die unterschiedlichen Muster werden in Grade 1-5 eingeteilt. Je höher dabei der Wert ist, desto ausgeprägter ist der Grad der Entdifferenzierung [28, 29, 40].

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

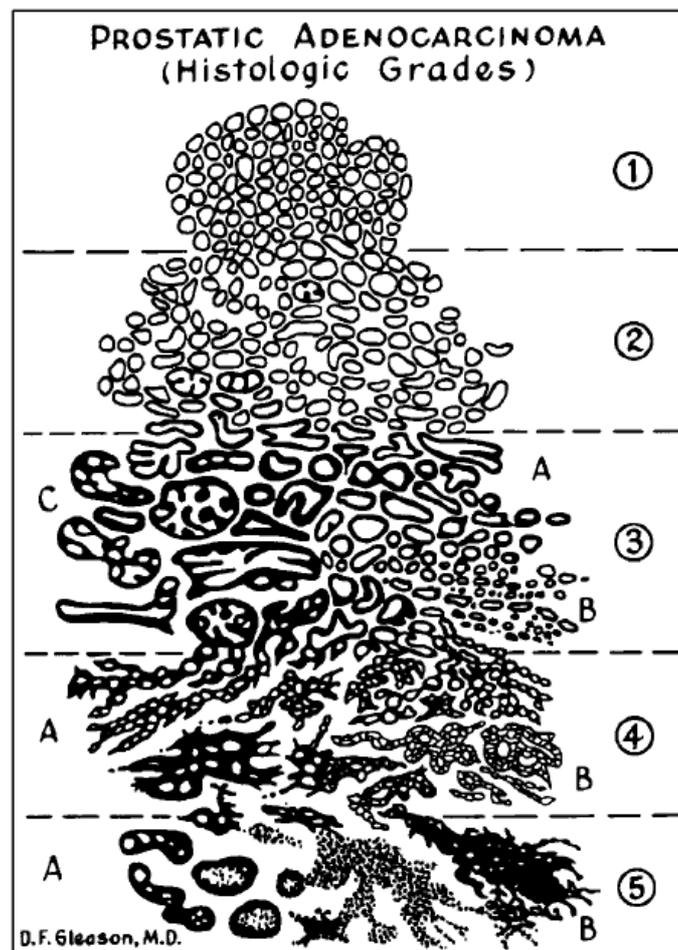


Abb. 3: Gleason-Grading, Standardzeichnung [40]

- **Grad 1:** gut differenziertes Prostatakarzinom. Es unterscheidet sich nur durch seine Drüsenarchitektur von normalem Prostatagewebe.
- **Grad 2:** etwas verkleinerte Drüsen bilden einen umschriebenen Herd. Die Drüsenverbände sind dabei etwas aufgelockert.
- **Grad 3:** mäßig differenziertes Prostatakarzinom. Es besteht aus kleinen, sehr unregelmäßig aufgebauten Drüsen, die diffus in das umliegende Stroma infiltrieren.
- **Grad 4:** schlecht differenziertes Prostatakarzinom. Es kommt zu kettenförmigen und bandförmigen Verschmelzungen von Drüsen, wobei sich mikroazinäre, kribriforme oder papilläre Wachstumsmuster ausbilden.

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- **Grad 5:** am schlechtesten differenziertes Prostatakarzinom mit z.T. Komedokarzinom-ähnlichem Wachstum mit zentraler Nekrose oder mit zottigen Infiltrationen anaplastischer Adenokarzinomzellen, wobei nur noch vereinzelt Reste ehemaliger Drüsenstrukturen sichtbar sind.

Um den Gleason-Score zu erhalten, werden nun das am häufigsten auftretende Wachstumsmuster und das am zweithäufigsten auftretende Wachstumsmuster addiert. Wenn nur ein Wachstumsmuster auftritt, so wird dieser Wert mit demselben Wert addiert. So erhält man einen Gleason-Score von 2 (1+1) bis 10 (5+5).

Seit der Erstbeschreibung 1966 erfuhr das Gleason-Grading einige Änderungen und Anpassungen an die neuen diagnostischen Möglichkeiten. Einige wichtige Änderungen wurden zuletzt 2005 im Rahmen der Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma eingeführt [25]. Hierbei wurde z.B. auf das Problem des Undergrading, also der zu geringen Einstufung von Prostatabiopsien, eingegangen. Dabei sollten die Gleason-Scores 1 und 2 bei Prostatabiopsien, falls überhaupt, nur sehr selten und mit extremer Vorsicht vergeben werden. Somit ist in der Prostatabiopsie ein Wert von 6 (3+3), de facto, der geringste Gleason-Score, der vergeben werden kann. Der Hauptgrund hierfür ist, dass in der Prostatabiopsie in der Regel nicht der gesamte Rand der Läsion eingesehen werden kann – Voraussetzung für die Vergabe eines Gleason 2 Grades [25, 82].

### 1.3.3 Grading des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises

Die Malignität des Prostatakarzinoms kann mittels des Grading-Systems des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ beurteilt werden [35, 36]. Es handelt sich hierbei um eine Modifikation des Gradings nach WHO (World Health Organization) [34].

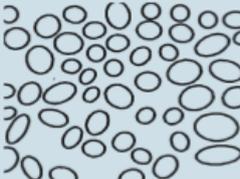
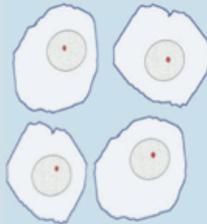
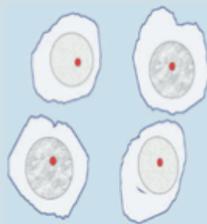
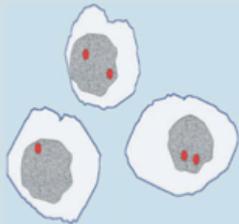
Dabei wird nach histologischen und zytologischen Kriterien der Grad der Entdifferenzierung, also der Abweichung vom Ursprungsgewebe, beurteilt. Es werden 0-3 Punkte für eine zunehmende Gewebeabweichung und 0-2 Punkte für eine zunehmende Zellkernabweichung vergeben und addiert. Eine Summe von 0-1 wird dabei als G1 gewertet, eine Summe von 2-3 als G2 und eine Summe von 4-5 als G3. Dadurch ergibt sich folgende Einteilung:

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

- **G1:** gut differenziertes Prostatakarzinom
- **G2:** mäßig differenziertes Prostatakarzinom
- **G3:** schlecht differenziertes Prostatakarzinom

Das Grading-System wurde im weiteren Verlauf von Helpap modifiziert (siehe Abb. 4) im Sinne einer feineren Abstufung des Gradings (1a, 1b, 2a, 2b, 3a und 3b) [34, 36]. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch ausschließlich das herkömmliche Grading ohne die zusätzliche Modifizierung von Helpap verwendet.

Combined histological and cytological grading system of West German Pathological-Urological Working Group of Prostate Cancer, modified by Helpap			
Glandular differentiation		Nuclear atypia	
<b>Well differentiated = 0 points</b>		<b>Minimal = 0 point</b> Nuclei: small, round, solitary, homogeneous chromatin Nucleoli: small, solitary and centrally located	
<b>Moderate to poorly differentiated = 1 point</b>		<b>Moderate = 1 points</b> Nuclei: size slightly increased, round, solitary, slightly heterogeneous chromatin Nucleoli: slightly enlarged, still solitary, mostly centrally located	
<b>Cribriform = 2 points</b>		<b>Severe = 2 points</b> Nuclei: large, polymorph, heterogeneous chromatin Nucleoli: enlarged, mostly multiple, eccentrically located	
<b>Solid-trabecular = 3 points</b>			
<b>Score</b>	0 or 1 2 or 3 4 or 5	<b>Helpap grade</b>	1a or 1b† 2a or 2b 3a or 3b

†Helpap grade 1a or 1b restricted to transition zone cancers diagnosed on transrectal resection specimens or radical prostatectomy specimens.

Abb. 4: Grading-System des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ und Modifizierung nach Helpap [36]

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

### 1.4 Perineuralscheideninvasion

Die Perineuralscheideninvasion (PNI) als histopathologischer Befund wird in fast 20% aller Prostatabiopsien (PB) gefunden. Es handelt sich dabei um die Invasion von Tumorzellen im Bereich von Nerven und Nervenscheiden [45]. Die PNI in der PB ist vergesellschaftet mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie [45]. Die PNI sollte deshalb, falls vorhanden, stets vom Pathologen beschrieben werden [96].

### 1.5 Nomogramme

Nomogramme bieten die Möglichkeit durch die Anwendung mehrerer Prognoseparameter (prätherapeutisches PSA, klinisches T-Stadium, Gleason-Score der Biopsie), die Progressionswahrscheinlichkeit nach einer Therapie vorauszusagen. Dies dient dem Arzt und dem Patienten als Entscheidungshilfe bei der Therapiewahl. Eines der bekanntesten Nomogramme ist das Kattan Nomogramm, das die 5-Jahres-Rezidivfreiheit eines Patienten, der mittels radikaler Prostatektomie therapiert wird, vorhersagt.

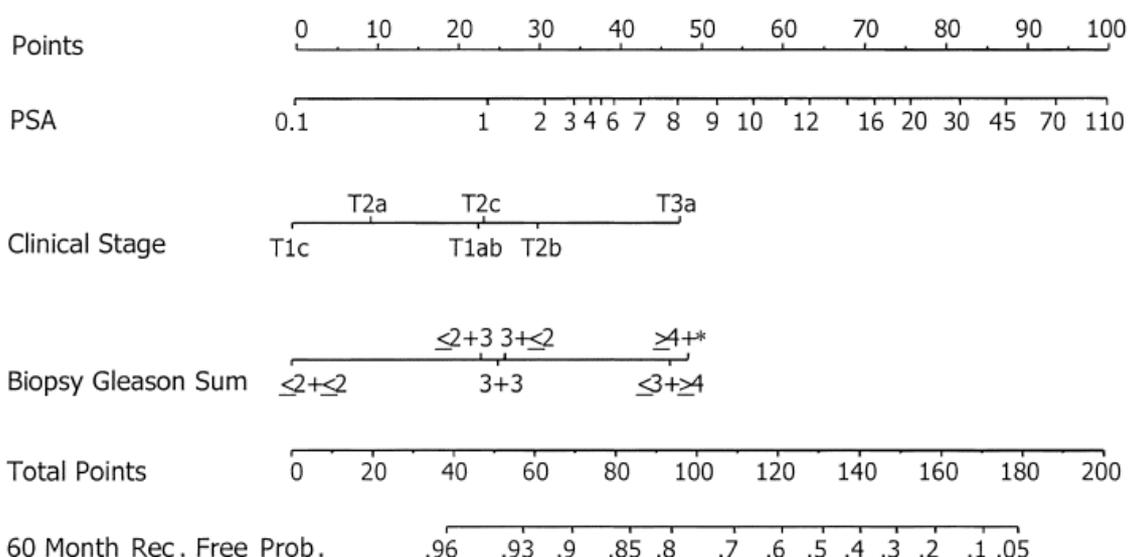


Abb. 5: Kattan Nomogramm [30]

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Die genannten Prognoseparameter werden dabei mit dem klinischen Verlauf eines großen Patientenkollektivs korreliert. Daraufhin wird dann ein Algorithmus konstruiert, der für neue Patienten eine gute Vorhersage ermöglicht. Im Falle des Kattan Nomograms beträgt die Genauigkeit der Vorhersage 83% AUC (areas under the receiver-operating-characteristic curves) [30].

### 1.6 Kurative Therapie und Active Surveillance

Patienten mit einem lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinom sollten über die zur Verfügung stehenden Therapiealternativen aufgeklärt werden. Bei der Therapie mittels radikaler Prostatektomie handelt es sich um eine komplette chirurgische Entfernung der Prostata mit Resektion beider Samenblasen und Resektion von ausreichend umliegendem Gewebe, um einen tumorfreien Resektionsrand zu erhalten (R0-Resektion) [6]. Der am häufigsten angewandte Zugangsweg im Rahmen der radikalen Prostatektomie ist ein Unterbauchlängsschnitt (retropubische radikale Prostatektomie) [8]. Alternativ kann auch ein Zugang über einen Hautschnitt am Damm gewählt werden (perineale radikale Prostatektomie) [8]. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der endoskopischen Operation über meist 5 kleine Schnitte am Unterbauch. Dabei wird die Prostata entweder über den Bauchraum erreicht (laparoskopische radikale Prostatektomie) oder man wählt einen Weg außerhalb des Bauchfells (endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie) [86]. Beide endoskopische Operationen können optional auch roboterassistiert durchgeführt werden [27].

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die perkutane Strahlentherapie. Beim Prostatakarzinom kommt dabei standardmäßig die sogenannte intensitätsmodulierte Strahlentherapie zum Einsatz. Hierbei wird das Prostatakarzinom, gemäß einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung, aus vielen verschiedenen Richtungen bestrahlt, wobei die Intensität der Strahlendosis an das jeweilige Zielvolumen angepasst wird [63]. Durch dieses Verfahren können umliegende strahlenempfindliche Organe, wie das Rektum, weitestgehend geschont werden und gleichzeitig können hohe Strahlendosen im Zielvolumen platziert werden [63].

Als weitere Alternative, sowohl zur radikalen Prostatektomie als auch zur perkutanen Strahlentherapie, kann bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

mit niedrigem Risikoprofil eine Low-Dose-Rate Brachytherapie zum Einsatz kommen. Dabei werden radioaktive Seeds, die Jod-125 oder Palladium-103 enthalten, transperineal in die Prostata eingebracht [16].

Bei der Auswahl des Therapieverfahrens sollten die Patienten außerdem über die Möglichkeit eines verzögerten Vorgehens im Rahmen einer Active-Surveillance-Strategie aufgeklärt werden. Das Prinzip der Active-Surveillance-Strategie bei Patienten mit nicht- oder nur wenig aggressivem Prostatakarzinom ist es, den Zeitpunkt einer kurativen Therapie aufzuschieben, bis sich eventuell die Tumorbilologie oder der Wunsch des Patienten ändert. Während dieser Zeit wird der Patient regelmäßig mittels PSA-Kontrollen, digitaler rektaler Untersuchung (DRU) und Prostatabiopsien überwacht. So soll eine Übertherapie von Patienten verhindert werden [65]. Die aktuellen Leitlinien schlagen als Voraussetzung für eine Active-Surveillance-Strategie folgendes vor [65]:

- initialer PSA-Wert < 10 ng/ml
- Gleason-Score der Prostatabiopsie  $\leq$  6
- $\leq$ 2 Biopsien befallen
- maximaler Befall einer Biopsie: 50%
- Biopsie darf nur auf einer Seite der Prostata positiv sein
- negativer Tastbefund in der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)

### 1.7 Fragestellung und Thema der Arbeit

Für die Stadieneinteilung von Prostatakarzinomen, für die Risikoabschätzung, z.B. im Rahmen von Nomogrammen, und für die daraus folgenden wichtigen Therapieentscheidungen, steht stets das histopathologische Ergebnis der Prostatabiopsie (PB) im Mittelpunkt. Dabei kann derzeit kein anderes diagnostisches Mittel die PB ersetzen. Wichtig ist deshalb, mittels PB eine möglichst genaue Voraussage für das vorliegende Prostatakarzinom treffen zu können.

Die vorliegende Arbeit befasst sich deshalb mit der Frage, inwieweit die Befunde der PB, insbesondere nach Aktualisierung der Empfehlungen für das Gleason-Grading

## 1. Einleitung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

2005, mit den Befunden des radikalen Prostatektomiepräparates übereinstimmen. Dabei wird ausgewertet, inwieweit die PB eine gute Voraussage für Malignität, Ausbreitung und Lokalisation des Prostatakarzinoms darstellt. Außerdem wird in der vorliegenden Arbeit überprüft ob es qualitative Unterschiede der PBs gibt, die am Klinikum rechts der Isar (MRI) durchgeführt wurden im Vergleich zu PBs, die von niedergelassenen Urologen oder an anderen Kliniken durchgeführt wurden. Des Weiteren werden auch diagnostische Untersuchungen mittels digitaler rektaler Untersuchung, transrektalem Ultraschall und prostataspezifischem Antigen mit der Fragestellung untersucht, ob sie eine gute Voraussage für die Malignität, Ausbreitung und Lokalisation des Prostatakarzinoms darstellen.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie, in der die Daten von 620 Prostatakarzinompatienten erfasst und ausgewertet wurden. Bei allen Patienten war die Diagnose mittels Prostatabiopsie (PB) gestellt worden. Die PB erfolgte dabei entweder durch Urologen der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend) der Technischen Universität München oder sie erfolgte extern, also bei niedergelassenen Urologen oder Urologen anderer Kliniken.

