

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara)



Aussagewert der ultraschallgezielten Prostatabiopsie
zur Diagnostik des Prostatakarzinoms:
6 fach- vs. 10 fach-Biopsie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Annegret Liebau
geboren am 22.04.1981 in Wolfen (Kr. Bitterfeld)

Gutachter:

Prof. Dr. med. H. Heynemann

PD Dr. med. F. Reiher, Haldensleben

Eröffnung: 15.07.2008

Verteidigung: 11.12.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014892

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014892>]

Kurzreferat

Das Prostatakarzinom (PCA) ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Die PSA-Wert-Bestimmung und/oder die digital-rektale Untersuchung ergeben die Indikation zur Prostatabiopsie. Mit Hilfe der ultraschallgezielten transrektalen Prostatabiopsie soll eine möglichst vollständige Detektion aller PCA-Träger erreicht werden. Zusätzlich soll sie eine exakte Aussage über die Tumorausbreitung in der Prostata und den Tumorgrad zulassen, um eine adäquate Therapieform auswählen zu können. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Gegenüberstellung der histologischen Ergebnisse von Biopsie und Prostatektomiepräparat von 202 Patienten, die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg sowohl einer sonographisch gezielten transrektalen Prostatabiopsie als auch einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden. 87 Patienten erhielten eine herkömmliche Sechsfachbiopsie der peripheren Prostatazone, 115 Patienten eine Zehnfachbiopsie (6 Biopsien der peripheren Zone + 4 Biopsien der Transitionalzone). Der Aussagewert der beiden Biopsiemodi wurde miteinander verglichen.

Bei 9,6% der Patienten mit Zehnfachbiopsie konnte der Tumornachweis ausschließlich in den zusätzlich gewonnenen Transitionalzonenbiopsien erbracht werden. Die Zehnfachbiopsie führte gegenüber der Sechsfachbiopsie zu einer signifikant häufigeren Übereinstimmung der Tumorgrade zwischen der Biopsie- und OP-Histologie bei Verwendung der Helpap-Klassifikation, nicht jedoch bei Zugrundelegung des Gleason-Schemas. Sowohl bei Verwendung des Tumorgradings nach Helpap als auch nach Gleason lag bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Undergrading des Tumors bei der Biopsie vor. Dieses trat umso häufiger auf, je besser differenziert der Tumorgrad des Biopsats angegeben wurde. Bezüglich der Aussage zur Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata (uni- vs. bilateral) bestand zwischen den Biopsiemodi kein signifikanter Unterschied. Bei 71% der Patienten mit biopsisch ausschließlich unilateralem PCA-Nachweis lag im Prostatektomiepräparat ein bilateral infiltrierendes Karzinom vor. Eine Übereinstimmung der histologisch gesicherten Tumorausbreitung in Biopsie und Prostatektomiepräparat konnte in 45,5% der Fälle festgestellt werden.

Liebau, Annegret: Aussagewert der ultraschallgezielten Prostatabiopsie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms: 6 fach- vs. 10 fach-Biopsie.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung und Zielstellung	1
2.	Material und Methode	8
3.	Ergebnisse	13
3.1	Altersverteilung und Patientenanamnese	13
3.2	Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie	13
3.3	Anzahl der Stanzbiopsiezyylinder und der Biopsiezyylinder mit histologischem Karzinomnachweis	18
3.4	Stellenwert der Herdbiopsien	20
3.5	Ausbreitung des Karzinoms in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata und die Prostataseitenlappen	20
3.6	Tumorgrad nach Gleason	23
3.6.1	Gleason-Muster	24
3.6.2	Gleason-Score	28
3.6.3	Gleason-Score: Prognostische Gruppen	29
3.6.4	Übereinstimmung der Tumorprognosegruppe nach dem Gleason-Score in den Histologien von Bioptat und Operationspräparat in Anhängigkeit vom Tumorgrad des Biopsiematerials	33
3.7	Tumorgrad nach Helpap	34
3.7.1	Tumorgrad nach Helpap in der Histologie der Biopsien	34
3.7.2	Tumorgrad nach Helpap in der Histologie des Prostatektomiepräparates	35
3.7.3	Vergleich der Tumorgrade nach Helpap zwischen den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat	37
4.	Diskussion	38
4.1	Stellenwert des Prostataspezifischen Antigens (PSA) und der digital-rektalen Untersuchung (DRU) im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung	38
4.2	Wertigkeit der transrektalen Sonographie der Prostata und der sonographisch gezielten Herdbiopsie	40

4.3	Aussagewert der transrektalen ultraschallgezielten Prostata- biopsie bei der Random-Biopsie	42
4.4	Ausbreitung des Karzinoms in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata	44
4.5	Abweichung des Tumorgrades zwischen Bioptat und Prostatektomiepräparat	52
4.5.1	Tumorgrad nach Gleason	52
4.5.2	Histologisch-zytologisches Grading nach Helpap	63
4.6	Helpap- vs. Gleason-Grading	64
4.7	6 vs. 10 Biopsien	64
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	70
7.	Thesen	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

- PCA : Prostatakarzinom
- PSA : Prostataspezifisches Antigen
- f-PSA : freies prostataspezifisches Antigen
- f-PSA% : Prozentualer Anteil des freien prostataspezifischen Antigens am gesamten prostataspezifischen Antigen im Serum
- PSAD : Dichte des prostataspezifisches Antigens, errechnet aus der Höhe des gesamten im Serum vorliegenden prostataspezifischen Antigens dividiert durch das sonographisch erfasste Prostatavolumen
- DRU : Digital-rektale Untersuchung
- TRUS : Transrektaler Ultraschall
- PZ : Periphere Zone der Prostata nach McNeal
- TZ : Transitionalzone der Prostata nach McNeal
- et al. : et alii (und Andere)
- random : zufällig, stichprobenartig

1. Einleitung und Zielstellung

In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 48650 Prostatakarzinome diagnostiziert. Somit ist die Prostata mit 22,3% die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,4% an dritter Stelle [39, 8]. Hierbei hängt die tumorbedingte Mortalitätsrate in hohem Maße vom Differenzierungs- und Ausbreitungsgrad des Karzinoms bei Diagnosestellung ab.

Das organbegrenzte, gut differenzierte Prostatakarzinom ist bei entsprechender Therapie unter kurativer Zielsetzung heilbar. Voraussetzung hierfür ist die möglichst frühzeitige Detektion, zum Beispiel bei dem noch asymptomatischen Karzinomträger. Wird die Diagnose erst bei Auftreten von Symptomen wie Knochen- schmerzen oder subvesikaler Obstruktion gestellt, ist das Karzinom in der Regel bereits organüberschreitend gewachsen und metastasiert, sodass nur noch eine palliative Therapie realistisch ist. Es ist somit unumstritten, dass der Prostatakarzinomfrüherkennung zur Detektion potentiell kurabler Tumoren eine eminent wichtige Bedeutung zukommt. Hierzu stehen die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens sowie die rektale Tastuntersuchung zur Verfügung.

Mit dem Prostataspezifischen Antigen (PSA), 1979 erstmals durch Wang et al.[88] publiziert, existiert ein wertvoller Serummarker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Die Serinprotease von 33kDa wird hauptsächlich von den Epithelzellen der Prostata Drüsen produziert. Das PSA gehört zur Gruppe der humanen Kallikreine mit proteolytischer Aktivität und dient nach der Sekretion in das prostatiche Gangsystem vor allem der Verflüssigung des männlichen Ejakulats[36]. Doch auch unter anderem in weiblichen paraurethralen Drüsen, Brustgewebe, Endometrium, Plazenta sowie in Nierenzellkarzinomen konnten geringe Mengen von PSA nachgewiesen werden [36]. Trotzdem gilt das Prostataspezifische Antigen in entsprechenden Konzentrationen als hoch organspezifisch. Ein limitierender Faktor des PSA besteht allerdings in seiner geringen Prostatakarzinom-Spezifität. So kann ebenso eine mechanische Irritation der Prostata wie zum Beispiel im Rahmen einer Zystoskopie oder einer digital-rektalen Untersuchung und auch eine akute oder chronisch entzündliche Veränderung der Prostata eine Erhöhung des Serum-PSA bedingen [36]. Ein weiterer Anstieg des Serum-PSA ist mit steigendem Patientenalter und der damit einhergehenden Volumenzunahme der Prostata zu verzeichnen (Tabelle 1, Seite 2) [36, 66].

Tabelle 1: Referenzwerte für Serum-PSA (Tandem-R, Hybritech) und Prostatavolumen in Abhängigkeit vom Patientenalter [66]

Patientenalter	Altersspezifischer PSA-Referenzwert	Altersspezifischer Referenzbereich für das Prostatavolumen
< 50 Jahre	< 2,5 ng/ml	13 ml – 51 ml
50 – 59 Jahre	< 3,5 ng/ml	15 ml – 60 ml
60 – 69 Jahre	< 4,5 ng/ml	17 ml – 70 ml
70 – 79 Jahre	< 6,5 ng/ml	20 ml – 82 ml

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms beträgt bei PSA-Werten < 4,0 ng/ml 4-15%, zwischen 4,0 und 10,0ng/ml 25% und > 10,0ng/ml 33-50% [29]. Die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Tumorstadiums liegt bei PSA-Werten unter 4,0ng/ml bei 90%, zwischen 4,0 und 10,0ng/ml bei 70% und über 10ng/ml bei 50% [29]. Um eine verminderte Prostatakarzinomdetektion bei Patienten ab dem 65.Lebensjahr trotz der hohen altersabhängigen Referenzwerte für das Serum-PSA und bei Patienten unter 50 Jahren die Anzahl unnötiger Prostatabiopsien bei niedrigem altersabhängigem PSA-Referenzwert möglichst zu reduzieren, wurde in der S3-Leitlinie „Früherkennung des Prostatakarzinoms“ ein Schwellenwert von 4,0 ng/ml Serum-PSA für alle männlichen Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom empfohlen. Ab einem PSA-Wert von 4,0 ng/ml sollte somit die Indikation zur Durchführung einer transrektalen Prostatabiopsie gestellt werden [29]. Der Bereich zwischen einem Serum-PSA-Wert von 4,0 und 10,0 ng/ml wird auch als sogenannte „diagnostische Grauzone“ bezeichnet, da hier trotz steigender Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms auch gutartige Veränderungen der Prostata für die PSA-Wert-Erhöhung ursächlich sein könnten. Somit besteht in diesem Bereich eine relative Indikation zur Biopsie. Eine Erhöhung des Serum-PSA auf 10,0 ng/ml oder höher gilt hingegen als hochgradig suspekt und muss möglichst zeitnah durch eine Prostatabiopsie abgeklärt werden [29]. Das prostataspezifische Antigen liegt im Serum in freier und in gebundener Form vor. Bindungen bestehen dabei vor allem an α 1-Antichymotrypsin (ACT-PSA), α 1-Antitrypsin und α 2-Makroglobulin. Der Anteil an gebundenem PSA entspricht 70-90% des Gesamt-PSA. Hingegen liegen 10-30% des Gesamt-PSA im Serum ungebunden vor, dieser Anteil wird als freies PSA (f-PSA) bezeichnet. Dem freien PSA wird eine Proteinaseaktivität abgesprochen [36]. Der prozentuale Anteil des f-PSA am Gesamt-Serum-PSA (f-PSA%) ist bei Patienten mit Prostatakarzinom

geringer als bei Patienten mit benignen Veränderungen der Prostata [36, 45, 68, 12]. Die Ursache hierfür ist noch nicht vollständig geklärt [45, 29]. Der Wert der Bestimmung des f-PSA%-Anteils zusätzlich zur Bestimmung des Gesamt-PSA liegt in der Reduzierung unnötiger Prostatabiopsien bei Gesamt-PSA-Werten im sogenannten „diagnostischen Graubereich“ zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml, wobei eine möglichst hohe Karzinomdetektionrate bei diesen Patienten erhalten bleiben soll [29]. Catalona et al. erzielten 1998 eine um 20% verminderte Biopsierate bei Anwendung eines f-PSA%-Schwellenwertes von 25% bei Patienten mit Gesamt-PSA-Werten zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml bei einer verbleibenden PCA-Detektionsrate von 95% [12]. Partin et al. empfahlen einen f-PSA%-Schwellenwert von 20%, bei dessen Verwendung sich die Anzahl an Prostatabiopsien um 29% bei Patienten mit Gesamt-PSA-Werten zwischen 4 und 10ng/ml verringern ließ (PCA-Detektionsrate 95%) [68].

Um die Indikation zur transrektalen Prostatabiopsie bei grenzwertig erhöhten Serum-PSA-Werten zu erhärten, ist eine wiederholte PSA-Bestimmung in regelmäßigen Abständen und die Errechnung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-velocity) zu empfehlen [29]. Zur korrekten Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sind mindestens drei Messungen des Serum-PSA unter identischen präanalytischen und analytischen Bedingungen innerhalb von zwei Jahren notwendig. Bei einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml pro Jahr oder höher ist trotz unauffälligem rektalen Tastbefund bei den Patienten in bis zu 62% ein Prostatakarzinom nachweisbar [29].

Die Bestimmung der PSA-Dichte (PSAD) als Quotient aus Serum-PSA-Wert und transrektal-sonographisch ermitteltem Prostatavolumen ermöglicht eine weitere Differenzierung zwischen malignen und benignen Veränderungen der Prostata [29]. Die PSA-Serum-Konzentration steigt mit zunehmendem Volumen der Prostata an [66]. Jedoch wird bei benignen Prostataveränderungen (BPH) pro Prostata-volumenanteil zehn Mal weniger PSA produziert, als bei malignen Veränderungen [81]. Eine PSAD $>0,15$ gilt als prostatakarzinomverdächtig und sollte durch eine Prostatabiopsie abgeklärt werden [29].

Im Rahmen der Krebsfrüherkennungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland wird die digital-rektale Untersuchung der Prostata ab einem Alter von 45 Jahren jährlich empfohlen und finanziert. Hierbei wird die Prostata transrektal-digital bezüglich ihrer Größe; Abgrenzbarkeit; Konsistenz; Größe, Form und Lage möglicher Indurationen sowie der Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut begutachtet [48]. Ein suspekter Tastbefund führt ebenso wie eine PSA-Wert-

Erhöhung auf über 4,0 ng/ml zur Indikation einer transrektal ultraschallgezielten Prostatabiopsie [29].

Nach McNeal [61, 79] wird die Prostata in 4 verschiedene anatomische Zonen eingeteilt. Die periphere Zone stellt mit ca. 75% den größten Anteil des Drüsengewebes dar. In direkter Umgebung der Urethra, vom Blasen Hals bis distal des Colliculus seminalis, befindet sich die so genannte präprostatiche Region. Sie bildet einen Volumenanteil von 5-10% der Gesamtdrüse und umfasst die peri-urethralen Drüsen sowie die Transitionalzone. Während 75-80% aller Prostatakarzinome ihren Ausgang von der peripheren Zone nehmen, gilt die Transitionalzone als klassischer Ursprungsort der benignen Prostatahyperplasie. Die nahezu drüsenfreie anteriore Zone sowie die zentrale Zone haben für die Erkrankungen der Prostata keine wesentliche Bedeutung [79].

Die transrektale, ultraschallgezielte Prostatabiopsie sollte eine möglichst vollständige Detektion aller vorhandenen Prostatakarzinome gewährleisten. Zusätzlich sollte sie eine möglichst exakte Bestimmung der Tumorausbreitung bezogen auf die zonale Anatomie der Prostata sowie des Tumordifferenzierungsgrades bei möglichst geringer Komplikationsrate zulassen, um im Anschluss eine stadiengerechte Therapieform auswählen zu können. Der Anteil an Prostatakarzinomen, der mithilfe einer Prostatabiopsie diagnostiziert werden konnte, wird als Detektionsrate bezeichnet.

Hodge et al. [49] etablierten 1989 erstmals die Durchführung einer randomisierten sechsfachen transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie. Hierbei wurden bei Vorliegen einer Indikation zur Biopsie jeweils drei Stanzzyylinder der rechten und linken peripheren Zone der Prostata gewonnen. Im Gegensatz zu früheren Biopsiestrategien wurden dabei nicht nur gezielte Probeentnahmen aus Arealen, die sich in der digital-rektalen Untersuchung (DRU) oder der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) als karzinomverdächtig darstellten entnommen, sondern jede Prostatabiopsie nach einem festen Schema durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde als randomisierte Prostatabiopsie oder auch Rando-biopsie bezeichnet.

Karzinomsuspekte Areale, digital-rektal palpiert oder sonographisch erfasst, konnten zusätzlich durch gezielte Herdbiopsien repräsentiert werden. Hodge et al. berichteten, mit Hilfe der randomisierten Sechsfachbiopsie im Gegensatz zur Durchführung strikt sonographisch gezielter Herdbiopsien eine Erhöhung der Karzinomdetektionsrate auf 94% erreicht zu haben [49]. In dem Bestreben, die Tumordetektionsrate weiter zu erhöhen, erweiterten unter anderem Morote et al. [63], Terris et al. [85] und Onder et al. [67] den Sechsfachbiopsiemodus um die

zusätzliche randomisierte Entnahme von Biopsiezyclindern aus der Transitionalzone. Auch hier war jeweils die zum randomisierten Biopsiemodus zusätzliche Gewinnung von Herdbiopsien möglich.

Die transrektale Prostatastanzbiopsie wird sonographisch gezielt durchgeführt. Dabei wird gleichzeitig eine Beurteilung des transrektalen Ultraschallbefundes der Prostata hinsichtlich ihres Volumens, ihrer Kapselstrukturen, der Echogenität des Parenchyms und des Füllungszustandes der Samenblasen ermöglicht.

