

**Retrospektive morphologische und klinische Untersuchungen
an Patienten mit Prostatakarzinom im Untersuchungszeitraum
zwischen 1998 und 2003**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Ruth E. Hille geb. Zeisner
aus Bonn

2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Vogel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. S.C. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 2006

Aus dem Institut für Pathologie Siegburg
Prof. Dr. med. J. Vogel

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung (S. 7)

2. Allgemeine Aspekte des Prostatakarzinoms (S. 8-46)

- 2.1 Epidemiologie (S. 8)
- 2.2 Ätiologie (S. 9-11)
- 2.3 Pathogenese (S. 12)
- 2.4 Klinische Symptomatik (S. 12)
- 2.5 Diagnostische Verfahren (S. 13-29)
 - 2.5.1 Stadieneinteilung (S. 13-14)
 - 2.5.2 Grading (S. 15-22)
 - 2.5.2.1 Histologisches Grading nach Gleason (S. 15)
 - 2.5.2.2 Histologisches Grading nach MD Anderson (S. 16)
 - 2.5.2.3 Histologisches Grading nach WHO und Mostofi (S. 16)
 - 2.5.2.4 Histologisch-zytologisches Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ (S. 17-18)
 - 2.5.2.5 Subgrading (S. 19-20)
 - 2.5.2.6 Vergleich der Grading-Systeme (S. 21)
 - 2.5.3 Digital rektale Untersuchung (S. 22)
 - 2.5.4 Prostata-Spezifisches-Antigen (S. 22-24)
 - 2.5.5 Alkalische Phosphatase (S. 24)
 - 2.5.6 Transrektale Sonographie (S. 24-25)
 - 2.5.7 Prostatabiopsie (S. 26)
 - 2.5.8 Zusätzliche Sicherung der Diagnose (S. 27-28)
 - 2.5.9 Vorsorgeuntersuchung (S. 29)
- 2.6 Therapie des Prostatakarzinoms (S. 30-46)
 - 2.6.1 Therapie des organbegrenzten Prostatakarzinoms (S. 32-36)
 - 2.6.2 Therapie des organüberschreitenden Prostatakarzinoms (S. 37)
 - 2.6.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (S. 37-43)
 - 2.6.4 Chemotherapie des Prostatakarzinoms (S. 44-45)
 - 2.6.5 Schmerztherapie des Prostatakarzinoms (S.46)

3. Pathomorphologie des Prostatakarzinoms (S. 47-63)

- 3.1 Anatomie der Prostata (S. 47-48)
- 3.2 Präneoplasien (S.48-53)
- 3.3 Lokalisation (S. 53)
- 3.4 Formen des Prostatakarzinoms (S. 54)
- 3.5 Typing des Prostatakarzinoms (S. 55)
- 3.6 Zellkinetik (S. 56)
- 3.7 Immunhistochemie (S. 57-63)
 - 3.7.1 Immunhistochemie der gesunden Prostata (S. 57)
 - 3.7.2 Immunhistochemie des Prostatakarzinoms (S. 58-59)
 - 3.7.3 Bildteil Immunhistochemie (S. 60-63)

B. Spezieller Teil**4. Material und Methode (S. 64)**

4.1 Methode (S. 64)

4.2 Material (S. 64)

5. Ergebnisse (S. 65-96)

5.1 Patientengut und Staging (S. 65-66)

5.2 Grading (S. 67-68)

5.3 Prostata-Spezifisches-Antigen (S. 69-71)

5.4 Absetzungsrand (S. 72-76)

5.5 Pathologie (S. 77-89)

5.5.1 Bildteil Pathologie (S. 82-89)

5.6 Bildgebende Verfahren (S. 90-93)

5.7 Klinik (S. 94-96)

6. Diskussion (S. 97-112)**7. Vergleich der Studienergebnisse von P.Bastian mit dieser Studie (S. 113-131)**

7.1 Material (S. 113)

7.2 Altersverteilung (S. 114)

7.3 Staging (S. 115-116)

7.4 Grading (S. 117-119)

7.5 Prostata-Spezifisches-Antigen (S. 120-122)

7.6 Absetzungsrand (S. 123-124)

7.7 Pathologie (S. 125-127)

7.8 Bildgebende Verfahren (S. 128-129)

7.9 Klinik (S. 130-131)

8. Zusammenfassung (S. 132-134)**9. Literaturverzeichnis (S. 135-166)****10. Abbildungsverzeichnis (S. 167-168)****11. Tabellenverzeichnis (S. 169-170)****Danksagung (S. 171)****Lebenslauf (S. 172)**

A. Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Todesursachen von Männern, derzeit besteht nur bei früher Diagnosestellung die Möglichkeit einer kurativen Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wurden 154 Fälle von Prostatakarzinomen untersucht, die in der Urologischen Abteilung des St.Josef-Hospitals in Troisdorf im Zeitraum zwischen 1998 und 2003 durch radikale retropubische Prostatektomie therapiert wurden. Die histopathologischen Untersuchungen wurden am Institut für Pathologie Siegburg durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, ob die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms mit Hilfe der diagnostischen Möglichkeiten wie Bestimmung des präoperativen PSA-Wertes, des T-Stadiums der TNM-Klassifikation sowie des Gradings festzustellen ist und ein passendes Therapiekonzept auf dieser Basis festzulegen ist. Die radikale Prostatektomie ist nur dann als kurative Therapie anzusehen, wenn das Karzinom organbegrenzt ist. Es soll außerdem auf die Zusammenhänge zwischen präoperativem PSA-Wert, T-Stadium der TNM Klassifikation, dem Tumorgrading und der Eigenschaften der Tumorabsetzungsränder eingegangen werden. Als bildgebende Diagnostik wird der transrektale Ultraschall sowie die Computertomographie näher beleuchtet. Als klinische Aspekte werden die postoperative Kontinenz sowie, im Falle einer nervenschonenden Operation, die postoperative Erektionsfähigkeit untersucht.

2 Allgemeine Aspekte des Prostatakarzinoms

2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Männer in der westlichen Welt (Greenlee et al 2000) und, gemessen an der Anzahl der Neuerkrankungen, die sechst häufigste Krebserkrankung weltweit (Grönberg 2003). Im Jahre 2000 erkrankten weltweit nach Schätzungen etwa 513.000 Männer (Parkin et al 1997), in der Bundesrepublik Deutschland erkrankten jährlich mehr als 30.000 Männer an dieser Tumorerkrankung, etwa 10.000 versterben an den Folgen des Prostatakarzinoms (Pressemitteilung der DGU vom 14.07.2003)

Die Inzidenz des Karzinoms sowie, infolge dessen, die Todesrate steigen exponentiell zum Lebensalter (Scardino et al 2003), wobei die Todesursache mit ansteigendem Alter der Patienten zunehmend unabhängig vom Primärtumor zu suchen ist. Nur sehr wenige Männer unter 50 Jahren sind von der Krankheit betroffen (<0,1%), über 85% der Diagnosen werden bei Patienten über 65 Jahre gestellt (Grönberg 2003).

Große Schwankungen in der Inzidenz lassen sich bei verschiedenen ethnischen Gruppen sowie in unterschiedlichen Ländern beobachten. So findet man die niedrigste Erkrankungsrate gewöhnlich in Asien (besonders bei Chinesen in Tianjin, China, hier liegt die Erkrankungsrate bei 1,9 pro 100000 pro Jahr), während in Nord-Amerika und Skandinavien die Inzidenz am höchsten ist (speziell bei afro-amerikanischen Männer in den USA, hier erkrankten 137 pro 100000 pro Jahr) (Parkin et al 1997, Grönberg 2003).

Diese Schwankungen können durch viele Faktoren entstehen. Qualität des Gesundheitssystems und Zugang zu medizinischen Einrichtungen sowie die Genauigkeit eines Krebs-Registers beeinflussen die Angaben der Erkrankungsraten. Jedoch haben Studien über Männer, die aus einem low-incidence Land in ein high-incidence Land umgezogen sind und deren Erkrankungsrate sich der des Landes mit der hohen Inzidenz angenähert hat gezeigt, daß die Gründe für die großen Inzidenzschwankungen des Prostatakarzinom nicht allein in den Unterschieden der Gesundheitssysteme und der Krebserfassung zu suchen sind (Ries et al 2002, Grönberg 2003).

In 15 Jahren wird das Prostatakarzinom die häufigste Tumorerkrankung des Mannes sein (Parkin et al 2001).

2.2 Ätiologie

Obwohl das Prostatakarzinom eine so weit verbreitete Todesursache ist, bleiben die Ätiologie betreffend noch viele Fragen offen.

Die einzig sicher anerkannten Risikofaktoren sind Alter, Rasse, fettreiche Ernährung und eine positive Familienanamnese (Bas et al 2003).

In letzter Zeit häufen sich genetisch epidemiologische Beweise für eine bedeutende hereditäre Komponente der Erkrankung. Epidemiologische Studien zeigen, daß das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades eines Prostatakarzinom-Patienten zwei- bis dreifach erhöht ist. Das höchste Erkrankungsrisiko besteht bei den Männern mit mehr als einem betroffenen direkten Verwandten, oder solchen, bei denen die Krankheit in jungem Alter diagnostiziert wurde (Stanford und Ostrander 2001).

Dieses familiäre Risiko wurde bei ethnisch unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen beobachtet (asiatisch-amerikanisch, kaukasisch und afro-amerikanisch) (Whittermore et al 1995).

Studien zufolge liegt dem hereditären Prostatakarzinom zumindest teilweise ein Mendel'scher autosomaler Erbgang zugrunde (Carter et al 1992, Gronberg et al 1997, Schaid et al 1998, Verhage et al 2001, Cui et al 2001). Es konnte gezeigt werden, daß das early-onset Prostatakarzinom auf einen autosomal dominanten Erbgang hinweist, während das later-onset Karzinom hauptsächlich auf dem Boden eines rezessiv vererbten Risikos entsteht.

Als ätiologisch bedeutsam wird auch die Rolle der chronischen Entzündung diskutiert, wozu hinweisende, aber keine definitiven Daten existieren. Eng assoziiert mit der chronischen Entzündung kommt als Vorstufe eines Adenokarzinoms der Prostata die fokal prostatistische glanduläre Atrophie in Betracht (Franks 1954, Liavag 1968, De Marzo et al 1999, Mc Neal 1988). Sie tritt als Flecken atrophischen Epithels umgeben von normal erscheinendem Epithel primär in der peripheren Zone der Drüse auf, die auch der bevorzugte Ort für ein Karzinom darstellt (Mc Neal 1988). Paradoxerweise stellen sich die meisten fokalen Läsionen als proliferativ heraus, und nicht als ruhend, wie es für eine Atrophie erwartet wird. Und obwohl die Proliferation gesteigert ist, so ist es die Apoptoserate nicht (De Marzo et al 1999, Ruska et al 1998, Feneley et al 1996). Dies scheint eine regenerative Antwort auf einen Epithelzellverlust zu sein, der zurückzuführen ist auf Veränderungen von Enzymlevel und Genexpression, die im Zusammenhang einer PIA (proliferative inflammatory atrophy) auftreten.

Viele der proliferierenden Zellen scheinen einem unreifen Phenotyp sekretorischer Zellen anzugehören, ähnlich dem der PIN und des Prostatakarzinoms (De Marzo et al 1999, van Leenders et al 2003).

Weiterhin scheint die Prävalenz des Prostatakarzinoms innerhalb von Personengruppen, die bestimmten Oxidantien ausgesetzt sind, anzusteigen (Hietanen et al 1994).

Chronischer oxidativer Streß, der als Konsequenz der oben genannten Veränderungen entsteht, kann die DNA durch Bildung weiterer freier Radikale indirekt schädigen, freie Radikale attackieren sie direkt, was zur Akkumulation potentiell promutagenen oxidierten Basen führt (Beckmann und Ames 1998).

Oxidativer Streß kann auch mit Unterbrechungen in spezifischen Genen in Zusammenhang gebracht werden, durch die das Prostatakarzinom Risiko steigt:

Oxidantien sollten einen Anstieg genom-protectivem GSTP1 auslösen, durch Hypermethylierung des GSTP1-Promotors jedoch kommt es effektiv zu einer geringeren Genexpression und somit Proteinlevel. Bei fast 100% der Prostatakarzinome ist die Expression des Entgiftungsenzyms Glutathion S-transferase P1 (GSTP1), welches den Abbau oxidativer Sauerstoffspezies katalysiert, vermindert oder fehlt (Millar et al 1999, Lee et al 1994, Lin et al 2001, Nelson et al 2001).

Ein zusätzlicher ätiologischer Faktor findet sich in der Untersuchung der Telomerlänge im Tumorgewebe. Die Telomerregion dient als Schutz der Chromosomenden vor Fehlidentifizierung als Doppelstrangbruch oder vor unerlaubter Rekombination (Blackburn und Greider 1995). Durch Zellteilung und Altern des Organismus unterliegt sie einer unaufhaltsamen Verkürzung, die nur durch das Telomeraseenzym oder einen bis dato wenig erforschten Alternativweg verhindert, bzw. rückgängig gemacht werden kann (Blackburn und Greider 1995, Neumann und Reddel 2002). Den meisten somatischen Zellen fehlt die Aktivität dieses Enzyms, somit scheint die Telomerverkürzung die Lebensspanne der menschlichen Zellen zu begrenzen (Harley et al 1994). Eine kontinuierliche Proliferation setzt die Wiederherstellung oder die Erhaltung zumindest eines Minimums der Telomerlänge voraus, was durch Telomeraseaktivität erreicht wird, die in den meisten Tumorzellen nachgewiesen werden kann (Neumann und Reddel 2002, Shay und Bacchetti 1997). Paradoxe Weise konnte nachgewiesen werden, daß die Telomerlängen in Prostatakarzinomgeweben bedeutend kürzer sind, als im Gewebe einer BPH. Dies trifft auf viele Krebstypen zu (de Lange 1995). Dies führt zu Untersuchungen, in wie weit die Telomerlänge diagnostisch und prognostisch verwertbar ist, wobei gezeigt werden konnte, daß Tod und Krankheitsrückfall bei Prostatakarzinom Patienten über einen reduzierten Telomer-DNA-Gehalt signifikant assoziiert ist, der vermutlich die verkürzten Telomere reflektiert (Donaldson et al 1999). Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Telomer-Verkürzung ein vorherrschender Biomarker der menschlichen Prostataneoplasie ist, der früh im Prozeß der Prostatakarzinogenese in Erscheinung tritt (De Marzo et al 2003).

Wie oben schon erwähnt spielt auch die Ernährung eine Rolle in der Entstehung der Tumorerkrankung.

Studien weisen auf hohe Aufnahme von Kalzium und α -Linolensäure (einer mehrfach ungesättigten Fettsäure, die in Gemüse und Milchprodukten vorkommt) als Prostatakarzinom assoziierte Faktoren hin (Bjerve et al 1997, Giovannuci et al 1993, De Stefani et al 2000, Godley et al 1996, Gann et al 1994, Chan et al 2001).

Eine Erklärung für die niedrige Inzidenz des Karzinoms in Asien kann im hohen Verzehr von Phyto-Östrogenen gesehen werden. Sojabohnen (enthalten in Sojamilch und Tofu) haben den höchsten Gehalt an Phyto-Östrogenen (besonders Flavone), die einen prophylaktischen Effekt im Hinblick auf das Prostatakarzinom ausüben (Stattin et al 2002, Strom et al 1999, Severson et al 1989, Kolonel et al 2000). Dies wird durch verschiedene Mechanismen, wie einem antiöstrogenen Effekt am Östrogenrezeptor, einer Verminderung zirkulierender Androgene durch Zunahme Geschlechtshormon bindender Globuline, einer Zunahme der Apoptoserate oder der Regulation der Angiogenese erklärt.

Auch regelmäßiger Verzehr von Tomaten, die Lycopene enthalten (ein Karotinoid und potenter Antioxydant), reduzieren das Karzinomrisiko, wie Studien belegen (Giovannucci et al 2002, Chen et al 2001).

Wegen seiner Eigenschaft, Tumorgenese über antioxidative Effekte, Aktivierung des Immunsystems, Apoptoseinduktion, sowie Beeinflussung der Testosteronproduktion zu unterdrücken, gilt Selenium, ein Spurenelement, welches für die körperliche Entwicklung essentiell ist, als vielversprechend in der Untersuchung des Prostatakarzinoms. Dies gilt ebenso für Vitamin E, ein fettlösliches Vitamin (α -Tocopherol), welches seine antioxidative Aktivität speziell auf oxidativ beschädigte DNA konzentriert. Es konnte ein 40%iger Rückgang in Inzidenz und Mortalität durch Einnahme von α -Tocopherol gegenüber einer Placebogruppe gezeigt werden (Heinonen et al 1998).

Die Entstehung und Progression von Prostatakarzinomen wird entscheidend durch Funktionsstörungen von Oncogenen und Tumorsuppressorgenen beeinflusst. Zu den wahrscheinlich in die Biologie des Prostatakarzinoms involvierten Tumorsuppressorgenen gehören p53, MTSS-1, das Retinoblastomgen und KAI-1. Häufig überexprimierte Onkogene sind c-myc, K-ras, H-ras, C-fos und erbB-2.

Die Expression von erbB-s (Her-2-neu) ist mit einem hohen Malignitätsgrad, einer Aneuploidie der Prostatakarzinomzellen und möglicherweise mit Metastasierung und schlechter Prognose assoziiert (Helpap 1998).

2.3 Pathogenese

Das Prostatakarzinom hat seinen Ursprung in abnormal proliferierten Drüsenzellen innerhalb der prostatichen Ausführungsgänge (Bostwick 1989). Diese intraduktale Dysplasie bezeichnet man als prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN).

Diese Neoplasien fallen als Gruppen von vorbestehenden Drüsenendstücken oder Ausführungsgängen auf, die reicher an großen Zellen sind als die angrenzenden hyperplastischen Drüsen. Außerdem gibt es intraazinäres Zellwachstum, was zu Epithelwucherung führt. Manchmal besteht das Drüsenepithel aus zwei oder drei Zelllagen.

Das charakteristische Merkmal der PIN ist die Kernveränderung. Die Zellkerne sind vergrößert und unterschiedlich geformt, zudem weisen sie Vakuolen und einen oder mehrere große Nukleolen auf.

Die Neoplasien finden sich meist in der äußeren Zone, sowie in der Übergangzone der Prostata (Sakr et al 1995, Bostwick 1996).

2.4 Klinische Symptomatik

Da das Prostatakarzinom in der äußeren Zone der Prostata entsteht, macht es im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie (BPH) keine Symptome. Bei fortgeschrittener lokaler Tumorausbreitung jedoch kommt es zu unspezifischen Beschwerden, wie häufigem Harndrang, Miktionsbeschwerden bei subvesikaler Obstruktion und/oder Irritation des Beckenbodens, Harnleiterkompression mit Harnstau und postrenaler Niereninsuffizienz.

Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die obturatorischen, iliakalen und später in die lumbalen Lymphknoten, auf hämatogenem Weg streut es über die periprostatichen Venen in die perivertebralen Venen, wodurch osteoblastische Metastasen entstehen.

Symptome des metastasierenden Prostatakarzinoms entstehen durch ossäre Schmerzen häufig an der Lendenwirbelsäule und Becken. Erst im weit fortgeschrittenen Tumorstadium kommt es zu allgemeinen Tumorzeichen, wie Kachexie und, durch die Veränderungen im blutbildenden Knochenmark aufgrund der Tumorinvasion, zur Anämie.

2.5 Diagnostische Verfahren

2.5.1 Stadieneinteilung

Die histopathologische Differenzierung des Prostatakarzinoms erfolgt nach dem 1992 anerkannten TNM-System (vergleiche Tabelle 1).

T-Kategorie (Primärtumor)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht nachweisbarer Primärtumor (weder im Tastbefund, noch in der Bildgebung)
T1a	Inzidentielles Karzinom (zufälliger histologischer Befund) in 5% oder weniger des Resektionsmaterials einer TURP
T1b	Inzidentielles Karzinom (zufälliger histologischer Befund) in mehr als 5% des Resektionsmaterials einer TURPP
T1c	Durch Biopsie identifizierter Tumor (z.B. bei PSA↑)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumorbefall beider Prostatalappen
T3	Tumor hat die Prostata kapsel durchbrochen
T3a	extrakapsuläres Tumorwachstum (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumorbefall der Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B Blasenhal, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
N-Kategorie (regionäre Lymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Kategorie (Fernmetastasierung)	
MX	Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	andere Lokalisation (z.B. Lunge, Leber, Weichteile)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC, TNM Klassifikation maligner Tumoren)

Die pT-, pN und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Die in den USA vorherrschende Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist die von Whitmore (1984) (vergleiche Tabelle 2).

A	kein Tumor tastbar, Tumorzufallsbefund bei TURP oder Adenektomie
A1	fokales Karzinom
A2	multifokales bzw. diffuses Karzinom
B	tastbarer, auf die Prostata begrenzter Tumor
B1	Tumorbefall 25% eines Prostatalappens o. solitärer Knoten mit bis 1,5cm
B2	Knoten >1,5 cm oder Tumorbefall beider Prostatalappen
C	Extraprostatische Tumorausdehnung
C1	Extraprostatische Tumorausdehnung minimal
C2	Übergreifen des Tumors auf benachbarte Strukturen (Blasenhals, Samenblasen)
D	
D0	persistierend erhöhtes Serum-PSA nach radikaler Prostatektomie oder definitiver Radiotherapie ohne Nachweis eines Tumors in der Bildgebung
D1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
D2	nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen

Tabelle 2: Amerikanische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach Whitmore (Whitmore, 1984)

2.5.2 Grading

Der Malignitätsgrad eines Prostatakarzinoms wird durch Grading bestimmt.

Es basiert auf histologisch/zytologisch kombinierten Untersuchungen.

Generell werden zwei Gradingssysteme angewandt:

1. Grading nach Gleason und MD Anderson
2. Grading nach WHO mit Modifikation durch den pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“

2.5.2.1 Histologisches Grading nach Gleason

Grundlage des Gleason-Grading-Systems sind die verschiedenen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms. Durch den Verlust der histologischen Architektur wird die zunehmende Entdifferenzierung unterstrichen.

Es liegen mehrere verschiedene Wachstumsmuster vor, daher wird zwischen einem primär vorherrschenden und einem sekundären Muster unterschieden. Diese werden jeweils je nach Grad der Abnahme der histologischen Differenzierung durch 1 bis 5 Punkte graduiert.

Der niedrigste Malignitätsgrad wird also sowohl im primären als auch im sekundären Muster durch je einen Punkt charakterisiert ($1+1=2$). Dementsprechend kennzeichnet ein Wert von fünf Punkten in beiden Grundmustern den höchsten Malignitätsgrad ($5+5=10$).

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome zeigen histologische Muster eines wenig differenzierten glandulären und z.T. eines kribriformen Karzinoms. Je nach Vorherrschen der beiden Grundmuster ergibt sich daraus ein Gleason-Score von $3+4=7$ oder $4+3=7$.

Schwierigkeiten für das Gleason-Grading ergeben sich, wenn Karzinomanteile in stanzbiptischem Material auch nach Aufarbeitung durch Serienschnitte nur aus einem oder zwei Drüsenschläuchen bestehen, die jedoch kräftige zytologische Atypien aufweisen.

Die Erarbeitung des Scores ist durch das histologische Schema von Gleason gut ablesbar (Gleason et al 1976, Helpap 1998).

2.5.2.2 Histologisches Grading nach MD Anderson (MDA)

Hier handelt es sich um ein Gradingssystem, das lediglich auf die Drüsenformationen ausgerichtet ist.

Es werden vier Grade unterschieden.

Ein Tumor von Grad I wird zu 75-100% durch Drüsenschläuche charakterisiert, Grad II-Tumoren durch 50-75%. Der Drüsenanteil eines Grad III-Tumors beträgt 25-50%, 0-20% bei Grad IV.

In den verbleibenden Anteilen des Tumors werden keine Drüsenformationen ausgebildet, darin eingeschlossen befinden sich kribriforme und trabekuläre Muster.

2.5.2.3 Histologisches Grading nach WHO und Mostofi

In diesem System stehen der histologische Differenzierungs- und der histologisch/zytologische Atypiegrad im Vordergrund.

Die Differenzierung entspricht der Ausbildung von Drüsen, undifferenzierte Tumoren werden demnach mit dem Verlust von Drüsen gleichgesetzt (kribriforme, solide und trabekuläre Tumoren).

Die Atypie oder Anaplasie charakterisiert Mostofi durch Vorliegen von Kernvariationen und Veränderungen in der Chromatinverteilung. Schroeder berücksichtigt in einer Studie neben Form und Größe der Drüsen vor allem feinere Zell- und Kernstrukturen, wie Nukleolenhäufigkeit, Kerngröße, Kern-Plasmarelation oder Mitosehäufigkeiten (Schroeder et al 1978 und 1985).

Das Gradingssystem nach Mostofi ist von der WHO übernommen worden (Mostofi 1980, Helpap 1998).

Grad I	Tumor bildet Drüsen Tumorzellen weisen geringe Kernatypien auf
Grad II	Tumor bildet Drüsen Tumorzellen weisen mäßige Kernatypien auf
Grad III	Tumor bildet Drüsen Tumorzellen weisen deutliche Kernatypien auf z.T. sind keine Drüsen mehr vorhanden

Tabelle 3: Grading des Prostatakarzinoms nach Mostofi (Mostofi 1980)

2.5.2.4 Histologisch-zytologisches Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“

In dieses Bewertungssystem werden histologische und zytologische Parameter zusammengefaßt. Es vereint Ergebnisse des Prostatakarzinomregisters Homburg/Saar (Dhom 1977 und 1981) sowie Untersuchungen von Böcking und Sommerkamp (Böcking et al 1982), Müller (Müller et al 1980), und Helpap (Helpap et al 1981 und 1985).

Grad I	hochdifferenziertes glanduläres Karzinom geringe Kernatypien
Grad II	wenig differenziertes glanduläres Karzinom mit oder ohne einzelne kribriforme Herde mäßige Kernatypien
Grad III	kribriformes und solides Karzinom starke Kernatypien

Tabelle 4: Grading des Prostatakarzinoms nach Dhom (Dhom 1977)

In Zusammenarbeit mit dem pathologisch-urologischen Arbeitskreis Prostatakarzinom wurde ein Punktesystem entwickelt (Müller et al 1980)

Die Ziffern in der ersten Spalte stehen für die histologische, die in der zweiten Spalte für die zytologische Bewertung (vergleiche Tabelle 5).

Histologisches Muster	Bewertungsziffern	Kernatypien
hochdifferenziertes glanduläres	0	
	0	geringe Kernatypie
wenig differenziertes glanduläres	1	
	1	mäßige Kernatypie
kribriiformes Karzinom	2	
	2	starke Kernatypie
solides Karzinom	3	
Summe der Bewertungsziffer		Malignitätsgrad
0 bis 1		I
2 bis 3		II
4 bis 5		III

(nach Böcking und Sommerkamp 1980)

Tabelle 5: *Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ (Müller et al. 1980)*

2.5.2.5 Subgrading

Das in Tabelle 5 dargestellte Gradingssystem ist durch ein spezielles nukleoläres Subgrading verfeinert und subklassifiziert worden (Helpap 1981, 1988 und 1993, Helpap et al 1985).

Die Größe und Lokalisation der Nukleolen innerhalb des Kerns, die Form und Größe des Kerns selbst, die Relation zwischen Kern und Plasma sowie Hyperchromasiegrade haben zu Untergraden a und b bei den drei Malignitätsgraden I-III geführt.

Das Subgrading hat sich für therapeutische Maßnahmen und prognostische Aussagen bewährt (Helpap et al 1991 und 1996) (vergleiche Tabelle 6).

Histologisches Muster	Bewertungsziffern	Kernatypien
hochdifferenziertes glanduläres Karzinom	0	
	0	geringe Kernatypie
wenig differenziertes glanduläres Karzinom	1	
	1	mäßige Kernatypie
kribriiformes Karzinom	2	
	2	starke Kernatypie
solides Karzinom	3	
Summe der Bewertungsziffer		Malignitätsgrad
0 bis 1		Ia,b
2 bis 3		IIa,b
4 bis 5		IIIa,b

Tabelle 6: Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ (Müller et al. 1980), (Mod. nach Helpap et al 1985)

Demnach entspricht dem Prostatakarzinom G Ia ein hochdifferenziertes glanduläres Karzinom mit geringen Kernatypien ohne prominente Nukleolen, während das Karzinom vom Grad Ib zytologisch bereits mäßige Kernatypien mit gering gesteigerter Nukleolenfrequenz bei jedoch histologisch hoher Differenzierung aufweist.

Ein Grad IIa-Karzinom ist in seinem glandulären Muster mäßig bis wenig differenziert, weist jedoch nur mäßiggradige Kernatypien auf, IIb bedeutet ein wenig differenziertes oder kribriiformes Muster mit teils mäßigen, teils schweren Kernatypien und es besteht hohe Nukleolenhäufigkeit.

Das Prostatakarzinom G IIIa ist ein überwiegend kribriiformes und solide trabekuläres Karzinom mit hohem Kernatypiegrad und prominenten exzentrischen Nukleolen. Das IIIb Karzinom ist überwiegend undifferenziert und entspricht dem G IV-Karzinom nach TNM (Hermanek und Sobin 1992, Sobin und Wittekind 1997).

Durch das Subgrading wurde v.a. die homogene G II Gruppe aufgeschlüsselt, in der das G IIa Karzinom mit günstiger Prognose charakterisiert werden kann mit Absterberaten von bis zu 6% nach 10 Jahren, während das G IIb Karzinom mit einer Absterberate von bis zu 70% innerhalb von 10 Jahren vergleichbar ist mit einem GIII Karzinom (Helpap 1993, Helpap et al 1991, Helpap B 1998).

2.5.2.6 Vergleich der Grading-Systeme

In einem Vergleich der Grading-Systeme nach Gleason, nach Mostofi/WHO und des Subgradings zeigt, daß die Systeme kompatibel sind. Jedoch sollten die Besonderheiten der einzelnen Systeme berücksichtigt werden. Während unter Anwendung des Subgradings ein wenig differenziertes glanduläres Karzinom mit einem ausgeprägten atypischen Nukleolenmuster der prognostisch ungünstigen Karzinomträgergruppe (G IIb) zugeordnet wird, läßt sich unter Berücksichtigung ausschließlich des histologischen Musters nur ein Gleason-Score von 3+3=6 ermitteln.

Das Grading in radikalen Prostatektomiepräparaten zur Prognosebestimmung läßt bei Anwendung des Subgradings kaum Differenzen zwischen präoperativen Stanzbiopsien und dem operativen Präparat erkennen (Helpap 1993, Helpap et al 1996 und 1998), während es beim präoperativen Gleason-Grading oftmals einer postoperativen Korrektur im Sinne eines Upgradings bedarf. Dies ist bei Gleason-Scores von 6 und 7 prognostisch oft entscheidend.

Eine komplette Übereinstimmung des Stanzbiopsie Gleason-Scores zum Prostatektomie Score wird in 35-58% erzielt (Epstein 1995, Epstein et al 1996).

Gleason-Score	pathol.-urol. AK	Mostofi/WHO	Prognose
2	G Ia	G1	günstig
3,4	G Ib		
5,6	G IIa	G2	
7	G IIb	G3	ungünstig
8,9	G IIIa		
10	G IIIb		

Tabelle 7: Äquivalenzen zwischen den Gradingssystemen (Helpap 1993)

2.5.3 Digital rektale Untersuchung (DRE)

Die digital-rektale Palpation ist die Basisuntersuchung bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

Tumoren im dorsalen und peripheren Teil der Prostata können getastet werden, ventral liegende Karzinome müssen durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden. Typischer Tastbefund ist eine diffuse oder auf einen Knoten beschränkte Konsistenzvermehrung der Prostata.

Es konnte gezeigt werden, daß sich die durch DRE entdeckten Prostatakarzinome bei 50% der Männer als pathologisch fortgeschritten darstellen (Thompson et al 1987, Epstein et al 1994).

Der Tastbefund eines fortgeschrittenen Karzinoms läßt sich als holzharte-höckrige Oberfläche der Prostata beschreiben, die nicht mehr von der Umgebung abgrenzbar ist.

Die DRE ist durch ihre mangelnde Sensitivität jedoch stark limitiert, da sie nur eingeschränkt reproduzierbar ist. Eine beachtliche Anzahl von Fällen gleitet selbst durch erfahrene Hände und viele Fälle werden erst in einem Stadium erkannt, in dem die Effektivität einer Therapie deutlich in Frage gestellt werden muß (Smith et al 1995, Gann et al 1995, Kahn et al 2003).

2.5.4 Prostata spezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton, die im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata innerhalb des endoplasmatischen Retikulums nachgewiesen werden kann. PSA wird ausschließlich von den epithelialen Zellen, die in unmittelbarer Nachbarschaft der Drüsen und Gänge der Prostata liegen, gebildet. Papsidero et al (1980) konnten nachweisen, daß PSA innerhalb einer normalen Prostata nur im Bereich der epithelialen Zellen und nicht in anderen zellulären Komponenten der Prostata wie Stroma und Gefäße lokalisiert ist. Normalerweise wird das PSA in das Lumen der Duktuli abgesondert und zeigt sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma. Bei der Verflüssigung des Seminalkoagulums während der Ejakulation ist das PSA direkt beteiligt (Reissigl 2000).

PSA wird während der Frühentwicklung eines Prostatakarzinoms in erhöhter Konzentration ins Blut abgegeben (Lilja 2003), es kann im Vergleich zu gesunden Männern mit der Zeit ein Anstieg des Serum-PSA festgestellt werden (Guru et. al 2003). Daher kann PSA als Tumormarker des Prostatakarzinoms verwertet werden.

Nach Radikaler Prostatektomie wird PSA als Verlaufskontrolle angewandt. Ein Anstieg der normalen PSA-Konzentration ist ein Zeichen für ein Lokalrezidiv oder eine systemische Progression (Kabalin 1992).

Neben prostatischen Krankheitsprozessen beeinflussen allerdings auch verschiedenste physiologische und pathologische Faktoren die PSA Werte:

Sportliche Aktivitäten, Infektionen und Medikamente verändern den PSA-Spiegel, ein 5- α -Reduktase-Inhibitor vermindert das Serum-PSA um etwa 50% (Andriole et al 1998).

Auch invasive Untersuchungsmethoden wie Cystoskopien oder Biopsien der Prostata erhöhen die PSA-Werte, zu einem geringeren Grad hat auch die Ejakulation diesen Effekt. Solche erhöhte PSA-Spiegel sind aber nach sechs Wochen wieder auf Normalniveau.

Die Entfernung von 1g BPH-Gewebe reduziert das Serum-PSA um etwa 0,1-0,3 ng/ml. Nach einer TURP sinkt das PSA dramatisch und bleibt über Jahre konstant (Wolff et al 2000).

Der Zusammenhang zwischen Serum-PSA und den oben genannten beeinflussenden Faktoren macht deutlich, daß die Marker-Kinetik diagnostisch entscheidend ist; eine Einzelbestimmung eines PSA-Wertes hat nur sehr begrenzte Aussagekraft.

In einer Studie wurden PSA-Werte von Prostatakarzinompatienten mit denen von Patienten mit oder ohne BPH verglichen. Es konnte gezeigt werden, daß eine PSA Veränderung von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr ein Karzinom mit einer Spezifität von 90% identifiziert (Carter et al 1992).

Ein wichtiger Begriff innerhalb der Methoden, die Spezifität von PSA in der Prostatakarzinom Diagnostik zu erhöhen, ist die PSA-Dichte. Sie drückt den PSA Wert in Unit Prostatavolumen aus. Sie wird ermittelt, indem man das Serum-PSA durch das Gesamtvolumen der Prostata (durch TRUS ermittelt) dividiert.

Die PSA-Dichte ist vor allem in der Diagnose von Karzinomen der großen Prostata von Nutzen, da hier häufig hohe PSA-Werte vorliegen. Dieses erhöhte Serum-PSA könnte auf Boden der BPH entstanden sein, durch Errechnen der PSA-Dichte kann dies bestätigt oder ausgeschlossen werden (Khurshid et al 2003).

Die Spezifität der PSA-Dichte konnte mit 63% angegeben werden (Bazinet et al 1994), auch andere Studien zeigen eine höhere Effizienz von PSA-Dichte gegenüber PSA als Einzelwert (Brawer et al 1993, Seaman et al 1993).

Auch die Bestimmung des freien PSA (fPSA) im Vergleich zum komplexen PSA gibt Auskunft über den Typ der Erkrankung. So wird ein signifikant erhöhtes fPSA bei der BPH gefunden, während beim Prostatakarzinom durch die deutliche Erhöhung des komplexen PSA eine niedrigerer Wert des fPSA festgestellt wird (Lilja 2003).

Die Spezifität in der diagnostischen Grauzone (d.h. PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml) kann durch Bestimmung des fPSA erhöht werden (Catalona 1997).

Durch Vorsorgeuntersuchungen, die die Bestimmung des Serum-PSA beinhalten, konnte u.a. erreicht werden, daß die betroffenen Patienten in jüngerem Alter und daher in einem früheren Stadium diagnostiziert werden konnten (mit geringeren Serum-PSA Werten und Gleason-Scores 6-7) (Greenlee et al 2001, Epstein et al 1994, Humphrey et al 1996, Carter et al 1997 und 2002). Die Mehrheit der Diagnosen bei Männern mit Prostatakarzinom wird heute anhand der PSA-Bestimmung durch erhöhte Werte gestellt (Greenlee et al 2001, Khan et al 2003).

Im PSA Screening werden zu 85-90% der Fälle Werte von vier oder niedriger ermittelt (Catalona und Basler 1993, Ito et al 2001). Daher wurde ein PSA Wert von vier als Obergrenze des Normalbereichs mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 91% definiert (Gann et al 1995).

2.5.5 Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase wird in der Leber und von Osteoblasten gebildet. Ihr Normalwert liegt beim Erwachsenen unter 170 U/l.

Bei Erhöhung und nach Ausschluß von Leber- und Gallenwegserkrankungen ist eine Skelettmetastasierung eines Prostatakarzinoms wahrscheinlich.

2.5.6 Transrektale Sonographie

Die transrektale Sonographie ist die am häufigsten verwendete Methode zur Bildgebung der Prostata. Sie ermöglicht die Bestimmung des Prostatavolumens und erleichtert zudem eine Biopsie.

Die TRUS-gesteuerte Biopsie der Prostata ist Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms (Hodge et al 1989, Lippman et al 1992).

Manche Karzinome zeigen sich durch Unterschiede in der Echogenität im Vergleich zum normalen Drüsengewebe, was wiederum eine Einschätzung der Tumorgöße und einer eventuellen Penetration der Kapsel sowie der Samenblasen zuläßt. Jedoch können nur 60% der Tumoren mit Hilfe der TRUS dargestellt werden (Wilkinson und Hamdy 2001).

Schallfrequenzen von 6,5-7,5 MHz und eine Beurteilung der Prostata in transversaler und longitudinaler (sagittaler) Ebene sind für eine exakte Beurteilung notwendig. Prostatakarzinome in der peripheren Zone der Prostata stellen sich echoarm dar (Hammerer et al 1992). Allerdings ist die Echoarmut kein spezifisches

Zeichen eines Prostatakarzinoms, auch die Ausdehnung des echoarmen Areals entspricht nicht immer dem Tumolvolumen (Lee et al 1989).

Zahlreiche benigne Veränderungen der Prostata und anatomische Varianten stellen sich ebenfalls echoarm dar. Viele dieser nicht malignen echoarmen Areale können jedoch aufgrund ihrer Lokalisation und Konfiguration als benigne klassifiziert werden. Typische nicht maligne echoarme Bezirke finden sich bei den anterioren und posterioren Einmündungen von Blutgefäßen, die aus den beiden lateral von der Prostata verlaufenden Gefäß-Nerven-Strängen in die periphere Zone der Prostata ziehen. Durch eine Erhöhung der frame rate kann der Blutgefäßfluß sichtbar gemacht werden, so daß dadurch eine sichere Abgrenzung von suspekten echoarmen Bezirken erfolgen kann (Hammerer et al 1992).

Nicht maligne echoarme Areale in der peripheren Zone können weiterhin bei einer granulomatösen oder fokal chronischen Prostatitis auftreten. Atrophische Veränderungen des Drüsengewebes, atypisch gelegene BPH-Knoten oder Muskelansätze des Musculus levator ani können ebenfalls echoarme Areale in der peripheren Zone hervorrufen.

In der transrektalen Sonografie stellen sich 12-28% aller Prostatakarzinome isodens dar (Hammerer und Huland 1994, Hodge et al 1989, Lee et al 1989). Hierbei kann es sich entweder um kleine gut differenzierte Tumoren handeln, die sich nicht von dem normalen Prostatagewebe der peripheren Zone abgrenzen lassen. Doch auch sehr große Tumore mit Infiltration der gesamten peripheren Zone erscheinen isodens, da hierbei die gesamte periphere Zone von Tumorgewebe ausgefüllt ist und normale Echostruktur zum Vergleich fehlt.

Der sonografische Befund eines echoarmen Areals in der peripheren Zone bleibt jedoch das entscheidende Kriterium für die Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms (Hammerer et al 2000).

Die dreidimensionale Technik des transrektalen Ultraschalls ist durch computerunterstützte Rekonstruktion der dritten Bildebene möglich. Hierdurch gelingt es, die Prostata in ihren verschiedenen Ebenen besser darzustellen. Es konnte gezeigt werden, daß eine Verbesserung der korrekten Einschätzung des Lokalstadiums durch die 3-D-Sonographie möglich ist (Merkle et al 1998).

2.5.7 Prostata-Biopsie

Zur definitiven Sicherung eines Prostatakarzinoms ist ein Biopsat notwendig. Die Biopsie erfolgt zum einen über eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) unter digitaler Kontrolle von rektal her mit einem Franzén-Besteck (Franzén et al 1960). Indikationen zur FNAB sind:

- Screening auf Frühstadien des Prostatakarzinoms bei Patienten mit unspezifischen urologischen Symptomen ohne lokal suspektem Befund (Honig et al 1992, Piaton et al 1991)
- Diagnose und Malignitätsgradierung des Prostatakarzinoms bei palpatorisch suspektem Knoten der Prostata (Al-Abadi 1997, Cervell et al 1989, Dejter et al 1988, Ramzy et al 1977)
- Präoperatives Staging und ggf. Ausschluß einer Prostatektomie durch CT- oder Bildwandler-kontrollierte perkutane FNAB pelviner und paraortaler Lymphknoten (Cochand-Priollet et al 1987, Luciani et al 1985, Pisciole et al 1985, Van Poppel et al 1994)
- Prognostisch und therapeutisch relevantes Malignitätsgrading mittels DNA-Bildzytometrie (Al-Abadi und Nagel 1990, Forsslund et al 1992, Tavares et al 1973, Tribukait 1993, Winkler et al 1988)

Die Komplikationsrate der FNAB liegt bei <1%, sie eignet sich daher insbesondere für ambulante Patienten (Brenner et al 1990, Cervell et al 1989, Ma 1989).

Bei 246 Patienten traten in 13% der Stanzbiopsien, aber nur in 0,4% der FNAB Komplikationen auf (urethrale oder Dickdarmschleimhautblutung, Hämospermie, Epididymitis und Prostatitis) (Al-Abadi 1997). Die FNAB wird von den Patienten schmerzfreier erlebt, als Stanzbiopsien mittels moderner Schußapparate (z.B. Biopsy Gun) (Norming et al 1991). Die FNAB hat eine Sensitivität von ca. 95% und eine Spezifität von >95%.

Die höchste Spezifität und Sensitivität weist die transrektale ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie auf, sie ist im Besonderen für die Diagnose nicht tastbarer Karzinome geeignet (Böcking 1998). Durch sechs systematische Prostatabiopsien aus dem Apex, der Mitte und der Basis der Prostata beidseits kann eine weitgehend sichere Aussage über signifikantes Tumolvolumen erfolgen, selbst wenn die Prostata nicht entfernt wird. Die Anzahl der positiven Stenzen korreliert dabei direkt mit dem Tumolvolumen (Conrad et al 1998, Hammerer und Huland 1994). Durch diese systematischen Stanzbiopsien kann zusätzlich abgeschätzt werden, wie häufig, trotz eines normalen Ultraschallbefundes, ein Prostatakarzinom vorliegt und wie häufig ein echoarmes Areal einem Prostatakarzinom entspricht (Hammerer und Huland 1994).

2.5.8 Zusätzliche Sicherung der Diagnose

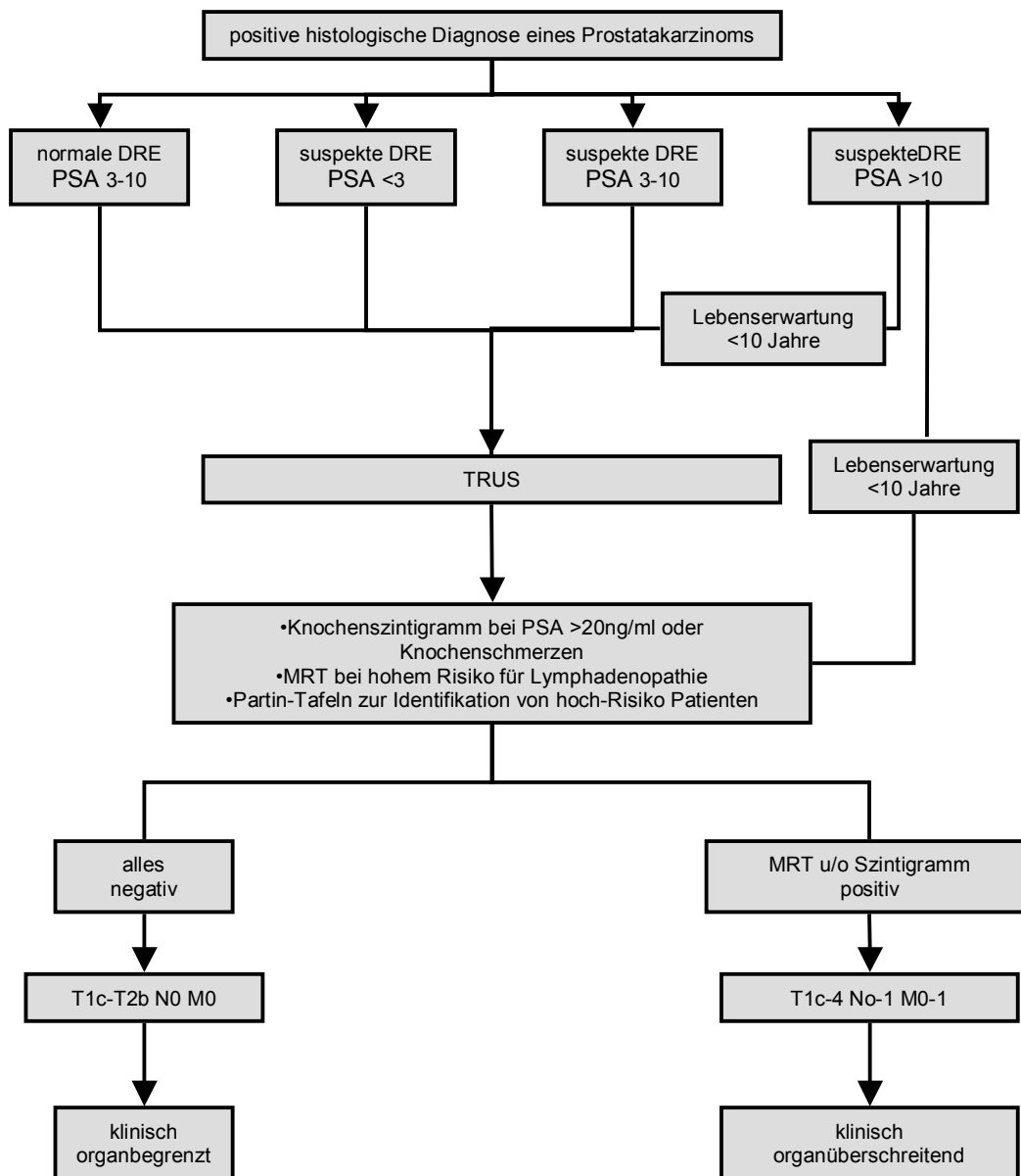


Abbildung 1: Staging-Algorithmus des Prostatakarzinoms (Wilkinson und Hamdy 2001)

Routinemäßig durchzuführende Diagnostik ist eine abdominelle Ultraschalluntersuchung und ein Ausscheidungsurogramm, um einen Harnstau oder ein lokal fortgeschrittenes Karzinom zu erkennen, sowie eine Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc markiertem Phosphat zum Nachweis von Knochenmetastasen.

Die Wertigkeit der Computertomographie (CT) in der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist umstritten. Im Gegensatz zur transrektalen Sonographie gelingt mit dieser Untersuchung keine Differenzierung der intraprostatistischen Strukturen (Cariou et al 1985). Sowohl in der Nativuntersuchung als auch nach intravenöser Kontrastmittelgabe ist eine Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und normalen Drüsenanteilen anhand ihrer Dichte nicht möglich (Cariou et al 1985). Die Erkennung pathologischer Prozesse erfolgt einzig anhand nachweisbarer Veränderungen der Organgröße, Form und Kontur. Die Spezifität der computertomographischen Untersuchung der Prostata von organbegrenzten Tumorstadien beträgt 50-100%, die Sensitivität wird mit 20-50% angegeben (Platt et al 1987). Die Erkennung von Lymphknotenmetastasen gelingt durch die CT-Untersuchung ebenfalls nur unzureichend mit einer Sensitivität von 27-75% bei einer hohen Spezifität von 66-100% (Platt et al 1987). Der Einsatz der CT-Untersuchung bei Patienten mit einem histologisch gesichertem Prostatakarzinom beschränkt sich somit auf die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung und dem Ausschluß einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung (Hammerer et al 2000).

Durch die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist eine Erzeugung von Schnittbildern des Beckens ohne Strahlenbelastung möglich. Mit verschiedenen Verfahren kann das Fettsignal selektiv unterdrückt werden. Der zonale Aufbau der Prostata und das neurovaskuläre Bündel lassen sich so darstellen (Hricak et al 1983). Da ein Prostatakarzinom nur bioptisch bestätigt werden kann, kann die MRT-Untersuchung für die Früherkennung allerdings nur schwerlich Vorteile bringen. Die Aufgaben der Kernspintomographie liegen in der Festlegung des lokalen Tumorstadiums. Das lokale Staging des Prostatakarzinoms durch die konventionelle MRT-Untersuchung besitzt eine Genauigkeit von 50-85% und ist damit der TRUS nur minimal überlegen.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, das eine funktionelle Charakterisierung pathologischer Strukturen erlaubt. Der häufigste verwandte metabolische Tracer für PET ist 18-Fluorfluorodeoxyglukose (FDG). FDG-6 wird in der Zelle zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, daß FDG keine Unterscheidung zwischen normalem Prostatagewebe und Karzinomgewebe ermöglicht. Sowohl Prostatakarzinome wie auch benigne Prostatahyperplasiereale weisen eine geringe FDG-Anreicherung auf. Auch andere Radiopharmazeutika, wie z.B. C-11-Acetat, weisen nach ersten Untersuchungen keine wesentlichen Verbesserungen auf. Aufgrund dieser Studien muß gesagt werden, daß die PET zum jetzigen Zeitpunkt keinen Stellenwert für die Diagnostik des Prostatakarzinoms aufweist (Effert et al 1996, Hoh et al 1998, Hammerer et al 2000).

2.5.9 Vorsorgeuntersuchung

Die Möglichkeiten, die krankheitsspezifische Sterblichkeitsrate zu senken, besteht erstens in einer Verringerung der Inzidenz dieses Tumors, zweitens in einer Verbesserung der Therapie und drittens in einer verbesserten Früherkennung.