Die PBs aller Patienten wurden in den Jahren 2007 bis 2009 durchgeführt und es erfolgte bei allen Patienten eine Therapie mittels radikaler Prostatektomie in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit kurativer Zielsetzung. Dabei wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, die mittels Unterbauchschnitt (retropubische radikale Prostatektomie) operiert wurden. Es wurden nur Patienten mit Adenokarzinom der Prostata in die Studie eingeschlossen. Es wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, die eine neoadjuvante Therapie vor radikaler Prostatektomie erhielten. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die Diagnose nicht mittels Prostatabiopsie sondern als zufälliger Befund bei transurethraler Prostataresektion gestellt wurde (TNM-Stadium T1a und T1b).

Zur Erfassung der Daten wurde eine gründliche Durchsicht der Patientenakten, der histopathologischen Befunde der Prostatabiopsien und der histopathologischen Befunde nach radikaler Prostatektomie vorgenommen. Patienten mit unvollständigen Datensätzen, z.B. bei unvollständigen Angaben bezüglich der digitalen rektalen Untersuchung, dem transrektalen Ultraschall oder der Prostatabiopsie wurden ausgeschlossen, so dass 426 Patienten in der endgültigen Datenbank verblieben. Die histopathologische Befundung der extern durchgeführten Prostatabiopsien erfolgte durch niedergelassene Pathologen oder Pathologen anderer Kliniken. Die histopathologische Befundung sowohl der intern durchgeführten Prostatabiopsien als auch die Befundung aller radikalen Prostatektomiepräparate erfolgte dabei durch Pathologen des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des

## 2. Material und Methodik

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Klinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Höfler) der Technischen Universität München.

### 2.2 Datenbank

Es wurden folgende Daten erfasst und in eine Datenbank eingetragen:

- Geburtsdatum des Patienten
- Datum der Erstdiagnose (Eingangsdatum der Prostatabiopsie beim Pathologen)

Aus diesen beiden Daten erfolgte die Errechnung des Alters des Patienten bei Erstdiagnose

- Gesamt-prostataspezifisches Antigen (PSA) bei Erstdiagnose
- Freies PSA bei Erstdiagnose
- PSA-Quotient: freies PSA / Gesamt-PSA
  
- Digitale rektale Untersuchung (DRU)
  - Suspekt, nicht suspekt, nicht durchgeführt, Lokalisation (linke Hälfte der Prostata oder rechte Hälfte der Prostata)
  
- Transrektaler Ultraschall (TRUS)
  - Suspekt, nicht suspekt, nicht durchgeführt, Lokalisation (linke Hälfte der Prostata oder rechte Hälfte der Prostata)
  
- Histopathologie der Prostatabiopsie
  - Interne Pathologie, externe Pathologie
  - Eingangsdatum
  - Anzahl der Stenzen links, Anzahl der Stenzen rechts, Anzahl der positiven (tumorbefallenen) Stenzen links, Anzahl der positiven Stenzen rechts
  - Lokalisation positiver Stenzen: links: basal, medial, apikal  
rechts: basal, medial, apikal

## 2. Material und Methodik

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- Ausdehnung des Tumorbefalls der Biopsien in Prozent und in Millimeter
  - Gleason-Score
  - Grading nach Pathologisch-Urologischem Arbeitskreis „Prostatakarzinom“
  - TNM-Klassifikation nach UICC (Union internationale contre le cancer)
  - Kapseldurchbruch (TNM Stadium cT3a), Samenblaseninfiltration (TNM Stadium cT3b)
  - Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion
- Histopathologie des radikalen Prostatektomiepräparates
    - Eingangsdatum
    - Tumorlokalisation
    - Gleason-Score
    - Grading nach Pathologisch-Urologischem Arbeitskreis
    - TNM-Klassifikation nach UICC
    - Resektionsstatus
    - Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion

### 2.3 verwendete Computerprogramme

Datenbank: MACRO 3.0.79 der Firma InferMed Ltd.

Datenauswertung: Microsoft Office Excel 2010

IBM SPSS Statistics 19

Dissertation: Microsoft Office Word 2010

## 2. Material und Methodik

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 2.4 Statistik

Zur deskriptiven Darstellung der Daten wurden die Parameter Median, Spannweite und Mittelwert verwendet.

Zur Beschreibung und zum Vergleich der Güte der untersuchten Testverfahren wurde jeweils die Sensitivität, Spezifität, der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert und die Genauigkeit (Accuracy) berechnet.

Korrelationen von Daten auf Ordinalniveau wurden mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (Spearmans Rho) durchgeführt. Dabei wurde eine Signifikanz ab  $p < 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

## 3. Ergebnisse

Es wurden die Daten von 426 Patienten ausgewertet. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug im Median 66 Jahre (Spannweite: 43 Jahre - 79 Jahre).

### 3.1 Die digitale rektale Untersuchung in der Detektion des Prostatakarzinoms

Bei 421 Patienten (99% aller Patienten) war im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung vor radikaler Prostatektomie eine digitale rektale Untersuchung (DRU) durchgeführt und dokumentiert worden. Bei 172 Patienten (41% aller untersuchten Patienten) bestand ein suspekter Tastbefund. Davon waren 26% (45 Patienten) der Tastbefunde nur links suspekt, 41% (71 Patienten) der Tastbefunde waren nur rechts suspekt und 23% (39 Patienten) der Tastbefunde waren beidseits suspekt. Bei 10% (17 Patienten) der suspekten Tastbefunde war keine genaue Angabe der Lokalisation gemacht worden.

Die Sensitivität der DRU zur Detektion eines linksseitigen Tumors im Patientenkollektiv betrug 22%, die Spezifität 82%, der positive prädiktive Wert 88%, der negative prädiktive Wert 15% und die Genauigkeit (Accuracy) 30% (siehe Tab. 2)

Tab. 2: Korrelation der links suspekten digitalen rektalen Untersuchung (DRU) mit der Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP)

		Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat links		
		ja	nein	gesamt
DRU links suspekt	ja	74	10	84
	nein	267	47	314
gesamt		341	57	398

Keine genauen Angaben zur Lokalisation bei DRU und/oder RPP: n=28

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Die Sensitivität der DRU zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors im Patientenkollektiv betrug 28%, die Spezifität 75%, der positive prädiktive Wert 90%, der negative prädiktive Wert 11% und die Accuracy 33% (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Korrelation der rechts suspekten digitalen rektalen Untersuchung (DRU) mit der Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP)

		Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat rechts		gesamt
		ja	nein	
DRU rechts suspekt	ja	99	11	110
	nein	255	33	288
gesamt		354	44	398

Keine genauen Angaben zur Lokalisation bei DRU und/oder RPP: n=28

Die Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) wurden mittels Spearmans Rho mit den histopathologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie korreliert (siehe Tab. 4). Hierbei zeigten sich signifikante Korrelationen bezüglich Perineuralscheideninvasion ( $p=0,004$ ) und Resektionsstatus ( $p=0,001$ ). Bezüglich pT-Stadium, Gleason-Score und Grading zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 4: Korrelation der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) mit den histopathologischen Befunden des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

Spearman's Rho	DRU
Perineuralscheiden- invasion RPP	Korrelationskoeffizient = 0,141
	p-Wert = 0,004
	n = 421
Resektionsstatus RPP	Korrelationskoeffizient = 0,202
	p-Wert = 0,001
	n = 421
pT-Stadium RPP	Korrelationskoeffizient = 0,064
	p-Wert = 0,562
	n = 421
Gleason-Score RPP	Korrelationskoeffizient = 0,013
	p-Wert = 0,800
	n = 421
Grading RPP	Korrelationskoeffizient = 0,075
	p-Wert = 0,120
	n = 421

fehlende Angaben: n=5

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

## 3.2 Der transrektale Ultraschall in der Detektion des Prostatakarzinoms

Bei 420 Patienten (99% aller Patienten) wurde präoperativ ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt. Bei 179 Patienten (43% aller untersuchten Patienten) bestand dabei ein suspekter Untersuchungsbefund. Davon waren 33% (59 Patienten) der Untersuchungsbefunde nur links suspekt, 36% (65 Patienten) der Untersuchungsbefunde waren nur rechts suspekt und 21% (37 Patienten) der Untersuchungsbefunde waren beidseits suspekt. Bei 10 % (18 Patienten) der suspekten Untersuchungsbefunde war keine genaue Angabe der Lokalisation gemacht worden.

Die Sensitivität des TRUS zur Detektion eines linksseitigen Tumors im Patientenkollektiv betrug 23%, die Spezifität 80%, der positive prädiktive Wert 90%, der negative prädiktive Wert 12% und die Accuracy 32% (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Korrelation des links suspekten transrektalen Ultraschalls (TRUS) mit der Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP)

		Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat links		
		ja	nein	gesamt
TRUS links suspekt	ja	81	9	90
	nein	270	36	306
gesamt		351	45	396

Keine genauen Angaben zur Lokalisation bei TRUS und/oder RPP: n=30

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Die Sensitivität des TRUS zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors im Patientenkollektiv betrug 25%, die Spezifität 65%, der positive prädiktive Wert 89%, der negative prädiktive Wert 7% und die Accuracy 28% (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Korrelation des rechts suspekten transrektalen Ultraschalls (TRUS) mit der Tumorlokalisation im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP)

		Tumorlokalisation im radikalen Prostatektomiepräparat rechts		gesamt
		ja	nein	
TRUS rechts suspekt	ja	91	11	102
	nein	274	20	294
gesamt		365	31	396

Keine genauen Angaben zur Lokalisation bei TRUS und/oder RPP: n=30

Die Ergebnisse des transrektalen Ultraschalls (TRUS) wurden mittels Spearmans Rho mit den histopathologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie korreliert (siehe Tab. 7). Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation bezüglich der Perineuralscheideninvasion ( $p=0,017$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bezüglich Resektionsstatus R1 ( $p=0,490$ ), pT-Stadium ( $p=0,388$ ), Gleason-Score ( $p=0,206$ ) und Grading ( $p=0,125$ ).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 7: Korrelation des transrektalen Ultraschalls (TRUS) mit den histopathologischen Befunden des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

Spearman's Rho	TRUS	
Perineuralscheiden- invasion RPP	Korrelationskoeffizient =	0,116
	p-Wert =	0,017
	n =	420
Resektionsstatus RPP	Korrelationskoeffizient =	0,096
	p-Wert =	0,490
	n =	420
pT-Stadium RPP	Korrelationskoeffizient =	0,074
	p-Wert =	0,388
	n =	420
Gleason-Score RPP	Korrelationskoeffizient =	0,153
	p-Wert =	0,206
	n =	420
Grading RPP	Korrelationskoeffizient =	0,091
	p-Wert =	0,125
	n =	420

fehlende Angaben: n=6

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

#### 3.3 Das prostataspezifische Antigen in der Detektion des Prostatakarzinoms

Der Median des Gesamt-PSA der Patienten bei Erstdiagnose betrug 6,5 ng/ml (Spannweite: 0,88 ng/ml – 72 ng/ml). Bei 40% aller Patienten war ein freier PSA-Wert bestimmt worden. Dieser betrug im Median 13% (Spannweite: 4% - 33%).

Der Gesamt-PSA-Wert bei Erstdiagnose wurde mittels Spearmans Rho mit den histopathologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie korreliert (siehe Tab. 8). Hierbei zeigten sich signifikante Korrelationen bezüglich pT-Stadium ( $p=0,008$ ), Gleason-Score ( $p<0,001$ ) und Grading ( $p<0,001$ ). In Bezug auf einen Resektionsstatus R1 korrelierte der präoperative PSA-Wert ebenfalls ( $p=0,053$ ). Hier wurde jedoch ein Signifikanzniveau mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit knapp verfehlt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation bezüglich Perineuralscheideninvasion ( $p=0,072$ ).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 8: Korrelation des Gesamt-PSA (prostataspezifisches Antigen) mit den histopathologischen Befunden des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

Spearman's Rho	Gesamt-PSA	
Perineuralscheiden- invasion RPP	Korrelationskoeffizient =	0,087
	p-Wert =	0,072
	n =	426
Resektionsstatus RPP	Korrelationskoeffizient =	0,094
	p-Wert =	0,053
	n =	426
pT-Stadium RPP	Korrelationskoeffizient =	0,129
	p-Wert =	0,008
	n =	424
Gleason-Score RPP	Korrelationskoeffizient =	0,208
	p-Wert =	0,000
	n =	426
Grading RPP	Korrelationskoeffizient =	0,169
	p-Wert =	0,000
	n =	423

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

#### 3.4 Die Prostatabiopsie in der Detektion des Prostatakarzinoms

113 Prostatabiopsien (PBs), also 27% aller PBs, wurden im Klinikum rechts der Isar (MRI), entnommen und befundet. 313 PBs (73% aller PBs) wurden extern entnommen und befundet.

Im Durchschnitt wurde bei 35% aller entnommenen Prostatastanzzylinder ein Prostatakarzinom gefunden (positive Prostatastanzzylinder). Bei 110 Patienten (26% aller Patienten) wurde jeweils nur in einer der entnommenen Prostatastanzzylinder ein Prostatakarzinom gefunden (siehe Abb. 6).

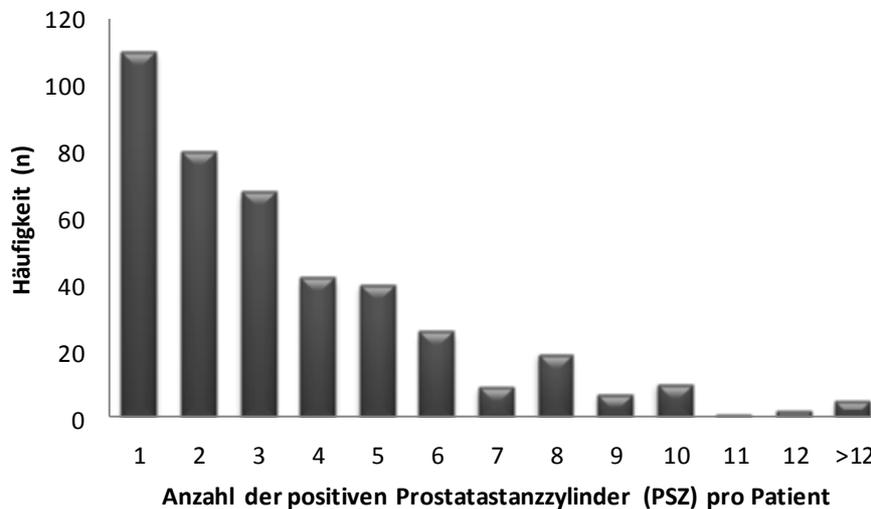


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Anzahl positiver Prostatastanzzylinder pro Patient

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Bei 319 Patienten (75% aller Patienten) wurden 8-12 Prostatastanzzylinder entnommen (siehe Abb. 7).