Jeder gewonnene Stanzbiopsiezyclinder wird einzeln unter Dokumentation seiner Entnahmestelle einer histologischen Untersuchung zugeführt. Bei nachweisbarer Prostatakarzinominfiltration wird für jeden Biopsiezyclinder der vorliegende Tumorgrad bestimmt. Hierzu sind sowohl das Tumorgrading nach Gleason [40], als auch das Tumorgrading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ nach der Modifikation durch Helpap et al.[47] üblich.

Das histologische Grading nach Gleason orientiert sich an den verschiedenen Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms [40]. Eine zunehmende Entdifferenzierung des Tumors äußert sich in einem vermehrten Verlust der normalen histologischen Architektur der Prostata Drüsen. Anhand von Drüsenform, Drüsengröße, Drüsenabstand, Herdbegrenzung und Ausmaß der Stromainvasion werden dem vorliegenden Wachstumsmuster Werte von 1 bis 5 zugeordnet, wobei mit steigender Zahl eine zunehmende histologische Entdifferenzierung charakteristisch ist. Da bei einem Prostatakarzinom in der Regel mehrere verschiedene Wachstumsmuster vorliegen, wird beim Grading nach Gleason [40] der Tumorgrad durch die Summe der beiden am häufigsten vorherrschenden Muster festgelegt. Dabei steht das dominierende Wachstumsmuster an erster Stelle, gefolgt von dem zweithäufigsten. Die sich aus den Werten der beiden dominierenden Wachstumsmuster ergebende Summe wird als Gleason-Score bezeichnet [40].

Das histologisch bestimmte Gleason-Muster erlaubt die Abschätzung der Prognose des Prostatakarzinoms. Hierbei haben Karzinome mit einem histologisch gesicherten Gleason-Muster von $1+1=2$ bis $3+4=7a$ eine günstigere Prognose als Karzinome der Gleason-Muster $4+3=7b$ bis $5+5=10$ mit einer eher schlechten Prognose der Tumorerkrankung. Im Jahr 2005 wurde das Gleason-Grading auf Betreiben der „International Society of Urological Pathology (ISUP)“ modifiziert [46].

Grundlegende Änderungen basierten dabei vor allem auf einer Veränderung der histopathologischen Kriterien, welche die Gleason-Muster 3 und 4 charakterisieren. Die Modifikation des Grading-Systems führte zu einer erhöhten Reproduzierbarkeit

sowie einer steigenden Übereinstimmung zwischen Tumorgrad der Biopsiehistologie und der Histologie des Prostataktomiepräparates [46].

In der eigenen Untersuchung kam, entsprechend des Untersuchungszeitraums 1998 bis 2004, durchgehend das konventionelle Gleason-Grading zur Anwendung.

Das histologisch-zytologische Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom" setzt sich aus der Summe zweier Bewertungsziffern zusammen [47]. Die histologischen Strukturen des Karzinoms werden mit den Ziffern 0-3 bewertet. Weiterhin findet der Grad der Kernatypie mit den Bewertungsziffern 0-2 Berücksichtigung. Bei einer Summe der beiden Bewertungsziffern aus histologischen und zytologischen Veränderungen von 0-1 ergibt sich der Malignitätsgrad I, bei der Summe 2-3 der Malignitätsgrad II, sowie bei einer Summe von 4-5 der Malignitätsgrad III. Durch die Modifikation dieses Grading-Systems durch ein nukleoläres Subgrading nach Helpap et al. [47] konnte das System weiter differenziert werden. Im Rahmen des Subgradings finden Eigenschaften wie Größe und Lokalisation der Nukleolen innerhalb des Kerns, Kernformen, wie auch die Kern-Plasma-Relation Beachtung. Hieraus ergeben sich die Grade G Ia, G Ib, G IIa, G IIb, G IIIa und G IIIb..

Die Grading-Systeme nach Gleason und Helpap sind in Äquivalenz zu bringen. Daraus ergeben sich konform der S3-Leitlinie „PSA-Bestimmung und Prostatakarzinomdiagnostik“ [29] verschiedene prognostische Gruppen, die in Tabelle 2 (Seite 7) dargestellt werden.

Bei Vorliegen einer Prostatakarzinominfiltration im Prostatabiopsiematerial und bestehender Indikation zur radikalen Prostataktomie wird der histologische Tumorgrad in analoger Weise nach dem Grading nach Gleason [40] sowie nach Helpap et al. [47] am Operationspräparat bestimmt. Durch die Gegenüberstellung der am Biopat und am Prostataktomiepräparat bestimmten Tumorgrade wird eine Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit der durchgeführten Prostatastanzbiopsie hinsichtlich des Tumorgades ermöglicht. Der Nachweis eines gegenüber der Histologie des Biopsiematerials höheren Tumorgades in der Histologie des Operationspräparates wird hierbei als „Undergrading“ des Tumors zum Biopsiezeitpunkt, der Nachweis eines im Vergleich mit der Histologie des Biopats niedrigeren Tumorgades in der Histologie des Prostataktomiepräparates als „Overgrading“ des Tumors zum Biopsiezeitpunkt bezeichnet.

Seit Beginn der 1990er Jahre wird die transrektale Prostatabiopsie zur Detektion des Prostatakarzinoms im Fachgebiet Urologie routinemäßig durchgeführt. Dabei durchlief der Biopsiemodus aufgrund der Mitteilungen aus den internationalen

Schriften verschiedene Phasen. Angefangen mit digital gezielten Biopsien von in der rektalen Untersuchung als suspekt empfundenen Arealen ging man schon bald auf die durch Hodge et al. 1989 [49] erstmalig beschriebene „klassische Sechsfachbiopsie“ über. Seit 1992 etablierte sich die Sechsfachbiopsie als Standard in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara). Seit dem Jahr 2001 wurde in dem Bestreben zur Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich der Aussagekraft der Biopsiebefunde in zunehmendem Umfang eine Zehnfachbiopsie in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie Halle durchgeführt. Hierbei wurde die Sechsfachbiopsie um die Entnahme von je zwei Biopsiezylindern der transitionalen Zone der Prostata pro Seitenlappen erweitert. Inzwischen erfolgt seit 2005, den aktuellen Literaturmitteilungen entsprechend, primär eine 14-fach Biopsie, prinzipiell aus der peripheren Zone der Prostata. Nach wie vor wird in der Literatur über den optimalen Umfang (Anzahl der Biopsiezylinder) und Modus der Prostatabiopsie kontrovers diskutiert.

Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Prostatabiopsieergebnisse zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Hierbei werden die Sechsfach- und die Zehnfachbiopsie hinsichtlich ihrer Wertigkeit miteinander verglichen.

Tabelle 2: Äquivalenz der Gradingssysteme und prognostische Bedeutung der Tumorgade [29]

Gleason-Score [40]	Tumordifferenzierung, Prognose der Tumorerkrankung	Tumorgrad nach Helpap et al. [47]
2	Low-grade Tumor,	G Ia
3 - 4	hochdifferenziert, gute Prognose	G Ib
5 - 6	Intermediärer Grad, mäßig differenziert	G IIa
7	High-grade Tumor, mäßig bis gering differenziert	G IIb
8 - 10	High-grade Tumor, gering differenziert, schlechte Prognose	G IIIa – G IIIb

2. Material und Methode

Die Daten von 202 Prostatakarzinompatienten, deren begründende Prostatabiopsie in der Urologischen Poliklinik oder stationär in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara) durchgeführt wurde, und die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, wurden einer retrospektiven Auswertung unterzogen. Die in die Auswertung einbezogenen Prostatabiopsien erfolgten im Zeitraum von September 1997 bis Januar 2004, die zur Auswertung gekommenen radikalen Prostatektomien wurden im Zeitraum Juni 1998 bis März 2004 durchgeführt.

Um einen Vergleich der klinischen Wertigkeit der transrektalen, sonographisch gestützten Prostatastanzbiopsie in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Probenzylinder während der Biopsie ermöglichen zu können, wurden die Patienten in zwei Vergleichsgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Patienten mit Sechsfachstanzbiopsie.

Gruppe 2: Patienten mit Zehnfachbiopsie.

Zusätzlich wurden, unabhängig vom verwendeten Prostatabiopsiemodus, bei Patienten mit karzinomverdächtigen Befunden in der transrektalen Ultraschalluntersuchung und/oder bei der digital-rektalen Untersuchung primär ein bis zwei sonographisch gezielte Herdbiopsien entnommen. Da nach mehreren Jahren, in denen die sechsfache transrektale Prostatabiopsie weite Verbreitung fand, seit dem Jahr 2001 in zunehmendem Umfang Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg routinemäßig einer Zehnfachbiopsie unterzogen wurden, war die Anzahl an Patienten mit erhaltener Sechsfachbiopsie und anschließender radikaler Prostatektomie in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg auf 87 Männer begrenzt. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungsgruppen zu ermöglichen, wurde daraufhin die Anzahl der Patienten der Gruppe 2 auf 115 Patienten begrenzt.

Zur retrospektiven Auswertung kamen die Daten der Patienten, die im Zeitraum Juni 1998 bis März 2004 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara) wegen eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden. Zur Evaluierung dieser Patienten wurden sowohl die elektronische Patientendatenbank des

Universitätsrechenzentrums, als auch Dokumentationsunterlagen der urologischen Operationssäle der Klinik verwendet. Davon ausgehend, wurden diejenigen Patienten ausgewählt, deren Prostatabiopsie ebenfalls in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt worden war. Hierzu dienten sowohl Patientenakten aus ambulanten Vorstellungen in der Urologischen Poliklinik, als auch Krankenblätter über erfolgte stationäre Aufenthalte in der Urologischen Universitätsklinik Halle. Alle ausgewerteten Prostatabiopsien und radikalen Prostatektomien wurden in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung und Befundung sowohl aller ausgewerteter Prostatabiopsie- als auch Prostatektomiepräparate erfolgte durch die Mitarbeiter des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. St. Hauptmann). Somit wurde ein unmittelbarer Vergleich der histologischen Befunde von Biopsie- und Prostatektomiepräparaten ermöglicht.

Die Durchführung der Prostatabiopsien erfolgte durch in der Biopsie erfahrene Ärzte der Universitätsklinik für Urologie Halle. Indikation zur transrektalen Prostatabiopsie waren ein pathologisch erhöhter Serum-PSA-Wert und / oder das Vorliegen eines karzinomverdächtigen digital-rektalen Tastbefundes.

Im Vorfeld der Biopsie erfolgte bei jedem Patienten eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Diese wurde im Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Leiterin: Dr. rer. nat. K. Fischer) durchgeführt. Als Bestimmungsverfahren dienten das Enzymimmunoassay TANDEM-E, Hybritech und das Chemilumineszens-Immunoassay „Standard“, Immulite, DPC [36]. Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten eine Urinsedimentbestimmung zum Ausschluss eines eventuellen Harnwegsinfektes durchgeführt. Um das Risiko für postoperative Prostatitiden und Septikämien zu reduzieren, erhielt jeder Patient sowohl zwei Stunden vor dem Beginn der Prostatabiopsie, als auch zwölf Stunden nach der ersten Einnahme jeweils ein orales Antibiotikum (500mg Ciprofloxacin). Nach Lagerung des Patienten in Linksseitenlage erfolgte eine nochmalige digital-rectale Untersuchung zur Detektion malignomsuspekter Prostataareale, welche später im Rahmen einer zusätzlichen gezielten Herdbiopsie näher untersucht werden sollten. Vor Beginn der Prostatabiopsie wurde zunächst eine gründliche transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Zur Schmerzreduzierung erfolgte mit Beginn des TRUS die Instillation eines lokal wirksamen Schleimhutanästhetikums

(Instillagel®) in das Rektum. Die transrektale Ultraschalluntersuchung erfolgte mit einer hochfrequenten, biplanaren, transrektalen 7,5 MHz-Ultraschallsonde, die die Darstellung der Prostata sowohl im transversalen als auch im longitudinalen Schnitt ermöglichte. Um eine gute Ankopplung an die zu untersuchende Region zu gewährleisten, wurde die Endorektalsonde mit einem mit Kontaktgel gefüllten Kondom überzogen.

Zunächst wurde eine sonographisch gestützte Volumetrie der Prostata anhand der Volumenberechnungen eines Rotationsellipsoides vorgenommen [78]. Bei dieser Methode wurden in den beiden Schnittebenen die drei größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der Prostata aufgesucht. Nach der Formel „Prostatavolumen = Länge × Breite × Höhe × $\pi / 6$ “ [78] konnte dann das Organvolumen bestimmt werden. Es folgte daraufhin die Beurteilung des Ultraschallbildes der Prostata in Hinblick auf verdächtige Malignitätskriterien wie zum Beispiel echoarme Areale, Kapselinhomogenitäten oder Samenblasenasymmetrien. Am transrektalen Ultraschallkopf wurde eine Biopsienadelführung angebracht, die sowohl das sichere Einführen und die Führung der Biopsienadel im Rektum, als auch die gezielte Entnahme eines Biopsiezylinders mit Hilfe im Ultraschallbild eingeblendeter Führungslinien aus einem definierten Areal unter Sicht ermöglichte (Abb.1, Seite 11). In Abhängigkeit vom verwendeten Ultraschallgerät konnte eine parallele Wiedergabe sowohl des transversalen, als auch des longitudinalen Ultraschallschnittbildes auf einem Monitor ermöglicht werden, so dass eine möglichst präzise und sichere Führung der Biopsienadel hierdurch gewährleistet wurde. Die Biopsienadel hatte eine Länge von 200mm und einen Durchmesser von 18-gauge. Sie wurde in einen halbautomatischen Handgriff eingelegt (Abb.2, Seite 11). Mit Hilfe des Systems einer Sprungfeder, welche vor Einführen der Biopsienadel in den Enddarm gespannt, und mittels Knopfdruck nach Platzierung der Nadel und manuellem Durchstechen der Darmwand ausgelöst wurde, konnte die Entnahme der Biopsiezylinder weitgehend standardisiert und schmerzarm ermöglicht werden. Mit Hilfe der eine innere Nadel umgebenden Hülse barg die Biopsienadel einen im Durchschnitt 13mm langen Biopsiezylinder, welcher separat unter Dokumentation seiner Entnahmestelle aus dem entsprechenden Prostataareal formalinfixiert (4% Formalinlösung) der histologischen Untersuchung zugeführt wurde (Abb.3, Seite 11). Jeder der eingesandten Biopsiezylinder wurde separat durch erfahrene Ärzte des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg histopathologisch begutachtet.

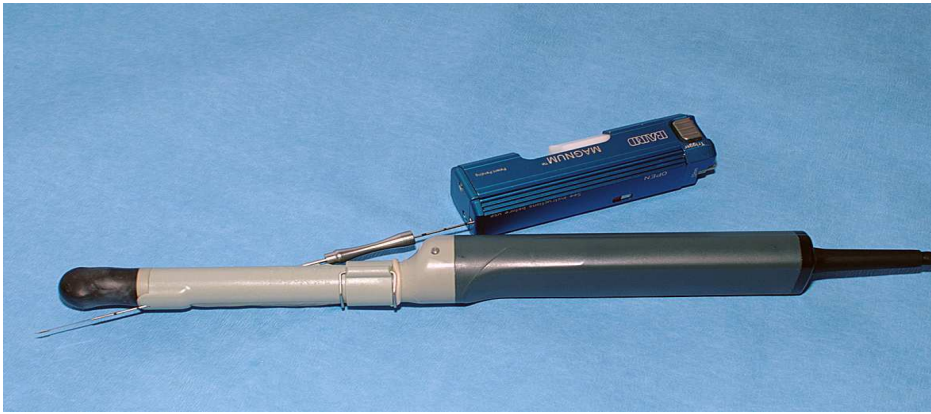


Abbildung 1: Transrektaler Ultraschallkopf mit Biopsienadelführung
(Fisser / Heynemann, Universitätsklinik und Poliklinik für
Urologie der Martin-Luther-Universität Halle, 2007)

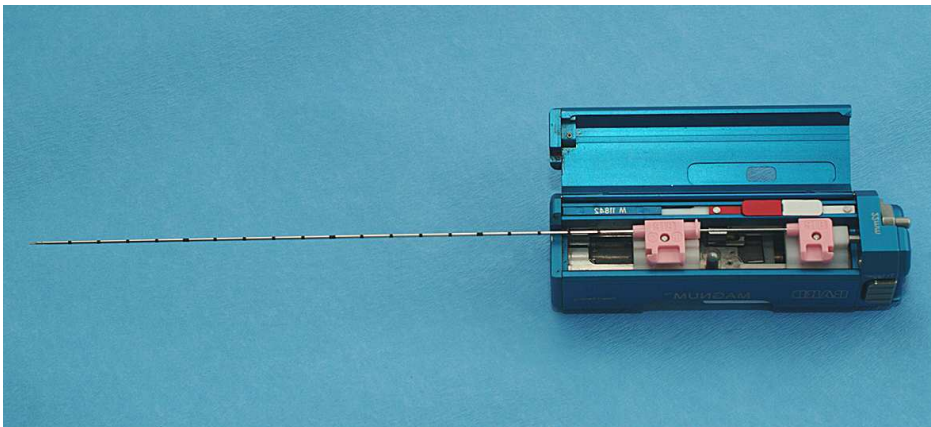


Abbildung 2: Biopsie-Punktionsgerät mit Biopsienadel und „Schuß“-Halbautomatik
(Fisser / Heynemann, Universitätsklinik und Poliklinik für
Urologie der Martin-Luther-Universität Halle, 2007)

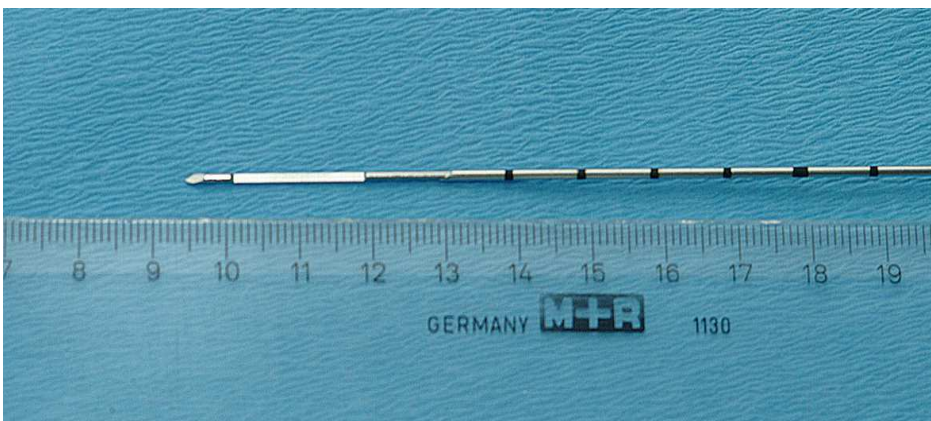


Abbildung 3: Prostatabiopsie-Punktionsnadel mit innerer Hohnadel und
äußerer Hülse (Fisser / Heynemann, Universitätsklinik und Poliklinik
für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle, 2007)

Bei Vorliegen einer malignen Histologie erfolgte eine Zuordnung des in diesem Biopsiezylinder vorliegenden Tumordifferenzierungsgrades. Dabei kam sowohl die Tumorklassifikation nach Gleason [40], als auch das histologisch-zytologische Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ entsprechend der Modifikation nach Helpap et al. [47] zur Anwendung. Um einen Vergleich der erhobenen Tumorgrade in Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat vornehmen zu können, wurde der Tumorgrad des am geringsten differenzierten Biopsiezylinders als die Biopsiehistologie dominierender Tumorgrad zur Auswertung gebracht. Dies erfolgte in Hinsicht auf die von Djavan et al. [23] und Thickman et al. [86] berichtete hohe Undergrading-Rate bei Vergleich des Tumorgrades nach Gleason des Biopsiematerials mit jenem des Prostatektomiepräparates.