Die Verringerung der Inzidenz wäre durch primäre Prävention möglich, die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist aber nahezu unbekannt. Die zweite Möglichkeit zur Reduktion der Mortalität besteht in einer geeigneten Therapie. Zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms sind die radikale Prostatovesikulektomie, sowie die Strahlentherapie sinnvoll.

Eine geeignete Früherkennung könnte ebenfalls die Mortalität dieses Karzinoms reduzieren. Diese ist, wie eine Reihe von Studien zeigen, vor allem durch geeignete Screening-Verfahren machbar.

Die Entdeckung des Prostatakarzinoms durch traditionelle Methoden (Symptome → Digital rektale Untersuchung) zeigt in etwa 70% der Fälle lokal fortgeschrittene Tumore oder Tumore mit einer metastatischen Läsion zum Zeitpunkt der Entdeckung. Im Vergleich dazu könnte durch geeignete Screeningverfahren die organbeschränkte Karzinomentdeckungsrate von 30% auf zumindest 60% erhöht werden. Diese Vorstellung und die Tatsache, daß kurative Therapien auf eine organbeschränkte Erkrankung limitiert sind, machen deutlich, daß in den letzten Jahren ein gesteigertes Interesse an Vorsorgeuntersuchungen und Screening für dieses Karzinom vorhanden ist.

PSA-Screening zur Früherkennung wurde in vielen Studien in den letzten Jahren extensiv bearbeitet.

Es zeigte sich, daß:

- primäres Screening zur Früherkennung von Prostatakarzinomen effektiv ist, v.a. in der Entdeckung von pathologisch lokal beschränkten Prostatakarzinomen
- das PSA die beste alleinige Prostatakarzinomentdeckungsmethode ist
- das PSA in Kombination mit DRE zusätzlich eine Verbesserung der Prostatakarzinomentdeckungsrate zeigt

Die Verwendung dieses Markers hat vor allem zu einer deutlich erhöhten Entdeckungsrate von organbeschränkten Prostatakarzinomen geführt. Der Mangel an Spezifität wird durch die Verwendung von PSA-Transformationen wie zeitlicher PSA-Verlauf (PSA follow up), der Verwendung von PSA-Altersreferenzwerten und durch die Bestimmung der molekularen PSA-Formen deutlich verbessert. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine jährliche PSA-Bestimmung im Rahmen eines Screening-Projektes für Männer zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr zur Erkrankung eines Prostatakarzinomes zu empfehlen (Reissigl 2000).

2.6 Therapie des Prostatakarzinoms

Kombiniert mit der radikalen Prostatektomie oder als Palliativmaßnahmen stehen beim lokoregionären oder metastasierten Prostatakarzinomen die Orchiektomie, Hormontherapie, externe und interstitielle Strahlentherapie, sowie Chemotherapie zur Verfügung.

Die morphologischen Veränderungen in Prostatakarzinomen während und nach Therapie (Tumorregression) sind einerseits im Zytoplasma, andererseits an den Zellkernen, aber auch am Stroma zu verifizieren. Veränderungen am Zytoplasma der Tumorzellen sind durch grobe Vakuolisierungen, hydropische Schwellung und Ballonierungen und Rupturen der Zellmembran charakterisiert. In den Zellkernen sind primär eine Vergrößerung, dann eine Verkleinerung mit Chromatinverdichtung, bizarre Kernformen mit Nukleolenschwellungen bis hin zum Schwund nachweisbar. Im Stroma finden sich nach einer initialen ödematösen Auflockerung eine Fibroblastenproliferation sowie Sklerose und Hyalinisierung. Die Muskelfasern degenerieren. Unter oder nach Strahlentherapie können nicht nur in den regressiven Karzinomdrüsen, v.a. auch in den nichtkarzinomatösen Drüsenstrukturen äußerst bizarre Kernformen, bis hin zu Riesenkernen auftreten, vielfach mit prominenten Nukleolen. Diese zytologischen Atypien können die Differentialdiagnose zwischen regressivem Tumorrest und alterierten Normaldrüsen sehr schwierig gestalten. Der Einsatz des Basalzytokeratins kann bei dieser Differentialdiagnose sehr hilfreich sein. Unter Hormontherapie sind diese bizarren Kernveränderungen in der Regel nicht zu beobachten. Die morphologischen Veränderungen sind durch die Arbeitsgruppe von Dhom und Degro (1982) mit Variationen (Böcking et al 1984, Böcking et al 1985, Helpap et al 1985) in einem Schema der Tumorregression zusammengefaßt:

Punkte	Morphologische Charakterisika	Regressionsgrad
10	Keine Regression	I
8	Noch große Tumorausbreitung, nur fokale Regression mit Vakuolisierung geringe Kernpyknose, noch Nukleoli	
6	Ansteigende Regression in allen Tumoranteilen bei noch breiter Tumorausdehnung	II
4	Wenige Tumormester mit deutlicher Regression Kernpyknose ohne Nukleoli	
2	Wenige winzige Verbände von Zellen, kaum mehr als Tumorzellen identifizierbar	III
0	Kein Tumor mehr nachweisbar	

Tabelle 8: *Histologisches Grading der Tumorregression (Dohm 1981, Helpap et al 1985)*

Der Regressionsgrad I entspricht keiner oder nur einer geringen Regression, Regressionsgrad II einer mäßiggradigen Regression und Regressionsgrad III einer starken Regression. Beim Regressionsgrad IV ist der Tumor nicht mehr nachweisbar. Bei erfolgreichem Ansprechen der Karzinome auf die oben genannten Therapiemaßnahmen nehmen die zellkinetischen Parameter ab. Die Kapillardichte von Prostatakarzinomen nimmt unter Therapie ab. Das proliferative Geschehen der Endothelzellen nimmt ab (Montironi et al 1995, Montironi et al 1998, Helpap et al 1998). Die für die Therapieentscheidung wichtigsten Prognosefaktoren sind:

- PSA-Wert
- Gleason-Score
- primäres Tumorstadium
- pelviner Lymphknotenbefall

Mit steigendem T-Stadium, Gleason-Score und PSA-Level steigt auch das Risiko für ein extrakapsuläres Tumorwachstum in frühen Stadien, einen Samenblasenbefall und das Auftreten positiver Beckenlymphknoten (Böhmer et al 2000).

Die Entscheidung darüber, welcher Therapie der Patient zugeführt wird, läßt sich jedoch nicht nur aus den oben erwähnten Kriterien ableiten, Die möglicherweise größte Rolle für die Prognose, und damit auch die Therapieentscheidung, spielen die Komorbidität und das Alter des Patienten (Fowler et al 1996, Boehmer et al 2000).

2.6.1 Therapie des organbegrenzten Prostatakarzinoms

Die Behandlungsmöglichkeiten des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms erstrecken sich von den aggressiv kurativen Therapien bis hin zur engmaschigen Kontrolle ohne in die Krankheit einzugreifen („watchfull waiting“). Normalerweise wird jungen Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren die radikale Prostatektomie oder die Bestrahlung vorgeschlagen (Djavan et al 1999, Djavan et al 1999, Onik et al 1993). Bei älteren Männern, insbesondere bei solchen mit einer „low grade“- / „low-Stage“- Erkrankung, fällt die Entscheidung aufgrund erhöhter Komorbidität schwerer. Da aufgrund dieser Komorbidität die Durchführung der aggressiven Therapien deutlich erschwert ist, gelangen die minimal invasiven Therapien, die, sei es durch interstitielle Bestrahlung, Kryotherapie oder thermale Destruktion zur lokalen Zerstörung führen, zu neuer Bedeutung (Chang et al 1994, Chapelon et al 1999, Cox und Crawford 1995, Gelet et al 1993, Djavan et al 2000).

Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt die effektivste Therapieform bei Männern mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren dar (Wirth und Froschermeier 1998). Durch eine verbesserte präoperative Patientenselektion und die Standardisierung der Operationstechnik ist eine zunehmende Verringerung der Morbidität zu beobachten (Dilliogluligil et al 1997, Hammerer et al 1995). Mit Einführung und Umsetzung der sog. anatomischen Operationstechnik, welche auch die Schonung des für die erektile Dysfunktion verantwortlichen Gefäßnervenbündels erlaubt, treten die früher beobachteten Komplikationen, wie ein hoher intraoperativer Blutverlust oder eine postoperative Inkontinenz, immer mehr in den Hintergrund (Dilliogluligil et al 1997).

Die retropubische radikale Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphknotenresektion hat die perineale Prostatektomie mit vorausgehender pelviner Lymphknotendisektion verdrängt. Die pelvinen Lymphknoten werden zuerst entnommen und intraoperativ durch Schnellschnittuntersuchung untersucht. Bei negativem Befund erfolgt die radikale Prostatektomie. Reseziert werden die Prostata mit dem Tumor, der Blasenhalss, die Samenblasen und eventuell die neurovaskulären Bündel.

Theoretisch erscheint eine beidseitige Nervenerhaltung bei allen organbegrenzten, nicht kapselpenetrierend wachsenden Tumoren (pT2) möglich. Liegt eine Kapselpenetration vor (pT3), sollte keine nervenerhaltende Operation angewandt werden (Graefen et al 2000).

Ursache der postoperativen Beeinträchtigung der erektilen Funktion ist eine Schädigung der autonomen Innervation der Corpora cavernosa, welche über parasympatische Fasern von S 2 bis S 4 aus dem Plexus pelvicus versorgt werden. Der Plexus pelvicus befindet sich retroperitoneal zwischen Rektum und Blase. Er erhält zusätzlich sympatische Fasern aus dem thorako-lumbalen Bereich (Th 11 – L 2) und versorgt nicht nur die Corpora cavernosa, sondern innerviert auch Blase, Harnleiter, Samenblasen, Prostata, Rektum und Urethra. Die Nn. cavernosi verlaufen entlang der Prostata außerhalb der prostatistischen Kapsel.

Es gibt drei Prädilektionsstellen für eine Verletzung des Gefäßnervenstranges:

- bei der lateralen Präparation der Prostata
- bei der apikalen Dissektion
- bei der Samenblasenpräparation

Durch Modifikation der klassischen radikalen Prostatektomie kann eine Verletzung des Gefäßnervenstranges verhindert werden (Walsh 1998, Walsh et al 1983).

Durch Arbeiten von Villers et al (1993) konnte gezeigt werden, daß die Prädilektionsstelle zum kapselperforierenden Wachstum des Tumors im Bereich des Gefäßnervenbündels liegt. Es muß gewährleistet sein, daß durch Schonung des Gefäßnervenbündels die Radikalität des Eingriffes aufgrund einer Tumordinfiltration der Perineuralspalten nicht gefährdet wird.

Radiotherapie

Während im frühen Stadium (T1 und T2) die radikale Prostatektomie nach wie vor als Therapiestandard angesehen wird, sollte über das individuelle Risiko eines zu niedrigen Stagings immer aufgeklärt werden. Im Stadium T1a ist keine weitere Therapie notwendig, da die spezifische Sterberate dieser Patienten bei nur etwa 2% liegt.

Die Strahlentherapie ist in den Stadien I und II als Alternative zur radikalen Prostatektomie anzusehen. Sie kommt vorwiegend bei Patienten zum Einsatz, die älter als 70 Jahre sind, einer Operation ablehnend gegenüberstehen oder bei denen eine Inoperabilität aus internistischen oder anästhesiologischen Gründen besteht. Anders ist es im Stadium III, da hier die operative Intervention meist eine unzureichende Behandlungsmaßnahme darstellt und oftmals eine komplette Resektion des Tumors nicht möglich ist. Hier sollte in allen Fällen eines klinischen T3-Stadiums eine definitive Radiatio erfolgen, welche dem Patienten eine größere kurative Chance bietet.

Patienten, die im Stadium I und II eine radikale Prostatektomie erhalten und erst im pathologischen Präparat eine T3-Situation mit inkompletter Resektion bestätigt wird, sollten einer postoperativen Radiatio zugeführt werden.

Im Stadium IV ist eine Heilung des Patienten in der Regel nicht mehr möglich. In dieser Situation kann die Strahlentherapie jedoch bei tumorbedingten Symptomen in vielen Fällen eine Linderung ermöglichen. Beispielsweise können durch die Radiatio tumorbedingte Harnröhrenobstruktionen, eine Makrohämaturie bei Blaseninfiltration, Schmerzen bei ossärer Metastasierung oder ein Lymphödem bei pelvinen Lymphknotenmetastasen erheblich gebessert werden und einen Gewinn an Lebensqualität bedeuten.

Kurative Strahlentherapie

Es existieren drei etablierte Behandlungsverfahren:

1. die alleinige perkutane Radiatio

Die drei-dimensionale, sog. konformale Bestrahlungstechnik ermöglicht es, den therapeutischen Index zu verbessern, was höheren Gesamtdosen am Tumor bei gleichbleibender oder sogar sinkender Nebenwirkungsrate entspricht.

Das zu bestrahlende Volumen ist abhängig vom primären Tumorstadium, dem PSA-Wert und dem Lymphknotenstatus (bzw. dem Risiko für Lymphknotenbefall). Bei T1- oder T2-Tumoren mit guter oder mäßiger Differenzierung ist das Zielvolumen auf die Prostata mit einem umschließenden Sicherheitssaum von 5-10 mm begrenzt. Bei höhergradigen Tumoren werden die Samenblasen ins Zielgebiet mit eingeschlossen.

Die zur Tumorheilung nötigen Bestrahlungsdosen sind stadienabhängig und betragen:

T1a-Tumor	66 Gy
T1b,c,T2-Tumor	66-70 Gy
T3-Tumore	70-72Gy

Die Einzeldosis liegt bei 1,8-2 Gy und wird fünf Mal wöchentlich appliziert.

2. eine Kombination perkutaner Radiatio mit interstitieller Brachytherapie

Für die Kombination von interstitieller High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie mit externer Strahlentherapie werden über einen perinealen Zugang mehrere Hohlnadeln (4-20) in die Prostata eingeführt. Durch die Verwendung ferngesteuerter Nachladesysteme (Remote-Afterloading) wird nach der Dosisberechnung eine kleine Strahlenquelle (meist Iridium-192, seltener Americium-241) in die Hohlnadeln eingeführt und verbleibt dort wenige Sekunden bis Minuten an vorher berechneten Positionen, um eine adäquate Dosis in der Prostata zu erzielen.

Auf diese Weise ist es möglich, hohe Strahlendosen in relativ kurzer Zeit zu applizieren. Die anschließende perkutane Radiatio wird in oben beschriebener Weise durchgeführt, so daß eine biologisch effektive Gesamtdosis von etwa 75-90 Gy erreicht werden kann (Boehmer et al 2000)

3. die alleinige, permanente, interstitielle Brachytherapie

Als interstitielle, permanente Brachytherapie bezeichnet man die Implantation von kleinen metallummantelten Strahlenquellen (Seeds) in die Prostata. Dabei werden Hohlnadeln, die mit mehreren Seeds bestückt sind, transperineal in die Drüse eingeführt. Durch Vorschieben eines Mandrins unter gleichzeitigem Zurückziehen der Hohlnadel werden die Seeds in das Gewebe eingebracht. Je nach Prostatagröße werden so bis zu 50 Seeds implantiert. Durch die Anzahl und die Art der Strahler kann so eine sehr hohe Dosis (160-220 Gy) erreicht werden, wobei im Bereich kritischer Regionen (Apex und Urethra) der Abstand zu den Seeds vergrößert wird, um die Dosis zu verringern und die erhöhte Morbidität an diesen Organen zu vermeiden. Zur Verwendung kommen verschieden Radioisotope. Die heute gebräuchlichsten sind Jod-125 und Palladium-103. Diese gehören zu den Isotopen mit einer niedrigen Dosisleistung von 27 KeV bzw. 23 KeV, weshalb die Therapie auch als Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie bezeichnet wird. Mit einer Halbwertszeit von 60 bzw. 17 Tagen erstreckt sich die Strahlentherapie über einen langen Zeitraum bis zum völligen Abklingen der Strahlung.

Als wichtigste Voraussetzung für die Entscheidung zur Durchführung einer interstitiellen Brachytherapie gilt eine präzise Patientenselektion. Verschiedene Autoren konnten zeigen, daß die tumorfreie fünf-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit Prostatakarzinom, welches organbegrenzt ist und eine hohe oder mäßige Differenzierung aufweist deutlich besser ist, als bei Patienten mit schlecht differenziertem oder lokal fortgeschrittenen Tumoren (Peschel et al 1985).

Die alleinige Brachytherapie ist auch eine Therapieoption für junge Patienten, die das Risiko einer erektilen Dysfunktion bei radikaler Prostatektomie, auch bei nervenschonender Operation, minimieren wollen (Böhmer et al 2000)

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden definitionsgemäß in Akut- (während oder innerhalb von 90 Tagen nach Therapie) und Spätnebenwirkungen (>90 Tage nach Therapie) unterschieden. Die Übergänge sind dabei fließend. Für die Lebensqualität des Patienten sind auftretende Spätnebenwirkungen bzw. Komplikationen sicher von entscheidender Bedeutung, da die meisten Akutnebenwirkungen innerhalb von 2-3 Wochen nach der Therapie abgeklungen sind.

Der Großteil der auftretenden Akutnebenwirkungen betrifft den Gastrointestinaltrakt sowie die ableitenden Harnwege. Im Verlauf der Therapie kommt es häufig zu geringradiger Dysurie, Pollakisurie und Nykturie, seltener auch Mikro- oder Makrohämaturie. Ferner sind Durchfall (vor allem bei Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses), Tenesmen, rektale Beschwerden und gelegentlich auch rektale Blutungen zu nennen, die alle Ausdruck einer rekto-sigmoidalen Mucositis sind.

Der Hautpflege in intertriginösen Bereichen kommt eine hohe Bedeutung zu, da es bei unzureichender oder fehlender Pflege zu Erythemen bis hin zu feuchten Desquamationen in diesen Regionen kommen kann.

Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen des Harntraktes und des Rektosigmoids nach Strahlentherapie wird in der Literatur mit 3-5% für schwere und 7-10% für mäßige Spätnebenwirkungen angegeben.

Die chronische Proktitis ist häufig nur eine Zufallsdiagnose nach Rektoskopie, da der Patient keine oder nur dezente Beschwerden hat und bedarf in vielen Fällen keiner Therapie.

Schwere Spätkomplikationen wie rektourethrale und vesikosigmoidale Fisteln, Zystitiden, Dünndarmstenosen, Urethrastrikturen, Inkontinenz und Osteoradionekrosen sind selten (je etwa 0,3-2%) und bedürfen häufig einer operativen Therapie

Durch den Einsatz der konformalen Strahlentherapie können einerseits die applizierten Gesamtdosen und damit die Heilungswahrscheinlichkeit erhöht werden, andererseits kommt es trotz dieser Dosiserhöhung nicht zu einem Anstieg der Komplikationsraten (Hanks et al 1995, Boehmer et al 2000)

2.6.2 Therapie des organüberschreitenden Prostatakarzinoms

Entscheidend für die Prognose des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sind die Lymphknotenmetastasen, nicht tumorfreie Absetzungsränder, Samenblaseninfiltration und Grading des Tumors.

Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen können keiner kurativen Therapie mehr zugeführt werden, es muß eine palliative, systemische Therapie angewandt werden (Droz et al 2002).

Huggins and Hodges (1972) demonstrierten als erste, daß eine Kastration durch Östrogen-Injektionen einen therapeutischen Effekt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom hatte.

2.6.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom metastasiert am häufigsten in den Knochen (85%), in die Lymphknoten und in andere Organe (Leber, ZNS, Lunge) (45%) (Bubendorf et al 2000).

Metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom:

Eine wichtige Eigenschaft des Tumors ist die Hormon-Sensitivität. Sowohl normale als auch maligne Prostatazellen sind Androgen sensitiv.

Es gibt zwei Hauptquellen für Androgene: Die Geschlechtsorgane (sie produzieren Testosteron, 95% aller Androgene) und die Nebennierenrinde. Beide werden durch die Hypophysenvorderlappen reguliert, welcher Luteinisierendes Hormon (LH) freisetzt. Dies geschieht unter direkter Kontrolle des Hypothalamus, der durch pulsatile Freisetzung von Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), genauer LH-RH, die LH-Freisetzung aus der Hypophyse steuert. Die LH-RH-Produktion ist reduziert als Reaktion auf den Serum Testosterongehalt (negatives feedback).

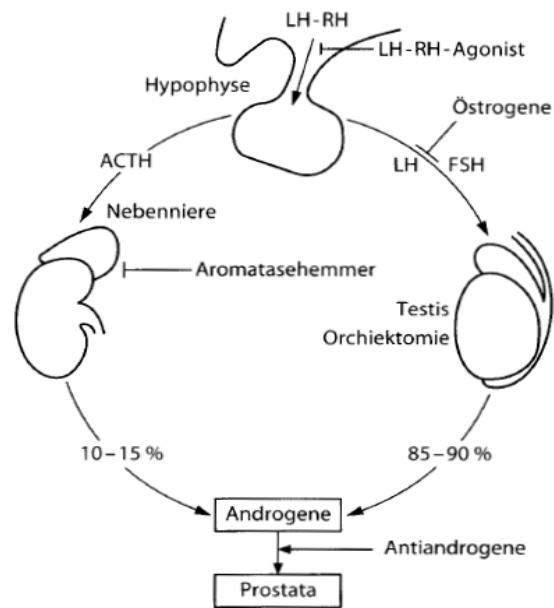


Abbildung 2: Schema des Regelkreises der endokrinen Steuerung der Prostata und deren therapeutische Beeinflussbarkeit (Wedding et al 2000)

Sowohl normale als auch maligne Prostatazellen tragen spezifische Androgenrezeptoren, durch welche die Aufnahme von Testosteron in die Zelle vermittelt wird. Hier wird Testosteron in seine aktive Form, Dihydrotestosteron (DHT), überführt und als solche in den Kern transportiert, wo sie Zellproliferation induziert.

Zu den Wirkstoffen der medikamentösen Hormontherapieverfahren zählen:

1. Östrogene

z.B. Diethylstilbestrol (DES), sie wirken durch die Unterdrückung des hypophysären LH und FSH. Aufgrund der kardialen Nebenwirkungen werden sie kaum noch eingesetzt, können aber bei Progreß nach primärer Hormontherapie zum Einsatz kommen.

2. LH-RH-Analoga

z.B. Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, sie bewirken eine Hemmung der LH- und FSH-Sekretion durch Überstimulation der Hypophyse mit anschließender Rezeptor-Down-Regulation, wobei es initial zu einer erhöhten Sekretion kommt (flare up), weshalb zu Beginn der Therapie parallel eine dreiwöchige Kombination mit einem Antiandrogen erfolgen muß. Die Substanzen werden als Depotpräparate s.c. appliziert. Nebenwirkungen dieses Verfahrens sind Hitzewallungen.

3. Nicht-steroidale Antiandrogene

z.B. Flutamide, Bicalutamide, Nilutamide, sie binden direkt an den zellulären Androgenrezeptor und inhibieren dadurch kompetitiv die Androgenbindung. Da sie nicht auf die LH- und FSH-Sekretion der Hypophyse wirken, kann der erniedrigte Androgenspiegel über einen Feedback-Mechanismus zu einer vermehrten LH- und FSH-Sekretion und im Gefolge der Sekretion von Testosteron führen, welche die Antiandrogentherapie ineffektiv macht. Bei Einsatz nicht-steroidaler Antiandrogene wird die Potenz nur wenig beeinträchtigt. Als Nebenwirkungen sind Gynäkomastie, gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Nausea und Diarrhoe, Hepatitis, hämolytische Anämie und Hauterscheinungen zu verzeichnen.

4. Steroidale Antiandrogene

z.B. Cyproteronacetat, sie binden an den Androgenrezeptor und blockieren die Hypophysen-Hoden-Achse. Die Androgenrezeptorbindung ist jedoch schwächer ausgeprägt als bei nicht-steroidalen Antiandrogenen. Zur Gruppe der steroidal Antiandrogene werden auch die Progesterone und die Glucocorticoide, welche die hypophysäre ACTH-Freisetzung hemmen und zu einer verminderten Bildung adrenaler Androgene führen, gezählt. Hier sind Gynäkomastie, Abnahme der Libido und Potenz, Müdigkeit, Antriebsarmut, Leberfunktionsstörungen und verminderte Glucosetoleranz als Nebenwirkungen zu nennen.

5. Aromataseinhibitoren

z.B. Aminogluthetimide, sie führen zu einer verminderten Bildung adrenaler Steroide durch Enzyminhibition bei der Bildung von Delta-5-Pregnenolon aus Cholesterol. Da die Aromatase jedoch auch für den Abbau von Androgenen zu Östrogenen verantwortlich ist, werden Aromataseinhibitoren positive und negative Effekte zugeschrieben. Als unerwünschte Wirkungen treten hier Müdigkeit, Antriebsschwäche, Übelkeit und Erbrechen auf.

6. Ketokonazol

es blockiert die Androgenbiosynthese durch Hemmung der Pregnenolon-Synthetase, welche für die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterin notwendig ist. Aufgrund der z.T. erheblichen Nebenwirkungen (gastrointestinale Intoleranz, hepatische Toxizität, Hauttrockenheit und akute Addisonkrise) sollte es zurückhaltend eingesetzt werden.

7. 5 α -Reduktase-Inhibitoren

z.B. Finasteride, sie blockieren das für den Abbau von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) notwendige Enzym. Diese Substanzklasse hat sich in der Therapie der BPH bewährt

Die medikamentösen Therapieverfahren sind:

1. Monotherapie

hier sind LH-RH-Agonisten ähnlich effizient wie eine Orchiectomie oder Östrogene. Östrogene sollten aber wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen nicht als erste Wahl gelten. Mit nicht-steroidalen Antiandrogenen lassen sich ähnliche Ansprechraten erzielen, wobei die Dauer des Ansprechens kürzer zu sein scheint. Die Wahl der Primärtherapie richtet sich daher mehr nach der Akzeptanz durch den Patienten, dem Toxizitätsprofil und den Kosten, als daß eine Substanz als Standardtherapie gelten könnte.

2. Komplette oder maximale Androgenblockade (CAB oder MAB)

Im Rahmen der CAB wird eine Hemmung der Androgenproduktion mit einer peripheren Blockade am Wirkort kombiniert. Ziel ist es, neben der zentralen Inhibition eine mögliche Wirkung von Androgenen aus der Nebenniere zu verhindern. Ein Überlebensvorteil für die CAB konnte in der Studie nicht gezeigt werden. Nur in 3 Studien von 27 konnte ein kleiner Überlebensvorteil für die CAB gezeigt werden (Eisenberger 1999), gar keine Vorteile zeigte eine Metaanalyse von 22 Studien (Prostate Cancer Trialists' Colaborative Group 1995). Zudem ist die CAB mit einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate und höheren Kosten behaftet.

3. Androgenentzug

Bei Patienten, die mit einem Antiandrogen behandelt wurden und darunter progredient waren, ist in einem Teil der Fälle ein erneutes Ansprechen beobachtet worden. Erstmals wurde dies für Flutamide beschrieben (Kelly und Scher 1993), ist aber auch für Cyproteronacetat, Bicalutamide, Megesterolacetat und Diethylstilbestrol beobachtet worden. Ein PSA-Response ist bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten zu erwarten, die Dauer beträgt 3,5-5 Monate.

4. Intermittierende Androgenblockade

Bei der intermittierenden Androgenblockade wird die hormonelle Therapie intermittierend unterbrochen. Durch den Wechsel von Behandlung und Nichtbehandlung mit einem antiandrogen wirksamen Medikament soll zum einen die Lebensqualität durch geringere Zeit mit Nebenwirkungen der medikamentösen Kastration verbessert werden, zum anderen das apoptotische Potential der Tumorzellen erhalten bleiben und daraus ein Überlebensvorteil resultieren.

Hormon-refraktäres Prostatakarzinom (HRPC)

Als Komplikation ist der Übergang des Tumors vom hormonempfindlichen in einen hormonresistenten Zustand zu verstehen. Es ist möglich, daß dies als Resultat einer veränderten Struktur oder Expression des Androgenrezeptors oder durch andere Veränderungen auf molekularer Ebene auftritt (Mitsiades und Koutsilieris 2001).

Der Anteil von Patienten mit primärer Resistenz gegen eine hormonelle Therapie ist gering. Die Mechanismen der hormonellen Resistenzentwicklung sind derzeit nur z.T. bekannt. Für einige Fälle von sekundärer Resistenz scheint eine Mutation des Androgenrezeptors und eine Selektion dieser Zellen im Laufe einer hormonellen Therapie verantwortlich zu sein (Taplin et al 1995).

Klinisch zeigt sich dieser Übergang in einen hormonresistenten Zustand vielseitig. PSA Erhöhungen, Metastasenwachstum, Schmerzanstieg und andere Symptome werden angegeben, obwohl der Hormonentzug fort dauert (Droz et al 2002).

Es konnte gezeigt werden, daß Ketokonazol in einer Dosierung von 400mg dreimal täglich zu einem andauernden Absinken der PSA-Spiegel in über 60% der HRPC-Patienten führte. Obwohl die Toxizität von Ketokonazol als moderat beschrieben ist, litten 20% der Patienten unter Nausea und Erbrechen. Harris et al (2002) konnten zeigen, daß bei einer Dosierung von 200mg Ketokonazol dreimal täglich ein Absinken des PSA um 50% zu verzeichnen war. Die Patienten, bei denen es unter low-dose Therapie zu einer Progression der Krankheit kam, zeigten unter hoher Dosierung kein Ansprechen auf die Therapie. Die adrenalen Steroidlevel sanken nach zweimonatiger Therapiedauer.

Diese Daten zeigen, daß low-dose Ketokonazol mit einem Absinken der adrenalen Androgene einhergeht und insofern für einen Teil der HRPC-Patienten sinnvoll sein könnte (Rosenberg und Small 2003).

Die Bisphosphonat-Therapie inhibiert die Osteoklasten gesteuerte Knochenresorption und erhöht die Mineraleichte der Knochen bei postmenopausalen Frauen und Patienten mit durch Glucocorticoide verursachter Osteoporose. Es konnte auch gezeigt werden, daß Bisphosphonate die durch den Androgenentzug verursachte Osteopenie bei Patienten mit Prostatakarzinomen verbessert (Smith et al 2001).

In einer randomisierten, Placebo-Kontrollierten Studie wurde untersucht, ob Zoledronsäure, ein Bisphosphonat der dritten Generation, bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem HRPC die Inzidenz von skeletal-related-events (SRE), effektiv verringern kann. SRE sind definiert als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Indikationen zur chirurgischen oder Radiotherapie des Knochens sowie Veränderungen in der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen (Saad et al 2002). Die Ergebnisse zeigten, daß bei den Patienten, die Zoledronsäure erhielten, die Zeitspanne bis

zum ersten SRE durchschnittlich länger war, als im Vergleich zur Placebogruppe. Allgemeine unerwünschte Wirkungen, assoziiert mit der Einnahme von Zoledronsäure, waren Müdigkeit, Anämie, Myalgien, Fieber und Ödeme der unteren Extremitäten. Diese Daten zeigen, daß Zoledronsäure in der Therapie von metastasierten HRPC-Patienten angebracht ist. Ob diese Therapie routinemäßig bei Patienten mit nichtmetastasiertem HRPC oder bei metastasierten, hormonsensiblen Prostatakarzinomen angewandt werden sollte, wird noch untersucht. (Rosenberg und Small 2003)

Medikament	Wirkungsmechanismus	Nebenwirkungen
LH-RH-Agonisten		
Leuprorelin Goserelin Buserelin Triptorelin	Negatives Feedback der pulsatilen Sekretion von LH initiales LH flare-up	Flare-up, Potenzverlust, Hitzewallungen
Nicht-steroidale Antiandrogene		
Flutamide Bicalutamide Nilutamide	Kompetetive Hemmung der Androgenbindung	Diarrhoe, Hepatotoxizität, Flush-Symptomatik Lungenfibrose
Steroidale Antiandrogene		
Cyproteronacetat	Inhibition der LH-Sekretion, kompetitive Hemmung der Androgenbindung	
Östrogene		
Diethylstilbestrol Fosfestrol	Inhibition der LH-Sekretion, Hemmung der 5 α -Reduktase, direkter zytotoxischer Effekt	Potenzverlust, Gynäkomastie, Thrombembolien

Tabelle 9: Hormontherapie des Prostatakarzinoms: Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen (Droz et al 2002)

2.6.4 Chemotherapie des Prostatakarzinoms

Die langsame Wachstumsrate und die geringe Zellteilungsrate des Prostatakarzinoms macht es zu einem relativ Chemotherapie-resistenten Tumor. Alter, Komorbiditäten, funktioneller Status und bisheriger Krankheitsverlauf sollten Berücksichtigung finden. Palliative Endpunkte wie Symptomkontrolle, Zeit ohne Symptome, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität sind Ziel der therapeutischen Intervention (Wedding et al 2000).

Die Chemotherapie ist jedoch eine effektive Komponente in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Studien zeigten ihre Rolle in der Linderung von Symptomen bei Patienten mit metastasierten, hormonrefraktären Karzinomen, eine Verbesserung der Überlebensrate muss allerdings erst noch bewiesen werden. Die mittlere Überlebensrate von diesen Patienten liegt bei ungefähr zwölf Monaten und keine Therapie hat bisher eine Verlängerung dieser Leben bewirkt (Tannock et al 1996, Kantoff et al 1999, Hudes et al 1999, Oh und Kantoff 1998, Gilligan und Kanthoff 2002).

Die meisten Patienten, bei denen ein lokalisiertes Prostatakarzinom diagnostiziert wird, werden heute durch eine Operation oder Radiotherapie geheilt (Kupelian et al 2002). Jedoch existiert eine Untergruppe die durch hohes Risiko des Standard-Therapieversagens definiert ist. D'Amico et al (1998) beschrieben solche als Hoch-Risiko-Patienten, bei denen entweder ein Gleason-score zwischen 8 und 10, ein PSA-Wert über 20ng/ml oder ein T3 oder T4 Stadium vorliegt; meßbar an einem biochemischen Rückfall fünf Jahre nach Lokalthherapie. Daher würde eine zusätzliche systemische Therapie vor oder nach einer Lokalthherapie die Chancen derer verbessern, bei denen sonst ein Therapieversagen zu befürchten wäre.

Neoadjuvante Chemotherapie hat mehrere Vorteile (Chay und Smith 2001). Sie stellt eine frühe systemische Therapie für nicht-detektierbare Mikrometastasen dar, die zum Versagen einer Lokalthherapie führen könnten. Außerdem kann sie lokal fortgeschrittene Tumoren reduzieren, so daß sie chirurgisch reseziert werden können und das Gewebe postoperativ auf einen Therapieerfolg untersucht werden kann. Adjuvante Therapie hat andere Vorteile, wie zum Beispiel die Tatsache, daß ein chirurgisches Staging eine bessere Risikoeinschätzung erlaubt als ein klinisches und somit einigen Patienten eine systemische Therapie erspart. Auch gibt es keine Verzögerung in der definitiven Lokalthherapie, welche besonders wichtig ist, falls die systemische Therapie uneffektiv sein sollte (Oh 2003).

- Mitoxantrone

Mitoxantrone ist ein Amino Anthracendion und war ursprünglich bei der Therapie Akuter Myeloischer Leukämien in Gebrauch. Als Derivat der Anthrazykline wird es mit kardialer Toxizität assoziiert, jedoch in weniger großem Maße als Doxorubicin (Calabresi und Chamber 1993). In den Studien von Tannock et al (1996) und der von Kantoff et al (1999) wurde die Toxizität assoziiert mit Mitoxantrone als minimal beschrieben. In keiner der Studien gab es therapiebezogene Todesfälle.

Die Therapie mit Mitoxantrone in Kombination mit einem niedrigdosierten Steroid zeigte in zwei randomisierten Studien signifikante Schmerzerleichterung im Vergleich zu einer Steroid-Monotherapie (Kantoff 1999, Tannock 1996).

- Estramustine und Taxane

Estramustine wird schon seit Jahrzehnten in der Prostatakarzinom-Therapie eingesetzt. Es ist eine synthetische Verbindung zwischen einem Nitrogenmustard und einem Östradiol. Es hat ein weites Wirkungsspektrum, wie z.B. einen Östrogeneffekt und eine Mikrotubuli-Inhibitor Wirkung (Mareel 1998, Hudes 1999). Mehrere Studien haben die synergistische Wirkung von Estramustine mit anderen Mikrotubulusgiften, wie Vinkaalkaloiden, Etoposid und aktuell den Taxanen, in vitro demonstriert (Speicher et al 1992, Kreis et al 1997, Pienta et al 1996). Klinische Studien zeigten die Effektivität dieser Kombinationen in Phase II Studien mit Estramustine plus Vinblastin, Etoposid und Docetaxel oder Paclitaxel (Dimopoulos et al 1997, Pienta et al 1997, Colleoni et al 1997, Attivissimo et al 1996, Seidman et al 1992, Petrylak et al 1999, Hudes et al 1997) (Gilligan und Kanthoff 2002).

Die Taxane, besonders in Kombination mit dem Medikament Estramustine, wurden in mehreren nicht-randomisierten Studien als viel versprechend beschrieben, bezogen auf die PSA-Verminderung nach der Therapie (Obasaju 2001). PSA Verminderungen um 50% oder mehr werden bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten beschrieben, die mit einer Kombination aus Estramustine und Docetaxel behandelt wurden (Obasaju 2001). Außerdem wurde die Aktivität von Docetaxel ohne Estramustine untersucht, wobei Docetaxel signifikante Aktivität unabhängig von Estramustine, welches Nebenwirkungen wie Thrombembolien und Nausea aufweist, zugeschrieben wurde (Kitamura 2002, Oh 2003).

2.6.5 Schmerztherapie des Prostatakarzinoms

Die Anzahl der möglichen Probleme beim metastasierten Prostatakarzinom sind vielfältig, das Hauptproblem jedoch ist der Schmerz (Droz et al 2002). Die Auslöser sind Knochenmetastasen und Druck des Tumors auf umliegendes Gewebe. Wie bereits weiter oben erwähnt, kann eine Radiotherapie akut auftretende Beschwerden wie z.B. eine Harnröhrenobstruktion oder Knochenschmerzen bei Metastasen erheblich verbessern. Auch die Chemotherapie trägt, wie oben beschrieben, zur Linderung der Schmerzsymptomatik bei.

Neue Therapiemöglichkeiten werden entwickelt, was dazu führt, daß Krebspatienten länger mit dem Schmerz, verursacht sowohl durch die Krankheit als auch durch die Therapie, überleben. Die Inzidenz von Tumorschmerzen steigt von 50% auf 75%, sobald die Patienten vom intermediären zum fortgeschrittenen Krankheitsstadium übergehen (Daut und Cleeland 1982, Lucas und Lipman 2002)

Tumorschmerzen sprechen in den meisten Fällen auf eine pharmakologische Therapie mit oral applizierten Analgetika und Adjuvantien an. Die aktuelle Therapie beruht auf dem Konzept der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von einer „analgetischen Stufenleiter“, nach dem die analgetischen Medikamente Schritt für Schritt eingesetzt werden (Radbruch und Nauck 2002).

- Stufe 1: Nicht-Opiate +/- adjuvante Therapie
- Stufe 2: Niederpotente Opiate + Nicht-Opiate +/- adjuvante Therapie
- Stufe 3: Hochpotente Opiate + Nicht-Opiate +/- adjuvante Therapie

Die Beurteilung von Schmerzen sollte mittels valider Schmerzskalen (z.B. 6-Punkte-Skala) durch den Patienten selbst erfolgen. Diese können ihre Schmerzen besser beurteilen, als die betreuenden Ärzte (Slevin et al 1998). Als Ansprechen auf die Schmerztherapie kann entweder eine Reduktion um mindestens zwei Punkte auf einer 6-Punkte-Skala ohne eine Erhöhung der Analgetikadosis oder eine Reduktion der Analgetikadosis um mindestens 50% ohne vermehrte Schmerzen gewertet werden (Tannock et al 1996, Wedding et al 2000).

3. Pathomorphologie des Prostatakarzinoms

3.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata entwickelt sich im dritten Embryonalmonat aus zahlreichen Aussprossungen der Pars prostatica der Urethra (Sinus urogenitalis) ins umgebende Mesenchym. Aus diesen differenziert sich das Drüsengewebe der Prostata, während das Mesenchym das Stroma und die glatte Muskulatur bildet.

Die Prostata ist nach Gestalt und Größe einer Eßkastanie ähnlich und liegt zwischen Harnblasengrund und Diaphragma urogenitale fest im Beckenbindegewebe verankert, beiderseits flankiert von den Levatorschenkeln, ca. 1-1,5cm hinter der Symphyse und vor dem Rektum, von wo aus sie getastet werden kann.

Die Prostata wird von einer bindegewebigen Organkapsel umgeben und zusätzlich vom Eingeweideblatt der Beckenfaszie umhüllt, die hier am hinteren Umfang des Organs die derbe Faszia prostatica bildet. Sie trennt die Prostata und Samenblasen vom Rektum. Zwischen beiden Bindegewebsblättern ist ein starker periprostaticher Venenplexus (Plexus venosus prostaticus) ausgebildet, sowie neurovaskuläre Bündel mit Fasern zur Prostata, durch welche die Karzinominvasion durch die Kapsel stattfindet. Da hier häufig Tumordinfiltrationen zu finden sind, ist ein Erhalt der neurovaskulären Bündel bei einer radikalen Prostatektomie nur selten möglich.

An der Prostata unterscheidet man die Basis prostatica, die nach oben gerichtet und mit dem Blasenfundus verwachsen ist, von der zum Diaphragma urogenitale zeigenden Organspitze, dem Apex prostatica.

Außerdem lassen sich eine vordere, eine untere seitliche und eine hintere Fläche unterscheiden.

In die Basis prostatica dringt der Blasenfundus vor, die Harnröhre (Pars prostatica urethrae) durchzieht das Organ vertikal. Hinten und oben treten die beiden Ductus ejaculatorii in die Prostata ein und münden, nach unten konvergierend, auf dem Colliculus seminalis der Pars prostatica der Harnröhre.

Die Urethra verbindet durch den drüsenarmen Isthmus den rechten und linken Prostatalappen, ein kleiner mittlerer Drüsenlappen füllt hinten oben keilförmig den Winkel zwischen Harnblasenfundus, Harnröhre und Ductus ejaculatorii aus.

Die Prostata besteht aus ca. 40 tubuloalveolären Einzeldrüsen, deren Ausführungsgänge zum Teil gemeinsam in der Umgebung des Colliculus seminalis in der Pars prostatica der Harnröhre enden.

Man unterscheidet drei die Urethra konzentrisch umgebende Zonen.

Die periurethrale Mantelzone ist der Mukosa der Harnröhre zuzurechnen, die anschließende Innenzone ist Submukosa und die folgende Außenzone ist der eigentliche Drüsenkörper, sie macht die Hauptmasse der Drüse aus.

Die tubuloalveolären Drüsen besitzen als sekretorischen Anteil ein zweireihiges hochprismatisches Epithel. Seine Höhe spiegelt die sekretorische Aktivität der Prostata wieder. Diese wird, wie auch das Drüsenwachstum, von Testosteron stimuliert.

Die hohen Zellen enthalten u.a. Sekretvakuolen und geben apikal Sekretgranula ab. Das Sekret hat einen pH-Wert von 6,45 und enthält u.a. Proteasen zur Verflüssigung des Ejakulates, Zitronensäure mit Pufferwirkung, Spermin und Spermidin zur Beeinflussung der Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen und Prostaglandine, die eine Uterusstimulation bewirken. In der Prostata kommen weiterhin chromaffine Zellen und Zellen anderer Spezialisierung vor. Die Flüssigkeitsmenge des Ejakulates stammt zu etwa einem Viertel aus der Prostata.

3.2 Präneoplasien

In der Entwicklung des Prostatakarzinoms muß die Rolle der Präneoplasien und ihrer Differentialdiagnosen beachtet werden.

In der zentralen und der Übergangszone seien hier die fraglich präkanzeröse **atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)** und das **low-grade Prostatakarzinom** erwähnt.

Die AAH entwickelt sich aus neu entstandenem mikroglandulärem Drüsengewebe, welches sich meist in der Nachbarschaft von typischen Strukturen einer BPH findet (Qian et al 1995). Die Drüsen der AAH sind deutlich kleiner als die der BPH, man findet dicht gepackte glanduläre Proliferationen, ähnlich dem Bild eines Karzinoms, die von Zeit zu Zeit von Bindegewebssepten durchzogen werden. Die Grenze zum umgebenden Stroma erscheint verwaschen.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen AAH und low-grade Karzinom wird durch immunhistochemische Verfahren erleichtert, wodurch die Basalzellschicht sichtbar wird. Fehlen jedoch die Basalzellen bei einer AAH, kann durch zytologische Kriterien unterschieden werden. Bei der AAH sind nukleäre und nukleoläre Vergrößerung kein prominentes Merkmal, obwohl kleine bis mittelgroße Nukleoli gelegentlich gefunden werden. Kristalloide werden in mikroglandulären Karzinomen regelmäßig angetroffen (75%), im Fall einer AAH eher selten. Gleiches gilt für die intraluminalen Muzinproduktion (Bostwick et al 1993, 1995, Helpap et al 1995, 1997, Jones et al 1994).

Aus Daten der Zellkinetik läßt sich für die AAH ein Wert zwischen denen der BPH und einem low-grade Karzinom mit sehr niedriger proliferativer Aktivität feststellen (Cheville et al 1990, Helpap 1995, Sakr 1993). Die Inzidenz von AAH in durch TUR gewonnenem Gewebe liegt zwischen 4 und 15%, bei Autopsien liegt sie bei 15%, sogar bei Fällen ohne karzinomatös veränderte Prostata. In Kombination mit einem latenten Prostatakarzinom verdoppelt sich die Inzidenz. Dies gilt auch für Kombinationen mit low-grade Karzinomen in TUR Material.

Der fortschreitende Verlust von Basalzellen in einer AAH kann als Beweis dafür angesehen werden, daß sich mikroglanduläre low-grade Karzinome aus solchen Läsionen entwickeln (Helpap 1998). Daher kann die AAH nicht als Vorläufer eines gut differenzierten zentralen low-grade Karzinoms der Prostata ausgeschlossen werden (Helpap 1995, 1997) (Helpap 1998).

Für die Proliferationen der peripheren Zone gilt als wichtigste Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms die **Prostatische Intraepitheliale Neoplasie (PIN)**.

Während für die AAH eine Neubildung von kleinen glandulären Komplexen verantwortlich ist, entwickelt sich die PIN durch strukturelle Veränderungen innerhalb von schon bestehenden Prostatadrüsen und -gängen. PIN ist definiert durch intraluminale Proliferation von sekretorischen Zellen des prostatistischen Düsen- und Gangsystems (Montironi et al 2000).

In normalen oder hyperplastischen Drüsen gibt es einen regulierten Mechanismus der Proliferation und Differenzierung mit Einschränkung der Proliferation auf die Basalzellreihe, sodaß sich die sekretorischen Zellen durch Differenzierung ohne proliferative Aktivität entwickeln. Dieser Prozess ist innerhalb einer PIN dahingehend verändert, daß atypisch differenzierte Basalzellen in die luminalen Zellreihen einwandern und dadurch das Proliferationsmuster zerstören (Bonkhoff et al 1996, 1998).

Die Nuklei weisen meistens einen einzelnen prominenten Nukleolus auf, welcher exzentrisch liegen kann (Helpap et al 1995), immunhistochemisch mit Cytokeratin dargestellt liegt die Basalzellreihe häufig fragmentiert vor (Bonkhoff et al 1994, 1998).

Die Drüsen einer PIN sind im Vergleich zum Karzinom viel größer, das Epithel ist basophil, die Kern/Cytoplasma Relation ist zugunsten des Kerns verschoben. Das Wachstumsmuster kann pappillär, flach, cribriform oder büschelförmig sein (Bostwick 1995).

Innerhalb der PIN treten neuroendokrine Differenzierungen mittleren Grades auf, bezogen auf die normale Prostata, wo die meisten Zellen neuroendokrin differenziert sind, und das Karzinom (Bostwick et al 1994, DiSant'Agnes 1996). Eine bestimmte Form der neuroendokrinen Differenzierung ist die Paneth Zell ähnliche Veränderung (neuroendokrine Zellen mit großer eosinophiler Granula), welche durch isoliert

liegende Zellen oder kleine Zellgruppen mit prominenter eosinophiler zytoplasmatischer Granula charakterisiert wird. Die neuroendokrinen Produkte dieser Zellen besitzen lokal wachstumsfördernde und möglicherweise anti-apoptotische Aktivität bezogen auf die epithelialen und endothelialen Zellen.

Diese Befunde stellen möglicherweise einen Zusammenhang zwischen neuroendokriner Differenzierung und dem Übergang von PIN in ein Karzinom dar (Bonkhoff et al 1994, Di Saint'Agnese 1994, Noordzij et al 1995).

Auf Grundlage der zytologischen Veränderungen, besonders die Anzahl und Größe der Nukleoli betreffend, werden zwei Grade der PIN unterschieden.

Die low-grade PIN ist charakterisiert durch minimale zytologische Veränderungen und ist von geringerer diagnostischer Wichtigkeit gegenüber dem Karzinom. Low-grade PIN ist nach der Consensus Conference als diagnostisch oder therapeutisch unbedeutend anzusehen (Montironi et al 1996).

High-grade PIN jedoch wird als Vorläufer des Prostatakarzinoms betrachtet (Bostwick und Quian. 1995), wobei der Übergang von PIN zum Karzinom mit zunehmendem und dann komplettem Verlust der Basalzellen gezeigt werden konnte.

Das Problem der PIN ist das Vorliegen einer präkanzerösen Läsion, ohne daß eine Operation (radikale Prostatektomie) gerechtfertigt wäre. Im Hinblick auf die große Anzahl an Zusammenhängen mit einem Prostatakarzinom (60%) sollten wiederholte Biopsien empfohlen werden wenn die Diagnose PIN gestellt wurde. In etwa der Hälfte der Fälle wurde durch Rebiopsie ein Karzinom festgestellt (Bostwick und Quian 1995, Hulpap et al 1995, 1997).

Als weitere Proliferation in der peripheren Zone der Prostata können schlecht definierte glanduläre Veränderungen gefunden werden, die sich keiner Veränderung zuordnen lassen (Cheville et al 1997, Dundor et al 1998). Sie werden als **atypical small acinar proliferations (ASAP)** bezeichnet und bestehen aus kleinen Drüsenflecken, die von einer Schicht aus meist klarzelligem Epithel umgeben sind. Die Basalzellreihe kann im immunhistochemischen Nachweis mit Zytokeratin fragmentiert sein oder komplett fehlen. In 80% können zelluläre Atypien mit vergrößerten Kernen und prominenten Nukleoli gefunden werden, sowie in 67% der Fälle intraluminalen Muzinproduktion und ein infiltratives Wachstumsmuster. Kristalle sind selten. Häufig findet sich eine begleitende Entzündungsreaktion.

Wie auch die AAH entsteht die ASAP durch neu entstandenen Drüsen, allerdings zeigt sie oft negative Reaktionen auf immunhistochemische Nachweise mit Zytokeratin und sezerniert im Gegensatz zur AAH PSA, außerdem findet sich die AAH in über 99% der Fälle in anterozentralen Regionen und wird nur in

0,3% in der Peripherie durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert. Die ASAP hingegen wird vornehmlich in der peripheren Zone der Prostata angetroffen.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu High-grade-PIN wird durch die um ein Mehrfaches größeren High-grade-PIN-Drüsen vereinfacht, wie auch durch den Umstand, daß bei der ASAP die typische intraglanduläre Proliferation mit den vier verschiedenen Mustern (kribriform, büschelförmig, flach oder mikropapillär) fehlt (Helpap, 1999).

