

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR UROLOGIE  
LEITER: PROF. DR. WOLF-FERDINAND WIELAND  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

HISTOPATHOLOGISCHER VERGLEICH VON PROSTATASTANZBIOPSIEN UND  
DURCH TRANSURETHRALE RESEKTION DER PROSTATA (TURP) GEWONNENEM  
GEWEBE BEI PATIENTEN MIT LOKOREGIONÄREM PROSTATAKARZINOM.  
EINE RETROSPEKTIVE STUDIE.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Thorsten Cendl

2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolf-Ferdinand Wieland
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Christoph A. Klein
Tag der mündlichen Prüfung:	04.05.2009

# **Für meine Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>I. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
2. Makroskopische Anatomie der Prostata	2
3. Histopathologie und Lokalisation des Prostatakarzinoms	4
3.1. Präkanzerosen	4
3.2. Histologische Typen und Lokalisation	4
3.3. Gleasonscore	5
4. Diagnostik des Prostatakarzinoms	7
4.1. Prostataspezifisches Antigen: PSA	7
4.2. Digital rektale Untersuchung	8
4.3. Transrektaler Ultraschall	9
4.4. Computertomographie / MR-Tomographie	10
4.5. Prostatastanzbiopsie	11
5. Therapieoptionen	12
5.1. Radikale Prostatektomie (RPE)	12
5.2. Strahlentherapie/Brachytherapie	13
5.3. Kryotherapie	14
5.4. Hoch intensive fokussierte Ultraschalltherapie – HIFU	14
5.5. Hormontherapie	15
5.6. Watchful-waiting-Strategie	15
5.7. Chemotherapie	16
6. Ziel der Studie	16
<b>II. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>17</b>
1. Patientenkollektiv	17
2. Datenerhebung	17
2.1. Allgemeine Daten	17
2.2. Daten der Stenzen	18
2.3. Daten der transurethralen Resektion	18
3. Durchführung der Stanzbiopsie und histologische Begutachtung	19
4. Durchführung der TURP und histologische Begutachtung	19
5. Datenverwaltung und statistische Methoden	20
<b>III. ERGEBNISSE</b>	<b>21</b>
1. Allgemeine Daten	21
1.1. Alter	21
1.2. Zeitabstand Stanze/TURP	21
1.3. Prostatavolumen vor TURP	21
1.4. Maximaler PSA-Wert bei Erstdiagnose	22
1.5. Hormontherapie	23
1.6. Zusammenfassung allgemeine Daten	24
2. Daten der Stanzbiopsien	24
2.1. Anzahl der entnommenen Biopsien pro Patient	24

2.2. Anzahl der befallene Biopsien pro Patient	25
2.3. Gleasonscore	26
2.4. Tumorgrading	27
2.5. Zusammenfassung Stanzergebnisse	28
3. Daten der transurethralen Resektionen	29
3.1. Resektatgewicht der TURP-Resektate	29
3.2. Anzahl der tumorbefallenen TURP-Resektate	30
3.3. Gleasonscore der positiven TURP-Resektate	30
3.4. Grading der positiven TURP-Resektate	31
3.5. Prozentualer Anteil der positiven TURP-Resektate	32
3.6. Zusammenfassung TURP-Ergebnisse	32
4. Vergleichende Ergebnisse Stanze/TURP	33
4.1. PSA-Wert	33
4.2. Hormontherapie	33
4.3. Prostatavolumen	34
4.4. Menge des resezierten Prostatagewebes	34
4.5. Anzahl der entnommenen Stanzen	34
4.6. Anzahl der tumorbefallenen Stanzen	36
4.7. Tumordetektion in Bezug auf Lokalisation der positiven Stanzen	37
4.7.1. Tumordetektion bei Befall des rechten und linken Seitenlappens	37
4.7.2. Tumordetektion bei Befall einer mittleren Stanze	38
4.8. Gleasonscore und Grading	38
4.8.1. Gleasonscore	38
4.8.2. Grading	40
<b>IV. DISKUSSION</b>	<b>43</b>
1. Allgemeine Bemerkungen	43
2. PSA-Wert	43
3. Gleasonscore und Grading	44
4. Karzinomdetektion im Rahmen einer TURP	46
5. Einfluss der Quantität der entnommenen Stanzbiopsien	47
6. Einfluss der Lokalisation der befallenen Stanzbiopsien	49
7. Risiken der TURP	50
<b>V. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>51</b>
<b>VI. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>62</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>63</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DRU	Digital rektale Untersuchung
GS	Gleasonscore
MHz	Megahertz
PC	Prostatakarzinom
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
Z.n.	Zustand nach

# I. EINLEITUNG

## 1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PC) ist der häufigste maligne Tumor des Urogenitaltraktes und stellt in den westlichen Industrieländern die häufigste zum Tode führende Tumorerkrankung des Mannes dar (1). In Deutschland ist unter den Malignomen das Prostatakarzinom nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Todesursache der männlichen Bevölkerung (2). Im Jahr 2000 ging man von weltweit 513.000 Neuerkrankungen aus (3). Die geschätzte jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland lag bei 26.000 Fällen (Statistisches Bundesamt 2002). Im Jahr 2001 sind nach den Daten des Statistischen Bundesamtes 10.483 Männer am Prostatakarzinom in Deutschland verstorben. Damit ist das PC die siebthäufigste Todesursache bei Männern in Deutschland. Betrachtet man allein die Neuerkrankungsrate, so ist das Prostatakarzinom sowohl in Deutschland als auch in den USA die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Unter allen malignen Neuerkrankungen entfallen dabei 19% auf das Prostatakarzinom (4, 5, 6).

Vercelli et al. haben anhand von Tumorregistern länderspezifische Aussagen bezüglich Prävalenz, Inzidenz und Mortalität altersabhängig verglichen und dabei europaweit einen Anstieg der Mortalität und Inzidenz bei gleichzeitig bestehendem europäischen Nord-Süd-Gefälle nachgewiesen (7). Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung, die die Entwicklung zum einem für Patienten zwischen 35 und 64 Jahren und zum anderen für Patienten im Alter von 65 und höher analysierte, zeigte sich für Deutschland in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum zwischen 1983 und 1994 ein langsamer, jedoch signifikanter Anstieg der Mortalitätsrate. Dabei lag die Mortalitätsrate 1994 bei 215,9/100.000 bei den über 65-jährigen und bei 6,4/100.000 bei den 35 - 64-jährigen Männern.

Die Inzidenzrate stieg in der Gruppe der jüngeren Patienten von 28,6/100.000 im Jahr 1988 auf 57,6/100.000 im Jahr 1994. Vergleicht man hierzu die Zahlen des Tumorregisters München aus dem Jahr 1994, wird die Inzidenz sogar mit 88,9/100.000 Männer angegeben (8).

Die Inzidenz liegt in Deutschland derzeit bei ca. 48.650 Fällen/Jahr. Der Altersgipfel liegt dabei in der siebten und achten Lebensdekade (9). Vor dem 40. Lebensjahr wird das Prostatakarzinom selten beobachtet. Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz- und

Mortalitätsrate exponentiell an (10). Dabei werden 75% der Neuerkrankungen bei Männern über 65 Jahren diagnostiziert. Seit den siebziger Jahren zeigt sich jedoch auch ein stetiger Anstieg der Neuerkrankungen unter den 50 - 59-jährigen Männern.

Während der Anstieg der Inzidenzrate in den siebziger und achtziger Jahren durch die Zunahme der transurethralen Prostataresektion (TURP) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) und der daraus resultierenden Zunahme von inzidentiellen Prostatakarzinomen zu erklären ist, wird der Anstieg der Inzidenzrate in den neunziger Jahren auf die Einführung großflächig durchgeführter Messungen des prostataspezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt. So kam es in den USA zwischen 1987 und 1992 durch die Einführung des PSA-Screenings zu einem erheblichen Anstieg der Inzidenz um 85% (11, 12).

Wie keine andere Krebsform weist das PC einen derartig exponentiellen Anstieg in der Häufigkeit mit zunehmendem Alter auf. Orientiert man sich an den derzeitigen demographischen Entwicklungen in den Ländern der westlichen Welt, ist mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz und Mortalität des PC zu rechnen. So geht man derzeit von einer geschätzten Vervierfachung der Anzahl von Männern jenseits des 65. Lebensjahres zwischen 2000 und 2050 aus, die an einem PC erkranken.

## **2. Makroskopische Anatomie der Prostata**

Die Prostata, zu Deutsch Vorsteherdrüse (griech. Prostátēs = Vorsteher), gehört wie die paarigen Vesiculae seminalis (Bläschendrüsen) und die ebenfalls paarig angelegten Glandulae bulbourethralis (Cowpersche Drüse) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen.

Die im Normalzustand ca. 20 g schwere Prostata hat annähernd die Form einer Kastanie, deren Basis dem Blasen Hals zugewandt ist und deren Apex auf dem Diaphragma urogenitale liegt (13). Die Prostata wird in einem von ventral offenen Winkel von etwa 140° von der prostatistischen Harnröhre durchzogen.

Nach einem Konzept von McNeal (14) wird die Prostata in vier anatomische Zonen unterteilt:

1. Periphere Zone (70 - 75%)
2. Zentralzone (25%)
3. Transitionalzone (5 – 10%)
4. Anteriore Zone (5%)



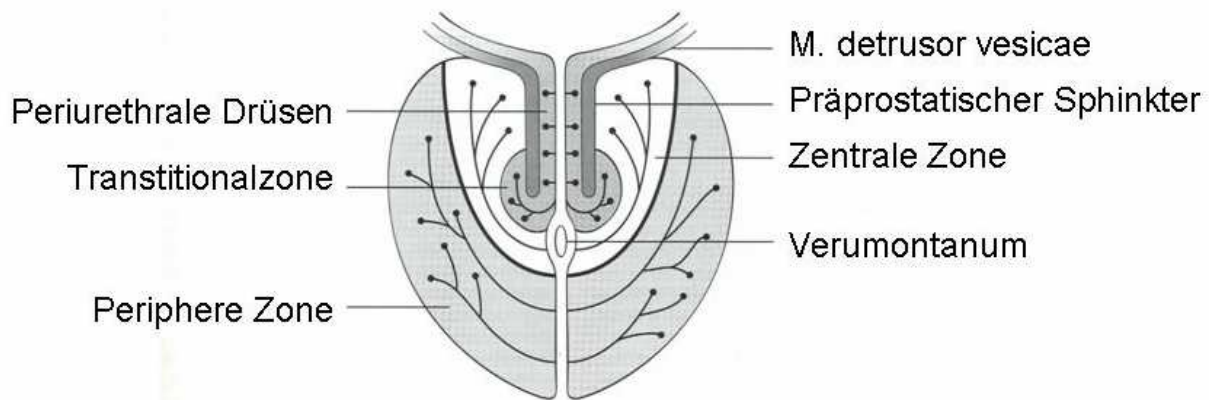


Abbildung 1: Zonale Anatomie der Prostata im Frontalschnitt, aus Coakley FV, Hricak H, radiologic anatomy of the prostate gland

Die Prostata ist nur unvollständig von einer Kapsel umgeben. Eine morphologisch definierte Kapsel fehlt v.a. apikal, anterior sowie basal (15, 16, 17). Seitlich wird die Prostata vom vorderen Blatt der lateralen periprostatichen Faszie umgeben. Das hintere Blatt dieser Faszie geht dorsal von Prostata und Samenblasen und ventral des Rektums in die Denonvilliersche Faszie über (18).

Posterolateral sind die neurovaskulären Bündel zu finden. Dies sind Verbände von Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nervenbahnen, die die Prostatakapsel penetrieren und Nerven enthalten, die sowohl für die erektile Funktion als auch für die Kontinenz durch Innervation des Musculus sphincter urethrae von entscheidender Bedeutung sind.

Die Urethra wird zu Beginn ihres Verlaufs durch das kleine Becken zwischen Blasen Hals und Diaphragma urogenitale von der Prostata eingefasst und daher in diesem Bereich als Urethra prostatica bezeichnet. Die Pars prostatica urethrae verläuft dabei zentral durch die Prostata und bildet zusammen mit den Ductus ejaculatorii in der Mitte der Drüse das Verumontanum, den Samenhügel (Colliculus seminalis).

### 3. Histopathologie und Lokalisation des Prostatakarzinoms

#### 3.1. Präkanzerosen

Das Prostatakarzinom geht in einem Großteil der Fälle aus dysplastischen Vorläuferveränderungen, der sogenannten prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN), hervor. Diese wird in zwei unterschiedliche Grade – high grade und low grade – unterteilt (19, 20).

Die PIN mit schwerer Dysplasie zeigt eine hohe Koinzidenz von etwa 85% mit dem Prostatakarzinom. Sie kann somit als gesicherte präneoplastische Läsion angesehen werden und ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Vorläuferläsion des Prostatakarzinoms der peripheren Zone (21, 22, 23, 24). Für das häufiger gut differenzierte PC der Transitionalzone wird die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) als Vorläufer vermutet (25). Das Vorliegen einer AAH, das meist im Resektionsmaterial der TURP gefunden wird, hat jedoch so gut wie keine therapeutische Konsequenz, während die schwergradige PIN als Befund im bioptisch gewonnenen Stanzzyylinder eine engmaschige Kontrolle mittels PSA-Wertbestimmung und Folgebiopsien indiziert (26).

#### 3.2. Histologische Typen und Lokalisation

Es werden verschiedene histologische Typen des PC unterschieden. Einen Überblick gibt dabei folgende Tabelle:

Karzinomtyp	Relative Häufigkeit
Adenokarzinom	90 - 95%
Transitionalzellkarzinom	1 - 4%
Neuroendokrines Karzinom	1 - 2%
Adenoider Basalzelltumor	Selten
Sarkomatoides Karzinom	Selten
Muzinöses Adenokarzinom	Sehr selten
Plattenepithelkarzinom	Sehr selten


Tabelle 1: Histologische Typen des PC (27)

In den dorsolateralen peripheren Anteilen der Prostata finden sich 70 - 90% aller PC. In der Transitionalzone zeigen sich bis zu 24% der Karzinome und etwa 5% sind in der zentralen Zone lokalisiert (28, 29, 30). Bis zu 50% der PC treten multifokal auf (31).

Die Karzinome der peripheren Zone sind häufig subkapsulär nachweisbar, wohingegen die Karzinome der Transitionalzone häufiger in der Grenzschicht zur lateralen peripheren Zone oder zum fibromuskulären Band lokalisiert sind (32).

### **3.3. Gleasonscore**

Mitte der sechziger Jahre wurde ein histologisches Graduierungssystem entwickelt, das eng mit dem klinischen und pathologischen Tumorstadium, PSA-Wert, Lymphknotenstatus und Überlebenszeit korreliert (33, 34). Das von D.F. Gleason entwickelte System zeigt Architekturmuster, die von gut differenzierten glandulären Atypien über tubuläre und kribriforme mäßig differenzierte Wachstumsformen bis zu schlecht differenzierten fusionierten oder anaplastischen Karzinommustern reichen.



Muster	1	2	3	4	5
<b>Drüsenform</b>	einzel., rund	einzel., gerundet, variabler als in Muster 1	einzel., unregelmäßig oder papilläres oder kribriiformes Epithel	verschmolzene glanduläre Massen oder „hyper-nephroid“	einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose
<b>Drüsengröße</b>	mittel	mittel	klein, mittel, groß mittel oder groß	klein	klein klein
<b>Drüsenabstand</b>	dicht gepackt	bis zu 1 Drüsen-durchmesser voneinander getrennt	mehr als 1 Drüsen-durchmesser voneinander entfernt rundliche Massen mit glattem, scharfen Rand	verschmolzen	anaplastische Epithelmassen rundliche Massen und Stränge mit glatten, scharfen Rändern
<b>Herdgrenze</b>	scharf	weniger scharf	schwer erkennbar schwer erkennbar	unscharf infiltrierend	unscharf infiltrierend schwer erkennbar
<b>Stroma-Invasion</b>	minimal	mild	mäßig ausgedehnt	stark	sehr stark ausgedehnt

Abbildung 2: Histologische Kriterien zur Festlegung des Gleasonscores (34)

Die Einteilung des Gleasonscores (GS) umfasst 5 Grade, wobei Grad 1 die am besten differenzierten Tumore beschreibt und Grad 5 die am schlechtesten differenzierten Tumore. Das Wachstumsmuster der letzten Gruppe hat fast jede Ähnlichkeit mit normalem Prostatagewebe verloren. Die Grade 2 - 4 liegen dazwischen. Der GS wird stets aus zwei solcher Gradeinteilungen gebildet. Das zuerst genannte Wachstumsmuster ist dabei das Vorherrschende. Die beiden Grade werden addiert, so dass ein Score zwischen 2 und 10 entsteht. Je niedriger die Punktzahl desto besser ist das Prostatakarzinom differenziert.