Zwischen September 1997 und März 2003 wurden die Prostatabiopsien nach dem erstmalig durch Hodge et al. [49] 1989 beschriebenen randomisierten Sechsfachbiopsie-Modus durchgeführt. Hierbei wurde in jedem Seitenlappen der Prostata jeweils ein Zylinder der peripheren Zone [61] parasagittal basal, im mittleren Bereich und apikal gewonnen. Stellten sich bei der digital-rektalen Untersuchung und/oder in der transrektalen Sonographie malignomsuspekte Areale dar, so wurden aus diesen vor Beginn des randomisierten Biopsiemodus ein bis zwei gezielte Herdbiopsien zusätzlich entnommen. Von März 2002 bis Januar 2004 wurden Zehnfachbiopsien der Prostata durchgeführt. Hierbei wurden aus dem rechten und linken Lobus prostatae jeweils fünf Biopsiezylinder entnommen, wobei pro Seitenlappen drei der Proben analog der Sechsfachbiopsie aus der peripheren Zone stammten. Die zusätzlichen zwei Zylinder in jedem Seitenlappen der Prostata wurden möglichst lateral in der Transitionalzone [61] entnommen, wobei je eine Biopsie basisnah und apikal in der transitionalen Zone erfolgte. Auch bei diesen Patienten erfolgten bei digital-rektal und/oder sonographisch auffälligen Befunden ein bis zwei gezielte zusätzliche Herdbiopsien dieser verdächtigen Areale vor Beginn des Randombiopsiemodus. Bei allen Patienten wurde nach der diagnosestellenden transrektalen Prostatabiopsie und Prüfung der Operationsindikation eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung der Operationspräparate erfolgte durch das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und beinhaltete die Bestimmung des Tumorstadiums, der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata sowie des Tumordifferenzierungsgrades nach Gleason [40] und nach Helpap et al. [47]. Die Auswertung der histologischen Befunde der Prostatastanzbiopsie eines jeden

Patienten erfolgte in Gegenüberstellung mit den histologischen Befunden der radikalen Prostatektomiepräparate. Die Patientendaten wurden in eine SPSS 11.0-Datenbank eingegeben. Die Auswertung erfolgte mithilfe des SPSS 11.0. Angewandt wurden Tests zur Prüfung auf Normalverteilung, T-Tests, U-Tests, Chi-Quadrat-Tests, sowie Chi-Quadrat-Tests nach McNemar [55]. Als Signifikanzniveau galt $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und Patientenanamnese

Die Anzahl der Patienten in Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) betrug 87, die Anzahl der Patienten in der Gruppe 2 (Zehnfachbiopsie) betrug 115. Es wurden die Daten von 202 Patienten ausgewertet.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Prostatabiopsie betrug 63,4 Jahre, zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie 63,6 Jahre. Dabei war sowohl zum Biopsiezeitpunkt, als auch zum OP-Zeitpunkt der jüngste Patient 45 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre alt. Zwischen den Gruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) bestand hinsichtlich der Altersverteilung kein signifikanter Unterschied (Biopsie: $p=0,09$ / OP: $p=0,11$).

Auch der Anteil jener Patienten, der vor der Biopsie bereits eine oder mehrere Prostatabiopsien erhalten hatte, war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und lag insgesamt bei 33,7% (68/202), ($p=0,26$).

Bei 10 der 202 Patienten bestand hinsichtlich des Prostatakarzinoms eine positive Familienanamnese.

3.2 Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie

Die Indikation zur Durchführung der Prostatabiopsie wurde bei Vorliegen eines malignomverdächtigen Befundes bei der digital-rektalen Untersuchung und/oder bei einer Erhöhung des PSA-Wertes über den empfohlenen Schwellenwert von 4 ng/ml [29] im Patientenserum gestellt.

Der mittlere PSA-Wert, der bei jedem Patienten vor einer Prostatabiopsie im Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg bestimmt wurde, betrug bei den Patienten der Gruppe 1 (6-fach Biopsie) 10,21 ng/ml, bei den Patienten der Gruppe 2 (10-fach

Biopsie) 9,79 ng/ml. Die beiden erhobenen Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,71$). Im Forschungslabor wurde für jene Patienten, deren Serum-PSA-Wert im Bereich zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml lag, gleichzeitig der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA (f-PSA%) bestimmt. Der f-PSA%-Wert wurde in 119 Fällen ermittelt. Dieser lag im Mittel bei 11,43 %, wobei sich zwischen den Gruppen 1 und 2 (6-fach vs. 10-fach Biopsie) kein signifikanter Unterschied ergab ($p=0,31$).

Die ermittelten Serum-PSA-Werte der Patienten zum Zeitpunkt der Prostatabiopsie wurden drei verschiedenen Bereichen zugeordnet. Als Grenzwerte zwischen den Bereichen wurden die PSA-Werte 4,0 ng/ml und 10 ng/ml erhoben. Somit ergab sich eine Zuordnung der erhobenen PSA-Werte in den Normwertbereich unter dem empfohlenen PSA-Schwellenwert von 4,0 ng/ml [29], in den empirisch festgelegten „diagnostischen Graubereich“ zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml und in den Bereich deutlicher PSA-Wert-Erhöpfung über 10,0 ng/ml. Eine Aufstellung der erhobenen Serum-PSA-Werte in den Vergleichsgruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) sind in den Abbildungen 4 und 5 (Seite 15) ersichtlich.

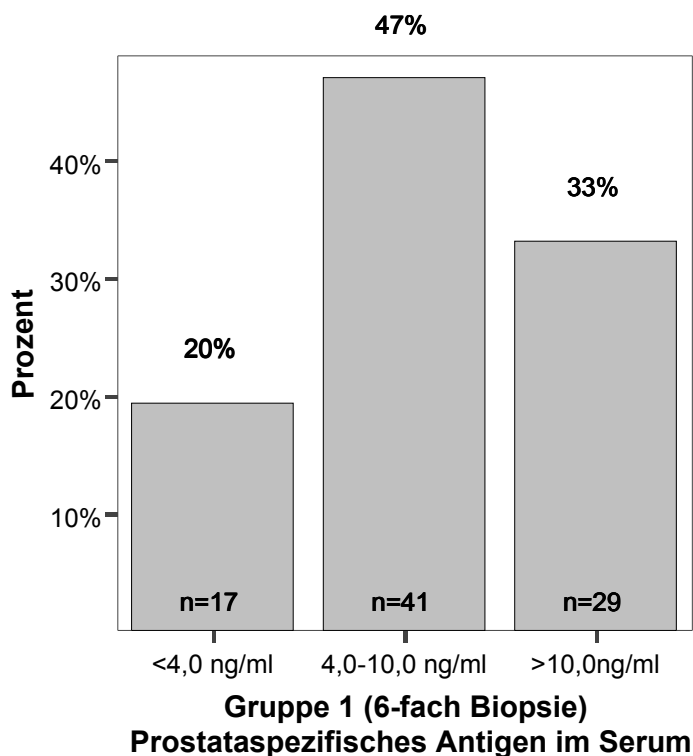


Abbildung 4: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) - vor der Biopsie erhobene Werte des Prostata-spezifischen Antigens im Patientenserum

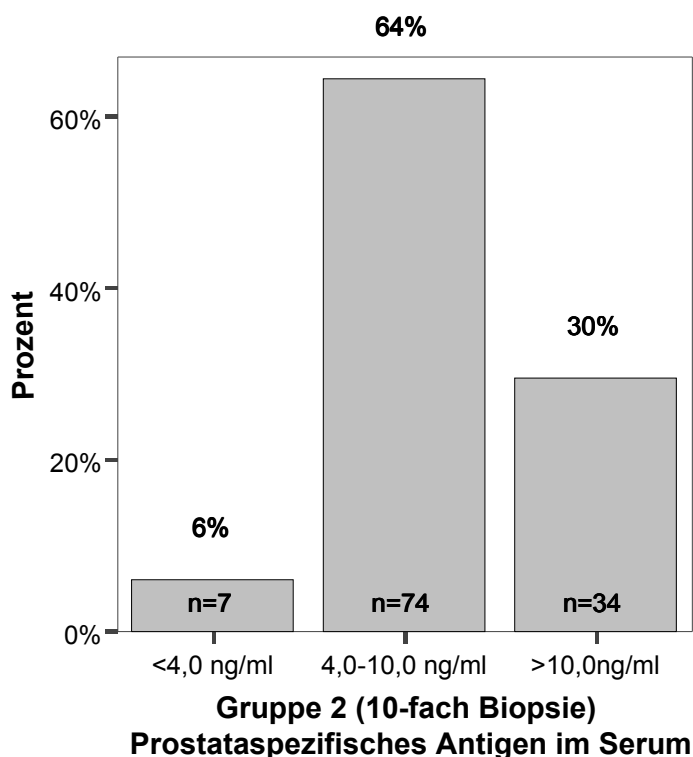


Abbildung 5: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) - vor der Biopsie erhobene Werte des Prostata-spezifischen Antigens im Patientenserum

Bei der digital-rektalen Untersuchung vor Beginn der Prostatabiopsie ließen sich bei 53% der Patienten (105/199) für ein Prostatakarzinom suspekta Areale tasten, während 94 Patienten (47%) einen unauffälligen Tastbefund aufwiesen. Bei dem Vergleich des Anteils an suspekten Tastbefunden in den Gruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,128$).

Im transrektalen Ultraschallbild zeigten sich bei insgesamt 48% (97/201) der Patienten für ein Prostatakarzinom verdächtige Befunde. Hierbei lag der Anteil an suspekten TRUS-Befunden in der Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) mit 57,5% signifikant über dem der Gruppe 2 (Zehnfachbiopsie) mit 40,9% ($p=0,015$). Bei 104 der 201 Patienten (52%) lagen keine Hinweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms im transrektalen Ultraschallbild vor.

Das mit Hilfe der transrektalen Sonographie bestimmte mittlere Prostata-volumen [78] betrug 39,16 ml, wobei zwischen den Gruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) kein signifikanter Unterschied des Mittelwertes bestand ($p=0,165$). Eine Zusammenstellung der Befunde aus der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) der Patienten ist in Tabelle 3 (Seite 16) aufgeführt.

In 36% aller Fälle zeigten sich sowohl in der digital-rektalen Untersuchung, als auch in der transrektalen Ultraschalluntersuchung malignomverdächtige Befunde. Bei 66% der Patienten fand sich in mindestens einer der beiden Untersuchungen ein suspekter Befund. Hingegen ergaben bei 68 der untersuchten Patienten (34%) die digital-rektale Untersuchung sowie die transrektale Ultraschalluntersuchung keinen pathologischen Befund - dennoch wurde in der anschließend durchgeführten Prostatabiopsie ein Prostatakarzinom nachgewiesen.

Tabelle 3: Befunde der digital-rektalen Untersuchung und der transrektalen Ultraschalluntersuchung

Patientenanzahl n	Digital-rektale Untersuchung (DRU)	Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)
68/199 (34%)	unauffällig	unauffällig
26/199 (13%)	unauffällig	suspekt
34/199 (17%)	suspekt	unauffällig
71/199 (36%)	suspekt	suspekt

Bei 94 Patienten lag ein unauffälliger Befund der digital-rektalen Untersuchung vor. Von diesen 94 Patienten lag bei 7 Männern (7%) der PSA-Serum-Wert unter 4,0 ng/ml und damit im Normbereich. 59 der 94 Patienten (63%) mit negativem Befund der digital-rektalen Untersuchung zeigten einen PSA-Wert im „diagnostischen Graubereich“ zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml, während der PSA-Wert bei 29 Patienten (31%) mit Werten über 10 ng/ml deutlich erhöht war. Die Serum-PSA-Werte der Patienten mit unauffälligem Befund in der digital-rektalen Untersuchung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Prostataspezifisches Antigen der 94 Patienten mit unauffälligem Befund bei der digital-rektalen Untersuchung (Gruppe 1 und 2)

PSA	Zahl der Patienten
< 4,0 ng/ml	7/94 = 7%
4,0 – 10,0 ng/ml	59/94 = 63%
> 10,0 ng/ml	29/94 = 31%

105 Patienten wiesen einen für ein Prostatakarziom verdächtigen Befund in der digital-rektalen Untersuchung auf. Von ihnen lag bei 17 Patienten (16%) der Serum-PSA-Wert unter dem Schwellenwert von 4,0 ng/ml [29]. Bei 88 (84%) der Patienten mit suspektem Befund der digital-rektalen Untersuchung lag eine Erhöhung des PSA-Wertes über diesem Schwellenwert vor.

Die bei den Patienten mit malignomverdächtigem Befund in der digital-rektalen Untersuchung erhobenen PSA-Werte werden in Tabelle 5 aufgezeigt.

Tabelle 5: Prostataspezifisches Antigen der 105 Patienten mit suspektem Befund bei der digital-rektalen Untersuchung (Gruppe 1 und 2)

PSA im Serum	Zahl der Patienten
< 4,0 ng/ml	17/105 = 13%
4,0-10,0 ng/ml	55/105 = 52%
> 10,0 ng/ml	33/105 = 31%

In 88 der insgesamt 199 Patientenfälle (44%) wurde die Indikation zur Prostatabiopsie bei unauffälligem Befund der digital-rektalen Untersuchung demnach auf Grund einer Erhöhung des PSA-Wertes über den Schwellenwert von 4,0 ng/ml gestellt. Bei 17 der 199 Patientenfälle (8,5%) lag der Serum-PSA-Wert im Normbereich bis 4,0 ng/ml, die Indikation zur Prostatabiopsie bei diesen Patienten stellte ein karzinomverdächtiger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung. 7 der 199 Patienten (3,5%) zeigten sowohl einen unauffälligen Befund bei der digital-rektalen Untersuchung, als auch einen PSA-Wert unter 4,0 ng/ml. Hiervon war ein Patient im Vorfeld der Biopsie einer TUR-P unterzogen worden, zwei Patienten waren bereits früher prostatabiopsiert worden, und 2 Patienten zeigten einen suspekten Befund in der transrektalen Ultraschalluntersuchung.

3.3 Anzahl der Stanzbiopsiezyylinder und der Biopsiezyylinder mit histologischem Karzinomnachweis

In Tabelle 6 ist die Anzahl der bei den Patienten entnommenen Prostatabiopsiezyylinder aufgeführt.

Tabelle 6: Anzahl der insgesamt entnommenen Biopsiezyylinder

(* = Herdbiopsien)

6 Zylinder	-	n= 47 Patienten	
1* + 6	-	n= 18 Patienten	Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie)
2* + 6	-	n= 22 Patienten	(6 Randombiopsiezyylinder)

10 Zylinder	-	n= 99 Patienten	
1* + 10	-	n= 11 Patienten	Gruppe 2 (Zehnfachbiopsie)
2* + 10	-	n= 5 Patienten	(10 Randombiopsiezyylinder)

Die Anzahl an entnommenen Randombiopsiezyindern (= die im jeweiligen randomisierten Biopsieschema enthaltenen Biopsiezyylinder ohne Berücksichtigung der Herdbiopsien), in denen bei der histologischen Untersuchung ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde, ist in den Abbildungen 6 und 7 (Seite 19) ersichtlich.

In jedem Fall wurde in mindestens einem der im Sechsfach- bzw. Zehnfach-Biopsieschema enthaltenen Random-Biopsiezyylinder in der histopathologischen Untersuchung ein Prostatakarzinom nachgewiesen.