Bei immunhistochemischen Untersuchungen derartig suspekter Biopsiefunde mit hochmolekularem Zytokeratin 34 β E12 und mit Proliferationsmarker Ki 67/MIB-1 wurde in über 50% eine fragmentierte Basalzellenlage dargestellt, während sich die Anzahl der Fälle mit kompletter und partiell fehlender Basalzellenlage die Waage halten (21,9% und 27,2 %). Die MIB-1 Markierungsindizes sind bei allen drei Gruppen mit kompletten (6,7%), fragmentierten (8,1%) oder fehlenden (9,4%) Basalzellenlagen signifikant höher als diejenigen von Drüsenzellen bei BPH (1,7%) und unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Low-grade-Karzinome (8,3%).

Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den Werten gegenüber den High-grade-PIN und High-grade-Karzinomen sowie der BPH und der AAH, während sich die Werte untereinander nicht bedeutend unterscheiden.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß bei der Diagnose der ASAP die Immunhistochemie keine wichtige Rolle spielt, sondern die entscheidende diagnostische Weichenstellung am HE-Präparat zu treffen ist (Helpap 1999).

Bei Diagnose einer ASAP sollten wie bei PIN Kontrollbiopsien durchgeführt werden.

Die Gruppe um Bostwick (Cheville et al 1997, Iczkowski et al 1997) fand in über 40% high-grade PIN in der Nachbarschaft dieser Läsionen.

Sie differenzierte drei Gruppen der atypischen mikroglandulären Proliferationen: benigne, unsicher und karzinomverdächtig. In 41-60% der Patienten mit ASAP wurden bei Kontrollbiopsien nach einem kurzen Zeitraum Adenokarzinome festgestellt.

Die Kontrollen sollten nicht aus einer Einzelbiopsie bestehen, sondern aus Sextantenbiopsien, da in 14-23% der Fälle das Karzinom auf der kontralateralen Seite gefunden wurde (Dundor et al 1998).

Nach Diagnose einer benignen ASAP wurden in Kontrollbiopsien in 22% Karzinome festgestellt.

In 45% der Fälle wurde in der Nachbarschaft der ASAP low-grade Karzinome (Gleason score 4-7) gefunden, daher sollte besonders auf kleine karzinomatöse Areale in der Nähe der ASAP geachtet werden.

Eine Literaturübersicht läßt folgende Zahlen der Häufigkeit von Karzinomen in Rebiopsien bei ASAP zu:

In 45,8% wurden nach Kontrollbiopsie low grade Karzinome, in 25% wiederum ASAP und in 29,2% High-grade-PIN diagnostiziert (Cheville 1997, Iczkowski 1998, Renshaw 1998, Chan, Epstein 1999, Helpap, 1999).

Aufgrund dieser Befunde wird von verschiedenen Autoren der Begriff ASAP als der wichtigste Prädiktor für ein Karzinom angesehen (Chan und Epstein 1999, Cheville et al 1997, Iczkowski et al 1997, 1998).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß ASAP keine neue Tumor- oder Precursorentität darstellt, sondern wahrscheinlich nur einen Begleitbefund bei Karzinomen. Diese suspekte Drüsenveränderung ist jedoch unbedingt kontrollbedürftig, da in mehr als 60% in Kontrollbiopsien Karzinome manifest werden (Helpap 1999).

	AAH	ASAP
Definition	atypical adematous hyperplasia	atypical small acinar proliferation
Lokalisation	Übergangszone	periphere Zone (dorsal)
Histologie	primäre Störung der Histoarchitektur gut definierte Proliferation von dicht Drüsen ohne epitheliale Einfaltung lobuläres Wachstum zwischen größeren benignen teilweise atrophische Drüsen häufig in der Peripherie von BPH	umschriebene mikroglanduläre Proliferation klares Zellmuster regelmäßig mit begleitender Prostatitis, angrenzender Atrophie und high-grade PIN
Kristalloide	unregelmäßig	unregelmäßig
Corpora amylacea	regelmäßig	
Mucin	unregelmäßig	regelmäßig
Zytologie	fast identisch mit der der umgebenden benignen Drüsen	mehr als 50% zelluläre Atypien und Nukleoli
Sekretorische Zellen (Zytoplasma)	unauffällig	unauffällig
Nukleus	Größe wenig unterschiedlich	moderat vergrößert mit Größenunterschieden
Nukleolus	mittlerer Durchmesser <1µm	wenig vergrößert
Basalzellen	unauffällig, meist nur vereinzelt sichtbar	unauffällig, aber verteilt
Basalzellschicht	intakt bis fragmentiert	intakt bis fragmentiert
Immunhistochemie		
Basalzellen (Cytokeratin 34βE12)	meist positiv	manchmal negativ
Sekretorische Zellen (PSA)	positiv	positiv
Konsequenzen	wait and see	Kontrollbiopsien

Tabelle 10: Differenzierte Befunde in AAH und ASAP (Helpap, 1998)

ASAP	AAH	low grade PIN	low grade Prostata-Ca
atypische, kleinazinäre Proliferationen	atypische adenomatöse Hyperplasie	Prostatische intraepitheliale Neoplasie niedrigen Grades	Glanduläres Karzinom
dorso-peripher lokalisiert	antero-zentral lokalisiert	peripher lokalisiert	sowohl dorsoperipher als auch anterozentral lokalisiert
Kleine umschriebene aus drei bis vier Drüsen bestehende Herde mit hellzelligem	In der Peripherie glandulärer Knoten einer BPH lokalisierte, dicht gelagerte kleine Drüsen.	In vorbestehenden Drüsen fokal Epithelproliferationen mit büschelförmigen,	Gleason score 2-6, WHO/Subgrading Ib-IIa. Umschriebene mittelgroße
Wechselnd große Zellkerne, teils mit mittelgroßen Nukleoli.	Zum Teil kleine bis mittelgroße Nukleolen.	Der zelluläre, nukleäre und nukleoläre Atypiegrad nur leicht bis mäßig ausgeprägt	Vergrößerte Kerne und überwiegend zentral lokalisierte Nukleolen
Basalzellen nicht sicher nachweisbar.	Basalzellenlage zum Teil nicht sicher erkennbar.		Kompletter Verlust der Basalzellen
Deutlich suspekter Befund, jedoch nicht diagnostisch für ein glanduläres Karzinom.			
Mit Basalzellenzytokeratin 34βE12 intakte, fragmentierte oder auch partiell fehlende Darstellung der Basalzellenlage	Komplette bis fragmentierte Basalzellenlage bei Darstellung mit hochmolekularem Zytokeratin 34βE12	Basalzellenlage in der Regel intakt, selten gering fragmentiert, immunhistochemisch gleichartig dargestellt (Zytokeratin 34βE12)	

Tabelle 11: ASAP und Differentialdiagnosen (Helpap, 1999)

3.3 Lokalisation

Die meisten Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone und sind multifokal. Somit entwickeln sich hier ca. 70% der Prostatakarzinome, 20 % entstehen in der Transitionszone und nur weniger als 10% sind in der zentralen Zone lokalisiert (McNeal et al 1988, Sivridis et al 2002)

Das Prostatakarzinom kann durch lokale Invasion auf die Samenblasen, die Urethren und die Basis der Harnblase übergreifen. Die lymphatische Ausbreitung betrifft im Allgemeinen zuerst die iliakale Lymphknotenkette und im fortgeschrittenen Stadium auch die para-aortalen Lymphknoten.

Hämatogene Streuung ist verantwortlich für Metastasen in Knochen, Leber, Lunge und Nebennieren (Mazhar und Waxman 2002).

3.4 Formen des Prostatakarzinoms

Es werden vier Formen des Prostatakarzinoms unterschieden (Helpap et al 1985):

1. Manifestes Karzinom: Karzinom mit klinischem Erscheinungsbild.
Durch rektale Palpation klinisch diagnostiziert und durch Aspirations- bzw. Stanzbiopsie oder durch operative Verfahren bestätigt
2. Latentes Karzinom: Klinisch stummes, postmortal entdecktes Karzinom.
Latente Karzinome sind in hohem Lebensalter besonders häufig, histologisch zumeist hochdifferenziert mit niedrigem Malignitätsgrad
3. Okkultes Karzinom: Klinisch nicht entdecktes, durch Metastasen manifestes Karzinom.
4. Inzidentes Karzinom: Klinisch stummes, zu Lebzeiten histologisch zufällig entdecktes Karzinom.
Die Häufigkeit des Befundes hängt von der Ausdehnung der Resektion (TUR), vor allem aber auch von der Methode der histologischen Aufarbeitung ab.
Das inzidente Prostatakarzinom ist oft multifokal entwickelt, mit einer typischen oder atypischen Prostatahyperplasie vergesellschaftet bzw. ahmt den nodulären Bau einer klassischen BPH nach und scheint sich vorzugsweise in ventralen, paraurethralen Organzonen auszubreiten. Nicht selten ist die glanduläre Proliferation einer typischen oder atypischen Hyperplasie so ähnlich, daß die histologische Abgrenzung im Einzelfall problematisch sein kann (Kastendieck 1984). Vom morphologischen Standpunkt aus ergeben sich bei der histologischen Klassifikation und dem Grading zwischen manifesten und inzidenten Prostatakarzinomen keine Unterschiede.

3.5 Typing der Prostatakarzinome

Die eingeführte Einteilung der Prostatakarzinome durch das Prostatakarzinomregister Homburg/Saar (Dhom 1977), von Kastendieck (1980) und die von der WHO vorgelegte histologische Klassifikation durch Mostofi und Mitarbeiter (1980) sind von dem Pathologisch-Urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ vereinheitlicht worden, wobei die uniformen und pluriformen Wachstumsmuster von Dhom berücksichtigt wurden. Danach werden unterschieden:

1. Gewöhnlicher Prostatakarzinome

Sie machen etwa 95% der Prostatakarzinome aus, in uniformen Muster wie glanduläre (vergleiche Abbildung 22), kribriiforme (vergleiche Abbildung 21) und solid-trabekuläre Formen und Kombinationen von diesen (pluriformer Aufbau) (s.a. Tabelle 12).

2. Ungewöhnliche Prostatakarzinome

Wie z.B. Urothel- oder Plattenepithelkarzinome, die selten sind. Die ungewöhnlichen Karzinome finden sich in maximal 3% aller malignen Prostatatumoren.

3. Undifferenzierte (nicht klassifizierbare) Karzinome

Bei denen nicht immer klar entschieden werden kann, ob sie nicht von außen in die Prostata eingedrungen sind bzw. Metastasen von z.B. kleinzelligen Bronchuskarzinomen entsprechen.

Gewöhnliche Prostatakarzinome	
<i>uniformer Aufbau</i>	<i>pluriformer Aufbau</i>
glandulär	glandulär (kribriiform)
kribriiform	kribriiform (glandulär)
solid/trabekulär	kribriiform /solid
Ungewöhnliche Prostatakarzinome	
Urotheliale Karzinome	
Plattenepithelkarzinome	
Endometroide Karzinome	
Schleimbildende Karzinome	
Karzinoide bzw. glanduläre Karzinome mit karzinoiden Anteilen	
Undifferenzierte Prostatakarzinome	

Tabelle 12: Histologische Klassifikation von Prostatakarzinomen (Helpap 1982)

3.6 Zellkinetik

Um das biologische Verhalten von Tumoren zu verstehen, ist die Kenntnis der Zellproliferation von großer Bedeutung. Durch die Untersuchung des Ki-67-Antikörper konnte gezeigt werden, daß die Proliferationsrate in malignem Gewebe immer höher ist als in benignem (Fenley et al 1996, Sivridis et al 2002).

Die DNA-Zytophotometrie zeigt, daß 68% der G1 Karzinome euploid sind, die Aneuploidierate liegt bei 20,8%. G2 Karzinome sind in 23,8% diploid, polyploid in 25,2% und aneuploid in 51%. Bei den G3 Karzinomen sinkt die Anzahl der diploiden Kerne auf 4,2%, die der polyploiden auf 24,8%, während die Rate der aneuploiden Kerne auf 71% steigt (Willumsen et al 1988, Jones et al 1990, Al-Abadi und Nagel 1988).

Die DNA-Zytophotometrie korreliert mit Zellkinetik/Zellautoradiographie-Analysen. Hier wurden in G1 Karzinomen die niedrigsten Thymidin Markierungsindizes gefunden, die höchsten Indizes in G3 Karzinomen.

Ebenso steigt der Apoptoseindex mit steigender Malignität an (Stiens et al 1981). Die Apoptose unterliegt Regulation durch Expression verschiedener Gene als Stimuli, jedoch können Überexpressionen anderer Proteine, wie z.B. bcl-2, Verzögerung oder auch Lahmlegung des apoptotischen Prozesses bedeuten. Ein Aktivator der Apoptose ist z.B. das p53 – Protein, dessen Gen, wenn mutiert, einen wichtigen Schritt in der Apoptose zerstören und somit DNA-Schäden hervorrufen würde. Eine signifikante Assoziation mit nukleären Ansammlungen von mutiertem p53 und klinischen Konsequenzen konnte gezeigt werden (Stackhouses et al 1999, Rakozy et al 1999, Quinn et al 2000, Borre et al 2000, Raffo et al 1995) (Sivridis et al 2002).

Auch die Nukleolenfrequenz, die Zahl der Nukleolen pro Kern, sowie die Verschiebung der Nukleolen vom Zentrum in Richtung Peripherie nimmt mit steigender Aneuploidierate und steigenden Markierungsindizes zu (Helpap 1988, 1989, 1989, 1981, Kelemen et al 1990).

Die AgNOR - Analysen unterstützen diese Ergebnisse: Mit steigendem Malignitätsgrad nimmt der AgNOR – Index pro Nukleus zu (Hansen und Ostergard 1990, Deschenes et al 1990, Sesterhenn et al 1991) (Helpap 1992).

3.7 Immunhistochemie

3.7.1 Immunhistochemie der gesunden Prostata

Antigene	Zellart			
	Sekretorische Zellen	Basalzellen	Endokrine Zellen	Stromazellen
PSA	+	-	(+)	-
PAP	+	-	(+)	-
<i>Zytokeratine</i>				
5, 10, 11	-	+	-	-
13, 14, 16	-	+	-	-
19	+	+	-	-
7, 8, 18	+	-	-	-
CEA	+	-		-
AB0-Blutgruppen	(+)	(+)		-
<i>Rezeptoren</i>				
Androgen	+	(+)	(+)	-
Östrogen	-	+		(+)
Progesteron	-	(+)		(+)
Lektine (PNA)	+	+		-
Antichymotrypsin	+	-		(+)
Vimentin	(+)	-		+
SMA (Aktin)	-	(+)-		+
Desmin	-	-	-	+
Serotonin	-	-	+	-
S100 Proteine	-	(+)-		-
NSE	-	-	+	-
Chromogranin A	-	-	+	-
Calcitonin	-	-	+	-
Somatostatin	-	-	(+)	-
TSH	-	-	(+)	-

Tabelle 13: Immunhistochemie der gesunden Prostata (nach Helpap 1989)

3.7.2 Immunhistochemie des Prostatakarzinoms

9Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (P504S)

P504S ist ein zytoplasmatisches Protein, das als humanes Enzym (Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase) eine Rolle bei der β -Oxidation verzweigter Fettsäuren und Fettsäurederivaten spielt.

Der monoklonale Kaninchen-Antikörper gegen P504S zeigt eine bevorzugte Bindung an Prostatakarzinomgewebe und nur eine geringe oder keine Bindung an gesundes Prostatagewebe, bzw. Gewebe von gutartigen Prostatahyperplasien, das Formaldehyd-fixiert und in Paraffin eingebettet wurde. Man kann so kanzeröses von normalem Drüsenepithel gut unterscheiden (vergleiche Abbildung 7). Die Expression von P504S ist der von hochmolekularem Cytokeratin entgegengesetzt. Bei Drüsen, in denen kein Cytokeratin gefunden wird, ist P504S deutlich in Epithelzellen nachweisbar, umgekehrt ist das Gewebe P504S negativ, wenn Basalzellen intaktes Gewebe anzeigen (Produktbeschreibung „biologo“, P504S-0.5)

Hochmolekulare Cytokeratine

Cytokeratine stellen eine Gruppe wasserunlöslicher Filamentproteine dar, die Bestandteil des Cytoskeletts der Epidermis und der meisten epithelialen Zellen sind.

Der Antikörper CK134 (Klon 34 β E12) markiert Plattenepithelien und komplexe Epithelien in normalem Gewebe, dazu gehören auch Basalzellen in Prostatagewebe. Bei Tumoren färben sich nur Plattenepithelkarzinome, während sich Adenokarzinome derselben Organe mit dem Antikörper nicht anfärben lassen (Ausnahme Mischgewebe adenosquamöser Tumoren). Der Antikörper hat differentialdiagnostische (und prognostische) Bedeutung für Tumoren der Prostata, da hochmolekulares Cytokeratin in Prostatakarzinomen immunhistochemisch nicht nachgewiesen werden kann (Produktbeschreibung „biologo“ CK134).

p63 Protein

Das p63-Gen ist ein Homolog des Tumorsuppressorgens p53. Es wird in Basalzellen, den Progenitorzellen vieler epithelialer Zellverbände, hoch exprimiert.

Klon 4A4 erfasst alle bekannten Isotypen von p63. Er gilt als hervorragender Marker von Basalzellen in Plattenepithelien und Transitionalepithelien (Lokalisation des Antigens im Zellkern). Er ist gut geeignet zum Nachweis von Plattenepithelkarzinomen. Ein Positivnachweis erfolgt auch bei 80% der Basalzellen der

benignen Prostatahyperplasie, während p63 bei Prostatakarzinomen fehlt (Produktbeschreibung „biologo“ PP563) (vergleiche Abbildung 6, 8, und 9).

Rabbit Anti-Human Prostate-specific-Antigen (PSA)

Rabbit Anti-Human PSA reagiert mit duktalem Epithel der Prostata sowohl in normalem wie in neoplastischem Prostatagewebe (DAKO Specification Sheet) (vergleiche Abbildung 3).

Anti-Human Androgen Receptor

Anti-Human Androgen Receptor ist ein monoklonaler Maus Antikörper.

Der Androgenrezeptor ist ein intrazelluläres Protein, welches zur großen Familie der Hormon-induzierten Transkriptionsfaktoren gehört (Zhuang et al 1992, Jänne et al 1993). Der monoklonale Antikörper (Klon AR441) markiert spezifisch die Kerne der positiven Zellen in humanem Gewebe.

Der Androgenrezeptor wurde immunhistochemisch in einer Vielzahl normaler Zellen lokalisiert, so auch in der Prostata in sekretorischen Zellen, Basalzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten (vergleiche Abbildung 4 und 5).

In Adenokarzinomen der Prostata wurde der Androgenrezeptor in den Kernen der meisten neoplastischen, neuroendokrin differenzierten Zellen nachgewiesen (Nakada et al 1993) (DAKO Specification Sheet).

3.7.4 Bildteil Immunhistochemie

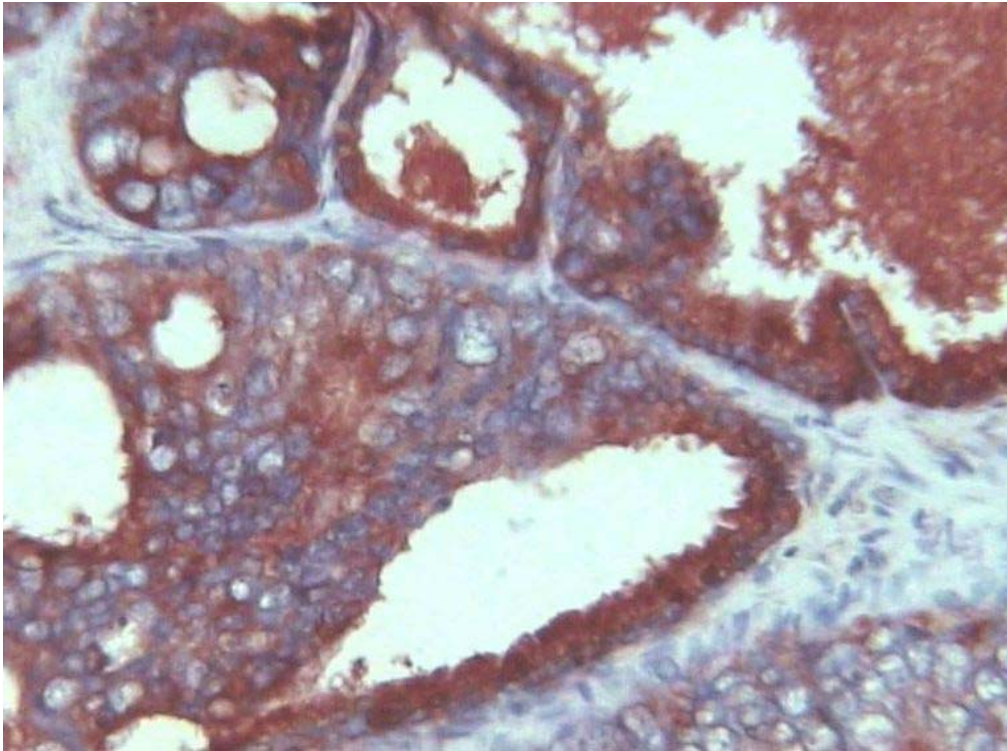


Abbildung 3: Glanduläres und kribriformes Prostatakarzinom mit starker Expression von PSA (IH x 450)

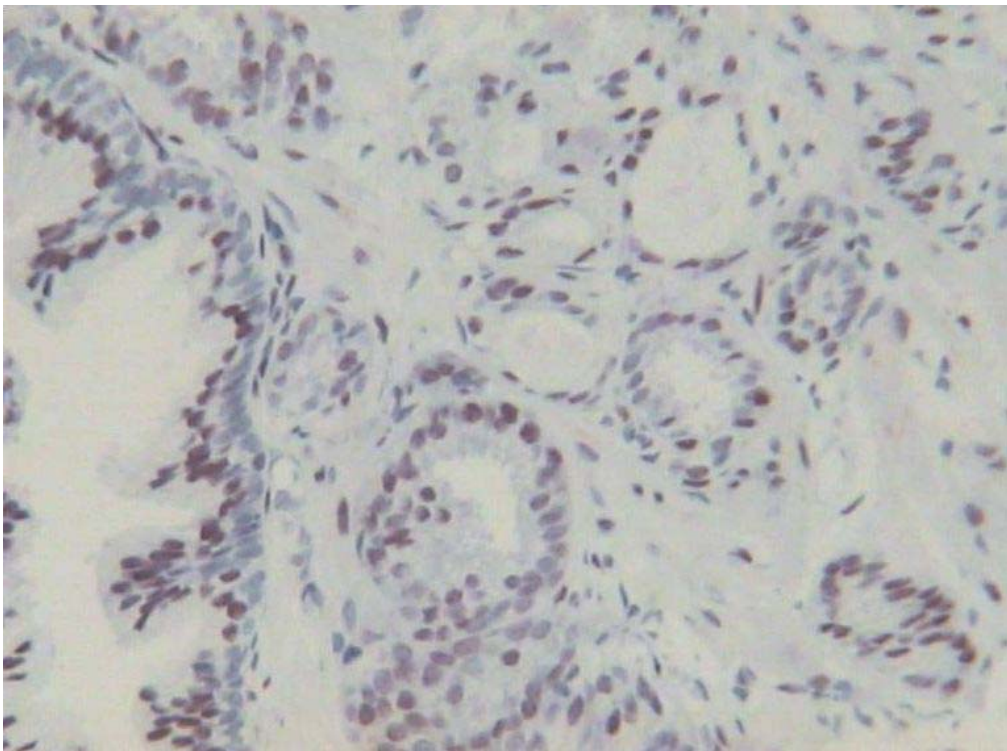


Abbildung 4: Benigne Prostatahyperplasie und glanduläres Prostatakarzinom, Nachweis des Androgenrezeptors in Benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom (IH x 450)

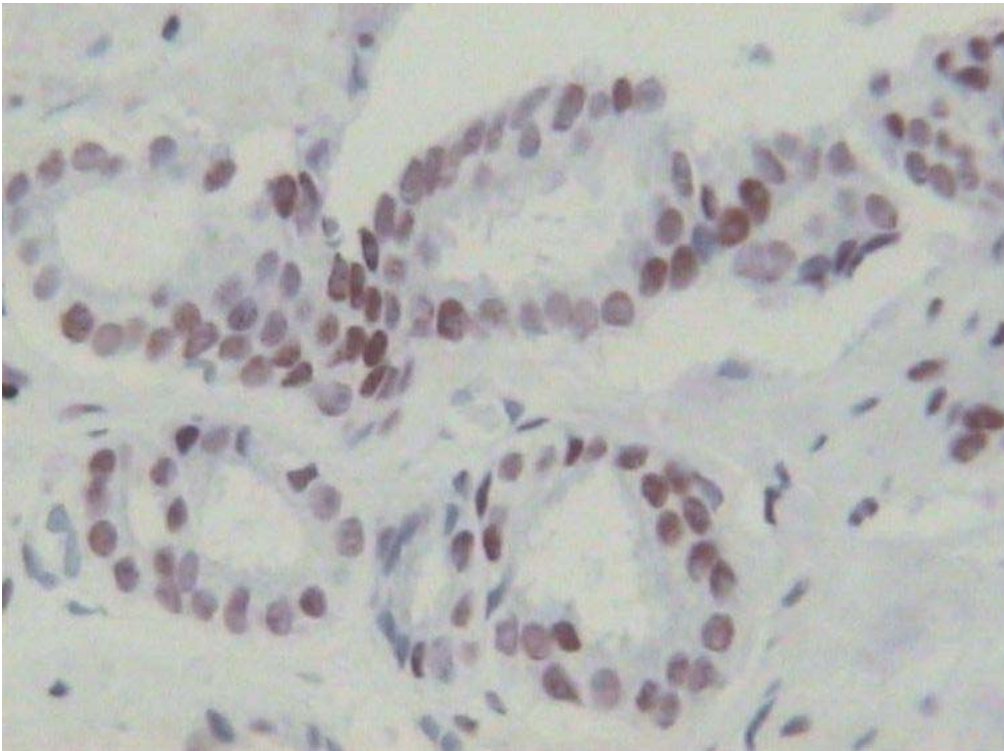


Abbildung 5: Glanduläres Prostatakarzinom, Nachweis des nukleären Androgenrezeptors (IH Androgenrezeptor x 450)

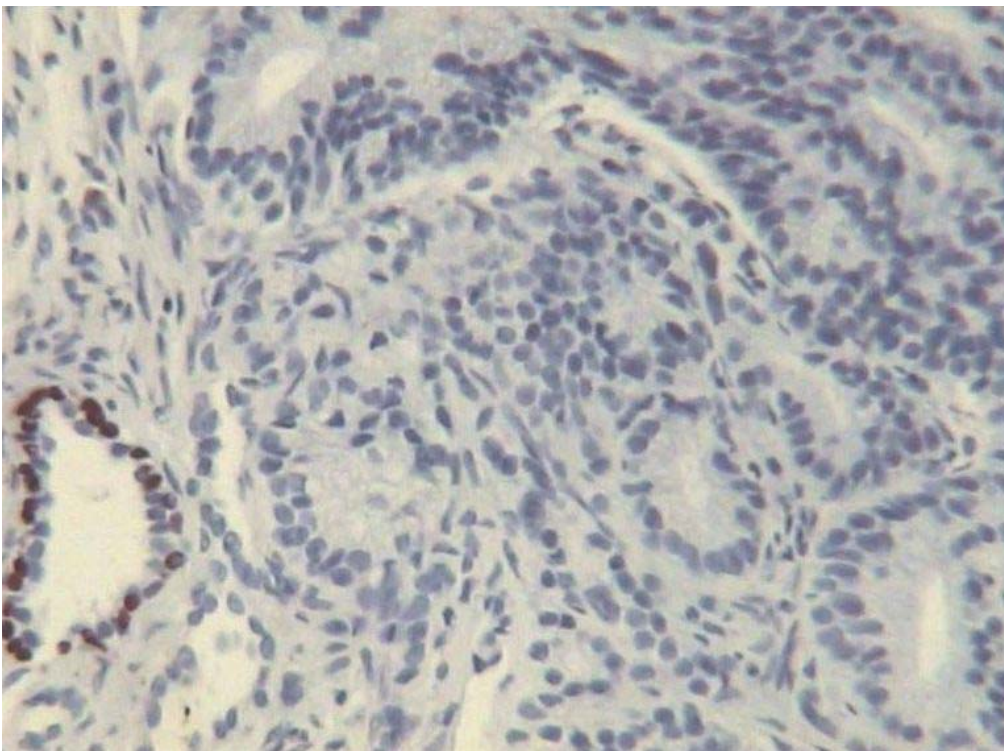


Abbildung 6: Glanduläres Prostatakarzinom, Fehlen der Basalzellen und Anfärbung der Basalzellkerne in normaler Drüse (IH monoklonaler Antikörper p63 x 450)

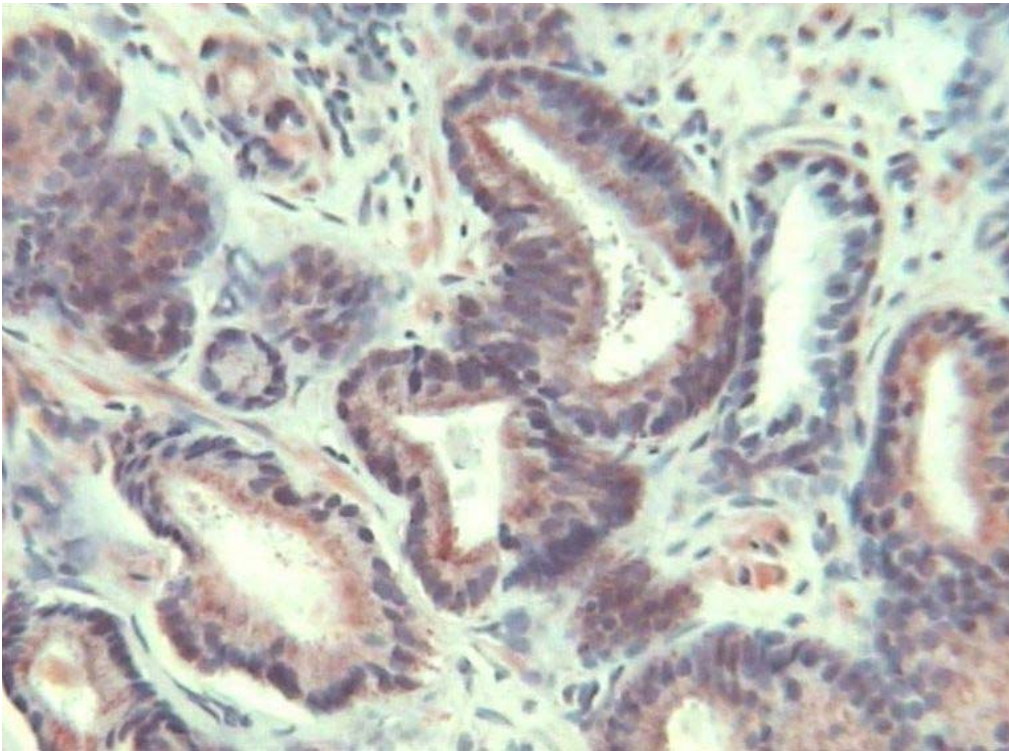


Abbildung 7: Glanduläres Prostatakarzinom, Expression von P450S (Razemase) (IH P450S x 450)

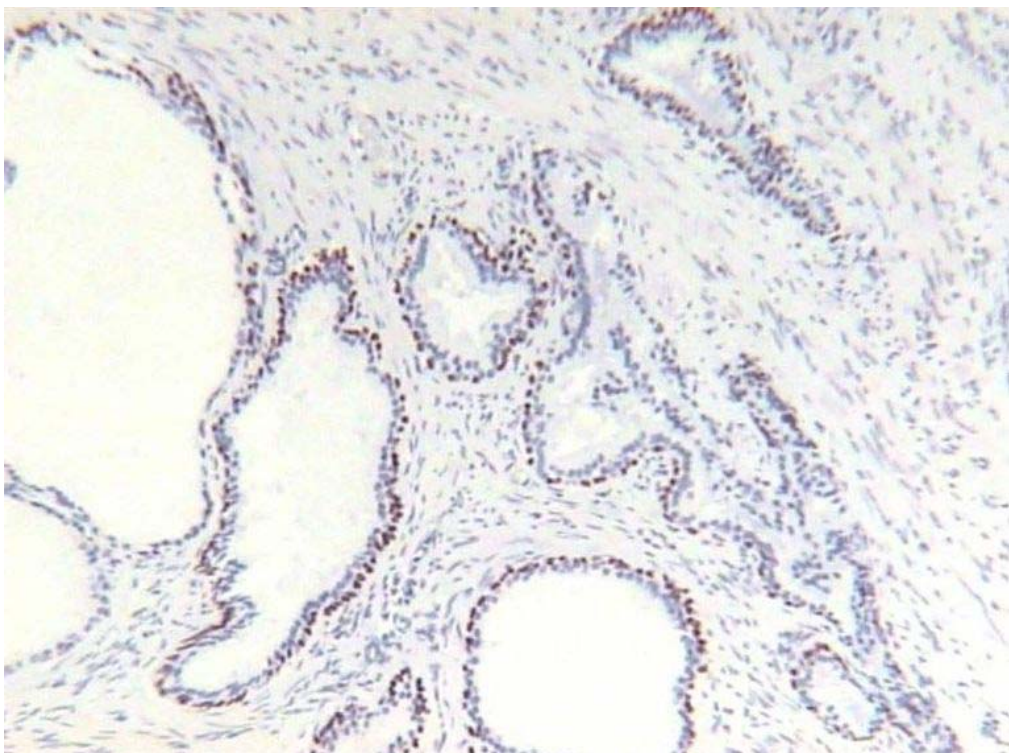


Abbildung 8: Benigne Prostatahyperplasie, Nachweis der Basalzellen mit monoklonalem Antikörper p63 (IH p63 x 250)

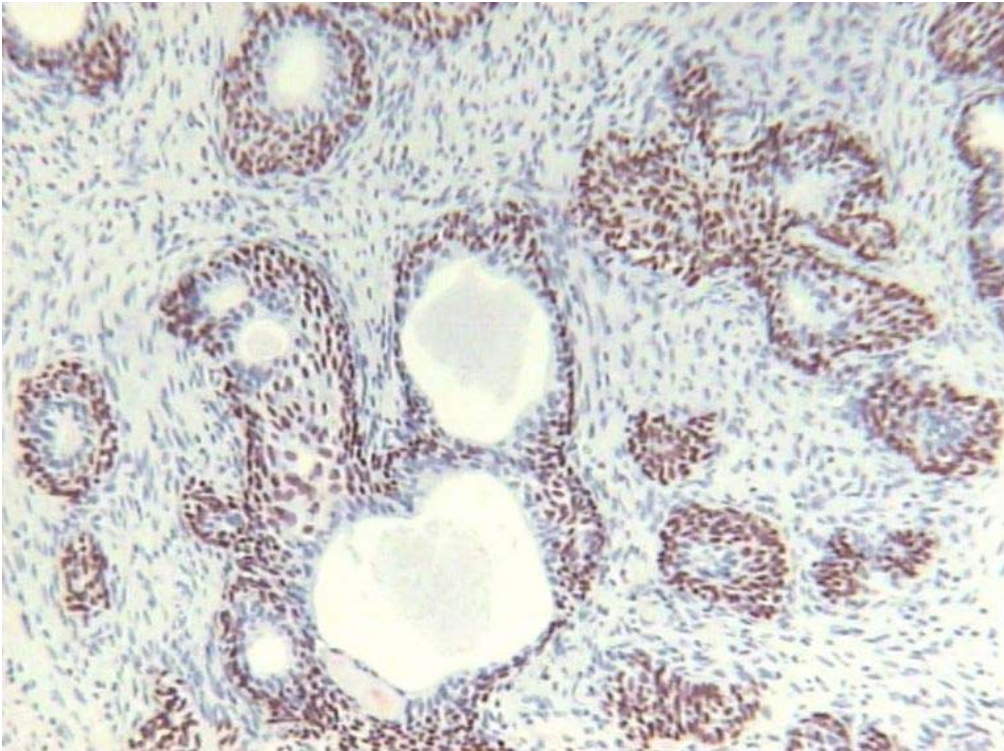


Abbildung 9: Starke Expression des basalspezifischen Markers p63 in Basalzellhyperplasie und Metaplasie (IH p63 x 250)

B. Spezieller Teil

4. Material und Methode

4.1 Methode

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 154 Patienten bearbeitet, die sich im Zeitraum zwischen 1998 und 2003 einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie in der Urologischen Abteilung des St.Josef-Hospitals in Troisdorf unterzogen haben. Ferner wurden alle histopathologischen Untersuchungen im Pathologischen Institut Siegburg durchgeführt.

4.2 Material

Das Patientengut wurde in vier verschiedene Altersklassen eingeteilt. Die größte Gruppe bildeten dabei die 60-69 jährigen Patienten, es finden sich hier 94 (61,04%) Personen. Danach folgt die Altersgruppe 70-79 mit 29 (18,83%) Patienten. Die 50-59 jährigen sind mit 28 (18,18%) vertreten, gefolgt von der Gruppe der 40-49 jährigen Patienten mit 3 (1,95%) Vertretern (vergleiche Abbildung10).

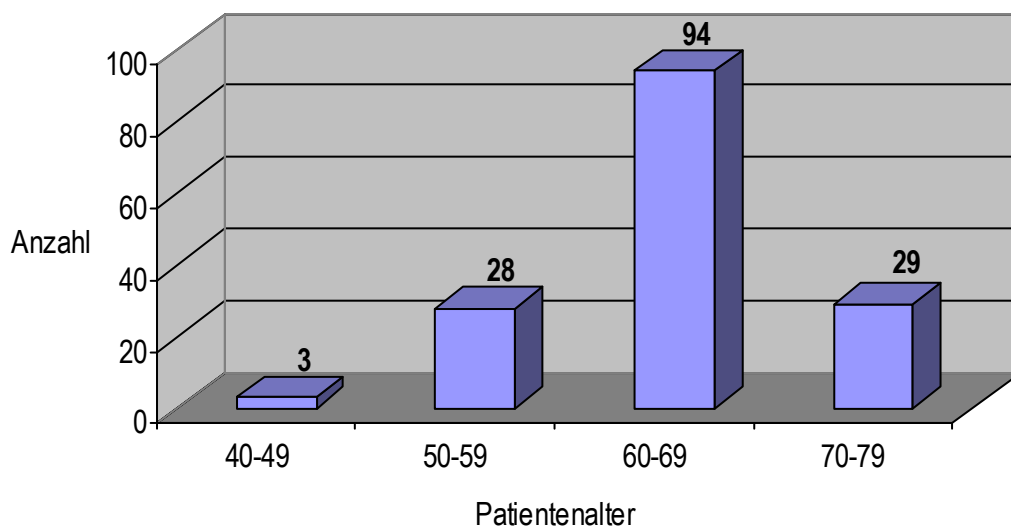


Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten

5 Ergebnisse

5.1 Patientengut und Staging

Die 154 Patienten wurden durch ein postoperatives Staging der Resektionspräparate in 4 verschiedene Gruppen unterteilt (siehe Abbildung 11).

Im pT1 Stadium findet sich ein (0,65%) Patient, das Stadium wird nicht näher aufgegliedert. Das pT2-Stadium ist am stärksten vertreten mit 111 (72,08%) Personen, wovon 44 (28,57%) Patienten dem pT2a Stadium, 41 (26,62%) dem pT2b und 24 (15,58%) dem pT2c Stadium zuzuordnen sind. Zwei (1,31%) pT2 Einstufungen werden nicht näher aufgegliedert. Vierzig (25,97%) Patienten vertreten das pT3-Stadium, davon 21 (13,63%) als pT3a und 19 (12,34%) als pT3b. In der pT4 Gruppe finden sich 2 (1,3%) Patienten.

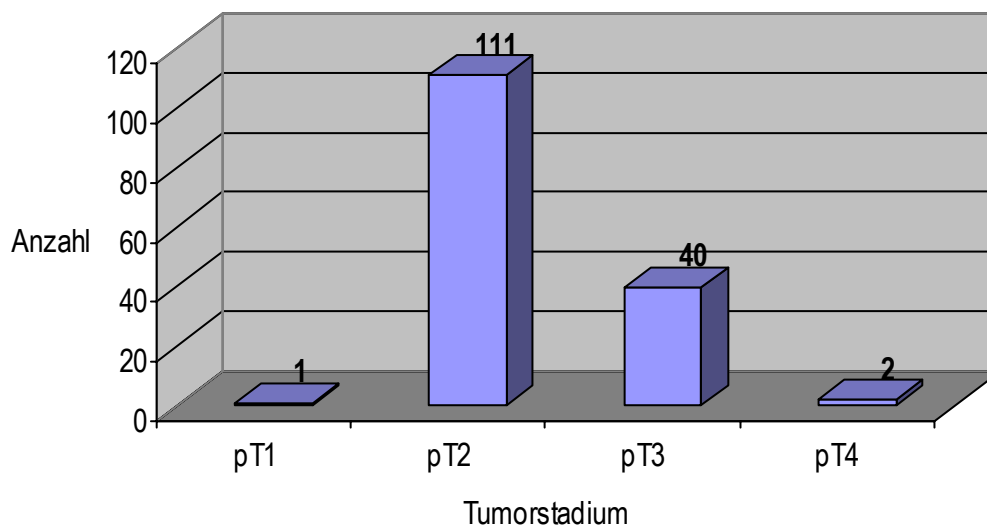


Abbildung 11: Patientenverteilung auf pT-Stadien der TNM-Klassifikation

Es erfolgte eine genauere Unterteilung der pT-Stadien:

Tumorstadium	Patientenanzahl (%)
pT1	1 (0,65)
pT1	1 (0,65)
pT1a	0
pT1b	0
pT1c	0
pT2	111 (72,08)
pT2	2 (1,31)
pT2a	44 (28,57)
pT2b	41 (26,62)
pT2c	24 (15,58)
pT3	40 (25,97)
pT3a	21 (13,63)
pT3b	19 (12,34)
pT4	2 (1,3)
pT4	2 (1,31)

Tabelle 14: Patientenverteilung auf pT-Stadien der TNM-Klassifikation

Der pT1 Tumor findet sich in der Altersgruppe der 60-69-jährigen, die pT2 Tumoren teilen sich auf die verschiedenen Altersklassen auf. Man findet zwei (1,29%) bei den 40-49-jährigen, 23 (14,94%) bei den 50-59-jährigen Patienten. Die nächste Altersstufe ist mit 67 (43,51%) pT2 Tumoren vertreten, 19 (12,34%) Patienten gehören zu den 70-79-jährigen.

Ein pT3 Tumor fand sich am häufigsten in der Gruppe der 60-69-jährigen mit 24 (15,58%), gefolgt von der nächst höheren Altersstufe mit 10 (6,49%) Fällen. In der Gruppe der 40-49-jährigen fand sich ein (0,65%), in der der 50-59-jährigen Patienten fanden sich fünf (3,25%) pT3 Tumore. Beide pT4 Tumoren wurden in der Gruppe der 60-69-jährigen Patienten gefunden.

Tumorstadium	Patientenzahl (%)	Alter der Patienten in Jahren (%)			
		40-49	50-59	60-69	70-79
pT1	1 (0,65)	0	0	1 (100)	0
pT2	111 (72,08)	2 (1,29)	23 (14,94)	67 (43,51)	19 (12,34)
pT3	40 (25,97)	1 (0,65)	5 (3,25)	24 (15,58)	10 (6,49)
pT4	2 (1,3)	0	0	2 (100)	0
total	154 (100)	3 (1,95)	28 (18,18)	94 (61,04)	29 (18,83)

Tabelle 15: Vergleich des Tumorstadiums mit dem Patientenalter

5.2 Grading

Präoperatives Grading wurde bei 122 Patienten durchgeführt.

Das präoperative Grading klassifizierte 21 (17,21%) Tumore als G1 Tumore. 93 (76,23%) Biopsien wurden als G2, acht (6,56%) als G3 eingestuft. Das postoperative Grading zeigt in acht (6,56%) Fällen einen G1, in 94 (77,05%) Fällen einen G2 und in 20 (16,39%) einen G3 Tumor.

Der Vergleich der **prä- und postoperativen Gradingergebnisse** ergibt folgende Ergebnisse (siehe Abbildung 12): In 77 Fällen (63,11%) stimmt das postoperative Ergebnis mit dem präoperativen Grading überein. In sechs Fällen (4,92%) fällt das postoperative Grading niedriger aus als präoperativ, 39 Mal (32%) ist das Ergebnis postoperativ höher, der Tumor also präoperativ undergraded worden.

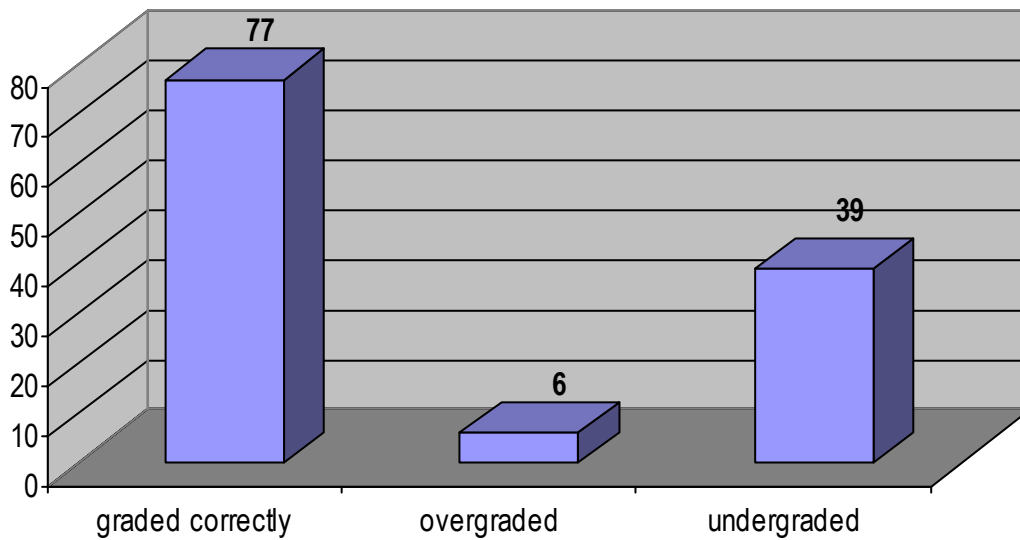


Abbildung 12: Vergleich des präoperativen Gradings mit dem postoperativen Ergebnis

In Tabelle 16 und Abbildung 13 sind die einzelnen prä- und postoperativen Grading-Abstufungen noch weiter unterteilt und im Vergleich zueinander aufgelistet.

Präoperatives Grading (%)		Postoperatives Grading (%)								
		G1	G1a	G1b	G2	G2a	G2b	G3	G3a	G3b
G1	1 (0,82)	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0
G1a	1 (0,82)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
G1b	19 (15,57)	0	0	7 (100)	1 (7,14)	3 (15)	7 (11,67)	1 (8,33)	0	0
G2	13 (10,66)	0	0	0	7 (50)	0	5 (8,33)	1 (8,33)	0	0
G2a	35 (28,69)	0	0	0	6 (42,86)	12 (60)	14 (23,33)	0	3 (37,5)	0
G2b	45 (36,89)	0	0	0	0	3 (15)	33 (55)	5 (41,67)	4 (50)	0
G3	2 (1,64)	0	0	0	0	0	0	2 (16,67)	0	0
G3a	6 (4,92)	0	0	0	0	1 (5)	1 (1,67)	3 (25)	1 (12,5)	0
G3b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
total	122 (100)	0	1 (100)	7 (100)	14 (100)	20 (100)	60 (100)	12 (100)	8 (100)	0

Tabelle 16: Vergleich des präoperativen mit dem postoperativen Grading

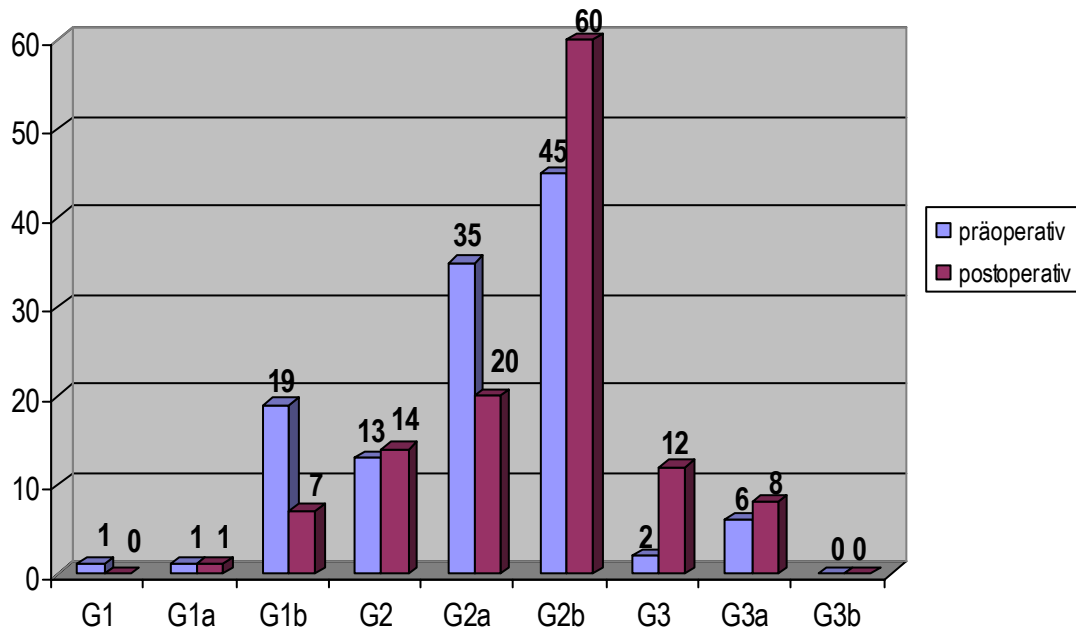


Abbildung 13: Vergleich der präoperativen Gradingwerte mit den postoperativen Ergebnissen

5.3 Prostata-Spezifisches-Antigen

Von 151 Patienten liegt ein präoperativer Wert des Prostata-Spezifischen-Antigens vor.

Die präoperativen PSA-Werte werden in sieben Gruppen unterteilt (siehe Abbildung 14). Bei 49 Patienten (31,82%) liegt der PSA-Wert vor der Operation bei 0-4 ng/ml, 52 Proben (33,76%) weisen einen Wert von 4-10 ng/ml auf. Im Bereich 10-20 ng/ml liegen 29 (18,83%), bei 20-30 ng/ml noch elf Patienten (7,14%), sechs Proben (3,9%) liegen zwischen 30-40 ng/ml, eine (0,65%) zwischen 40-50 ng/ml und bei drei Patienten (1,95%) lässt sich ein PSA-Wert von >50 ng/ml ermitteln. Bei drei Patienten (1,95%) ist der präoperative PSA-Wert unbekannt.