Studien haben gezeigt, dass bei Stanzzyllindern die Rate des Undergradings zwischen 33 und 45% und die des Overgradings zwischen 4 und 32% im Vergleich zu den entsprechenden Prostatektomiepräparaten liegt (35).

## 4. Diagnostik des Prostatakarzinoms

### 4.1. Prostataspezifisches Antigen: PSA

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten 20 Jahren grundlegend geändert. Diese Wandlung ist v.a. auf die Entdeckung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) und die flächenhafte Verfügbarkeit des PSA-Tests zurückzuführen. Die Erstbeschreibung des PSA erfolgte im Jahr 1979 durch Wang (36). Der PSA-Test wurde im Jahre 1981 von Nadji und Kollegen entwickelt. Seit 1989 ist die PSA-Bestimmung Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung jedes amerikanischen Mannes ab dem 50. Lebensjahr (37).

Das PSA wird nur von Zellen der Prostata in klinisch relevanten Serumkonzentrationen gebildet. Dies ist für den klinischen Alltag von entscheidender Bedeutung. Die Konzentration im Seminalplasma liegt um den Faktor 1.000 höher als Blut und schwankt zwischen 0,3 und 3 mg/dl. Die Halbwertszeit des Serum-PSA liegt bei 2,2 bis 3,2 Tagen (38).

PSA wird nicht nur von erkranktem, sondern auch von unverändertem Prostatagewebe gebildet. Der PSA Wert ist somit kein karzinomspezifischer, sondern ein organspezifischer Wert. Der Nachweis eines erhöhten PSA-Serumwertes ist kein Karzinomnachweis, sondern vielmehr ein Hinweis auf organspezifische Veränderungen des Prostatagewebes, ohne deren Dignität zu spezifizieren. Manipulationen wie eine Prostatamassage, transurethrale Katheterisierung, Prostatitiden oder auch eine Prostatastanzbiopsie können zu einer vorübergehenden Erhöhung des PSA-Wertes führen (39).

Derzeit wird im klinischen Alltag ein Serum-PSA-Wert  $< 4$  ng/ml als nicht pathologisch angesehen. Die Normalwerte der meisten PSA-Testsysteme liegen unter 4 ng/ml (40). Aktuell wird diskutiert, den Schwellenwert auf 3 ng/ml zu senken.

Studien haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml bei etwa 20 - 27% liegt. Diese Wahrscheinlichkeit ist dabei unabhängig vom Tastbefund und transrektalem Ultraschallbefund. Demgegenüber zeigten Partin und Frohmüller, dass bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Prostatakarzinom in 35% bzw. 28,8% der Fälle ein PSA-Wert unter 4 ng/ml nachzuweisen war (41, 42).

Vor diesem Hintergrund werden heute neben dem Gesamt-PSA-Wert weitere PSA-spezifische Untergruppen unterschieden.

Der PSA-Wert steigt mit zunehmendem Alter an. Dies führte zu einer altersspezifischen Einteilung des Gesamt-PSA-Wertes. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick der Altersverteilung.

<b>Alter in Jahren</b>	<b>PSA in ng/ml</b>
<b>40 - 49</b>	<b>2.5</b>
<b>50 - 59</b>	<b>3.5</b>
<b>60 - 69</b>	<b>4.5</b>
<b>70 - 79</b>	<b>6.5</b>

Tabelle 2: Altersspezifische Einteilung des Gesamt-PSA-Wertes

Ein relativ rascher Anstieg des Gesamt-PSA-Wertes erhärtet den Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Bei einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) von jährlich 0,75 ng/ml geht man in einem höheren Prozentsatz vom Vorliegen eines Prostatakarzinoms aus.

Üblicherweise wird die Anstiegsgeschwindigkeit anhand von drei PSA-Messungen (zwei Kontrollen) bestimmt, in jährlichem Abstand und mit dem gleichen Testsystem.

Aus bisher ungeklärten Gründen ist bei einem Prostatakarzinom mehr PSA im Blutserum an Proteine gebunden (komplexiert, c-PSA) und weniger frei darin gelöst (f-PSA), selbst bei nicht erhöhtem Gesamt-PSA (t-PSA). Der prozentuale Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA sinkt also.

(Berechnung: %f-PSA = f-PSA / t-PSA x 100).

Beispielsweise soll bei einem %-f-PSA von weniger als 15% (f/t-PSA kleiner als 0,15) in etwa 75% der Fälle ein Prostatakarzinom vorliegen. Derartige Einzelergebnisse erlauben zurzeit aber noch keine generellen Aussagen.

Zur endgültigen Diagnosesicherung sind somit weitere Untersuchungsmethoden, v.a. die Prostatastanzbiopsie, zwingend erforderlich.

## 4.2. Digital rektale Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung spielt die digital rektale Untersuchung (DRU) eine besondere Rolle. Sie sollte fester Bestandteil jeder Vorsorgeuntersuchung bei Männern über 40 Jahre sein. Allein durch die rektale Palpation kann altersabhängig bei 0,8 bis 2,4% der männlichen Bevölkerung ein Karzinom diagnostiziert werden (43, 44, 45, 46). Bei der DRU sollte zunächst die gesamte Zirkumferenz des Rektums zum Ausschluss eines Rektumkarzinoms abgetastet werden. Die Drüse hat im Normalfall etwa die Konsistenz der angespannten Hypothenarmuskulatur und ist homogen. Finden sich indurierte, knotige Bezirke, muss der V.a. ein Prostatakarzinom gestellt werden.

Die digital rektale Untersuchung hat untersucherabhängig eine sehr hohe Spezifität zwischen 89 und 96%. Die Sensitivität ist jedoch erheblich niedriger (46). In Studien zeigte sich, dass bei 23 bis 45% der digital rektalen Untersuchungen Prostatakarzinome übersehen werden, die durch Prostatastanzbiopsien nachgewiesen werden konnten. Die Stanzbiopsien wurden im Rahmen dieser Studie aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes oder eines suspekten TRUS-Befundes durchgeführt (47).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Kombination von digital rektaler Untersuchung und PSA-Test am besten geeignet ist, um das individuelle Risiko eines Patienten zu determinieren, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein (47).

## 4.3. Transrektaler Ultraschall

Eine weitere Untersuchung zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms stellt der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS) dar. Der klinische Nutzen wird jedoch seit längerem kontrovers diskutiert. Die Rolle des TRUS in der Früherkennung des PC wird durch die unbefriedigende Sensitivität (17 - 57%) und niedrige Spezifität (40 - 63%), durch hohe Kosten und Nebenwirkungen (z.B. PSA-Erhöhung durch Prostatamanipulation) minimiert (46). Die wesentliche Rolle des TRUS liegt heute v.a. in der transrektalen Biopsiesteuerung.

#### 4.4. Computertomographie / MR-Tomographie

Die Rolle der Computertomographie bei Diagnostik und Staging des Prostatakarzinoms ist sehr gering. Die Sensitivität und Spezifität der CT-Untersuchung zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums ist unzureichend. Sie erbringt keinen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber der DRU und dem TRUS (48).

Die MRT der Prostata wird seit Mitte der achtziger Jahre durchgeführt (49). Im Jahr 1988 wurde erstmals von der Entwicklung einer Endorektalspule für die Untersuchung der Prostata berichtet (50). Dadurch konnte eine deutliche Verbesserung der Bildqualität erreicht werden. Harris et al. zeigten 1994, dass sich durch die Kombination aus Endorektal- und phased array-Oberflächenspule die höchste Abbildungsqualität und daraus resultierend die größte Sensitivität und Spezifität für das Staging des Prostatakarzinoms erreichen lässt. Die Sensitivität der derzeitigen MR-Diagnostik liegt bei 82 - 88%, die Spezifität bei 82 - 93% (51).

Ein neuer Ansatz zur Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die Kombination einer Positronen-Emissions-Tomographie mit einer CT-Untersuchung, vorzugsweise als C-11-Cholin-PET/CT. In Prostatakarzinomen wird, ähnlich wie bei vielen anderen bösartigen Tumoren, vermehrt Cholin vorgefunden.

In Prostatakarzinomen wird Cholin vermehrt in Zellwandbestandteile von Krebszellen (Membranlipide) eingebaut. Im biochemischen Syntheseweg wird Cholin über Phosphorylcholin, Cytidincholin zu Phosphatidylcholin umgebaut. Dieser Syntheseweg ist in Krebszellen des Prostatakarzinoms deutlich gesteigert. Radioaktiv mit Kohlenstoff-11 markiertes Cholin (C-11-Cholin) wird deshalb im Tumorgewebe des Prostatakarzinoms deutlich vermehrt eingebaut und kann mit einem Positronen-Emissions-Tomographen („PET-Scanner“) quantitativ bestimmt und bildlich dargestellt werden. C-11-Cholin unterscheidet sich von natürlichem Cholin nur durch die radioaktive Strahlung, jedoch nicht in der chemischen Zusammensetzung und ist deshalb für den menschlichen Organismus nicht toxisch. Die für die Untersuchung verwendete Menge liegt bei weniger als 10 µg und ist pharmakologisch unwirksam.

Um eine diagnostisch zuverlässige Abbildungsqualität zu gewährleisten, sollte die Untersuchung mit einem PET/CT-Kombinationsgerät durchgeführt werden. Durch die C-11-Cholin-PET/CT-Kombinationsuntersuchung können sowohl Primärtumore als auch Lymphknoten- und Fernmetastasen nachgewiesen werden. Besonders erfolgreich wird C-11-



Cholin-PET/CT zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms bei ansteigenden PSA-Werten (PSA-Progress) eingesetzt (113).

#### **4.5. Prostatastanzbiopsie**

Am Ende der Diagnostikkaskade steht die Prostatastanzbiopsie. Erst durch die Stanzbiopsie und die darauf folgende histopathologische Begutachtung kann letztendlich die Diagnose „Prostatakarzinom“ gestellt werden. Die Indikation zur Prostatastanzbiopsie wird bei einer Erhöhung der Serumkonzentration von PSA und/oder bei einem suspekten Tastbefund bei der DRU gestellt.

Die Stanzbiopsie wird üblicherweise TRUS-gesteuert transrektal durchgeführt. In Einzelfällen wird auch von perineal (z.B. bei Z.n. Rektumamputation) biopsiert, wobei hinsichtlich der Detektionsrate die transrektale Biopsie deutlich überlegen ist (52).

Zur Minimierung der Infektionsrate empfiehlt sich eine Antibiotikaprophylaxe.

Der verwendete Schallkopf hat eine Frequenz von 4 - 7 MHz, wobei letzterer die beste Auflösung in einer Entfernung von 1 - 4 cm liefert. Die Biopsienadel hat üblicherweise einen Durchmesser von 18 Gauge und entnimmt in 0,5 cm Entfernung von der Sonde einen 2 cm langen Stanzzylinder.

Die Prostata wird sonographisch sowohl axial als auch sagittal abgebildet. Die axialen Schnitte dienen dabei der Biopsieentnahme.

Lange Zeit galt die ultraschallgestützte, transrektale Sextantenbiopsie als Goldstandard der Biopsieentnahme (53). Bei diesem Verfahren wurden je drei Zylinder pro Seitenlappen aus Apex, Mitte und Basis der Prostata entnommen.

Mitte der neunziger Jahre zeigten verschiedene Studien, dass die falsch negativen Ergebnisse nach einer Sextantenbiopsie bis zu 20% betrug (54, 55, 56). Unter Berücksichtigung, dass 70% aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone auftreten, wurde die Sextantenbiopsie modifiziert und in den neuen Stanzprotokollen der peripheren Zone und dem Einfluss des Prostatavolumens mehr Bedeutung beigemessen (57, 58, 59, 60). In mehreren Studien wurden neue Stanzprotokolle mit einer größeren Anzahl an Biopsien (8 - 12) untersucht (56, 60, 61, 62, 63). Dabei konnte, mit Ausnahme einer Studie, die Detektionsrate des PC signifikant erhöht werden.

Aufgrund der zugrundeliegenden Studienergebnisse wird heute abhängig vom Alter des Patienten und von der Größe des Prostatavolumens ein Prostatastanzbiopsieprotokoll von mind. 8 – 10 Biopsien unter besonderer Berücksichtigung der peripheren Zone empfohlen.

Bei hohem Verdacht auf ein PC und negativer Stanze sollte diese mit Einbeziehung der Transitionalzone wiederholt werden.

Fällt auch die zweite Prostatastanzbiopsie negativ aus (die erste Rebiopsie), so kann eine sogenannte Saturationsbiopsie (Sättigungsbiopsie) erfolgen. Diese beinhaltet mind. 20 Stenzen. Hier fehlt es jedoch noch an genauen Studien und geeigneten Entnahmeschemata.

Patel et al berichteten 2004, dass bis zu 38 % aller Prostatakarzinome durch eine konventionelle Stanzbiopsie unerkannt bleiben (114). Wie bereits erwähnt, steigt die Tumordetektionsrate mit Erhöhung der Stanzzyylinderzahl an. Stewart et al untersuchten Stanzprotokolle mit 15 – 45 Stanzzyylinder und konnten die Sensitivität um bis zu 35 % erhöhen (115). Inzwischen wurden auch Stanzprotokolle von 30 – 80 Stanzbiopsien untersucht. Diese Steigerung der Sensitivität geht jedoch auch mit einer Verdopplung der Rate an klinisch nicht signifikanter PC (Volumen  $< 0.5 \text{ cm}^3$ ) einher. Der Zusammenhang der erhöhten Detektionsrate auf eine Reduzierung der Morbidität und Mortalität oder die Erhöhung der Rate an unnötig therapierten Patienten ist noch unbekannt (116, 117). Die Saturationsbiopsie wird dementsprechend in Einzelfällen bei Patientin mit mehreren negativen „konventionellen“ Stanzbiopsien durchgeführt, wenn der dringende klinische V.a. auf ein PC vorhanden ist. Zusätzlich eignet sie sich zur Detektion von Patienten, die für eine watchful waiting Strategie geeignet sind (118).

## **5. Therapieoptionen**

### **5.1. Radikale Prostatektomie (RPE)**

Zur Therapie des Prostatakarzinoms steht eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Wahl der Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten ist dabei von folgenden Faktoren abhängig:

- Prognose (gestützt auf klinisches Stadium, PSA-Wert, Gleasonscore und Anzahl der positiven Zylinder einer Stanzbiopsie)
- Biologisches Alter
- Nebenerkrankungen
- Erfahrung des behandelnden Urologen
- Wunsch des Patienten

Man unterscheidet eine kurative (heilende) von einer palliativen (lebensverlängernden) Therapie.

Die Therapie der Wahl des lokoregionären Prostatakarzinoms für Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren ist die radikale Prostatektomie (64).

Sie kann entweder als offenes Verfahren über einen retropubischen oder perinealen Zugang oder als laparoskopisches bzw. endoskopisch extraperitoneales Verfahren durchgeführt werden.

Die radikale Prostatektomie ist ein standardisiertes Operationsverfahren mit moderater peri- und postoperativer Komplikationsrate. Die perioperative Mortalität liegt bei annähernd 0%, die perioperative Morbidität für schwere Komplikationen bei weniger als 5% (65).

### **5.2. Strahlentherapie/Brachytherapie**

Weitere kurative Therapieoptionen des lokoregionären Prostatakarzinoms sowie in Einzelfällen auch des lokal fortgeschrittenen Karzinoms sind die perkutane Strahlentherapie oder die interstitielle Brachytherapie.

Bei der Strahlentherapie zeigt sich eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei einer Strahlendosis über 70 Gy ist die Wahrscheinlichkeit des PSA-freien Fünfjahresüberlebens signifikant höher als bei niedrigeren Strahlendosen. Dafür ist die Nebenwirkungsrate an benachbarten Organen (Rektum- Strahlenproktitis, Harnblase – Zystitis) höher (66). Eine lokale Dosisescalation bei möglichst guter Abschirmung der strahlensensiblen Nachbarorgane ist somit das Hauptziel der modernen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. In wenigen Zentren steht auch die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) zur Verfügung. Sie stellt eine weitere Verfeinerung der Bestrahlungstechnik dar. Diese relativ neue Methode verringert eine Schädigung der strahlensensiblen Nachbarorgane (Rektum und Blase).