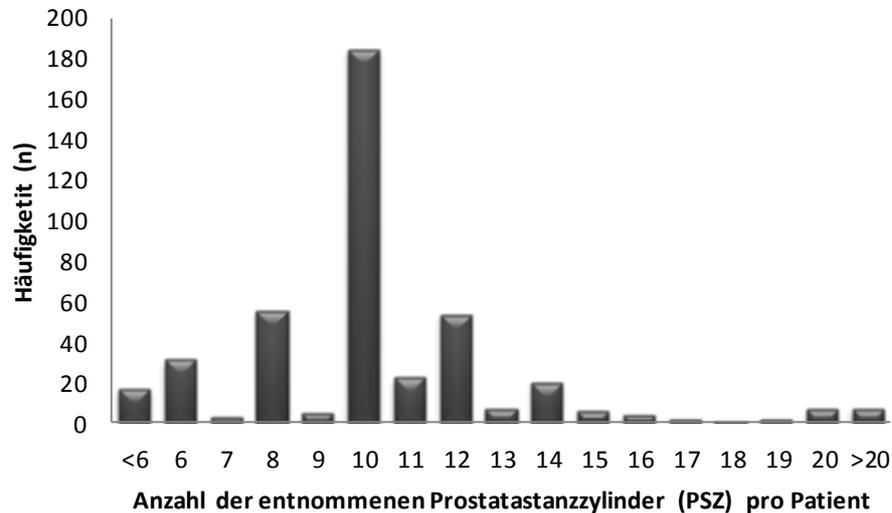


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Anzahl entnommener Prostatastanzzylinder pro Patient

172 PBs wurden im Jahr 2007 entnommen. Dabei wurden in der histopathologischen Untersuchung 19 PBs (11%) mit einem Gleason-Score < 6 befundet. 142 PBs wurden im Jahr 2008 entnommen. Dabei wurden 10 PBs (7%) mit einem Gleason-Score < 6 befundet. 112 PBs wurden im Jahr 2009 entnommen. Dabei wurden nur noch 2 PBs (2%) mit einem Gleason-Score < 6 befundet.

#### 3.4.1 Bedeutung der Anzahl von Biopsien mit Karzinomnachweis

Der Anteil positiver Biopsien pro Patient wurde mit dem pT-Stadium, dem Grading, dem Gleason-Score, der Perineuralscheideninvasion, dem Resektionsstatus des radikalen Prostatektomiepräparates sowie mit dem Gesamt-PSA korreliert. Hierfür wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Spearmans Rho) verwendet. Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen bezüglich pT-Stadium, Grading, Gleason-Score, Resketionsstatus R1 und Gesamt-PSA. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation bezüglich Perineuralscheideninvasion (siehe Tab. 9).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 9: Korrelation des Anteils positiver Prostatastanzzylinder pro Patient mit pT-Stadium, Grading, Gleason-Score, Perineuralscheideninvasion (PNI) und Resektionsstatus des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) und Gesamt-PSA

Spearman's Rho	positive Prostatastanzzylinder
pT-Stadium RPP	Korrelationskoeffizient = 0,279
	p-Wert = 0,000
	n = 424
Grading RPP	Korrelationskoeffizient = 0,271
	p-Wert = 0,000
	n = 423
Gleason-Score RPP	Korrelationskoeffizient = 0,320
	p-Wert = 0,000
	n = 426
PNI des RPP	Korrelationskoeffizient = 0,087
	p-Wert = 0,072
	n = 153
Resektionsstatus RPP	Korrelationskoeffizient = 0,174
	p-Wert = 0,000
	n = 426
Gesamt-PSA	Korrelationskoeffizient = 0,123
	p-Wert = 0,011
	n = 426

fehlende Angaben bei Grading RPP: n=3; bei PNI des RPP: n=273

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

#### 3.4.2 Seitenlokalisierung

Bei 44 Patienten (10% aller Patienten) wurde im Präparat nach radikaler Prostatektomie ein Prostatakarzinom nur in der linken Hälfte der Prostata gefunden. Bei 59 Patienten (14% aller Patienten) wurde ein Prostatakarzinom nur in der rechten Hälfte der Prostata gefunden. Bei 320 Patienten (75% aller Patienten) wurde ein Prostatakarzinom in beiden Hälften der Prostata gefunden.

Die Sensitivität der Prostatabiopsie (PB) zur Detektion eines linksseitigen Tumors im gesamten Patientenkollektiv betrug 75%, die Spezifität 69%, der positive prädiktive Wert 93%, der negative prädiktive Wert 32% und die Accuracy 74% (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Korrelation der links positiven Prostatabiopsien (PB) mit der Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat

		Tumorlokalisierung im radikalen Prostatektomiepräparat links		gesamt
		ja	nein	
PB links positiv	ja	265	19	284
	nein	89	42	131
gesamt		354	61	415

fehlende Angaben: n=11

Die Sensitivität der PB zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors im gesamten Patientenkollektiv betrug 77%, die Spezifität 63%, der positive prädiktive Wert 94%, der negative prädiktive Wert 25% und die Accuracy 75% (siehe Tab. 11).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 11: Korrelation der rechts positiven Prostatabiopsien (PB) mit der Tumorlokalisation im radikalen Prostatektomiepräparat

		Tumorlokalisation im radikalen Prostatektomiepräparat rechts		gesamt
		ja	nein	
PB rechts positiv	ja	283	17	300
	nein	85	29	114
gesamt		368	46	414

fehlende Angaben: n=12

Bei 113 Patienten wurden die PBs intern, also im Klinikum rechts der Isar (MRI) entnommen. Hier betrug die Sensitivität zur Detektion eines linksseitigen Tumors 70%, die Spezifität 81%, der positive prädiktive Wert 94%, der negative prädiktive Wert 41% und die Accuracy 73%.

Die Sensitivität der MRI-intern entnommenen PBs zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors betrug 74%, die Spezifität 45%, der positive prädiktive Wert 93%, der negative prädiktive Wert 16% und die Accuracy 71%.

Bei 313 Patienten wurden die PBs extern entnommen. Hier betrug die Sensitivität zur Detektion eines linksseitigen Tumors 76%, die Spezifität 62%, der positive prädiktive Wert 93%, der negative prädiktive Wert 28% und die Accuracy 74%.

Die Sensitivität der extern entnommenen PBs zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors betrug 78%, die Spezifität 68%, der positive prädiktive Wert 95%, der negative prädiktive Wert 28% und die Accuracy 77%.

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 12: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse bezüglich der Gütekriterien der Prostatabiopsie (PB) bei der Tumordetektion.

	Gütekriterien der PB bei der Detektion eines linksseitigen Tumors			Gütekriterien der PB bei der Detektion eines rechtsseitigen Tumors		
	Gesamt	Intern	Extern	Gesamt	Intern	Extern
Sensitivität	75%	70%	76%	77%	74%	78%
Spezifität	69%	81%	62%	63%	45%	68%
Positiv prädiktiver Wert	93%	94%	93%	94%	93%	95%
Negativ prädiktiver Wert	32%	41%	28%	25%	16%	28%
Accuracy	74%	73%	74%	75%	71%	77%

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

#### 3.4.3 Korrelation des Gleason-Scores von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie

Insgesamt stimmte der Gleason-Score (GS) von Prostatabiopsie (PB) und radikalem Prostatektomiepräparat (RPP) in 40% genau überein (bei 169 von 423 untersuchten Patienten). In 36,2% (bei 153 von 423 Patienten) bestand ein niedrigerer Gleason-Score (Undergrading) in der PB als beim RPP. In 23,9% (bei 101 von 423 Patienten) bestand ein höherer Gleason-Score (Overgrading) in der PB als beim RPP (siehe Abb. 8, Abb. 9 und Tab. 13).

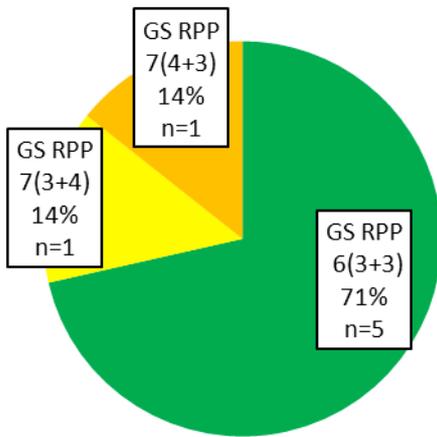
Bei alleiniger Betrachtung der PBs, die im Klinikum rechts der Isar (MRI) durchgeführt wurden, stimmte der GS der PB in 42,9 % mit dem GS des RPP überein (bei 48 von 112 Patienten). In 38,4% (bei 43 von 112 Patienten) bestand ein niedrigerer Gleason-Score (Undergrading) in der PB als beim RPP. In 18,8% (bei 21 von 112 Patienten) bestand ein höherer Gleason-Score (Overgrading) in der PB als beim RPP (siehe Abb. 10, Abb. 11 und Tab. 14).

Bei alleiniger Betrachtung der PBs, die extern durchgeführt wurden, stimmte der GS der PB in 38,6 % mit dem GS des RPP überein (bei 119 von 308 Patienten). In 35,7% (bei 110 von 308 Patienten) bestand ein niedrigerer Gleason-Score (Undergrading) in der PB als beim RPP. In 25,6% (bei 79 von 308 Patienten) bestand ein höherer Gleason-Score (Overgrading) in der PB als beim RPP (siehe Abb. 12, Abb. 13 und Tab. 15).

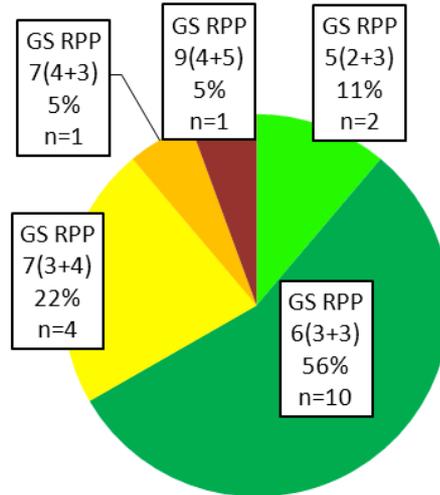
### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

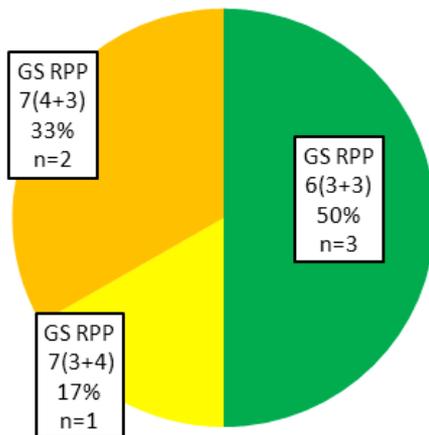
**GS der PB 4(2+2) n=7**



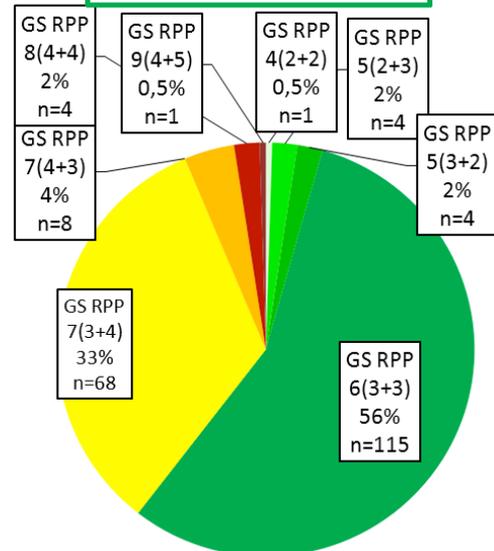
**GS der PB 5(2+3) n=18**



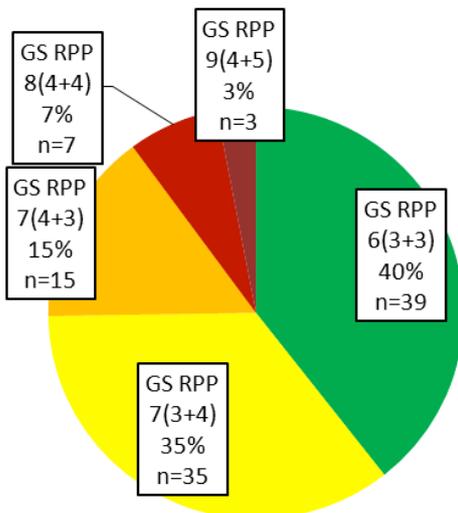
**GS der PB 5(3+2) n=6**



**GS der PB 6(3+3) n=204**



**GS der PB 7(3+4) n=99**



**GS der PB 7(4+3) n=41**

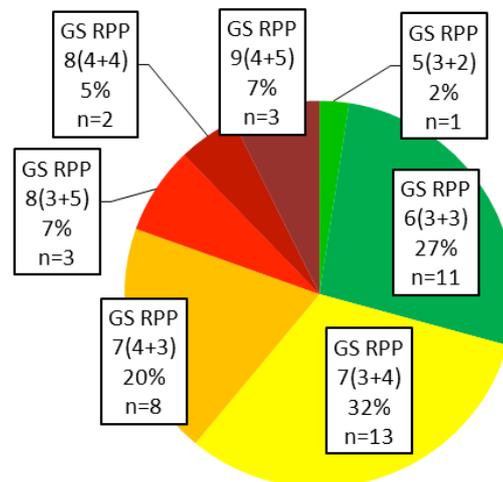


Abb. 8: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 4(2+2) bis 7(4+3) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

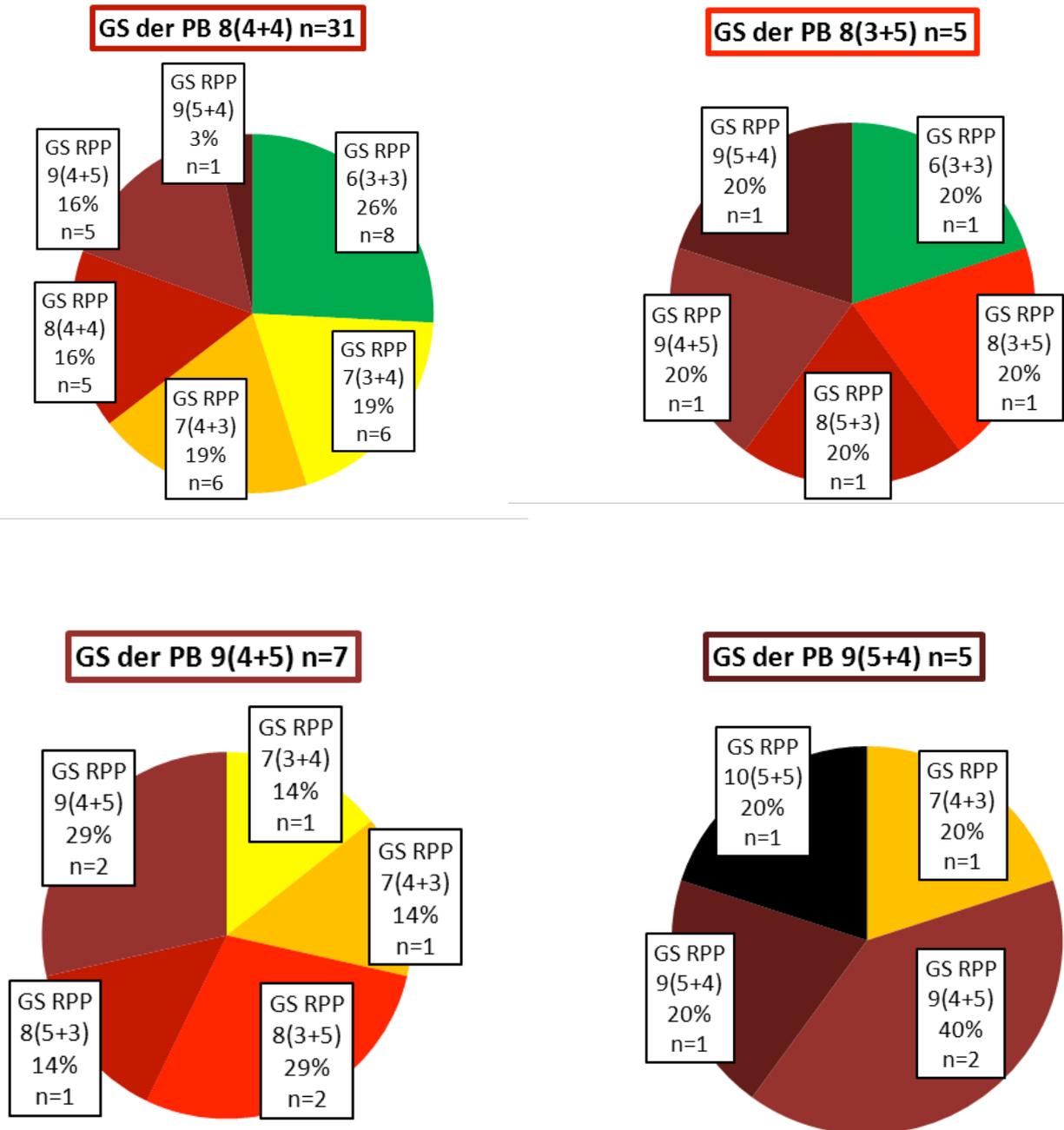


Abb. 9: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 8(4+4) bis 9(5+4) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 13: Darstellung der Ergebnisse der Abbildungen 8 und 9 mit Undergrading und Overgrading der Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsie (PB)