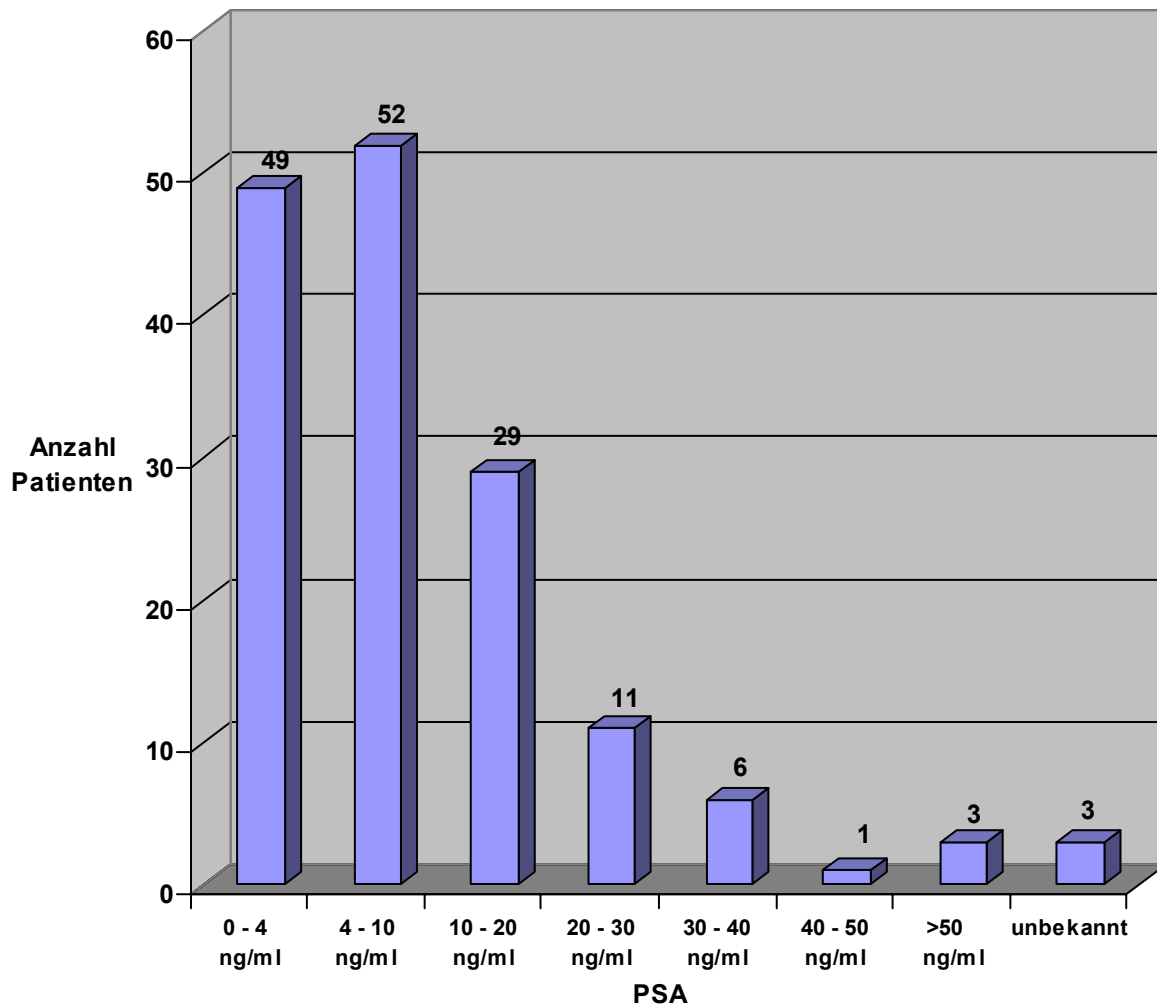


Abbildung 14: Aufteilung der Patienten in Gruppen nach präoperativen PSA-Werten (ng/ml)

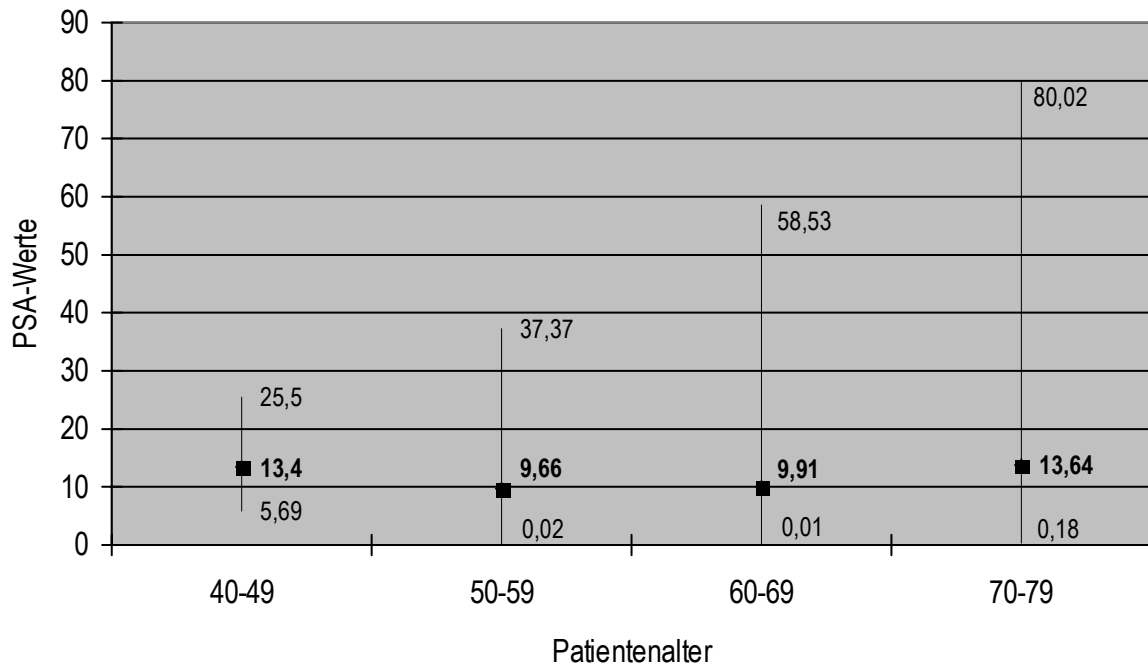


Abbildung 15: PSA-Intervalle und PSA-Mittelwerte (ng/ml) in den verschiedenen Altersgruppen

Die präoperativen PSA-Werte lassen sich auf die verschiedenen Tumorstadien verteilen. Wie in Abbildung 8 gezeigt, liegt der PSA-Mittelwert bei den pT1 Tumoren bei 0,39 ng/ml. Im pT2 Stadium findet sich ein PSA-Mittelwert von 9,49 ng/ml, wobei er in der pT2a-Unterteilung 9,78 ng/ml, in der pT2b-Gruppe 9,23 ng/ml und in der pT2c-Untergruppe 9,73 ng/ml beträgt. Bei den nicht weiter klassifizierten pT2-Tumoren liegt der PSA-Mittelwert bei 5,36 ng/ml. Ebenso lässt sich die Gruppe der pT3-Tumoren darstellen, bei der der Wert 13,36 ng/ml beträgt. Im pT3a-Stadium liegt das mittlere PSA bei 11,05 ng/ml, 15,66 ng/ml sind es in der pT3b Gruppe. In der pT4 Klassifikation beträgt das mittlere PSA 41,36 ng/ml (vergleiche Abbildung 16 und Tabelle 17).

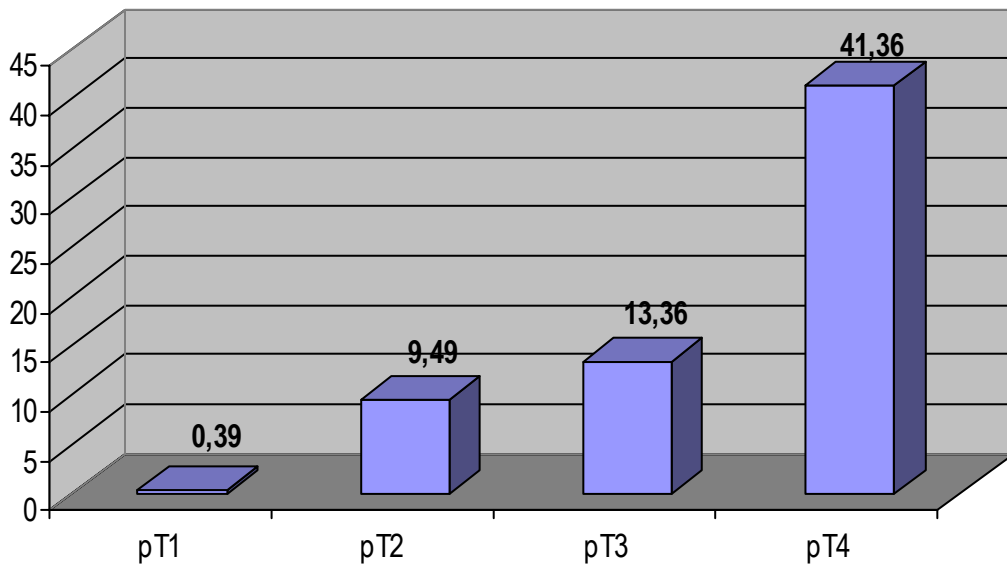


Abbildung 16: Mittlere PSA-Werte (ng/ml) in den verschiedenen Tumorstadien

Tumorstadium	PSA-Durchschnittswert (ng/ml)
pT1	0,39
pT1 (nicht weiter unterteilt)	0
pT1a	0
pT1b	0
pT1c	0
pT2	9,49
pT2 (nicht weiter unterteilt)	5,36
pT2a	9,78
pT2b	9,23
pT2c	9,73
pT3	13,36
pT3 (nicht weiter unterteilt)	0
pT3a	11,05
pT3b	15,66
pT4	41,36
pT4	41,36

Tabelle 17: PSA-Werte (ng/ml) in den verschiedenen Tumorstadien

5.4 Absetzungsrand

Die entnommenen Tumorpräparate wurden in der pathologischen Untersuchung nach positivem oder negativem Absetzungsrand bewertet. Bei 25 Präparaten (16,23%) wurde ein positiver Absetzungsrand gefunden (vergleiche Abbildung 36). In 129 Fällen (83,77%) war der Resektionsrand tumorfrei (vergleiche Abbildung 37).

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse zeigt Abbildung 17.

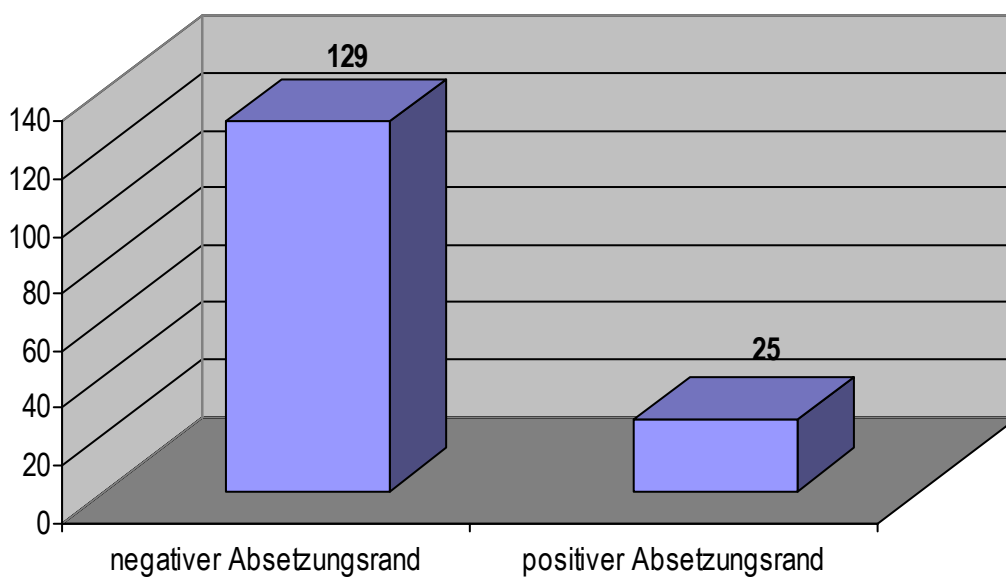


Abbildung 17: Anzahl der negativen und positiven Absetzungsänder

Im Vergleich der **Absetzungsänder** mit den **präoperativen PSA-Werten** fällt auf, daß in der Patientengruppe mit PSA-Werten zwischen 0-4 ng/ml nur sieben Mal (14,29%) ein positiver Schnitttrand gefunden wurde, also in 42 Fällen (85,71%) der Absetzungsrand negativ war. Im Bereich der PSA-Werte über 50 ng/ml fand sich in einem der drei Fälle (33,33%) ein positiver Schnitttrand, in den beiden anderen Präparaten war der Rand tumorfrei (66,67%). Die Gruppe mit präoperativem PSA zwischen 4-10 ng/ml wies in 41 Fällen (78,85%) einen negativen, in 11 Fällen (21,15%) einen positiven Absetzungsrand auf. Bei vier Patienten (13,79%) mit einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml fand sich ein positiver Schnitttrand, 25 Präparate (86,21%) wiesen einen tumorfreien Resektionsrand auf. Im PSA Bereich von 20-30 ng/ml fand sich zehn Mal ein negativer Schnitttrand (90,91%), nur einmal (9,09%) war der Rand positiv. Im Bereich 30-40 ng/ml finden sich nur negative Absetzungsänder, während bei Werten zwischen 40-50 ng/ml das einzig vorhandene Präparat einen positiven Schnitttrand aufwies. Die Gruppe mit unbekanntem präoperativem PSA-

Werten zeigte in allen drei Fällen einen negativen Absetzungsrand (vergleiche Abbildung 18 und Tabelle 18).

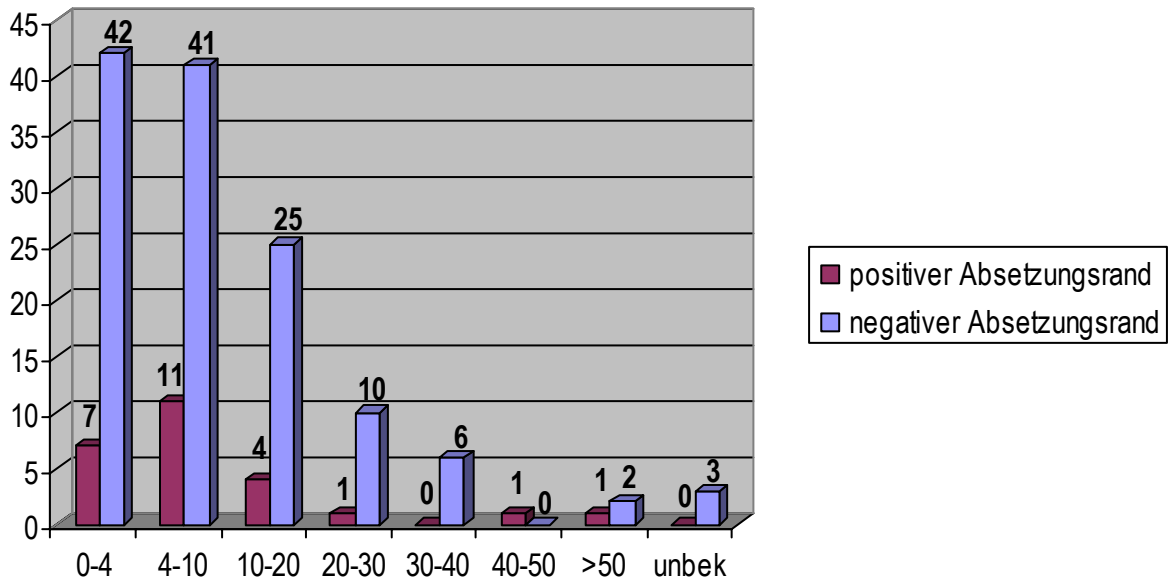


Abbildung 18: Zusammenschau der präoperativen PSA-Werte (ng/ml) mit den Absetzungsrändern

PSA (ng/ml)	Patientenanzahl (%)		Patientenanzahl (%)		Patientenanzahl (%)	
	Patientenanzahl (%)		negativer Absetzungsrand (%)		positiver Absetzungsrand (%)	
0-4	49	31,82	42	85,71	7	14,29
4-10	52	33,76	41	78,85	11	21,15
10-20	29	18,83	25	86,21	4	13,79
20-30	11	7,14	10	90,91	1	9,09
30-40	6	3,9	6	100	0	0
40-50	1	0,65	0	0	1	100
>50	3	1,95	2	66,67	1	33,33
unbek	3	1,95	3	100	0	0
total	154	100	129		25	

Tabelle 18: Gegenüberstellung der präoperativen PSA-Werte in ng/ml mit den Absetzungsrändern

Auch verglichen mit dem **Tumorstadium** lässt sich der **Absetzungsrand** darstellen:

In dem einen Fall des pT1 Stadiums (0,65%) findet sich ein negativer Schnitttrand (100%). Die beiden nicht näher differenzierten pT2 Fälle (1,3%) weisen je einmal einen negativen (50%) wie einen positiven (50%) Schnitttrand auf. Von den 44 pT2a klassifizierten Tumoren zeigen 41 (93,18%) einen negativen, drei (6,82%) einen positiven Absetzungsrand. Im pT2b Stadium finden sich ähnliche Verhältnisse, mit einer Gesamtzahl von 41 (26,62%), davon 36 (87,8%) mit negativem und 5 (12,2%) mit positivem Schnitttrand. Die 24 (15,58%) Fälle im pT2c Stadium teilen sich in 19 (79,17%) negativ und 5 (20,83%) positiv befundene Absetzungsrande. Von 21 (13,64%) pT3a Tumoren weisen 15 (71,43%) einen negativen Absetzungsrand auf, in sechs (28,57%) Fällen ist er positiv. Bei 19 Patienten findet sich ein pT3b Tumor (12,36%), wovon der Schnitttrand 15 Mal (78,95%) negativ und 4 Mal (21,05%) positiv befundet wurde. Die zwei Fälle von pT4 Tumoren (1,3%) zeigen in je einem Fall einen negativen (50%) und einen positiven (50%) Absetzungsrand (vergleiche Abbildung 19 und Tabellen 19 und 20).

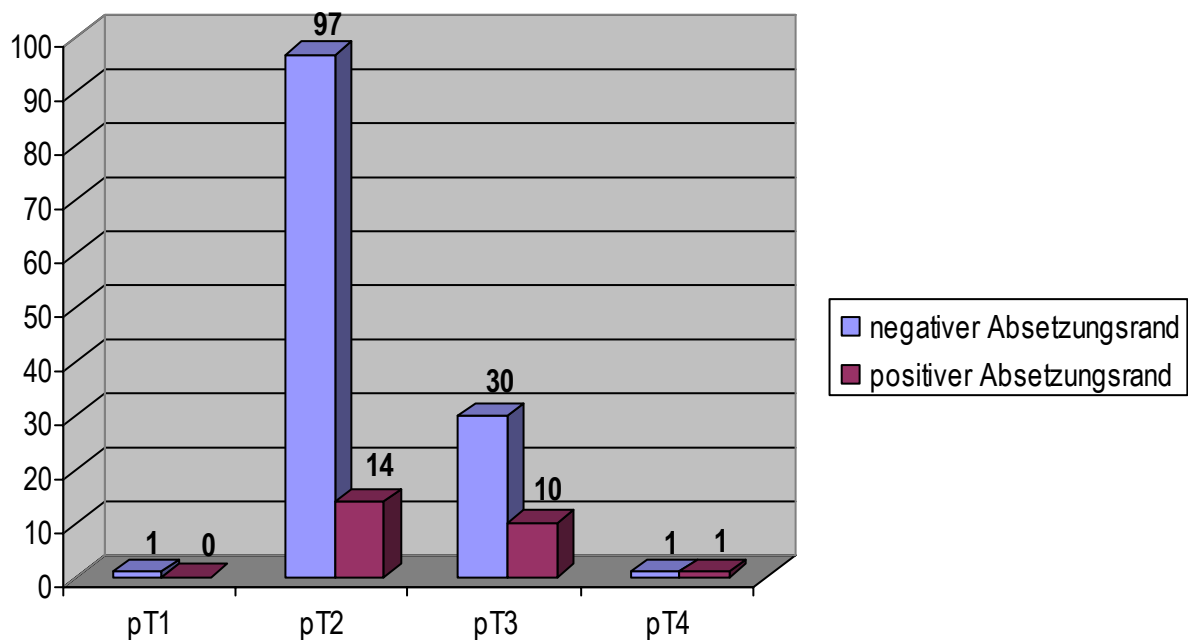


Abbildung 19: Zusammenschau der Tumorstadien mit den Absetzungsrandern

	Anzahl Patienten (%)		
	Anzahl Patienten (%)	positiver Absetzungsrand (%)	negativer Absetzungsrand (%)
pT-Stadium			
pT1	1 (0,65)	0	1 (100)
pT2	111 (72,08)	14 (12,61)	97 (87,39)
pT3	40 (25,97)	10 (40)	30 (60)
pT4	2 (1,3)	1 (50)	1 (50)
total	154 (100)	25 (16,23)	129 (83,77)

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Tumorstadien mit den Absetzungsrändern

	Patientenanzahl					
	Patientenanzahl %		negativer Absetzungsrand %		positiver Absetzungsrand %	
pT-Stadium						
pT1	1	0,65	1	100	0	0
pT1a	0	0	0	0	0	0
pT1b	0	0	0	0	0	0
pT1c	0	0	0	0	0	0
pT2	2	1,3	1	50	1	50
pT2a	44	28,57	41	93,18	3	6,82
pT2b	41	26,62	36	87,8	5	12,2
pT2c	24	15,58	19	79,17	5	20,83
pT3	0	0	0	0	0	0
pT3a	21	13,64	15	71,43	6	28,57
pT3b	19	12,36	15	78,95	4	21,05
pT4	2	1,3	1	50	1	50
total	154	100	129		25	

Tabelle 20: Gegenüberstellung der näher differenzierten Tumorstadien mit den Absetzungsrändern

Der Vergleich des **Gradings mit den Tumorabsetzungsrändern** zeigt in der G1-Gruppe in allen elf Fällen (100%) einen negativen Schnittrand. Die G2-Tumoren hingegen weisen insgesamt 20 Fällen (80%) einen tumorbefallenen Schnittrand auf. Davon fallen drei Tumoren (13,64%) in die G2a-Gruppe, zwölf (15,38%) in die G2b-Gruppe und fünf Tumoren (27,78%) gehören in die nicht näher differenzierte G2-Gruppe. Die restlichen 98 (83,05%) der G2-klassifizierten Tumoren zeigten einen negativen Absetzungsrand. In der G3 Gruppe wurden bei insgesamt fünf (20%) der 25 Präparate ein positiver Schnittrand gefunden, alle gehören zur nicht näher differenzierten G3-Gruppe. Die restlichen 20 Präparate (80%) zeigen einen tumorfreien Schnittrand.

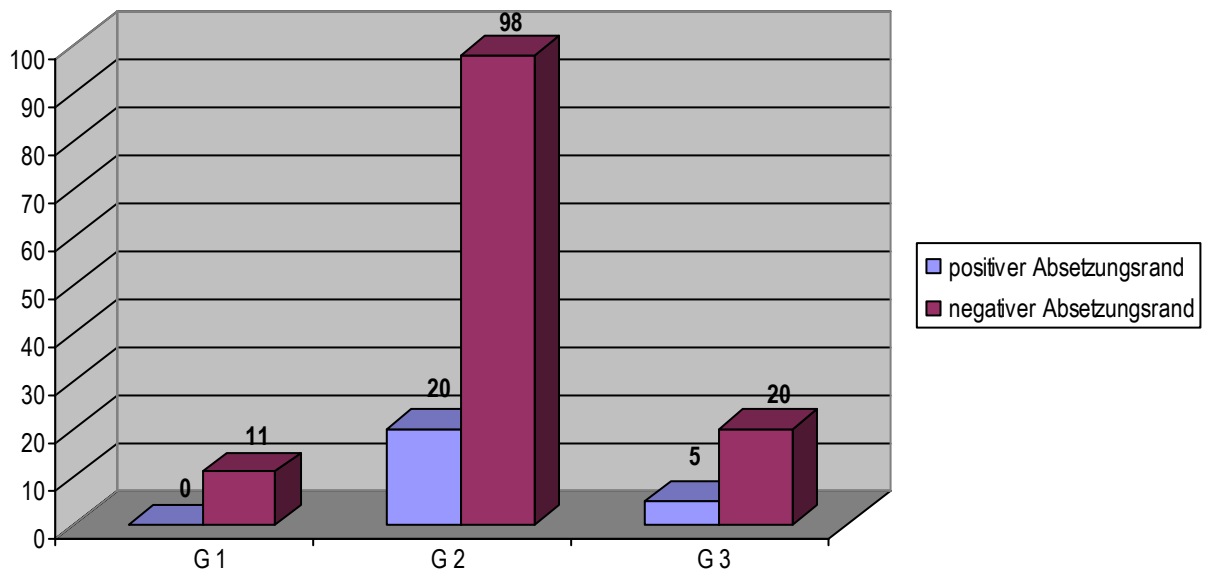


Abbildung 20: Gegenüberstellung des postoperativen Gradings mit den Absetzungsrändern

Grading	Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)	
		positiver Absetzungsrand (%)	negativer Absetzungsrand (%)
G 1	11 (7,14)	0	11 (100)
G 2	118 (76,62)	20 (80)	98 (83,05)
G 3	25 (16,23)	5 (20)	20 (80)
total	154 (100)	25 (16,23)	129 (83,77)

Tabelle 21: Gegenüberstellung des postoperativen Gradings mit den Absetzungsrändern

Grading	Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)	
		positiver Absetzungsrand (%)	negativer Absetzungsrand (%)
G 1	0	0	0
G 1a	1 (0,65)	0	1 (100)
G 1b	10 (6,5)	0	10 (100)
G 2	18 (11,69)	5 (27,78)	13 (72,22)
G 2a	22 (14,29)	3 (13,64)	19 (86,36)
G 2b	78 (50,65)	12 (15,38)	66 (84,62)
G 3	15 (9,74)	5 (33,33)	10 (66,67)
G 3a	10 (6,5)	0	10 (100)
G 3b	0	0	0
total	154 (100)	25 (16,23)	129 (83,77)

Tabelle 22: Gegenüberstellung näher differenziertes postoperatives Grading mit den Absetzungsrändern

5.5 Pathologie

In die pathologische Beurteilung der Resektionspräparate spielt die Ausdehnung des Tumors eine bedeutende Rolle. Bei 63 Patienten (40,91%) findet sich eine Kapselinfiltration (vergleiche Abbildung 24), 42 Präparate (27,27%) weisen eine Penetration der Prostataorgankapsel auf (vergleiche Abbildung 24). In 10 Fällen (6,49%) kann ein Befall des Apex prostatae beobachtet werden (vergleiche Abbildung 30, 31 und 33), eine perineurale Invasion findet sich in 113 Resektionspräparaten (73,38%) (vergleiche Abbildung 26 bis 29).

Die Samenblase ist in 20 Fällen (13%) befallen (vergleiche Abbildung 28 und 32), der Ductus deferens weist vier Mal (2,6%) eine Tumordinfiltration auf (vergleiche Abb 34). Bei fünf Patienten (3,25%) können positive Lymphknoten, zweimal (1,3%) eine Infiltration der Harnblase beobachtet werden (vergleiche Abbildung 34).

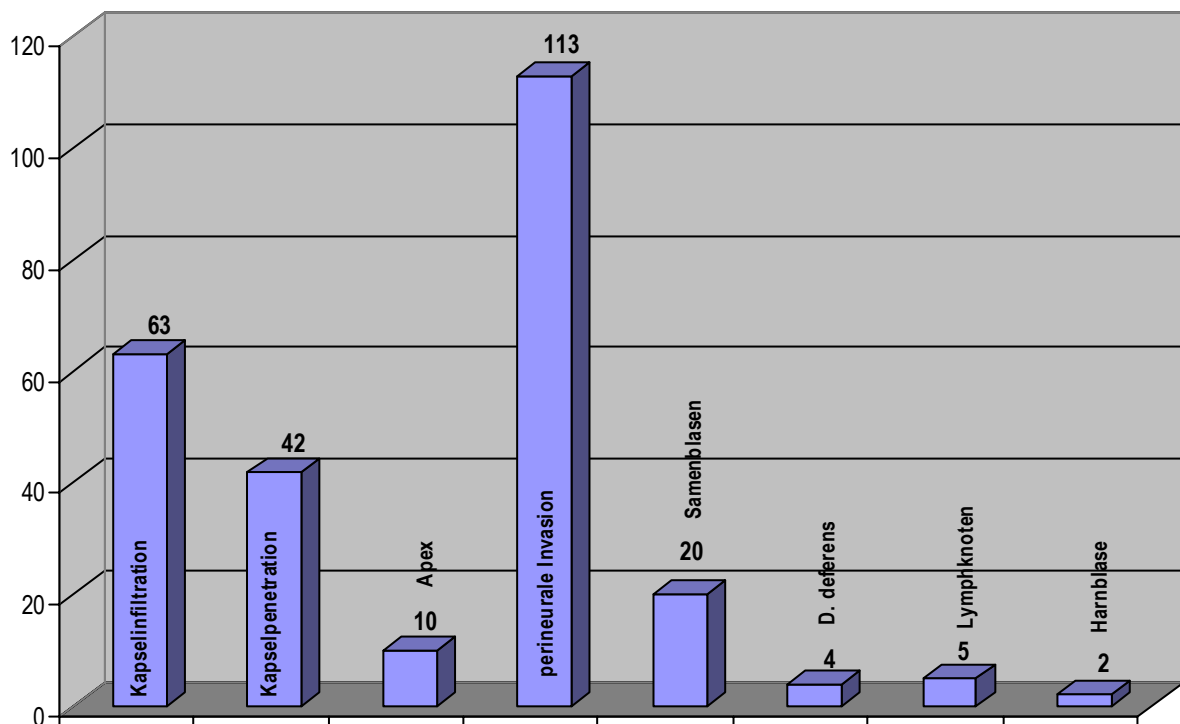


Abbildung 21: Pathologische Kriterien der Operationspräparate und ihre Häufigkeit

Die Zusammenschau der **pathologischen Untersuchungsergebnisse** mit den **präoperativen PSA-Werten** ergibt, daß bereits in den PSA-Gruppen 0-4 ng/ml, in der Grauzone 4-10 ng/ml und in der Gruppe 10-20 ng/ml viele prognostisch entscheidende pathologische Parameter zu finden sind.

In der Gruppe 0-4 ng/ml PSA findet sich in 21 Fällen (33,33%) eine Kapselinfiltration, diese findet sich in der 4-10 ng/ml Gruppe 20 Mal (31,75%), in der von 10-20 ng/ml zehn Mal (15,87%), bei PSA-Werten zwischen 20-30 ng/ml in fünf (7,94%), bei Werten zwischen 30-40 ng/ml in vier (6,35%) Fällen. Zwischen 40-50 ng/ml PSA wird die Kapsel kein Mal, bei >50 ng/ml zwei Mal (3,17%) infiltriert.

Eine Penetration der Organkapsel kann zwischen 0-4 ng/ml PSA 14 Mal (33,33%), in der nächsten Gruppe zehn Mal (23,81%) beobachtet werden. Zwischen 10-20 ng/ml PSA wird die Kapsel acht Mal (19,05%) in der nächst höheren Spanne fünf Mal (11,9%) penetriert. In drei Fällen (7,14%) wird dieser Befund in der Gruppe von 30-40 ng/ml PSA, in zwei Fällen (4,76%) in der Gruppe mit einem präoperativen PSA-Wert von >50 ng/ml erhoben. In der Gruppe zwischen 40-50 ng/ml PSA findet sich in keinem Fall eine Penetration der Organkapsel.

Bei PSA-Werten zwischen 0-4 ng/ml und zwischen 4-10 ng/ml findet sich zwei Mal (20% und 20%) ein Befall des Apex prostatae, in der nächsten Gruppe findet sich dieser Befund drei Mal (30%). Jeweils in einem Fall zeigt sich ein Apexbefall in den Gruppen 20-30 ng/ml, 40-50 ng/ml und >50 ng/ml PSA (je 10%). In der Gruppe 30-40 ng/ml PSA ist in keinem Fall der Apex prostatae befallen.

Die perineuralen Nervenscheiden weisen in der ersten Gruppe in 37 Fällen (32,74%) eine Tumordinfiltration auf, 34 Mal (30,09%) sind sie in der Gruppe 4-10 ng/ml PSA betroffen, 23 Mal (20,35%) in der nächst höheren Gruppe. Bei Werten zwischen 20-30 ng/ml PSA zeigt sich eine perineurale Invasion in acht Fällen (7,08%), fünf Mal (4,42%) in der nächsten und ein Mal (0,88%) in der darauf folgenden Gruppe. In der PSA-Wert Gruppe >50 ng/ml findet sich der perineurale Nervenscheidenbefall in fünf Fällen (4,42%).

Die Samenblasen zeigen zwischen 0-4 ng/ml PSA sechs Mal (30%) eine Tumordinfiltration, zwischen 4-10 ng/ml drei Mal (15%) und zwischen 10-20 ng/ml sowie zwischen 20-30 ng/ml vier Mal (je 20%). Einmal (5%) wurde dieser Befund in der Gruppe 30-40 ng/ml PSA, in keinem Fall in der nächst höheren Gruppe erhoben. Zweimal (10%) zeigt sich ein Samenblasenbefall in der Gruppe der PSA-Werte >50 ng/ml.

Ein Tumorbefall des Ductus deferens wird in den Gruppen 0-4 ng/ml, 10-20 ng/ml, 40-50 ng/ml und >50 ng/ml PSA jeweils ein Mal (je 20%) gefunden, positive Lymphknoten zeigen sich je ein Mal (je 20%) in den Gruppen 0-4 ng/ml, 20-30 ng/ml und >50 ng/ml PSA und in zwei Fällen (40%) in der PSA Gruppe zwischen 10-20 ng/ml. Die Infiltration der Harnblase kann in einem Fall (50%) in der Gruppe 0-4 ng/ml PSA, ein zweites Mal (50%) in der Gruppe mit einem PSA >50 ng/ml gefunden werden (siehe Tabelle 23).

Pathologie	Patientenzahl (%)	PSA in ng/ml (%)						
		0-4	4-10	10-20	20-30	30-40	40-50	>50
Kapselinfiltration	63 (40,91)	21 (33,33)	20 (31,75)	10 (15,87)	5 (7,94)	4 (6,35)	0,00	2 (3,17)
Kapselpenetration	42 (27,27)	14 (33,33)	10 (23,81)	8 (19,05)	5 (11,9)	3 (7,14)	0	2 (4,76)
Apexbefall	10 (6,49)	2 (20)	2 (20)	3 (30)	1 (10)	0,00	1 (10)	1 (10)
perineurale Invasion	113 (73,38)	37 (32,74)	34 (30,09)	23 (20,35)	8 (7,08)	5 (4,42)	1 (0,88)	5 (4,42)
Samenblasenbefall	20 (13)	6 (30)	3 (15)	4 (20)	4 (20)	1 (5)	0	2 (10)
Ductus Deferens Befall	4 (2,6)	1 (25)	0	1 (25)	0	0	1 (25)	1 (25)
Lymphknotenbefall	5 (3,25)	1 (20)	0	2 (40)	1 (20)	0	0	1 (20)
Blaseninfiltration	2 (1,3)	1 (50)	0	0	0	0	0	1 (50)

Tabelle 23: Gegenüberstellung der PSA-Werte mit den pathologischen Befunden

Betrachtet man die **pathologischen Untersuchungsergebnisse** im Zusammenhang mit den **Tumorstadien**, findet man eine Kapselinfiltration in 21 Fällen (33,33%) im pT2 Stadium, 40 Mal (63,49%) im pT3 und zweimal (3,17%) im pT4 Stadium. Eine Penetration der Organkapsel findet sich 40 Mal (95,24%) im pT2 Stadium und in zwei Fällen im pT4 Stadium (4,76%). Drei Mal (30%) ist der Apex in der pT2 Gruppe befallen, sechs Mal in der pT3 Gruppe. Im pT4 Stadium findet sich einmal (10%) ein Apexbefall. Die perineurale Invasion zeigt sich 78 Mal (69,03%) im pT2 Stadium, 34 Mal (30,09%) in der pT3 Gruppe und ein Mal (0,88%) in der pT4 Gruppe.

Die folgenden pathologischen Untersuchungskriterien werden nur noch in den Gruppen der pT3 und pT4 Stadien gefunden. In 19 Fällen (95%) ein Befall der Samenblasen im pT3 Stadium, in der pT4 Gruppe ein Mal (5%). Drei Mal (75%) findet sich im pT3 Stadium ein Ductus deferens Befall, in der pT4 Gruppe in einem Fall (25%). Positive Lymphknoten finden sich fünf Mal (100%) nur in der pT3 Gruppe, ein Befall der Harnblase in beiden Fällen (100%) in der pT4 Gruppe. Die pT1 Gruppe weist keines der pathologischen Untersuchungskriterien auf (siehe Tabellen 24 und 25).

Pathologie	Patientenzahl (%)	Tumorstadium (%)			
		pT1	pT2	pT3	pT4
Kapselinfiltration	63 (40,91)	0	21 (33,33)	40 (63,49)	2 (3,17)
Kapselpenetration	42 (27,27)	0	0	40 (95,24)	2 (4,76)
Apexbefall	10 (6,49)	0	3 (30)	6 (60)	1 (10)
perineurale Invasion	113 (73,38)	0	78 (69,03)	34 (30,09)	1 (0,88)
Samenblasenbefall	20 (13)	0	0	19 (95)	1 (5)
Ductus Deferens Befall	4 (2,6)	0	0	3 (75)	1 (25)
Lymphknotenbefall	5 (3,25)	0	0	5 (100)	0
Blaseninfiltration	2 (1,3)	0	0	0	2 (100)

Tabelle 24: Gegenüberstellung der pT-Stadien mit den pathologischen Befunden

T- Stadium	Patienten- zahl (%)	Pathologie							
		Kapsel- infiltration	Kapsel- penetration	Apex- befall	perineurale Invasion	Samenblasen- befall	Ductus Deferens Befall	Lymphknoten- befall	Blasen- infiltration
pT1	1 (0,65)	0	0	0	0	0	0	0	0
pT1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT1b	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT1c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT2	2 (1,31)	1	0	1	1	0	0	0	0
pT2a	44 (28,57)	9	0	1	24	0	0	0	0
pT2b	41 (26,62)	7	0	0	34	0	0	0	0
pT2c	24 (15,58)	4	0	1	19	0	0	0	0
pT3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT3a	21 (13,63)	21	21	3	18	0	0	0	0
pT3b	19 (12,34)	19	19	3	16	19	3	5	0
pT4	2 (1,3)	2	2	1	1	1	1	0	2

Tabelle 25: Gegenüberstellung der näher differenzierten pT-Stadien mit den pathologischen Befunden

Die Mehrzahl der histopathologischen Merkmale finden sich in der Zusammenschau der **pathologischen Untersuchungsergebnisse mit dem Grading** in der G2-Gruppe, die aber auch die größte Gruppe darstellt.

Eine Kapselinfiltration findet sich in der Gruppe der G1 Tumoren in einem Fall (1,59%), in der G2 Gruppe 40 Mal (63,49%), in der G3 Gruppe 22 Mal (34,92%). Die Penetration der Organkapsel kann in 24 Fällen (57,14%) im G2 Stadium und in 18 Fällen (42,86%) in G3 Stadium beobachtet werden. Fünf Mal (je 50%) findet sich ein Befall des Apex prostatae in der Gruppe G2 sowie in der G3 Gruppe. Eine Tumordinfiltration der perineuralen Nervenscheiden zeigt sich zwei Mal (1,7%) in der Gruppe der G1 Tumoren, 91 Mal (80,53%) in der G2 Gruppe und 20 Mal (17,7%) in den G3 Tumoren. Der Befall der Samenblase kann bei den G2 Tumoren in 11 Fällen (55%), in der Gruppe der G3 Tumoren in 9 Fällen (45%) beobachtet werden. Je zwei Mal (je 50%) findet sich ein Tumorbefall des Ductus deferens, positive Lymphknoten finden sich in einem Fall (20%) in den G2 Tumoren und vier Mal (80%) in den G3 Tumoren. Ein Befall der Harnblase ist in einem Fall (50%) im G2 Stadium, im anderen im G3 Stadium zu finden (siehe Tabelle 26 und 27).

Pathologie	Patientenzahl (%)	Grading		
		G 1	G 2	G 3
		8 (6,56)	94 (77,05)	20 (16,39)
Kapselinfiltration	63 (40,91)	1 (1,59%)	40 (63,49%)	22 (34,92%)
Kapselpenetration	42 (27,27)	0	24 (57,14%)	18 (42,86%)
Apexbefall	10 (6,49)	0	5 (50%)	5 (50%)
perineurale Invasion	113 (73,38)	2 (1,7%)	91 (80,53%)	20 (17,7%)
Samenblasenbefall	20 (13)	0	11 (55%)	9 (45%)
Ductus Deferens Befall	4 (2,6)	0	2 (50%)	2 (50%)
Lymphknotenbefall	5 (3,25)	0	1(20%)	4 (80%)
Blaseninfiltration	2 (1,3)	0	1 (50%)	1 (50%)

Tabelle 26: Gegenüberstellung des Gradings mit den pathologischen Befunden

Pathologie	Patientenzahl (%)	Grading								
		G 1	G 1a	G 1b	G 2	G 2a	G 2b	G 3	G 3a	G 3b
		0	1 (0,82)	7 (5,74)	14 (11,48)	20 (16,39)	60 (49,18)	12 (9,84)	8 (6,56)	0
Kapselinfiltration	63 (40,91)	0	0	1	3	7	30	14	8	0
Kapselpenetration	42 (27,27)	0	0	0	3	2	19	11	7	0
Apexbefall	10 (6,49)	0	0	0	0	2	3	1	4	0
perineurale Invasion	113 (73,38)	0	0	2	12	11	68	14	6	0
Samenblasenbefall	20 (13)	0	0	0	1	1	9	7	2	0
Ductus Deferens Befall	4 (2,6)	0	0	0	1	0	1	2	0	0
Lymphknotenbefall	5 (3,25)	0	0	0	0	0	1	3	1	0
Blaseninfiltration	2 (1,3)	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Tabelle 27: Gegenüberstellung des näher differenzierten Gradings mit den pathologischen Befunden

5.5.1 Bildteil Pathologie

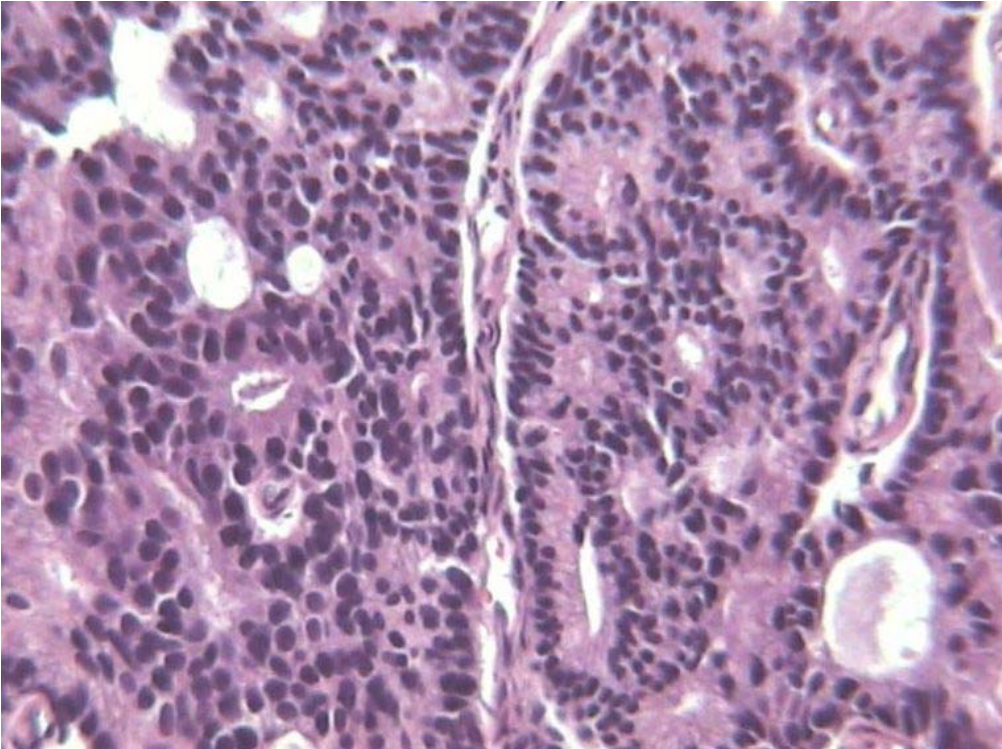


Abbildung 22: Ausschnitt aus einem kribriformen Prostatakarzinom (HE x 450)

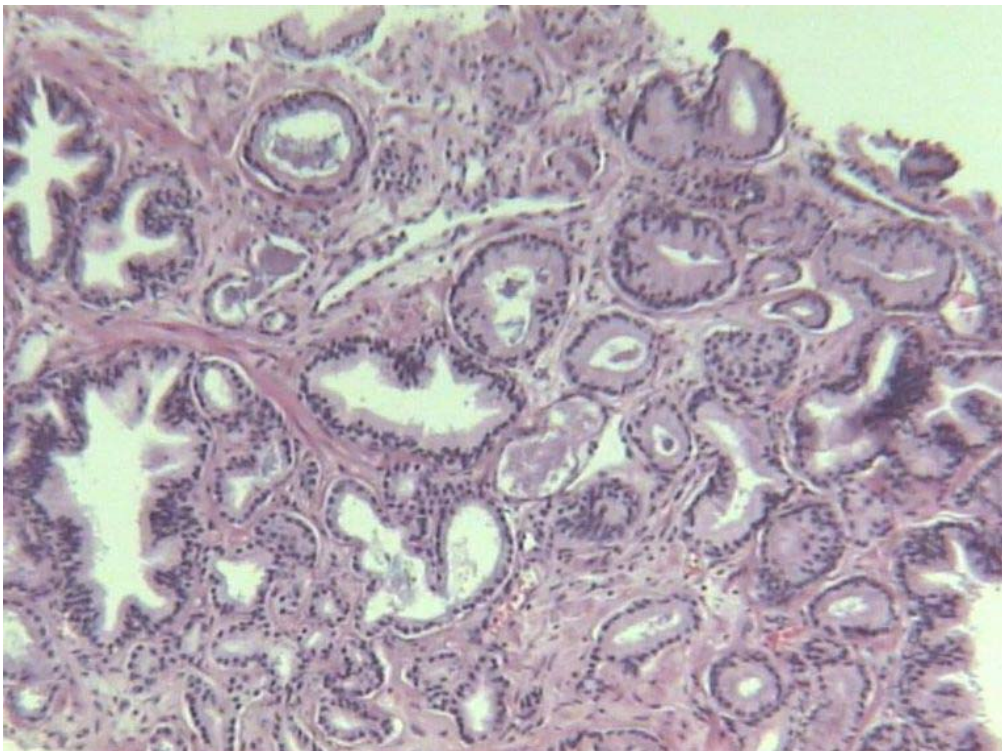


Abbildung 23: Stanzzyylinder mit glandulärem Prostatakarzinom Grad 2a, Gleason 3+3=6 (HE x 250)

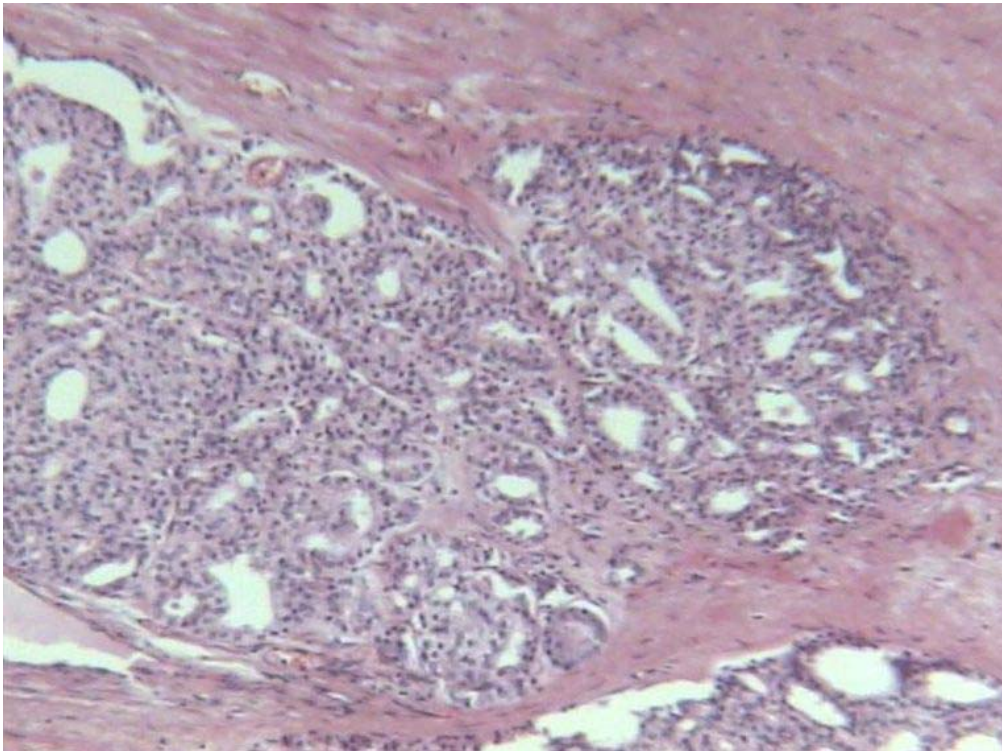


Abbildung 24: Glanduläres Prostatakarzinom mit Infiltration der Organkapsel (HE x 250)

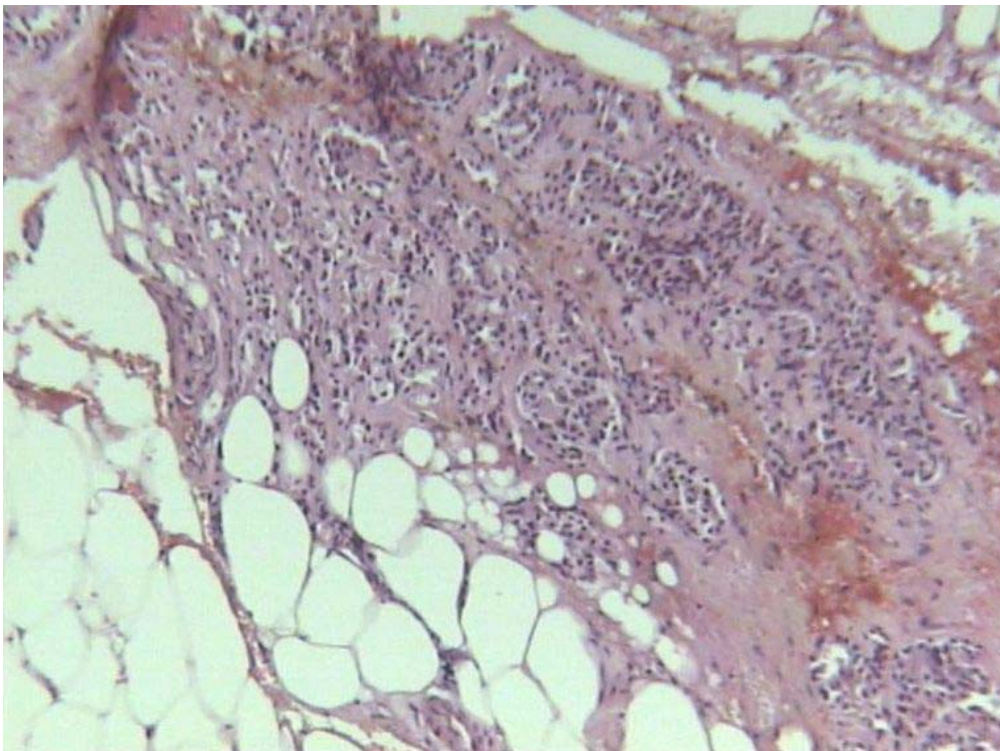


Abbildung 25: Organkapselüberschreitendes glanduläres Prostatakarzinom (HE x 110)