Bei der interstitiellen Brachytherapie wird durch direkt in die Prostata eingebrachte radioaktive Sonden (Seeds) eine Kontaktbestrahlung durchgeführt. Man unterscheidet eine permanente Seedimplantation mit Jod-125, Palladium-103 und Gold-198 und die temporäre Afterloading-Technik mit Iridium-192.

### **5.3. Kryotherapie**

Auch die Kryotherapie ist ein neueres Therapieverfahren in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Unter transrektaler Ultraschallkontrolle werden dabei fünf Punktionskanülen in der Prostata platziert. Über diese Kanülen werden dann die Kryosonden eingebracht. Es erfolgt anschließend eine zweimalige Abkühlung des Gewebes auf  $-195^{\circ}\text{C}$  für jeweils ca. 10 - 15 Minuten. Über einen urethralen Wärmekatheter werden kälteinduzierte Schäden minimiert. Da es sich um ein relativ neues Therapieverfahren handelt, liegen zur Beurteilung dieser Therapieoption noch keine Langzeitergebnisse vor. Die Kryotherapie findet ihre Hauptanwendung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und bei Rezidiven nach Strahlentherapie.

### **5.4. Hoch intensive fokussierte Ultraschalltherapie – HIFU**

Seit über 10 Jahren steht mit der HIFU-Therapie eine weitere minimal-invasive Therapiealternative zur Verfügung. Die Methode beruht darauf, dass die gesamte Prostata vom Enddarm aus mit gerichteten Ultraschallwellen erhitzt und dadurch zerstört wird. Ursächlich für die Gewebedestruktion sind die biologischen Folgen des Ultraschalls aufgrund der Wechselwirkung mechanischer Schwingungen mit dem Gewebe. Dabei unterscheidet man zwischen thermischen Effekten durch Absorption der Schwingungsenergie und mechanischen Effekten. Zu den mechanischen Effekten zählt die aus der Entstehung von Kavitationen folgende Zellzerstörung. Durch die Kavitationen entstehen lokal sehr hohe Drücke mit entsprechenden Energiedichten. Daraus resultiert die mechanische Destruktion des Gewebes.

Der thermische Effekt, d.h. die lokal erreichbare Temperatur im Gewebe, ist abhängig von Schallfrequenz und Schallintensität. Erst ab einer Temperatur von  $45^{\circ}\text{C}$  tritt eine Denaturierung von Proteinen ein (67). Durch zusätzliche Fokussierung mit einem sphärisch geformten Schallwandler kann eine punktuelle Konzentration des Ultraschallfeldes erreicht werden und am Fokuspunkt Temperaturen von über  $80^{\circ}\text{C}$  erzielt werden. Gleichzeitig wird durch diese Fokussierung das Gewebe zwischen Zielorgan und Schallquelle geschont.

An der Klinik für Urologie im Caritas-Krankenhaus St. Josef der Universität Regensburg wird die HIFU-Therapie des lokoregionären PC seit Oktober 1997 durchgeführt. Grundsätzlich qualifizieren sich für dieses Verfahren Patienten, die sich aufgrund ihrer Begleiterkrankungen

für radikale operative Maßnahmen nicht eignen, bzw. die die potentiellen Risiken einer operativen Therapie nicht in Kauf nehmen wollen oder sich explizit keine andere Therapieform wünschen. Routinemäßig wird vor der HIFU-Therapie zur Volumenreduktion der Prostata eine TURP durchgeführt.

Insgesamt scheint die HIFU-Therapie eine vielversprechende Behandlungsoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu sein, das für eine radikale Prostatektomie nicht in Frage kommt. Langzeitergebnisse müssen jedoch noch abgewartet werden.

### **5.5. Hormontherapie**

Eine Hormontherapie wird in der Regel bei einem klinischen oder biologischen Progress oder bei primär nicht kurativ behandelbaren Patienten eingeleitet. Sie hat einen palliativen Therapieansatz. Eine Kastration kann einerseits durch eine bilaterale Orchiektomie oder medikamentös durch Androgenrezeptorantagonisten oder LHRH-Analoga erreicht werden. Da das Prostatakarzinom in vielen Fällen stark testosteronabhängig ist, kommt es bei beiden Verfahren meist zu einem deutlichen Rückgang bzw. Stillstand der Krankheit, so dass der Patient oft über Jahre beschwerdefrei ist. Im Laufe der Therapie kann jedoch eine Hormonresistenz eintreten. Das tumorfreie Intervall nach hormonablativer Therapie beträgt durchschnittlich 18 - 24 Monate, bevor es zum Tumorprogress kommt (68).

### **5.6. Watchful-waiting-Strategie**

Liegen bestimmte Faktoren wie hohes Alter oder reduzierter Allgemeinzustand des Patienten vor, kann auch die Therapieoption des „Nichtstuns“ (sog. watchful-waiting) in Betracht kommen. Eine skandinavische Studie hat gezeigt, dass die tumorbedingte Sterblichkeit bei jungen Patienten (< 65 Jahre) bei dieser Strategie sehr hoch ist. Die Rate an tumorbedingten Komplikationen lässt diese Behandlungsstrategie, wie bereits oben erwähnt, v.a. bei älteren Patienten mit gut differenzierten Tumoren sinnvoll erscheinen (69, 70, 71). In diesem Patientenkollektiv ist die Prognose dann unter Umständen dieselbe wie bei einem kurativen Therapieverfahren, ohne dass die Nebenwirkungen der Therapie in Kauf genommen werden müssen (71).

## 5.7. Chemotherapie

Im Falle eines Progresses oder bei Versagen der Hormontherapie, z.B. bei primärer Hormonresistenz, besteht die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie. Die Chemotherapie galt beim Prostatakrebs lange als wenig wirksam. In einer neueren Studie zeigte die Behandlung mit Doxetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um immerhin zwei Monate (72). Doxetaxel stellte sich damit bei der bevorzugten Monotherapie als wirksamste Substanz aus der Gruppe der Taxane heraus (73).

## 6. Ziel der Studie

Der Stellenwert einer diagnostischen TURP zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms kann aufgrund der geringen Studienlage nicht abschließend beurteilt werden. In einem unselektionierten Patientenkollektiv wird von einer Karzinomentdeckungsrate von bis zu 18% berichtet (74).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Aussagekraft einer diagnostischen TURP in Bezug auf Tumordetektion bei Patienten mit bereits durch transrektale Stanzbiopsie diagnostiziertem Prostatakarzinom zu untersuchen.

Die Tatsache, dass vor einer HIFU-Therapie meist routinemäßig eine TURP durchgeführt wird, führt zu einer einmaligen Situation, die einen Vergleich von TURP Material mit dem Ergebnis der Stanzbiopsie bei einem großen Patientenkollektiv zulässt.

Desweiteren sollte untersucht werden, welche Einflussfaktoren die Tumordetektion im Rahmen der TURP begünstigen.

Welche Faktoren führen zu einem Upgrading des Tumors bei Karzinomnachweis im Rahmen der TURP?

Wenn ein Upgrading signifikant häufig nachgewiesen werden kann und die Faktoren, die zu diesem Upgrading führen, eruiert werden können, muss man dann ggf. das weitere therapeutische Vorgehen umstellen?

## **II. PATIENTEN UND METHODEN**

### **1. Patientenkollektiv**

In der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg am Caritas Krankenhaus St. Josef wurden von April 2001 bis April 2006 insgesamt 184 Patienten mit einem lokoregionären Prostatakarzinom (T1/T2, N0, M0) einer transurethralen Prostataresektion (TURP) vor geplanter HIFU-Therapie unterzogen. Das mittlere Patientenalter betrug  $68.2 \pm 6.5$  Jahre. Die transurethrale Resektion wurde bei Patienten mit BPH und zur Volumenreduktion vor HIFU-Therapie durchgeführt. Bei der TURP wurde dabei die komplette Transitionalzone reseziert, so dass die HIFU-Therapie sich vornehmlich auf die Außenbezirke der Prostata konzentrierte.

Alle 184 Patienten hatten zumindest eine präoperative ultraschallgesteuerte transrektale Stanzbiopsie mit Nachweis eines invasiven lokoregionären Prostatakarzinoms. Die Indikation zur Stanzbiopsie wurde aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes, einer auffälligen digitalen rektalen Untersuchung oder eines pathologischen transrektalen Ultraschalls gestellt. Bei der Prostatastanzbiopsie wurden mindestens vier bis max. 12 Stanzen entnommen.

Alle Patienten erhielten eine TURP vor der geplanten HIFU-Therapie. Die resezierten Prostataspäne wurden gesammelt und histopathologisch am Institut für Pathologie der Universität Regensburg untersucht.

### **2. Datenerhebung**

#### **2.1. Allgemeine Daten**

Von jedem Patienten wurden das Geburtsdatum, die Patientenidentifikationsnummer (PATID), das klinische TNM Stadium, der maximale PSA-Wert bei Erstdiagnose und der Status der Durchführung einer Hormontherapie erhoben.

## 2.2. Daten der Stanzten

Von den Stanzbiopsien wurden das Datum der Entnahme, die Anzahl der entnommenen Stanzten und die Anzahl der befallenen Stanzten erfasst. Der Gesamtgleasonscore wurde aus dem ersten und zweiten Wert der Gleason-einteilung ermittelt.

Wurde in der histologischen Begutachtung kein Grading angegeben, wurde es entsprechend des Gesamtgleasonscores nach folgendem üblichen Schema abgeleitet.

Gleasonscore	Grading
2 - 4	G1
5 - 7	G2
8 - 10	G3

Tabelle 3: Einteilung GS und Grading

Bzgl. der Lokalisation der positiven Stanzten wurde zunächst unterschieden, welche Seite der Prostata betroffen war (rechts, links). Falls aus den Daten eine exaktere Lokalisation ersichtlich war, wurde jede Seite in drei Untergruppen unterteilt (apikal, Mitte, basal), so dass letztendlich maximal sechs Gruppen unterschieden wurden.

Bei den Patienten, wo dies nicht möglich war, wurde die quantitative Anzahl der befallenen Stanzten pro Seite erfasst.

Beispiel:

PATID	Entnommene Stanzten	Befallene Stanzten	Rechts Apikal	Rechts Mitte	Rechts Basal	Links Apikal	Links Mitte	Links Basal	Nicht Näher bestimmt
146	10	3	0	1	1	0	0	1	-
189	6	2	-	-	-	-	-	-	2 rechts

Tabelle 4: Beispiel der Lokalisationserfassung der positiven Stanzten

## 2.3. Daten der transurethralen Resektion

Bezüglich der bei jedem Patienten durchgeführten TURP wurde das Datum der TURP, das Resektatgewicht in Gramm (g), der prozentuale Anteil der Tumordurchsetzung der befallenen



Prostataspäne, der Gesamtgleasonsore mit entsprechenden Grading sowie das Volumen der Prostata vor der TURP registriert. Zusätzlich wurde festgehalten, ob bei der TURP überhaupt Karzinomverbände nachgewiesen werden konnten.

### **3. Durchführung der Stanzbiopsie und histologische Begutachtung**

Die histopathologische Begutachtung sowie die Durchführung der Stanzbiopsie wurden an verschiedenen Instituten durchgeführt, da die meisten Patienten auswärtig biopsiert worden waren. Eine standardisierte Durchführung der Stanzbiopsie konnte somit nicht garantiert werden. Dies erklärt auch die große Spannweite der Anzahl an entnommenen Biopsien von minimal 4 bis maximal 12.

Vor der Untersuchung wurde durch einen transrektalen Ultraschall das Prostatavolumen in ml nach folgender Formel errechnet:

$$\text{Volumen Prostata} = (\text{Anterior-posterior-Durchmesser} \times \text{Transversaldurchmesser} \times \text{Longitudinaldurchmesser}) \times 0.60$$

Bei dem Gesamtkollektiv wurden mindestens zwei Stanzen aus jedem Prostataseitenlappen entnommen. Die Stanzbiopsie wurde ultraschallgesteuert und mit einer automatischen Stanzpistole durchgeführt. Die Stanznadel hatte einen Durchmesser von 18 Gauge. Die jeweilige Stanzlokalisierung wurde auf dem Probengefäß festgehalten, so dass später eine eindeutige Zuordnung bei der histologischen Begutachtung erfolgen konnte.

Maximal 12 Stanzen wurden entnommen.

### **4. Durchführung der TURP und histologische Begutachtung**

Alle Patienten unterliefen einer einzeitigen TURP vor der HIFU-Therapie. Alle Behandlungen wurden in Spinalanästhesie durchgeführt. Zunächst erfolgte die Einlage einer 12 Charriere Throkarzystostomie. Danach wurde die standardisierte transurethrale Niederdruckresektion der Prostata mit Resektion der gesamten Transitionalzone durchgeführt. Bei allen Patienten wurde nach Beendigung der Resektion ein 22 Charriere Dauerkatheter in die Prostataloge eingelegt.

Alle bei der TURP gewonnenen Prostataspäne wurden gesiebt, gewogen und histopathologisch am Institut für Pathologie der Universität Regensburg aufgearbeitet.

## **5. Datenverwaltung und statistische Methoden**

Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms Excel XP© von Microsoft©, Maryland, USA archiviert.

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS, Version 15.0 (SPSS IC. Chicago, IL, USA) verwendet.

Die Auswertung der Ergebnisse dieser Studie erfolgte entsprechend dem Schema der deskriptiven, explorativen Statistik, wobei neben einer graphischen Datenanalyse im Wesentlichen Tabellen der Darstellung der Daten dienten.

Die Unterscheidung zweier abhängiger Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-Test, die Unterscheidung mehrerer abhängiger Variablen mit dem Wilcoxon-Test untersucht. P-Werte  $< 0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

Zusätzlich wurden Kreuztabellen zur besseren Darstellung der Ergebnisse verwendet.

## **III. ERGEBNISSE**

### **1. Allgemeine Daten**

#### **1.1. Alter**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 184 Patienten in der Zeit von April 2001 bis April 2006 untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 68.2 Jahre ( $\pm$  6.5 Jahre).

#### **1.2. Zeitabstand Stanze/TURP**

Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen der Durchführung der Prostatastanzbiopsie und der transurethralen Resektion der Prostata betrug 2.9 Monate. Allerdings waren hierzu exakte Daten nur bei 118 der insgesamt 184 Patienten aus der Datenlage zu eruieren.

#### **1.3. Prostatavolumen vor TURP**

Das durchschnittliche Prostatavolumen vor TURP war bei 166 Patienten bekannt und betrug 33.9 ml. Der Median des Gesamtkollektives betrug 32 ml. Das kleinste Prostatavolumen betrug 7 ml, das größte 72 ml.

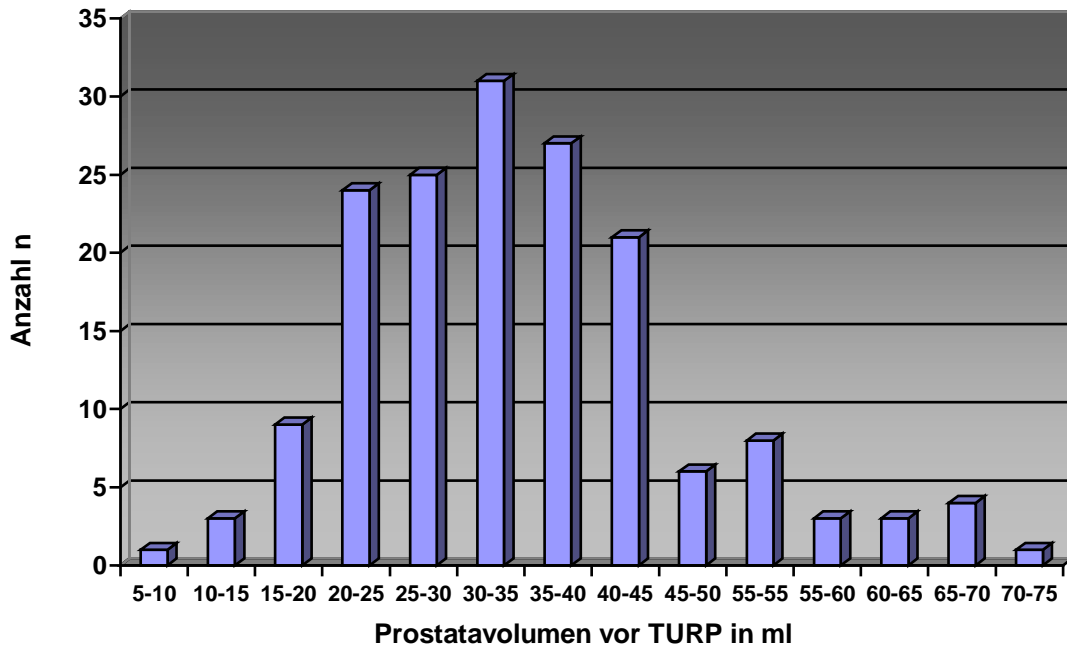


Diagramm 1: Verteilung des Prostatavolumens des Gesamtkollektivs

#### 1.4. Maximaler PSA-Wert bei Erstdiagnose

Der durchschnittliche maximale PSA-Wert bei Erstdiagnose und somit vor der Durchführung der TURP war bei allen Patienten bekannt und betrug 10.12 ng/ml ( $\pm$  8.47). Der Median betrug 8.1.