GS der PB	Anzahl (n)	Richtig (%)	Undergrading (%)	Overgrading (%)
4(2+2)	7	0%	100%	0%
5(2+3)	18	11%	89%	0%
5(3+2)	6	0%	100%	0%
6(3+3)	204	56%	39,5%	4,5%
7(3+4)	99	35%	25%	40%
7(4+3)	41	20%	19%	61%
8(4+4)	31	16%	20%	64%
8(3+5)	5	20%	60%	20%
9(4+5)	7	29%	0%	71%
9(5+4)	5	20%	20%	60%

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

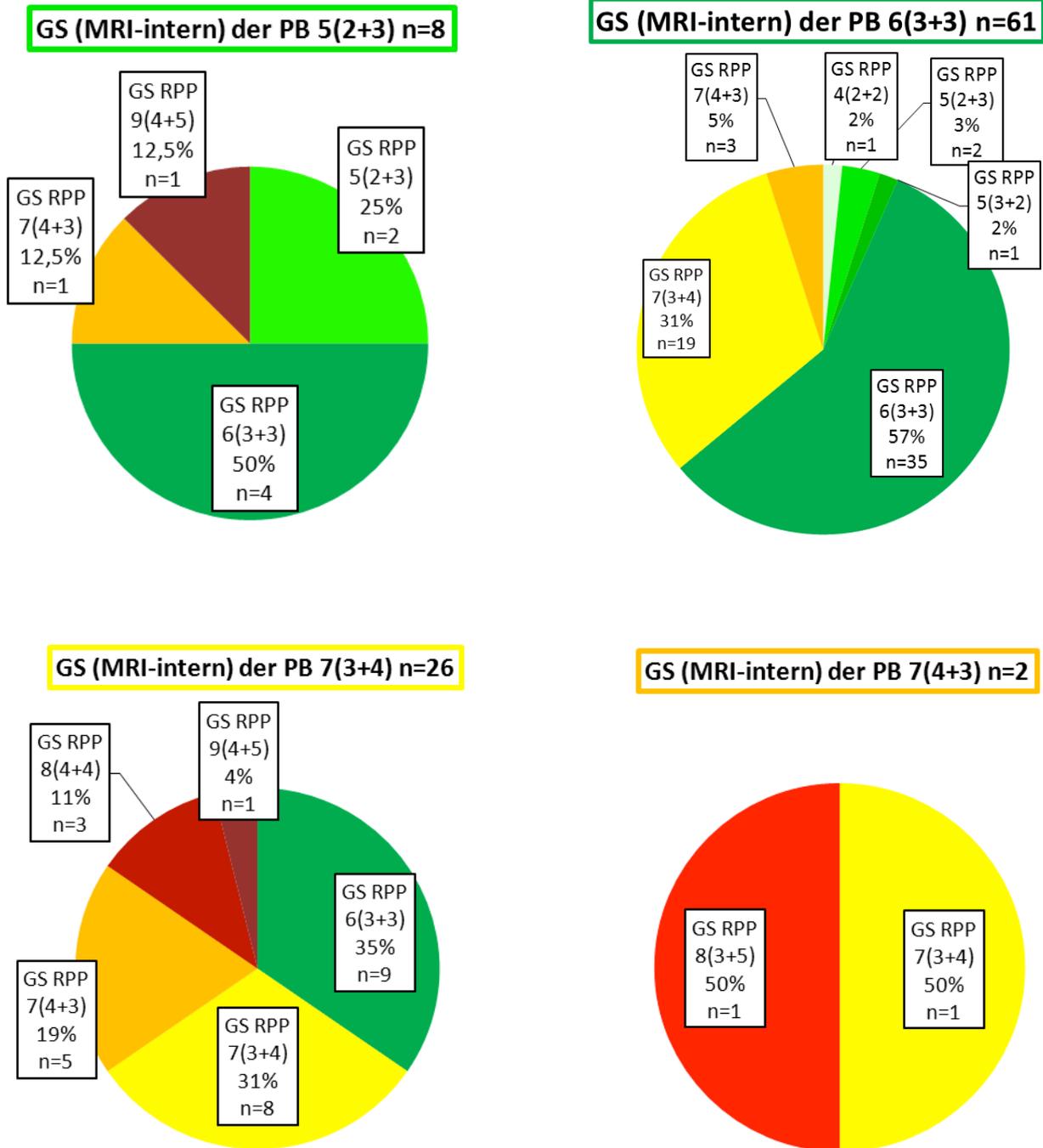
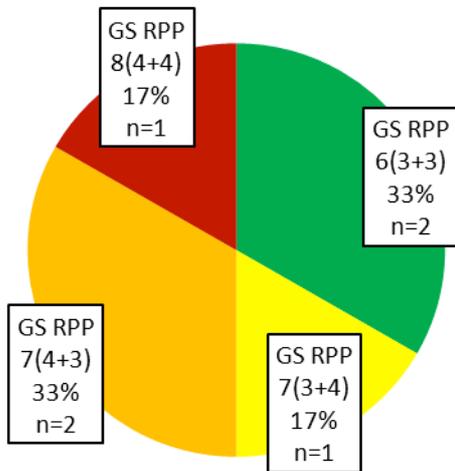


Abb. 10: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 5(2+3) bis 7(4+3) von Patientin, die im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (MRI-intern) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

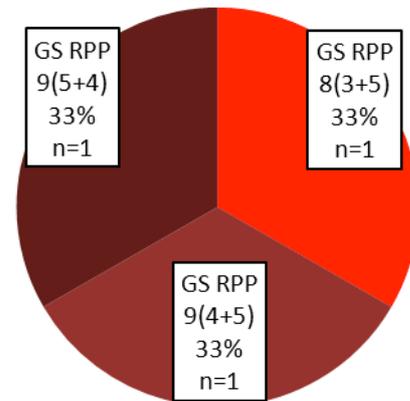
### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

**GS (MRI-intern) der PB 8(4+4) n=6**



**GS (MRI-intern) der PB 8(3+5) n=3**



**GS (MRI-intern) der PB 9(4+5) n=2**

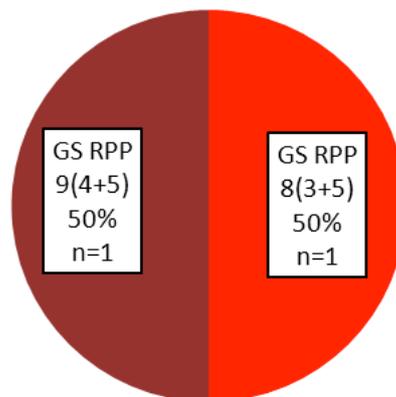


Abb. 11: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 8(4+4) bis 9(4+5) von Patientin, die im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (MRI-intern) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

Die Ergebnisse von 4 Patienten, die im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden, sind in den Abbildungen 10 und 11 nicht dargestellt, da in diesen Fällen die Darstellung als Kreisdiagramm nicht sinnvoll ist. Bei einem dieser Patienten betrug der Gleason-Score (GS) der Prostatabiopsie (PB) 4(2+2), und das radikale Prostatektomiepräparat (RPP) dieses Patienten wurde mit einem GS von 7(3+4) befundet. Bei zwei dieser Patienten betrug der GS der PB 5(3+2) und der GS des RPP jeweils 6(3+3). Bei einem dieser Patienten betrug der GS der PB 9(5+4) und der GS des RPP 7(4+3).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

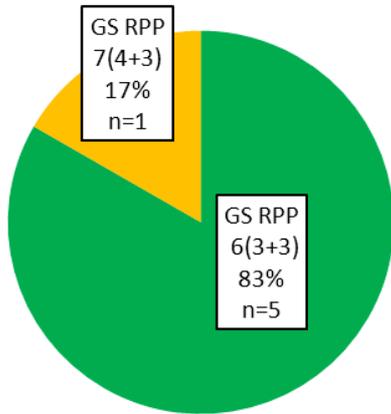
Tab. 14: Darstellung der Ergebnisse der Abbildungen 10 und 11 mit Undergrading und Overgrading der Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB), die im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (MRI-intern)

GS der PB (MRI-intern)	Anzahl (n)	Richtig (%)	Undergrading (%)	Overgrading (%)
4(2+2)	1	0%	100%	0%
5(2+3)	8	25%	75%	0%
5(3+2)	2	0%	100%	0%
6(3+3)	61	57%	36%	7%
7(3+4)	26	31%	34%	35%
7(4+3)	2	0%	50%	50%
8(4+4)	6	17%	0%	83%
8(3+5)	3	33%	66%	0%
9(4+5)	2	50%	0%	50%
9(5+4)	1	0%	0%	100%

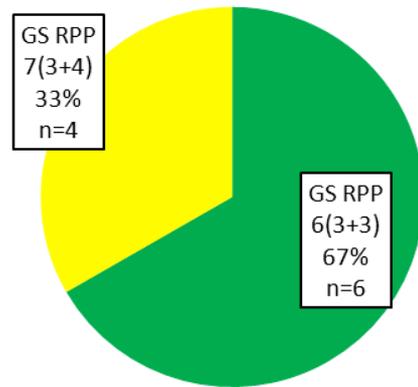
### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

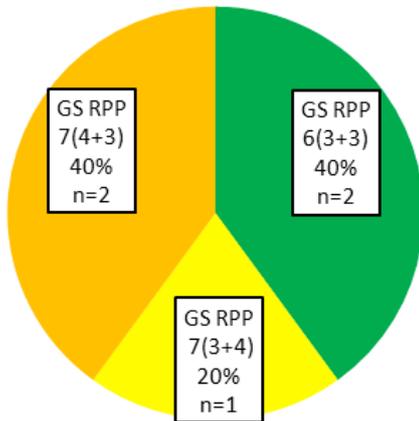
**GS (extern) der PB 4(2+2) n=6**



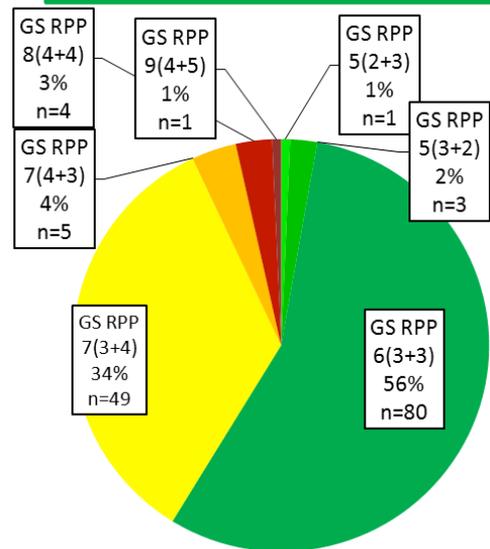
**GS (extern) der PB 5(2+3) n=9**



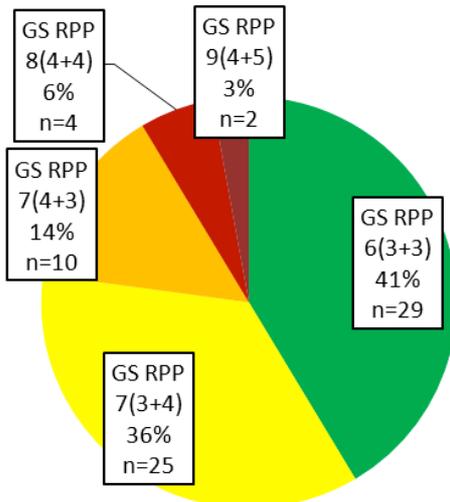
**GS (extern) der PB 5(3+2) n=5**



**GS (extern) der PB 6(3+3) n=143**



**GS (extern) der PB 7(3+4) n=70**



**GS (extern) der PB 7(4+3) n=39**

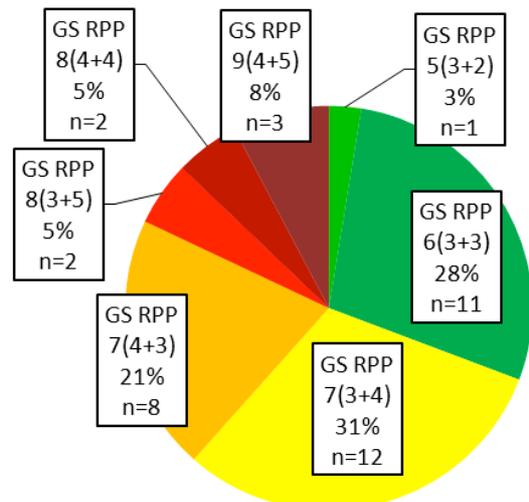
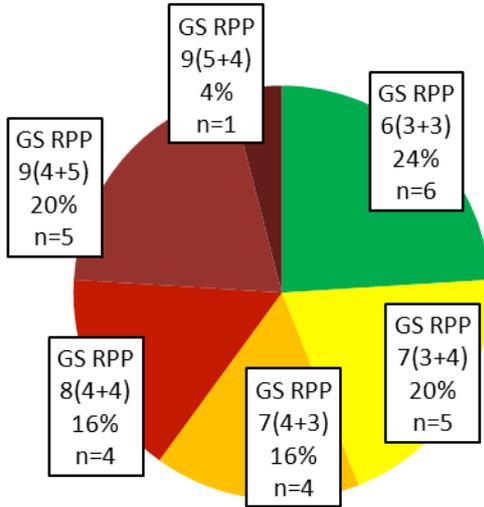


Abb. 12: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 8(4+4) bis 9(4+5) von Patientin, die nicht im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (extern) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

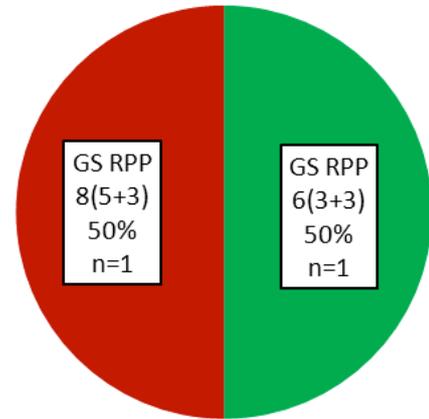
### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

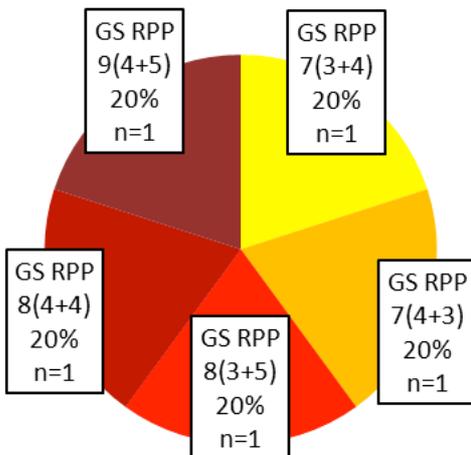
**GS (extern) der PB 8(4+4) n=25**



**GS (extern) der PB 8(3+5) n=2**



**GS (extern) der PB 9(4+5) n=5**



**GS (extern) der PB 9(5+4) n=4**

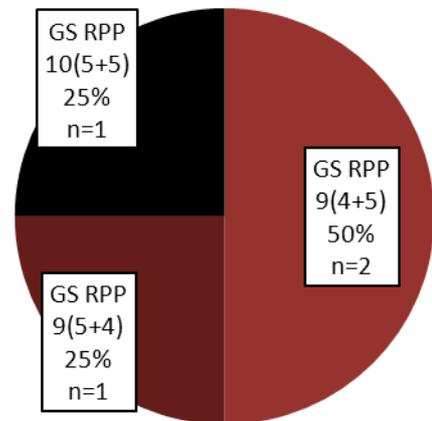


Abb. 13: Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB) von 8(4+4) bis 9(4+5) von Patientin, die nicht im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (extern) und die jeweiligen GS des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 15: Darstellung der Ergebnisse der Abbildungen 12 und 13 mit Undergrading und Overgrading der Gleason-Scores (GS) der Prostatabiopsien (PB), die nicht im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (extern)

GS der PB (extern)	Anzahl (n)	Richtig (%)	Undergrading (%)	Overgrading (%)
4(2+2)	6	0%	100%	0%
5(2+3)	9	0%	100%	0%
5(3+2)	5	0%	100%	0%
6(3+3)	143	56%	41%	3%
7(3+4)	70	36%	23%	41%
7(4+3)	39	21%	18%	61%
8(4+4)	25	16%	24%	60%
8(3+5)	2	0%	50%	50%
9(4+5)	5	20%	0%	80%
9(5+4)	4	25%	25%	50%

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

In der folgenden Tabelle 16 ist die Korrelation des Gleason-Scores der Prostatabiopsie und des radikalen Prostatektomiepräparates mittels Spearmans Rho dargestellt. Hierbei ergaben sich jeweils signifikante Korrelationen.