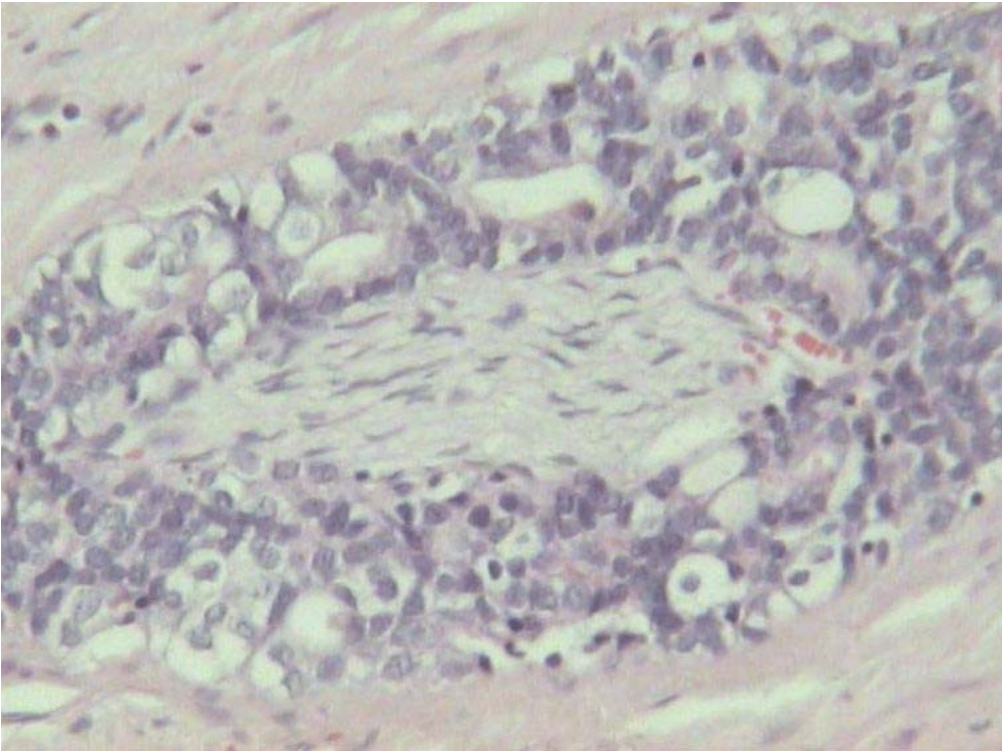


Abbildung 26: Perineurale und periganglionäre Invasion (HE x 250)

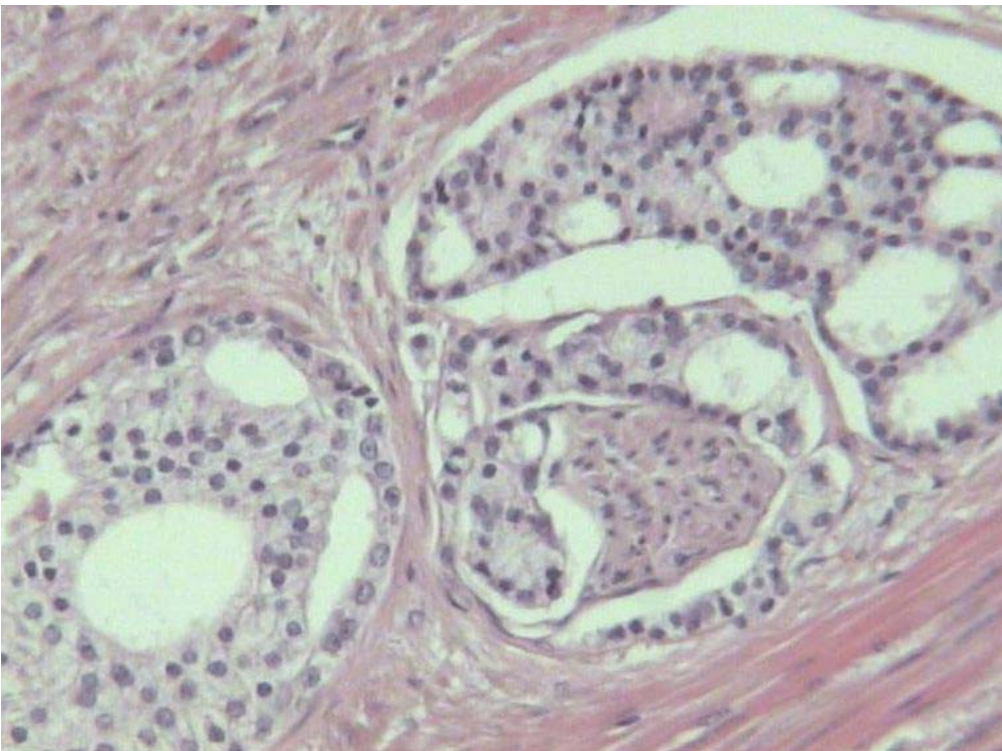


Abbildung 27: Perineurale Invasion im periprostatishen Gewebe (HE x 450)

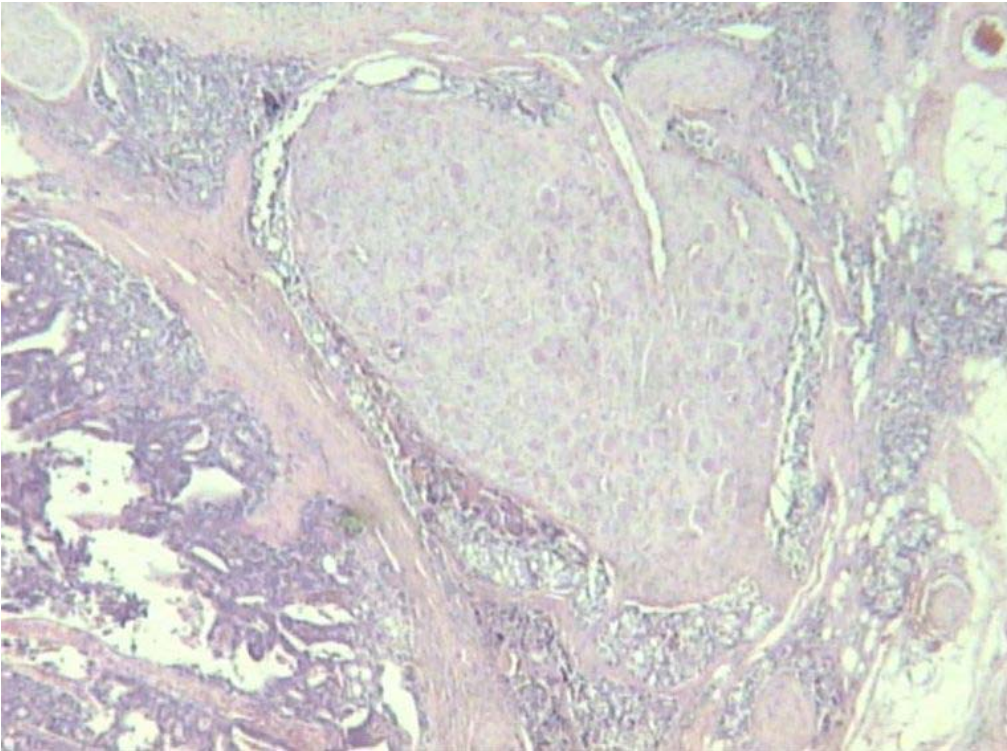


Abbildung 28: Infiltration der Samenblase und des periprostatichen Gewebes mit perineuraler und periganglionärer Invasion (HE x 250)

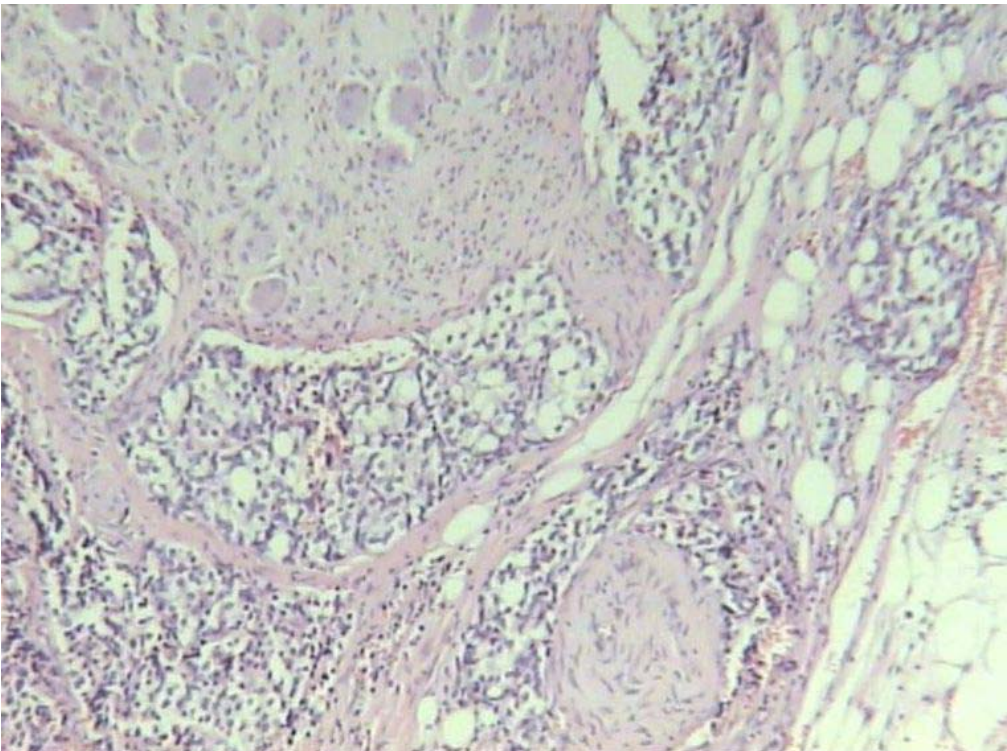


Abbildung 29: Glanduläres und kribriiformes Prostatakarzinom mit perineuraler Invasion (HE x 450)

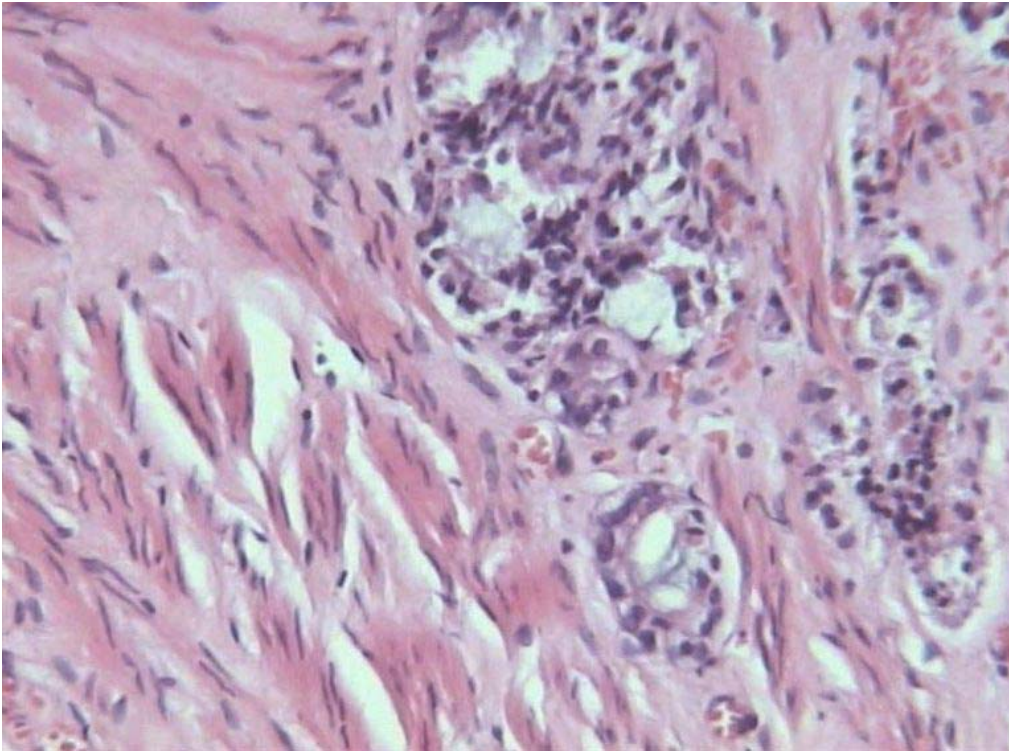


Abbildung 30: Apexinfiltration mit Infiltration der glatten Muskulatur (HE x 450)

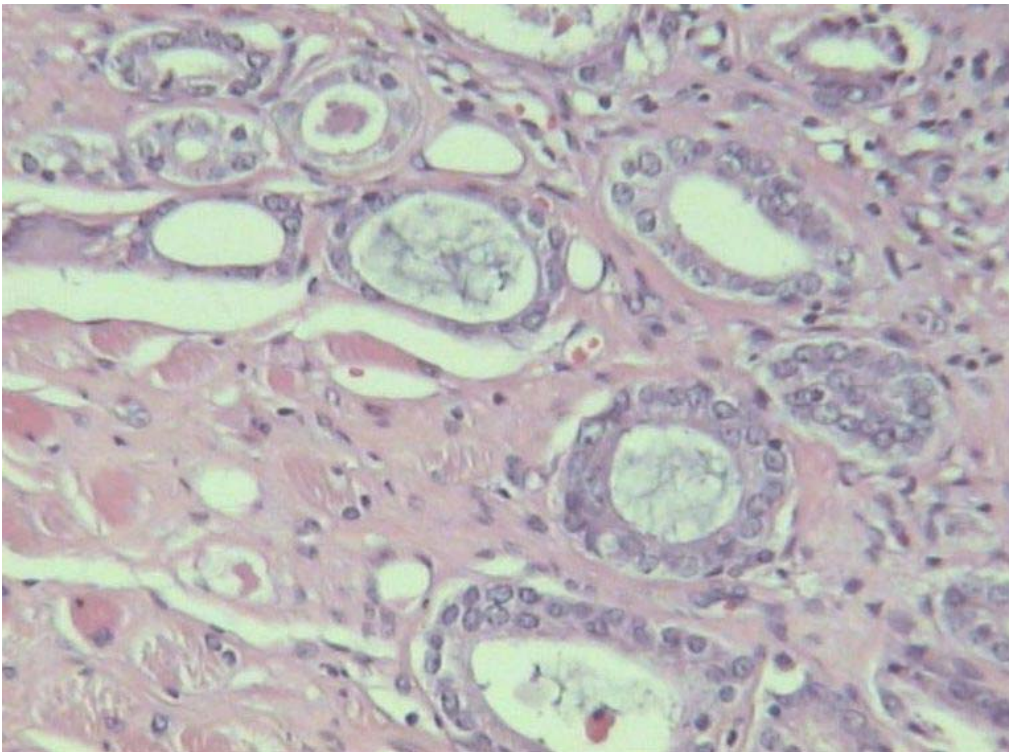


Abbildung 31: Apexinfiltration mit Infiltration der quergestreiften Muskulatur (HE x 450)

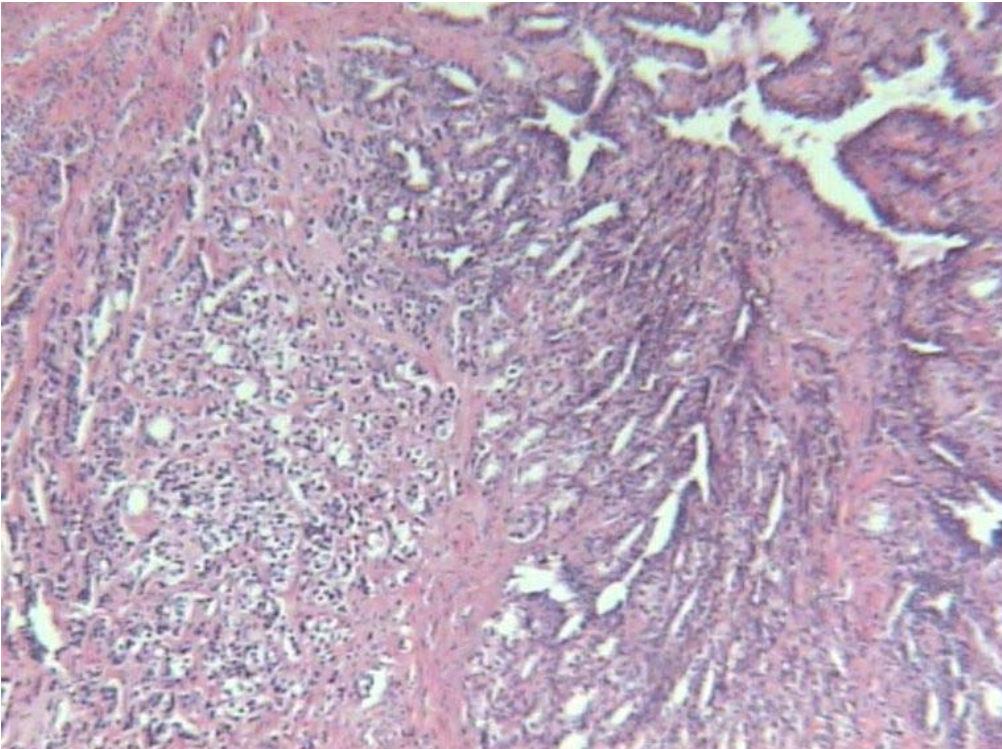


Abbildung 32: Tumorinfiltration der Samenblase (HE x 250)

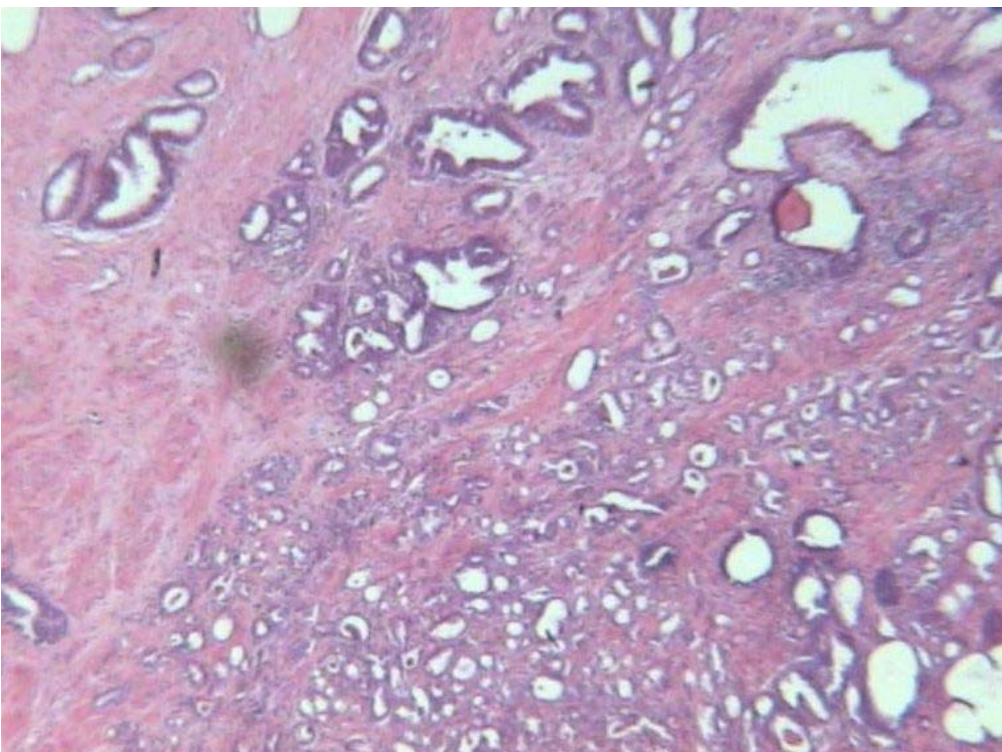


Abbildung 33: Apexinfiltration mit Infiltration der Urethra (HE x 250)

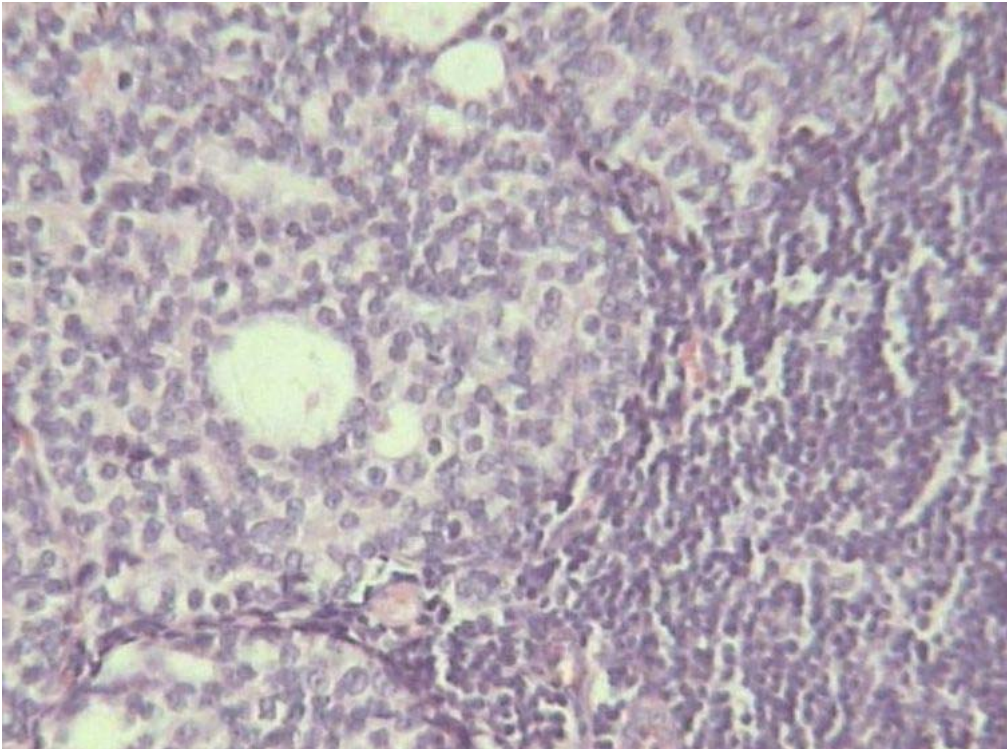


Abbildung 34: Lymphknotenmetastase (Ausschnitt) eines kribriformen Prostatakarzinoms

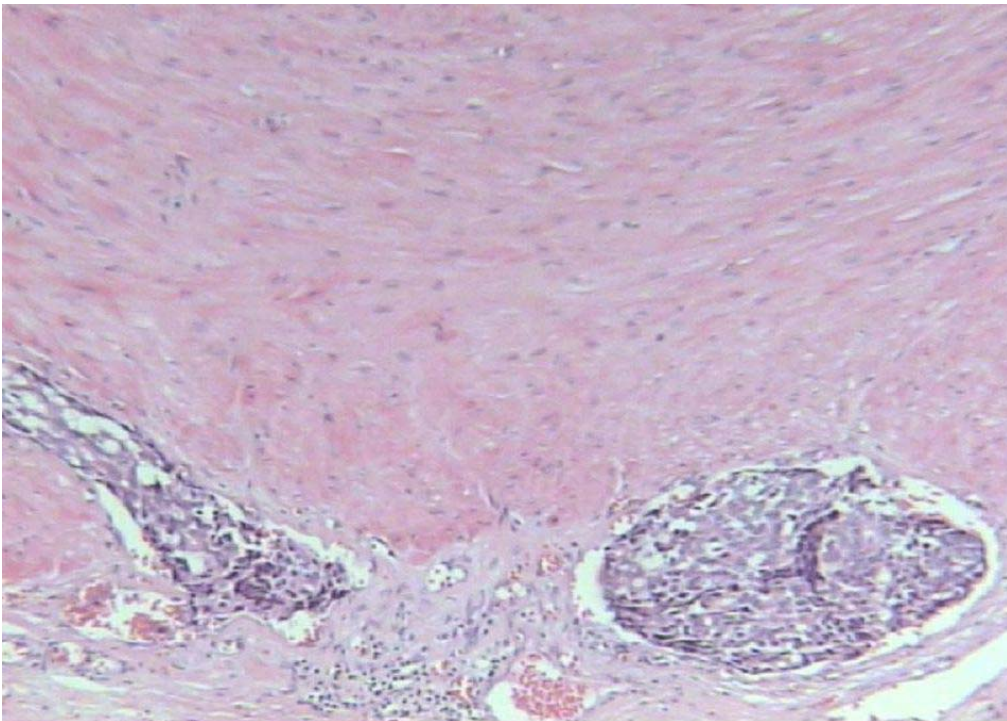


Abbildung 35: Infiltration und Lymphangiosis carcinomatosa in Umgebung des Ductus deferens (HE x 250)

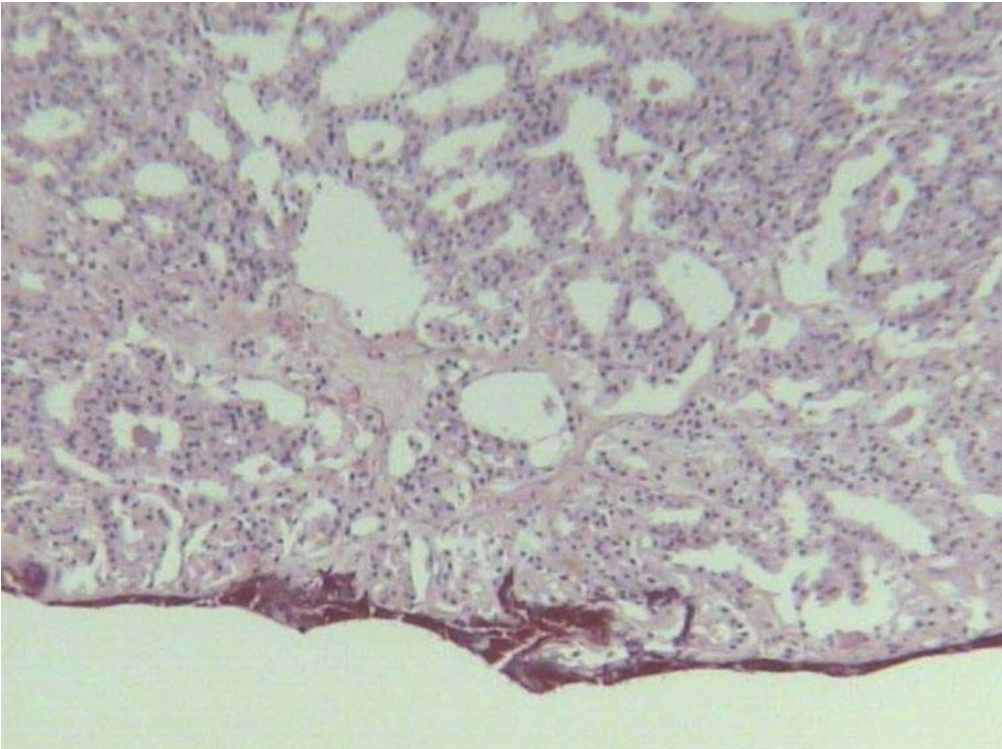


Abbildung 36: Glanduläres und kribriiformes Prostatakarzinom mit markiertem positivem Schnitttrand (HE x 250)

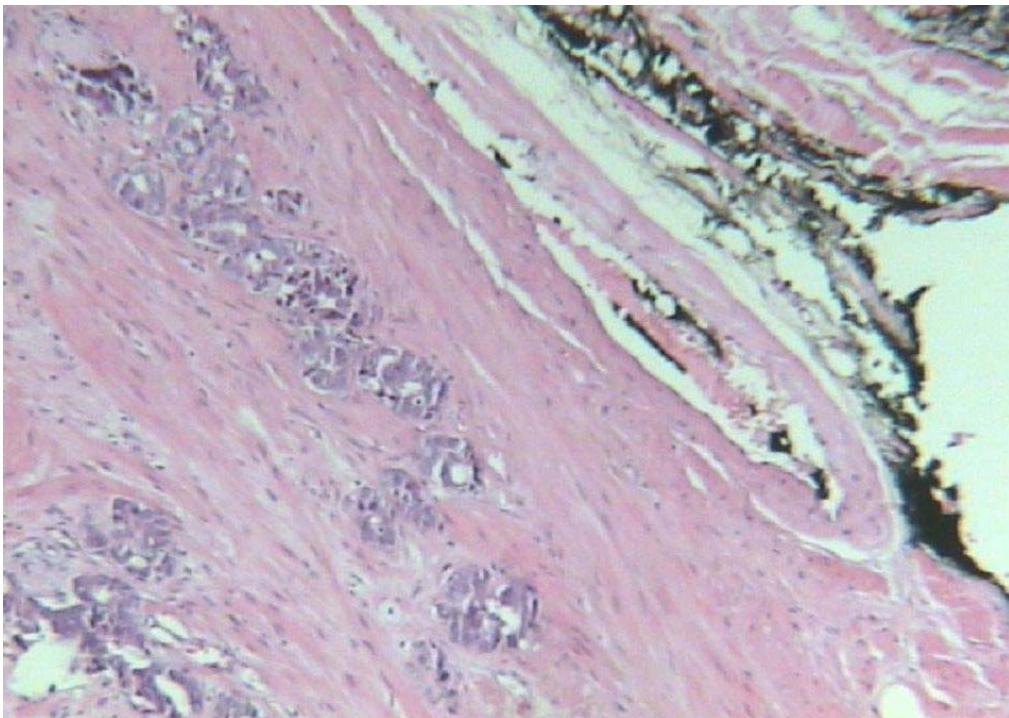


Abbildung 37: Negativer markierter Resektionsrand (HE x 250)

5.6 Bildgebende Verfahren

Der Vergleich der Ergebnisse des routinemäßig durchgeführten **transrektalen Ultraschalls** mit der **pathologischen Beurteilung** des Resektionspräparates fällt auf, daß von 23 unilateralen Tumorlokalisationen im TRUS nur zehn pathologisch bestätigt werden konnten. Von den sieben präoperativ als bilateral befundenen Tumoren wurden pathologisch vier bestätigt. Von den 22 als organbegrenzt beschriebenen Tumoren zeigten sich 17 als tatsächlich organbegrenzt, zwei der drei im TRUS als organüberschreitend bewerteten Befunde konnten diesen Befund in der pathologischen Begutachtung. Die Samenblasen wurden 20 Mal als frei beschrieben, 15 Mal konnte dieser Befund histopathologisch bestätigt werden (siehe Tabelle 28).

	TRUS	Pathologie
Tumorlokalisation		
unilateral	23	10
bilateral	7	4
Kapsel		
organbegrenzt	22	17
organüberschreitend	3	2
Samenblase		
frei	20	15
betroffen	0	0

Tabelle 28: Vergleich des transrektalen Ultraschalls in der Diagnostik mit pathologischen Befunden

Das Ergebnis einer präoperativ durchgeführten **Computertomographie** des Unterbauchs und des kleinen Beckens ist bei 102 Patienten (66,23%) bekannt. Im Sinne einer Prostatavergrößerung, einer Prostataveränderung, einer Prostataverkalkung oder einer inhomogenen Struktur der Prostata sind 59 Computertomographien (57,84%) als positiv, 43 Untersuchungen (42,16%) als negativ zu bewerten (siehe Abbildung 38).

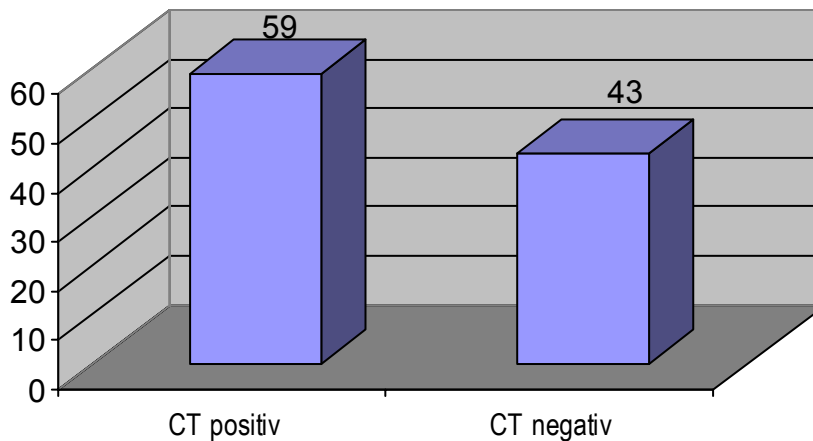


Abbildung 38: Darstellung der CT Untersuchungsergebnisse

Der Vergleich der **Computertomographie** mit den **präoperativen PSA-Werten** zeigt im Bereich 0-4 ng/ml PSA 20 (64,52%) positive CT-Untersuchungen, 11 (35,48%) negative. Im nächst höheren PSA Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml sind jeweils 16 (50%) positive und 16 (50%) negative CT-Untersuchungen zu finden, ebenso im Bereich 10-20 ng/ml mit jeweils 11 Untersuchungen (je 50%). Sieben (77,78%) Untersuchungen sind im Bereich 20-30 ng/ml PSA positiv, zwei (22,22%) negativ. In den Bereichen 30-40 ng/ml und 40-50 ng/ml PSA finden sich nur positive CT-Untersuchungen, nämlich drei (100%), bzw. eine (100%). Jeweils ein Computertomogramm ist im PSA Bereich >50 ng/ml positiv bzw. negativ (je 50%). Von den insgesamt 59 (57,84%) positiven CT Untersuchungen ist bei allen ein präoperativer PSA-Wert bekannt, in zwei (100%) Fällen der insgesamt 43 (42,16%) negativen CT-Untersuchungen ist der präoperative PSA-Wert unbekannt (vergleiche Tabelle 29 und Abbildung 39).

PSA	positives CT	negatives CT
0-4 ng/ml	20 (64,52%)	11 (35,48%)
4-10 ng/ml	16 (50%)	16 (50%)
10-20 ng/ml	11 (50%)	11 (50%)
20-30 ng/ml	7 (77,78%)	2 (22,22%)
30-40 ng/ml	3 (100%)	0 (0%)
40-50 ng/ml	1 (100%)	0 (0%)
>50 ng/ml	1 (50%)	1 (50%)
unbekannt	0 (0%)	2 (100%)
total	59 (57,84%)	43 (42,16%)

Tabelle 29: Vergleich des Computertomogramms mit den präoperativen PSA-Werten

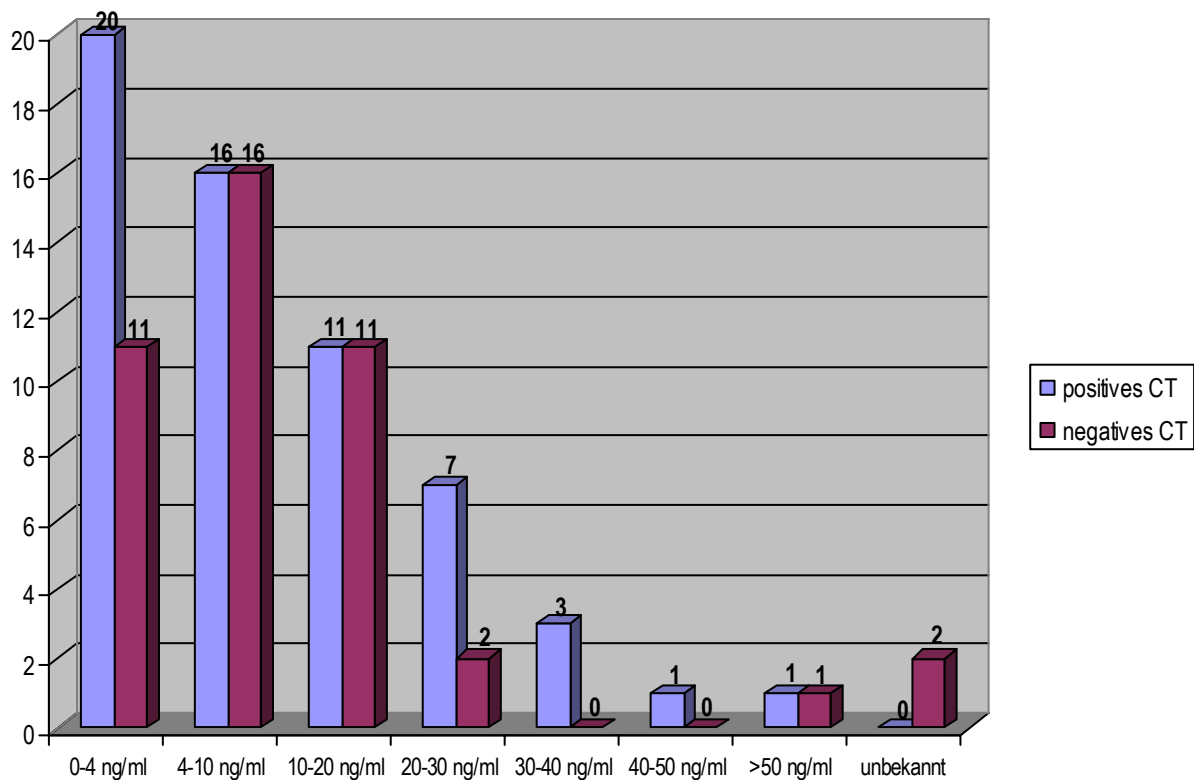


Abbildung 39: Vergleich CT Untersuchungsergebnisse mit präoperativen PSA-Werten

Betrachtet man die Untersuchungsergebnisse der **Computertomographie** hinsichtlich der Tumorausbreitung näher im Vergleich mit den Ergebnissen der **pathologischen Untersuchungen** der Operationspräparate, so stellt sich heraus, daß sich von den fünf (4,9%) im CT auffälligen Lymphknoten in der pathologischen Untersuchung nur drei (2,94%) positiv darstellen. Den 97 (95,1%) im CT unauffälligen Lymphknoten stehen 99 (97,06%) pathologisch unauffällige Lymphknoten gegenüber. Im CT wird sechs Mal (5,88%) eine Samenblaseninfiltration beschrieben, in der pathologischen Untersuchung 15 Mal (14,71%). Den im CT 96 (94,12%) freien Samenblasen stehen in der pathologischen Untersuchung 87 (85,29%) gegenüber. In 102 Fällen wird im CT eine Organbegrenzung des Tumors festgestellt, in der pathologischen Untersuchung 79 Mal (77,45%). Demzufolge ist der Anteil der organüberschreitenden Fälle im CT null (0%) und in der pathologischen Untersuchung 23 (22,55%).

		CT (%)	Pathologie (%)
LK			
	auffällig	5 (4,9%)	3 (2,94%)
	unauffällig	97 (95,1%)	99 (97,06%)
Samenblasen			
	Infiltration	6 (5,88%)	15 (14,71%)
	frei	96 (94,12%)	87 (85,29%)
Kapsel			
	organbegrenzt	102 (100%)	79 (77,45%)
	organüberschreitend	0 (0%)	23 (22,55%)

Tabelle 30: Vergleich des Computertomogramms mit den pathologischen Befunden

Die präoperative bei 140 Patienten (90,9%) durchgeführte **Knochenszintigraphie** war in 139 Fällen (99,29%) unauffällig, in einem Fall (0,71%) fand sich ein verdächtiger Herd, der sich jedoch in einer gezielten CT-Untersuchung als unauffällig darstellte.

5.7 Klinik

Die durchschnittliche **Liegedauer** in der Gruppe der 154 Patienten beträgt 16 Tage mit Werten zwischen 10 und 36 Tagen, wobei aber auch nicht-urologische Komplikationen berücksichtigt werden.

Bei 159 Patienten wurde ein **Zystogramm zur Feststellung der Anastomosen-Suffizienz** durchgeführt. Dieses lässt bei 113 Patienten (73,38%) eine dichte Anastomose ohne Extravasat erkennen. In 19 Fällen (12,34%) zeigt sich eine geringgradig insuffiziente, in 20 Fällen (12,99%) eine hochgradig insuffiziente Anastomose.

Eine Angabe über die **Verweildauer des postoperativen Dauerkatheters** liegt in 152 Fällen vor.

Im Mittel wurde der Katheter nach 12 Tagen entfernt, die Werte liegen zwischen 7 und 21 Tagen liegen.

143 Patienten machen Angaben über ihre **postoperative Miktion**, 137 (95,8%) berichten über eine spontane und restharnfreie Miktion.

Eine **nervenschonende Operation** wurde bei 75 Patienten (48,7%) durchgeführt. Postoperativ berichten 20 Patienten (26,67%) über eine erhaltene Potenz, bei 36 Patienten konnte trotz nervenschonender Operation die Potenz nicht erhalten werden, in 19 Fällen (25,33%) ist über die postoperative Potenz nichts bekannt.

Über eine **postoperative Inkontinenz** wird in 141 Fällen (91,56%) berichtet. 140 (99,29%) Patienten beschreiben eine Streßinkontinenz, die sich weiter unterteilen lässt. In 31 Fällen (21,99%) handelt es sich um Grad I, 100 Patienten (70,92%) leiden postoperativ unter einer Grad II Streßinkontinenz. Von einer Grad III Streßinkontinenz sind 9 Patienten (6,38%) betroffen, wovon in einem Fall schon präoperativ eine Streßinkontinenz Grad I bestand. Einer (0,71%) berichtet von einer gemischten Streß/Urge-Symptomatik.

Von 119 Patienten sind die Verlaufsdaten in der ambulanten Weiterbetreuung bekannt. Hier zeigte sich bei 45 Patienten eine Streßinkontinenz I Grades, bei 33 Patienten bestand eine II-gradige, in elf Fällen eine III-gradige Streßinkontinenz. Eine Streß-/Dranginkontinenz II Grades fand sich bei drei Patienten, während in vier Fällen eine III-gradige Streß-/Dranginkontinenz diagnostiziert wurde. In einem Fall fand sich eine reine Dranginkontinenz II°. Bei 22 Patienten hatte sich die Inkontinenzsymptomatik vollständig zurückgebildet.

Im Verlauf (Zeitraum von sechs Monaten) zeigte sich folgende Entwicklung: Der Patient mit reiner Dranginkontinenz II° war nach sechs Monaten postoperativ beschwerdefrei. Von den 45 Patienten mit einer

Streßinkontinenz I° waren 38 (84,44%) nach sechs Monaten kontinent. Die restlichen sieben Patienten (8,33%) zeigten keine Besserung ihrer Symptomatik. 24 (72,72%) der 33 Patienten mit einer Streßinkontinenz II° zeigten nach sechs Monaten in 17 Fällen eine Verbesserung ihrer Symptomatik im Sinne einer Streßinkontinenz I°, in einem Fall eine Verschlechterung in eine III-gradige Inkontinenz und in sechs Fällen keine Veränderung der Beschwerden. Neun (27,27%) der Patienten galten zu dem Zeitpunkt als kontinent. In der Gruppe der Streßinkontinenz III° zeigte sich in drei Fällen (27,27%) eine Besserung, in sieben Fällen (72,72%) keine Veränderung der Symptomatik. Zwei (66,66%) der Patienten mit einer Streß-/Dranginkontinenz II° zeigten eine Besserung der Symptome, bei einem Patienten (33,34%) wurde nach sechs Monaten eine reine Steßinkontinenz I° diagnostiziert. In der Gruppe der Patienten mit Streß-/Dranginkontinenz III° zeigte sich in keinem der vier Fälle eine Besserung sechs Monate postoperativ.

In 84 Fällen (54,55%) wurden intraoperativ **Erythrozytenkonzentrate** (EKs) verabreicht. Die Anzahl reicht von einem EK in sechs Fällen (7,14%) über zwei EKs in 41 Fällen (48,81%), drei EKs in 14 Fällen (16,67%), vier oder mehr EKs brauchten insgesamt 23 Patienten (27,38%) (siehe Abbildung 40).

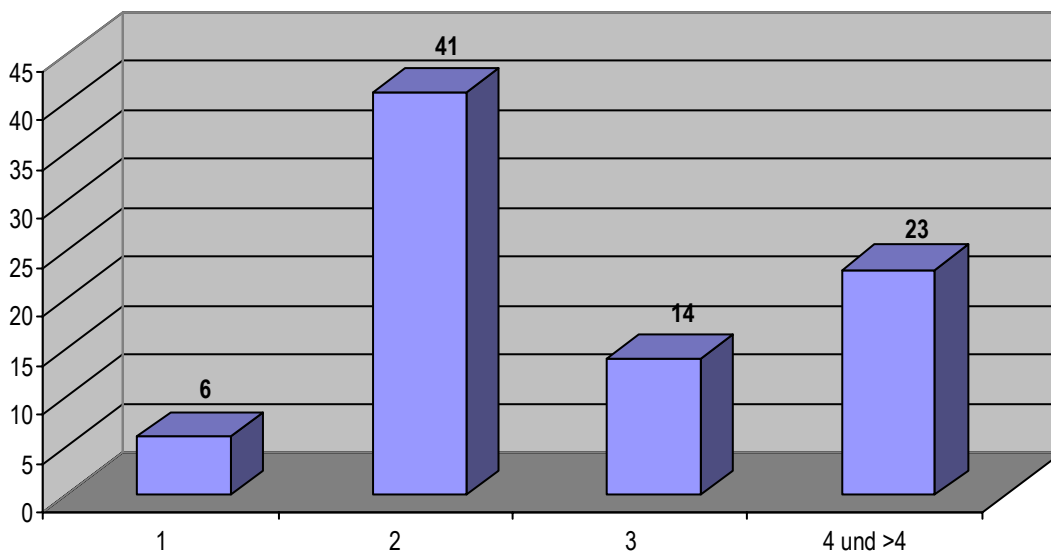


Abbildung 40: Anzahl der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate

Eine **neoadjuvante Hormontherapie** wurde bei 16 Patienten (10,39%) durchgeführt. Acht Patienten (50%) wurden mit dem LHRH - Analogon Zoladex (Goserelinacetat), drei (18,75%) mit dem LHRH – Analogon Trenantone (Leuprorelinacetat) und ebenfalls drei Patienten (18,75%) wurden mit dem LHRH – Analogon Profact (Buserelinacetat) behandelt. Das Antiandrogen Casodex (Bicalutamid) wurde in einem Fall (6,25%) eingesetzt, ebenso eine Kombination aus dem Antiandrogen Casodex (Bicalutamid) und dem LHRH – Analogon Zoladex (Goserelinacetat).

Eine **adjuvante Hormontherapie** wurde ebenfalls in 16 Fällen (10,39%) durchgeführt. Das Antiandrogen Casodex (Bicalutamid) wurde in acht Fällen (50%), die LHRH – Analoga Zoladex (Goserelinacetat), Trenantone (Leuprorelinacetat) und Profact (Buserelinacetat) jeweils in einem Fall (6,25%) eingesetzt. Eine Kombination aus dem Antiandrogen Casodex (Bicalutamid) und dem LHRH – Analogon Zoladex (Goserelinacetat) fand in vier Fällen (25%) Anwendung. Ein Patient wurde mit dem Antiandrogen Flutamid behandelt (vergleiche Tabelle 30).

Hormontherapie	Patientenanzahl	Hormontherapie	Patientenanzahl
neoadjuvant	16 (10,39%)	adjuvant	16 (10,39%)
Casodex	1 (6,25%)	Casodex	8 (50%)
Zoladex	8 (50%)	Zoladex	1 (6,25%)
Casodex/Zoladex	1 (6,25%)	Casodex/Zoladex	4 (25%)
Trenantone	3 (18,75%)	Trenantone	1 (6,25%)
Profact	3 (18,75%)	Profact	1 (6,25%)
Flutamid	0	Flutamid	1 (6,25%)

Tabelle 31: *Hormontherapie*

In vier Fällen (2,6%) kam es zu **operativen bzw. postoperativen Komplikationen**. In drei Fällen entstand eine Lymphozele, einmal eine innere Rektumfistel.

6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit 154 Fällen von Prostatakarzinomen, die mit radikaler retropubischer Prostatavesikulektomie behandelt wurden. Die histopathologischen Untersuchungen wurden am Institut für Pathologie in Siegburg durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum liegt zwischen 1998 und 2003.

Ziel dieser Arbeit es zu zeigen, ob die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms mit Hilfe der diagnostischen Möglichkeiten wie Bestimmung des präoperativen PSA-Wertes, des T-Stadiums der TNM-Klassifikation sowie des Gradings festzustellen ist und ein passendes Therapiekonzept auf dieser Basis festzulegen ist. Außerdem soll eine Zusammenhang zwischen präoperativem PSA, T-Stadium und Grading, sowie der Absetzränder des OP-Präparates aufgezeigt werden. Als bildgebende Verfahren wird die diagnostische Rolle des transrektalen Ultraschalls und der Computertomographie näher beleuchtet, klinisch wird in dieser Arbeit auf die postoperative Inkontinenzproblematik sowie postoperative Erektionsfähigkeit eingegangen.

Die **Altersverteilung** der 154 Patienten zeigt ein Maximum in der Gruppe der 60 bis 69-jährigen mit 94 Patienten (61,04%). Darauf folgt die Gruppe zwischen 70 und 79 Jahren mit 29 Patienten (18,83%), dicht gefolgt von der Gruppe zwischen 50 und 59 Jahren mit 28 Patienten (18,18%). Mit nur drei Patienten (1,95%) ist die Gruppe der 40 bis 49-jährigen am kleinsten. Miller et al (2003) beschreiben in der Altersgruppe <50 1,9% der untersuchten Patienten, zwischen 50-59 Jahren finden sich 15,4% Fälle. Diese Zahlen stimmen in etwa mit unseren überein. In der Altersgruppe 60-69 Jahren beschreiben Miller et al (2003) jedoch mit 37,8% erheblich weniger Patienten als in dieser Studie in der betreffenden Altersstufe gefunden werden. Ebenfalls erheblich von unseren Zahlen abweichend ist mit 36,4% die Anzahl der 70-79-jährigen. Während in dieser Studie kein Patient über 80 Jahre alt ist, finden sich bei Miller et al (2003) hier 8,4% der untersuchten Patienten.

Das Durchschnittsalter in unserer Studie liegt bei 63,68 Jahren. Dieser Durchschnitt entspricht etwa dem anderer Studien (Hankaas et al 2006, Pepe et al 2005, Masterson et al 2005, Coogan et al 2005, Freedland et al 2003, Shibata et al 2005 und Emerson et al 2005).

Kamat et al (2005) beschreiben ein Durchschnittsalter von 59,6, etwas unter dem unserer Studie, höher liegt der Altersdurchschnitt bei Tanaka et al (2003) mit 66,67 Jahren.

Die **Tumorstadien** werden nach pTNM-Klassifikation aufgeteilt. Hier fanden sich in der histopathologischen Untersuchung 111 Fälle (72,08%) im pT2 Stadium, 40 Patienten (25,97%) hatten einen pT3 Tumor. In zwei Fällen (1,3%) fand sich histopathologisch ein pT4 Stadium und in einem Fall (0,65%) ein pT1 Stadium.

Auch Ohori et al (1994) beschreiben ein Maximum in der Gruppe der pT2 Tumoren mit 75,25%, ebenso Coogan et al (2005) mit 82,9% und Kamat et al (2005) 80,97% der untersuchten Präparate. Bei Fukagai et al (2000) finden sich hier 58,62%, Freedland et al zählen im pT2 Stadium 64,72% der Tumoren. Bei Hammerer et al (2000) finden sich in der pT2 Gruppe mit 35,43% vergleichsweise weniger Patienten, ebenso bei Pepe et al (2005). Die pT1 Gruppe ist in der Studie von Ohori et al (1994) aber mit 21% größer als die pT3 Gruppe mit 3,75%. Im Gegensatz dazu ist die pT1 Gruppe bei Fukagai et al (2000) nicht vertreten, ebenso bei Hammerer et al (2000), Coogan et al (2005), Freedland et al (2003), Emerson et al (2005) und Kamat et al (2005). Ein pT3 Stadium ist bei Freedland et al (2003) in 32,66% der untersuchten Patienten beschrieben, bei Fukagai et al (2000) in 41,38%. Hammerer et al (2000) zählen 63% der untersuchten Tumoren ins pT3 Stadium, bei Pepe et al (2005) sind es sogar 67,21%. Diese Werte liegen deutlich über denen unserer Studie. Kamat et al (2005) und Coogan et al (2005) beschreiben mit 17,54% und 17,2% der Patienten in der pT3 Gruppe Werte, die unsere 25,97% in diesem Tumorstadium noch unterschreiten.