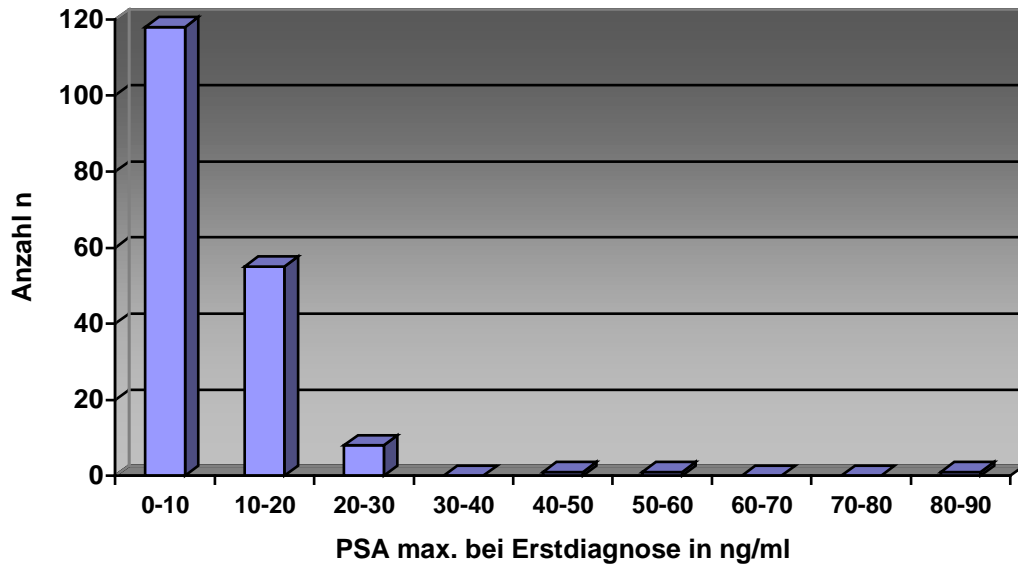


Diagramm 2: max. PSA-Wert in ng/ml bei Erstdiagnose

Wie aus dem Diagramm ersichtlich ist der PSA-Wert bei 118 Patienten (64.1%) kleiner 10 ng/ml, bei 66 Patienten (35.9 %) größer 10 ng/ml.

### 1.5. Hormontherapie

Bei 74 Patienten (40.2%) wurde vor der transurethralen Prostataresektion eine Hormontherapie durchgeführt, während 105 Patienten (57.1%) nicht neoadjuvant vorbehandelt wurden. Bei fünf Patienten (2.7%) war der Status der hormonellen Vorbehandlung unbekannt.

Hormontherapie	n	%
ja	74	40.2
nein	105	57.1
unbekannt	5	2.7
gesamt	184	100

Tabelle 5: Hormontherapie vor TURP

## 1.6. Zusammenfassung allgemeine Daten

	<b>Zeitabstand Stanze/TURP</b>	<b>Volumen vor TURP</b>	<b>Max. PSA Wert</b>
<b>Anzahl n</b>	<b>118</b>	<b>166</b>	<b>184</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>2.94</b>	<b>33.93</b>	<b>10.12</b>
<b>Median</b>	<b>2.0</b>	<b>32.0</b>	<b>8.09</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>4.13</b>	<b>12.07</b>	<b>8.47</b>
<b>Minimum</b>	<b>0</b>	<b>7.0</b>	<b>0.0</b>
<b>Maximum</b>	<b>36</b>	<b>72.0</b>	<b>81.2</b>

Tabelle 6: Zusammenfassung allgemeine Daten

## 2. Daten der Stanzbiopsien

### 2.1. Anzahl der entnommenen Biopsien pro Patient

Die Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien zeigte eine große Spannweite. Minimal wurden vier Stenzen entnommen, maximal 12 pro Patient. Bei 22 (12.0%) Patienten wurden weniger als sechs Biopsien entnommen, eine Anzahl, die dem heute geforderten Standard nicht mehr entspricht. Die Anzahl der Patienten, bei denen mehr als 10 Biopsien entnommen wurden, beträgt 52 (28.2%). Zwischen sechs und zehn Stenzen wurden bei insgesamt 110 Patienten (59.8 %) entnommen.

Durchschnittlich wurden 7.52 Stenzen pro Patient entnommen, der Median betrug 7.0.

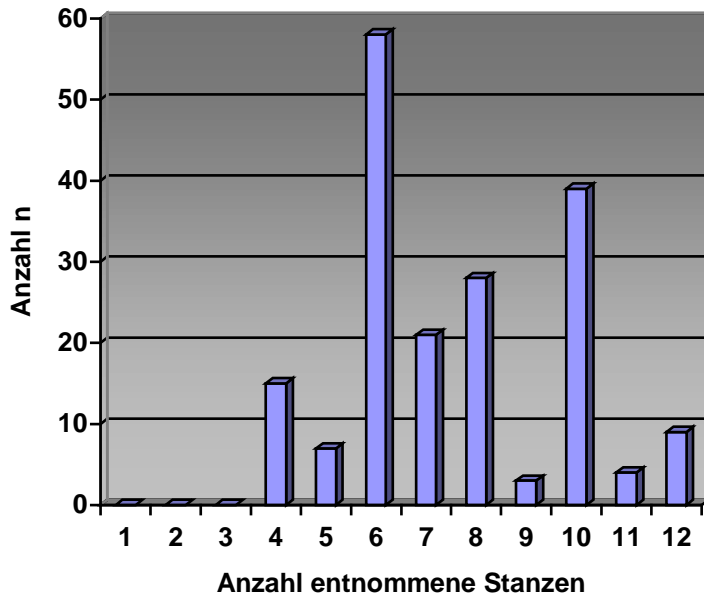


Diagramm 3: Verteilung der entnommenen Stanzbiopsien pro Patient

## 2.2. Anzahl der befallene Biopsien pro Patient

Durchschnittlich waren 2.4 Stanzbiopsien mit Nachweis eines invasiven PC. Die Spannweite reichte hierbei von einer positiven Stanze bis maximal neun Stanzbiopsien mit Tumornachweis. Der Median beträgt 2.0.

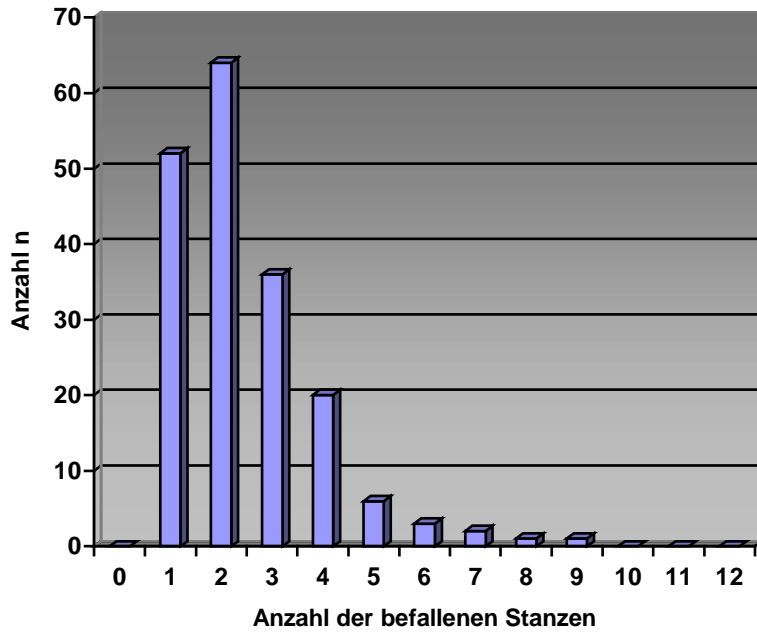


Diagramm 4: Anzahl der tumorbefallenen Stanzten

### 2.3. Gleasonscore

Bei 177 der 184 Patienten (96.2%) konnte eine exakte Angabe des GS aus den Befunden erhoben werden. Der Mittelwert des GS betrug 5.4, der Median 6. Der niedrigste Score betrug 2, der höchste Score 9.

Bei 123 Patienten lag der GS zwischen 5 und 7. Definitionsgemäß lag somit ein G2 Tumor zugrunde. Der prozentuale Anteil dieser Gruppe am Gesamtkollektiv betrug somit 69.5% und stellte damit den mit Abstand größten Anteil dar. G1 Tumore lagen zu 27.7% vor (49 Patienten), G3 Tumore bei fünf Patienten (2.8%).



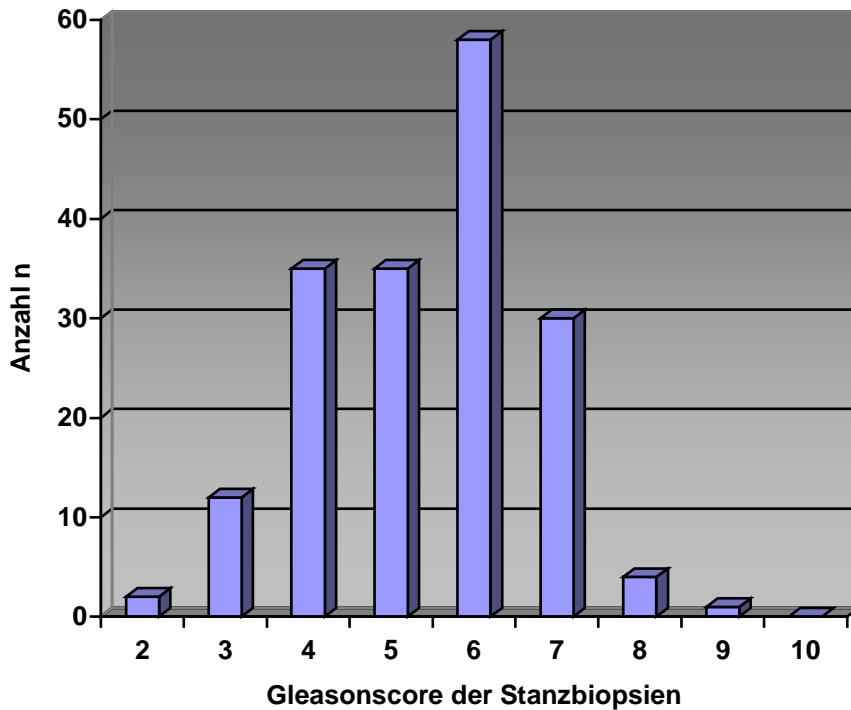


Diagramm 5: Gesamtgleasonscore der Stanzbiopsien

## 2.4. Tumorgrading

Die nachfolgende Tabelle zeigt nochmals die Verteilung des Tumorgradings der Stanzbiopsien im Gesamtkollektiv.

Grading Stanze	n	%
G1	49	26.6
G2	123	66.9
G3	5	2.7
unbekannt	7	3.8
gesamt	184	100

Tabelle 7: Tumorgrading der Stanzbiopsien

## 2.5. Zusammenfassung Stanzergebnisse

	<b>Anzahl der entnommen Biopsien</b>	<b>Anzahl der befallenen Biopsien</b>	<b>Gesamtgleasonsore Stanze</b>	<b>Grading Stanze</b>
<b>Anzahl n</b>	<b>184</b>	<b>184</b>	<b>177</b>	<b>177</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>7.52</b>	<b>2.40</b>	<b>5.39</b>	<b>1.05</b>
<b>Median</b>	<b>7.0</b>	<b>2.0</b>	<b>6.0</b>	<b>1.0</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>2.16</b>	<b>1.40</b>	<b>1.31</b>	<b>0.49</b>
<b>Minimum</b>	<b>4.0</b>	<b>1.0</b>	<b>2.0</b>	<b>1.0</b>
<b>Maximum</b>	<b>12.0</b>	<b>9.0</b>	<b>9.0</b>	<b>3.0</b>

Tabelle 8: Zusammenfassung Stanzergebnisse

### 3. Daten der transurethralen Resektionen

#### 3.1. Resektatgewicht der TURP-Resektate

Von den 184 Patienten war bei 167 (90.8%) eine genaue Angabe bzgl. der Resektatgewichte anhand der Daten zu erheben. Durchschnittlich wurden 17.51 g bei der TURP reseziert. Minimal wurden 1 g, maximal 60 g reseziert. Die Standardabweichung betrug 9.5, der Median 15. Bei vier Patienten konnten keinerlei Daten bzgl. der TURP Ergebnisse nachvollzogen werden.

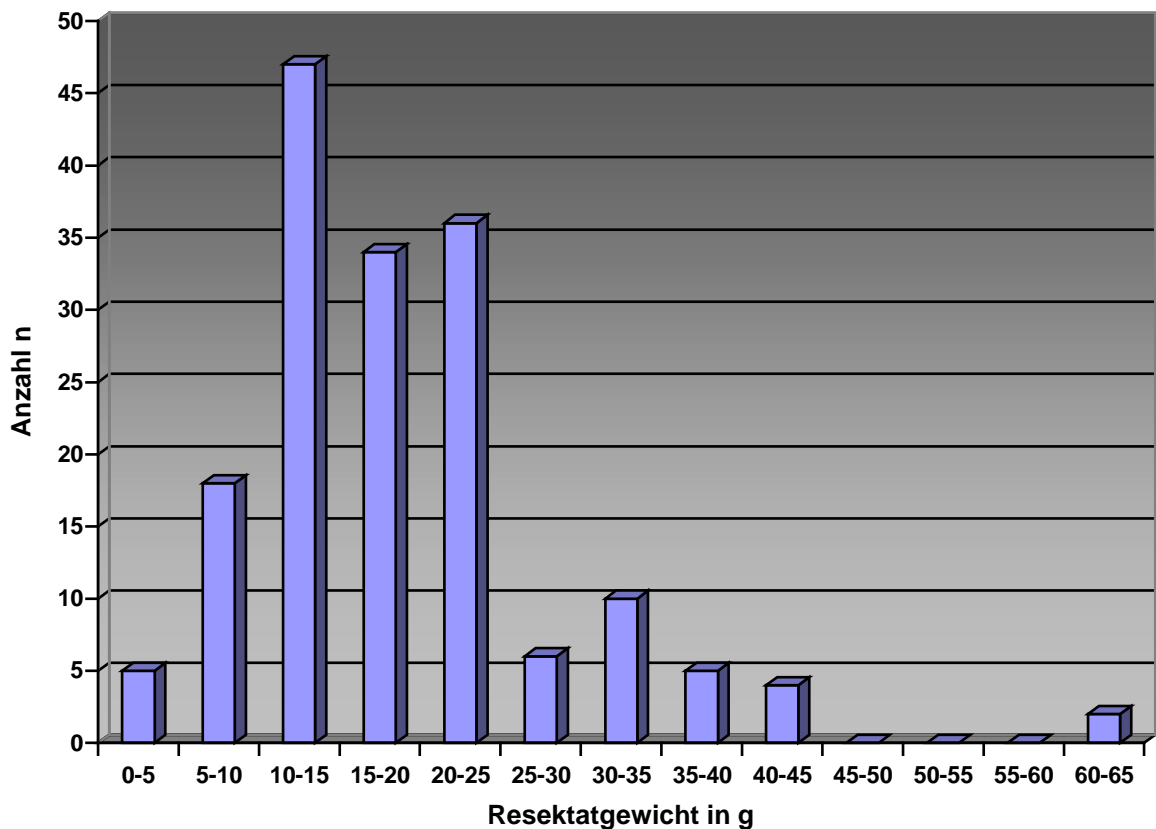


Diagramm 6: Verteilung der Resektatgewichte der TURP

### 3.2. Anzahl der tumorbefallenen TURP-Resektate

Insgesamt waren 99 TURP Resektate (53.8%) mit Nachweis eines invasiv wachsenden Prostatakarzinoms. Bei 81 (44.0%) konnte trotz positivem Stanzergebnis kein Tumor nachgewiesen werden. Bei vier Patienten waren keine Daten bzgl. der TURP nachvollziehbar.