*Tab. 16: Korrelationskoeffizienten (KK) des Gleason-Scores der Prostatabiopsie (PB) und des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) mit Darstellung des gesamten Patientenkollektivs, der PBs die nur im Klinikum rechts der Isar (MRI) entnommen wurden und der PBs, die extern entnommen wurden*

Spearmans Rho	Gleason-Score RPP
Gleason-Score PB (gesamt)	KK = 0,417
	p-Wert = 0,000
	n = 426
Gleason-Score PB (nur MRI-intern)	KK = 0,504
	p-Wert = 0,000
	n = 113
Gleason-Score PB (nur extern)	KK = 0,445
	p-Wert = 0,000
	n = 313

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

#### 3.4.4 Korrelation des Gradings von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie

Insgesamt stimmte das Grading der Prostatabiopsie (PB) in 64% mit dem Grading des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) überein (bei 223 von 347 Patienten). In 27% (bei 93 von 347 Patienten) bestand ein niedrigeres Grading (Undergrading) in der PB als beim RPP. In 8% (bei 29 von 347 Patienten) bestand ein höheres Grading (Overgrading) in der PB als beim RPP. Dabei fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den PBs, die im Klinikum rechts der Isar (MRI) durchgeführt wurden und extern durchgeführten PBs (siehe Abb. 14 und 15). Bei insgesamt 7 Patienten wurde die PB mit einem Grading G1 befundet. Von diesen 7 Patienten wurden 5 Patienten im MRI untersucht. Bei allen 7 Patienten wurde das RPP mit einem Grading G2 befundet.

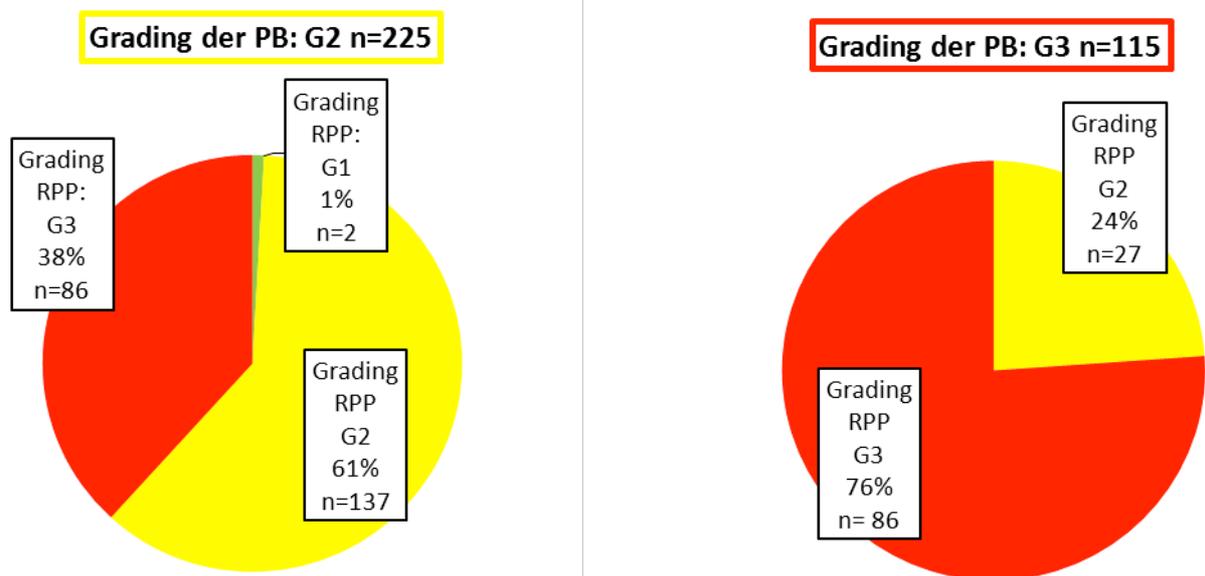
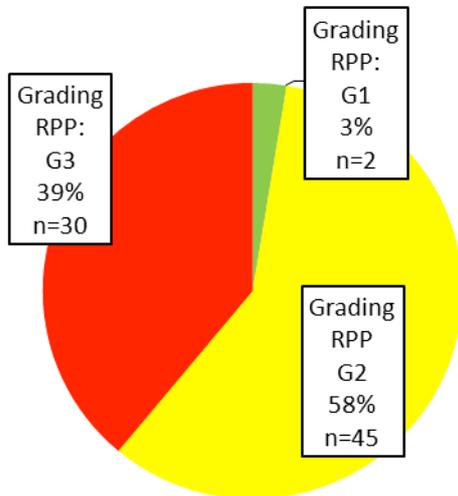


Abb. 14: Grading der Prostatabiopsien (PB) und das jeweilige Grading des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

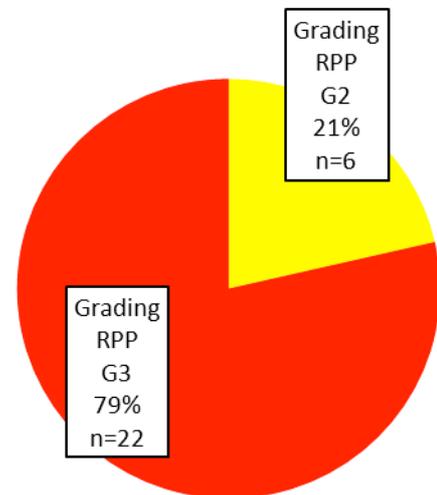
### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

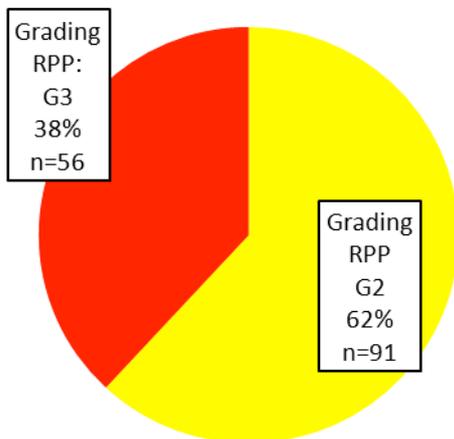
**Grading der PB (MRI-intern): G2 n=77**



**Grading der PB (MRI-intern): G3 n=28**



**Grading der PB (extern): G2 n=147**



**Grading der PB (extern): G3 n=85**

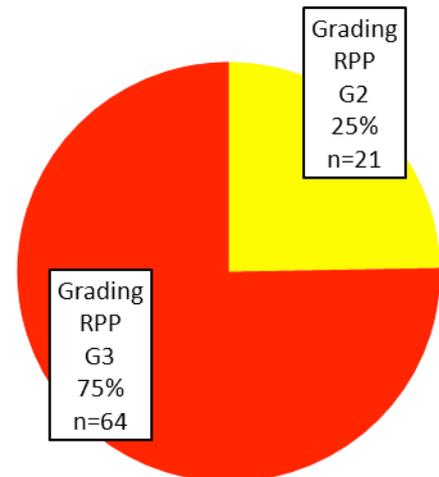


Abb. 15: Grading der Prostatabiopsien (PB) von Patientin, die im Klinikum rechts der Isar untersucht wurden (MRI-intern) und von Patienten, die in anderen Einrichtungen untersucht wurden (extern) und das jeweilige Grading des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) dieser Patienten

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

In der folgenden Tabelle 17 ist die Korrelation des Gradings der Prostatabiopsie und des radikalen Prostatektomiepräparates mittels Spearmans Rho dargestellt. Hierbei ergaben sich jeweils signifikante Korrelationen.

Tab. 17: Korrelationskoeffizienten (KK) des Gradings der Prostatabiopsie (PB) und des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) mit Darstellung des gesamten Patientenkollektivs, der PBs die nur im Klinikum rechts der Isar (MRI) entnommen wurden und der PBs, die extern entnommen wurden

Spearmans Rho	Grading RPP
Grading PB (gesamt)	KK = 0,319
	p-Wert = 0,000
	n = 350
Grading PB (nur MRI-intern)	KK = 0,328
	p-Wert = 0,000
	n = 112
Grading PB (nur extern)	KK = 0,308
	p-Wert = 0,000
	n = 237

fehlende Angaben zu: Grading PB: n=73 / Grading RPP: n=3

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

#### 3.4.5 Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion

Bezüglich der Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion wurde durch den Pathologen meist keine Angabe gemacht. Bei 25 PBs (6% aller PBs) wurde beschrieben, ob eine Perineuralscheideninvasion (PNI) vorlag oder nicht. In etwa 1/3 aller radikalen Prostatektomiepräparate wurde eine PNI gefunden (siehe Tab. 18).

Tab. 18: Absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil von Perineuralscheiden-, Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion bei der histopathologischen Untersuchung der Prostatabiopsie (PB) und des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

	PB			RPP		
	ja	nein	keine Angabe	ja	nein	keine Angabe
Perineuralscheideninvasion	20 (4,7%)	5 (1,2%)	401 (94,1%)	141 (33,1%)	12 (2,8%)	273 (64,1%)
Lymphgefäßinvasion	1 (0,2%)	4 (0,9%)	421 (98,8%)	12 (2,8%)	10 (2,3%)	404 (94,8%)
Blutgefäßinvasion	1 (0,2%)	4 (0,9%)	421 (98,8%)	5 (1,2%)	8 (1,9%)	413 (96,9%)

Um zu überprüfen, ob der Befund einer Perineuralscheideninvasion (PNI) in der Prostatabiopsie (PB) mit dem pT-Stadium, dem Grading und einem Resektionsstatus R1 des radikalen Prostatektomiepräparates zusammenhängt, wurde eine Korrelation mittels Spearmans Rho durchgeführt (siehe Tab. 19).

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarcinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Tab. 19: Korrelation der Perineuralscheideninvasion (PNI) der Prostatabiopsie (PB) mit pT-Stadium, Grading und Resektionsstatus R1 des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

Spearman's Rho	PNI der PB
pT-Stadium RPP	Korrelationskoeffizient = 0,230
	p-Wert = 0,000
	n = 25
Grading RPP	Korrelationskoeffizient = 0,191
	p-Wert = 0,000
	n = 25
Resektionsstatus RPP	Korrelationskoeffizient = 0,145
	p-Wert = 0,003
	n = 25

keine Angaben zur PNI der PB: n=401

### 3.5 Befunde des Präparates nach radikaler Prostatektomie von potentiellen Active-Surveillance-Patienten

Von den insgesamt 426 Patienten hätten 83 Patienten theoretisch anstatt einer Therapie mittels radikaler Resektion der Prostata auch einer Active-Surveillance-Strategie zugeführt werden können. Diese 83 Patienten wurden gemäß den Voraussetzungen für eine Active-Surveillance-Strategie (siehe Kapitel 1.6) nach den aktuellen Leitlinien selektiert. Von diesen 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten wiesen insgesamt 20 Patienten (24%) im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP) einen Gleason-Score  $\geq 7$  auf. Dabei wiesen alle als G3 befundeten RPP einen

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

Gleason-Score  $\geq 7$  auf. Außerdem wiesen dabei alle RPP, bei denen eine Perineuralscheideninvasion gefunden wurde, einen Gleason-Score  $\geq 7$  auf.

Von diesen 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten zeigte sich bei 62 Patienten (75%) im RPP ein pT2c oder schlechter. Es zeigte sich bei 20 dieser 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten (24%) ein Gleason-Score  $\geq 7$  im RPP. Bei 17 dieser 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten (20%) zeigte sich ein Resektionsstatus R1 im RPP (siehe Abbildung 16 und Tabelle 20).

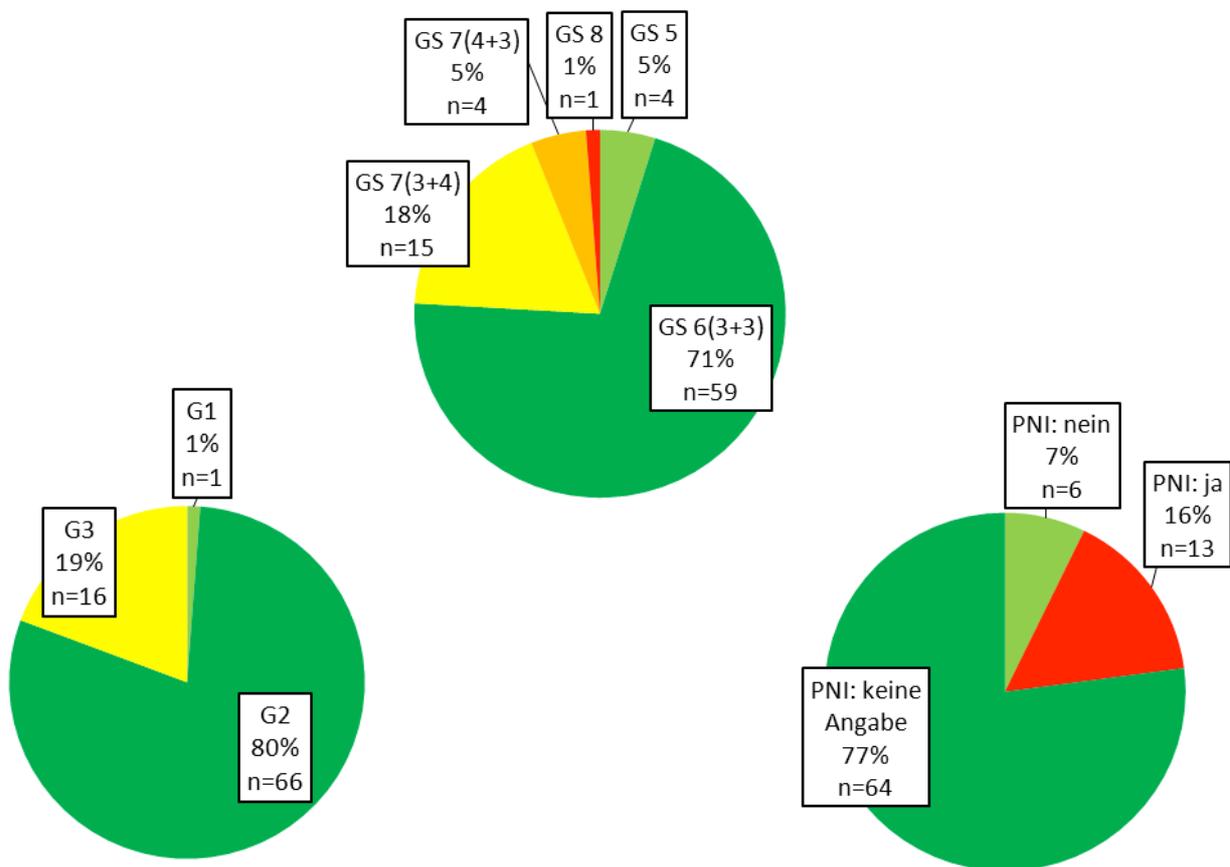


Abb. 16: Gleason-Score (GS), Grading, und Perineuralscheideninvasion (PNI) des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) von 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten.