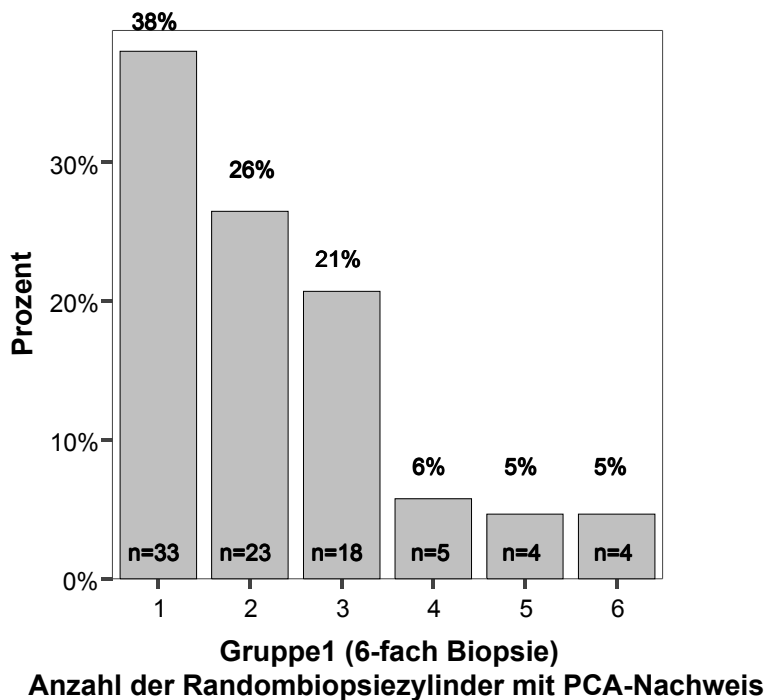


Abbildung 6: Anzahl der entnommenen Randbiopsiezylinder mit histologischem Prostatakarzinomnachweis bei erfolgter Sechsfachbiopsie

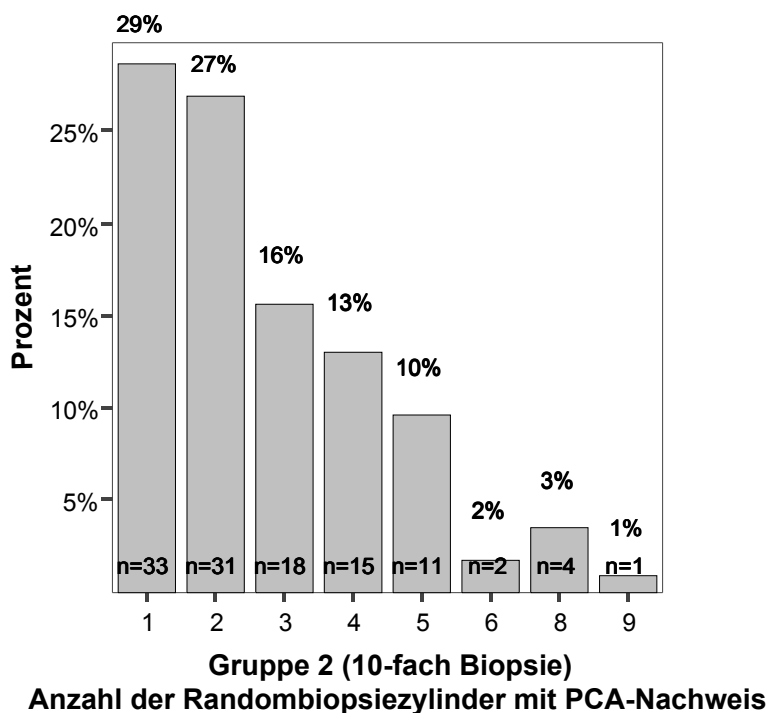


Abbildung 7: Anzahl der entnommenen Randbiopsiezylinder mit histologischem Prostatakarzinomnachweis bei erfolgter Zehnfachbiopsie

3.4 Stellenwert der Herdbiopsien

Eine Herdbiopsie, also die zum ursprünglichen Randombiopsiemodus zusätzliche Entnahme von ein bis zwei Zylindern aus Arealen, die bei der transrektalen Sonographie oder der digital-rektalen Untersuchung suspekt erschienen, wurde bei 40 der 87 Patienten der Gruppe 1 (46%) durchgeführt. In Gruppe 2 war die Herdbiopsierate (16 Herdbiopsien bei 115 Patienten) mit 14% hingegen signifikant geringer ($p=0,001$).

In Gruppe 1 wurde bei 22 Patienten (55% der Patienten mit Herdbiopsie) in mindestens einer der durchgeführten Herdbiopsien histologisch ein Prostatakarzinom nachgewiesen. In Gruppe 2 fand sich bei 5 Patienten (33% der Patienten mit Herdbiopsie) eine maligne Histologie in mindestens einer der Herdbiopsien. Der Anteil an Herdbiopsien mit Prostatakarzinomnachweis unterschied sich zwischen den Gruppen 1 und 2 nicht signifikant ($p=0,15$). In jedem zur Auswertung gebrachten Fall war bei nachgewiesenem Prostatakarzinom in einer Herdbiopsie in mindestens einem der im randomisierten Biopsieschema enthaltenen Biopsiezylinder ebenfalls ein Karzinom nachweisbar.

3.5 Ausbreitung des Karzinoms in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata und die Prostataseitenlappen

Alle Patienten der Gruppe 1 erhielten ausschließlich Biopsien der peripheren Zone der Prostata, während bei den Patienten der Gruppe 2 zusätzlich vier Biopsien aus der Transitionalzone gewonnen wurden.

Bei 64 der 115 Patienten der Gruppe 2 (56%) war das Prostatakarzinom sowohl in Biopsiezylindern der peripheren, als auch in Zylindern der transitionalen Zone der Prostata nachweisbar. Bei 35% der Patienten (40/115) der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) ließ sich das vorliegende PCA ausschließlich in Biopsien der peripheren Zone nachweisen. Bei 11 der 115 Patienten der Gruppe 2 (9,6% der Patienten der Gruppe 2, bzw. 5,4% aller 202 ausgewerteten Patienten) wurde das Prostatakarzinom ausschließlich in den im Vergleich mit einer Sechsfachbiopsie zusätzlich entnommenen Transitionalzonenbiopsien, nicht jedoch in den erfolgten Biopsien der peripheren Zone der Prostata, nachgewiesen.

In 36% aller Fälle (73/202 Patienten) wurde eine Prostatakarzinominfiltration ausschließlich in Biopsiezylindern des Lobus dexter prostatae nachgewiesen. In 33% (66/202 Patienten) wurde der Karzinomnachweis nur in Probeentnahmen der transitionalen oder der peripheren Zone des Lobus sinister prostatae erbracht. Bei 63

der 202 Patienten (31%) wurde das Prostatakarzinom in der Histologie des Punktionsmaterials beidseitig nachgewiesen.

In der histologischen Untersuchung der Prostatektomiepräparate ließ sich bei 51 Patienten (25%) ein sich ausschließlich unilateral ausbreitendes Prostatakarzinom nachweisen, während der Tumornachweis bei 151 Patienten (75%) bilateral erbracht wurde. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) wurde kein signifikanter Unterschied der Ausbreitung des Prostatakarzinoms auf die Prostataseitenlappen sowohl in der Biopsie- als auch in der Prostatektomiepräparat-Histologie nachgewiesen ($p=0,38$ bezüglich Biopsie, $p=0,75$ bezüglich Prostatektomie). 20% (40/202) aller Patienten wiesen sowohl in der Prostatabiopsie nur unilateral Biopsiezylinder mit Karzinomnachweis, als auch einen sich im Prostatektomiepräparat unilateral ausbreitenden Tumor auf.

Ein bilateraler Karzinomnachweis sowohl in der Histologie des Punktionsmaterials, als auch in der Histologie des Prostatektomiepräparates fand sich bei 26% (52/202) aller Patienten. Somit bestätigte sich die bereits in der Prostatabiopsie verifizierte Ausbreitung des Malignoms in Bezug auf die Prostataseitenlappen in 45,5% (92/202) der Fälle bei der histologischen Untersuchung des Operationspräparates. Einen in der Prostatabiopsie unilateralen Karzinomnachweis und in der Histologie des Prostatektomiepräparates einen bilateral ausgebreiteten Tumor zeigten 49% (99/202) aller Patienten. Bei 5% (11/202) der ausgewerteten Patientenfälle wurde das Karzinom bei der Prostatabiopsie in beiden Lobus prostatae nachgewiesen, im Prostatektomiepräparat konnte daraufhin das Prostatakarzinom jedoch nur unilateral nachgewiesen werden. Damit stimmte die bei der histologischen Untersuchung von Biopsat und Prostatektomiepräparat ermittelte Ausbreitung des Prostatakarzinoms in Bezug auf die Prostataseitenlappen (unilateral vs. bilateral) bei 110 der 202 Patienten (54,5%) nicht überein.

Die Häufigkeiten einer Abweichung bzw. Übereinstimmung der Ausbreitung des Prostatakarzinoms auf die Prostataseitenlappen (uni- vs. bilateral) in den Histologien von Biopsiematerial und radikalem Prostatektomiepräparat sind in Tabelle 7 (Seite 22) aufgelistet.

Tabelle 7: Häufigkeiten der Übereinstimmung bzw. Abweichung der Ausbreitung des Karzinoms auf die Prostataseitenlappen (uni- vs. bilateral) zwischen den histologischen Ergebnissen von Bioptat und Prostatektomiepräparat

	Übereinstimmung der Tumorausbreitung in Bioptat und OP-Präparat	Abweichung der Tumorausbreitung in Bioptat und OP-Präparat	n
Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	39 / 87 Patienten (45 %)	48 / 87 Patienten (55 %)	87 Patienten
Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	53 / 115 Patienten (46 %)	62 / 115 Patienten (54 %)	115 Patienten
Gesamt	92 / 202 Patienten (45,5 %)	110 / 202 Patienten (54,5 %)	202 Patienten

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Übereinstimmungsraten (χ^2 -Test) bezüglich der Prostatakarzinomverteilung auf die Lobus prostatae in Biopsie- und Prostatektomiepräparathistologie zwischen den Gruppen 1 (Sechsfachbiopsie) und 2 (Zehnfachbiopsie) ($p=0,86$).

An den Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) konnte eruiert werden, ob sich ein zusätzlicher diagnostischer Informationsgewinn hinsichtlich der Tumorausbreitung in der Prostata gegenüber einer ausschließlichen Sechsfachbiopsie ergab, der durch die zusätzliche Entnahme von vier Transitionalzonenbiopsien bei diesen Patienten bedingt wurde. Hätte man bei diesen Patienten nur eine Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata durchgeführt, wäre in 11 von 115 Fällen (10%) das vorliegende Prostatakarzinom nicht erkannt worden, da sich dieses ausschließlich in der Transitionalzone befand. Die durch diese Sechsfachbiopsie eruierte Ausbreitung des Karzinoms hinsichtlich der Lobus prostatae wurde in 40 Fällen (35%) in der Histologie des Operationspräparates bestätigt, in 64 Fällen (56%) konnte sie nicht bestätigt werden. Somit ergab sich unter Annahme einer durchgeführten Sechsfachbiopsie bei den Patienten der Gruppe 2 einschließlich der 11 Fälle, in denen das vorliegende Prostatakarzinom nicht erkannt wurde, eine im Prostatektomiepräparat vom Bioptat abweichende Ausbreitung des Karzinoms auf die Prostataseitenlappen bei 75 der 115 Patienten (65%), während bei 35% der Patienten die Karzinomausbreitung in beiden Histologien übereinstimmte. Unter Berücksichtigung auch der Transitionalzonen-Biopsien wurde hingegen die

Tumorausbreitung auf die Lobus prostatae bei 46% der Patienten der Gruppe 2 (53/115) in der Histologie des Prostataktomiepräparates bestätigt. Keine Übereinstimmung bezüglich der Karzinombreitung in der Histologie von Biopstat und Operationspräparat zeigten 62 Patienten (54%). Die Übereinstimmungshäufigkeiten bezüglich der Tumorausbreitung uni- vs. bilatreal in der Histologie von Biopstat und Operationspräparat sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Gruppe 2 (10-fach Biopsie)

Häufigkeiten einer Abweichung bzw. Übereinstimmung der Ausbreitung des PCA in den histologischen Ergebnissen von Biopstat und OP-Präparat. (a) Ergebnisse unter Annahme einer 6-fach Biopsie
(b) Ergebnisse bei Berücksichtigung aller 10 Biopsien

Vergleich der PCA-Ausbreitung in Biopstat und Operationspräparat	(a) 6-fach Randombiopsie der peripheren Zone	(b) 10-fach Randombiopsie (6 Biopsien der peripheren Zone, 4 Biopsien der transitionalen Zone)
Übereinstimmung	40/115 Patienten = 35%	53/115 Patienten = 46%
Abweichung	64/115 Patienten = 56%	62/115 Patienten = 54%
	11/115 Patienten = 10% (bei Durchführung einer 6-fach Biopsie ohne PCA-Nachweis)	

Im Vergleich der beiden Biopsiemodi (6-fach vs. 10-fach Biopsie) am identischen Patientengut (115 Patienten der Gruppe 2) zeigte sich trotz erkennbaren Trends zur Überlegenheit der Zehnfachbiopsie kein signifikanter Unterschied der Vorhersagegenauigkeit bezüglich der Tumorausbreitung auf die Prostataseitenlappen ($p=0,081$).

3.6 Tumorgrad nach Gleason

Die anhand des Materials der transrektalen Prostatabiopsie und am radikalen Prostataktomiepräparat histologisch ermittelten Tumorgrade nach dem Gleasonschema [40] eines jeden Patienten wurden gegenübergestellt, um die Wertigkeit der Befunde der Prostatabiopsie in Abhängigkeit des verwendeten Biopsieschemas (6- vs. 10-fach Biopsie) zu eruieren.

3.6.1 Gleason-Muster

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Diagnosehäufigkeit der einzelnen Tumorgade nach dem Gleason-Muster [40] bei den Patienten mit Sechsfach- bzw.

Zehnfachbiopsie in der Histologien des Biopsiematerials .

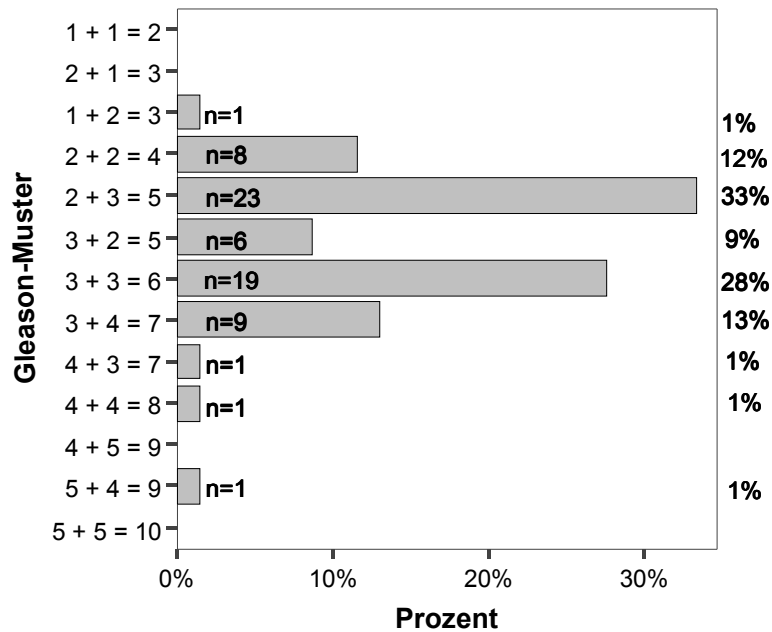


Abbildung 8: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) – Häufigkeiten der am Biopsiematerial histologisch bestimmten Gleason-Muster

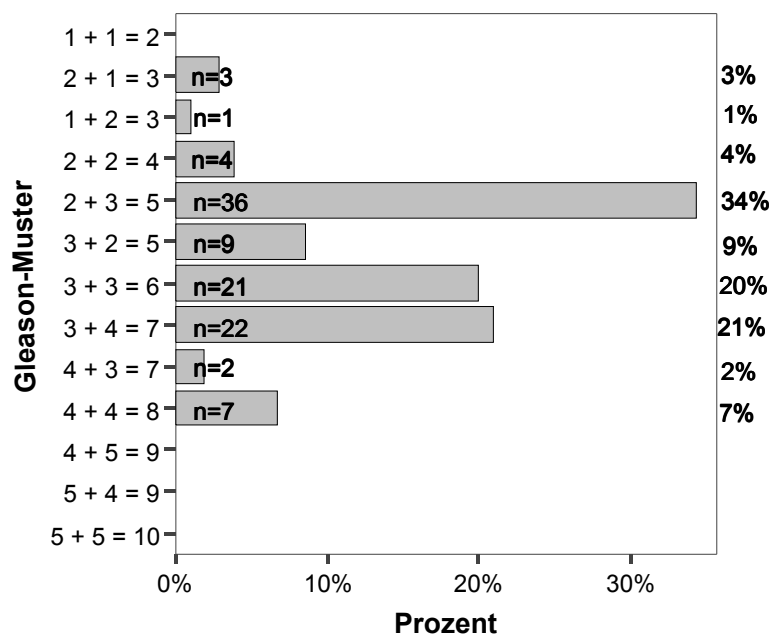


Abbildung 9: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) – Häufigkeiten der am Biopsiematerial histologisch bestimmten Gleason-Muster

Die an den Prostataktomiepräparaten histologisch bestimmten Tumorgrade nach dem Gleasonmuster der Patienten mit 6- bzw. 10-fach Biopsie sind in den Abbildungen 10 und 11 zusammengestellt.