<b>TUR befallen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>ja</b>	<b>99</b>	<b>53.8</b>
<b>nein</b>	<b>81</b>	<b>44.0</b>
<b>unbekannt</b>	<b>4</b>	<b>2.2</b>
<b>gesamt</b>	<b>184</b>	<b>100</b>

Tabelle 9: Anzahl der tumorbefallenen TURP-Resektate

### 3.3. Gleasonscore der positiven TURP-Resektate

Von den 99 positiven TURP-Resektaten konnte ein exakter Gesamtgleasonscore bei 92 Patienten (92.9%) aus den Befunden erhoben werden. Der durchschnittliche GS betrug dabei  $5.8 \pm 1.4$ . Der niedrigste Gleasonscore betrug 3, der höchste 10.

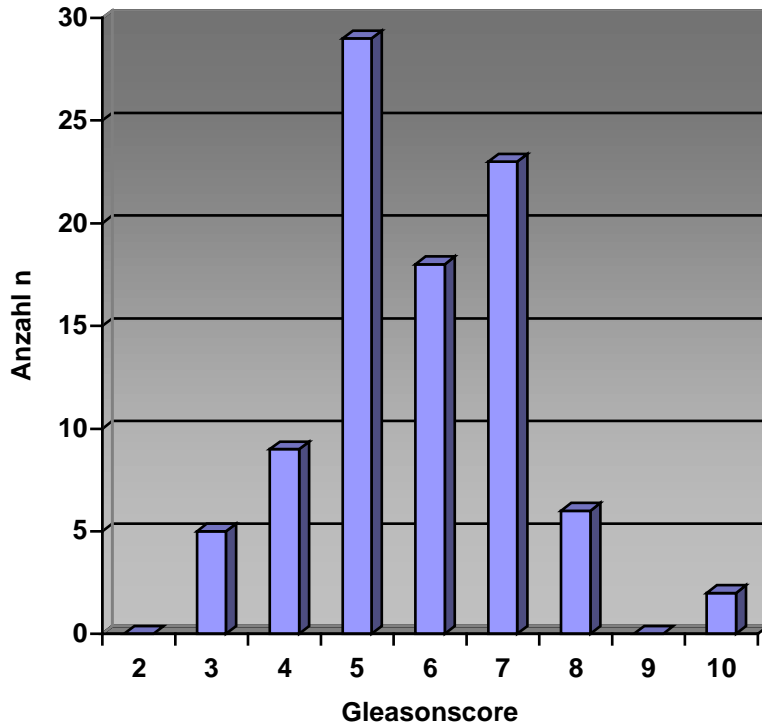


Diagramm 7: Gesamtgleasonscoreverteilung der karzinombefallenen TURP-Resektate

### 3.4. Grading der positiven TURP-Resektate

Das Tumorgading war bei 94 Patienten (94.9%) angegeben. Die tumorbefallenen Resektate waren in 15 Fällen (15.1%) gut differenziert, in 71 Fällen (71.7%) mäßiggradig differenziert und in acht Fällen (8.1%) schlecht differenziert. Bei fünf Patienten (5.1%) wurde keine histologische Differenzierung durch den Pathologen angegeben.

Grading TUR	n	%
G1	15	15.1
G2	71	71.7
G3	8	8.1
unbekannt	5	5.1
Gesamt	99	100
Kein Tumor	81	

Tabelle 10: Grading der tumorbefallenen TURP-Resektate

### 3.5. Prozentualer Anteil der positiven TURP-Resektate

Von den tumorbefallenen TURP-Resektaten konnte bei 96 Patienten (97.0%) eine Prozentangabe der tumordurchsetzten Späne erfolgen. Durchschnittlich waren 19% der resezierten Späne mit Tumor durchsetzt. Die Spannweite war bei dieser Verifizierung sehr groß und reichte von einem bis maximal 80%. Der Median betrug 10, die Standardabweichung 18.7.

### 3.6. Zusammenfassung TURP-Ergebnisse

	<b>Resektat- gewicht</b>	<b>Gesamtgleasonsore TUR</b>	<b>Grading TUR</b>	<b>%- befallen</b>
<b>Anzahl n</b>	<b>167</b>	<b>92</b>	<b>94</b>	<b>96</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>17.51</b>	<b>5.79</b>	<b>1.93</b>	<b>19.0</b>
<b>Median</b>	<b>15.0</b>	<b>6.0</b>	<b>2.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>9.53</b>	<b>1.43</b>	<b>0.49</b>	<b>18.67</b>
<b>Minimum</b>	<b>1.0</b>	<b>3.0</b>	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>
<b>Maximum</b>	<b>60.0</b>	<b>10.0</b>	<b>3.0</b>	<b>80.0</b>

Tabelle 11: Zusammenfassung der TURP-Ergebnisse

## 4. Vergleichende Ergebnisse Stanze/TURP

### 4.1. PSA-Wert

Der durchschnittliche PSA-Wert bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms aller Patienten betrug 10.1 ng/ml.

Im Vergleich zeigte sich im Falle der Patienten mit im Prostataresektatgewebe nachgewiesenem Karzinom im Rahmen der TURP ein nahezu identischer durchschnittlicher PSA-Wert von 10.69 ng/ml.

Bei Erstdiagnose wiesen 66 Patienten einen PSA-Wert von  $> 10$  ng/ml auf. Von diesen 66 Patienten wurde bei 41 (62.1%) ein Prostatakarzinom in den TURP-Spänen nachgewiesen. TURP-Resektate mit Nachweis eines Karzinoms konnten somit signifikant häufiger nachgewiesen werden, wenn der PSA-Wert bei Erstdiagnose  $>10$  ng/ml betrug ( $p = 0.0004$ ).

Die nachfolgende Kreuztabelle veranschaulicht nochmals übersichtlich den oben dargestellten Sachverhalt. Bei drei Patienten kann keine Zuordnung erfolgen, da die Daten der TURP-Ergebnisse unvollständig waren.

	PSA < 10 ng/ml		PSA > 10 ng/ml	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>57</b>	<b>49.6</b>	<b>25</b>	<b>37.9</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>58</b>	<b>50.4</b>	<b>41</b>	<b>62.1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>115</b>	<b>100</b>	<b>66</b>	<b>100</b>

Tabelle 12: PSA-Wert bei Erstdiagnose und Bezug auf TURP-Tumordetektion

### 4.2. Hormontherapie

Von den 184 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten 74 Patienten (40.2%) eine Hormontherapie vor Durchführung der transurethralen Prostataresektion. Wurde eine Hormontherapie durchlaufen, so konnte in 33 Fällen auch ein Karzinom in den Resektatspänen nachgewiesen werden. Demgegenüber war in 40 Fällen kein Tumor nachweisbar. Eine Beeinflussung der Tumordetektionsrate durch eine präoperative Hormontherapie kann somit nicht nachgewiesen werden. ( $p = 0.163$ ).

	Hormontherapie nein		Hormontherapie ja	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>41</b>	<b>39.8</b>	<b>40</b>	<b>54.8</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>62</b>	<b>60.2</b>	<b>33</b>	<b>45.2</b>
<b>Gesamt</b>	<b>103</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tabelle 13: Einfluss der neoadjuvanten Hormontherapie auf die Tumordetektion

### 4.3. Prostatavolumen

Das durchschnittliche Prostatavolumen betrug 33.9 ml. Wurde ein Karzinom in der TURP nachgewiesen, war das Durchschnittsvolumen 32.4 ml und somit etwas geringer als der Durchschnitt des Gesamtkollektivs, der bei 33.9 ml lag. Die Größe der Drüse spielte somit keine signifikante Rolle bei der Tumordetektionsrate im Rahmen der TURP ( $p = 0.2375$ ).

### 4.4. Menge des resezierten Prostatagewebes

Durchschnittlich wurden 17.51 g Prostataaspäne reseziert. Bei Patienten mit Karzinomnachweis wurden durchschnittlich 15.8 g ( $\pm 8.21$ ) entfernt. Konnte kein Tumor im Rahmen der TURP gefunden werden, lag die durchschnittlich resezierte Menge bei 19.47 g ( $\pm 10.58$ ) ( $p = 0.035$ ).

### 4.5. Anzahl der entnommenen Stanzen

In der Einleitung wurde bereits die Bedeutung der Anzahl entnommener Stanzen dargestellt. Als Goldstandard gilt heute eine Stanzanzahl von mindestens acht, besser 10 - 12 Stanzen. Im Rahmen dieser Studie wurden im Mittel 7.5 Stanzen entnommen, wobei die Spannweite von



vier bis 12 entnommenen Stanzen sehr groß ist. Uns erscheint es daher wichtig, den Einfluss der Anzahl entnommener Stanzen auf die Tumordetektionsrate zu untersuchen.

Bei 80 Patienten (43.5%) wurde nach einem veraltetem Stanzschema biopsiert und dabei maximal sechs Proben entnommen. Bei diesen Personen wurde in 41 Fällen (51.25%) auch ein Karzinom in der TURP nachgewiesen.

Bei 104 Patienten (56.5%) wurden mehr als sechs Stanzen entnommen. Ein Karzinomnachweis erfolgte in 58 Fällen (55.8%).

	4 – 6 Stanzen		> 6 Stanzen	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>39</b>	<b>48.8</b>	<b>46</b>	<b>44.2</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>41</b>	<b>51.2</b>	<b>58</b>	<b>55.8</b>
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>104</b>	<b>100</b>

Tabelle 14: Anzahl der entnommenen Stanzen und Tumordetektion bei der TURP

Eine Entnahme von mehr als sechs Stanzen erhöhte in unserem Patientenkollektiv die Tumordetektionsrate nicht signifikant ( $p = 0.87$ ).

Wurden zehn Stanzen oder mehr entnommen, stieg die Tumordetektionsrate ebenfalls nicht signifikant an. 52 Patienten (28.3%) mit dieser Anzahl an Stanzbiopsien stehen 27 Karzinomnachweise (51.9%) in der TURP gegenüber. Bei zwei Patienten konnte aufgrund unvollständiger Daten keine Aussage nachvollzogen werden.

	4 – 9 Stanzen		> 9 Stanzen	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>58</b>	<b>44.6</b>	<b>25</b>	<b>48.1</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>72</b>	<b>55.4</b>	<b>27</b>	<b>51.9</b>
<b>Gesamt</b>	<b>130</b>	<b>100</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

Tabelle 15: Einfluss von mehr als neun entnommenen Stanzen auf die Tumordetektion bei der TURP

#### 4.6. Anzahl der tumorbefallenen Stanzen

Auch die Anzahl der tumorbefallenen Stanzen zeigte mit steigender Größe keine Korrelation mit einer erhöhten Tumordetektionsrate. Im Schnitt waren 2.4 Stanzen tumorbefallen. In der Gruppe der positiven TURP-Resektate waren durchschnittlich ebenfalls 2.4 Stanzen tumorbefallen.

Ein Vergleich der beiden Gruppen ergibt keine signifikante Korrelation ( $p = 0.8721$ ). Bei drei Patienten kann aufgrund fehlender Daten keine Zuordnung erfolgen.

	1 Biopsie positiv		2 Biopsien positiv		3 Biopsien positiv	
	n	%	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>21</b>	<b>40.4</b>	<b>31</b>	<b>50.0</b>	<b>17</b>	<b>48.6</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>31</b>	<b>59.6</b>	<b>31</b>	<b>50.0</b>	<b>18</b>	<b>51.4</b>
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>

	4 Biopsien positiv		5 Biopsien positiv		6 Biopsien positiv	
	n	%	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>9</b>	<b>45.0</b>	<b>3</b>	<b>50.0</b>	<b>1</b>	<b>50.0</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>11</b>	<b>55.0</b>	<b>3</b>	<b>50.0</b>	<b>1</b>	<b>50.0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>

	7 Biopsien positiv		8 Biopsien positiv		9 Biopsien positiv	
	n	%	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>

Tabelle 16: Anzahl der tumorbefallenen Stanzen und Tumordetektion bei der TURP

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, erfolgte der Tumornachweis bei bis zu sechs positiven Stanzen jeweils zu annähernd 50%.

#### 4.7. Tumordetektion in Bezug auf Lokalisation der positiven Stanzen

##### 4.7.1. Tumordetektion bei Befall des rechten und linken Seitenlappens

Bei Erfassung der Stanzergebnisse wurden die durch Tumor befallenen Stanzen bzgl. der Lokalisation in sechs Bereiche unterteilt. Es wurde erfasst, welche Seite der Prostataadrüse gestanzt wurde, und diese Seite wurde nochmals in drei Bereiche unterteilt, soweit eine exakte Lokalisationsangabe vorhanden war. Unterschieden wurde apikal, Mitte und basal.

Somit stellt sich die Frage, ob die Lokalisation der positiven Stanzen einen Einfluss auf die Tumordetektion im Rahmen der TURP hat. Wie bereits erwähnt, findet sich das Prostatakarzinom nach Literaturangaben zu 70% in der peripheren Zone. Bei der TURP wird jedoch vornehmlich die Transitionalzone reseziert, in der ca. 20 - 25% der Karzinome lokalisiert sind. Untersucht wurde der Einfluss bei Befall beider Prostataseitenlappen sowie der Einfluss des Befalls der mittleren Stanzen auf die Tumordetektion.

Bei 176 Patienten (95.6%) konnte eine exakte Angabe bzgl. der Seitenlokalisation eruiert werden. Bei insgesamt 50 Patienten (28.4%) war sowohl der rechte als auch der linke Seitenlappen (hierbei wurde nicht zwischen apikal, Mitte oder basal unterschieden) der Stanzbiopsie durch Tumor penetriert. Bei 28 Patienten (56.0%) dieser Gruppe wurde ein Tumor in den Spänen der TURP gefunden. Eine signifikant häufigere Tumordetektion konnte somit nicht gefunden werden ( $p = 0.939$ ). Drei der 176 Patienten konnten nicht zugeordnet werden.

	Beide Seiten nein		Beide Seiten ja	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>55</b>	<b>44.7</b>	<b>22</b>	<b>44.0</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>68</b>	<b>55.3</b>	<b>28</b>	<b>56.0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Tabelle 17: Zusammenhang bei Befall beider Seitenlappen und Tumordetektion bei der TURP

#### 4.7.2. Tumordetektion bei Befall einer mittleren Stanze

Bedenkt man, dass bei der TURP vornehmlich die Transitionalzone reseziert wird, so muss man von einer erhöhten Detektion im Rahmen der TURP ausgehen, sobald eine Stanze der Prostatamitte positiv ausfällt. Eine exakte Lokalisation der Stanzangaben war bei 91 Patienten (51.7%) möglich. Bei 58 Patienten (63.7%) war entweder die rechte oder linke mittlere Stanze mit Tumornachweis oder es waren sowohl die rechte als auch die linke mittlere Stanze positiv.

Von diesen 58 Personen wurde bei 36 (62.1%) auch ein Karzinom in den Resektatsspänen nachgewiesen. Somit werden signifikant häufiger Karzinome in den TURP-Spänen gefunden, wenn eine oder beide mittlere Stenzen mit Tumornachweis waren ( $p = 0.012$ ).

	Mittlere Stenzen nicht befallen		Mittlere Stenzen befallen	
	n	%	n	%
<b>TUR negativ</b>	<b>22</b>	<b>66.7</b>	<b>22</b>	<b>37.9</b>
<b>TUR positiv</b>	<b>11</b>	<b>33.3</b>	<b>36</b>	<b>62.1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

Tabelle 18: Zusammenhang bei Befall der mittleren Stenzen und Tumordetektion bei der TRUP

#### 4.8. Gleasonscore und Grading

##### 4.8.1. Gleasonscore

Vergleicht man den Gesamtgleasonscore der Stenzen mit nachfolgendem Karzinomnachweis in der TURP, so errechnet sich ein Mittelwert von  $5.3 \pm 1.4$ .