### 3. Ergebnisse

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Tab. 20: pT-Stadium und Resektionsstatus der 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten mit Aufteilung nach Gleason-Score (GS) des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP)

	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	R0	R1
GS des RPP $\leq$ 6 n=63	n=14 (22%)	n=1 (2%)	n=36 (57%)	n=11 (18%)	n=0 (0%)	n=53 (84%)	n=10 (16%)
GS des RPP $\geq$ 7 n=20	n=3 (15%)	n=2 (10%)	n=10 (50%)	n=2 (10%)	n=3 (15%)	n=13 (65%)	n=7 (35%)

## 4. Diskussion

### 4.1 Die digitale rektale Untersuchung in der Detektion des Prostatakarzinoms

Catalona et al. zeigten in einer prospektiven Studie mit 6630 Patienten, dass bei alleiniger Verwendung der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) als Screening-Methode nur etwa 55% aller Prostatakarzinome entdeckt werden [14]. Die DRU als Screening-Methode zur Detektion eines Prostatakarzinoms besitzt nur eine geringe Sensitivität. In einer Metaanalyse von Hoogendam et al. wurden 14 Studien zur DRU als Screening-Methode zur Detektion eines Prostatakarzinoms ausgewertet. Die durchschnittlichen Werte der DRU bezüglich Sensitivität und Spezifität betragen dabei 59% und 94% [39]. In einer Metaanalyse von Mistry et al. wurden 13 Studien zur DRU und zu PSA als Screening-Methoden zur Detektion eines Prostatakarzinoms ausgewertet. Die durchschnittlichen Werte der DRU bezüglich Sensitivität und Spezifität betragen dabei 53,2% und 83,6% [59].

Auch die Aussagekraft der DRU bezüglich der Lokalisation eines Prostatakarzinoms ist nur begrenzt. In einer Studie von Obek et al. wurde die Lokalisation der unilateral suspekten Tastbefunde bei der DRU von 85 Patienten mit dem pathologischen Befund nach radikaler Prostatektomie verglichen. Dabei wurde in 27% der Fälle ein Tumor nur auf der Seite des suspekten Tastbefundes gefunden. In 69% der Fälle wurde ein bilateraler Tumor gefunden und in 4% der Fälle wurde nur ein Tumor auf der kontralateralen Seite bezüglich des Tastbefundes gefunden [64].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der DRU von 398 Patienten mit den Befunden nach radikaler Prostatektomie bezüglich der Lokalisation des Prostatakarzinoms verglichen (siehe Tab. 2 und 3). Die Sensitivität der DRU zur Detektion eines linksseitigen Tumors betrug 22% und die Spezifität 82%. Die Sensitivität der DRU zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors betrug 28%, die Spezifität 75%. Somit zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit eine nur geringe Sensitivität der DRU mit einer nur begrenzten Aussagekraft bezüglich der Lokalisation eines Prostatakarzinoms. Die Abweichung der Werte für Sensitivität und Spezifität beim Vergleich von linksseitigen und rechtsseitigen Tumoren lassen sich vermutlich teilweise auf die relativ geringe Fallzahl von 398 Patienten zurückführen.

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem untersucht in wie weit suspekter Tastbefund in der DRU mit den histopathologischen Befunden des radikalen Prostatektomiepräparates korrelieren (siehe Tab. 4). Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen der DRU mit Perineuralscheideninvasion ( $p=0,004$ ) und Resektionsstatus R1 ( $p=0,001$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bezüglich pT-Stadium ( $p=0,562$ ), Gleason-Score ( $p=0,800$ ) und Grading ( $p=0,120$ ). Bei einem suspekten Tastbefund in der DRU ist die Wahrscheinlichkeit für eine Perineuralscheideninvasion demnach höher als bei nicht suspektem Tastbefund. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass es bei positivem Tastbefund in der DRU häufiger zu R1-Resektionen kommt. Die Aussagekraft dieser Beobachtung könnte durch eine größere Fallzahl erhöht werden. In der vorliegenden Arbeit waren 80 von 426 Resektionen (19%) R1-Resektionen. Die Fallzahl der Perineuralscheideninvasionen im Präparat nach radikaler Resektion betrug 141 von 426 (33%). Des Weiteren besteht in der vorliegenden Arbeit eventuell ein gewisser Bias des Untersuchers bei der DRU, da bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits bekannt ist, dass ein Prostatakarzinom vorhanden ist. Dies könnte eventuell dazu führen, dass die Untersuchung mit einer bereits feststehenden Erwartungshaltung des Untersuchers durchgeführt wird. Die DRU ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht geeignet, eine verlässliche Aussage bezüglich der lokalen Tumorausbreitung zu machen.

In einer prospektiven Studie von Smith et al. wurde die Aussagekraft der DRU bei 386 Patienten bezüglich der lokalen Tumorausbreitung und des extrakapsulären Tumorstadiums durch Vergleich mit den Befunden nach radikaler Prostatektomie untersucht. In der Studie zeigte sich eine AUC (area under the curve) von 0,72 ( $p=0,64$ ) bezüglich der Korrelation der DRU mit der lokalen Tumorausbreitung und extrakapsulärem Tumorstadium. Damit ist die DRU nicht geeignet um die lokale Tumorausbreitung oder extrakapsuläres Tumorstadium beurteilen zu können [84]. In einer Untersuchung von Philip et al. wurden die Befunde der DRU von 408 Patienten mit dem pT-Stadium des Präparates nach radikaler Prostatektomie der Patienten verglichen. Dabei war die DRU von fast 40% der Patienten, bei denen sich später ein Prostatakarzinom des Stadiums pT2 oder pT3 zeigte, unauffällig. Damit zeigte sich die DRU als ungeeignet bezüglich einer Voraussage des pathologischen Stagings [68]. Die DRU sollte jedoch trotzdem stets im Rahmen der urologischen

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Diagnostik durchgeführt werden, da es sich hierbei um eine Untersuchung handelt, die einfach, schnell und kostengünstig durchzuführen ist und die wenig belastend für den Patienten ist.

#### 4.2 Der transrektale Ultraschall in der Detektion des Prostatakarzinoms

In der prospektiven Studie mit 251 Patienten von Lavoipierre et al. zeigte sich, dass die Testgüteparameter des transrektalen Ultraschalls (TRUS) bezüglich der Detektion eines Prostatakarzinoms limitiert sind. Die Sensitivität des TRUS in der Graustufentechnik betrug in dieser Studie 75%, die Spezifität betrug 40%. In Kombination mit der Dopplersonographie betrug die Sensitivität 60%, die Spezifität 56% [50]. Eine Studie von Halpern et al. zeigte ebenfalls limitierte Testgüteparameter des TRUS. Hier betrug die Sensitivität in der Graustufentechnik bezüglich der Detektion eines Prostatakarzinoms 44%, die Spezifität 74%. Die Sensitivität der Dopplersonographie betrug 27%, die Spezifität 77%.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse des TRUS von 396 Patienten mit den Befunden nach radikaler Prostatektomie bezüglich der Lokalisation des Prostatakarzinoms verglichen (siehe Tab. 5 und 6). Dabei zeigten sich ebenfalls limitierte Testgüteparameter. Die Sensitivität des TRUS zur Detektion eines linksseitigen Tumors betrug 23%, die Spezifität 80%. Die Sensitivität des TRUS zur Detektion eines rechtsseitigen Tumors betrug 25%, die Spezifität 60%. Der TRUS ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht geeignet, um eine gute Vorhersage bezüglich der Lokalisation eines Prostatakarzinoms zu treffen.

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem untersucht, in wieweit suspekta Befunde im TRUS mit den histopathologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie korrelieren (siehe Tab. 7). Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Perineuralscheideninvasion ( $p=0,017$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bezüglich Resektionsstatus R1 ( $p=0,490$ ), pT-Stadium ( $p=0,388$ ), Gleason-Score ( $p=0,206$ ) und Grading ( $p=0,125$ ).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass bei einem suspektem Befund im TRUS die Wahrscheinlichkeit für eine Perineuralscheideninvasion höher ist als bei nicht suspektem TRUS. Der TRUS ist nach den Ergebnissen der

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

vorliegenden Arbeit nicht geeignet, eine verlässliche Aussage bezüglich der lokalen Tumorausbreitung zu machen. Auch in diesem Punkt besteht eventuell ein gewisser Bias des Untersuchers bei der TRUS, da bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits bekannt ist, dass ein Prostatakarzinom vorhanden ist. Dies könnte eventuell dazu führen, dass die Untersuchung mit einer bereits feststehenden Erwartungshaltung des Untersuchers durchgeführt wird.

Eine prospektive Studie von Smith et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Hier wurde die Aussagekraft des TRUS bei 386 Patienten bezüglich der lokalen Tumorausbreitung und des extrakapsulären Tumorwachstums durch Vergleich mit dem Präparat nach radikaler Prostatektomie untersucht. In der Studie zeigte sich eine AUC (area under the curve) von 0,69 ( $p=0,64$ ) bezüglich der Korrelation des TRUS mit der lokalen Tumorausbreitung und extrakapsulärem Tumorwachstum. Damit ist der TRUS nicht hinreichend geeignet, um die lokale Tumorausbreitung oder extrakapsuläres Tumorwachstum beurteilen zu können [84].

#### 4.3 Das prostataspezifische Antigen in der Detektion des Prostatakarzinoms

In der vorliegenden Arbeit korrelierte der präoperative PSA-Wert signifikant mit dem pT-Stadium ( $p=0,008$ ), dem Grading ( $p<0,001$ ) und dem Gleason-Score ( $p<0,001$ ) des Präparates nach radikaler Prostatektomie. In Bezug auf einen Resektionsstatus R1 des RPP korrelierte der präoperative PSA-Wert ebenfalls ( $p=0,053$ ). Hier wurde jedoch ein Signifikanzniveau mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit knapp verfehlt. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass ein hoher präoperativer PSA-Wert einhergeht mit einem höheren histopathologischen Staging und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein extrakapsuläres Tumorwachstum (pT3a und pT3b).

In einer Arbeit von Kryvenko et al. mit 388 Patienten korrelierte der präoperative PSA-Wert ebenfalls signifikant mit dem histopathologischen Staging und extrakapsulärem Tumorwachstum des Präparates nach radikaler Prostatektomie ( $p<0,0001$ ) [49].

In einer Studie aus dem Jahr 2012 von Epstein et al. mit Daten von 7643 Patienten korrelierte der präoperative PSA-Wert ebenfalls signifikant mit der Höhe des Gleason-Scores des Präparates nach radikaler Prostatektomie ( $p<0,0001$ ) [26].

## 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Eine prospektive Studie mit 166 Patienten von Singh et al. postuliert einen linearen Zusammenhang zwischen präoperativem PSA-Wert und der Wahrscheinlichkeit für extrakapsuläres Tumorwachstum im Präparat nach radikaler Prostatektomie ( $p=0,03$ ). Der PSA-Wert ist damit ein wichtiger Baustein für die Diagnose und Therapieplanung des Prostatakarzinoms [83].

### 4.4 Die Prostatabiopsie in der Detektion des Prostatakarzinoms

Im Jahr 2005 wurde im Rahmen der Consensus Conference on Gleason Grading das Problem des Understaging erörtert. Es wurde beschlossen, dass die Gleason-Scores 1 und 2 bei Prostatabiopsien kaum noch vergeben werden sollten [25]. Dies führte zu einem Wechsel in der Bewertung des Gleason-Scores der Prostatabiopsie [82]. Auch in der vorliegenden Arbeit ist dieser Wechsel, bzw. dieser Shift, zu beobachten. 2007 wurden noch 11% der Prostatabiopsien mit einem Gleason-Score  $< 6$  bewertet, 2008 wurden nur noch 7% der Prostatabiopsien mit einem Gleason-Score  $< 6$  bewertet und 2009 wurden nur noch 2% der Prostatabiopsien mit einem Gleason-Score  $< 6$  bewertet.

#### 4.4.1 Bedeutung der Anzahl von Biopsien mit Karzinomnachweis

In der vorliegenden Arbeit wurden bei den meisten Patienten (75%) jeweils 8-12 Prostatastanzzylinder entnommen. In 26% der Fälle wurde dabei nur in einem der Prostatastanzzylinder ein Prostatakarzinom gefunden. Waren jedoch mehrere Prostatastanzzylinder positiv, im Sinne eines Nachweises eines Prostatakarzinoms, so korrelierte dies signifikant mit dem pT-Stadium ( $p<0,001$ ), dem Grading ( $p<0,001$ ), dem Gleason-Score ( $p<0,001$ ) und einem Resektionsstatus R1 ( $p<0,001$ ) des Präparates nach radikaler Prostatektomie. Die Anzahl positiver Prostatastanzzylinder korrelierte außerdem signifikant mit dem Gesamt-PSA-Wert ( $p=0,011$ ). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine höherer Anzahl positiver Prostatastanzzylinder einhergeht mit einem höheren histopathologischen Staging, höherer Wahrscheinlichkeit eines extrakapsulären Tumorwachstums und eines größeren Risikos für einen Resektionsstatus R1 nach radikaler Prostatektomie. Ein hohes histopathologisches Staging und ein Resektionsstatus R1 sind Risikofaktoren für ein

## 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Rezidiv eines Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie [55, 76]. Es ergab sich keine signifikante Korrelation mit einer Perineuralscheideninvasion (PNI) des Präparates nach radikaler Prostatektomie ( $p=0,072$ ). Jedoch wurden in der vorliegenden Arbeit bei 273 Präparaten nach radikaler Prostatektomie (64,1%) durch den Pathologen keine Angaben zur PNI gemacht.

Eine Studie von Kryvenko et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Hier wurden die Prostatabiopsien von 388 Patienten mit den histopathologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie verglichen. Auch hier korrelierte die Anzahl positiver Prostatastanzzylinder deutlich mit extrakapsulärem Tumorwachstum ( $p=0,0021$ ) und einem Resektionsstatus R1 ( $p=0,0073$ ). Extrakapsuläres Tumorwachstum ist in der Arbeit von Kryvenko et al. gleichbedeutend mit einem pT-Stadium pT3a oder pT3b [49].

In einer Studie aus dem Jahr 2012 von Epstein et al. mit Daten von 7643 Patienten korrelierte die Anzahl der positiven Prostatastanzzylinder ebenfalls deutlich mit der Höhe des Gleason-Scores des Präparates nach radikaler Prostatektomie ( $p<0,0001$ ) [26].

### 4.4.2 Seitenlokalisierung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Prostatabiopsie (PB) eine Möglichkeit darstellt, die genaue Lokalisation eines Prostatakarzinoms vorherzusagen. Dies ist z.B. von Relevanz für eine operative Therapie, insbesondere wenn eine fokale Therapie zur Begrenzung der Morbidität zum Einsatz kommen soll [80]. Es wurden die Gütekriterien für die Vorhersage der Lokalisation (links oder rechts) eines Prostatakarzinoms durch PB bestimmt. Die Ergebnisse wurden dann noch unterteilt in PBs, die am Klinikum rechts der Isar erfolgten und PBs, die extern durchgeführt wurden. Es zeigte sich dabei insgesamt jeweils ein hoher positiv prädiktiver Wert von 93% für links und 94% für rechts. Es zeigte sich jedoch ein geringer negativ prädiktiver Wert von 32% für links und 25% für rechts. Die Ergebnisse von PBs, die am Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurden, waren dabei insgesamt mit den Ergebnissen der extern durchgeführten PBs vergleichbar. Nur zeigte sich bezüglich der Spezifität der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten PBs ein deutlicher Unterschied von links 81% zu rechts 45% im

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Vergleich zu den extern durchgeführten PBs mit einer Spezifität von links 62% und rechts 68%. Dies ist vermutlich zum Teil auf die geringere Fallzahl der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten PBs mit n=111 im Vergleich zu den extern durchgeführten PBs mit n=304 zurückzuführen.

Die PB scheint laut den vorliegenden Ergebnissen nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage zu sein, eine Vorhersage bezüglich der genauen Lokalisation eines Prostatakarzinoms zu liefern.

Im Jahr 2008 wurde in der Zeitschrift Cancer eine Studie an 281 Männern veröffentlicht, in der ebenfalls die Gütekriterien bezüglich der Vorhersage der Lokalisation eines Prostatakarzinoms mittels PB bestimmt wurden [80]. In der Studie wurden jeweils mindestens 12 Prostatastanzzylinder pro Patient entnommen. Die Ergebnisse waren dabei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich. Es zeigte sich ebenfalls jeweils ein hoher positiv prädiktiver Wert von 96,7% für links und 97,3% für rechts. Außerdem ergab sich ebenfalls ein nur geringer negativ prädiktiver Wert von 31,3% für links und 24,7% für rechts. Die Studie kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die PB kein geeignetes Verfahren ist, um die Lokalisation eines Prostatakarzinoms verlässlich vorherzusagen.