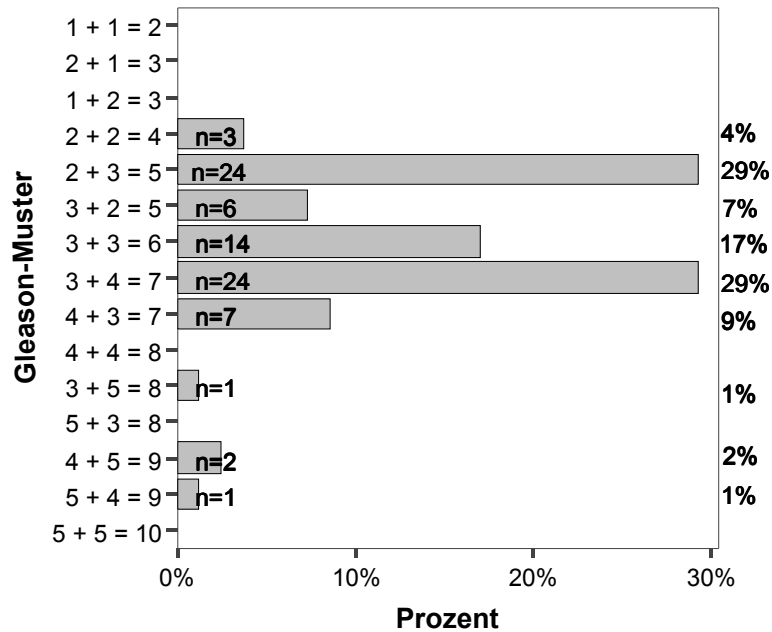


Abbildung 10: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) – Häufigkeiten der am Prostataktomiepräparat histologisch bestimmten Gleason-Muster

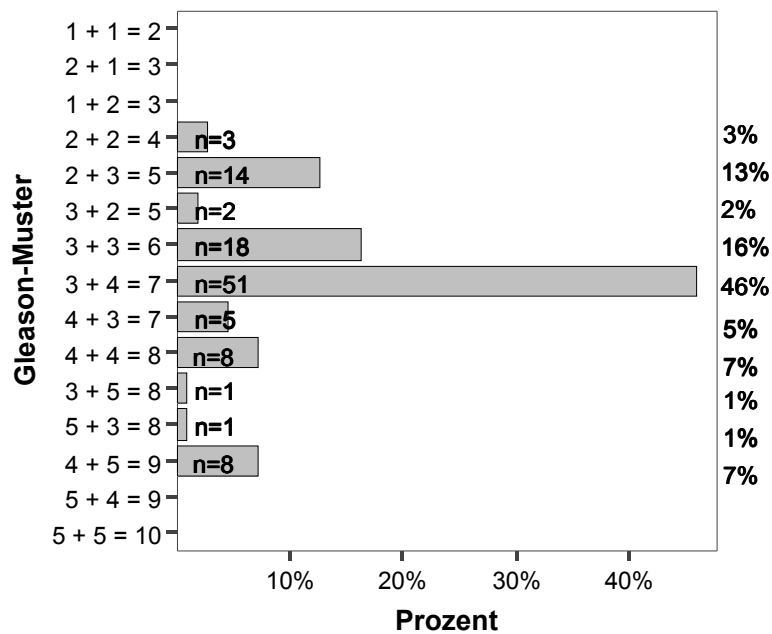


Abbildung 11: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) – Häufigkeiten der am Prostataktomiepräparat histologisch bestimmten Gleason-Muster

Bei der Gegenüberstellung der am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat eruierten Tumorgrade konnte eine Übereinstimmung des Gleason-Musters bei 37 von 168 Patienten (22%) festgestellt werden. Bei 131 der 168 Patienten (78%) lag keine Übereinstimmung des in der Histologie von Bioptat und Operationspräparat angegebenen Gleason-Musters vor. Die Übereinstimmungshäufigkeit des Gleason-Musters zwischen der Histologie des Biopsie- und Prostatektomiepräparates unterschied sich zwischen den Patienten mit Sechsfachbiopsie (Übereinstimmung des Gleason-Musters in 23%) und Zehnfachbiopsie (Übereinstimmung des Gleason-Musters in 22%) nicht signifikant ($p=0,86$).

Bei den 131 Patienten, die keine Übereinstimmung des Tumorgrades nach dem Gleason-Muster in der Histologie von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat aufwiesen, war der am Bioptat nachgewiesene Tumorgrad nach dem Gleason-Muster in 84% der Fälle (110/131 Patienten) besser differenziert, als der im Operationspräparat nachgewiesene Tumorgrad (Undergrading zum Biopsiezeitpunkt). Bei 16% der Patienten (21/131) mit abweichendem Gleason-Muster in den Histologien von Bioptat und Prostatektomiepräparat wurde im Operationspräparat ein niedrigerer Tumorgrad als im Biopsiematerial nachgewiesen (Overgrading zum Biopsiezeitpunkt). Die Häufigkeiten einer Abweichung bzw. Übereinstimmung des Tumorgrades nach dem Gleason-Muster zwischen den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat in den Gruppen 1 (Patienten mit 6-fach Biopsie) und 2 (Patienten mit 10-fach Biopsie) sind in den Tabellen 9 und 10 (Seite 27) aufgeführt.

Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeiten eines Undergradings (Tumorgrad nach dem Gleason-Muster des Bioptats niedriger als Tumorgrad des Prostatektomiepräparates) beziehungsweise eines Overgradings (Tumorgrad nach dem Gleason-Muster des Bioptats höher als Tumorgrad des Prostatektomiepräparates) zwischen den Patienten mit Sechsfachbiopsie und den Patienten mit Zehnfachbiopsie ($p=0,17$).

Tabelle 9: Häufigkeiten einer Übereinstimmung bzw. Abweichung des Gleason-Musters zwischen den histologischen Ergebnissen von Bioptat und Prostatektomiepräparat

	Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	Gesamt
Übereinstimmung des Gleason-Musters in Bioptat und OP-Präparat	15 / 66 Patienten (23 %)	22 / 102 Patienten (22 %)	37 / 168 Patienten (22 %)
Abweichung des Gleason-Musters in Bioptat und OP-Präparat	51 / 66 Patienten (77 %)	80 / 102 Patienten (78 %)	131 / 168 Patienten (78 %)
n	66 Patienten	102 Patienten	168 Patienten

Tabelle 10: Häufigkeiten eines Under- bzw. Overgradings des Gleason-Musters zum Biopsiezeitpunkt

	Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	Gesamt
Overgrading (Gleason-Muster Bioptat > Gleason-Muster OP-Präparat)	11 / 66 Patienten (17 %)	10 / 102 Patienten (10 %)	21 / 168 Patienten (12,5 %)
Undergrading (Gleason-Muster Bioptat < Gleason-Muster OP-Präparat)	40 / 66 Patienten (61 %)	70 / 102 Patienten (69 %)	110 / 168 Patienten (65,5 %)
n- Gesamtzahl der Patienten mit abweichendem Gleason-Muster zwischen Bioptat und OP-Präparat	51 / 66 Patienten (77 %)	80 / 102 Patienten (78 %)	131 / 168 Patienten (78 %)

3.6.2 Gleason-Score

Die in Tabelle 11 ersichtlichen Übereinstimmungsraten des Tumorgrades in der Histologie von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat eines jeden untersuchten Patienten ergaben sich bei dem Vergleich des histologisch bestimmten Gleason-Scores.

Tabelle 11: Vergleich des histologisch bestimmten Gleason-Score von Prostatabiopsiematerial und Prostatektomiepräparat

	Übereinstimmung des Gleason-Score in der Histologie von Bioptat und Operationspräparat	Gleason-Score des Bioptats < Gleason-Score des Operations- präparats (Undergrading)	Gleason-Score des Bioptats > Gleason-Score des Operations- präparats (Overgrading)	Patientenanzahl gesamt
Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	23/66 (= 34,8%)	36/66 (= 54,5%)	7/66 (= 10,6%)	66
Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	28/102 (= 27,5%)	65/102 (= 63,7%)	9/102 (= 8,8%)	102
Patienten- anzahl gesamt	51/168 (= 30,4%)	101/168 (= 60,1%)	16/168 (= 9,5%)	168

Zwischen den Patienten mit Sechsfach- vs. Zehnfachbiopsie bestand kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit einer Übereinstimmung des Gleason-Scores beziehungsweise eines Under- oder Overgradings des Karzinoms zum Biopsiezeitpunkt beim Vergleich der histologischen Ergebnisse von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat ($p=0,49$).

Bei den Patienten der Gruppe 1 (6-fach Biopsie) wurde in 34,8% der Fälle eine Übereinstimmung des Gleason-Score in der histologischen Untersuchung von Biopsiematerial und Operationspräparat erreicht. Bei den Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) bestand eine Übereinstimmung des Gleason-Score in 27,5%. Die

erreichten Übereinstimmungsraten unterschieden sich zwischen den Gruppen 1 und 2 nicht signifikant voneinander ($p=0,31$).

3.6.3 Gleason-Score: Prognostische Gruppen

Anhand des am Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat ermittelten Gleason-Score erfolgte die Zuordnung der Tumoren in prognostische Gruppen. Hierbei bildeten gemäß der Empfehlungen der S3-Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ [29] Tumoren mit histologisch bestimmtem Gleason-Score 2-4 (low-grade Tumor, hoch differenziert), Gleason-Score 5-6 (intermediärer Grad, mäßig differenziert), Gleason-Score 7 (high-grade Tumor, mäßig bis gering differenziert) bzw. Gleason-Score 8-10 (high-grade Tumor, gering differenziert) jeweils eine Prognosegruppe. Die Verteilung der Tumoren auf die prognostischen Gruppen ist in den Abbildungen 12 bis 15 (Seite 30-31) dargestellt. Die Abbildungen 12 und 13 (Seite 30) berücksichtigen dabei die histologischen Ergebnisse der Prostatastanziopsien, die Abbildungen 14 und 15 (Seite 31) die Ergebnisse der Prostatektomiepräparate.

Die Häufigkeitsverteilung auf die Tumorprognosegruppen anhand des am Biopsiematerial bestimmten Gleason-Score unterschied sich zwischen den Patienten der Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) und 2 (Zehnfachbiopsie) nicht signifikant ($p=0,24$).

Die Häufigkeitsverteilung auf die Prognosegruppen anhand des am Prostatektomiepräparat bestimmten Gleason-Score unterschied sich zwischen den Patienten der Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) und 2 (Zehnfachbiopsie) signifikant ($p=0,003$) voneinander.

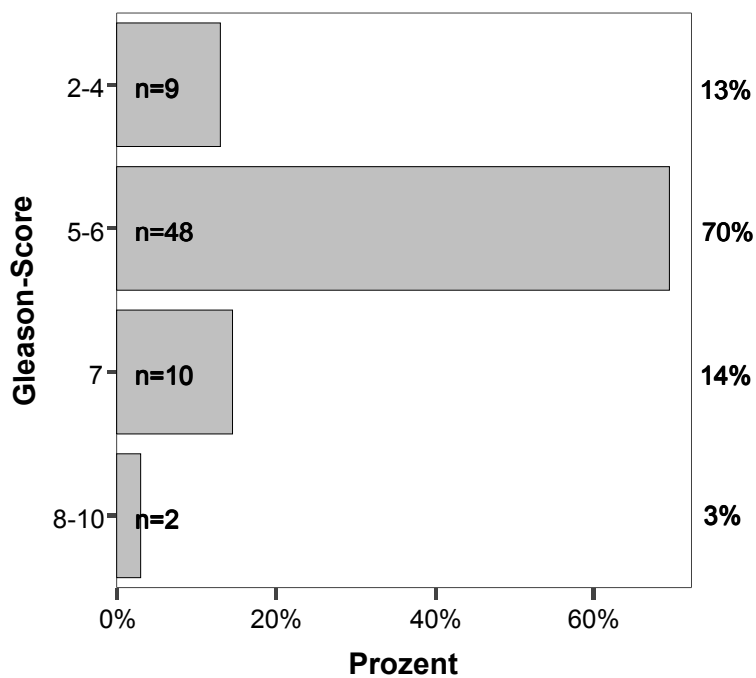


Abbildung 12: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) - Prognostische Tumorgruppen anhand des am Biopsiematerial histologisch bestimmten Gleason-Score

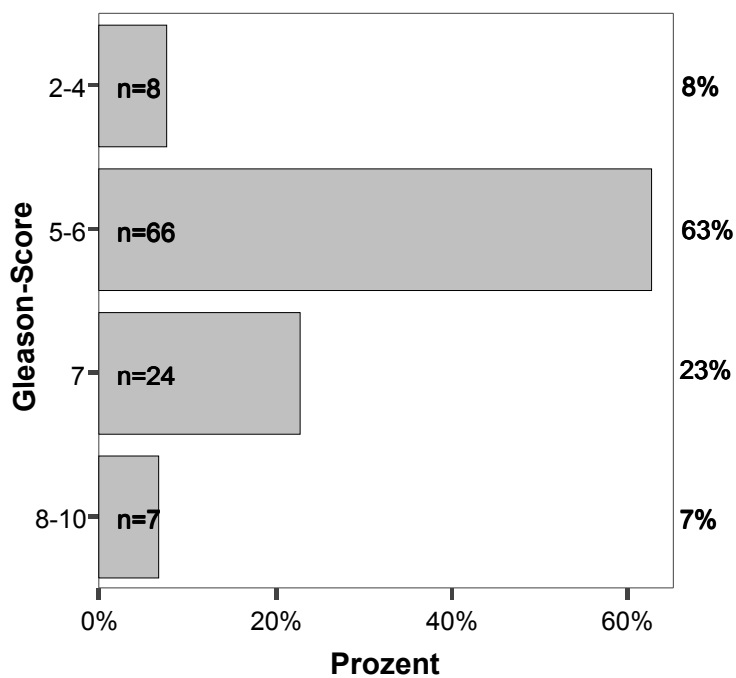


Abbildung 13: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) - Prognostische Tumorgruppen anhand des am Biopsiematerial histologisch bestimmten Gleason-Score

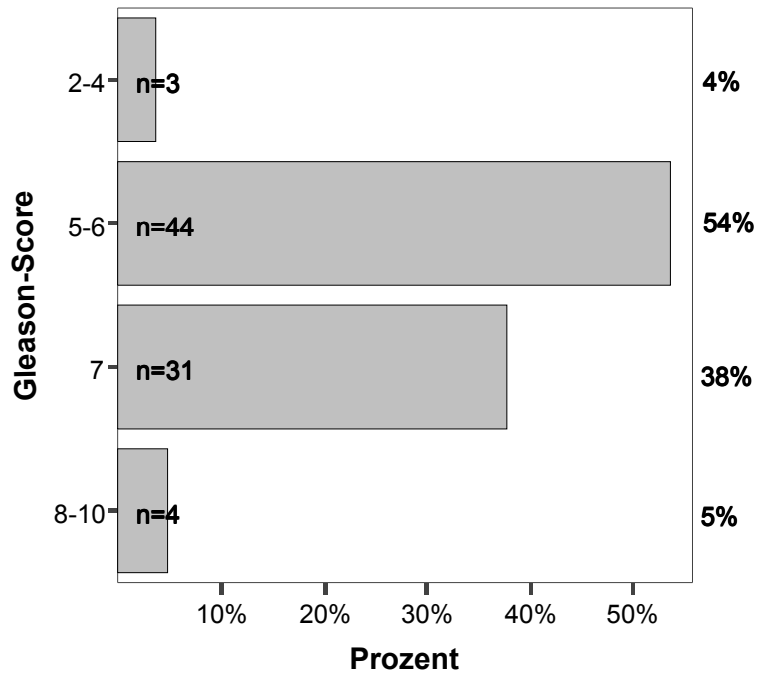


Abbildung 14: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) - Prognostische Tumorgruppen anhand des am Prostatektomiepräparat histologisch bestimmten Gleason-Score

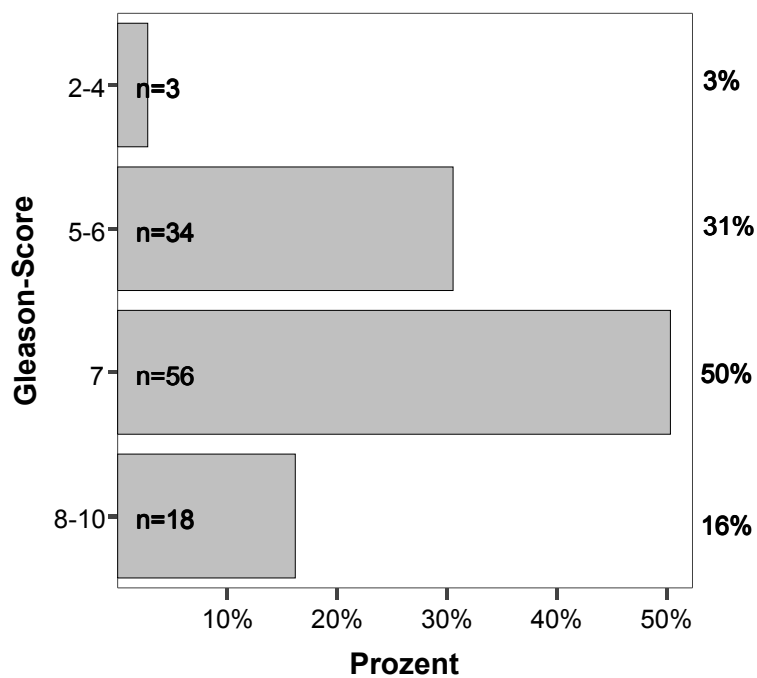


Abbildung 15: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) - Prognostische Tumorgruppen anhand des am Prostatektomiepräparat histologisch bestimmten Gleason-Score

In Tabelle 12 wurden die am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat der Patienten erhobenen Tumorprognosegruppen anhand des histologisch bestimmten Gleason-Score (prognostische Gleason-Score-Gruppen) miteinander verglichen. War die in der Biopsiehistologie angegebene Tumorprognosegruppe besser differenziert als die am Prostatektomiepräparat histologisch bestimmte Prognosegruppe, so wurde dies als „Undergrading“ des Tumors zum Biopsiezeitpunkt bezeichnet. War die prognostische Gleason-Score-Gruppe des Biopats geringer differenziert als die Gleason-Score-Gruppe des radikalen Prostatektomiepräparates, so wurde dieses als „Overgrading“ des Tumors zum Biopsiezeitpunkt bezeichnet.