Der Gesamtgleasonscore der positiven TURP-Resektate beträgt durchschnittlich  $5.8 \pm 1.4$  und liegt somit höher als der Gleasonscore der entsprechenden Stenzen.

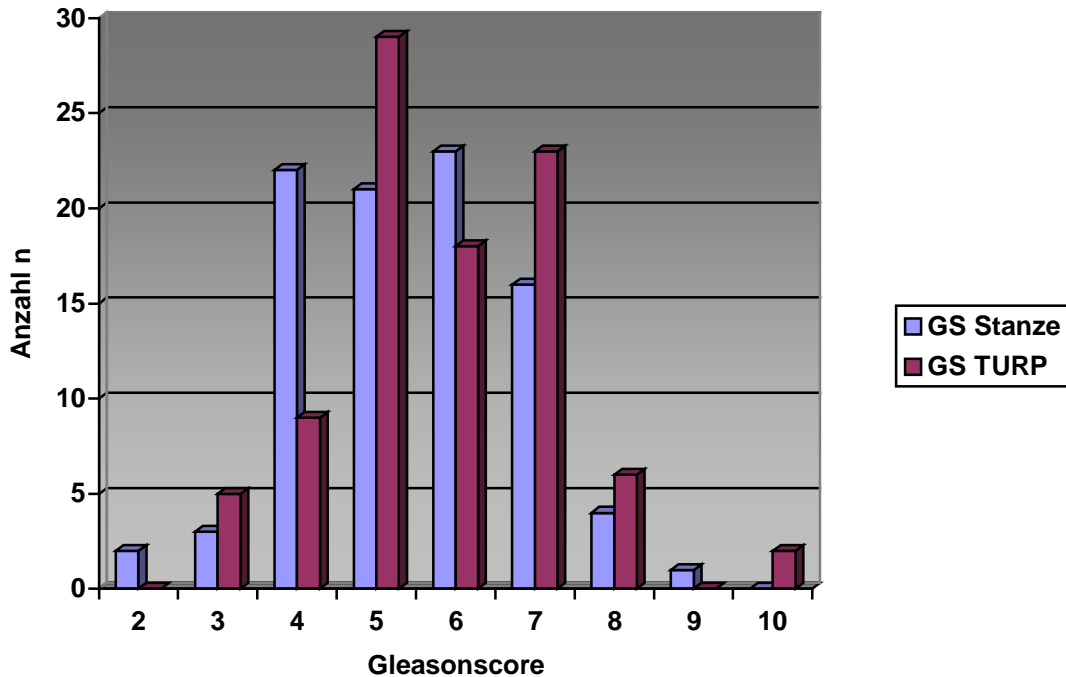


Diagramm 8: Verteilung der Gleasonscores von Stanzen und TURP bei positiver TURP

Der Gleasonscore der TURP-Resektate war in 40 Fällen (42.1%) höher als der der entsprechenden Stanzergebnisse, gleich bei 27 Patienten (28.4%) und niedriger in 22 Fällen (23.2%). In sechs Fällen (6.3%) war eine Zuordnung aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation bzgl. der Höhe des Gleasonscores der Stanzen und der Tumordetektion in der TURP ( $p = 0.3534$ ).

Es zeigte sich jedoch, dass der Gleasonscore der TURP-Resektate signifikant höher war als der Score der entsprechenden Stanzbiopsien ( $p = 0.0417$ ).

#### 4.8.2. Grading

Das Tumorigradung wurde entsprechend den histopathologisch verifizierten Gleasonscores folgendermaßen eingeteilt.

Gleasonscore	Grading
2 - 4	G1
5 - 7	G2
8 - 10	G3

Tabelle 19: Einteilung GS und Grading

Auch in dieser Auswertung wurden wieder nur die Stanzergebnisse betrachtet, bei denen auch in der TURP ein Karzinomnachweis erfolgte.

Bezüglich der Stanzergebnisse ergab sich folgende Verteilung der Differenzierungsgrade.

Stanze	n	%
G 1	31	32.0
G 2	61	62.9
G 3	5	5.1
Gesamt	97	100

Tabelle 20: Verteilung der Differenzierungsgrade der Stanzbiopsien

Betrachtet man dagegen die Verteilung des Differenzierungsgrades der TURP-Resektate erhält man folgendes Ergebnis.

TURP	n	%
G 1	15	16.0
G 2	71	75.5
G 3	8	8.5
Gesamt	94	100

Tabelle 21: Verteilung der Differenzierungsgrade der TURP-Resektate

Es zeigte sich, dass der Anteil an mäßiggradig differenzierten Karzinomen der TURP-Resektate höher ausfiel, während der Anteil an gut differenzierten Karzinomen niedriger war. Die schlecht differenzierten Tumore unterscheiden sich nur unwesentlich. Dies ist jedoch lediglich eine Betrachtung der jeweiligen Gesamtkollektive. Aussagekräftiger ist der Vergleich der jeweiligen Differenzierungsgrade der einzelnen Stanze und der dazugehörigen TURP-Histologie.

	G1 Stanze		G2 Stanze		G3 Stanze	
	n	%	n	%	n	%
<b>G1 TURP</b>	<b>8</b>	<b>27.6</b>	<b>6</b>	<b>10.2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>G2 TURP</b>	<b>20</b>	<b>69.0</b>	<b>49</b>	<b>83.0</b>	<b>2</b>	<b>40.0</b>
<b>G3 TURP</b>	<b>1</b>	<b>3.4</b>	<b>4</b>	<b>6.8</b>	<b>3</b>	<b>60.0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

Tabelle 22: Vergleich der Differenzierungsgrade von Stanze und TURP

Zur besseren Übersicht, wann bei der TURP ein „Upgrading“ oder „Downgrading“ erfolgt, kommt folgende Tabelle zur Darstellung.

	G1 Stanze		G2 Stanze		G3 Stanze	
	n	%	n	%	n	%
<b>Grading TUR &lt; Stanze</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>6</b>	<b>10.2</b>	<b>2</b>	<b>40.0</b>
<b>Grading TUR = Stanze</b>	<b>8</b>	<b>27.6</b>	<b>49</b>	<b>83.0</b>	<b>3</b>	<b>60.0</b>
<b>Grading TUR &gt; Stanze</b>	<b>21</b>	<b>72.4</b>	<b>4</b>	<b>6.8</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

Tabelle 23: Up- und Downgrading bei der TURP

Bei den 93 Patienten, bei denen eine exakte Zuordnung sowohl des Differenzierungsgrades der Stanze als auch des Differenzierungsgrades der TURP erfolgen konnte, zeigte sich in 21

Fällen (72.4 %) bei einer G1 Situation der Stanze eine höheres Grading der TURP-Resektate. Hier fand somit in über 2/3 der Fälle ein „Upgrading“ statt.

Lag eine mäßiggradige Differenzierung (G2) in den Stanzbiopsien vor, war das Tumorgrading der TURP-Resektate zu 83 % identisch.

Vier Patienten hatten schlechter differenzierte Karzinome als in den Resektatspänen. Sechs Patienten hatten in der TURP besser differenzierte Karzinome als in der Stanze.

Die Daten bezüglich einer G3-Situation in der Stanze können aufgrund der geringen Fallzahl nicht für weitreichende Schlussfolgerungen herangezogen werden.

Zusammenfassend fanden sich bei einer G1-Situation der Stanze hochsignifikant schlechter differenzierte Tumore in den Prostataresektionsspänen ( $p < 0.001$ ).



## **IV. DISKUSSION**

### **1. Allgemeine Bemerkungen**

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms gilt die transrektal ultraschallgesteuerte Biopsie als Goldstandard. Die Detektionsraten des Prostatakarzinoms verringern sich jedoch nach jeder negativen Biopsie (75).

In der European Prostate Cancer Detection Study (EPCD) war die Inzidenz der Karzinomentdeckung 22% bei Patienten mit einem PSA Ausgangswert zwischen 4 und 10 ng/ml im Rahmen der ersten durchgeführten Stanzbiopsie. In einer in dieser Studie durchgeführten zweiten transrektalen Biopsie wurden in weiteren 10% der Fälle Prostatakarzinome gefunden. Die Karzinomdetektionsrate sank bei jeder weiteren Biopsie erheblich (75).

Neuere Erkenntnisse zeigen, dass Saturationsbiopsien und/oder Kombinationsbiopsien hilfreich sein können, Prostatakarzinome nachzuweisen bei Patienten, bei denen mehrere negative transrektal ultraschallgesteuerte Biopsien vorliegen.

Kawakami et al (Eur Urol 2007 Vol 51) kombinierten gleichzeitig durchgeführte transrektale und perineale Biopsien. Dadurch waren sie in der Lage, bei 37% aller Patienten ein Prostatakarzinom nachzuweisen, obwohl vorher negative Stanzbiopsieergebnisse vorlagen.

Die Studienlage und Literatur bezüglich der Durchführung einer TURP zur Prostatakarzinomdiagnostik sind sehr spärlich. Somit können aktuell noch keine wissenschaftlich begründeten Aussagen zur Indikationsstellung einer diagnostischen TURP als operatives Vorgehen gemacht werden.

### **2. PSA-Wert**

Studien haben gezeigt, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml bei etwa 20 - 27% liegt. Dieses Risiko ist dabei unabhängig vom Tast- und transrektalem Ultraschallbefund. Demgegenüber zeigten Partin und Frohmüller, dass bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Prostatakarzinom bei 35% bzw. 28,8% der Patienten ein PSA-Wert unter 4 ng/ml nachzuweisen war (76, 77).

Zigeuner et al zeigten eine Karzinomdetektionsrate von inzidentiellen Karzinomen durch eine TURP von nur 7.4% bei Vorliegen eines regulären digital rektalen Tastbefundes und einem nicht erhöhten PSA-Wert. Dementsprechend sollte man eine höhere Inzidenz eines Prostatakarzinoms annehmen, wenn ein erhöhter PSA-Wert vorliegt. Diese Aussage wird durch unsere Daten gefestigt.

Unsere Studie zeigte, dass signifikant häufiger ein Karzinomnachweis in der TURP erfolgen konnte, wenn der PSA-Wert  $> 10$  ng/ml betrug.

Ein PSA-Wert in dieser Größenordnung legt jedoch bereits klinisch dringend den V.a. ein Prostatakarzinom nahe. Eine TURP als weiterführende Maßnahme im Rahmen der Diagnostik sollte somit nicht allein aufgrund eines hohen PSA-Ausgangswertes erfolgen.

### **3. Gleasonscore und Grading**

Das Primärziel einer Prostatastanzbiopsie ist die Diagnose eines Prostatakarzinoms. Der histologischen Untersuchung sollten sekundär jedoch auch Informationen bzgl. der Therapieplanung und der Einschätzung des Progressionsrisikos zu entnehmen sein (78, 79).

Die Entwicklung des Gleasonsystems hat sich diesbezüglich mittlerweile etabliert. Es berücksichtigt die Heterogenität des Karzinomtyps. Inzwischen konnten viele Studien nachweisen, dass der Gleasonscore ein wichtiger Prognosefaktor ist. Narain et al (80) fanden heraus, dass die Höhe des Gleasonscores in der Biopsie mit der Rate des tumorfreien Überlebens korreliert. Neben dem klinischen Stadium und der Serumkonzentration des PSA wird der Score immer häufiger zur Abschätzung des pathologischen Tumorstadiums, des Risikos einer Samenblaseninfiltration oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen im klinischen Alltag herangezogen (81, 82, 83).

Ein viel diskutiertes Problem stellt jedoch die Problematik des Under- oder Overgradings dar. Viele Studien haben gezeigt, dass der Gleasonscore der Stanzbiopsie sich nicht mit dem Score der entsprechend untersuchten radikalen Prostatektomiepräparate deckt. Das Hauptproblem stellt hierbei das Undergrading im Rahmen der Stanzbiopsie dar.

Studien haben gezeigt, dass in Bezug auf Stanzzyylinder die Rate des Undergradings zwischen 33 und 45% und die des Overgradings zwischen 4 und 32% im Vergleich zu den entsprechenden Prostatektomiepräparaten liegt (84).

Eine Metaanalyse von 18 Studien mit 3.789 Patienten (85) fand eine exakte Übereinstimmung der Gleasonscores in 43% und eine Übereinstimmung  $\pm$  einen Punkt in 77%. Wie bereits oben

erwähnt, liegt das Hauptproblem im Undergrading, das in 42% (27 – 57%) gefunden wurde. Ein Overgrading kam zwar auch vor, wurde jedoch nur in 15% der Fälle gefunden.

Ein Undergrading der Stanzbiopsie birgt die Gefahr, dass einigen Patienten mit einem Prostatakarzinom eine notwendige kurative Therapie vorenthalten wird. Der klinisch tätige Arzt kann von einem Tumor mit niedrigem malignen Potential ausgehen und unter Umständen eine „Active Surveillance“ Strategie empfehlen. Durch ein Overgrading hingegen kann ein Patient unnötigerweise einer nebenwirkungsträchtigen Therapie zugeführt werden, obwohl ein klinisch nicht signifikanter Tumor vorliegt.

Unsere Studie hat gezeigt, dass der GS der TURP Resektate in 42.1% höher ausfiel als der der entsprechenden Stanzbiopsien. Dieses Ergebnis deckt sich damit mit den Daten vorhandener Studien bzgl. der Problematik des Undergradings. Es zeigte sich damit ein signifikant höherer Gleasonscore der TURP-Resektate als der Score entsprechender Stanzbiopsien ( $p = 0.0417$ ).

Das weitere therapeutische Vorgehen bei G1 Tumoren (Gleason 2 - 4) wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. Im Jahr 2000 veröffentlichte Epstein (86) die Empfehlung, einen Gleasonscore von 2 - 4 in Stanzbiopsien nicht zu befunden. Er begründete diese Empfehlung dadurch, dass die Mehrzahl der Tumore mit einem Gleasonscore von 2 - 4 in der Biopsie einem Undergrading unterliegen und bei erneuter Befundung durch einen Uropathologen meist als geringer differenzierter Tumor klassifiziert werden (87). Selbst unter Uropathologen ist die Reproduzierbarkeit dieses Differenzierungsgrades schlecht (88).

Demgegenüber wiesen Steinberg et al nach (87), dass 55% der Tumore, die in der Biopsie als Gleasonscore 2 - 4 eingestuft worden waren, ein extraprostatitisches Wachstum aufwiesen.

Die Bedeutung von G1 Karzinomen darf somit nicht unterschätzt werden. Die Anzahl vorhandener G1 Karzinome in Stanzbiopsien unterliegt in der Literatur erheblichen Schwankungen. Während einige Studien einen Gleasonscore von 2 - 4 in nur sehr geringem Maße aufweisen (86, 89), zeigen andere Studien wiederum die Beteiligung von G1 Karzinomen bis zu 18% (90, 91). Köksal et al. (91) demonstrierten, dass 85% dieser Tumore in der endgültigen Histologie nach radikaler Prostatektomie einem Undergrading in der Biopsie unterlagen.

Im Rahmen unserer Studie lag ein G1 Karzinom in der Stanzbiopsie in 32% der Fälle vor, womit die Angaben in der Literatur deutlich übertroffen werden. Das Undergrading von G1 Karzinomen der Stanzbiopsie lag bei unserer Untersuchung bei 72.4%. Dieser hohe Prozentsatz in unserer Studie könnte damit zusammenhängen, dass die Biopsien im Schnitt bereits vor mehreren Jahren befundet worden waren und sich zwischenzeitlich ein Trend zu

höheren Gleasonscores abzeichnet. Smith et al und Gillard et al konnten nachweisen, dass es in den vergangenen Jahren zu einer veränderten Gleasoninterpretation gekommen ist. Man konnte demonstrieren, dass die Pathologen heutzutage aufgrund der zunehmenden Erfahrung mit dem Gleasonsystem dazu neigen, einem Karzinom einen höheren Gleasonscore zuzuordnen (119, 120).