In 1,57% findet sich ein pT4 Stadium bei Hammerer et al (2000), in 1,61% der Fälle bei Freedland et al (2003). Ähnlich niedrig liegt auch der Wert von Kamat et al (2005) mit 1,5%.

In dieser Untersuchung liegt der Anteil der pT3 Stadien unter dem Durchschnitt. Dies zeigt, daß deutlich mehr Patienten in einem pT2 Stadium diagnostiziert werden als in einem pT3 Stadium, was für eine kurative Therapie günstig ist.

Ein **Vergleich des Patientenalters mit der pTNM-Klassifikation** zeigt, daß zum Zeitpunkt der Operation 100% der Patienten mit einem pT1 Tumor zwischen 60 und 69 Jahren alt sind. In dieser Altersklasse finden sich auch 60,36% der pT2 sowie 60 % der pT3 Tumoren. 100% der pT4 Stadien finden sich in der Gruppe der 60 bis 69-jährigen Patienten. In der nächst höheren Altersgruppe finden sich 17,12% der pT2 und 25% der pT3 Tumoren, in der nächst niedrigeren Altersklasse 20,72% pT2 und 12,5% pT3 Tumoren. Diese Verteilung und auch die Tatsache, daß in der Gruppe der 40-49-jährigen die pT3 Gruppe mit 2,5% vertreten ist, läßt die Aussage zu, daß fortgeschrittene Tumorstadien vermehrt in höheren Altersklassen gefunden werden, aber auch in jüngerem Alter aggressive Tumoren zu finden sind.

Durch eine Prostatabiopsie wurde präoperativ ein Grading durchgeführt. **Vergleicht man das präoperative mit dem postoperativen Grading**, findet man eine Übereinstimmung der Ergebnisse in 63,11%. In 4,93% fällt das postoperative Grading niedriger aus als das präoperative, in 31,97% verhält es sich umgekehrt. Die Ergebnisse von Coogan et al (2005) liegen in der Anzahl der Übereinstimmung von prä- mit postoperativem Grading mit 48,3% unter unseren Werten. Undergrading fanden sie in 35,4%, dieses Ergebnis stimmt in etwa mit unserem überein. Auch die Studie von Egevad et al (2001) bestätigt diese Ergebnisse. Ein Overgrading beschreiben Coogan et al (2005) in 16,3%, dieser Wert liegt deutlich über dem in unserer Studie.

Eine genaue Voraussage über die Differenzierung eines Prostatakarzinoms und über dessen Malignitätsgrad ist also nicht möglich, aus diesem Grunde ist auch von einer Therapieentscheidung auf der Basis des präoperativen Gradings abzusehen. Zur Festlegung eines Therapieregimes sind weitere diagnostische Parameter wie der PSA-Wert, und das T-Stadium der TNM-Klassifikation notwendig. Im präoperativen Grading wurde in 17,21% der Fälle ein G1 Tumor diagnostiziert, 76,86% der Tumoren wurden der G2 Gruppe zugeordnet, G3 Tumoren waren mit 6,56% vertreten.

Ähnliche Werte finden sich bei Alschibaja et al (2005) mit 91% G1 und G2 Tumoren und 9% G3 Tumoren präoperativ. In der postoperativen Untersuchung liegen die Werte bei 77% G1 und G2 Tumoren und 23% G3 Tumoren. Bei Szymanowski et al (2002) liegen 26,44% in der G1 Gruppe, 59,77% in der G2 und 13,79% in der G3 Gruppe. Deutlich höhere Werte in der G3 Gruppe finden sich bei Chiusa et al (1997) mit 26,15% der Tumoren, 67,69% entfallen auf die G2 und nur 6,15% auf die G1 Gruppe. Fischer et al (2005) hingegen beschreiben 27,7% der Tumoren als G1, 54,5% als G2 und 17,7% als G3 Tumoren.

Postoperativ fanden sich in unserer Studie in der G1 Gruppe 6,56% der Tumoren, 77,05% der untersuchten Präparate wurden der G2 Gruppe zugeordnet und 16,39% der G3 Gruppe. Haukaas et al (2006) beschreiben in ihrer Studie eine ähnliche Verteilung in der G3 Gruppe mit 18,96% der Fälle. In der G2 Gruppe liegen ihre Werte mit 62,09% aber unter unseren Ergebnissen, in der G1 Gruppe mit 18,96% deutlich darüber.

Die hohen Werte der G3-Tumoren sind ein wichtiges Kriterium der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine genauere Aussage kann durch das Subgrading von Helpap durch weitere Differenzierung des Gradings getroffen werden.

Bei der Untersuchung des **präoperativen PSA-Wertes** finden sich 19,21% im Bereich zwischen 10 und 20 ng/ml. Bei Miller et al (2003) ist diese Spanne mit 18,8% und bei Zigeuner et al (2003) mit 17,14% vertreten. Diese Werte decken sich in etwa mit denen unserer Untersuchung. Deutlich darüber liegen die Ergebnisse von Haukaas et al (2006) mit 34,12% der Patienten in dieser PSA-Spanne.

In der Grauzone zwischen 4 und 10 ng/ml finden sich in unserer Studie 34,44% der untersuchten Patienten. Die Ergebnisse von Haukaas et al (2006) beschreiben hier mit 37,91% der Fälle einen ähnlichen Wert. Die PSA-Werte zwischen 4-10ng/ml sind in der Studie von Miller et al (2003) mit 52,9% der Fälle vertreten, deutlich über der Anzahl der Patienten in dieser PSA-Spanne in unserer Studie. Bei Zigeuner et al (2003) entfallen hierauf 28,57%, ein Wert, der unser Ergebnis unterschreitet.

In der Gruppe unter 4 ng/ml beschreiben Schröder et al (2000) zwischen 13-20%, Miller et al (2003) 12,5% der untersuchten Patienten. Die Ergebnisse von Haukaas et al (2006) stimmen bei 10,43% der Fälle etwa mit den vorgenannten überein. In unserer Untersuchung liegen 32,34% der Patienten bei einem präoperativen PSA Wert unter 4 ng/ml. Dieser Wert liegt deutlich über dem Durchschnitt.

Bei Zigeuner et al (2003) finden sich in einer PSA Spanne von <6,5ng/ml 20%.

In der Zusammenfassung der beiden PSA Bereiche zu einem zwischen 0-10ng/ml werden in unserer Arbeit 66,23% der Patienten gefunden. Dieser Anteil deckt sich mit den Ergebnissen von Ohori et al (1994), die in dieser Gruppe 69,52% der Patienten fanden. Auch Miller et al (2003) liegt mit 65,4% der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert zwischen 0-10 ng/ml im Durchschnitt.

Berechnet man den durchschnittlichen präoperativen PSA-Wert, erhält man in unserer Studie 10,62 ng/ml PSA. Ähnliche Werte finden sich auch bei Dall'Onglio et al (2005) mit 10,1 ng/ml und bei Haukaas et al (2006) mit 10 ng/ml PSA-Mittelwert. Bei Coogan et al (2005), Freedland et al (2003), Pepe et al (2005), Emerson et al (2005) und Kamat et al (2005) liegt der durchschnittliche PSA-Wert unter unserem Ergebnis mit 6,5 ng/ml, 7,5 ng/ml, 7,2 ng/ml, 7,4 ng/ml und 8,24 ng/ml PSA. Einen höheren PSA-Mittelwert beschreiben Masterson et al (2005) mit 14 ng/ml und Tanaka et al (2003) mit 12,3 ng/ml PSA.

PSA-Werte über 20 ng/ml finden sich in 13,91% der Fälle, Miller et al (2003) beschreiben hier 15,9% der Patienten.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß trotz niedriger bzw. unauffälliger PSA-Werte an ein Prostatakarzinom gedacht werden und eine weitere Abklärung erfolgen muß.

Bei Tumoren im **Tumorstadium** pT1 findet sich in der vorliegenden Arbeit ein **PSA-Mittelwert** von 0,39 ng/ml, im Stadium pT2 liegt er bei 9,49 ng/ml.

Der PSA-Mittelwert steigt weiter an im Stadium pT3 auf 13,24 ng/ml und liegt schließlich bei Tumoren des Stadiums pT4 bei 24,76 ng/ml.

Szymanowski et al (2002) beschreiben bei PSA Werten <20 ng/ml 43,68% der Tumoren im pT1 oder pT2 Stadium, 19,54% im pT3 und 2,3% im pT4 Stadium. Bei PSA Werten >20 ng/ml steigen die Prozentsätze der höheren Tumorstadien mit 10,34% pT3 und 5,75% pT4 Tumoren. Die Anzahl der pT1 und pT2 Tumoren beläuft sich zusammen auf 18,39% der Präparate.

Dies zeigt, daß mit weiter fortgeschrittenen Tumoren auch der mittlere PSA-Wert ansteigt.

Der **Absetzungsrand** des Prostatektomiepräparates war in dieser Studie in 83,77% negativ und in 16,23% positiv. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Graefen et al (2000) mit 13,33% positiven und 86,67% negativen Absetzungsändern. Auch Kamat et al (2005) kommen zu ähnlichen Ergebnissen mit 14,18% positiven Absetzungsändern. Höhere Prozentsätze tumorbefallener Schnittränder finden sich bei Tanaka et al (2003) mit 28,89%, Emerson et al (2005) mit 23,3% oder Freedland et al (2003) mit 29,23%. Auch Obek et al (1999) und Pepe et al (2005) liegen mit 30,51% bzw. 30,05% tumorbefallenen Schnitträndern über den Werten unserer Studie. Masterson et al (2005) beschreiben sogar 40,23% positive Absetzungsänder; ebenso deutlich über unseren Ergebnissen liegen die Werte von Haukaas et al (2006) mit 50,24%. Bei Khan et al (2003) liegt der Prozentsatz der positiven Absetzungsänder dagegen bei nur 9,8%, der der negativen Absetzungsänder bei 90,2%.

In der Zusammenschau des **präoperativen PSA-Wertes mit den Absetzungsrändern** der

Operationspräparate ergibt sich folgendes: Im PSA-Bereich <4ng/ml findet sich in 85,71% ein negativer Absetzungsrand, in 14,29% ein positiver. Dies findet sich ähnlicherweise bei D'Amico et al (1995) mit 89% negativen und 11% positiven Absetzungsrändern, Freeland et al (2004) liegen mit 7,22% positiven Absetzungsrändern hier noch unter unserem Ergebnis. Berger et al (2002) beschreiben mit 5,45% positiven Absetzungsrändern in diesem PSA-Bereich ebenfalls Werte unter unseren Ergebnissen. Noch darunter liegen Chang et al (2000) mit 3,24% tumorbefallenen Schnitträndern bei einem PSA <4 ng/ml.

In der Grauzone zwischen 4-10 ng/ml PSA finden sich in unserer Studie bei 78,85% der Patienten ein negativer Absetzungsrand, in 21,15% der Fälle ist der Schnittrand nicht tumorfrei. Deutlich darüber liegen Freedland et al (2004) mit 52,15% positiven Absetzungsrändern in diesem PSA Bereich. Auch Berger et al (2002) liegen mit 65,45% positiven Schnittrandbefunden darüber. Chang et al (2000) beschreiben mit 9,14% Werte deutlich unter unseren 21,15%.

Im Bereich 10-20ng/ml PSA werden in unserer Studie 86,21% Resektionspräparate mit negativem Schnittrand gefunden, einen positiven Absetzungsrand weisen nur 13,79% der Fälle auf. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Chang et al (2000) mit 15,04% positive Schnittränder in diesem PSA Bereich, Freedland et al (2004) liegen mit 38,92% deutlich darüber. Berger et al (2002) beschreibt für den Bereich >10 ng/ml PSA einen Wert von 29,09% positive Absetzungsrande, bei Fischer et al (2005) finden sich hier sogar 78% der Fälle.

Bei PSA-Werten >20 ng/ml finden sich in unserer Studie zu 85,71% negative Absetzungsrande, während 14,29% der Resektate einen positiven Schnittrand aufweisen, ähnlich die Zahlen von Freedland et al (2004) mit 13,87% positiven Absetzungsranden bei PSA Werten >20 ng/ml, oder die von Chang et al (2000) mit 20,35%. D'Amico et al (1995) beschreiben eine Zunahme von positiven Absetzungsranden in höheren PSA-Bereichen, nämlich bei PSA Werten >20 ng/ml mit einem Prozentsatz von 56-63% positiver Schnittränder.

Die höchsten Prozentsätze von positiven Absetzungsranden wurden in dieser Studie im PSA Bereich 4-10 ng/ml gefunden, die niedrigsten im Bereich 0-4 ng/ml. Die Durchschnittswerte in der Literatur bekräftigen dieses. Somit sind PSA Werte in der Grauzone, also zwischen 4-10 ng/ml keinesfalls weniger risikobehaftet für positive Absetzungsrande im Operationspräparat als Werte >20ng/ml.

Ein **Vergleich der Absetzungsränder der Resektate mit dem T-Stadium** der TNM-Klassifikation der Tumoren ergibt 100% negative Schnittränder im pT1 Stadium. Im pT2 Stadium liegt der Prozentsatz negativer Absetzungsränder bei 87,39% und der positiver Schnittränder bei 21,61%. Dies bekräftigen die Zahlen von Altwein und Luboldt (1999) mit 100% negativen Absetzungsrändern in pT1 und pT2 Stadien. Bei Fischer et al (2004) liegen die Prozentsätze positiver Schnittränder im pT1 Stadium bei 3%, 16% finden sich im pT2 und 30% im pT3 Stadium.

Tumoren eines pT3 Stadiums weisen in unserer Arbeit zu 60% negative Absetzungsränder auf, in 40% der Fälle sind die Ränder hier nicht tumorfrei. Im pT4 Stadium ist das Verhältnis negativer zu positiver Schnittränder dann mit jeweils 50% ausgeglichen. Hier finden sich bei Fischer et al (2005) mit 83% mehr Patienten als in unserer Studie. Altwein und Luboldt (1999) beschreiben im pT3 Stadium 45% positive Schnittränder, 100% der Absetzungsränder wurden als tumorbefallen diagnostiziert, wenn ein pT4 Stadium vorlag.

In der Studie wird ein Zusammenhang zwischen steigendem Tumorstadium und der Häufigkeit nicht tumorfreier Absetzungsränder aufgezeigt.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des **postoperativen Gradings** mit den **Absetzungsrändern** der Prostatektomiepräparate zeigt in der G1 Gruppe in 100% negative Schnittränder, die G2 Gruppe weist in 83,05% der Fälle negative und in 16,95% der Fälle positive Absetzungsränder auf. Bei den G3 Tumoren weisen 80% der Resektate einen negativen und 20% einen positiven Schnittrand auf. Somit sind auch wenig differenzierte G3 Tumoren im Gesunden entfernt worden.

Die pathologische Untersuchung der Prostatektomiepräparate ergab in 40,91% der Fälle eine **Infiltration der Prostatakapsel**. Einen ähnlichen Wert beschreiben Gancarczyk et al (2003) mit 32,85%. Bei Hammerer et al (2000) fanden sich zu diesem Kriterium mit 25,98% weniger Fälle, Tanaka et al (2003) beschreiben mit 58,9% kapselinfiltrierenden Befunden mehr. Noch darüber liegen Johnson et al (2004) mit 67,1% kapselinfiltrierenden Tumoren.

Ein **kapselüberschreitendes Wachstum** fand sich in unserem Patientenkollektiv in 27,27%, zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Dall'Oglio et al (2005) und Freedland et al (2003) mit 21,25% und 27,52%. Bei Khan et al (2003) liegt der Anteil kapselüberschreitender Tumoren bei 35%. Deutlich darüber liegen die Prozentsätze des kapselüberschreitenden Wachstums bei Haukaas et al (2006) mit 47,4% und Pepe et al (2005) mit 67,21% der Fälle. Unter den Werten unserer Studie liegen die von Emerson et al (2005) mit

10,3%, Kamat et al (2005) mit 16,04% und Tanaka et al (2003) mit 16,67% kapselüberschreitendem Wachstum.

In unserer Studie liegt in 6,49% der Fälle ein **Tumorbefall des Apex prostatae** vor. Kamat et al (2005) beschreiben einen Befall des Apex in 0,37% der Fälle, bei Emerson et al (2005) liegt der Wert bei 9,5%. Ein Befall des Apex prostatae erschwert eine kurative Operation eines Prostatakarzinoms erheblich.

Die **Tumorinvasion der perineuralen Nervenscheiden** liegt in 73,38% vor.

Emerson et al (2005) beschreiben mit 20,87% Invasion der Nervenscheiden deutlich niedrigere Prozentsätze, ebenso Beard et al (2004) mit 22,57% und Antunes et al (2005) mit 25,42%. Bei Kamat et al (2005) liegt der Wert sogar nur bei 5,6%. Ng et al (2004) beschreiben mit 80,77% perineuraler Invasion einen ähnlich hohen Prozentsatz dieses pathologischen Kriteriums wie wir.

Die Tumorinvasion entlang der Nervenscheiden ist ein Hauptmetastasierungsweg des Prostatakarzinoms und somit ein Indikator für extraprostatitisches Tumorwachstum.

Die **Samenblasen** sind in unserer Studie in 13% **infiltriert**. In anderen Studien finden sich hier Anteile von 3,5% (Khan et al 2003), 8,87% (Freedland et al 2003) und 10,68% bei Dall'Oglio et al (2005). Bei Emerson et al (2005) liegt der Anteil einer Infiltration der Samenblasen bei 2,71%. Hammerer et al (2003) und Haukaas et al (2006) beschreiben Werte ähnlich unseren mit 21,78% bzw. 20,85% oder 20% bei Tanaka et al (2003). Bei Stone et al (1995), bei D'Amico et al (1995), bei Stock et al (1995)

Auch eine Tumordinfiltration in die Samenblasen erschwert einen kurativen Eingriff erheblich.

Ein **Befall der pelvinen Lymphknoten** liegt in unserer Studie in 3,25% der untersuchten Fälle vor.

Niedrigere Werte finden sich bei Emerson et al (2005) mit 0,54%, Dall'Oglio et al (2005) mit 1,22% und bei Freedland et al (2003) mit 2,02%. Khan et al (2003) beschreiben hier einen Anteil von 4,3% der Fälle, auch in den Studien von Masterson et al (2005), Tanaka et al (2003) und Daneshmand et al (2004) ist der Anteil an positiven Lymphknotenbefunden höher als in unserer Studie. Hier finden sich Werte von 27,59%, 6,67% und 12,91%.

Ein Tumorbefall der pelvinen Lymphknoten macht eine radikale Prostatektomie kurativ unmöglich. In einer solchen Situation muß intraoperativ individuell entschieden werden, ob die Operation fortgesetzt wird.

Ein **Vergleich der pathologischen Parameter mit präoperativen PSA-Werten** zeigt, daß ein **kapselüberschreitendes Wachstum** am häufigsten bei PSA-Werten zwischen 0-4 ng/ml zu finden ist, nämlich in 33,33% der Fälle. Freedland et al (2004) beschreiben hier nur 8,49%, ein Maximum findet sich hier im nächst höheren PSA Bereich mit 48,28% der Fälle. In der PSA Grauzone findet sich in unserer Studie ein Anteil von 22,86% mit kapselüberschreitendem Wachstum, bei Werten zwischen 10-20 ng/ml liegt er bei 17,14%, etwas darüber die Werte von Freedlander et al (2004) mit 26,53%.

Özgür et al (2004) beschreiben bei kapselüberschreitendem Wachstum einen mittleren PSA Wert von 9 ng/ml, bei Okegawa et al (2001) liegt er bei 11,4 ng/ml.

Anhand des PSA-Wertes kann keine zuverlässige Aussage über die Tumorausdehnung getroffen werden. Insbesondere bei PSA-Werten in unauffälligen und niedrigen Bereichen ist der Anteil kapselüberschreitender Tumoren am größten.

Eine **Kapselinfiltration** findet sich am häufigsten in **PSA Bereichen** zwischen 0-4 ng/ml mit 33,33%. Der Bereich zwischen 4-10 ng/ml wird in unserer Arbeit mit 31,75% vertreten, also nur wenig niedriger. Bei Gancarczyk et al (2003) unterscheiden sich die Prozentsätze der Kapselinfiltration bei den beiden PSA-Spannen deutlicher von einander, mit 66,94% Kapselinfiltration bei PSA zwischen 4-10 ng/ml und nur 11,09% der Fälle bei Werten zwischen 0-4 ng/ml. Im Bereich zwischen 10-20 ng/ml PSA sinkt in dieser Untersuchung der Anteil der kapselinfiltrierenden Tumoren auf 15,87%, ähnlich verhält es sich bei Gancarczyk et al (2003) mit 17,34% in diesem PSA Bereich.

Die größte Anzahl der Tumoren, die die Prostatakapsel infiltrieren, liegt im PSA-Bereich zwischen 0-4 ng/ml, somit ist auch hier eine Aussage über die Tumorausdehnung anhand des PSA-Wertes nicht möglich.

Ein **Tumorbefall des Apex prostatae** wird in 30% bei PSA-Werten zwischen 10-20 ng/ml gefunden, die Bereiche zwischen 0-4 ng/ml und zwischen 4-10 ng/ml sind mit je 20% der Fälle vertreten. Somit liegen 70% der Fälle mit Apexbefall im Bereich bis 20 ng/ml PSA. Ein Befall des Apex prostatae erschwert die kurative Resektion erheblich.

Perineurale Tumorinvasion wird zu 32,74% in **PSA Bereichen** zwischen 0-4 ng/ml gefunden. In der Grauzone liegen 30,09%, im Bereich zwischen 10-20 ng/ml PSA 20,35% der untersuchten Fälle. Der Mittelwert im Falle einer perineuralen Tumorinvasion liegt in unserer Arbeit bei 10,76 ng/ml PSA.

Ng et al (2004) beschreiben einen niedrigeren PSA-Mittelwert bei Präparaten mit perineuraler Invasion von 6,1 ng/ml PSA.

Wieder liegt der größte Anteil der Fälle mit perineuraler Tumorinvasion im niedrigsten PSA Bereich. Da die Tumorinvasion der Nervenscheiden einen Hauptmetastasierungsweg darstellt, muß auch bei niedrigen PSA-Werten schon mit extraprostatischem Tumorwachstum gerechnet werden.

Bei **PSA-Werten** zwischen 0-4 ng/ml findet sich ein **Befall der Samenblasen** mit 30% am häufigsten, die Grauzone wurde mit 15% vertreten. Freedland et al (2004) finden dagegen im Bereich 0-4 ng/ml PSA nur 5,07% der positiven Samenblasenbefunde, zwischen 4-10 ng/ml PSA liegt aber ihr Wert deutlich über unserem mit 34,78%. Auch Gancarczyk et al (2003) beschreiben ein Maximum im Bereich 4-10 ng/ml PSA mit 52,48%, im Bereich 0-4 ng/ml finden sich hier nur 6,93%.

Danach steigt der Anteil der positiven Samenblasenbefunde in unserer Untersuchung wieder an auf 20% im Bereich zwischen 10-20 ng/ml PSA, hier beschreiben Freedland et al (2004) 31,16%, Gancarczyk et al (2003) 28,71% der Fälle. Auch in anderen Studien finden sich im Bereich <4 ng/ml PSA deutlich weniger Fälle von Samenblasenbefall. Stone et al (1995) beschreiben hier ebenso wie D'Amico et al (1995) 0%, im Bereich zwischen 4-20 ng/ml PSA finden sich in diesen Studien 6-11%. In unserer Studie liegt der Wert für diese beiden ersten PSA-Gruppen zusammengefasst bei 35%. Stock et al (1995) beschreiben 6% der Fälle mit tumorinfiltrierten Samenblasen mit PSA-Werten <10 ng/ml, unser Anteil in dieser Spanne beträgt 45%. Zwischen 10-20 ng/ml PSA liegen bei Stock et al (1995) 21% der untersuchten Fälle, in unserer Studie werden hier 20% gefunden.

Okegawa et al (2001) beschreiben einen PSA-Mittelwert im Fall von tumorbefallenen Samenblasen von 11 ng/ml, bei Özgür et al (2004) liegt er bei 10,8 ng/ml. In unserer Arbeit liegt dieser PSA-Mittelwert mit 18,88 ng/ml deutlich darüber.

Die Verteilung der positiven Befunde hinsichtlich des Samenblasenbefalls auf die verschiedenen PSA-Wert Bereiche zeigt wieder, daß in niedrigen bzw. unauffälligen PSA Bereichen durchaus ein fortgeschrittenes Tumorstadium zu finden ist.

Der **Tumorbefall der pelvinen Lymphknoten** bezogen auf **die PSA-Werte** verteilt sich wie folgt:

Der größte Anteil der Fälle mit positiven Lymphknoten findet sich im Bereich 10-20 ng/ml PSA mit 40%. 20% der Fälle liegen im PSA Bereich zwischen 0-4 ng/ml. Freedland et al (2004) finden ebenfalls die größte Anzahl positiver Lymphknoten im PSA Bereich zwischen 4-10 ng/ml mit 35,48%, ebenso Gancarczyk et al (2003) mit 46,51%. Mit 6,45% bzw. 11,63% im Bereich zwischen 0-4 ng/ml PSA liegen Freedland et al (2004) und Gancarczyk et al (2003) aber unter unseren Werten.

Auch hier kann ein Vergleich der PSA-Mittelwerte bei befallenen Lymphknoten angestellt werden. Bei Okegawa et al (2001) liegt dieser bei 11,5 ng/ml PSA, Özgür et al (2004) liegen mit 15,1 ng/ml darüber. Unser Mittelwert liegt mit 23,05 ng/ml noch höher.

Wird während der Operation Lymphknotenmaterial als tumorbefallen diagnostiziert, kann die radikale Prostatektomie nur noch palliativ erfolgen.

Ein **Vergleich der pT-Stadien der pTNM-Klassifikation** der Tumoren mit den pathologischen Parametern zeigt im Tumorstadium pT3 in 100% der Fälle eine **Kapselpenetration**.

In der weiteren Differenzierung der T-Stadien findet man den größeren Anteil der Kapselüberschreitung in der Gruppe der pT3a Tumoren mit 52,5%, die restlichen 47,5% finden sich in der pT3b Gruppe. Zwei weitere Fälle von Kapselüberschreitung finden sich bei den beiden pT4 Tumoren (100%).

Eine **Infiltration der Prostatakapsel** findet sich im pT2 Stadium in 33,33%, in keinem Fall wurde die Kapsel in einem pT1 Stadium infiltriert.

Ein Befall des **Apex prostatae** findet sich am häufigsten im pT3 Stadium mit 60%. 30% der Tumoren entfallen auf das pT2 Stadium, während 10% der Fälle mit Apexbefall im pT4 Stadium gefunden werden.

Eine **Invasion der Nervenscheiden** lässt sich in 69,03% im pT2 Stadium nachweisen. Ng et al (2004) beschreiben hier 66,67% der Fälle mit perineuraler Invasion. Das pT3 Stadium ist hinsichtlich dieses pathologischen Kriteriums mit 30,09% der Fälle vertreten, Ng et al (2004) liegen hier mit Werten mit 33,33% im pT3 Stadium ähnlich.

Ein **Tumorbefall der Samenblasen** findet sich am häufigsten im pT3 Stadium mit 95%, 5% der Fälle entfallen auf das pT4 Stadium.

Ein Samenblasenbefall liegt in unserer Studie somit eher in den fortgeschrittenen Tumorstadien vor. Dies bekräftigen auch Boehmer et al (2000).

Die **pelvinen Lymphknoten** werden zu 100% im Tumorstadium pT3 gefunden, genauer gesagt im Stadium pT3b.

Der **Vergleich des postoperativen Gradings** mit den pathologischen Parametern ergibt hinsichtlich eines kapselüberschreitenden Wachstums eine Verteilung dieser Tumoren zu 57,14% auf die Gruppe der G2 Präparate. Die restlichen 42,86% der Fälle entfallen auf die G3 Gruppe. Ein kapselüberschreitendes Wachstum findet sich nicht bei G1 Tumoren.

Eine **Kapselinfiltration** findet sich zu 63,49% in der Gruppe der G2 Tumoren, 1,59% der Fälle sind G1 Tumoren und 34,92% wurden G3 gegradet. Erneut liegt der größte Anteil in der G2 Gruppe der Tumoren. Ein Befall des **Apex prostatae** findet sich zu gleichen Teilen in G2 und G3 Tumoren mit je 50%. Auch die **perineurale Invasion** des Tumors liegt am häufigsten im Bereich der G2 Tumoren mit 80,58% vor. 17,7% der Fälle entfallen auf die G3 Gruppe, nur 1,7% der Tumoren mit Invasion in die Nervenscheiden finden sich in der Gruppe der G1 Tumoren.

Ein **Befall der Samenblasen** findet sich zu 55% in der G2 Gruppe und zu 45% in der G3 Gruppe der untersuchten Tumoren. Positive **pelvine Lymphknoten** entfallen zu 80% auf G3 gegradete Tumoren und zu 20% auf die G2 Gruppe. Bei Fischer et al (2005) entfallen 97,96% der Fälle mit positiven Lymphknoten auf die G2 und G3 Gruppen, nur 2,04% liegen in der G1 Gruppe.

Diese Ergebnisse belegen ein aggressives Wachstum der G2 Tumoren, welches sich auf eine kurative Operation erschwerend auswirkt.

Diagnostische Methoden wie die **transrektale Ultraschalluntersuchung** und die **digital rektale Untersuchung** sind stark untersucherabhängig und so nicht sicher für eine Aussage über das Vorliegen eines Prostatakarzinoms oder seine Ausdehnung hinsichtlich organbegrenztem oder organüberschreitendem Wachstum zu verwerfen. Auch eine sichere Erfassung von Tumordinfiltration in die Samenblasen kann nicht erfolgen. Hammerer et al (2000) beschreiben ein Erkennen einer Infiltration der Prostata kapsel durch transrektalen Ultraschall nur in 35% bei pT3 Tumoren, eine Infiltration der Samenblasen bei pT3b Tumoren wurde in nur 45% der Fälle erkannt.

Der zusätzliche Einsatz von Farb-Doppler-Technik konnte, wie in den Studien von Gustafsson et al (1992), Mettlin et al (1996), Ellis et al (1994) und Jones et al (1990) beschrieben, in der Erkennungsrate oder im Staging von Prostatakarzinomen noch keine Verbesserungen zeigen.

Rifkin et al (1993) und Kelly und Scher (1993) konnten zeigen, daß Farb-Doppler Untersuchungen in der Erkennung von Prostatakarzinomen dem konventionellen Ultraschall nur wenig überlegen sind.

Auch in der Erkennung von extrakapsulärem Wachstum, so beschreiben Kravchik et al (2003), ist kein gravierender Vorteil dieser Untersuchung zu erkennen.

Merkle et al (1998) konnten zeigen, daß die dreidimensionale Technik des transrektalen Ultraschalls eine Verbesserung der korrekten Einschätzung des Lokalstadiums ermöglicht. Insbesondere eine Infiltration der Samenblasen soll dadurch besser erkannt werden. Garg et al (1999) zeigten eine 80%ige Sensitivität sowie eine 96%ige Spezifität des 3-D-Ultraschalls in der Erkennung von extrakapsulären Wachstums.

Die **Computertomographie** erlaubt ebenso wenig sichere Aussagen über das Vorliegen eines Prostatakarzinoms oder dessen Ausbreitung. Cariou et al (1985), Platt et al (1987), Salo et al (1987), Engeler et al (1992), Hricak et al (1987), Borboroglu et al (2000) und Levrán et al (1995) bekräftigen dieses. Platt et al (1987) beschreiben eine unzureichende Erkennung von pelvinen Lymphknotenmetastasen durch die CT-Untersuchung, Bracarda et al (2005) empfehlen das CT zum Lymphknotenstaging bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lymphknotenmetastasen.

Skelettszintigraphien sind nach Oesterling et al (1993) selten positiv bei Patienten mit low-risk Tumoren, bei Patienten mit hohen PSA Werten, hohen Tumorstadien oder niedrig differenzierten Karzinomen sollte diese Untersuchung erfolgen. Die bekräftigen auch Engeler et al (1992).

Ein lokales Staging des Prostatakarzinoms durch die konventionelle MRT Untersuchung besitzt nach Hammerer et al (2000) eine Genauigkeit von 50-85% und ist somit der TRUS nur minimal überlegen. Tempány et al (1994) konnte zeigen, daß die Genauigkeit des lokalen Stagings durch die Anwendung endorektaler Spulen und Fett-Suppressionstechniken nur gering verbessert werden konnte.

Coakley et al (2003) und Purohit et al (2003) beschreiben endorektales MRT und MRS (magnetic resonance spectroscopy) als eventuell hilfreich für das präoperative Staging.

Eine **nervenschonende Operation** wurde bei 75 Patienten (48,7%) durchgeführt, das Durchschnittsalter lag bei 62,9 Jahren. Graefen et al (2000) beschreiben einen steigenden Prozentsatz nervenschonend operierter Patienten zwischen 1992 (15,9%) und 1998 (54%) mit einem Durchschnittsalter von 63,2 Jahren (1992), bzw. 62,5 Jahren (1998). Bei Jakse et al (2003) liegt der Prozentsatz nervenerhaltend operierter Patienten mit 34,09% unter unserem Wert mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren.

Postoperativ berichten in unserer Untersuchung 20 Patienten (26,67%) über eine erhaltene Potenz bei einem Durchschnittsalter von 63,7, bei 36 Patienten konnte trotz nervenschonender Operation die Potenz nicht erhalten werden, in 19 Fällen (25,33%) kann über die postoperative Potenz keine Angabe gemacht werden. Diese Ergebnisse gelten für einen Zeitpunkt sechs Monate nach der Operation.

Im Zeitraum 1997-1998 beschreiben Graefen et al (2000) eine postoperative Geschlechtsverkehrsfähigkeit ohne zusätzliche Hilfsmittel bei einseitig nervenschonend operierten Patienten in 17,5%. Diese Zahlen decken sich in etwa mit denen unserer Studie. Jakse et al (2003) berichten von 13,33% der Patienten mit erhaltener Potenz, die Werte von Finkle und Taylor (1981) liegen mit 43% deutlich höher. Noch höher liegen mit 77,05% der Patienten mit postoperativ erhaltener Potenz die Werte von Noh et al (2003).

Auch Kamat et al (2005) beschreiben mit 77,61% nervenerhaltenden Operationen einen deutlich höheren Wert als wir, ebenso Nuttall et al (2002) mit 63,01% der Fälle.

Für den Erhalt postoperativer Potenz ist als erstes eine präoperative Potenz entscheidend, daneben die Tumorausbereitung und die Art der nervenerhaltenden Operation (unilateral/bilateral) (Catalona und Basler 1993 und 1990, Geary et al 1995, Quinlan et al 1991). In diesen Studien wurde auch das Alter des Patienten als wichtiges Kriterium für den Erhalt der Potenz nach radikaler Prostatektomie herausgestellt. Je jünger der Patient, umso höher die Chance auf eine erhaltene postoperative Potenz.

Diese Kriterien sind wichtig für die Aufklärung des älteren Patienten, da die Erektionsfähigkeit mit steigendem Alter nachläßt und somit auch eine nervenschonende Operation bei einem älteren Mann keine postoperativ erhaltene Potenz garantiert.

In 141 Fällen (91,56%) liegt unmittelbar postoperativ eine **Inkontinenz** vor. In 140 Fällen (99,29%) liegt eine reine Streßinkontinenz vor, einmal (0,71%) eine gemischte Streß-Urge-Symptomatik.

Moinzadeh et al (2003) beschreiben in 63,5% eine postoperative Inkontinenz, bei Rao et al (2005) liegt der Wert bei 44%, beide liegen deutlich unter den Prozentsätzen in unserer Arbeit.

Nach sechs Monaten waren 63 Patienten kontinent (40,91%). Diese Zahl liegt deutlich unter den Ergebnissen von Graefen et al (2000) mit 84,13% und denen von Moinzadeh et al (2003) mit 91% kontinenten Patienten. Allerdings wurden die Daten bei Graefen et al (2000) ein Jahr nach der Operation erhoben. Ebenso die Daten von Steiner et al (1991), die hier 92% der Patienten als kontinent beschreiben. Auch Tiguert et al (2004) und Rao (2005) liegen mit einer Rate von 92,1% bzw. 82% kontinenter Patienten ähnlich hoch. Tse und Stone (2003) beschreiben, ebenfalls ein Jahr postoperativ, eine Inzidenz einer permanenten Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie in 5-25%.

Walsh et al (1998) beschreiben 12 Monate postoperative in keinem Fall eine Streßinkontinenz III Grades, in unserer Studie finden sich nach sechs Monaten acht Patienten mit einer drittgradigen Streßinkontinenz (5,19%).

In der Gruppe der 60-69-jährigen Patienten finden sich in unserer Studie 62,41% der Fälle mit postoperativer Inkontinenz. Hier finden sich 19,32% in einem Stadium 1, 73,86% in einem Stadium 2 und 5,68% der Patienten leiden an einer drittgradigen Streßinkontinenz. In 1,14% der Fälle liegt eine Mischsymptomatik vor.

Eine Verletzung des Musculus sphincter urethrae externus ist durch die verbesserte Operationstechnik fast ausgeschlossen. Die Streßinkontinenz hat sich nach sechs Monaten in 12,5% komplett zurückgebildet. Allerdings liegen in 19,3% der Fälle hier kein Bericht über die postoperative Inkontinenzentwicklung vor.

Im postoperativ durchgeführten **Zystogramm** konnte in 115 Fällen (74,68%) eine suffiziente Anastomose nachgewiesen werden. Noguchi et al (2004) beschreiben hier Werte von 88,57%, etwas über denen unserer Untersuchung. Auch bei Ischia und Lindsay (2005) liegen die Werte hier in einem ähnlich hohen Bereich mit 88,24% dichten Anastomosen.

Eine mäßige Urinleckage zeigte sich bei 39 Patienten (25,32%), wobei in 19 Fällen (12,34%) eine geringe und in 20 Fällen (12,99%) eine hochgradige Anastomoseninsuffizienz vorlag. Noguchi et al (2004) geben hier Werte von 8,57% geringe Insuffizienz und 2,86% hochgradige Anastomosenundichtigkeit an. Koch et al (2003) hingegen liegen mit 23% hochgradiger Insuffizienz der Anastomose über unseren Werten.

Die **Katheterverweildauer** beträgt in unserer Studie durchschnittlich 12 Tage, mit Werten zwischen sieben und 21 Tagen. Moizadeh et al (2003) liegen mit 21 Tagen deutlich darüber, Rao et al (2005) mit acht Tagen durchschnittlicher Katheterverweildauer darunter.

Bei Souto et al (2004) wurden die Katheter in 50,68% der Fälle nach sieben Tagen und in 49,32% der Fälle nach 14 Tagen entfernt mit dem Ergebnis, das jeweils in zwei Fällen eine Inkontinenz auftrat.

Das entscheidende Kriterium zur Katheterentfernung ist aber das Zystogramm; auch die Hospitalisationsdauer bestimmt die Katheterverweildauer.

Die **Hospitalisationsdauer** liegt in unserer Arbeit durchschnittlich bei 15,58 Tagen, wobei Komplikationen berücksichtigt werden müssen. Gardner et al (2000) gibt hier durchschnittlich fünf Tage an, bei Rao et al (2005) liegt der Wert bei neun Tagen.

Aufgrund unterschiedlicher Gesundheitssysteme in Deutschland und den USA z.B. ist aber ein Vergleich hier schwierig.

Eine **Blutübertragung** fand in 84 Fällen statt (54,55%). Nuttall et al (2002) beschreiben mit 69-71% etwas höhere Werte, ebenso Gardner et al (2000) mit 84,26%. Jakse et al (2003) beschreibt in keinem Fall eine Blutübertragung, Dash et al (2004) geben in 9,26% eine Übertragung an.

48,81% der Patienten erhielten zwei Erythrozytenkonzentrate (EKs), in 3,57% der Operationen wurden drei EKs verabreicht. In jeweils 7,14% der Fälle wurde ein EK bzw. >4 EKs verabreicht. In 70 Fällen (45,45%) erfolgte keine Blutübertragung. Gardner et al (2000) geben eine durchschnittliche Anzahl der EKs von drei an.

Ein Vergleich ist hier schwierig, da eine Verabreichung von Blutprodukten stark abhängig ist von der Erfahrung des Operateurs und des Anästhesisten.

7. Vergleich der Studienergebnisse von P.Bastian mit dieser Studie

7.1 Material

In der Studie von P. Bastian wurden 102 Patienten mit Prostatakarzinom bearbeitet, die sich im Zeitraum zwischen 1993 und 1997 in der urologischen Abteilung des St.Josef - Hospital Troisdorf einer radikalen Prostatektomie unterzogen. In der vorliegenden Arbeit liegt die Patientenzahl bei 154 Patienten in einem Zeitraum zwischen 1998 und 2003. Die histopathologischen Untersuchungen wurden, wie in dieser Studie, durch das Institut für Pathologie Siegburg durchgeführt.

7.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung im Vergleich der Zeiträume zwischen 1993-1997 und 1998-2003 hat sich dahingehend verändert, daß die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger wurden. Im früheren Zeitraum lag der Prozentsatz an Patienten zwischen 40-49 Jahren bei 0,98%, in dieser Arbeit liegt er bei 1,95%. Die Anzahl derer zwischen 50-59 Jahren stieg von 11,76% auf 18,18%, der in der Altersgruppe zwischen 60-69 Jahren von 58,82% auf 61,04%. In der Altersklasse 70-79 liegen unsere Werte unter denen der Vergleichsarbeit mit 18,83% gegenüber 27,45%. Die Altersklasse >80 Jahren ist in dieser Studie nicht vertreten, im Zeitraum zwischen 1993-1997 finden sich hier 0,98% der Patienten (vergleiche Abbildung 41).

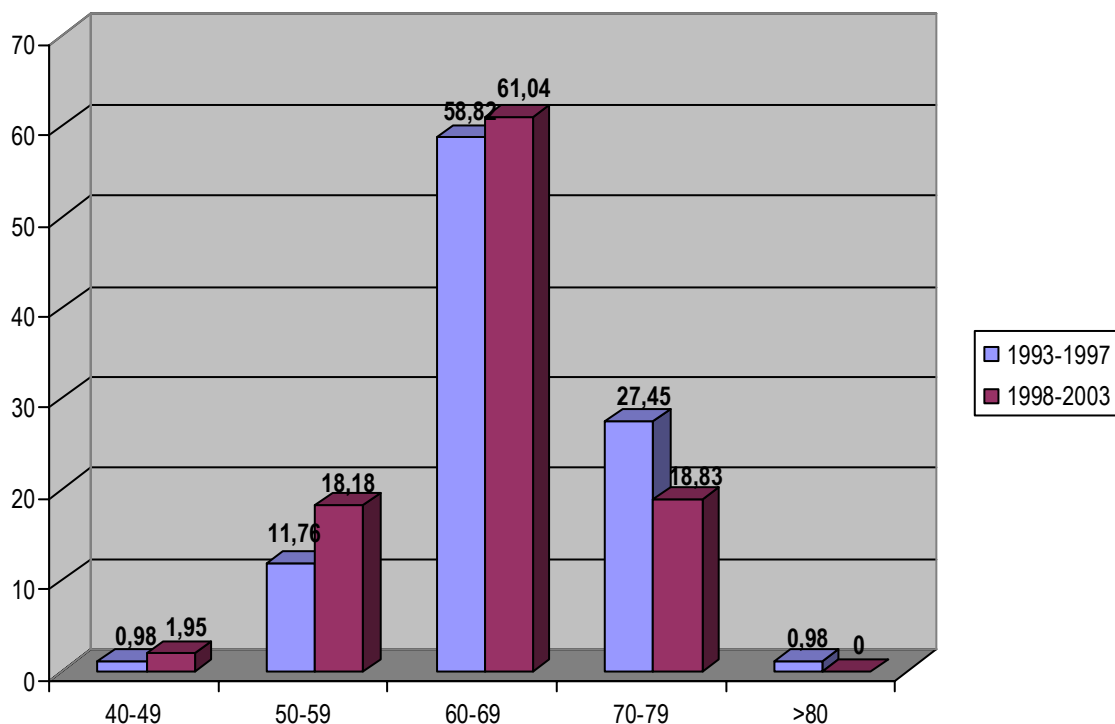


Abbildung 41: Vergleich der Altersverteilung der Patienten im Zeitraum 1993-1997 und 1998-2003

7.3 Staging

Die Verteilung der T-Stadien auf die diagnostizierten Prostatakarzinome im Zeitraum zwischen 1993-1997 unterscheidet sich ebenfalls von der in der vorliegenden Arbeit. Zwar fanden sich im früheren Zeitraum mit 9,8% T1 Tumoren deutlich mehr in diesem T-Stadium, als in unserem Patientengut mit 0,65%, dagegen nimmt im aktuelleren Zeitraum der Anteil an T3 Tumoren mit 25,97% gegenüber 39,33% deutlich ab zugunsten den, für eine kurative Therapie erheblich günstigeren, T2 Tumoren mit 72,08% in unserer Studie und 41,18% in der Vergleichsarbeit. Ein T4 Stadium wurde in der vorliegenden Untersuchung in 1,3% der Fälle, im Zeitraum zwischen 1993-1997 in 9,8% der Fälle diagnostiziert.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Tumor in seiner Ausdehnung also kleiner als im Vergleichszeitraum, was für die Patienten hinsichtlich einer kurativen Therapie essentiell ist (vergleiche Abbildung 42).

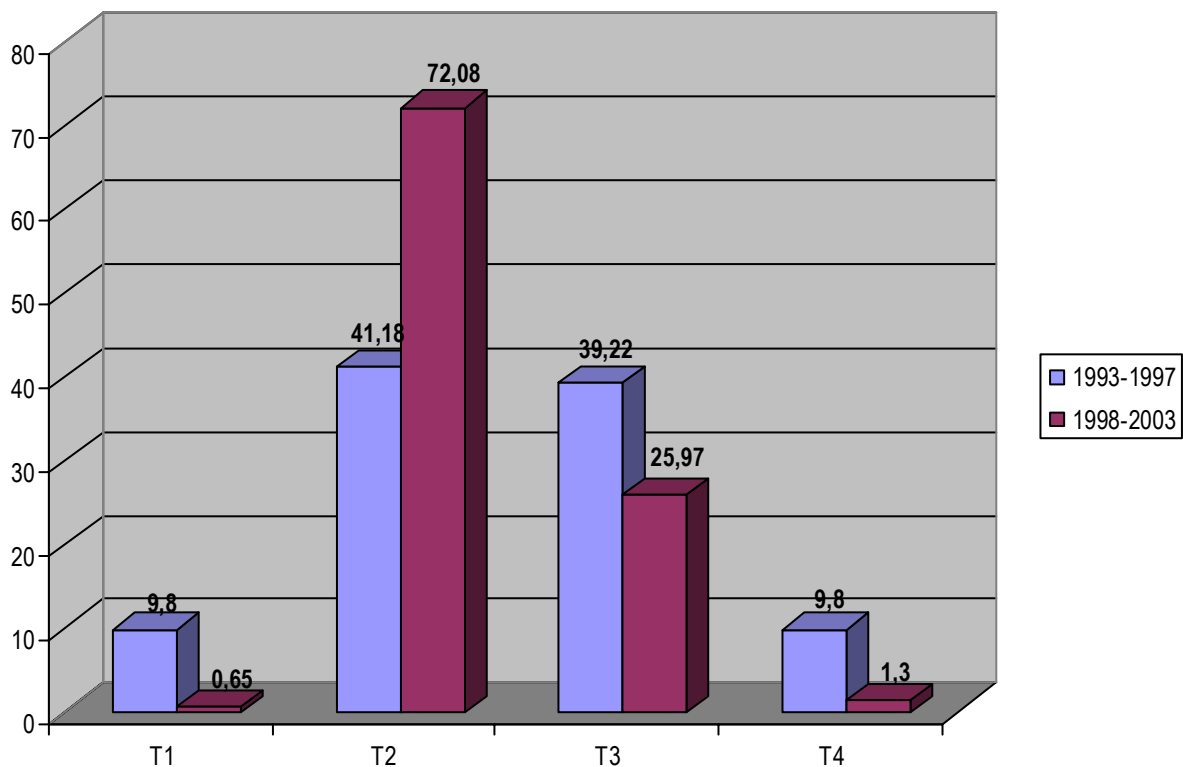


Abbildung 42: Vergleich der pT-Stadien der Patienten im Zeitraum 1993-1997 und 1998-2003

Ein Vergleich der pT-Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen in den beiden Arbeiten zeigt eine deutliche Zunahme der 40-49 im Stadium pT2 (66,67%). Bei den 50-59 Jährigen wurde bei 82,14% der Patienten ein pT2 Stadium diagnostiziert im Gegensatz zu 25% in der Vergleichsarbeit. Ähnlich deutlich sind die Zunahmen im pT2 Stadium in den folgenden Altersgruppen. Diese Ergebnisse fassen die beiden oben genannten Entwicklungen zusammen, die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose jünger und ihre Karzinome können günstigeren pT Stadien zugeordnet werden (vergleiche Tabelle 32).

	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
	40-49		50-59		60-69		70-79		>80	
pT1	0	0	0	0	11,67	1,06	10,71	0	0	0
pT2	0	66,67	25	82,14	50	71,28	32,14	65,52	0	0
pT3	0	33,33	50	17,86	35	25,53	46,43	34,48	0	0
pT4	100	0	25	0	3,33	2,13	10,71	0	100	0

Tabelle 32: Verteilung der pT-Stadien auf die Altersgruppen in der aktuellen Arbeit (B) im Vergleich zur Untersuchung im Zeitraum 1993-1997 (A)

7.4 Grading

Der Vergleich des prä- und postoperativen Gradings sowie der Übereinstimmung der prä- und postoperativen Gradingergebnisse in der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der Untersuchung im Zeitraum von 1993-1997 zeigt keine erheblichen Abweichungen.

Präoperativ wurde in der aktuellen Arbeit in 17,21% ein G1 Tumor festgestellt, in 76,23% ein G2 und in 6,56% der Fälle ein G3 Tumor diagnostiziert. In der Vergleichsarbeit liegen die Werte bei 21,56% G1 Tumoren, 70,59% G2 und 7,84% G3 Tumoren (vergleiche Abbildung 43).