#### 4.4.3 Korrelation des Gleason-Scores von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie

In der vorliegenden Arbeit stimmte der Gleason-Score von Prostatabiopsie (PB) und radikalem Prostatektomiepräparat (RPP) in 40% genau überein (169 von 423 Patienten). In 36,2% (153 von 423 Patienten) bestand ein niedrigerer Gleason-Score (Undergrading) in der PB als beim RPP. Das bedeutet, dass in diesen Fällen das Prostatakarzinom als zu gutartig eingeschätzt wurde. Betrachtet man in der vorliegenden Studie isoliert die Gruppe der Gleason-Scores 5-6 bei PB, so kam es hier sogar in 45,2% (bei 103 von 228 Patienten) zu einem Undergrading. In der Gruppe des Gleason-Scores 7(3+4) bei PB stimmte der Gleason-Score des RPP in 35% überein (35 von 99 Patienten). In dieser Gruppe kam es in 25% zu einem Undergrading (25 von 99 Patienten) und in 40% (bei 39 von 99 Patienten) zu einem Overgrading, also zu einem höheren Gleason-Score bei PB als im RPP. In der Gruppe des Gleason-Scores 7(4+3) bei PB zeigte sich in 32% (13 von 41 Patienten)

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

ein Gleason-Score 7(3+4) im RPP. In dieser Gruppe stimmte der Gleason-Score des RPP in 20% (8 von 41 Patienten) überein. In der Gruppe des Gleason-Scores 8 bei PB ergab sich eine beinahe gleichmäßige Verteilung zwischen Gleason-Score 6, 7(3+4), 7(4+3), 8 und 9 im RPP (jeweils 17-25%, n=36). In der Gruppe des Gleason-Scores 9 bei PB ergab sich in 42% der Fälle ebenfalls ein Gleason-Score von 9 im RPP (5 von 12 Patienten).

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen nochmals die Problematik des Down- und Upgradings des Gleason-Scores im Präparat nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zum histopathologischen Befund der Prostatabiopsie. Insbesondere die Problematik des Unterschätzens der Bösartigkeit eines Prostatakarzinoms wird auch in einer Studie aus dem Jahr 2012 von Epstein et al. aufgegriffen [26]. Diese kommt dabei zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit. Die Studie ist die bisher größte Untersuchung zum Vergleich der Befunde von Prostatabiopsie (PB) und radikalem Prostatektomiepräparat (RPP). In der Studie wurden 7643 PBs und die korrespondierenden Präparate nach radikaler Prostatektomie untersucht. In der Gruppe der Gleason-Scores 5-6 bei PB kam es dabei in 36,3% zu einem Undergrading. In der Gruppe des Gleason-Scores 7(3+4) bei PB stimmte der Gleason-Score des RPP in 49,7% überein. In dieser Gruppe kam es in 25,9% zu einem Undergrading und in 24,4% zu einem Overgrading. In der Gruppe des Gleason-Scores 7(4+3) bei PB zeigte sich in 28,0% ein Gleason-Score 7(3+4) im RPP. In dieser Gruppe stimmte der Gleason-Score des RPP in 28,3% überein. In der Gruppe des Gleason-Scores 8 bei PB ergab sich eine beinahe gleichmäßige Verteilung zwischen Gleason-Score 7(4+3), 8 und 9-10 im RPP (jeweils 18-21,5%). In dieser Gruppe ergab sich in 12,3% ein Gleason-Score von 7(3+4) und in 2,2% ein Gleason-Score von 6 im RPP. In der Gruppe der Gleason-Scores 9-10 bei PB ergab sich in 58% der Fälle ein übereinstimmender Gleason-Score von 9-10 im RPP. In der Schlussfolgerung der Studie weisen Epstein et al. darauf hin, dass in der Zukunft zusätzliche Werkzeuge gefunden werden müssen, um ein Undergrading oder Overgrading vorhersagen zu können [26].

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem untersucht, ob sich Unterschiede zwischen den Ergebnissen der PBs, die im Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurden, im Vergleich zu den extern durchgeführten PBs, zeigen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Ergebnisse von PBs, die am Klinikum rechts der Isar

## 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

durchgeführt wurden und PBs, die extern durchgeführt wurden, weitestgehend übereinstimmen. Es ist daher davon auszugehen, dass die PBs bezüglich des Gleason-Scores, unabhängig davon ob sie am Klinikum rechts der Isar oder extern durchgeführt wurden, qualitativ vergleichbare Ergebnisse liefern.

### 4.4.4 Korrelation des Gradings von Prostatabiopsie und Präparat nach radikaler Prostatektomie

In der vorliegenden Arbeit stimmte das Grading der Prostatabiopsie (PB) insgesamt nur in 64% mit dem Grading des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP) überein (bei 223 von 347 Patienten).

Bei den 7 PBs, die mit G1 befundet wurden zeigte sich in allen 7 Fällen ein Grading G2 im RPP. Bei den PBs, die mit G2 befundet wurden, stimmte das Grading in 61% (bei 137 von 225 Patienten) überein. In 38% der PBs, die mit G2 befundet wurden (bei 86 von 225 Patienten), bestand ein niedrigeres Grading in der PB als beim RPP. Bei den PBs, die mit G3 befundet wurden, stimmte das Grading in 76% (bei 86 von 115 Patienten) überein. In 24% der PBs, die mit G3 befundet wurden (bei 27 von 115 Patienten), bestand ein höheres Grading in der PB als beim RPP.

Die Ergebnisse von PBs, die am MRI durchgeführt wurden und PBs, die extern durchgeführt wurden, stimmten dabei weitestgehend überein. Es ist daher davon auszugehen, dass die PBs bezüglich des Gradings, unabhängig davon ob sie am MRI oder extern durchgeführt wurden, qualitativ vergleichbare Ergebnisse liefern.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen außerdem auf die Problematik des falschen Einschätzens der Malignität eines Prostatakarzinoms zum Zeitpunkt der PB hin. Insgesamt wurde in 27% aller Fälle (bei 93 von 347 Patienten) zum Zeitpunkt der Untersuchung mittels PB das vorliegende Prostatakarzinom bezüglich des Gradings im Vergleich zu den Resultaten des RPP als zu gutartig eingeschätzt (Undergrading). Diese Problematik wird im Hinblick auf die Korrelation des Gleason-Scores von PB und RPP verdeutlicht.

In einer Studie von May et al. aus dem Jahr 2010 wurde die Übereinstimmung des Gradings der PB und des RPP von 856 Patienten untersucht. Hier zeigte sich ein Kappa-Wert von 0,404 bezüglich des Gradings. Dies entspricht einer nur mäßigen Übereinstimmung [58]. Die Ergebnisse ähneln den Daten der hier vorliegenden

## 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Arbeit, bei der sich insgesamt ebenfalls nur eine mäßige Übereinstimmung von 64% des Gratings von PB und RPP zeigte.

Die Korrelation des Gratings von PB und RPP wurde in der vorliegenden Arbeit auch mit Spearmans Korrelationskoeffizienten untersucht. Hier zeigten sich jeweils signifikante Korrelationen mit  $p < 0,001$ . Außerdem wurde die Korrelation des Gleason-Scores von PB und RPP untersucht. Auch hier zeigten sich jeweils signifikante Korrelationen mit  $p < 0,001$ . Insgesamt zeigten sich bei den Untersuchungen jeweils ähnliche Korrelationskoeffizienten für PBs, die am MRI durchgeführt wurden und für PBs, die extern durchgeführt wurden. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass höhere Werte bezüglich Grading und Gleason-Score der PB einhergehen mit höheren Werten von Grading und Gleason-Score des RPP und dass niedrige Werte bezüglich Grading und Gleason-Score der PB einhergehen mit niedrigen Werten von Grading und Gleason-Score des RPP.

In einer Studie von Helpap et al. aus dem Jahr 2012 wurde die Übereinstimmung von Grading und Gleason-Score der PB und des RPP von 968 Patienten untersucht. Dabei zeigte sich, dass, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, Grading und Gleason-Score der PB und des RPP miteinander korrelieren. Helpap et al. kamen dabei außerdem zu dem Schluss, dass durch die Verwendung des modifizierten Gratings nach Helpap im Sinne einer feineren Abstufung des Gratings (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b) eine bessere Identifikation von low-grade Prostatakarzinomen ( $GS \leq 6$ ) gelingt [36].

### 4.4.5 Perineuralscheideninvasion, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 20 Patienten (4,7%) eine Perineuralscheideninvasion (PNI) in der Prostatabiopsie (PB) entdeckt. Bei 401 Patienten (94,1%) machte der Pathologe keine Angaben zu einer PNI in der PB. Eine PNI in der PB korrelierte signifikant mit dem pT-Stadium ( $p < 0,001$ ), dem Grading ( $p < 0,001$ ) und einem Resektionsstatus R1 ( $p < 0,001$ ) des Präparates nach radikaler Prostatektomie. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine PNI in der PB einhergeht mit einem höheren histopathologischen Staging, höherer

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Wahrscheinlichkeit eines extrakapsulären Tumorwachstums und eines größeren Risikos für einen Resektionsstatus R1 des Präparates nach radikaler Prostatektomie. Trotz der relativ geringen Fallzahl von Patienten mit PNI in der PB (n=20), zeigt sich die PNI in der vorliegenden Arbeit als wichtiger Hinweis für ein bereits fortgeschrittenes Stadium des Prostatakarzinoms.

Bezüglich der Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion der PB machte der Pathologe nur in 1% (5 von 426 Patienten) der Fälle Angaben, daher kann in der vorliegenden Arbeit keine eindeutige Aussage bezüglich einer möglichen Korrelation mit den histopathologischen Ergebnissen des Präparates nach radikaler Prostatektomie getroffen werden.

Eine Studie von Kryvenko et al. mit 388 Patienten kommt bezüglich der PNI in der PB zu ähnlichen Ergebnissen. Eine PNI in der PB korrelierte in der Studie von Kryvenko et al. signifikant mit extrakapsulärem Tumorwachstum ( $p < 0.0002$ ) und einem Resektionsstatus R1 ( $p = 0,0014$ ) des Präparates nach radikaler Prostatektomie [49].

#### 4.5 Befunde des Präparates nach radikaler Prostatektomie von potentiellen Active-Surveillance-Patienten

Insgesamt zeigte sich bei 24% (20 von 83 Patienten) aller potentiellen Active-Surveillance-Patienten im radikalen Prostatektomiepräparat (RPP) ein Gleason-Score  $\geq 7$  (siehe Abb. 16). Bei diesen 24% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten bestand also ein Undergrading zum Zeitpunkt der Prostatabiopsie (PB). Damit wurde das vorliegende Prostatakarzinom bei diesen 24% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten zu gutartig eingeschätzt. Nach den Befunden des RPP wären diese 24% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten also nicht für eine Active-Surveillance-Strategie geeignet gewesen.

Bei den potentiellen Active-Surveillance-Patienten wurde außerdem das pT-Stadium und der Resektionsstatus des RPP untersucht (siehe Tab. 20). Bei den 20 potentiellen Active-Surveillance-Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  des RPP, zeigte sich in 25% (5 von 20 Patienten) ein extrakapsuläres Tumorwachstum (pT3a und pT3b). Bei 35% (7 von 20 Patienten) der potentiellen Active-Surveillance-

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  des RPP, zeigte sich ein Resektionsstatus R1 des RPP. Bei den 63 potentiellen Active-Surveillance-Patienten mit einem Gleason-Score  $\leq 6$  des RPP, zeigte sich in 18% (11 von 63 Patienten) ein extrakapsuläres Tumorwachstum (bei allen 11 Patienten pT3a). Bei 16% (10 von 63 Patienten) der potentiellen Active-Surveillance-Patienten mit einem Gleason-Score  $\leq 6$  des RPP, zeigte sich ein Resektionsstatus R1 des RPP.

In einer 2012 im Journal of the National Comprehensive Cancer Network veröffentlichten Review wurden alle bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich der Active-Surveillance-Strategie analysiert. Bei den in dieser Review aufgeführten Studien bezieht sich jedoch nur eine Studie von Bill-Axelsson et al. auf den direkten Vergleich zwischen radikaler Resektion der Prostata und Watchful Waiting bezüglich der Überlebensraten [7]. Die Autoren der Review argumentieren, dass aufgrund der Unklarheit der Definitionen in Bezug auf Watchful Waiting und Active Surveillance, die Ergebnisse dieser Studie für die Bewertung der Active-Surveillance-Strategie trotzdem von Relevanz sind. Die Autoren des Reviews postulieren, dass es bei etwa 30% aller Patienten innerhalb einer kurzen Nachbeobachtungsphase von bis zu 24 Monaten im Rahmen der Active-Surveillance-Strategie zu einem Upgrading des Prostatakarzinoms im Sinne einer GS  $\geq 7$  kommt [74]. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den 24% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten in der vorliegenden Arbeit, bei denen im RPP eine GS  $\geq 7$  gefunden wurde.

In der aktuellen Literatur wird das Thema Active-Surveillance-Strategie und die Vor- und Nachteile gegenüber frühzeitiger Therapie, z.B. mittels radikaler Resektion der Prostata, kontrovers diskutiert. In den aktuellen Reviews zu diesem Thema wird wiederholt bemängelt, dass Voraussetzungen für eine Active-Surveillance-Strategie in den zu diesem Thema existierenden Studien nicht einheitlich angewendet werden und dass eine uneinheitliche Verwendung des Begriffs Active-Surveillance besteht [41, 74]. Ein weiterer Kritikpunkt, der in den aktuellen Reviews angesprochen wird ist, dass es nur sehr wenige Studien mit Langzeitergebnissen zu diesem Thema gibt und dass die wenigen Studien mit Langzeitergebnissen jeweils nur eine relativ geringe Anzahl an untersuchten Patienten enthalten [41, 74]. Insgesamt wird die Active-Surveillance-Strategie derzeit dahingehend bewertet, dass sich ein Aufschub des Zeitpunktes einer definitiven Therapie, z.B. mittels radikaler Resektion der Prostata,

#### 4. Diskussion

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

um mehrere Monate oder Jahre nicht negativ auf das Behandlungsergebnis auszuwirken scheint [90]. Die Active-Surveillance-Strategie wird zusammen mit den weiteren möglichen Therapieverfahren radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie, aktuell in einer großen prospektiven, randomisierten Studie, der sogenannten PREFERE-Studie, untersucht. Dabei werden die Vor- und Nachteile und die Effektivität der verschiedenen Therapieverfahren miteinander verglichen [95].

Auch bei der Anwendung der Active-Surveillance-Strategie zeigt sich, dass es essentiell wichtig ist, die endgültige Histologie eines Prostatakarzinoms so exakt wie möglich vorhersagen zu können. Die Prostatabiopsie ist dabei derzeit weiterhin der wichtigste Baustein [26]. In Zukunft können eventuell weitere Werkzeuge zur Vorhersage der Histologie eines Prostatakarzinoms, wie die Marker PCA3 und TMPRESS2-ERG-Fusionsprodukt und eine weiter verbesserte Bildgebung, z.B. der PET-Diagnostik mit PSMA-Liganden, routinemäßig zur Anwendung kommen, um die Vorhersage der Histologie weiter zu optimieren [1, 20, 32, 56, 57, 77, 91].

## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die Prostatabiopsie (PB). Eine genaue Vorhersage der Malignität, Ausbreitung und Lokalisation eines Prostatakarzinoms sind essentiell für die Auswahl des Therapieverfahrens (Operation, Strahlentherapie oder Active-Surveillance-Strategie). Ziel der Arbeit ist es zu analysieren, wie verlässlich digitale rektale Untersuchung (DRU), transrektaler Ultraschall (TRUS), prostataspezifisches Antigen (PSA) und PB die Malignität, Ausbreitung und Lokalisation eines Prostatakarzinoms im endgültigen Präparat nach radikaler Prostatektomie vorhersagen können. Außerdem wurde überprüft, ob sich qualitative Unterschiede zeigen, je nachdem, ob die PB im Klinikum rechts der Isar oder extern von niedergelassenen Urologen bzw. an anderen Kliniken durchgeführt wurden.