Legt man nun zugrunde, dass bei der TURP größtenteils nur die Transitionalzone reseziert wird, in der bekanntlich ein Prostatakarzinom nur in ca. 24% der Fälle vorkommt, muss bei der Untersuchung von Prostatektomiepräparaten von einer noch höheren Rate des Undergradings ausgegangen werden, wie dies in der Studie von Köksal et al. gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend fanden sich bei einer G1-Situation der Stanze in unserer Studie hochsignifikant schlechter differenzierte Tumore in den Prostataresektionsspänen ( $p < 0.001$ ).

#### **4. Karzinomdetektion im Rahmen einer TURP**

Ornstein et al (92) untersuchten Patienten mit obstruktiven Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten PSA-Wertes oder eines auffälligen Tastbefundes bei der digital rektalen Untersuchung. Zusätzlich lag bei allen Patienten zumindest eine unauffällige Stanzbiopsie vor. In dieser Studie konnte in den Spänen des bei der TURP gewonnenen Gewebes in 16.1% ein Karzinom entdeckt werden.

Das Utah Cancer Register konnte in den späten neunziger Jahren an einem unselektionierten Patientengut eine Tumorneuerkrankungsrate von 10% durch eine TURP nachweisen (93).

Niesel et al. untersuchten Patienten, die sich gleichzeitig einer TURP und einer transrektalen Biopsie unterzogen. Bei 26 (19,7%) von insgesamt 132 untersuchten Probanden wurde ein Karzinom in den Spänen der TURP bei Vorliegen einer positiven Stanzbiopsie nachgewiesen. Demgegenüber konnte in nur einem von 27 Fällen ein Karzinom durch die Biopsie allein entdeckt werden. Durch die TURP allein und einem negativen Stanzbiopsieergebnis konnten Karzinome in 8.3% der Fälle entdeckt werden (94).

Im Gegensatz zu den vorhandenen Studienergebnissen zeigte unsere Studie mit einer Detektionsrate von 52.0%, dass die Häufigkeit der Karzinomentdeckung mittels TURP als wesentlich höher angesehen werden muss als bisher angenommen, sobald ein Karzinom in der Prostata vorhanden ist.

Die kontroversen Ergebnisse können möglicherweise durch die unterschiedlichen klinischen Patientenprofile, die untersucht wurden, erklärt werden. Soweit uns bekannt ist, untersuchen alle bisher publizierten Studien die Prostatakarzinomdetektionsrate einer TURP bei Patienten, bei denen der Verlauf der PSA-Wert Erhöhung unbekannt ist. Im Gegensatz dazu untersucht unsere Studie die Wertigkeit einer diagnostischen TURP zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit bereits erfolgtem Karzinomnachweis durch eine Stanzbiopsie.

### **5. Einfluss der Quantität der entnommenen Stanzbiopsien**

Die von Hodge et al 1989 eingeführte ultraschallgesteuerte, transrektale Sextantenbiopsie galt lange Zeit als Goldstandard in der Prostatakarzinomdiagnostik (95). Sie hat in den letzten Jahren jedoch aufgrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse zunehmend an Bedeutung verloren. Ein beträchtlicher Anteil an potentiell heilbaren Prostatakarzinomen konnte durch dieses Biopsieverfahren nicht erkannt werden. Diese Erkenntnisse konnten durch mehrere Studien (96, 97, 98) bestätigt werden. Sie wiesen teilweise falsch-negative Biopsieraten von bis zu 30% auf.

Zusätzlich stellt die Prostatagröße einen weiteren relevanten Parameter der Tumorerkennungsrate bei Patienten mit nicht palpablem Karzinom dar. Uzzo et al (99) und Karakiewicz et al (100) wiesen nach, dass bei zunehmendem Volumen der Drüse die Detektionsrate bei einer Sextantenbiopsie signifikant abnimmt, wenn die Anzahl der Biopsien gleich bleibt. Somit stellt die Sextantenbiopsie bei großen Drüsen eine inadäquate Technik dar. Die höchsten positiven Biopsieraten konnten dabei bei einer Drüsengröße kleiner 20 ccm nachgewiesen werden.

Die optimale Stanzzylinderanzahl und die Lokalisation der Entnahmestelle bei Verdacht auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms sind jedoch nach wie vor umstritten. Mehrere prospektive Studien (101, 102, 103, 104, 105) haben in den vergangenen Jahren mit neueren Biopsietechniken und höheren Stanzzylinderanzahlen unter Berücksichtigung der Prostatagröße und Entnahmelokalisation eine wesentlich höhere Tumordetektion (bis zu 35%) im Vergleich zur konventionellen Sextantenbiopsie nachweisen können. Lediglich eine Studie (106) konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Im Vergleich zu den universitär durchgeführten Studien konnte auch eine Studie unter 167 niedergelassenen Urologen in den USA (107) ähnlich hohe Tumordetektionsraten nachweisen.

Immer wieder wird jedoch auch der Vorwurf erhoben, dass es durch eine Erhöhung der Stanzzyylinderzahl zu einer vermehrten Aufdeckung von klinisch nicht signifikanten Karzinomen komme. Dieser Vorwurf konnte jedoch durch mehrere Arbeiten entkräftet werden (108, 109). Eine erhöhte Morbidität durch die Erhöhung der Stanzzyylinderzahl konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (110).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht ungewöhnlich, dass sich in den letzten Jahren die neueren Stanzprotokolle mit mehr als sechs Biopsien flächendeckend durchgesetzt haben. Dies konnte auch durch eine retrospektive Analyse der Universität Regensburg bestätigt werden (111).

Während der Anteil an Biopsien mit mehr als sechs Stanzzyindern 1998 noch bei 19% lag, stieg der Anteil im Jahr 2001 bereits auf 38.2% an. Durchschnittlich wurden  $5.4 \pm 2.2$  Zylinder pro Biopsie entnommen.

In unserer Studie wurden durchschnittlich  $7.5 \pm 2.2$  Stenzen entnommen. Bei 104 (56.5%) der insgesamt 184 Patienten wurden mehr als sechs Stanzzyylinder entnommen. Ein Karzinomnachweis im Rahmen der TURP konnte in 58 Fällen (55.8%) erfolgen. Somit konnte ein Karzinom bei Entnahme von mehr als sechs Stanzzyindern nicht signifikant häufiger in der TURP nachgewiesen werden. Selbst bei Erhöhung der Anzahl entnommener Stanzzyylinder auf zehn oder mehr konnte keine signifikante Erhöhung der Tumordetektionsrate nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse konnten somit die aktuelle Studienlage nicht bestätigen.

Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass viele Studien Prostatastanzbiopsien und Prostatektomiepräparate verglichen haben. Unsere Studie verglich dagegen Prostatastanzen und Gewebe, das im Rahmen einer TURP gewonnen wurde. Somit wurde in unserer Studie hauptsächlich die Transitionalzone der Prostata untersucht, ein Bereich der Drüse, in der lediglich ca. 20% aller Karzinome lokalisiert sind. Eine statistische und wissenschaftliche Widerlegung der bestehenden Studien kann somit nur sehr begrenzt und unter Einschränkungen erfolgen. In unserer Studie ergab sich bzgl. der Drüsengröße und der Tumordetektion kein signifikanter Zusammenhang.

## 6. Einfluss der Lokalisation der befallenen Stanzbiopsien

Wie bereits mehrfach erwähnt wird bei der TURP größtenteils die Transitionalzone der Prostata drüse reseziert. In dieser Zone liegen ca. 20 % aller Prostatakarzinome. Viele vorangegangene Studien haben lediglich den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer positiven Stanzbiopsie und der Tumordetektion in Prostatektomiepräparaten oder dem Gewebe einer TURP untersucht, ohne Berücksichtigung der jeweiligen Lokalisation der positiven Stanzbiopsien.

Vor dem Hintergrund, dass 80% der Karzinome in der peripheren Zone der Drüse auftreten, empfahl Stamey (112) bereits frühzeitig, die damals durchgeführte Sextantenbiopsie lateraler zu platzieren, um diesem Umstand Rechnung zu tragen.

Da Prostatakarzinome in bis zu 50% der Fälle multifokal auftreten (31), ist zu erwarten, dass im Rahmen der TURP vermehrt Karzinome nachgewiesen werden, je mehr Stanzzyylinder mit Karzinomverbänden durchsetzt sind und wenn gleichzeitig beide Seitenlappen der Prostata befallen sind. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Erfolgte ein Karzinomnachweis in der TURP, waren durchschnittlich 2.4 Stanzbiopsien mit Tumorzellen durchsetzt. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an positiven Stanzen und Tumornachweis in der TURP konnte nicht dargestellt werden ( $p = 0.8721$ ).

In unserer Studie konnten wir bei 176 Patienten eine exakte Seitenlokalisierung der Stanzen eruieren. Dabei waren in 50 von insgesamt 176 Fällen (28.4%) die Stanzzyylinder aus beiden Prostataseitenlappen tumorbefallen. Ein vermehrter Tumornachweis in der TURP bei Vorliegen tumorbefallener Stanzbiopsien aus beiden Seitenlappen konnte nicht gefunden werden. In unserer Studie erfolgte ein Karzinomnachweis bei Befall beider Prostataseitenlappen bei 28 von 50 Patienten (56.0%) ( $p = 0.939$ ).

Berücksichtigt man nun, dass bei einer TURP hauptsächlich die Transitionalzone reseziert wird, würde man eine erhöhte Detektionsrate bei der TURP erwarten, wenn einer der mittleren Stanzzyylinder positiv war. Dies konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang der Tumordetektion in der TURP mit dem gleichzeitigen Vorliegen einer positiven mittleren Stanze nachweisen ( $p = 0.012$ ). Bei 91 Patienten war eine exakte Lokalisationsangabe der entnommenen Stanzen zu eruieren. Von diesen 91 Patienten waren bei 58 entweder eine oder beide der mittleren Stanzen von Tumor penetriert. Bei 36 Patienten (62.1%) erfolgte auch ein Tumornachweis im Rahmen der TURP.

## 7. Risiken der TURP

Zieht man die Risiken einer TURP in Betracht, so werden bei Patienten mit einer BPH und obstruktiven Symptomen in der Literatur unterschiedliche Vorgehensweisen diskutiert. Bratt et al empfehlen bei Patienten mit einer symptomatischen BPH eine Standardresektion aller adenomatös veränderten Drüsenanteile mit Resektion der anterioren Anteile.

Lagen hingegen keine obstruktiven Symptome vor, wurde zur Minimierung der potentiellen Risiken und Komplikationen (z.B. Kapselperforation, Blasenhalssklerose) eine sparsame Resektion diskutiert. Diese sparsame Resektion sollte mögliche Nebenwirkungen einer später durchzuführenden radikalen Therapie minimieren. Auf der anderen Seite vermindert eine sparsame Resektion die Menge an reseziertem Prostatagewebe und damit potentiell auch die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von Tumorgewebe.

In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Menge des resezierten Gewebes und der Tumordetektion nachweisen ( $p = 0.035$ ). Daraus schlossen wir, dass man eine Standardresektion durchführen sollte, wenn die TURP als diagnostisches Verfahren anzusehen ist.

Eine diagnostische TURP mag also für ein bestimmtes Patientenkollektiv sinnvoll sein. Bei diesen Patienten sollte ein erhöhter PSA-Wert vorliegen und klinisch ein Prostatakarzinom bestehen. Gleichzeitig sollten alle anderen diagnostischen Verfahren keinen Karzinomnachweis erbracht haben.



## V. ZUSAMMENFASSUNG

Grundlage der vorliegenden Arbeit war die vergleichende Auswertung von Stanzbiopsien und TURP-Ergebnissen.

Zieht man diagnostische Kriterien zugrunde, so zeigt sich, dass der reine PSA-Wert bei der Erstdiagnose keinen Einfluss auf die Tumordetektion in der TURP hat.

Der Normwert des PSA wird aktuell mit  $< 4$  ng/ml angegeben. Geht man von dieser Grenze aus, so fand man bei 5.4% der Patienten trotz normwertigen PSA-Werts ein Prostatakarzinom in der Stanzbiopsie.

Lag der Ausgangs-PSA-Wert über 10 ng/ml (klinische Grenze), ließ sich ein Karzinom in den TURP-Spänen hochsignifikant häufiger nachweisen.

Die Anzahl der entnommenen Stanzen sowie die Anzahl der von Tumor penetrierten Stanzen hatten keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Tumordetektion. Hierbei war es auch nicht entscheidend, ob man mehr als sechs Stanzen entnommen hatte oder mehr als zehn. In beiden Gruppen war keine signifikant höhere Tumordetektion zu erkennen.

Im Gegensatz zur Quantität der Stanzen hatte die Lokalisation der befallenen Stanzen sehr wohl einen Einfluss auf die Tumordetektionsrate. Berücksichtigt man, dass bei der TURP hauptsächlich die Transitionalzone reseziert wird, zeigte sich bei Befall einer oder beider mittleren Stanzen ein signifikant höherer Tumorbefall der TURP-Späne. Ein Zusammenhang zwischen einem Befall beider Seitenlappen und Tumornachweis in der TURP konnte dagegen nicht gezeigt werden.

Der Gleasonscore der Stanzbiopsien beeinflusste nicht die Tumordetektion im Rahmen der TURP. Es konnte jedoch ein signifikant höherer Gleasonscore der TURP-Späne als der der entsprechenden Stanzbiopsien gezeigt werden.

Die Verifizierung eines „Upgrading“ durch die TURP-Histologie war ein wichtiger Aspekt dieser Studie. Wurde in der Stanzbiopsie ein gut differenziertes (G1) Karzinom histologisch gesichert, so zeigte sich in 72.4% der TURP-Späne ein schlechter differenziertes Karzinom ( $> G1$ ). Bezüglich einer G2 oder G3 Situation gab es keine signifikanten Unterschiede.

Das neoadjuvante Therapiekonzept einer Hormontherapie hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Tumordetektionsrate.

Anatomisch zugrunde liegende Faktoren wie die Drüsengröße vor Durchführung der TURP ergaben keinen Einfluss auf die Tumorentdeckung. Das reine Resektatgewicht korrelierte jedoch bei zunehmender Größe mit einer höheren Tumordetektion. Legt man nun das Verhältnis des Ausgangsvolumen der Prostata zur Größe zum Resektatgewicht zugrunde, so zeigt sich eine signifikant höhere Tumordetektion, je kleiner das Verhältnis ist.