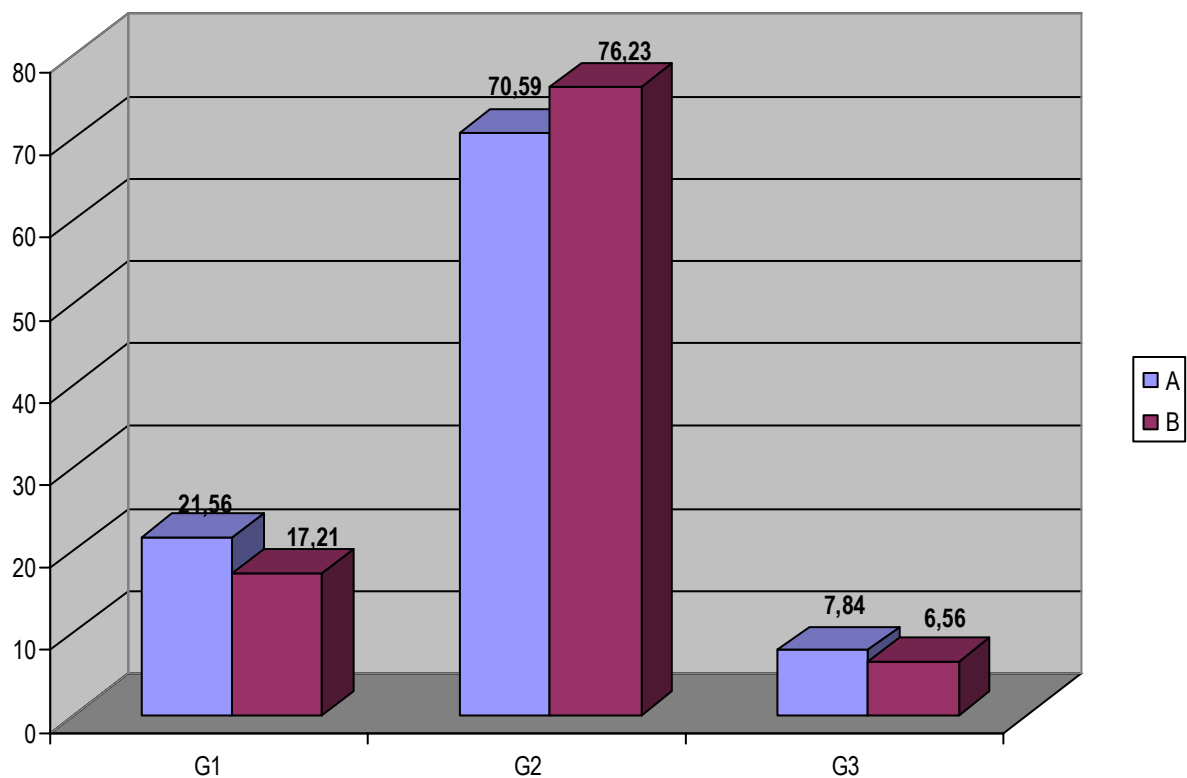


Abbildung 43: Vergleich der präoperativen Gradingergebnisse 1993-1997 (A) mit 1998-2003 (B)

Postoperativ wurden in dieser Arbeit 6,56% der Tumore als G1, 77,65% als G2 und 16,39% der Karzinome als G3 Tumoren klassifiziert. Die Vergleichsuntersuchung beschreibt 10,78% G1 Tumore, 66,67% werden der Gruppe der G2, 22,55% der Gruppe der G3 Tumoren zugeordnet (vergleiche Abbildung 44).

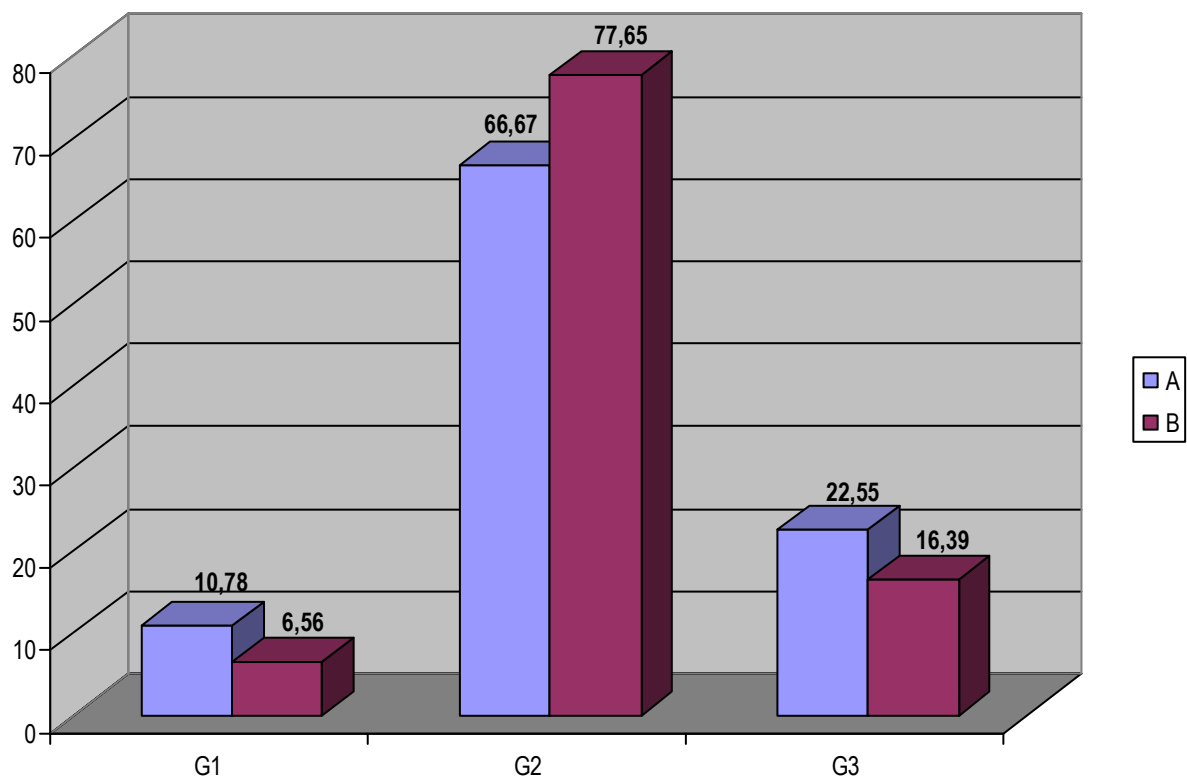


Abbildung 44: Vergleich der postoperativen Gradingergebnisse 1993-1997 (A) mit 1998-2003 (B)

Somit ergibt sich in der vorliegenden Arbeit in 4,92% ein Overgrading, 63,11% der Tumoren stimmten im präoperativen Grading mit dem postoperativen überein. In 31,97% der Fälle war das präoperative Grading zu niedrig ausgefallen. Im Vergleich dazu die Zahlen der Vergleichsarbeit mit 6,86% Overgrading, 70,59% korrektem und 30,39% zu niedrig angesetzttem präoperativen Grading (vergleiche Abbildung 45).

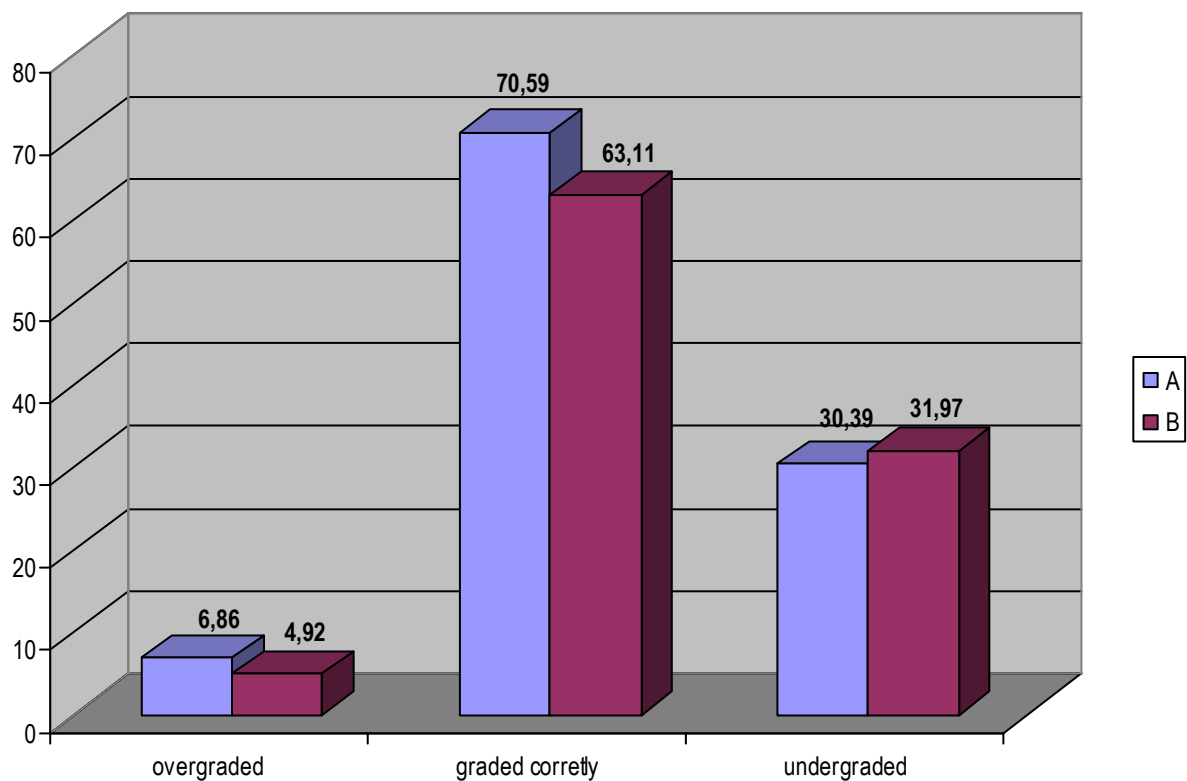


Abbildung 45: Vergleich der prä- und postoperativen Übereinstimmung der Gradingergebnisse 1993-1997 (A) mit 1998-2003 (B)

7.5 Prostata-Spezifisches-Antigen

Im Vergleich der beiden Arbeiten zeigt sich folgende Situation der präoperativen PSA-Werte:

Im Bereich 0-4 ng/ml finden sich in der aktuellen Arbeit 31,82% gegenüber 11,76% in der Vergleichsstudie. Der nächst höhere PSA-Bereich zwischen 4-10 ng/ml wird in unserer Arbeit mit 33,76%, der zwischen 10-20 ng/ml mit 18,83% der Patienten vertreten, im Vergleich dazu die Ergebnisse aus dem Zeitraum 1993 bis 1997 mit 30,39% bzw. 35,29%.

Zwischen 20-30 ng/ml PSA finden sich in dieser Arbeit bei 7,14%, ähnlich der Vergleichswert mit 8,82%. Der nächste Bereich zwischen 30-40 ng/ml betrifft 3,9%, zwischen 40-50 ng/ml PSA finden sich 0,65% der Patienten. Zuletzt finden sich 0,65% der Patienten in der PSA-Spanne >50 ng/ml. Im Zeitraum zwischen 1993-1997 fanden sich zwischen 30-40 ng/ml 2,94%, zwischen 40-50 ng/ml 1,96% und bei >50 ng/ml PSA 8,82% der Patienten. Es fällt auf, daß die Prozentsätze der Patienten mit niedrigen PSA-Werten im Vergleich zur Untersuchung zwischen 1993-1997 zugenommen hat (vergleiche Abbildung 46).

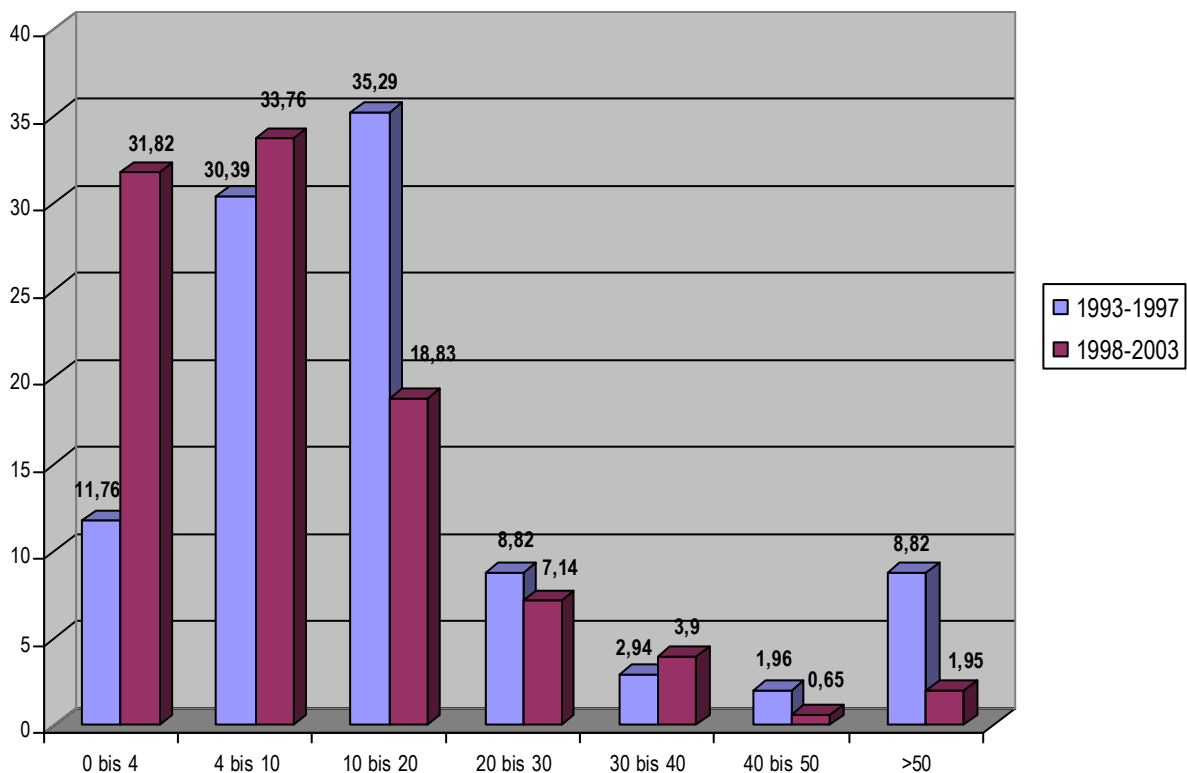


Abbildung 46: Vergleich der präoperativen PSA-Werte 1993-1997 mit 1998-2003

Ein Vergleich der PSA-Mittelwerte auf die verschiedenen Altersgruppen zeigt in der Gruppe der 40-49 jährigen Patienten einen PSA-Mittelwert von 13,4 ng/ml gegenüber 7,95 ng/ml in der Vergleichsarbeit, in der Gruppe der 50-59 Jährigen liegt der Wert bei 9,66 ng/ml gegenüber 20,34 ng/ml. Bei Patienten zwischen 60-69 Jahren liegt der durchschnittliche PSA-Wert bei 9,91 ng/ml in unserer Arbeit, der Vergleichswert hier liegt bei 18,65 ng/ml. In der Gruppe der 70-79 Jährigen liegt der PSA-Mittelwert bei 13,64 ng/ml in dieser und bei 21,55 ng/ml in der Vergleichsarbeit. In unserem Patientengut ist kein Patient über 80 Jahre alt, verglichen dazu ein PSA-Mittelwert von 23 ng/ml bei >80 jährigen Patienten in der Vergleichsuntersuchung. Auch hier fällt der deutlich niedrigere PSA-Mittelwert in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung auf (vergleiche Abbildung 47).

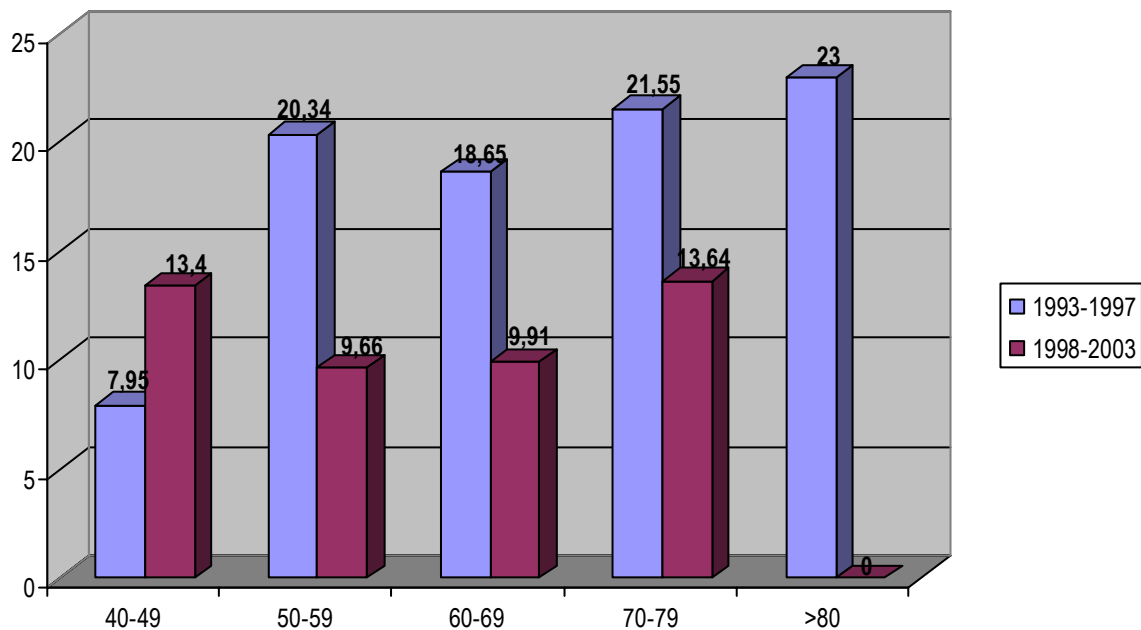


Abbildung 47: Vergleich der PSA-Mittelwerte in den verschiedenen Altersgruppen 1993-1997 mit 1998-2003

Natürlich lässt sich eine Verringerung der PSA-Mittelwerte auch in Bezug auf die pT-Stadien nachweisen. Im pT1 Stadium liegt in dieser Arbeit der PSA-Mittelwert bei 0,39 ng/ml gegenüber 6,43 ng/ml in der Vergleichsarbeit. Dem Wert im pT2 Stadium mit 9,94 ng/ml stehen 13,34 ng/ml, dem des pT3 Stadiums mit 9,91 ng/ml PSA 24,58 ng/ml gegenüber. Im pT4 Stadium findet sich ein Wert von 24,76 ng/ml, im Vergleich zu 36,58 ng/ml mittleres PSA in der Vergleichsarbeit. Es zeigt sich aber in beiden Arbeiten, daß mit einem höheren Tumorstadium auch ein höherer PSA-Mittelwert einhergeht (vergleiche Abbildung 48).

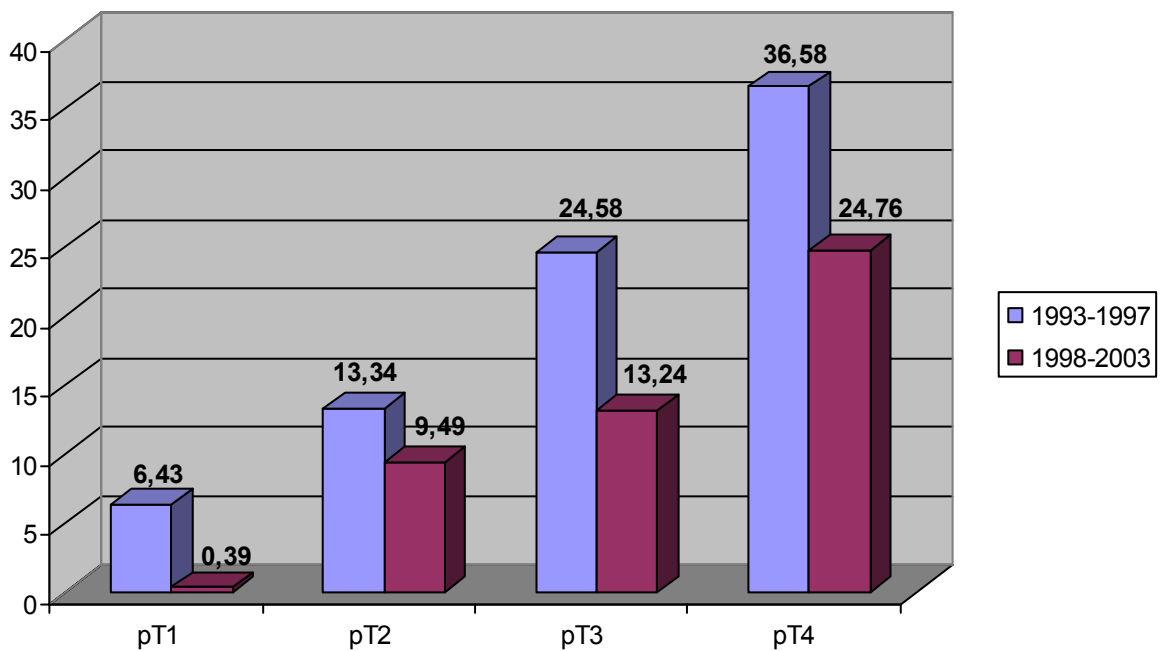


Abbildung 48: Vergleich der PSA-Mittelwerte in den verschiedenen Tumorstadien 1993-1997 mit 1998-2003

7.6 Absetzungsrand

In unserer Untersuchung wurde in 16,23% der Fälle ein positiver, in 83,77% der Fälle ein negativer Absetzungsrand diagnostiziert. Die Werte der Vergleichsarbeit liegen mit 17,65% positiven und 82,35% negativen Schnitträndern in etwa gleich.

Verteilt auf die verschiedenen PSA-Bereiche, fallen in den Bereich zwischen 0-4 ng/ml PSA 14,29% positive Schnittränder, verglichen dazu 11,76% in der Vergleichsstudie. Zwischen 4-10 ng/ml PSA liegen 21,15% gegenüber 90,32%, zwischen 10-20 ng/ml PSA 13,79% gegenüber 22,22%.

Die meisten positiven Absetzungsränder werden in beiden Arbeiten im PSA-Bereich zwischen 4-10 ng/ml gefunden (vergleiche Abbildung 49).

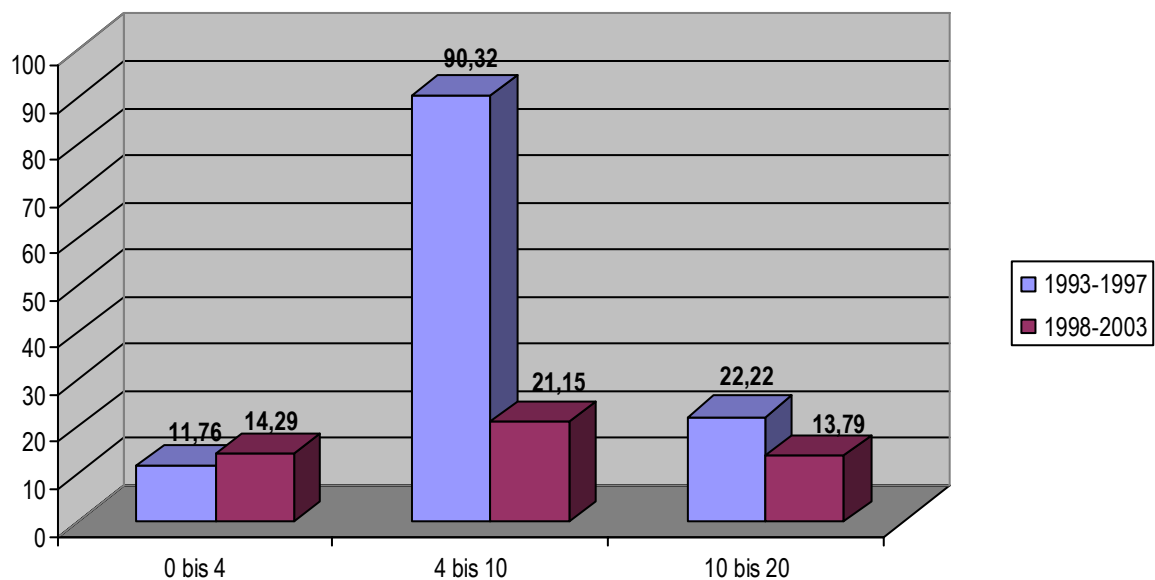


Abbildung 49: Vergleich der positiven Absetzungsränder in den verschiedenen PSA-Bereichen 1993-1997 mit 1998-2003

Auch in den unterschiedlichen Grading Kategorien kann die Häufigkeit eines positiven Schnittrandes bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser am häufigsten in der Gruppe der G2 Tumoren mit 80% gefunden, die restlichen 20% finden sich in der G3 Gruppe. In der Vergleichsarbeit finden sich ebenfalls die meisten positiven Absetzungsråder in der G2 Kategorie mit 66,67% und jeweils 16,67% in der G1 und G3 Gruppe. In beiden Arbeiten werden bei G2 Tumoren am häufigsten tumorbefallene Schnittränder gefunden (vergleiche Abbildung 50).

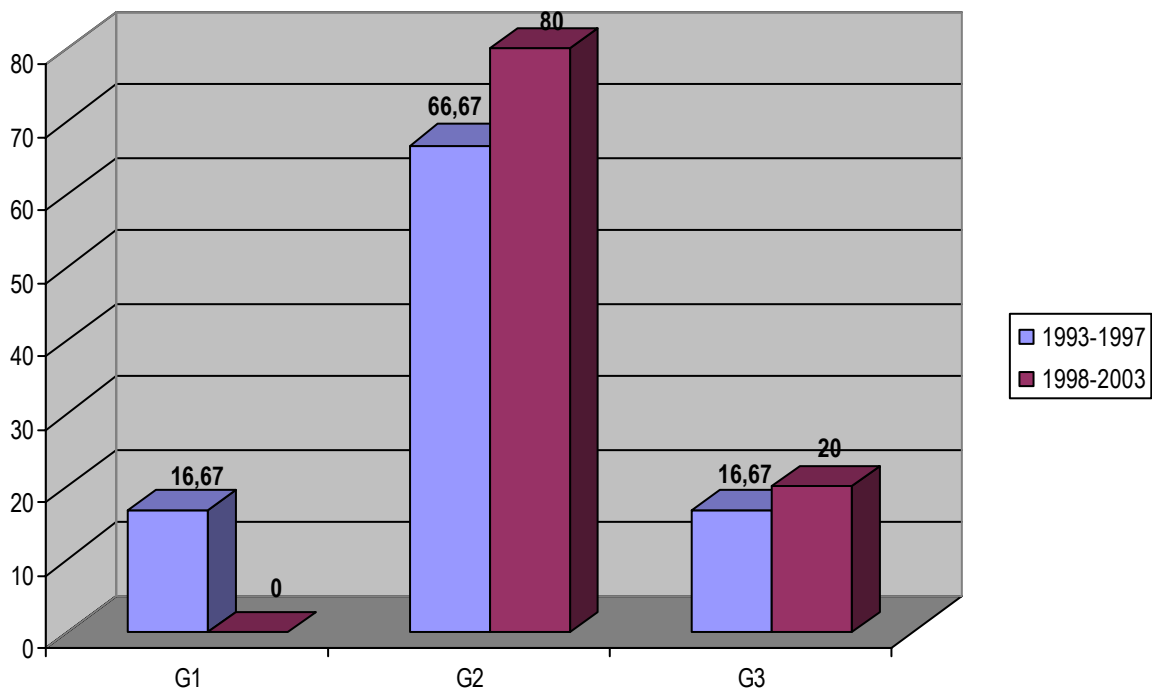


Abbildung 50: Vergleich der positiven Absetzungsråder in den verschiedenen Grading Gruppen 1993-1997 mit 1998-2003

7.7 Pathologie

Im Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in beiden Arbeiten fällt auf, daß neben dem Befund der perineuralen Invasion, die in der vorliegenden Arbeit mit 73,38% gegenüber 62,75% häufiger vorkommt, nur die Harnblaseninvasion mit 1,3% gegenüber 0,98% häufiger diagnostiziert wurde als im Vergleichszeitraum und somit alle anderen Befunde in den untersuchten Tumoren gegenüber der Vergleichsarbeit an Anzahl abgenommen haben (vergleiche Abbildung 51).

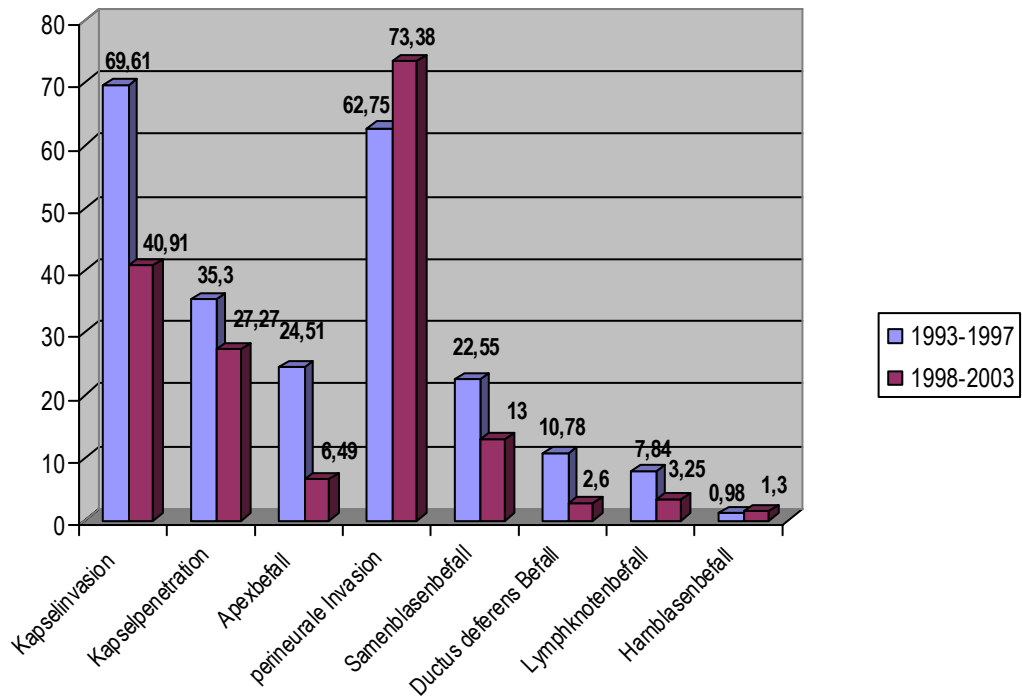


Abbildung 51: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien 1993-1997 mit 1998-2003

Die Aufteilung der pathologischen Befunde auf die ersten drei PSA-Bereiche, also Werte zwischen 0-20 ng/ml, ergibt eine Verschiebung der pathologischen Befunde in die PSA-Bereiche 0-4 bzw. 4-10 ng/ml in der vorliegenden Arbeit (vergleiche Tabelle 33).

	0 bis 4		4 bis 10		10 bis 20	
	1993-1997	1998-2003	1993-1997	1998-2003	1993-1997	1998-2003
Kapselinvasion	4,22	33,33	26,76	31,75	39,44	15,87
Kapselpenetration	5,56	33,33	25	23,81	36,11	19,05
Apexbefall	0	20	16	20	48	30
perineurale Invasion	7,81	32,74	23,44	30,09	42,19	20,35
Samenblasenbefall	4,35	30	4,35	15	43,48	20
Ductus deferens Befall	0	20	9,1	0	36,36	20
Lymphknotenbefall	0	20	25	40	37,5	0
Harnblasenbefall	0	50	100	0	0	0

Tabelle 33: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den PSA Bereichen bis 20 ng/ml 1993-1997 mit 1998-2003

Ein Vergleich der Verteilung der pathologischen Befunde mit den Tumorstadien zeigt bei den pT3 Tumoren in beiden Arbeiten die meisten der pathologischen Befunde (vergleiche Tabelle 34).

	pT1		pT2		pT3		pT4	
	'93-'97	'98-'03	'93-'97	'98-'03	'93-'97	'98-'03	'93-'97	'98-'03
Kapselinvasion	2,82	0	38,03	33,33	47,98	100	11,26	100
Kapselpenetration	0	0	11,11	0	72,27	100	16,67	100
Apexbefall	4	0	28	30	44	60	24	10
perineurale Invasion	1,56	0	37,5	69,03	50	50,09	10,9	0,88
Samenblasenbefall	0	0	4,35	0	69,57	95	26,08	5
Ductus deferens Befall	0	0	9,09	0	63,64	75	27,27	25
Lymphknotenbefall	0	0	12,5	0	50	100	37,5	0
Harnblasenbefall	0	0	0	0	0	0	100	100

Tabelle 34: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den verschiedenen Tumorstadien 1993-1997 mit 1998-2003

In der Verteilung der pathologischen Befunde auf die unterschiedlichen Grading Gruppen fällt auf, daß in der vorliegenden Arbeit kaum pathologische Kriterien innerhalb der G1 Tumoren positiv waren, dafür in der G3 Gruppe größere Prozentsätze der pathologischen Befunde erhoben wurden als in der Vergleichsarbeit, in der dafür innerhalb der G1 Tumoren häufiger die unten genannten Pathologika diagnostiziert wurden. In der G2 Gruppe finden sich in beiden Arbeiten ähnliche Prozentsätze und in beiden Fällen die häufigsten pathologischen Befunde (vergleiche Tabelle 35).

	G1		G2		G3	
	1993-1997	1998-2003	1993-1997	1998-2003	1993-1997	1998-2003
Kapselinvasion	11,27	1,59	60,56	63,49	28,17	34,92
Kapselpenetration	19,44	0	61,12	57,14	19,44	42,86
Apexbefall	4	0	68	50	28	50
perineurale Invasion	15,63	0	56,25	80,53	28,12	17,7
Samenblasenbefall	17,39	0	65,22	55	17,39	45
Ductus deferens Befall	9,09	0	72,73	50	18,18	50
Lymphknotenbefall	12,5	0	75	20	12,5	80
Harnblasenbefall	0	0	100	50	0	50

Tabelle 35: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den verschiedenen Grading Gruppen 1993-1997 mit 1998-2003

7.8 Bildgebende Verfahren

Ein Vergleich der beiden Arbeiten hinsichtlich der Befunde des transrektalen Ultraschalls (TRUS) in Bezug auf das Operationspräparat ergibt in der aktuellen Arbeit ein unilaterales Wachstum in zehn der im TRUS 23 diagnostizierten Fälle (43,48%) gegenüber sieben von elf in der Vergleichsarbeit (63,64%).

Als organbegrenzt wurden in dieser Arbeit im TRUS 22 Fälle diagnostiziert, von denen aber nur 17 tatsächlich organbegrenzt waren (77,27%), im Vergleich dazu 16 von 24 in der Vergleichsarbeit (66,67%).

Als tumorfrei wurden die Samenblasen hier in 15 von 20 im TRUS diagnostizierten Fällen beschrieben (75%), in der Vergleichsarbeit in fünf von fünf Fällen (100%).

In der vorliegenden Arbeit wurden 57,84% der durchgeführten Computertomographien (CT) im Sinne einer Prostatavergrößerung, einer Prostataveränderung, einer Prostataverkalkung oder einer inhomogenen Prostatastruktur als positiv und 42,16% als negativ befundet. Im Vergleich dazu 64,15% positive und 35,85% negative CT-Befunde in der Vergleichsstudie (vergleiche Abbildung 52).

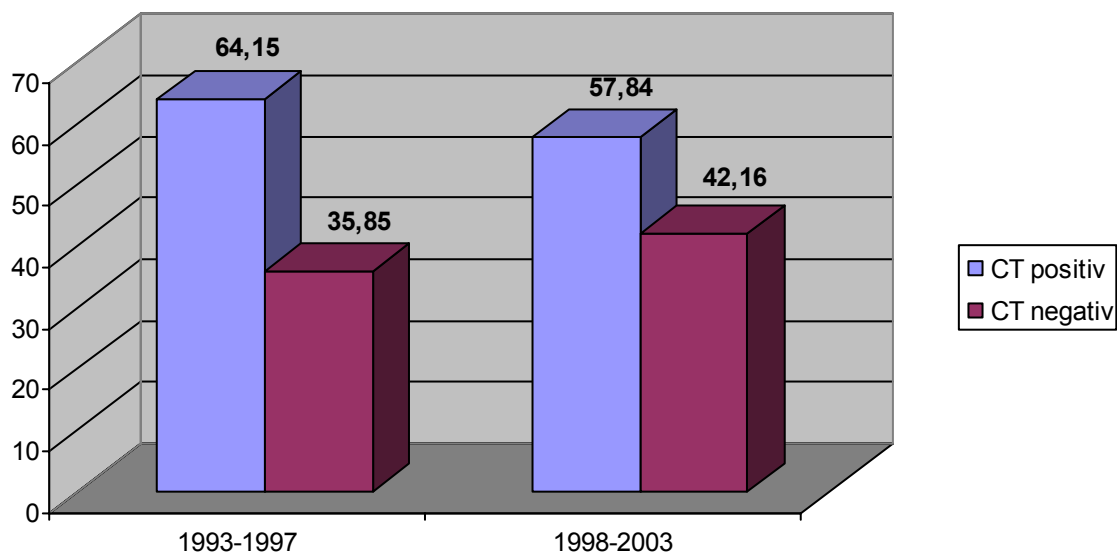


Abbildung 52: Vergleich der Häufigkeit der positiven und negativen CT-Befunde 1993-1997 mit 1998-2003

Positive CT-Befunde wurden am häufigsten in der PSA-Spanne zwischen 0-4 ng/ml gefunden (64,52%), in den Bereichen von 4-10 und 10-20 ng/ml zeigte sich in jeweils 50% der Fälle ein positiver CT-Befund. In der Vergleichsstudie lag der höchste Prozentsatz an positiven CT-Befunden im PSA-Bereich zwischen 10-20 ng/ml (84,21%), die Bereiche zwischen 0-4 und 4-10 ng/ml PSA weisen 66,67% bzw. 40% positive CT-Befunde auf. Hier zeigt sich wieder eine Verschiebung des pathologischen Befundes in dieser Arbeit in niedrigere PSA-Bereiche als in der Vergleichsuntersuchung.

In dieser Arbeit wurden in drei von fünf Fällen im CT als auffällig beschriebene Lymphknoten pathologisch verifiziert (60%) gegenüber 50% in der Vergleichsarbeit. In 96 Fällen wurden in dieser Arbeit im CT-Befund die Samenblasen als frei beschrieben, in 87 Fällen wurde dieses pathologisch bewiesen (90,63%), im Vergleich hierzu 39 von 50 freien Samenblasen (78%) in der Vergleichsstudie.

Als organbegrenzt konnten 79 der 102 im CT diagnostizierten Fälle beschrieben werden (77,45%), in der Vergleichsarbeit liegt der Wert bei 66,04% (35 von 53).

Das präoperativ durchgeführte Knochenszintigramm ist in dieser Arbeit in 99,29%, in der Vergleichsstudie in 100% negativ.

7.9 Klinik

Die durchschnittliche Liegedauer liegt in dieser Arbeit bei 16 Tagen, gegenüber 19 Tagen in der Vergleichsarbeit.

Das postoperative Zystogramm zeigte in der vorliegenden Untersuchung in 73,38% eine suffiziente Anastomose ohne Extravasat. Verglichen hierzu liegt dieser Wert unter dem der Vergleichsstudie mit 84,31%.

Eine geringe Insuffizienz konnte hier in 12,34%, eine hochgradige Anastomoseninsuffizienz in 12,99% festgestellt werden. Im Vergleichszeitraum liegen diese Werte bei 14,71% bzw. 0,98%.

Die durchschnittliche Dauerkatheterverweildauer liegt in dieser Arbeit bei 12 Tagen gegenüber 15 Tagen in der Vergleichsarbeit.

Eine nervenschonende Operation wurde hier in 48,7% der Fälle durchgeführt, im Vergleichszeitraum liegt dieser Wert bei 17,65% der Patienten. Eine postoperative Erhaltung der Potenz ist bei 26,67% zu verzeichnen, die Vergleichsstudie berichtet hier von 77,78%. Allerdings gelten die Werte in unserer Arbeit für sechs Monate postoperativ.

Eine postoperative Inkontinenz liegt bei 91,56% der Fälle vor, ähnlich hoch der Wert der Vergleichsarbeit mit 98%. In der vorliegenden Studie beschreiben 99,29% eine Streßinkontinenz, 0,71% eine Streß/Urge-Mischsymptomatik. Auch hier ähnliche Werte im Vergleich mit 93% Streßinkontinenz aber 7% mit Streß/Urge-Mischsymptomatik. Eine genauere Aufteilung der Streßinkontinenz mit ihren Häufigkeiten ist in Tabelle 36 zu finden.

Streßinkontinenz	1993-1997	1998-2003
Grad 1	36,6	21,99
Grad 2	21,5	70,92
Grad 3	6,5	6,38

Tabelle 36: Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen Grade der postoperativen Streßinkontinenz 1993-1997 mit 1998-2003

In der vorliegenden Arbeit fand in 54,55% der Fälle eine Erythrozytenkonzentratgabe (EK) statt. Ähnlich hier der Vergleichswert mit 50%. Eine genaue Übersicht über die EK Menge im Vergleich ist in Abbildung 53 zu finden.

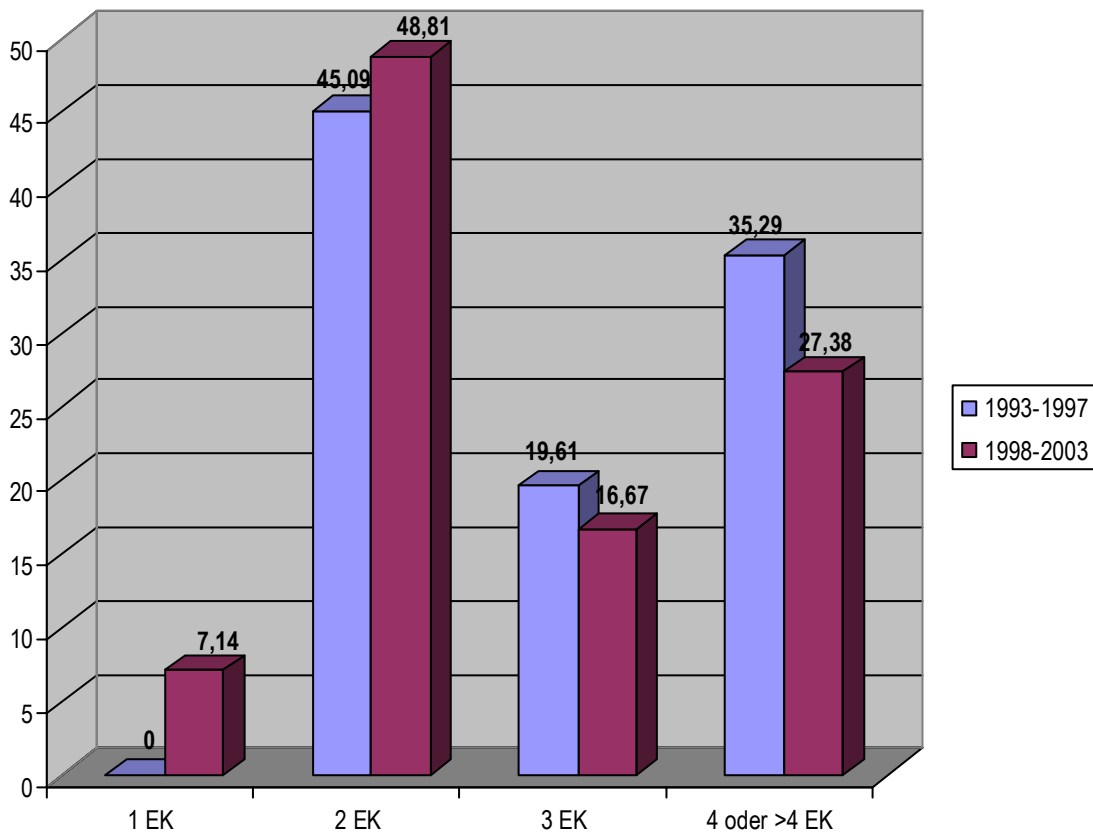


Abbildung 53: Vergleich der Häufigkeit und Menge der EK Gaben 1993-1997 mit 1998-2003

8. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 154 Fälle von Prostatakarzinomen, die mit radikaler retropubischer Prostatavesikulektomie behandelt wurden, untersucht. Die histopathologischen Untersuchungen wurden am Institut für Pathologie in Siegburg durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum liegt zwischen 1998 und 2003.

Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, ob die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms mit Hilfe der diagnostischen Möglichkeiten wie Bestimmung des präoperativen PSA-Wertes, des T-Stadiums der TNM-Klassifikation sowie des Gradings festzustellen ist und ein passendes Therapiekonzept auf dieser Basis festzulegen ist. Die radikale Prostatektomie ist nur dann als kurative Therapie anzusehen, wenn das Karzinom organbegrenzt ist.

Es soll außerdem auf die Zusammenhänge zwischen präoperativem PSA-Wert, T-Stadium der TNM Klassifikation, dem Tumorgrading und der Eigenschaften der Tumorabsetzungsränder eingegangen werden. Als bildgebende Diagnostik werden der transrektale Ultraschall sowie die Computertomographie näher beleuchtet. Als klinische Aspekte werden die postoperative Kontinenz sowie, im Falle einer nervenschonenden Operation, die postoperative Erektionsfähigkeit untersucht.

Von den untersuchten Patienten sind 61,04% zwischen 60 und 69 Jahre alt. In der Vergleichsarbeit von P.Bastian liegt der Prozentsatz in dieser Gruppe niedriger. Die Patientenanzahl in den jüngeren Altersgruppen liegen in dieser Arbeit über denen der Vergleichsstudie, die in den älteren Altersgruppen unter den Vergleichswerten.

Dies zeigt deutlich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Untersuchungszeitraum zwischen 1998 und 2003 jünger sind als in der Vergleichsstudie.

In dieser Untersuchung liegt der Großteil der Karzinome im pT2 Stadium. Der Prozentsatz liegt in diesem Tumorstadium deutlich über dem Vergleichswert.

Wieder liegen die Zahlen dieser Arbeit in den fortgeschrittenen Tumorstadien weit unter denen der Vergleichsarbeit.

Es zeigt sich in allen Altersklassen eine Zunahme der Karzinome im pT2 Stadium, die Patienten sind bei Diagnosestellung also jünger und die Karzinome in prognostisch günstigeren Stadien. Auch im

Literaturvergleich liegt der Anteil der pT3 Karzinome unter dem Durchschnitt. Dadurch ist für die meisten Patienten eine kurative Therapie möglich.

Der Vergleich des prä- und postoperativen Gradings zeigt keine signifikanten Unterschiede in den beiden Arbeiten. Werte von 31,97% Undergrading machen aber deutlich, daß eine genaue Voraussage über die Differenzierung eines Prostatakarzinoms und über dessen Malignitätsgrad nicht möglich ist, aus diesem Grunde ist auch von einer Therapieentscheidung auf der Basis des präoperativen Gradings abzusehen. Die postoperativen Gradingcores der beiden Vergleichsarbeiten ergeben aktuell mehr G2 Tumoren und weniger G3 Tumoren, was sich günstig auf die Prognose auswirkt.

Die präoperative PSA-Bestimmung ist ein wichtiger diagnostischer Marker, allerdings muß auch ein unauffälliger oder niedriger PSA-Wert an ein Karzinom denken lassen.

Im Gegensatz zur Vergleichsstudie kann in der vorliegenden Arbeit ein mit zunehmendem Alter ansteigender PSA-Mittelwert bei den untersuchten Patienten nicht nachgewiesen werden. Hier finden sich die höchsten PSA-Mittelwerte in der jüngsten und in der ältesten Gruppe.

Eine Zusammenschau der präoperativen PSA-Werte mit der Tumorausbreitung, also dem T-Stadium der TNM-Klassifikation ergibt, daß mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien auch der mittlere PSA-Wert ansteigt. Diese Tendenz war auch in der Vergleichsarbeit deutlich gemacht worden und findet sich auch im Literaturvergleich wieder.

Tumoren der G2 Kategorie zeigen sich in dieser Studie aggressiv. Sie machen jeweils den größten Anteil der Tumoren in pathologischen Kriterien wie kapselüberschreitendes Wachstum, Kapselinfiltration, perineurale Invasion und Samenblasenbefall aus. Hinsichtlich des Befalls des Apex prostatae entfallen jeweils 50% auf die G2 und G3 Tumoren. Lediglich das Kriterium positive Lymphknoten wird zum Großteil in der G3 Kategorie gefunden. In der Vergleichsstudie sind die Zahlen aller pathologischen Untersuchungsbefunde ausgenommen dem der Harnblaseninfiltration bei den G1 Tumoren ungleich höher als in der vorliegenden Arbeit.

Mit drei Tagen Unterschied hat die durchschnittliche Liegedauer im Vergleich abgenommen, ebenso die Katheterverweildauer.

Die Anzahl der durchgeführten nervenschonenden Operationen hat im Vergleich deutlich zugenommen, aufgrund verschiedener Erfassungsmethoden ist ein Vergleich der postoperativen Potenz jedoch nicht aussagekräftig.

Die postoperativen Inkontinenzwerte liegen über denen der Literatur, allerdings liegen große Unterschiede im Zeitpunkt der Datenerfassung vor.

Die Ergebnisse des postoperativen Zystogramms hinsichtlich der Anastomosensuffizienz stimmen in etwa mit denen der Literatur überein.

Abschließend ist zu sagen, daß trotz aufwendiger Diagnostik hinsichtlich verschiedener klinischer Parameter keine genaue Aussage über die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms getroffen werden kann.

9. Literaturverzeichnis

Al-Abadi H.

Fine needle aspiration biopsy vs. ultrasound-guided transrectal random core biopsy of the prostate.

Comparative investigations in 246 cases.

Acta Cytol 1997; 41: 981-986

Al-Abadi H, Nagel R.

Prognostische Bedeutung von Ploidie und proliferativer Aktivität beim lokal fortgeschrittenen

Prostatakarzinom.

Aktuel Urol 1988; 182-186

Al-Abadi H, Nagel R.

Nuclear DNA analysis: the relevance of ploidy, DNA heterogeneity and phases of the cell-cycle in 329 patients with prostatic carcinoma.

Urol Int 1990; 45: 350-355

Alschibaja M, Wegner M, Massmann J.

Prostate cancer volume – can it be predicted preoperatively?

Urol Int 2005; 75: 354-359

Altwein JE, Luboldt HJ.

Prognostic factors for carcinoma of the prostate.

Urol Int 1999; 63: 62-71

Andriole GL, Guess HA, Epstein HL.

Treatment with Finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. PLESS study group proscar long-term efficacy and safety study.

Urology 1998; 52: 195-202

Antunes AA, Leite KR, Dall'Oglio MF.

Prostate biopsy: is age important for determining the pathological features in prostate cancer.

Int Braz J Urol 2005; 34: 331-337

Attivissimo LA, Fettes JV, Kreis W.

Symptomatic improvement associated with combined estramustine and vinblastine chemotherapy for metastatic prostate cancer.

Am J Clin Oncol 1996; 19: 581-583

Bas AJ, Verhage & Lambertus ALM, Kiemeneij.

Inherited predisposition to prostate cancer.

Eur J Epidemiol 2003; 18: 1027-1036

Bastian P.

Promotionsschrift: Retrospektive morphologische und klinische Untersuchung an Patienten mit Prostatakarzinom, 2000

Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, Elhilali MM.
Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma.
Urology 1994; 44(1): 150-151

Beard CJ, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Hurwitz M, D'Amico AV.
Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult high-grade cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 19-24

Beckmann KB, Ames BN.
The free radical theory of aging matures.
Physiol Rev 1998; 78: 547-581

Berger AP, Volgger H, Rogatsch H, Strohmeyer D, Steiner H, Klocker H, Bartsch G, Horninger W.
Screening with low PSA cutoff values results in low rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens.
The Prostate 2002; 53: 241-245

Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm Te, Vatten L.
Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer.
Int J Cancer 1997; 71: 545-551

Blackburn EH, Greider CW.
Telomeres.
Plainview (Cold Spring Harbour Laboratory Press, NY) 1995

Böcking A, Kiehn J, Heinzel-Wache M.
Combined histologic grading of prostatic carcinoma.
Cancer 1982; 40: 288-294

Böcking A.
Zytopathologie der Prostata.
Pathologe 1998; 19: 53-58

Böcking A, Helpap B, Müller HA.
Zytologisches Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.
Verh Dtsch Ges Path 1984; 68: 399

Böcking A, Auffermann W, Jocham D, Contractor H, Wohltmann D.
DNA-grading of malignancy and tumor regression in prostatic carcinoma under hormone therapy.
Appl Pathol 1985; 3: 206-214

Boehmer D, Dinges S, Budach V.
Radiotherapie des Prostatakarzinoms.
Onkologie 2000; 6: 130-136

Bonkhoff H, Stein U, Remberger K.

Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers.

Hum Pathol 1994; 25: 42-46

Bonkhoff H.

Role of the basal cells in the premalignant changes of the human prostate: a stem cell concept for the development of prostate cancer.

Eur Urol 1996; 30: 201-205

Bonkhoff H.

Histogenesis of normal and abnormal prostatic growth.

In: Helpap B.

The prostate. Benign prostatic hyperplasia and carcinoma. Actual positions and future perspectives.