Es wurden die Daten von 620 Prostatakarzinompatienten erfasst, bei denen zwischen 2007 und 2009 im Klinikum rechts der Isar eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Dabei ergaben sich bei 426 Patienten vollständige Datensätze, die für die Auswertung verwendet wurden.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass weder die DRU noch der TRUS ein geeignetes diagnostisches Mittel sind, um genaue Vorhersagen bezüglich Malignität, Ausbreitung und Lokalisation eines Prostatakarzinoms machen zu können. Der präoperative PSA-Wert hingegen korrelierte signifikant mit dem pT-Stadium ( $p=0,008$ ), Grading ( $p<0,001$ ) und Gleason-Score ( $p<0,001$ ) des radikalen Prostatektomiepräparates (RPP). Somit kann die Höhe des PSA-Wertes Hinweise auf eine erhöhte Malignität und ein erhöhtes Risiko für extrakapsuläres Tumorwachstum geben. Bei der Analyse der PB korrelierte die Anzahl positiver Prostatastanzyylinder signifikant mit dem pT-Stadium, Grading, Gleason-Score und Resektionsstatus des RPP (jeweils  $p<0,001$ ). Der Befund einer Perineuralscheideninvasion in der PB korrelierte signifikant mit dem pT-Stadium, Grading und Resektionsstatus des RPP (jeweils  $p<0,001$ ). Laut den Ergebnissen sind eine erhöhte Anzahl an positiven Prostatastanzyclindern und der Nachweis einer Perineuralscheideninvasion in der PB also wichtige Hinweise auf eine erhöhte Malignität und ein mögliches extrakapsuläres Tumorwachstum. Die Aussagekraft

## 5. Zusammenfassung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

bezüglich Perineuralscheideninvasion ist jedoch durch die geringe Fallzahl (n=20) eingeschränkt, da der Pathologe bei 94% aller PBs bezüglich einer Perineuralscheideninvasion keine Aussage machte. Bei der Analyse, ob die PB die Lokalisation (links oder rechts) eines Prostatakarzinoms vorhersagen kann, ergab sich ein hoher positiv prädiktiver Wert von 93-94% aber nur ein geringer negativ prädiktiver Wert von 25-32%. Die PB ist also nur eingeschränkt dazu in der Lage, genaue Vorhersagen bezüglich der Lokalisation eines Prostatakarzinoms zu machen. Das Grading von PB und RPP stimmte in 64% überein. Die Gleason-Scores von PB und RPP stimmten in 40% genau überein. In 36% der Fälle bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung mittels PB ein Undergrading. Dabei trat in der Gruppe der Gleason-Scores 5-6 der PB ein Undergrading mit 45% am häufigsten auf. Beim Vergleich von intern und extern durchgeführten PBs zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Bei der Analyse der Daten von 83 potentiellen Active-Surveillance-Patienten zeigte sich in 24% im RPP ein Gleason-Score  $\geq 7$ . Diese 24% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten wären daher also nicht für eine Active-Surveillance-Strategie geeignet gewesen. Bei 19% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten zeigte sich im RPP ein extrakapsuläres Tumorwachstum. Bei 20% der potentiellen Active-Surveillance-Patienten zeigte sich ein Resektionsstatus R1 im RPP.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei der Beurteilung der PB auch die Anzahl positiver Prostatastanzylinder und der Befund einer Perineuralscheideninvasion bei der Therapieplanung beachtet werden sollten. Der Pathologe sollte bei der Befundung der PBs eine Aussage bezüglich einer Perineuralscheideninvasion machen. Die PB ist nur eingeschränkt dazu in der Lage, die Lokalisation eines Prostatakarzinoms vorherzusagen. Bezüglich des Gleason-Scores besteht bei über 1/3 aller PBs ein Undergrading. Dies kann dazu führen, dass ein verzögertes Vorgehen z.B. im Rahmen einer Active-Surveillance-Strategie angewandt wird, obwohl eine höhere Malignität des Prostatakarzinoms vorliegt. Daher müssen wirksame Werkzeuge gefunden werden, um ein Undergrading zu verhindern. Um eine eindeutige Aussage bezüglich der Vor- und Nachteile einer Active-Surveillance-Strategie zu treffen, sollte die Datenbank der vorliegenden Studie mit Daten zum Follow-up nach Operation ergänzt werden, um diese mit Daten von Patienten zu vergleichen, die im Rahmen einer Active-Surveillance-Strategie therapiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 6. Literaturverzeichnis

- [1] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr; 40(4): 486-95
- [2] Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debre B, Zerbib M. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol*. 2005; 47(5): 582-6
- [3] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360(13): 1310-9
- [4] Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, Bartsch G, Horninger W. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol*. 2004; 171(4): 1478-80
- [5] Bhatia C, Phongkitkarun S, Booranapitaksonti D, Kochakarn W, Chaleumsanyakorn P. Diagnostic accuracy of MRI/MRSI for patients with persistently high PSA levels and negative TRUS-guided biopsy results. *J. Med. Assoc. Thai*. 2007; 90(7): 1391-9
- [6] Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function. *Urology*. 2005; 66(5Suppl): 83-94
- [7] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(18): 1708-17
- [8] Boccon-Gibod L, Ravery V, Vordos D, Toub Blanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol*. 1998; 160(4): 1383-5
- [9] Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*. 2008; 54(6): 1270-86

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [10] Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004; 47(6): 1071-8
- [11] Caplan A, Kratz A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 117: 104-8
- [12] Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Ballentine Carter H, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor O, Stanford JL, Zietman A. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. Washington: American Urological Association (AUA); 2009 [Online im Internet] URL: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/mainreports/psa09.pdf> [Stand: 18.12.2014]
- [13] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998; 279(19): 1542-7
- [14] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, Dekernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 1994; 151(5): 1283-90
- [15] Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, Amoroso P, Kirby R. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy. *BJU Int.* 2011; 108(8): 1233-4
- [16] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16; 280(11): 969-74
- [17] Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002; 13(1): 72-9
- [18] Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5(3): 193-203
- [19] Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002; 60(1): 78-83
- [20] Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol.* 2008; 179(4): 1587-92
- [21] De Visschere P, Oosterlinck W, De Meerleer G, Villeirs G. Clinical and imaging tools in the early diagnosis of prostate cancer, a review. *JBR-BTR.* 2010; 93(2): 62-70

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [22] Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Fürst S, Martinez-Möller A, Nekolla SG, Ziegler S, Ganter C, Rummeny EJ, Schwaiger M. First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. *J Nucl Med.* 2012 Jun; 53(6): 845-55
- [23] Durmus T, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, Maxeiner A, Thomas A, Fischer T. [Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography]. *Rofo.* 2013 May; 185(5): 428-33
- [24] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol.* 2006; 175(5): 1605-12
- [25] Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(9): 1228-42
- [26] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 1019-24
- [27] Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, Kibel AS, Kim SP, Konijeti R, Montorsi F, Nguyen PL, Sukumar S, Menon M, Sun M, Trinh QD. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol.* 2014 May 10; 32(14): 1419-26
- [28] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50(3): 125-128
- [29] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum. Pathol.* 1992; 23(3): 273-279
- [30] Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Fernandez S, Noldus J, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol.* 2002 Jul-Aug; 7(4): 141-6
- [31] Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, Brentano S, Mathis J, Pham J, Meyer T, Cass M, Hodge P, Macairan ML, Marks LS, Rittenhouse H. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2006; 52(6): 1089-95

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [32] Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Fisch M, Abbou CC, Schalken JA, Fradet Y, Marks LS, Ellis W, Partin AW, Pummer K, Graefen M, Haese A, Walz J, Briganti A, Shariat SF, Chun FK. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 201-9
- [33] Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for prostate cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 [Online im Internet] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42732/> [Stand: 18.12.2014]
- [34] Helpap B. Prognostic factors of prostatic carcinoma. *Pathologe.* 1998; 19(1): 42-52
- [35] Helpap B, Böcking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA. Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer. *Urologe A.* 1985; 24(3): 156-159
- [36] Helpap B, Köllermann J. Combined histoarchitectural and cytological biopsy grading improves grading accuracy in low-grade prostate cancer. *Int. J. Urol.* 2012; 19(2): 126-33
- [37] Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology.* 2007; 69(3): 520-5
- [38] Jung M, Xu C, Spethmann J, Johannsen M, Deger S, Stephan C, Loening SA, Jung K. Re: Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeneij LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 8-16
- [39] Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam. Pract.* 1999; 16(6): 621-6
- [40] Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod. Pathol.* 2004; 17(3): 292-306
- [41] Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, Mathew P, Luongo T, Dvorak T, Lau J. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2011; (204): 1-341
- [42] Jackson AS, Reinsberg SA, Sohaib SA, Charles-Edwards EM, Jhavar S, Christmas TJ, Thompson AC, Bailey MJ, Corbishley CM, Fisher C, Leach MO, Dearnaley DP. Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br. J. Radiol.* 2009; 82(974): 148-56

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [43] Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003; 91(9): 789-94
- [44] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(11): 2056-62
- [45] Katz B, Srougi M, Dall'Oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J Jr, Antunes AA, Reis ST, Viana N, Sañudo A, Camara-Lopes LH, Leite KR. Perineural invasion detection in prostate biopsy is related to recurrence-free survival in patients submitted to radical prostatectomy. *Urol. Oncol.* 2013; 31(2): 175-9
- [46] Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Epstein JI, Etzioni RB, Hemstreet GP 3rd, Howe RJ, Kopin JD, Lange PH, Lilja H, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson S, Pollack A, Presti JC, Stroup AM, Urban DA, Wake R, Wei JT. Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007; 5(7): 714-36
- [47] Kilpeläinen TP, Tammela TL, Määttänen L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ, Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br. J. Cancer.* 2010; 102(3): 469-74
- [48] Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging.* 1998; 20(4): 260-74
- [49] Kryvenko ON, Diaz M, Meier FA, Ramineni M, Menon M, Gupta NS. Findings in 12-core transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy that predict more advanced cancer at prostatectomy: analysis of 388 biopsy-prostatectomy pairs. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137(5): 739-46
- [50] Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998; 171(1): 205-10
- [51] Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS; Free PSA Study Group. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology.* 2006; 67(4): 762-8
- [52] Lin K, Lipsitz R, Janakiraman S. Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 [Online im Internet]  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43401/> [Stand: 18.12.2014]
- [53] Loch AC, Bannowsky A, Baeurle L, Grabski B, König B, Flier G, Schmitz-Krause O, Paul U, Loch T. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. *World J. Urol.* 2007; 25(4): 361-6
- [54] MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2006; 17(8): 989-1003

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [55] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod. Pathol.* 2011; 24(1): 26-38
- [56] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 2007; 69(3): 532-5
- [57] Maurer T, Beer AJ, Wester HJ, Kübler H, Schwaiger M, Eiber M. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging with <sup>68</sup>Gallium-labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging? *Int J Urol.* 2014; 21(12): 1286-8
- [58] May M, Brookman-May S, Lebentrau S, Gilfrich C, Loy V, Theissig F, Roigas J, Hoschke B, Burger M, Miller K. Concordance of the Gleason score in prostate multibiopsy and definitive histology. *Aktuelle Urol.* 2010; 41(3): 184-92
- [59] Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectalexamination as screening tests for prostate carcinoma. *J. Am. Board Fam. Pract.* 2003; 16(2): 95-101
- [60] Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokam T, Miyanaga N, Akaza H. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009; 39(6): 394-8
- [61] National Collaborating Centre for Cancer (UK). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008 [Online im Internet] URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58> [Stand: 18.12.2014]
- [62] National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2007 [Online im Internet:] URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate\\_detection.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf) [Stand: 18.12.2014]
- [63] Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004; 43(4): 316-81
- [64] Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J. Urol.* 1999; 161(2): 494-8
- [65] Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5(2): 101-6

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [66] Patel AR, Jones JS, Zhou M, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C. Parasagittal biopsies are more important as part of an initial biopsy strategy than as part of a repeat biopsy strategy: observations from a unique population. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(4): 352-5
- [67] Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005; 48(6): 916-21
- [68] Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javlé P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int.* 2005; 95(7): 969-71
- [69] Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr, Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology.* 2005; 236(3): 903-10
- [70] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasoundguided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 2002; 60: 826–30
- [71] Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *J. Urol.* 1995; 154(4): 1390-1
- [72] Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North Am.* 1997; 24(2): 339-51
- [73] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Section 23: Prostate. 2007 [Online im Internet] URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf) [Stand: 18.12.2014]
- [74] Roach M 3rd, Thomas K. Overview of randomized controlled treatment trials for clinically localized prostate cancer: implications for active surveillance and the United States preventative task force report on screening? *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2012; 2012(45): 221-9
- [75] Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: RKI; 2013 [Online im Internet:] URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf> [Stand: 27.07.2014]
- [76] Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 2000; 31(9): 1102-7

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [77] Rubin MA. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists--prostate cancer. *Mod Pathol.* 2008; 21 Suppl 2: 44-55
- [78] Schilling D, Hennenlotter J, Munz M, Bökel U, Sievert KD, Stenzl A. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. *Urol Int.* 2010; 85(2): 159-65
- [79] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384(9959): 2027-35
- [80] 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): 1559-65
- [81] Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, Singer BB, Bastian PJ, Ergün S, Stief CG, Reich O, Tilki D. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2011; 29(3): 295-301
- [82] Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133(11): 1810-6
- [83] Singh P, Dogra PN, Gupta NP, Nayyar R, Seth A, Javali TD, Kumar R. Correlation between the preoperative serum prostate specific antigen, Gleason score, and clinical staging with pathological outcome following robot-assisted radical prostatectomy: an Indian experience. *Indian J. Cancer.* 2011; 48(4): 483-7
- [84] Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J. Urol.* 1997; 157(3): 902-6
- [85] Souvatzoglou M, Eiber M, Takei T, Fürst S, Maurer T, Gaertner F, Geinitz H, Drzezga A, Ziegler S, Nekolla SG, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ. Comparison of integrated whole-body [11C]choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Oct; 40(10): 1486-99
- [86] Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, König F, Aedtner B, Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol.* 2002 May; 20(1): 48-55

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

- [87] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350(22): 2239-46
- [88] Turkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br. J. Urol.* 1995; 76(2): 184-6
- [89] Umbehre MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of  $^{11}\text{C}$ -choline and  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 64(1): 106-17
- [90] Van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, van der Poel HG. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2013; 64(2): 204-15
- [91] Van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PF, Rittenhouse HG, Schalken JA. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Prostate.* 2007; 67(8): 881-7
- [92] Volkin D, Turkbey B, Hoang AN, Rais-Bahrami S, Yerram N, Walton-Diaz A, Nix JW, Wood BJ, Choyke PL, Pinto PA. Multiparametric MRI and Subsequent MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy Increase the Detection of Anteriorly Located Prostate Cancers. *BJU Int.* 2014; 114(6b): E43-9
- [93] Weiß HE. Prostatabiopsie. 2010 [Online im Internet:] URL: <http://www.prostata.de/prostatabiopsie.html> [Stand: 18.12.2014]
- [94] Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(8): 732-40
- [95] Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R, Gottberg A, Härter M, Kieser M, Kristiansen G, Nettekoven G, Martus P, Schmidberger H, Wellek S, Stöckle M. PREFERE - the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013. *Urologe A.* 2013; 52(4): 576-9
- [96] Wullich B, Füssel S, Grobholz R. Optimized standards for prostate biopsy. *Urologe A.* 2007; 46(6): 675-82
- [97] Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, Lau WK, Ng WS, Cheng CW. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J. Urol.* 2004; 171(4): 1482-6

## 6. Literaturverzeichnis

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

[98] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003; 97(8): 1894-903

## 7. Danksagung

Diagnostische Sicherheit präoperativer Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zum histologischen Befund bei radikaler Prostatektomie

---

### 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Tobias Maurer für die außerordentlich gute Betreuung. Er hat durch seine fachlich hervorragende, stets freundliche, geduldige und intensive Zusammenarbeit maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer MBA danke ich ebenfalls herzlich für die ausgezeichnete, kompetente Betreuung, ihre vielen hilfreichen Ratschläge und ihre sehr engagierte Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Rainer Blaser und Frau Victoria Kehl vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem den Kollegen in der urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, die mir bei fachlichen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Des Weiteren möchte ich den Patienten danken, deren Daten für die Erstellung dieser Dissertation erfasst und analysiert wurden.

Mein großer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Studiums und für deren Hilfe und Liebe bis heute.