Die Studien- und Datenlage bzgl. des Nutzens einer diagnostischen TURP ist sehr spärlich. Unsere Studie lässt jedoch Rückschlüsse zu, dass die Aussagekraft einer diagnostischen TURP für ein bestimmtes Patientenkollektiv nützlich sein kann. Bei diesen Patienten sollte ein kontinuierlich steigender PSA-Wert vorliegen und wenigstens zwei in einem Intervall von sechs Monaten entnommene Stanzbiopsien ohne Karzinomnachweis sein. Zusätzlich sollte die exakte Lokalisation der Stenzen in Betracht gezogen werden. Sollten bestimmte Areale der Prostata, die einer transrektalen Stanzbiopsie zugänglich sind, noch nicht untersucht worden sein, sollte eine weitere Biopsie einer diagnostischen TURP vorgezogen werden. Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist der retrospektive Charakter. Des Weiteren wurde ein vorselektiertes Patientenkollektiv untersucht. Zieht man diese Limitierungen in Betracht, zeigen unsere Daten, dass eine diagnostische TURP nützlich sein kann bei Patienten, bei denen klinisch ein Prostatakarzinom vermutet wird, dieses jedoch durch Biopsien nicht nachgewiesen werden konnte. Dieser Sachverhalt sollte in Zukunft durch prospektiv angelegte Studien weiter untersucht werden.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Quinn M, Babb P. 2002; Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 90: 162-173
- (2) Luboldt HJ, Rübben H. PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe*, 2000; 39: 22-26
- (3) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Volume 7. IARC Sci Publ, 1997; 143: 1-1240.
- (4) Bostwick DG (1997) Neoplasms of the prostate. In: Bostwick DG, Eble JN (eds) *Urological surgical pathology* Mosby, St. Louis Baltimore Boston pp 343-421
- (5) Eschenbach AC von, Ho R, Murphy GP (1996): American cancer society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10 1997. *Cancer* 78, pp1805-1807
- (6) Wingo T, Tong T (1995) Cancer statistics 1995. *CA Center J Clin* 45: 8-30
- (7) Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S. Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2000; 35: 133-144.
- (8) Hölzel D, Klamert A, Schmidt M. Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. Perspektive für die Krebsregister-diskussion und für eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus dem Tumorregister München. Zuckschwerdt, 1996
- (9) Bertz J., Giersiepen K., Haberland J. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV. In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. 5. überarbeitete Ausgabe (2006), pp. 68-71
- (10) Haas GP, Sakr WA: Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 47: 273-287, 1997
- (11) Greenlee RT, Murray T: Cancer statistics, 2000. *CA cancer J Clin* 50: 7-33, 2000
- (12) Sarma AV Schottenfeld D: prostate cancer incidence, mortality and survival trends in the United states: 1981-2001. *Semin Urol Oncol* 20: 3-9, 2002
- (13) Epstein JL (1994) The prostate and seminal vesicals. In: Sternberg SS (ed) *Diagnostic surgical pathology*, vol 2 edn. Raven, New York, pp 1807-1853

- (14) McNeal JE (1981) Normal and pathologic anatomy of the prostate. *Urol* 17 (Suppl): 11-16
- (15) Ayala AG, RO JY, Babaian RJ, Troncoso P, Grignon DJ (1989) The prostatic capsule does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J. Surg Pathol* 13: 21-27
- (16) Epstein JL (1997) Non neoplastic diseases of the prostate. In: Bostwick DG, Eble JN (eds) *Urologic surgical pathology*. Mosby, St.Louis Baltimore Boston, pp 307-340
- (17) McNeal JE (1980) Anatomy of the prostate: a historical survey of divergent views *Prostate* 1: 3-13
- (18) Voges GE (1992) Das kinisch organbegrenzte, radikal operierte Adenokarzinom der Prostata: Invasionscharakteristika, Prognosefaktoren, sowie ihr Einfluß auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Habilitationsschrift, Johannes Gutenberg Universität Mainz
- (19) Montironi R., Bostwick DG., Bonkhoff H. Origins of prostate cancer. *Cancer* (1996) 78: 362-365
- (20) Bostwick DG. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* (1995) 75: 1823-1836
- (21) Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J cell biochem* (1992) 16: 10-19
- (22) Bostwick DG., Brawe MK. Prostatic intraepithelial neoplasie and early invasion in prostatic cancer. *Cancer* (1987) 59: 788-794
- (23) Helpap B. Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis of subgrading and prognosis. *J. urol pathol* (1993) 1: 13-19
- (24) Sakr WA., Haas GP., Cossin BF. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J urol* (1993) 150: 379-385
- (25) Foster C., Bostwick D., Bonkhoff H. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol (suppl)* 2000: 19-43
- (26) Helpap B., Bostwick DG., Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. *Virch Arch* (1995) 426: 425-434
- (27) Helpap B., Bostwick DG., Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. *Virch Arch* (1995) 426: 425-434

- (28) Bostwick DG., Cooner WH., Denis L. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer. *Cancer* (1992) 70: 291-301
- (29) Kastendieck H. Klinisches vs. Inzidentes Prostatakarzinom: pathomorphologische Aspekte zur Therapiegrundlage. Nagel R (Hrsg) *Konservative Therapie des Prostatakarzinoms*. Springer Verlag Berlin (1987): 1-19
- (30) Mc Neal JE., Redwine EA., Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J surg pathol* (1988) 12: 897-906
- (31) Wise A., Stamey TA., Mc Neal J. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* (2002) 60: 264-269
- (32) Chen M., Johnston D., Tang K. Detailed mapping of prostatic carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* (2000) 89: 1800-1809
- (33) Bastacky SJ, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichale MJ, Epstein JI (1995) Pathological features of hereditary prostate cancer. *J. urol* 153: 987-992
- (34) Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50: 125-128
- (35) Bostwick DG (1997) Staging prostate cancer – 1997: current methods and limitations *Eur Urol* 32 (Suppl 3): 2-14
- (36) Wang L., Valenzuela L., Murphy G. Purification of a human prostate specific antigen. *Investig urol (Berl)* 17: 159 – 163 (1979)
- (37) Gilliland FD., Gleason DF., Hunt WC. (2001) Trends in Gleason score for prostate cancer diagnosed between 1983 und 1993. *J. Urol* 165 (3): 846-850
- (38) Mettlin C., Lee F., Drago JR. (1991) The american cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67 (12): 2949 – 2958
- (39) Yuan JJ., Coplen DE., Petros JA. (1992) Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum psa levels. *J. urol* 147 (3pt2): 810-810
- (40) Hamm M., Maassen C., Weckermann D. (1999) PSA-Diagnostik beim Prostatakarzinom, Unterscheidung von malignen und benignen Erkrankungen. *Klinikerarzt* 12(28): 352-355
- (41) Partin A, Yoo J (1993) The us of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 150 – 157

- (42) Wirth MP, Frohmüller HGW (1992) PSA and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 22: 27-32
- (43) Wirth MP, Frohmüller HGW (1992) PSA and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 22: 27-32
- (44) Gustafsson O., Norming U., Almgard LE. (1992) Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of randomly selected population of 2400men. *J. urol* 148 (6): 1827-1827
- (45) Mettlin C., Lee F., Drago JR. (1991) The american cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67 (12): 2949 – 2958
- (46) Wilbert DM. Die digital rektale Untersuchung als Screeninguntersuchung für das Prostatakarzinom. In: „Prostatakarzinom“, Herausgeber: Bichler KH., pmi-Verlagsgruppe, Frankfurt am Main, 1996: 18-22
- (47) Catalona WJ., Richie JP., Ahmann FR. (1994) Comparison of digital rectal examination and PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J. Urol* (151 (5): 1283 – 1290
- (48) Hinkelbein W., Miller K., Wiegel T. (Hrsg). *Das Prostatakarzinom*. Springer (Berlin, Heidelberg, New York) 1999, S. 63f
- (49) Hricak H., Dooks G., McNeal J. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *Am J radiol* (1987) 148: 51-58
- (50) Partin A, Yoo J (1993) The use of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 150 – 157
- (51) Huck-Böni R., Boner J., Lutlof U. Contrast-enhanced endorectal coil MR in local staging of prostatic carcinoma. *J comput assist tomogr.* (1995) 19: 232-237
- (52) Shingal R., Terris M. Limitations of transperineal ultrasound guided prostate biopsies. *Urology* 54: 706ff (1999)
- (53) Hodge KH, McNeal JE., Terris MK. Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J urol* (1989) 142: 71-5
- (54) Keetch D., Catalona W., Smith D.. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J urol* (1994) 151: 1571-1574
- (55) Ellis W., Brawer M. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. urol* (1995) 153: 1496-1498

- (56) Levine M., Ittman M., Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J. urol.* 159: 471ff (1998)
- (57) Stamey T. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45: 2ff (1995)
- (58) Uzzo R., Wei J., Waldbaum R. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 46: 831ff (1995)
- (59) Karakiewicz P., Bazinet M., Aprikian A. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 49: 55ff (1997)
- (60) Eskew L., Bare R., McCullough. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J urol* (1997) 157 :199ff
- (61) Stewart C., Leibovich B., Weaver A. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J urol.* (2001) 166: 86ff
- (62) Babaian R., Toi A. Kamoi K. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J. urol* (2000) 163: 152ff
- (63) Presti J., Chang J. Bhargava V. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. urol* (2000) 163: 163ff
- (64) Villers A, Pommier P, Bataillard A, Frevers B, Bachaud JM, Berger N, Bertrand AF, Bouvier R, Brune D, Daver A, Fontaine E, Hailot O, Lagrange JL, Molinie V, Muratet JP, Pabot du Chatelard P, Peneau M, Prapotnich D, Ravery V, Richaud P, Rossi D, Soulie M. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer. *Br J Cancer*, 2003; 89 (supplement 1): 50-58
- (65) Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. *Urologe*, 2003; 42: 1196-1202
- (66) Ellis W., Brawer M. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. urol* (1995) 153: 1496-1498
- (67) Miller MW, Ziskin MC. Biological consequences of hyperthermia. *Ultrasound Med Biol*, 1989; 15: 707-722
- (68) Carroll P., Kantoff P. Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostatic cancer. *Urology* (2002) 60 (3 suppl 1): 1-6

- (69) Aus G., Hugosson J., Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with non-curative intend. *J. Urol* (1995) 154: 460-465
- (70) Aus G., Hugosson J., Norlen L. Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with non-curative intend. *J. Urol* (1995) 154: 466-469
- (71) Johansson J., Holmberg L., Johansson S. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective population-based study in Sweden. *JAMA* (1997) 277: 467-471
- (72) S.J. Freedland, A.W. Partin: Dawning of the age of chemotherapy for prostate cancer. *Rev Urol.* (2005) 7(2):110-2
- (73) Johannson M., Wilke K. Taxane in der Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Der Urologe* (2004) 43: 160-167
- (74) Pacelli A, Bostwick DG. Clinical signifiacnce of high-grade prostatic intraepithlial neoplasie in transurethral resection specimens. *Urology.* 1997 Sep; 50(3):355-9
- (75) Djavan B, Mazal P, Zlotta A et al. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate* 2001;47:111-7
- (76) Partin A, Yoo J (1993) The us of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 150 – 157
- (77) Wirth MP, Frohmüller HGW (1992) PSA and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 22: 27-32
- (78) Miller G. New developments in grading prostate cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 9f
- (79) Kastendieck H. Morphologie des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsien und totalen Prostatektomien. Untersuchungen zur Frage der Relevanz bioptischer Befundaussagen. *Pathologe* 1980; 2: 31f
- (80) Narain V., Bianco F., Grignon D. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathological findings and disease free survival? *Prostate* 2001; 49: 185f
- (81) Narayan P., Gajendran V. The role of transrectal ultrasound guided biopsy based staging, preoperative serum prostate specific antigen and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology*, 46: 205, 1995
- (82) Partin A., Kattan M. Subong E. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*, 277: 1445, 1997
- (83) Kattan M., Eastham J. A preoperative normogramm for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 90: 766, 1998



- (84) Bostwick DG (1997) Staging prostate cancer – 1997: current methods and limitations  
Eur Urol 32 (Suppl 3): 2-14
- (85) Humphrey P. Prostate pathology. Chicago: ASCP press, 2003: 138-374
- (86) Epstein J. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Am J Surg pathol 24(4): 477-478, 2000
- (87) Steinberg D., Sauvageot J. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 21: 566, 1997
- (88) Allsbrook W., Lane R., Lane C. Interobserver reproducibility of gleasons grading system: urologic pathologists. Mod Pathol 1998; 11: 75A
- (89) Orozco R., Veltri R., Miller C. Observations on pathology trends in 62537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. Urology 51 (2): 186-195, 1998
- (90) Lattouf J., Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? BJU international 2002, 90: 694-699
- (91) Köksal I., Özcan F., Esen T. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. Eur Urol 2000; 37: 670-674
- (92) Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Andriole GL. The impact of systematic prostate biopsy on prostate cancer incidence in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate. J Urol 1997;157:880–4
- (93) Merrill RM, Wiggins CL. Incidental detection of population-based prostate cancer incidence rates through transurethral resection of the prostate. Urol Oncol 2002; 7:213–9
- (94) Niesel T, Breul J, and Hartung R: Diagnostic value of additional systematic prostate biopsies in patients undergoing transurethral resection of the prostate. Urology 49: 869–873, 1997.
- (95) Hodge KH, McNeal JE., Terris MK. Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J urol (1989) 142: 71-5
- (96) Levine M., Ittman M., Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J. urol. 159: 471ff (1998)
- (97) Norberg M., Egevad L., Holmberg L. The sextant protocol for the ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology 50: 562-566, 1997

- (98) Rabbani F., Stroumbakis N. Kava B. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J urol* 1998; 159: 1247-1250
- (99) Uzzo R., Wei J., Waldbaum R. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 46: 831ff (1995)
- (100) Karakiewicz P., Bazinet M., Aprikian A. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 49: 55ff (1997)
- (101) Eskew L., Bare R., McCullough. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J urol* (1997) 157 :199ff
- (102) Stewart C., Leibovich B., Weaver A. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J urol.* (2001) 166: 86ff
- (103) Levine M., Ittman M., Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J. urol.* 159: 471ff (1998)
- (104) Babaian R., Toi A. Kamoi K. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J. urol* (2000) 163: 152ff
- (105) Presti J., Chang J. Bhargava V. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J. urol* (2000) 163: 163ff
- (106) Naughton C., Miller D., Mager D. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J urol* (2000) 164: 388ff
- (107) Presti J., O'Dowd G., Miller M. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J urol* 169: 125-129, 2003
- (108) Eskew L., Woodruff R., Bare L. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J urol*, 160: 794ff, 1998
- (109) Chan T., Chan D., Epstein J. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J urol*, 166: 2181, 2001
- (110) Manseck A. Guhr K., Wirth M. Morbidity and discomfort of ten-core biopsy of the prostate evaluated by questionnaire. *Urol int* 2001; 66: 197-200
- (111) Borchard A., Retrospektive Analyse von 848 Prostatastanzbiopsien im Bereich des Tumorzentrums Regensburg aus den Jahren 1998 bis 2001, die zur Diagnose eines Prostatakarzinoms geführt haben, 2006, Universitätsklinikum Regensburg

- (112) Stamey T. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45: 2ff (1995)
- (113) Seitz, M., et al.: Klinische Relevanz der 11C-Cholin PET/CT beim Prostatakarzinom. Abstract V 7.2, 2004
- (114) Patel AR, Jones JS, Rabets J, et al. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. *Urology*. 2004;63(1):87-89.
- (115) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001;166(1):86-92.
- (116) Fleshner N, Klotz L. Role of 'saturation biopsy' in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology*. 2002;60(1):93-97.
- (117) Chrouser KL, Lieber MM. Extended and saturation needle biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2004;5(3):226-230.
- (118) Eichler K, Wilby J, Hempel S, et al. Diagnostic value of systematic prostate biopsy methods in the investigation for prostate cancer: A systematic review. CRD Report 29. York, UK: Centre for Reviews and Dissemination (CRD): 2005.
- (119) Smith E., Frierson H., Theodorescu D., Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years. Is there evidence for systematic upgrading? *Cancer* 2002; 94: 2282-7
- (120) Gilliland F., Gleason D., Hunt W. Trends in Gleason score for prostate cancer diagnosed between 1983 and 1993. *J urol* 2001; 165: 846-50

---

# DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W.-F. Wieland danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei Herrn Dr. A. Blana für die begleitende Unterstützung meiner Dissertationsarbeit, die mehrfache Durchsicht meiner Arbeit, die vielen Hinweise zur Verbesserung und die mir entgegen gebrachte Geduld.

Weiterhin gilt mein Dank den beteiligten Mitarbeitern der urologischen Abteilung am Caritaskrankenhaus St. Josef, insbesondere Herrn Dr. S. Rogenhofer, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und all meinen Freunden bedanken, die mich während der gesamten Arbeit unterstützt und motiviert haben und stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christin Schmidbauer für das gemeinsame Korrekturlesen der Arbeit unter erholsamen Bedingungen. Danke Christin!

---

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten

<b>Name:</b>	Cedl
<b>Vorname:</b>	Thorsten
<b>Geburtsdatum:</b>	09.12.1976
<b>Geburtsort:</b>	Nürnberg
<b>Familienstand:</b>	ledig, 1 Sohn
<b>Staatsangehörigkeit:</b>	deutsch
<b>Konfession:</b>	evangelisch

## Schulbildung

September 1983 bis Juli 1987: Grundschule am Schießstättenweg, Neumarkt i.d.OPf.

September 1987 bis Juli 1996: Willibald-Gluck-Gymnasium, Neumarkt i.d.OPf.

Juli 1996: Abitur

## Zivildienst

Oktober 1996 bis September 1997: Individuelle Schwerstbehindertenbetreuung im  
Caritasverband Regensburg

## Studium

September 1997 bis September 2003: Studium der Humanmedizin an der Universität  
Regensburg

Oktober 1999: 1. Staatsexamen

Oktober 2001: 2. Staatsexamen

September 2003: 3. Staatsexamen

---

## **Beruflicher Werdegang**

Dezember 2003 bis September 2004 Arzt im Praktikum am Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg, Klinik für Chirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. R.P. Wirsching

Seit Oktober 2004 Assistenzarzt in Facharztweiterbildung für Allgemeinchirurgie am Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg, Klinik für Chirurgie unter Leitung von Prof. Dr. R.P. Wirsching