Tabelle 12: Vergleich der am Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat histologisch bestimmten Tumorprognosegruppen nach dem Gleason-Score (2-4, 5-6, 7, 8-10)

	Übereinstimmung der Prognosegruppe in der Histologie von Biopmat und Operationspräparat	Prognosegruppe des Biopats < Prognosegruppe des Operations- Präparats (Undergrading)	Prognosegruppe des Biopats > Prognosegruppe des Operations- Präparats (Overgrading)	Patienten- anzahl gesamt
Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	32 / 66 (= 48,5 %)	30 / 66 (= 45,5 %)	4 / 66 (= 6 %)	66
Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	39 / 102 (= 38,3 %)	55 / 102 (= 53,9 %)	8 / 102 (= 7,8 %)	102
Patientenzahl gesamt	71 / 168 (= 42,3 %)	85 / 168 (= 50,6 %)	12 / 168 (= 7,1 %)	168

Bei den Patienten mit Sechsfachbiopsie (Gruppe1) lag in 48,5% eine Übereinstimmung der Tumorprognosegruppe anhand des Gleason-Score in den Histologien von Biopsiematerial und Operationspräparat vor. Bei den Patienten der Gruppe 2 (mit Zehnfachbiopsie) wurde eine Übereinstimmung in 38,5% der Fälle erreicht. Bei einem p-Wert von 0,19 lag kein signifikanter Unterschied der

Übereinstimmungsrate bezüglich der Tumorprognosegruppe nach dem Gleason-Score in Bioptat und Operationspräparat zwischen den beiden Gruppen vor. Die Erweiterung der sechsfachen transrektalen Prostatabiopsie um vier Biopsien der Transitionalzone der Prostata erhöhte die Genauigkeit der vorhergesagten Tumorprognosegruppe nach dem Gleason-Score nicht.

3.6.4 Übereinstimmung der Tumorprognosegruppe nach dem Gleason-Score in den Histologien von Bioptat und Operationspräparat in Abhängigkeit vom Tumorgrad des Biopsiematerials

Bei allen Patienten mit am Biopsiematerial histologisch bestimmter prognostischer Gleason-Score-Gruppe 2-4 lag in der Histologie des Prostatektomiepräparates eine geringer differenzierte Tumorprognosegruppe bei einem Gleason-Score über 4, und somit ein Undergrading des Tumors zum Biopsiezeitpunkt, vor. Mit zunehmend höherem Gleason-Score in der Histologie des Bioptats, und somit mit zunehmender Entdifferenzierung des Karzinoms zeigte sich eine Zunahme der Übereinstimmungsrate mit der in der Histologie des Operationspräparates bestimmten prognostischen Gleason-Score-Gruppe. Bei den Patienten mit Gleason-Score 8-10 in der Histologie des Biopsiematerials wurde in der Histologie des Operationspräparates in 78% ebenfalls ein Gleason-Score 8-10, und somit ein high-grade Tumor nachgewiesen. Die Übereinstimmungsraten der Tumorprognosegruppen nach dem Gleason-Score (2-4, 5-6, 7, 8-10) [29] zwischen den histologischen Untersuchungen an Biopsiematerial und Operationspräparat sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Tabelle 13: Übereinstimmung der Prognosegruppe anhand des Gleason-Score (2-4, 5-6, 7, 8-10) zwischen den Histologien von Bioptat und Operationspräparat in Abhängigkeit vom Tumorgrad des Biopsiematerials

Prognosegruppe des Biopsiematerials (Gleason-Score)	Übereinstimmung der Prognosegruppe in Histologie von Bioptat und Operationspräparat
2-4	0/17 Patienten = 0%
5-6	48/110 Patienten = 44%
7	16/32 Patienten = 50%
8-10	7/9 Patienten = 78%

Bei der Zuordnung der Gleason-Scores 2-6 in eine Tumorgruppe mit eher guter Prognose und der Gleason-Scores 7-10 in eine Gruppe mit einer ungünstigen Prognose der Tumorerkrankung konnten die in Tabelle 14 erfassten Übereinstimmungsdaten zwischen dem in der Histologie des Biopsiematerials und der Histologie des Operationspräparates angegebenen Tumorgrad erhoben werden.

Tabelle 14: Übereinstimmung der Prognosegruppe anhand des Gleason-Score (2-6, 7-10) zwischen den Histologien von Biopsie und Operationspräparat in Abhängigkeit vom Tumorgrad des Biopsiematerials

Prognosegruppe des Biopsiematerials (Gleason-Score)	Übereinstimmung der Prognosegruppe in Histologie von Biopsie und Operationspräparat
2-6	61/127 Patienten = 48%
7-10	34/41 Patienten = 83%

Bei den Patienten der Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) zeigte sich in 43 von 66 Fällen (65%) eine Übereinstimmung der Prognosegruppe (Gleason-Score 2-6 vs. Gleason-Score 7-10) in den Histologien von Biopsiematerial und Operationspräparat. Bei den Patienten der Gruppe 2 (Zehnfachbiopsie) lag eine Übereinstimmung bei 52 von 102 Fällen (51%) vor. Die Übereinstimmungsdaten unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander ($p=0,07$).

3.7 Tumorgrad nach Helpap

3.7.1 Tumorgrad nach Helpap in der Histologie der Biopsien

In den Abbildungen 16 und 17 (Seite 35) wird die Häufigkeitsverteilung der am Punktionsmaterial bestimmten Tumorgrade nach Helpap [47] dargestellt. Hierbei werden in Abbildung 16 die Patienten der Gruppe 1 (Sechsfachbiopsie) und in Abbildung 17 die Patienten der Gruppe 2 (Zehnfachbiopsie) betrachtet.

Es bestand kein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilung auf die Tumorgrade nach Helpap [47] zwischen den Patienten mit Sechsfach-Biopsie und den Patienten mit Zehnfachbiopsie ($p=0,067$).

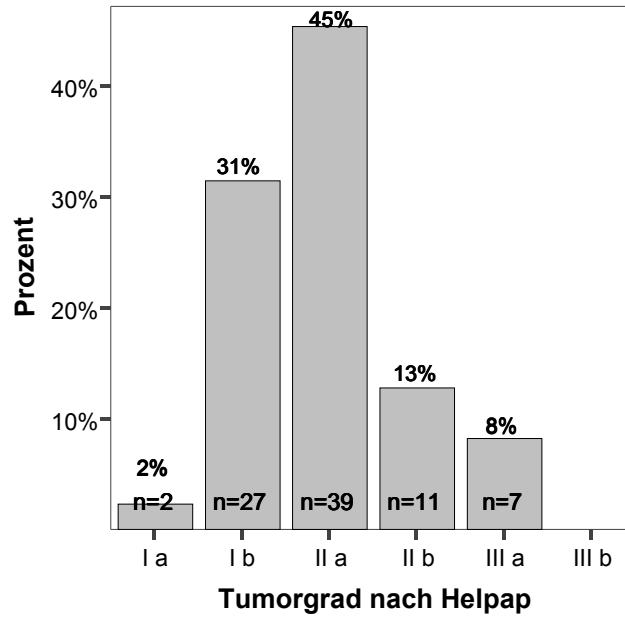


Abbildung 16: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) - Häufigkeit des Vorliegens der Tumorstadien nach Helpap in der Histologie des Biopsats

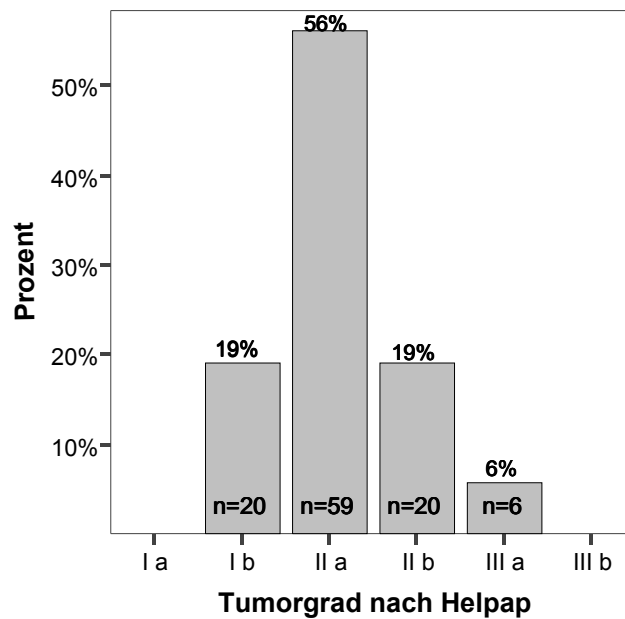


Abbildung 17: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) - Häufigkeit des Vorliegens der Tumorstadien nach Helpap in der Histologie des Biopsats

3.7.2 Tumorstadium nach Helpap in der Histologie des Prostatektomiepräparates

Die Häufigkeiten des Vorliegens der einzelnen Tumorstadien nach Helpap [47] in den histologisch untersuchten Präparaten nach erfolgter radikaler Prostatektomie werden in Abbildung 18 und 19 (Seite 36) dargestellt.

Es konnte kein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorgade nach Helpap zwischen den Patienten der Gruppen 1 (6-fach Biopsie) und 2 (10-fach Biopsie) festgestellt werden ($p=0,49$).

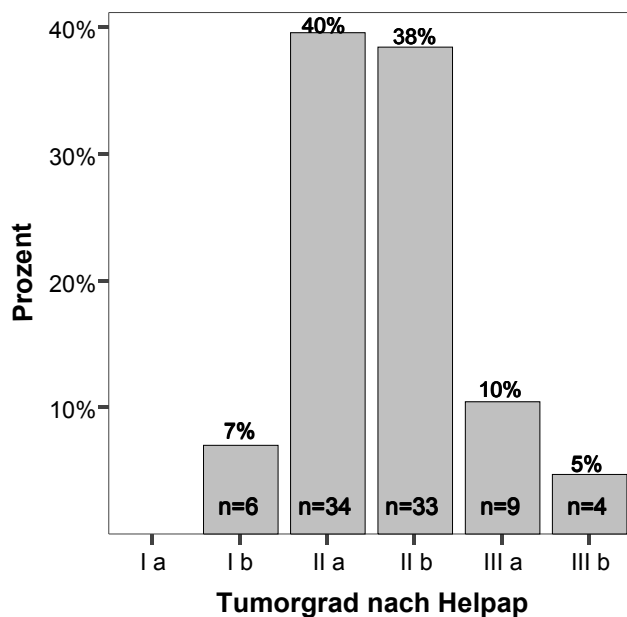


Abbildung 18: Gruppe 1 (6-fach Biopsie) - Häufigkeit des Vorliegens der Tumorgade nach Helpap in der Histologie des Prostatektomiepräparates

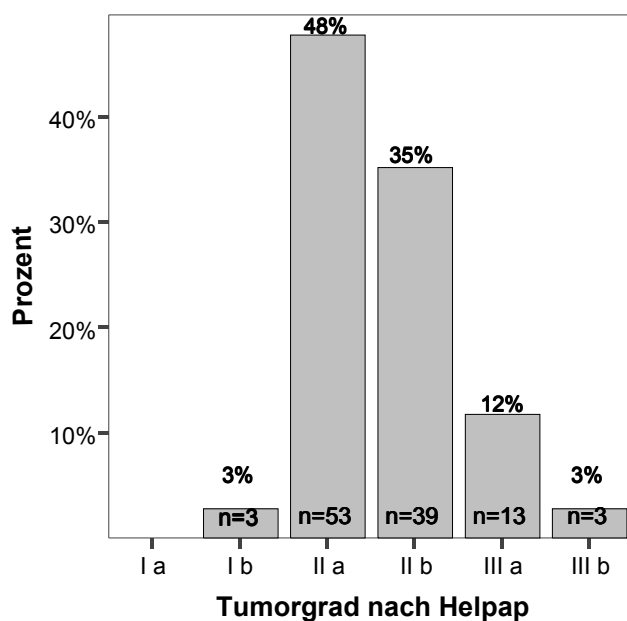


Abbildung 19: Gruppe 2 (10-fach Biopsie) - Häufigkeit des Vorliegens der Tumorgade nach Helpap in der Histologie des Prostatektomiepräparates

3.7.3 Vergleich der Tumorgrade nach Helpap zwischen den histologischen

Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat

Im Vergleich der in der Biopsiematerial- und Operationspräparat-Histologie bestimmten Tumorgrade nach Helpap [47] ergaben sich die in Tabelle 15 dargestellten Zusammenhänge.

Tabelle 15: Vergleich der am Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat histologisch bestimmten Tumorgrade nach Helpap [47]

	Übereinstimmung des Tumorgradings nach Helpap in der Histologie von Biopsiat und Operationspräpara t	Grad nach Helpap des Biopats < Grad nach Helpap des Operations- präparats (Undergrading)	Grad nach Helpap des Biopats > Grad nach Helpap des Operations- präparats (Overgrading)	Patientenanzah l
Gruppe 1 (6-fach Biopsie)	23 / 85 (= 27,1 %)	55 / 85 (= 64,7 %)	7 / 85 (= 8,2 %)	85
Gruppe 2 (10-fach Biopsie)	44 / 101 (= 43,6 %)	50 / 101 (= 49,5 %)	7 / 101 (= 6,9 %)	101
Patientenanzah l	67 / 186 (= 36 %)	105 / 186 (= 56,5 %)	14 / 186 (= 7,5 %)	186

Eine Übereinstimmung des Tumorgrades nach Helpap fand sich bei 23 Patienten (27,1%) der Gruppe 1 (6-fach Biopsie). Bei den Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) stimmte in 44 Fällen (43,6%) der Tumorgrad nach Helpap in der Histologie von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat überein. Die Übereinstimmungsrate des Tumorgrades nach Helpap in den histologischen Befunden von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat lag bei den Patienten der Gruppe 2 signifikant über der Übereinstimmungsrate der Patienten der Gruppe 1 (6-fach Biopsie) ($p=0,019$).

4. Diskussion

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland. Bezüglich der tumorbedingten Mortalität steht das Prostatakarzinom an dritter Stelle[8].

Umso wichtiger erscheint die möglichst frühzeitige und sichere Diagnosestellung dieses Tumors. Nur durch eine frühzeitige Diagnostik können die Karzinome in einem noch niedrigen Tumorstadium erfasst werden, in welchem eine kurative Therapie noch realisiert werden kann.

4.1 Stellenwert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) und der digital-rektalen Untersuchung (DRU) im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung

In der Zeit vor Einführung des Prostata-spezifischen Antigens als Routineparameter im Fachgebiet Urologie stützten sich die Maßnahmen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms vor allem auf die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung der Prostata. Auch gegenwärtig wird im Rahmen der Krebsfrüherkennungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland die digital-rektale Untersuchung der Prostata für Männer ab einem Alter von 45 Jahren angeboten und finanziert. Eine Einschränkung der Sensitivität der DRU als Früherkennungsuntersuchung ergibt sich daraus, dass nur der dem Rektum anliegende Anteil der Prostata, und hierbei vor allem die Oberfläche von Anteilen der peripheren Zone der Prostata, der Palpation zugänglich ist. Indurationen unter 7mm Durchmesser oder Indurationen im ventralen Prostataanteil können bei der digital-rektalen Untersuchung einer Detektion entgehen [48]. Darüberhinaus sind über 50% aller palpablen Prostatakarzinome bereits organüberschreitend gewachsen.[41] Seit Ende der 1980er Jahre wurden die Maßnahmen zur Prostatakarzinomfrüherkennung um die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens im Patientenserum erweitert [29]. Sowohl eine Erhöhung des PSA-Wertes über 4,0 ng/ml, als auch ein malignomverdächtiger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung sind Indikationen zur Durchführung einer transrektal-ultraschallgezielten Prostatastanziopsie.

In der durchgeführten Untersuchung (ausschließlich Prostatakarzinompatienten) konnte zum Zeitpunkt der Biopsie nur bei etwa der Hälfte der Patienten (53%) ein suspekter Befund bei der digital-rektalen Untersuchung erhoben werden. Bei 84%

dieser Patienten lag gleichzeitig eine Erhöhung des Serum-PSA über dem Schwellenwert von 4,0ng/ml vor [29]. Nur bei 17 der untersuchten Patienten (8%) ergab sich die Indikation zur Prostatabiopsie bei PSA-Werten unterhalb des Schwellenwertes von 4,0 ng/ml allein aufgrund eines malignomverdächtigen Befundes bei der digital-rektalen Untersuchung. In 44% aller Fälle (88/202 Patienten) wurde die Biopsieindikation bei unauffälligen Befunden der digital-rektalen Untersuchung aufgrund einer Erhöhung des PSA über 4,0 ng/ml gestellt. Die Ergebnisse verdeutlichen die abnehmende Bedeutung der digital-rektalen Untersuchung in der PSA-Ära. Während vor Einführung des PSA als Routineparameter eine Prostatabiopsie fast ausschließlich bei Patienten mit suspektem Palpationsbefund der Prostata durchgeführt wurde, stellte bei den in der eigenen Untersuchung ausgewerteten Patienten in 44% aller Fälle eine PSA-Wert Erhöhung über 4,0ng/ml, nicht jedoch ein suspekter Palpationsbefund die Indikation zur Biopsie. Bei diesen 88 Prostatakarzinompatienten mit unauffälligem Befund in der digital-rektalen Untersuchung hätte bei unterlassener PSA-Bestimmung keine Indikation zur diagnosestellenden Prostatabiopsie bestanden.