Stuttgart - New York: Thieme, 1998: 2-9

Bonkhoff H, Stein U, Remberger K.

The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate.

Prostate 1994; 23: 114-148

Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL.

Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies.

J Urol 1995; 75: 778-781

Borre M, Stausbol-Gron B, Overgaard J.

p53 accumulation associated with bcl-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting.

J Urol 2000; 164: 716

Bostwick DG, Dousa MK, Crawford BG, Wollan PC.

Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma.

Am J Surg Pathol 1994; 18: 1240-1246

Bostwick DG.

High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer.

Cancer 1995; 75: 1823-1836

Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maksem J, Humphrey P, van der Kwast TH, Bose D, Harrison J, Young RH.

Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria of its distinction from well differentiated carcinoma.

Hum Pathol 1993; 24: 819-832

Bostwick DG, Qian J.

Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 wholemount radical prostatectomies.

Am J Surg Pathol 1995; 19: 506-518

Bostwick DG.

Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).

Urology 1989; 34: 16-22

Bostwick DG.

Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia.

Cancer 1996; 78: 330-336

Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ.

The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostate carcinoma.

J Urol 1993; 150 (2Part 1): 369-373

Brenner DW, Ladaga LE, Fillion MB, Schlossberg SM, Schellhammer PF.

Comparison of transrectal fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosis of prostate cancer.

Urology 1990; 35: 381-384

Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ.

Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients.

Hum Pathol 2000; 31: 578-583

Bracarda S, de Cobelli O, Greco C.

Cancer of the prostate.

Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 379-396

Calabresi P, Chamber BA.

Antineoplastic agents.

in: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, eds.

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.

San Francisco: McGraw-Hill, Inc, 1993: 1241-1244

Cariou G, Vuong-Ngog P, Merran S, Le Duc A, Plainfosse MC.

Correlations between radiography, ultrasonography, computed tomography and pathologic findings in prostatic disease.

Urology 1985; 26: 599-604

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC.

Mendelian inheritance of familial prostate cancer.

Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367-3371

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.
Longitudinal evaluation of prostate specific antigen in men with and without prostate disease.
JAMA 1992; 267: 2215-2220

Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC and Epstein JI.
Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate.
J Urol 1997; 157: 2006

Carter HB, Walsh PC, Landis P and Epstein JI.
Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results.
J Urol 2002; 167: 1231

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.
Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening.
JAMA 1993; 270: 948-954

Catalona WJ, Beiser JA and Smith DS.
Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative biopsies.
J Urol 1997; 158: 2180-2181

Catalona WJ.
Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy.
Urol Clin North Am 1990; 17: 819

Catalona WJ, Basler JW.
Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy.
J Urol 1993; 150: 905-907

Cervell Ferron JM, Cuevas de Aldasoro ML, Garcia Perez R, Chacon Gomez E, Lescure del Rio S, Perez-Guillermo Garcia M.
Citología aspirativa de la prostata: su utilidad diagnostica y repercusión sobre el coste de la asistencia.
Actas Urol Esp 1989; 13: 28-31

Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL.
Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physician's health study.
Am J Clin Nutr 2001; 74: 549-554

Chan TY, Epstein JI.
Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer.
Urology 1999; 53: 351-355

Chang Z, Finkelstein JJ, Ma H.
Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device.
Biomed Instrum Technol 1994; 28: 383-390

Chapelon JY, Ribault M, Vernier F, Souchon R, Gelet A.

Treatment of localized prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound.

Eur J Ultrasound 1999; 1: 31-38

Chay C, Smith DC.

Adjuvant and neoadjuvant therapy in prostate cancer.

Semin Oncol 2001; 28: 3

Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, van Breemen R, Ashton D, Bowen PE.

Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato-sauce based entrees as a whole food intervention.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1872-1879

Cheville JC, Clamon GH, Robinson RA.

Silver-stained nucleolar organizer regions in the differentiation of prostatic hyperplasia, intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma.

Modern Pathol 1990; 3: 596-598

Cheville JC, Reznik MJ, Bostwick DG.

The focus of „atypical glands, suspicious for malignancy“ in prostatic needle biopsy specimens; Incidence, histologic features and clinical flow-up of cases diagnosed in a community practice.

Am J Clin Pathol 1997; 108: 633-640

Cheville JC, Reznick MJ, Bostwick DG.

The focus of “atypical glands” suspicious for malignancy in prostate needle biopsy specimens: evaluation of cases seen in a community practice.

Am J Clin Pathol 1997; 108: 633-640

Chiusa L, Galliano D, Formiconi A, Di Primio O, Pich A.

High and low risk prostate carcinoma determined by histologic grade and proliferative activity.

Cancer 1997; 79: 1956-1963

Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J.

Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer.

J Urol 2003; 170 (suppl): 69–75

Cochand-Priollet B, Roger B, Boccon-Gibod I, Ferrand J, Faure B, Blery M.

Retroperitoneal lymph node aspiration biopsy in staging of pelvic cancer: a cytological study of 228 consecutive cases.

Diagn Cytopathol 1987; 3: 102-107

Colleoni M, Graiff C, Vicario G, Nelli P, Sgarbossa G, Pancheri F, Manente P.

Phase II study of estramustine, oral etoposide, and vinorelbine in hormone-refractory prostate cancer.

Am J Clin Oncol 1997; 20: 383-386

Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Hammerer PG, Huland H.
Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma.
J Urol 1998; 159: 2023-2029

Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR.
Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score.
BJU Int 2005; 96: 324-327

Cox RL, Crawford ED.
Complications of cryosurgical ablation of the prostate to treat localized adenocarcinoma of the prostate.
Urology 1995; 45: 932-935

Cui J, Staples MP, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Giles GG.
Segregation analyses of 1476 population-based Australian families affected by prostate cancer.
Am J Hum Genet 2001; 68: 1207-1218

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A.
A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer.
J Urol 1995; 154: 131-138

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP.
Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.
JAMA 1998; 280: 969

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB.
A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 293-302

Dall'Oglio MF, Crippa A, Paranhos M, Nesrallah LJ, Leite KR, Srougi M.
Pathological extension of prostate cancer as defined by Gleason score on biopsy.
Int Braz J Urol 2005; 31 (4): 326-330

Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG.
Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results.
J Urol 2004; 172: 2252-2255

Dash A, Dunn RL, Resh J, Wei JT, Montie JE, Sanda MG.
Patient, surgeon, and treatment characteristics associated with homologous blood transfusion requirement during radical retropubic prostatectomy: multivariate nomogram to assist patient counseling.
Urology 2004; 64: 117-122

Daut RL, Cleeland CS.

The prevalence and severity of pain in cancer.

Cancer 1982; 50: 1913-1918

deLange T.

Telomere dynamics and genome instability in human cancer.

In: Blackburn EH, Greider CW.

Plainview. New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1995: 265-293

De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, Nelson WG.

Human prostate cancer precursors and pathobiology.

Urology 2003; 62 (Suppl 5A): 55-62

De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG.

Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis.

Am J Path 1999; 155: 1985-1992

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M.

Alpha-linolenic acid and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 335-338

Dejter SW Jr, Constantinople NL, Bresette JF, Spence IJ, Reichert CM.

Cytologic diagnosis of prostatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. Community hospital experience.

Urology 1988; 31: 255-259

Deschens J, Weidner N.

Nucleolar organizer regions (NOR) in hyperplastic and neoplastic prostate disease.

Am J Surg Pathol 1990; 14: 1148-1155

Dhom G.

Pathologie des Prostatakarzinoms.

Verh Ges Urol 1981; 39: 9-16

Dhom G.

Classification and grading of prostatic carcinoma.

in: Grundmann E, Vahlensieck W.

Tumour of the male genitalsystem. Recent results in cancer research.

Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1977

Dhom G.

Recent results.

Cancer Res 1977; 60: 14

Dhom G.

Pathologie des Prostatakarzinoms.

Verh Ges Urol 1981; 39: 9-16

Dhom G, Degro S.

Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up.
Prostate 1982; 3: 531-542

Di Sant'Agnesse PA.

Neuroendocrine differentiation in the precursors of prostate cancer.
Eur Urol 1996; 30: 185-190

Di Sant'Agnesse PA.

Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma does not represent true Paneth cell differentiation.
Hum Pathol 1994; 25: 15-16

Dillioglulig O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT.

Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy.
J Urol 1997; 157: 1760-1767

Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, Deliveliotis C, Alivizatos G, Pantazopoulos D, Constantinidis C, Kostakopoulos A, Kastriotis I, Zervas A, Aravantinos G, Dimopoulos C.

Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer.
Urology 1997; 50: 754-758

Djavan B, Seitz C, Marberger M.

Minimal invasive treatment alternatives for localized prostate cancer.

In: Schröder F, ed
Recent advances in prostate cancer and BPH.
London: Parthenon, 1999: 159-169

Djavan B, Susani M, Bursa B, Basharkhah A, Simak R, Marberger M.

Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen.
Tech Urol 1999; 5: 139-142

Djavan B, Bursa B, Hruby S, Marberger M.

Minimal invasive Therapiealternativen für das lokalisierte Prostatakarzinom.
Onkologie 2000; 6: 118-122

Donaldson L, Fordyce C, Gilliland F, Smith A, Feddersen R, Joste N, Moyzis R, Griffith J.

Association between outcome and telomere DNA content in prostate cancer.
J Urol 1999; 162: 1788-1792

Droz JP, Fléchon A, Terret C.

Prostate cancer: management of advanced disease.
European Society for Medical Oncology 2002; 89-94

Dundor PA.

Atypical small acinar proliferations (ASAP) suspicious for malignancy in prostate needle biopsies.
J Urol Pathol 1998; 8: 21-29

Effert PJ, Bares R, Handt S.

Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled Deoxyglucose.

J Urol 1996; 155: 1004-1009

Egevad L, Norlen BJ, Norberg M.

The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score for prostate cancer.

BJU Int 2001; 88: 716-721

Eisenberger MA.

Hormonal treatment of prostate cancer.

N Engl J Med 1999; 340: 812-813

Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK.

Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography.

J Urol 1994; 152: 1520-1525

Emerson RE, Koch MO, Jones TD, Daggy JK, Juliar BE, Cheng L.

The influence of extent of surgical margin positivity on prostate specific antigen recurrence.

J Clin Pathol 2005; 58: 1028-1032

Engeler CE, Wassermann NF, Zhang G.

Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weakness and new perspectives.

Urology 1992; 40: 346-350

Epstein JI.

Prostate biopsy interpretation, 2nd ed

Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.

Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer.

JAMA 1994; 271: 368-374

Epstein JI.

Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy.

Hum Pathol 1995; 26: 223-229

Epstein IJ, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC.

Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long term follow-up.

Am J Surg Pathol 1996; 20: 238-292

Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC.

Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions.

J Clin Pathol 1996; 49: 741-748

Finkle AL, Taylor SP.

Sexual potency after radical prostatectomy.

J Urol 1981; 125: 350-352

Fischer C, Schreiber A, Altwein JE.

Langzeitergebnisse der radikalen Prostatektomie mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren.

Aktuel Urol 2004; 35: 131-135

Forslund G, Esposti PL, Nilsson B, Zetterberg A.

The prognostic significance of nuclear DNA content in prostatic carcinoma.

Cancer 1992; 69: 1432-1439

Fowler JE Jr., Terrell FL, Renfro DL.

Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy.

J Urol 1996; 156: 1714-1718

Franks LM.

Atrophy and hyperplasia in the prostate proper.

J Pathol Bacteriol 1954; 68: 617-621

Franzén F, Giertz G, Zyjicek J.

Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report.

Br J Urol 1960; 32: 193-196

Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Presti JC Jr, Trock B, Amling CL.

Biochemical outcome after radical prostatectomy among men with normal serum prostate-specific antigen levels.

Cancer 2004; 101: 748-753

Freedland SJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Amling CL; The SEARCH Database Study Group.

Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the search database.

J Urol 2003; 169: 2129-2135

Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlisle RG, Shimada M, Yoshida H.

Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens.

Path Int 2001; 51: 364-370

Gancarczyk KJ, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, Herring J, Foley J, Baldwin D, Bishoff JT, Soderdahl D, Moul JW.

Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the center for prostate disease research nomograms.

Urology 2003; 61: 589-595

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ.

A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer.

JAMA 1995; 273: 289-294

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ.

A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer.

JAMA 1995; 273: 289-294

Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannuci EL, Stampfer MJ.

Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer.

J Natl Cancer Inst 1994; 86: 281-286

Gardner TA, Bissonette EA, Petroni GR, McClain R, Sokoloff MH, Theodorescu D.

Surgical and preoperative factors affecting length of hospital stay after radical prostatectomy.

Cancer 2000; 15: 424-430

Garg S, Fortling B, Chadwick D, Robinson MC, Hamdy FC.

Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: a pilot study.

J Urol 1999; 162: 1318-1321

Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA.

Nerve sparing radical prostatectomy: a different view.

J Urol 1995; 154: 145-149

Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Cathignol D, Blanc E.

Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate.

J Endourol 1993; 7: 249-253

Gilligan T, Kantoff PW.

Chemotherapy in prostate cancer.

Urology 2002; 60 (Suppl. 3A): 94-100

Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC.

A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer.

J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1571-1579

Giovannuci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.

A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk.

J Natl Cancer Inst 2002; 94: 391-398

Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group.
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.
J Urol 1974; 111: 58-64

Godley PA, Campbell MK, Miller C, Gallagher P, Martinson FE, Mohler JL, Sandler RS.
Correlation between biomarkers of omega-3 fatty acid consumption and questionnaire data in african
american and caucasian United States males with and without prostatic carcinoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 115-119

Graefen M, Michl U, Hammerer P.
Potenz und Kontinenz nach radikaler Prostatektomie.
Onkologie 2000; 6: 123-129

Graefen M, Michl U, Hammerer, H. Huland.
Potenz und Kontinenz nach radikaler Prostatektomie.
Onkologie 2000; 6: 123-129

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA.
Cancer statistics.
CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33

Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L.
Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: Support for dominant inheritance.
Am J Epidemiol 1997; 146: 552-557

Grönberg H.
Prostate cancer epidemiology.
The Lancet 2003; 361: 859-864

Guru K, Tewari A, Hemal AK, Wei J, Javidan J, Peabody J, Menon M.
The role of prostate specific antigen in screening and management of clinically localized prostate cancer.
Int J Urol Neph 2003; 35: 107-113

Gustafsson O, Theorell T, Norming U, Perski A, Ohstrom M, Nyman CR.
Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2400
men.
J Urol 1992; 148: 1827-1831

Hammerer P, Sparenberg A, Huland H.
Digital rectal examination, imaging, and random biopsy in identifying operable lymph-node-negative
prostatic carcinoma.
Eur Urol 1992; 22: 281-285

Hammerer P, Graefen M, Haese A, Huland H.
Diagnostik des Prostatakarzinoms.
Onkologie 2000; 6: 105-112

Hammerer P, Huland H.

Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation.

J Urol 1994; 151: 99-102

Hammerer P, Graefen M, Haese A, Huland H.

Diagnostik des Prostatakarzinoms.

Onkologe 2000; 6: 105-112

Hammerer P, Hübner D, Gonnermann D.

Perioperative und postoperative Komplikationen der pelvinen Lymphadenektomie und radikalen Prostatektomie bei 320 Patienten.

Urologe A 1995; 34: 334-338

Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein B.

Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 25-9

Hansen AB, Ostergard B.

Nucleolar organizer regions in hyperplastic and neoplastic prostatic tissue.

Virchows Arch [A] 1990; 417: 9-13

Harley CB, Kim NW, Prowse KR, Weinrich SL, Hirsch KS, West MD, Bacchetti S, Hirte HW, Counter CM, Greider CW.

Telomerase, cell immortality, and cancer.

Cold Spring Harb Quant Biol 1994; 59: 307-315

Harris KA, Weinberg V, Bok RA, Kakefuda M, Small EJ.

Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer.

J Urol 2002; 168: 542-545

Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA.

Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer?

BJU Int 2006; 97: 51-55

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK.

Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial.

J Natl Cancer Inst 1998; 90: 440-446

Helpap B.

Cell kinetic studies on prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of the prostate.

Pathol Res Pract 1995; 191: 904-907

Helpap B.

Benign prostatic hyperplasia.

In: Foster CS, Bostwick DG (eds)

Pathology of the prostate. Major problems in pathology, Vol 34

Philadelphia – London – Toronto: Saunders, 1998: 60-94

Helpap B, Riede Ch.

Nucleolar and AGNOR-analysis of the prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and prostatic carcinoma.

Patho Res Pract 1995; 191: 381-390

Helpap B, Bostwick DG, Montironi R.

The significance of atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) for the development of prostate carcinoma. An update.

Virchows Arch 1995; 426: 425-436

Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A, Montironi R, Troncoso P, Waters D, Bostwick D.

Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma.

Pathologica 1997; 89: 288-300

Helpap B.

Suspekte glanduläre Proliferationen in der Prostata.

Verh Dtsch Ges Path 1999; 83: 162-167

Helpap B.

Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms.

Pathologie 1998; 19: 42-52

Helpap B, Otten J.

Pathologie 1982; 3: 216

Helpap B.

Observations on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease.

Histopathology 1988; 13: 203-211

Helpap B.

Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata.

Berlin: Springer, 1989

Helpap B.

Nucleolar grading of breast cancer. Comparative studies of frequency and localization of nucleoli and histology, stage, hormonal receptor status and lectin histochemistry.

Virchows Arch [A] 1989; 415: 501-508

Helpap B.

Cellkinetic and cytological grading of prostatic carcinoma.

Virchows Arch [A] 1981; 393: 205-214

Helpap B.

Grading and prognostic significance of urologic carcinomas.

Urol Int 1992; 48: 245-257

Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA.

Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.

Urologe [A] 1985; 24: 156-159

Helpap B.

Cell kinetic and cytological grading of prostatic carcinoma.

Virchows Arch [A] 1981; 393: 205-214

Helpap B.

Frequency and localization of nucleoli in nuclei from prostatic carcinoma and atypical hyperplasia.

Histopathology 1988; 12: 203-211

Helpap B.

Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis of subgrading and prognosis.

J Urol Pathol 1993; 1: 3-19

Helpap B.

Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach.

Virchows Arch 1998; 433: 397-405

Helpap B.

Atlas der Pathologie urologischer Tumoren und Tumoren der Prostata.

Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1993: 105-160

Helpap B.

The prostate. Benign prostatic hyperplasia and carcinoma. Actual positions and future perspectives.

Stuttgart: Thieme, 1998

Helpap B, Koch V.

Histological and immunohistochemical findings of prostatic carcinoma after external or interstitial radiotherapy.

J Cancer Res Clin Onkol 1991; 117: 608-614

Helpap B, Oehler U, Köllermann J.

Erfahrungen aus dem Konsiliardienst für Prostataerkrankungen.

Pathologie 1996; 17: 417-424

Helpap B, Böcking A, Dhom G, Faul P, Kastendiek H, Leistenschneider W, Müller HA.
Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.
Eine Empfehlung des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.
Pathologie 1985; 6: 3-7 und Urologe [A] 1985; 24: 156-159

Hermanek P, Sobin LH.
TNM-classification of malignant tumours, 4th ed
Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1992: 141-143

Hietanen E, Bartsch H, Bereziat JC, Camus AM, McClinton S, Eremin O, Davidson L, Boyle P.
Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study.
Eur J Clin Nutr 1994; 48: 575-586

Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.
Random-systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.
J Urol 1989; 142: 71-78

Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, deKernion JB, Phelps ME, Beldegrun A.
Positron emission tomography in urological oncology.
J Urol 1998; 159: 347-356

Honig SC, Stilmant MM, Klavans MS, Freedlund MC, Siroky MB.
The role of fine-needle aspiration biopsy of the prostate in staging adenocarcinoma.
Cancer 1992; 69: 2978-2982

Hricak H, Williams RD, Spring DB, Moon KL Jr, Hedgcock MW, Watson RA, Crooks LE.
Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging.
AJR Am J Roentgenol 1983; 141: 1101-1110

Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA.
Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging.
Radiology 1987; 162: 331-336

Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W,
Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B.
Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory
prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial.
J Clin Oncol 1999; 17: 3160-3166

Huggins C, Hodges CV.
Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum
phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer J Clin 1972; 22: 232-240

Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL and Catalona WJ.
Prospective characterisation of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate
specific antigen based screening.
J Urol 1996; 155: 816

Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, Bostwick DG.
Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate needle biopsies: predictive value for cancer.
Urology 1998; 51: 749-757

Iczkowski KA, MacLennan TJ, Bostwick DG.
Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostatic needle biopsies. Clinical significance in 33 cases.
Am J Surg Pathol 1997; 21: 1489-1495

Ischia JJ, Lindsay S.
Is a cystogram necessary after radical prostatectomy.
ANZ J Surg 2005; 75: 825-827

Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H.
Long-term follow up of mass screening for prostate carcinoma in initial prostate specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less.
Cancer 2001; 91 (4): 744-751

Jakse G, Brehmer B, Borchers H, Verger-Kuhnke A, Biesterfeld S.
Potenzerhaltende radikale perineale Prostatektomie.
Urologe [A] 2003; 42: 382-386

Janne OA, Palvimo JJ, Kallio P, Mehto M.
Androgen receptor and mechanism of androgen action.
Ann Med 1993; 25: 83

Johnson CW, Anastasiadis AG, McKiernan JM, Salomon L, Eaton S, Goluboff ET, Olsson CA, Benson MC.
Prognostic indicators for long term outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer involving the seminal vesicles.
Urol Oncol 2004; 22: 107-111

Jones EC, Young RH.
The differential diagnosis of prostatic adenocarcinoma. Its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland.
Am J Clin Pathol 1994; 101: 48-64

Jones EC, McNeal J, Bruchovsky N, de Jong G.
DNA content in prostatic adenocarcinoma. A flow cytometry study of the predictive value of aneuploidy for tumor volume, percentage gleason grade 4 and 5, and lymph node metastases.
Cancer 1990; 66: 752-757

Jones GW, Resnick MI.
Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer.
Probl Urol 1990; 4: 343-357

Kabalin JN.

Prostate specific antigen: Clinical use in diagnosis and management of prostate cancer.
Geriatrics 1992; 47: 26-32

Kamat AM, Jacobsohn KM, Troncoso P, Shen Y, Wen S, Babaian RJ.

Validation of criteria used to predict extraprostatic cancer extension: a tool for use in selecting patients for nerve sparing radical prostatectomy.
J Urol 2005, 174: 1262-1265

Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ.

Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study.
J Clin Oncol 1999; 17: 2506-2513

Kastendieck H.

Morphology of prostate carcinoma in biopsies and total prostatectomies. Relevance of biopsy findings.
Pathologie 1980; 2: 31

Kelemen PR, Buschmann RJ, Weisz-Carrington P.

Nucleolar prominence as a diagnostic variable in prostatic carcinoma.
Cancer 1990; 65: 1017-1020

Kelly WK, Scher HI.

Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal.
J Urol 1993; 149: 607-609

Khan MA, Partin AW, Mangold LA.

Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer.
Urology 2003; 62: 866-871

Kitamura T, Nishimatsu H, Hamamoto T, Tomita K, Takeuchi T, Ohta N.

EMP combination chemotherapy and low-dose monotherapy in advanced prostate cancer.
Expert Rev Anticancer Ther 2002; 2: 59

Koch MO, Nayee AH, Sloan J, Gardner T, Wahle GR, Bihle R, Foster RS.

Early catheter removal after radical retropubic prostatectomy: long-term follow up.
J Urol 2003; 169: 2170-2172

Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, John EM, Howe GR, Dreon DM, West DW, Paffenbarger RS Jr.

Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 795-804

Kravchick S, Cytron S, Peled R, Ben-Dor D, Kravchenko Y.

Colour Doppler ultrasonography for detecting perineural invasion (PNI) and the value of PNI in predicting final pathological stage: a prospective study of men with clinically localized prostate cancer.
Br J Urol Int 2003; 92: 28-31

Kreis W, Budman DR, Calabro A.

Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cells lines.

Br J Urol 1997; 79: 196-202

Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA.

Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy.

J Clin Oncol 2002; 20: 3376

Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, Laberge JG, Emond JP, Fazekas AT, Raynaud JP, Husson JM.

New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen.

Clin Invest Med 1982; 5: 267-275

Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, McLeary RD, McHugh TA.

Hypochoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen.

Radiology 1989; 170: 29-36

Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, Hsieh WS, Isaacs WB, Nelson WG.

Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis.

Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 11733-11737

Levrán Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZ, Steinert BW.

Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer.

Br J Urol 1995; 75: 778-781

Liavag I.

Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma.

Acta Pathol Microbiol Scand 1968; 73: 338-350

Lilja H.

Biology of prostate-specific antigen.

Urology 2003; 62 (Suppl. 5A): 27-33

Lin X, Tascilar M, Lee WH, Vles WJ, Lee BH, Veeraswamy R, Asgari K, Freije D, van Rees B, Gage WR, Bova GS, Isaacs WB, Brooks JD, DeWeese TL, De Marzo AM, Nelson WG.

GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells.

Am J Pathol 2001; 159: 1815-1826

Lippmann HR, Ghiatas AA and Sarosdy MF.

Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after negative digitally directed prostate biopsy.
J Urol 1992; 147: 827

Lucas LK, Lipman AG.

Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management.
Cancer Practise 2002; 10 (Suppl 1): 14-20

Luciani L, Scappini P, Pusiol T, Pisciolì F.

Comparative study of lymphography and aspiration cytology in the staging of prostatic carcinoma. Report of 35 cases with histological control and review of the literature.
Urol Int 1995; 40: 181-189

Ma WX.

Cytologic diagnosis of prostatic carcinoma by transrectal prostatic aspiration biopsy.
Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 1989; 27: 660-663

Mareel MM, Storme GA, Dragonetti CH, De Bruyne GK, Hartley-Asp B, Segers JL, Rabaey ML.

Antiinvasive activity of estramustine on malignant MO4 mouse cells and on DU-145 human prostate carcinoma cells in vitro.
Cancer Res 1988; 48: 1842-1849

Masterson TA, Pettus JA, Middleton RG, Stephenson RA.

Isolated seminal vesicle invasion imparts better outcomes after radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer : prognostic stratification of pT3b disease by nodal and margin status.
Urology 2005; 66 (1): 152-155

Mazhar D, Waxman J.

Prostate cancer.
Postgrad Med J 2002; 78: 590-595

McNeal JE.

Normal histology of the prostate.
Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633

McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS.

Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread.
Am J Surg Pathol 1988; 12: 897

Merkle W.

3 D-Sonographie in der Urologie - Fortschritt oder Spielerei?
Akt Urol 1998; 29: 21-28

Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A.

The results of a five year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.
Cancer 1996; 77: 150-159

Millar DS, Ow KK, Paul CL, Russell PJ, Molloy PL, Clark SJ.

Detailed methylation analysis of the glutathione S-transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer.
Oncogene 1999; 18: 1313-1324

Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT.

Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging.
Cancer 2003; 98: 1169-1178

Mitsiades CS, Koutsilieris M.

Molecular biology and cellular physiology of refractoriness to androgen ablation therapy in advanced prostate cancer.

Exp Opin Invest Drugs 2002; 10: 1099-1115

Moinzadeh A, Shunnaigat AN, Libertino JA.

Urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy: the outcome of a surgical technique.
BJU Int 2003; 92: 355-359

Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Beltran A.

Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance.
J Clin Pathol 2000; 53: 655-665

Montirioni R, Magi Galluzzi C, Fabris G.

Apoptotic bodies in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma following total androgen ablation.
Pathol Res Pract 1995; 191: 873-880

Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett AT, Helpap B, Troncoso P, Waters D.

Origins of prostate cancer.
Cancer 1996; 78: 362-365

Montirioni R, Pomante R, Diamanti L.

Proliferating cell nuclear antigen and apoptotic bodies in the precursors of untreated prostate cancer.

In: Helpap B (ed)

The Prostate. Benign prostatic hyperplasia and carcinoma. Actual positions and future perspectives

Stuttgart: Thieme, 1998

Mostofi FK, Sesterhenn I, Sobin LH.

Histological typing of prostata tumors. International classification of tumors.
World health organization Geneva 1980; Nr.22

Müller HA, Altenähr E, Böcking A, Dhom G, Faul P, Göttinger H, Helpap B, Hohbach Ch, Kastendiek H, Leistenschneider G.

Klassifikation und Grading des Prostatakarzinoms.
Verh Dtsch Ges Pathol 1980; 64: 609-611

Nakada SY, di Sant'Agnes PA, Moynes RA, Hiipakka RA, Liao S, Cockett AT, Abrahamsson PA.
The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue.
Cancer Res 1993; 53: 1967

Nelson WG, DeMarzo AM, DeWeese TL.
The molecular pathogenesis of prostate cancer: implications for prostate cancer prevention.
Urology 2001; 57: 39-45

Neumann AA, Reddel RR.
Telomere maintenance and cancer: look, no telomerase.
Nat Rev Cancer 2002; 2: 879-884

Ng JC, Koch MO, Daggy JK, Cheng L.
Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance.
J Urol 2004; 172: 2249-2251

Noguchi M, Shimada A, Yahara J, Suekane S, Noda S.
Early catheter removal 3 days after radical retropubic prostatectomy.
Int J Urol 2004; 11: 983-988

Noh C, Kshirsagar A, Mohler JL.
Outcomes after radical retropubic prostatectomy.
Urology 2003; 61: 412-416, 2003

Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schroder FH.
Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate.
Urol Res 1995; 22: 233-241

Norming U, Gustafsson O, Nyman CR, Raaschou-Nielsen T, Naslund I.
Fine-needle aspiration biopsy with a new fine-needle gun versus histological core in ultrasonically-guided transrectal biopsy for detection of prostate cancer.
Acta Oncol 1991; 30: 155-157

Nuttall GA, Cragun MD, Hill DL, Morris TJ, Decker PA, Blute ML, Patterson DE, Warner DO.
Radical retropubic prostatectomy and blood transfusion.
Mayo Clin Proc 2002; 77: 1301-1305

Obasaju C, Hudes GR.
Paclitaxel and docetaxel in prostate cancer.
Hematol Oncol Clin North Am 2001; 15: 525

Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS.
Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis.
Urology 1999; 54 (4): 682-688

Oesterling JE.

Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications.
Urol Clin North Am 1993; 20: 705-711

Oh WK

The evolving role of chemotherapy and other systemic therapies for managing localized prostate cancer
J Urol 170, 28-34, 2003

Oh WK, Kantoff PW

Management of hormone-refractory prostate cancer: current standards and future prospects
J Urol 160, 1220-9, 1998

Ohuri M, Wheeler TM, Scardino PT.

The new american joint committee on cancer and international union against cancer TNM classification of prostate cancer.
Cancer 1994; 74: 104-114

Okegawa T, Noda H, Ohta M, Kato M, Nutahara K, Higashihara E.

Use of various combinations of free, complexes and total prostate-specific antigen levels as predictors of the pathologic stage of prostate cancer.
Int J Urol 2001; 8: 438-443

Onur R, Littrup PJ, Pontes JE and Bianco FJ.

Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection.
J Urol 2004; 172: 512-514

Özgür A, Önel FF, Türkeri LN.

Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy.
Int J Urol Nephrol 2004; 36: 369-373

Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.

A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients.
Cancer Res 1980; 40: 2428

Parkin DM, Whelan, SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds.

Cancer incidence in five continents
Lyon: IARC Sci Publ, 1997

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.

Cancer burden in the year 2000: the global picture.
Eur J Cancer 2001; 37 (suppl): 4-66

Peschel RE, Fogel TD, Kacinski BM, Kelly K, Mate TP.

Iodine-125 implants for carcinoma of the prostate.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 1777-1781

Pepe P, Galia A, Fraggetta F, Grasso G, Allegro R, Aragona F.
Prediction by quantitative histology of pathological stage in prostate cancer.
EJSO 2005; 31: 309-313

Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, Shelton G, Weitzman A, Judge T, England-Owen C, Zuech N, Pfaff C, Newhouse J, Bagiella E, Hetjan D, Sawczuk I, Benson M, Olsson C.
Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer.
J Clin Oncol 1997; 15: 3156-3163

Piaton E, Bringuier PP, Seigneurin D, Perrin P, Devonec M.
Hétérogénéité de distribution de nucléoles dans le cancer de la prostate. Comparaison avec le grade cytologique et le contenu en ADN.
Bull Cancer 1991; 78: 935-941

Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, Strawderman M, Cease K, Esper PS, Naik H, Smith DC.
A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory prostate cancer.
Urology 1997; 50: 401-407

Pienta KJ, Naik H, Lehr JE.
Effect of estramustine, etoposide, and Taxol on prostate cancer cell growth in vitro and in vivo.
Urology 1996; 48: 164-170

Piscioli F, Scappini P, Luciani L.
Aspiration cytology in the staging of urologic cancer.
Cancer 1985; 56: 1173-1180

Plainfosse MC.
Correlations between radiography, ultrasonography, computed tomography and pathologic findings in prostatic disease.
Urology 1985; 26: 599-604

Platt JF, Bree RL, Schwab RE.
The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate.
Am J Roent 1987; 149: 315-319

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.
Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 death in 5710 patients.
Lancet 1995; 346: 265-269

Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR.
Imaging clinically localized prostate cancer.
Urol Clin North Am 2003; 30: 279-293

Qian J, Bostwick DG.

The extent and zonal location of prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia: relationship with carcinoma in radical prostatectomy specimens.

Prthol Res Pract 1995; 191: 860-867

Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC.

Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles.

J Urol 1991; 145: 998-1002

Quinn DI, Henshall SM, Head DR, Golovsky D, Wilson JD, Brenner PC, Turner JJ, Delprado W, Finlayson JF, Stricker PD, Grygiel JJ, Sutherland RL.

Prognostic significance of p53 nuclear accumulation in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy.

Cancer Res 2000; 60: 1585

Radbruch L, Nauck F.

Morphin und andere Opioide in der Tumorschmerztherapie.

Schmerz 2002; 16: 186-193

Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, Day ML, Streitman JS, Buttyan R.

Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion vivo.

Cancer Res 1995; 55: 4438

Rakozy C, Grignon DJ, Li Y, Gheiler E, Gururajanna B, Pontes JE, Sakr W, Wood DP Jr, Sarkar FH.

p53 gene alterations in prostate cancer after radiation failure and their association with clinical outcome : a molecular and immunohistochemical analysis.

Pathol Res Pract 1999; 195: 129

Ramzy I, Larson V.

Prostatic duct carcinoma: exfoliative cytology.

Acta Cytol 1977; 21: 417-420

Rao J, Koay SK, Lau WK, Cheng CW.

Patient-reported urinary continence (third-party-interview): results of post-radical retropubic prostatectomy in Singaporeans.

Asian J Surg 2005; 28: 207-210

Reissigl A.

Screening und Prävention des Prostatakarzinoms.

Onkologe 2000; 6: 90-96

Renshaw AA, Santis WF, Richie JP.

Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinomas in men with atypical prostate needle biopsies.

J Urol 1998; 159: 2018-2021

Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA.

Prostae: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning.

Radiology 1993; 186: 509-513

Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT.

Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens.

J Urol 1992; 148: 331-337

Rosenberg J, Small EJ.

Prostate cancer update.

Current Opinion in Oncology 2003; 15: 217-221

Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI.

Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy.

Am J Surg Pathol 1998; 22: 1073-1077

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group.

A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.

J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1458-1468

Sakr WA, Sarkar FH, Sceepathi P.

Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA and SPF.

Prostate 1993; 22: 147-154

Sakr WA, Grignon D, Haas G, Schomer K, Heilbrun L, Cassin B, Powell I, Montie J, Pontes J, Crissman J.

Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.

Pathol Res Pract 1995; 191: 838-841

Salo JO, Kivisaari L, Rannikko S, Lehtonen T.

Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension of prostatic cancer before radical retropubic prostatectomy.

J Urol 1987; 137: 435-438

Scardino PT.

The Prevention of Prostate Cancer – The Dilemma continues.

N Engl J Med 2003; 349 (3): 297-299

Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN.

Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer.

Am J Hum Genet 1998; 62: 1425–1438

Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R.

Prostate cancer detection at low prostate specific antigen.

J Urol 2000; 163: 806

Schroeder FH, Mostofi FK, Belt F.

Malignitätsgrad und Prognose des Prostatakarzinoms.

Verh Dtsch Krebsges 1978; 1: 255-256

Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, Mostofi FK.

Grading of prostate cancer (I). An analysis of the prognostic significance of single characteristics.

Prostate 1985; 6: 81-100

Schroeder FH, Hop WCJ, Blom JHM, Mostofi FK.

Grading of prostate cancer (III). Multivariate analysis of prognostic parameters.

Prostate 1985; 7: 13-20

Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.

PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management.

Urol Clin North Am 1993; 20(4): 653-663

Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw DD, Curley T.

Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer.

J Urol 1992; 147: 931-934

Sesterhenn IA., Becker RL, Avallone FA, Mostofi FK, Lin TH, Davis.

Image analysis of nucleoli and nucleolar organizer regions in prostatic hyperplasia, PIN and prostatic carcinoma.

J Urogenital Pathol 1991; 1: 42-51

Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN.

A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii.

Cancer Res 1989; 49: 1857-1860

Shay JW, Bacchetti S.

A survey of telomerase activity in human cancer.

Eur J Cancer 1997; 33: 787-791

Shibata A, Mohanasundaram UM, Terris MK.

Interval from prostate biopsy to radical prostatectomy: effect on PSA, Gleason sum, and risk of recurrence.

Urology 2005; 66 (4): 808-813

Sivridis E, Touloupidis S, Giatromanolaki A.

Immunopathological prognostic and predictive factors in prostate cancer.

Int Urol and Nephrol 2002; 34: 63-71

Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM.

Who should measure quality of life, the doctor or the patient?

Br J Cancer 1988; 57: 109-112

Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955

Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45: 70-74

Sobin LH, Wittekind Ch. TNM-classification of malignant tumours, 5th ed. New York – Chichester – Weinheim – Brisbane – Signapore – Toronto: Wiley-Liss, 1997: 172

Souto CA, Rhoden EL, De Conti R, Chammas Jr M, Laste SE, Fornari A, Ribeiro EP, Scholl L, Teloken C, Souto JC. Urethral catheter removal 7 or 14 days after radical retropubic prostatectomy: clinical implications and complications in a randomized study. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59: 262-265

Speicher LA, Barone L, Tew KD. Combined antimicrotubule activity of estramustine and Taxol in human prostatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 4433-4440

Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ, Mostofi FK, Connelly RR, Srivastava SK, Moul JW. p53 and bcl-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 162: 2040

Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 19-23

Stattin P, Adlercreutz H, Tenkanen L, Jellum E, Lumme S, Hallmans G, Harvei S, Teppo L, Stumpf K, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Hakama M. Circulating enterolactone and prostate cancer risk: a Nordic nested case-control study. *Int J Cancer* 2002; 73: 634-638

Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol* 1991; 145: 512-514

Stiens R, Helpap B, Weissbach L. Quantitative Untersuchungen zum Zellverlust in Prostatakarzinomen. Klinisch-morphologische Aspekte. *Verh Dtsch Ges Urol* 1981; 32: 73-74

Stock RG, Stone NN, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: implications for patient selection in the radiotherapeutic management for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 815-821

Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, Spitz MR, Babaian RJ, Pillow PC, Hursting SD.
Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database.
Nutr Cancer 1999; 33: 20-25

Szymanowski J, Dudek P, Ratajski J, Wysocki M.
Correlations among prostatic-specific antigen, Gleason score, staging and grading in patients after radical prostatectomy.
BJU Int 2002; 89: 612-613

Tanaka M, Suzuki N, Nakatsu H, Murakami S, Matsuzaki O, Shimazaki J.
Significance of capsular attachment and invasion of cancer tissues in prostate cancer.
Int J Urol 2003; 10: 309-314

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC.
Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points.
J Clin Oncol 1996; 14: 1756–1764

Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP.
Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer.
N Engl J Med 1995; 332: 1393–1398

Tavares AS, Costa J, Costa Maria J.
Correlation between ploidy and prognosis in prostatic carcinoma.
J Urol 1973; 109: 676-679

Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, Ellis JH, McNeil BJ.
Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques.
Radiology 1994; 192: 47-52

Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR.
Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution.
J Urol 1987; 137: 24-26

Tiguert R, Rigaud J, Fradet Y.
Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy.
Urology 2004; 63: 513-517

Tribukait B.
Nuclea deoxyribonucleic acid determination in patients with prostatic carcinomas: clinical research and application.
Eur Urol 1993; Suppl. 2: 64-76

Tse V, Stone AR.
Incontinence after prostatectomy: the artificial urinary sphincter.
BJU Int 2003; 92: 886-889

van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken B, Aalders TW, Schalken JA, De Marzo AM.
Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy.
Am J Pathol 2003; 162: 1529-1537

Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, Smith DS, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Catalona WJ,
Kiemenev LA.
Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: A confirmatory study.
Urology 2001; 57: 97-101

Villers A, McNeal JE, Freiha FS.
Invasion of Denonvilliers fascia in radical prostatectomy specimen.
Urol 1993; 149: 793-798

Walsh PC.
Anatomic radical retropubic prostatectomy.
In: Campells *Urology* 7th Edition, 1998: 2565-2588

Walsh PC, Lepor H, Egglestone JC.
Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations.
Prostate 1983; 4: 473-485

Wedding U, Höffken K, Höltl W.
Medikamentöse Therapie des hormonsensiblen und hormonresistenten Prostatakarzinoms.
Onkologie 2000; 6: 137-143

Whitmore WF.
Natural history and staging of prostate cancer.
Prog Clin Biol Res 1984; 153: 447-454

Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T.
Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada.
Am J Epidemiol 1995; 141: 732-740

Wilkinson BA and Hamdy FC.
State-of-the-art staging in prostate cancer.
BJU Int 2001; 87: 423-431

Willumsen H, Thorup J, Norgaard T, Hansen OH.
Nuclear DNA content in prostatic carcinoma measured by flow cytometry: A retrospective study on paraffin
embedded tissue.
APMIS 1988; Suppl. 4: 120-185

Winkler HZ, Rainwater LM, Myers RP, Farrow GM, Therneau TM, Zincke H, Lieber MM.
Stage D1, prostatic adenocarcinoma: significance of nuclear DNA ploidy patterns by flow cytometry
Mayo Clin Proc 1988; 63: 103-112

Wirth M, Froschermeier S.

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1,T2).

Urologe B 1998; 38: 429-430

Wolff JM, Boekels O, Borchers H, Jakse G, Rohde D.

Altered prostate specific antigen reference after transurethral resection of the prostate.

Anti Cancer Research 2000; 20: 4977-4980

Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Aufrich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubmer G.

Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies.

Urology 2005; 62 (5): 883-887

Zhuang YH, Blauer M, Pekki A, Tuohimaa P.

Subcellular location of androgen receptor in rat prostate seminal vesicle and human osteosarcoma MG-63 cells.

J Steroid Biochem Mol Biol 1992; 41 (3-8): 693

10. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Staging-Algorithmus des Prostatakarzinoms (Wilkinson und Hamdy 2001)
- Abbildung 2: Schema des Regelkreises der endokrinen Steuerung der Prostata und deren therapeutische Beeinflußbarkeit (Wedding et al 2000)
- Abbildung 3: Glanduläres und kribriiformes Prostatakarzinom mit starker Expression von PSA (IH x 450)
- Abbildung 4: Benigne Prostatahyperplasie und glanduläres Prostatakarzinom, Nachweis des Androgenrezeptors in Benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom (IH x 450)
- Abbildung 5: Glanduläres Prostatakarzinom, Nachweis des nukleären Androgenrezeptors (IH Androgenrezeptor x 450)
- Abbildung 6: Glanduläres Prostatakarzinom, Fehlen der Basalzellen und Anfärbung der Basalzellkerne in normaler Drüse (IH monoklonaler Antikörper p63 x 450)
- Abbildung 7: Glanduläres Prostatakarzinom, Expression von P450S (Razemase) (IH P450S x 450)
- Abbildung 8: Benigne Prostatahyperplasie, Nachweis der Basalzellen mit monoklonalem Antikörper p63 (IH p63 x 250)
- Abbildung 9: Starke Expression des basalspezifischen Markers p63 in Basalzellhyperplasie und Metaplasie (IH p63 x 250)
- Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten
- Abbildung 11: Patientenverteilung auf pT-Stadien der TNM-Klassifikation
- Abbildung 12: Vergleich des präoperativen Gradings mit dem postoperativen Ergebnis
- Abbildung 13: Vergleich der präoperativen Gradingwerte mit den postoperativen Ergebnissen
- Abbildung 14: Aufteilung der Patienten in Gruppen nach präoperativen PSA-Werten (ng/ml)
- Abbildung 15: PSA-Intervalle und PSA-Mittelwerte (ng/ml) in den verschiedenen Altersgruppen
- Abbildung 16: Mittlere PSA-Werte (ng/ml) in den verschiedenen Tumorstadien
- Abbildung 17: Anzahl der negativen und positiven Absetzungsränder
- Abbildung 18: Zusammenschau der präoperativen PSA-Werte (ng/ml) mit den Absetzungsrändern
- Abbildung 19: Zusammenschau der Tumorstadien mit den Absetzungsrändern
- Abbildung 20: Gegenüberstellung des postoperativen Gradings mit den Absetzungsrändern
- Abbildung 21: Pathologische Kriterien der Operationspräparate und ihre Häufigkeit
- Abbildung 22: Ausschnitt aus einem kribriiformen Prostatakarzinom (HE x 450)
- Abbildung 23: Stanzzylinder mit glandulärem Prostatakarzinom Grad 2a, Gleason 3+3=6 (HE x 250)
- Abbildung 24: Glanduläres Prostatakarzinom mit Infiltration der Organkapsel (HE x 250)
- Abbildung 25: Organkapselüberschreitendes glanduläres Prostatakarzinom (HE x 110)
- Abbildung 26: Perineurale und periganglionäre Invasion (HE x 250)

- Abbildung 27: Perineurale Invasion im periprostatistischem Gewebe (HE x 450)
- Abbildung 28: Infiltration der Samenblase und des periprostatistischem Gewebes mit perineuraler und periganglionärer Invasion (HE x 250)
- Abbildung 29: Glanduläres und kribriiformes Prostatakarzinom mit perineuraler Invasion (HE x 450)
- Abbildung 30: Apexinfiltration mit Infiltration der glatten Muskulatur (HE x 450)
- Abbildung 31: Apexinfiltration mit Infiltration der quergestreiften Muskulatur (HE x 450)
- Abbildung 32: Tumordinfiltration der Samenblase (HE x 250)
- Abbildung 33: Apexinfiltration mit Infiltration der Urethra (HE x 250)
- Abbildung 34: Lymphknotenmetastase (Ausschnitt) eines kribriiformen Prostatakarzinoms
- Abbildung 35: Infiltration und Lymphangiosis carcinomatosa in Umgebung des Ductus deferens (HE x 250)
- Abbildung 36: Glanduläres und kribriiformes Prostatakarzinom mit markiertem positivem Schnitttrand (HE x 250)
- Abbildung 37: Negativer markierter Resektionsrand (HE x 250)
- Abbildung 38: Darstellung der CT Untersuchungsergebnisse
- Abbildung 39: Vergleich CT Untersuchungsergebnisse mit präoperativen PSA-Werten
- Abbildung 40: Anzahl der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate
- Abbildung 41: Vergleich der Altersverteilung der Patienten im Zeitraum 1993-1997 und 1998-2003
- Abbildung 42: Vergleich der pT-Stadien der Patienten im Zeitraum 1993-1997 und 1998-2003
- Abbildung 43: Vergleich der präoperativen Gradingergebnisse 1993-1997 (A) mit 1998-2003 (B)
- Abbildung 44: Vergleich der postoperativen Gradingergebnisse 1993-1997 (A) mit 1998-2003 (B)
- Abbildung 45: Vergleich der prä- und postoperativen Übereinstimmung der Gradingergebnisse 1993-1997(A) mit 1998-2003 (B)
- Abbildung 46: Vergleich der präoperativen PSA-Werte 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 47: Vergleich der PSA-Mittelwerte in den verschiedenen Altersgruppen 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 48: Vergleich der PSA-Mittelwerte in den verschiedenen Tumorstadien 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 49: Vergleich der positiven Absetzungsränder in den verschiedenen PSA-Bereichen 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 50: Vergleich der positiven Absetzungsränder in den verschiedenen Grading Gruppen 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 51: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien 1993-1997 mit 1998-2003
- Abbildung 52: Vergleich der Häufigkeit der positiven und negativen CT-Befunde
- Abbildung 53: Vergleich der Häufigkeit und Menge der EK Gaben 1993-1997 mit 1998-2003

11. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC, TNM Klassifikation maligner Tumoren)
- Tabelle 2: Amerikanische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach Whitmore (Whitmore, 1984)
- Tabelle 3: Grading des Prostatakarzinoms nach Mostofi (Mostofi 1980)
- Tabelle 4: Grading des Prostatakarzinoms nach Dhom (Dhom 1977)
- Tabelle 5: Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ (Müller et al. 1980)
- Tabelle 6: Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ (Müller et al. 1980), (Mod. nach Helpap et al 1985)
- Tabelle 7: Äquivalenzen zwischen den Gradingssystemen (Helpap 1993)
- Tabelle 8: Histologisches Grading der Tumorregression (Dohm 1981, Helpap et al 1985)
- Tabelle 9: Hormontherapie des Prostatakarzinoms: Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen (Droz et al 2002)
- Tabelle 10: Differenzierte Befunde in AAH und ASAP (Helpap, 1998)
- Tabelle 11: ASAP und Differentialdiagnosen (Helpap, 1999)
- Tabelle 12: Histologische Klassifikation von Prostatakarzinomen (Helpap 1982)
- Tabelle 13: Immunhistochemie der gesunden Prostata (nach Helpap 1989)
- Tabelle 14: Patientenverteilung auf pT-Stadien der TNM-Klassifikation
- Tabelle 15: Vergleich des Tumorstadiums mit dem Patientenalter
- Tabelle 16: Vergleich des präoperativen mit dem postoperativen Grading
- Tabelle 17: PSA-Werte (ng/ml) in den verschiedenen Tumorstadien
- Tabelle 18: Gegenüberstellung der präoperativen PSA-Werte in ng/ml mit den Absetzungsrändern
- Tabelle 19: Gegenüberstellung der Tumorstadien mit den Absetzungsrändern
- Tabelle 20: Gegenüberstellung der näher differenzierten Tumorstadien mit den Absetzungsrändern
- Tabelle 21: Gegenüberstellung des postoperativen Gratings mit den Absetzungsrändern
- Tabelle 22: Gegenüberstellung näher differenziertes postoperatives Grading mit den Absetzungsrändern
- Tabelle 23: Gegenüberstellung der PSA-Werte mit den pathologischen Befunden
- Tabelle 24: Gegenüberstellung der pT-Stadien mit den pathologischen Befunden
- Tabelle 25: Gegenüberstellung der näher differenzierten pT-Stadien mit den pathologischen Befunden
- Tabelle 26: Gegenüberstellung des Gratings mit den pathologischen Befunden

- Tabelle 27: Gegenüberstellung des näher differenzierten Gratings mit den pathologischen Befunden
- Tabelle 28: Vergleich des transrektalen Ultraschalls in der Diagnostik mit pathologischen Befunden
- Tabelle 29: Vergleich des Computertomogramms mit den präoperativen PSA-Werten
- Tabelle 30: Vergleich des Computertomogramms mit den pathologischen Befunden
- Tabelle 31: Hormontherapie
- Tabelle 32: Verteilung der pT-Stadien auf die Altersgruppen in der aktuellen Arbeit (B) im Vergleich zur Untersuchung im Zeitraum 1993-1997 (A)
- Tabelle 33: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den PSA Bereichen bis 20 ng/ml 1993-1997 mit 1998-2003
- Tabelle 34: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den verschiedenen Tumorstadien 1993-1997 mit 1998-2003
- Tabelle 35: Vergleich der Häufigkeit der pathologischen Kriterien in den verschiedenen Grading Gruppen 1993-1997 mit 1998-2003
- Tabelle 36: Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen Grade der postoperativen Streßinkontinenz 1993-1997 mit 1998-2003