Catalona et al. [13] gaben in einer multizentrischen Studie eine Rate von bei der digital-rektalen Untersuchung tastbaren Prostatakarzinomen von 55% an. Der Anteil an PCA, der eine Erhöhung des PSA-Wertes über 4,0ng/ml bedingte, lag mit 82% signifikant höher. Die Kombination von digital-rektaler Untersuchung und Bestimmung des PSA-Wertes erhöhte die Detektionsrate organbegrenzter Tumoren gegenüber einer alleinigen digital-rektalen Palpation um 78%. Aus diesem Grund vertraten sie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms die kombinierte Erhebung beider Befunde. Aus et al. [5] gaben eine Rate an tastbaren PCA von nur 40% an. Bei den Untersuchungen von Chan et al. [14] lag bei der digital-rektalen Untersuchung an 297 Prostatakarzinompatienten nur bei 70 Patienten (24%) ein malignomverdächtiger Befund vor. Fink et al. [31] berichteten über einen Anteil tastbarer Prostatakarzinome von 57%. Luboldt et al. [58] bestätigten die Überlegenheit der kombinierten Anwendung von DRU und PSA-Wert Bestimmung gegenüber der alleinigen digital-rektalen Palpation im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung. Der positive prädiktive Wert (PPW) der digital-rektalen Untersuchung betrug 16% bei der Erstuntersuchung, das heißt, dass nur bei 16% der Patienten mit einem suspekten Befund bei der digital-rektalen Untersuchung ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde. Bei einer Erhöhung des PSA-Wertes über 4 ng/ml konnte ein Prostatakarzinom in 17,5% der Fälle detektiert werden (PPW des PSA = 17,5%). Lag sowohl ein erhöhter PSA-Wert, als auch ein malignom-

verdächtiger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung vor, so erhöhte sich die Rate an histologisch gesicherten Karzinomen auf 51%. Die Sensitivität des PSA lag um 48,7% über der Sensitivität der digital-rektalen Untersuchung. Die Spezifität der digital-rektalen Untersuchung lag um 70,4% über der Spezifität des PSA. Luboldt et al. schlussfolgerten, dass die kombinierte Anwendung von digital-rektaler Untersuchung und Bestimmung des PSA obligat zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden sollte [58].

Die S3-Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ empfahl erstmals die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens im Serum als primäre Maßnahme zur Prostatakarzinomfrüherkennung. Die digital-rektale Untersuchung soll erst sekundär eingesetzt werden [29]. Gegenwärtig wird die Effektivität eines PSA-Screenings, das heißt der regelmäßigen PSA-Wert Bestimmung bei asymptomatischen Männern, in zwei internationalen multizentrischen Studien untersucht [41, 4], deren endgültige Ergebnisse 2008 zu erwarten sind.

4.2 Wertigkeit der transrektalen Sonographie der Prostata und der sonographisch gezielten Herdbiopsie

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) der Prostata erfolgte mit Hilfe einer hochfrequenten biplanaren transrektalen Ultraschallsonde, welche die Darstellung des Organs sowohl in der transversalen, als auch in der longitudinalen Schnittebene ermöglichte. Bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung konnte bei 48% der in die Auswertung einbezogenen Prostatakarzinompatienten ein malignomverdächtiger Befund erhoben werden. Als verdächtig für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms galten hierbei vor allem echoarme unscharf begrenzte Areale in der peripheren Zone der Prostata. Ebenso wie echoarme Areale der peripheren Prostatazone konnten Irregularitäten der Prostatakapselstrukturen oder eine Stauung der Vesiculae seminales Hinweise für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms im transrektalen Ultraschallbild sein. Nach Literaturangaben konnte bei der Herdbiopsiegewinnung aus einem echoarmen Focus der peripheren Zone der Prostata in 30-50% der Fälle eine Prostatakarzinominfiltration in diesem Areal nachgewiesen werden [76]. Bis zu 60% aller Prostatakarzinome stellten sich im transrektalen Ultraschallbild hypodens dar [76]. Im Gegensatz dazu waren echoarme Areale in der Transitionalzone der Prostata weniger verdächtig für das Vorliegen eines PCA, da diese am ehesten als Ausdruck der Veränderungen im Rahmen der benignen Prostatahyperplasie zu sehen waren [32, 76]. Melchior et al. berichteten,

dass die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinomnachweises bei Biopsie eines in der transrektalen Sonographie echoarmen Focus mehr als doppelt so hoch sei wie bei der Biopsie von sich im TRUS isodens darstellenden Strukturen [62]. Weiterhin berichteten sie, dass bei 31% der Patienten mit hypodensen Arealen in der transrektalen Ultraschalluntersuchung ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde [62]. Nach Bogers et al. ließ sich in Biopsiezylindern aus hypodensen Arealen in 7-57% der Fälle eine Prostatakarzinominfiltration nachweisen [9].

Bevor Hodge et al. 1989 [49] die randomisierte Sechsfachbiopsie proklamierten, wurden im Rahmen einer transrektalen Prostatabiopsie nahezu ausschließlich Biopsiezylinder aus sich in der digital-rektalen Untersuchung und/oder bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung verdächtig für das Vorliegen eines Karzinoms darstellenden Arealen gewonnen. Da sich jedoch 12-30% aller Prostatakarzinome isodens in der transrektalen Sonographie darstellen [25], kann eine vollständige Detektion aller Prostatakarzinomträger nicht durch ausschließlich sonographisch gezielte Herdbiopsien hypodenser Areale ermöglicht werden. Hodge et al. belegten die Überlegenheit eines randomisierten Biopsiemodus gegenüber sonographisch gezielten Herdbiopsien durch eine Steigerung der Karzinomdetektionsrate auf 94% [49]. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung spiegeln die Überlegenheit der Randoibiopsie gegenüber der sonographisch gezielten Herdbiopsie wieder. Bei 97 (48%) der in die Auswertung einbezogenen Prostatakarzinompatienten ließ sich ein suspekter Befund bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung erheben. 105 Patienten wiesen einen karzinomverdächtigen Befund in der digital-rektalen Untersuchung auf. Bei 55 Patienten wurde eine sonographisch gezielte Herdbiopsie gewonnen. Eine Herdbiopsie wurde bei 46% der Patienten mit Sechsfachbiopsie und bei 14% der Patienten mit Zehnfachbiopsie durchgeführt. Bei den Patienten der Gruppe 1 (6-fach Biopsie) lag der Anteil an Patienten, bei denen eine Herdbiopsie durchgeführt wurde, signifikant über dem Anteil der Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) mit Herdbiopsie ($p=0,001$). Obwohl bei allen Patienten ein Prostatakarzinom vorlag, konnte bei 51% der Patienten mit Herdbiopsie (28/55 Patienten) in den entnommenen Herdbiopsiezylindern bei der histologischen Untersuchung keine Prostatakarzinominfiltration nachgewiesen werden. Hätte man bei diesen Prostatakarzinompatienten keine randomisierte Prostatabiopsie, sondern ausschließlich eine sonographisch gezielte Entnahme von Herdbiopsien durchgeführt, wäre das vorliegende Prostatakarzinom bei diesen Patienten nicht diagnostiziert worden. Die Entnahme von Herdbiopsiezylindern aus bei der digital-rektalen Untersuchung oder bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung suspekten

Arealen führte nicht zu einer Erhöhung der Tumordetektionsrate. Bei allen Patienten mit einem histologischen Tumornachweis in einem Herdbiopsiezyylinder wurde in mindestens einem Randombiopsiezyylinder ebenfalls eine Prostatakarzinominfiltration nachgewiesen. Hodge et al. empfahlen trotz Überlegenheit der Randombiopsie die kombinierte Gewinnung von randomisierten Biopsiezyclindern und gezielten Herdbiopsien, um eine möglichst hohe Karzinomdetektion zu erreichen [49]. Reitburgen et al. erreichten durch die zur sechsfachen Randombiopsie zusätzliche Entnahme einer Herdbiopsie aus echoarmen Arealen bei 1546 Patienten eine Erhöhung der Prostatakarzinomdetektionsrate um 5% [74]. Ein möglicher Grund für die geringe Aussagekraft der Ergebnisse der Herdbiopsien in den eigenen Untersuchungen ist in der mit 55 Patienten geringen Anzahl an Männern, die eine sonographisch gezielte Herdbiopsie erhalten hatten, zu sehen. Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata dient in der Zeit der PSA-Wert-Bestimmung nur noch in begrenztem Maße der Prostatakarzinomfrüherkennung [76]. Jedoch liegt die ungebrochen hohe Wertigkeit der transrektalen Sonographie in der Prostatakarzinomdiagnostik in der heutigen Zeit neben der Möglichkeit zur sicheren Durchführung der transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie unter Sicht in der sonographisch gestützten Prostatavolumenbestimmung sowie der Detektion malignomtypischer sonographischer Veränderungen mit der Möglichkeit zur gezielten Biopsiezyclinderentnahme.

4.3 Aussagewert der transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie bei der Random-Biopsie

Um bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms eine stadiengerechte Therapie empfehlen zu können, sind weitere Kenntnisse auch über den Grad der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata unabdingbar. Die Nebenwirkungen einer radikalen Prostatektomie (Inkontinenz, erektile Dysfunktion) sind gefürchtet [48]. Deshalb nimmt die Zielsetzung, die radikale Prostatektomie so radikal wie nötig, jedoch auch so gewebeschonend wie möglich durchzuführen, einen hohen Stellenwert in der präoperativen Planung ein. Bei der Durchführung einer nervschonenden radikalen Prostatektomie unter einseitigem oder beidseitigem Erhalt des neurovaskulären Bündels und somit Schonung der dorsolateral auf der Prostatakapself verlaufenden Nervi erigentes resultiert im Gegensatz zur konventionellen radikalen Prostatektomie ein vermindertes Risiko der postoperativen erektilen Dysfunktion [48].

Voraussetzung für ein nervschonendes Operationsverfahren ist ein organbegrenzt

Tumorstadium ohne Überschreitung der Prostatakapsel [42]. Auch bei ausschließlich einseitigem organbegrenzten Karzinomnachweis bei der Prostatastanzbiopsie ist eine kontralaterale Schonung des neurovaskulären Bündels in der Regel möglich [44]. Eine entscheidende Grundlage zur Therapieplanung sind die Ergebnisse der Prostatastanzbiopsie. In den eigenen Untersuchungen wurde bei 139 der 202 Patienten (69%) das Prostatakarzinom ausschließlich in Biopsiezyklindern nur eines Lobus prostatae nachgewiesen. 63 Patienten (31%) wiesen beidseitig Biopsiezyklinder mit histologischem Karzinomnachweis auf. Nur bei 92 der 202 Patienten (45,5%) stimmte die am Biopstat histologisch eruierte Ausbreitung des Karzinoms mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung des Prostatektomiepräparates überein. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Durchführung einer Sechsfachbiopsie (Übereinstimmung in 45%) und der Durchführung einer zehnfachen Prostatabiopsie (Übereinstimmung in 46%) ($p=0,86$). Von den 139 Patienten mit unilateralem Karzinomnachweis in der Histologie des Biopsiematerials wurde bei 99 Patienten (71%) in der Histologie des Prostatektomiepräparates ein sich bilateral oder multifokal ausbreitender Tumor nachgewiesen. Nur 29% der Patienten mit unilateralem Karzinomnachweis im Biopstat wiesen auch eine nur unilaterale Tumorausbreitung im Operationspräparat auf. Bei den Patienten mit bilateralem Karzinomnachweis in der Prostatabiopsie wurde in 82,5% der Fälle auch im Prostatektomiepräparat ein sich bilateral ausbreitendes Karzinom nachgewiesen.

Gregori et al. [44] führten einen Vergleich der in der Histologie von Biopstat (6-fach Biopsie) und Prostatektomiepräparat nachgewiesenen Tumorausbreitung an 289 Prostatakarzinompatienten durch. Die Biopsiehistologie erbrachte in 67% aller Fälle einen nur unilateralen, bei 33% der Patienten einen bilateralen Karzinomnachweis. Bei 66% der Patienten mit bioptisch einseitigem Tumornachweis wurde im Prostatektomiepräparat ein bilateraler Tumor nachgewiesen. Nur bei 33% der Patienten mit unilateralem Karzinomnachweis in der Prostatabiopsie war das Prostatakarzinom auch im Operationspräparat auf nur einen Lobus prostatae beschränkt [44].

Ein unilateraler Nachweis des Prostatakarzinoms in der Histologie der transrektalen Prostatabiopsie war in den eigenen Untersuchungen und den Mitteilungen von Gregori et al. nur bei einem Drittel der Patienten gleichbedeutend mit einer ausschließlich unilateralen Prostatakarzinomerkrankung. Bei 2/3 der Patienten mit bioptisch unilateralem Karzinomnachweis lag ein Understaging des Tumors hinsichtlich seiner Ausbreitung bei bilateralem Karzinomnachweis in der Histologie

des Operationspräparates vor. Unter diesem Gesichtspunkt ist es wichtig, die Entscheidung zum operativ einseitigen Nerverhalt, und somit zu einem geringeren postoperativen Risiko für Inkontinenz und Impotenz, anhand mehrerer präoperativer Parameter zu treffen. Tsuzuki et al. [87] entwickelten einen Algorithmus zur präoperativen Risikoabschätzung einer Infiltration des neurovaskulären Bündels. Als unabhängige Risikofaktoren einer Karzinominfiltration des neurovaskulären Bündels erwiesen sich dabei die Parameter

1. PSA-Wert
2. Gleason-Score
3. Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung
4. prozentualer Anteil der seitenspezifischen Biopsiezylinder mit Karzinomnachweis
5. prozentualer Tumoranteil im Biopsiezylinder.

Graefen et al.[42] berichteten, dass bei einem Serum-PSA-Wert unter 10 ng/ml und Nachweis von maximal einem Biopsiezylinder mit Infiltration eines high-grade-Karzinoms die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Tumorwachstums in diesem Lobus prostatae 86% beträgt. Sie empfahlen, vor Planung einer nerverhaltenden Prostatektomie die Wahrscheinlichkeit einer organbegrenzten Karzinomausbreitung anhand der Quantifizierung der Tumormasse in der Histologie des Prostatabiopsiematerials sowie des Serum PSA-Wertes zu bestimmen.

4.4 Ausbreitung des Karzinoms in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata

Nach McNeal wird die Prostata anatomisch in vier verschiedene Zonen eingeteilt [48]. Während 75-80% aller Prostatakarzinome ihren Ausgang in der peripheren Zone nehmen, ist die transitionale Zone der Bereich der Prostata, in dem die typischen Veränderungen der benignen Prostatahyperplasie und nur rund 24% aller Prostatakarzinome ihren Ursprung finden [61]. Die anteriore Zone und die zentrale Zone der Prostata haben für die Erkrankungen der Prostata keine wesentliche Bedeutung [79].

Ziel der transrektalen ultraschallgezielten Prostatastanzbiopsie ist die Detektion möglichst aller Prostatakarzinome (Detektionsrate 100%). In den letzten Jahren haben sich vermehrt Wissenschaftler im Fachgebiet Urologie mit der Frage nach dem geeigneten Umfang und Modus der transrektalen Prostatabiopsie beschäftigt. Hodge et al. [49] beschrieben 1989 erstmals die randomisierte Sechsfachbiopsie, bei

der je drei parasagittal durchgeführte Biopsien der peripheren Zone in jedem Lobus prostatae entnommen wurden. Diese Vorgehensweise erhöhte die Karzinomdetektionsrate gegenüber strikt sonographisch gezielten Herdbiopsien. Sie erzielten mit diesem Biopsiemodus eine Detektionsrate von 94%. Chang et al. [16] gaben eine Karzinomdetektionsrate von 82% bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie an. Chen et al. [20] analysierten an 180 Prostatektomiepräparaten die anatomische Lage und Größe der in ihnen nachweisbaren 607 Prostatakarzinominfiltrate, digitalisierten diese Daten und erarbeiteten mit ihrer Hilfe die Möglichkeit computersimulierter Prostatabiopsien. Sie untersuchten daraufhin verschiedene Biopsiemodi auf ihre Detektionsrate an Prostatakarzinomen. Bei Durchführung einer klassischen Sechsfachbiopsie konnten nur 73% der digitalisierten Prostatakarzinominfiltrationen identifiziert werden. Manseck et al. [59] führten postoperativ an 90 radikalen Prostatektomiepräparaten in vitro eine Sechsfachbiopsie durch. Bei 27% der Prostatektomiepräparate mit pT2-3 pN0 Tumoren wurde kein Prostatakarzinomnachweis bei der histologischen Untersuchung der Biopsiezylinder der Sechsfachbiopsie erbracht. Nur 73% der potentiell kurablen Prostatakarzinome konnten durch die Sechsfachbiopsie erneut nachgewiesen werden [59].

Die Überlegung, dass bei Entnahme einer steigenden Anzahl an Probenbiopsien aus einer Prostata gleichen Volumens auch eine höhere Detektionsrate an Karzinomen im Inneren der Prostata resultieren müsste, führte zur raschen Erhöhung der Anzahl der Biopsien, die bei einer sonographisch gezielten Prostatabiopsie entnommen wurden [6]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die wiederholte Biopsie gleicher Areale der Prostata zu einer Verbesserung der Karzinomdetektion führte. So wurde bei den Untersuchungen durch Keetch et al. [52] bei der Durchführung von zwei Sechsfach-Prostatabiopsien nach dem gleichen Biopsiemodus in kurzem Abstand hintereinander eine Detektion von 96% aller Prostatakarzinome ermöglicht.

Auch die Durchführung von zwei Biopsieserien direkt hintereinander in gleichem Modus während einer Sitzung ermöglichte eine Verbesserung der Prostatakarzinomdetektion: Levine et al. [56] führten zwei Sechsfachbiopsieserien hintereinander während der selben Sitzung durch. Bei 30% der Patienten mit Prostatakarzinom (13/43 Patienten) konnte das Karzinom ausschließlich in der histologischen Untersuchung des Materials der zweiten Biopsieserie nachgewiesen werden [56].

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Karzinomdetektion war die Biopsie mehrerer Prostataareale [6, 28]. Bei den eigenen Untersuchungen wurde bei den Patienten der Gruppe 2, in dem Bestreben eine bessere Detektionsrate zu erreichen,

die Sechsfachbiopsie nach Hodge [49] durch die Entnahme von vier Biopsiezylindern aus der transitionalen Zone der Prostata erweitert. Die Patienten mit Sechsfachbiopsie (6 Biopsien der peripheren Zone) bildeten die Gruppe 1, die Patienten mit Zehnfachbiopsie (Sechsfachbiopsie + 4 Biopsien der transitionalen Zone) die Gruppe 2. Bei den Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie) wurde bei 64 der 115 Patienten (56%) sowohl in Biopsiezylindern aus der peripheren Zone, als auch aus der transitionalen Zone in der histologischen Untersuchung eine Prostatakarzinominfiltration nachgewiesen. Bei 35% der Patienten der Gruppe 2 (40/115 Patienten) zeigten sich ausschließlich in Biopsien der peripheren Zone Infiltrationen eines Karzinoms. Bei 11 der 115 Patienten (9,6%) wurde das Karzinom ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone nachgewiesen. Wären diese 11 Patienten einer herkömmlichen Sechsfachbiopsie unterzogen worden, wäre das vorliegende Prostatakarzinom nicht detektiert worden! Der Anteil an Prostatakarzinomen, welche sich ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone nachweisen ließen (TZ-Karzinome), betrug in den eigenen Untersuchungen somit 9,6%.

Onder et al. [67] führten sechs Biopsien der peripheren Zone sowie zwei Biopsien der Transitionalzone der Prostata bei 189 Patienten durch. Nur in 1,9% der 52 Patienten mit Prostatakarzinomnachweis konnte ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone eine Karzinominfiltration nachgewiesen werden. 38,5% aller Prostatakarzinome ließen sich sowohl in Biopsien der peripheren als auch der transitionalen Zone, 60% aller Karzinome nur in den Biopsien der peripheren Zone nachweisen. Die Karzinome, die sowohl die periphere Zone, als auch die transitionale Zone infiltrierte, wiesen in der Histologie des Prostatektomiepräparates im Vergleich zu Karzinomen die ausschließlich in der peripheren Zone nachgewiesen wurden, ein signifikant höheres Tumorstadium sowie häufig eine extraprostatatische Extension auf [67]. Chang et al. [17] führten bei Patienten mit einem Prostatavolumen ≥ 50 ml jeweils sechs Biopsien der peripheren sowie der transitionalen Zone der Prostata durch. 13% aller Patienten mit Prostatakarzinom zeigten ausschließlich in den Biopsien der TZ, nicht jedoch in den Biopsien der PZ Karzinominfiltrate. Bei 14% aller Prostatakarzinompatienten wurde unter Berücksichtigung der histologischen Ergebnisse der TZ-Biopsien der Nachweis einer bilateralen Karzinomausbreitung erbracht, oder eine höhere Einstufung des vorherrschenden Tumorgrades (Upgrading) bewirkt. So ergaben sich bei 27% der Patienten mit Prostatakarzinomnachweis für die weitere Therapieplanung wichtige Informationen aus den histologischen Ergebnissen der Transitionalzonenbiopsien

[17]. Chen et al. [19] berichteten von einem Anteil an Prostatakarzinomen, die bei der histologischen Untersuchung des Prostatektomiepräparates ausschließlich in der transitionalen Zone nachweisbar waren, von 2%. Bei den Untersuchungen von Fleshner et al. [32] konnten 13,8% aller Prostatakarzinome ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone nachgewiesen werden. Die Rate an Karzinomen mit Nachweis in Biopsien der peripheren und transitionalen Zone betrug 27,6%. Morote et al. [63] konnten bei 2,6% der Patienten mit Prostatabiopsie (6 Biopsien der PZ + 2 Biopsien der TZ) das Prostatakarzinom ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone nachweisen. In 61% aller Fälle trat das Karzinom in Biopsien der peripheren und der transitionalen Zone auf. Bei der histologischen Untersuchung der Prostatektomiepräparate wurde bei 18% der Patienten mit alleinigem bioptischem Karzinomnachweis in der peripheren Zone der Prostata ein organüberschreitendes Tumorwachstum festgestellt. Bei den Patienten mit bioptischem Karzinomnachweis sowohl in der peripheren als auch in der transitionalen Zone wurden mit 50% signifikant mehr Karzinome mit organüberschreitendem Wachstum in der Histologie des Prostatektomiepräparates nachgewiesen. Reissigl et al. [73] berichteten von einem Anteil an Karzinomen mit alleinigem bioptischen Nachweis in der TZ von 28%. Die Rate an Prostatakarzinomen mit Nachweis in der transitionalen und peripheren Zone betrug 5%. Terris et al. [85] detektierten bei 34,2% aller 161 prostatabiopsierten Patienten ein Prostatakarzinom. Davon fanden sich in 78,2% ausschließlich in der peripheren Zone, in 20% in der peripheren und der transitionalen Zone und in 1,8% ausschließlich in der Transitionalzone Biopsiezylinder mit Prostatakarzinominfiltration.

Eine Übersicht über die berichteten Häufigkeiten eines Prostatakarzinomnachweises in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata bei Durchführung von Biopsien der peripheren sowie der transitionalen Zone ist in Tabelle 16 (Seite 48) ausgewiesen.

Tabelle 16: Nachweis des Prostatakarzinoms in der histologischen Untersuchung des Prostatastanziobiopsiematerials in Bezug auf die zonale Anatomie der Prostata (Literaturübersicht)

	untersuchte Patienten	Patienten mit PCA-Nachweis	PCA-Nachweis ausschließlich in PZ-Biopsien	PCA-Nachweis in PZ- und TZ-Biopsien	PCA-Nachweis ausschließlich in TZ-Biopsien
Terris et al. [85]	161	55 / 161 (34,2%)	43 / 55 (78,2%)	11 / 55 (20%)	1 / 55 (1,8%)
Onder et al. [67]	189	52 / 189 (27,5%)	31 / 52 (59,6%)	20 / 52 (38,5%)	1 / 52 (1,9%)
Morote et al. [63]	164	77 / 164 (46,9%)	28 / 77 (36,4%)	47 / 77 (61%)	2 / 77 (2,6%)
Chang et al. [17]	213	55 / 213 (25,8%)	25 / 55 (45,5%)	23 / 55 (41,8%)	7 / 55 (12,7%)
Fleshner et al. [32]	185	58 / 185 (31,4%)	34 / 58 (58,6%)	16 / 58 (27,6%)	8 / 58 (13,8%)
Reissigl et al. [73]	340	98 / 340 (28,8%)	65 / 98 (66,3%)	5 / 98 (5,1%)	28 / 98 (28,5%)

Bezüglich der Komplikationsrisiken Hämaturie, Hämatospermie, Hämatochezie, Harnwegsinfektion und Fieber sowie einem steigenden Angst- und Schmerzpotential bei den Untersuchten bei der Durchführung von Mehrfach-Biopsien der Prostata führten Manseck et al. [60] eine Untersuchung an 162 Patienten durch. Mittels Fragebogen, der Dokumentation klinischer intra- und perioperativer Komplikationen sowie der Analyse einer Urinprobe 10-12 Tage nach Durchführung der transrektalen Prostatabiopsie wurde die Komplikationsrate bei Durchführung einer 10-fach-Biopsie (Sechsfachbiopsie der peripheren Zone einschließlich 4 Biopsien der Transitionalzone) im Vergleich zur Durchführung einer herkömmlichen Sechsfachbiopsie (ausschließlich 6 Biopsien der peripheren Zone) erhoben. Entgegen der theoretischen Überlegung, dass mit zunehmender Anzahl von Biopsiezylindern das Risiko für Infektion oder Blutung steigt, konnte kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate zwischen der Durchführung einer 6-fach und einer 10-fach

Biopsie nachgewiesen werden [60]. Naughton et al. [64] berichteten, dass sich die durch die Durchführung einer Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata einstellende passagere Einschränkung der Lebensqualität des Patienten (emotionales Befinden, Arbeitsunfähigkeit, Einschränkung der sportlichen Aktivitäten, etc.) im Vergleich zur Durchführung einer 12-fachen Biopsie der peripheren Zone nicht signifikant unterschied. Peyromaure et al. [71] untersuchten die Nebenwirkungshäufigkeit nach Durchführung einer 10-fach Biopsie an 289 Patienten. Eine Hämatospermie trat in 78,3%, Hämaturie in 74,4%, Fieber in 3,7% und die Entwicklung einer akuten Prostatitis in 1,2% aller Fälle auf. 47,6% aller Patienten beschrieben die Prostatabiopsie als schmerzhaft, 36% gaben anhaltende postoperative perineale Beschwerden an. Keiner der Patienten musste auf Grund einer Komplikation stationär aufgenommen werden. Sie resümierten, dass die Durchführung einer 10-fach Prostatabiopsie in Bezug auf die Schmerzintensität und Komplikationsrate vergleichbar mit den Daten bei Durchführung einer klassischen Sechsfachbiopsie sei [71].

Bei den eigenen Untersuchungen wurde die Identifikation von 11 Prostatakarzinompatienten allein durch die zur Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata zusätzliche Entnahme von vier Biopsien der transitionalen Zone erreicht. Unter der Berücksichtigung von 10% der 115 Patienten der Gruppe 2 (10-fach Biopsie), deren Prostatakarzinom bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie nicht detektiert worden wäre, und den Ergebnissen der Untersuchung durch Manseck et al. [60], die eine vergleichbare Komplikationsrate bei Durchführung einer 6- vs. 10-fach Biopsie belegten, ist die Durchführung von Biopsien der Transitionalzone durchaus gerechtfertigt. Untersuchungen durch Morote et al. [63] sowie durch Onder et al. [67] konnten zeigen, dass Prostatakarzinome, die in Prostatabiopsiezyclindern der transitionalen Zone histologisch nachgewiesen werden konnten, signifikant häufiger eine extraprostatiche Extension des Karzinoms im Prostatektomiepräparat aufwiesen als Prostatakarzinome mit alleinigem histologischen Nachweis in Biopsien der peripheren Zone. Chang et al. [17] konnten bei 14% der untersuchten Patienten unter Berücksichtigung der histologischen Ergebnisse der Biopsiezyclinder der Transitionalzone eine bilaterale Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata bzw. eine Erhöhung des dominierenden Tumorgrades zeigen. Die Durchführung von Biopsien der Transitionalzone zusätzlich zur Gewinnung von sechs Biopsien der peripheren Zone gewährleistet demnach nicht nur eine erhöhte Detektion an Prostatakarzinomen, sondern auch eine zusätzliche Information bezüglich der Prognose der Tumorerkrankung des Patienten im Vergleich mit der alleinigen

Durchführung einer Sechsfachbiopsie der peripheren Zone. Chang et al. [17] empfahlen allerdings, eine zusätzliche Biopsie der Transitionalzone der Prostata erst bei Patienten mit einem Prostatavolumen $>50\text{ml}$ durchzuführen.

Fleshner et al. [32], Morote et al. [63] sowie Terris et al. [85] sahen die Indikation zur Biopsie der transitionalen Zone erst bei der ersten Rebiopsie nach primär negativem Biopsieergebnis als gerechtfertigt. Bei den eigenen Untersuchungen wiesen 7 der 11 Patienten mit alleinigem Karzinomnachweis in den Biopsien der Transitionalzone ein Prostatavolumen $< 50\text{ml}$ auf, 6 der 11 Patienten wurden das erste Mal einer Prostatabiopsie unterzogen.

Bezüglich der Indikation zur Durchführung von Transitionalzonenbiopsien bestehen in den Literaturmitteilungen nach wie vor divergente Ansichten. In der Klinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg ging man seit 2005 primär auf die 14-fach Biopsie prinzipiell aus der peripheren Zone der Prostata über. Auch im Rahmen von Re-Biopsien (20-fach) bei anhaltendem Prostatakarzinomverdacht werden ausschließlich Biopsiezylinder in der peripheren Zone gewonnen.

In dem Bestreben, die Rate an detektierten Prostatakarzinomen mit Hilfe der transrektalen Prostatabiopsie weiter zu erhöhen, empfahlen Eskew et al. [28] die Durchführung einer sogenannten „Fünfreionenbiopsie“, mit der sie eine signifikante Steigerung der Tumordetektionsrate gegenüber der Durchführung einer Sechsfachbiopsie um 35% erreichten. Die Steigerung der Karzinomdetektion wurde hierbei durch neben einer parasagittalen Sechsfachbiopsie der peripheren Zone zusätzliche Realisierung von jeweils zwei möglichst lateral platzierten Biopsien der peripheren Zone in jedem Seitenlappen, sowie von drei Biopsien der Prostatamitte ermöglicht. Insgesamt wurden bei den Patienten jeweils 13 Biopsiezylinder im Rahmen der „Fünfreionenbiopsie“ entnommen [28]. Bei ihren Untersuchungen an 180 Prostatektomiepräparaten identifizierten Chen et al. [20] drei Drüsenareale, in denen Prostatakarzinominfiltrate nicht durch eine Sechsfachbiopsie erfasst wurden. Diese Areale waren die anteriore Transitionalzone, die mediane periphere Zone, sowie der inferiore Anteil des anterioren Horns der peripheren Zone. Während bei der computersimulierten Durchführung einer Sechsfachbiopsie nur 73% der durch Chen et al. in einer Datenbank digitalisierten Prostatakarzinominfiltrate (ausgehend von den histologischen Ergebnissen von 180 Prostatektomiepräparaten) mit einem Tumolvolumen über $0,5\text{ml}$ detektiert wurden, konnte bei Durchführung einer sogenannten „optimierten 11-fach-Biopsie“ (Sechsfachbiopsie der peripheren Zone + 2 Biopsien der transitionalen Zone + 1 Biopsie der medianen PZ + 2 Biopsien des anterioren Horns der PZ) eine maximal hohe Tumordetektionsrate von 96% erzielt

werden [20]. Mit Hilfe dieses Biopsieschemas konnte eine signifikant höhere Detektionsrate im Vergleich zur Durchführung einer herkömmlichen Sechsfachbiopsie (6 Biopsien der peripheren Zone) oder der von Eskew et al. [28] empfohlenen „Fünfreionenbiopsie“ erreicht werden.

Weiterhin berichteten Chen et al. [20], dass ein veränderter Biopsiewinkel von 45° anstatt 30° , sowie eine Lateralisierung der klassischen Sechsfachbiopsie keine signifikante Erhöhung der Detektionsrate bewirkte. Chan et al. [14] untersuchten, ob mit einer Erhöhung der Anzahl an Biopsien, die bei einer transrektalen Prostatabiopsie entnommen wurden, auch das Risiko steigt, vermehrt potentiell insignifikante Tumoren zu detektieren. Sie definierten das klinisch potentiell signifikante Prostatakarzinom als Tumor mit einem Volumen $>0,5\text{ml}$, Gleason-Score ≥ 7 oder organüberschreitender Ausbreitung im radikalen Prostatektomiepräparat und verglichen den Anteil an signifikanten Karzinomen bei der Durchführung einer Prostatabiopsie mit ≤ 8 versus ≥ 9 Biopsien. Der Anteil an diagnostizierten signifikanten Prostatakarzinomen lag bei Durchführung von ≤ 8 Biopsien bei 74,6% und unterschied sich nicht signifikant vom Anteil detektierter klinisch potentiell signifikanter Karzinome bei Durchführung von ≥ 9 Biopsien mit 77,4% [14]. Bei Patienten mit fortbestehendem Prostatakarzinomverdacht (suspekter Befund bei der digital-rektalen Untersuchung oder anhaltende PSA-Wert-Erhöhung) ohne histologischen Prostatakarzinomnachweis bei der Durchführung einer Prostatabiopsie unter einem der herkömmlichen Biopsiemodi wird in der Literatur eine sogenannte Saturationsbiopsie empfohlen [50, 83, 89]. Ziel der Saturationsbiopsie ist die vielfache, randomisierte Biopsie aller Prostataareale, um eine mögliche Prostatakarzinominfiltration nachweisen zu können. Dabei werden in Allgemeinanästhesie bis zu 50 Biopsiezylinder gewonnen.

Welcher Biopsiemodus die höchste Detektionsrate an Prostatakarzinomen bei möglichst geringer Komplikationsrate und möglichst geringem Anteil an diagnostizierten potentiell insignifikanten Tumoren erreicht, ist bisher nicht abschließend geklärt. Ein weitgehender Konsens besteht jedoch darin, dass die klassische, von Hodge et al. [49] beschriebene Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata gegenwärtig nicht mehr ausreichend ist, um eine möglichst vollständige Detektion aller Prostatakarzinompatienten bei der transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie zu gewährleisten.

4.5 Abweichung des Tumorgrades zwischen Biopstat und Prostatektomiepräparat

Neben einer hohen Detektions- und geringen Komplikationsrate sollte die transrektale Prostatabiopsie eine weitgehend genaue Vorhersage des nach der radikalen Prostatektomie am Operationspräparat histologisch gesicherten Tumorstadiums ermöglichen. Nach den durch Partin et al. [69] entwickelten Nomogrammen kann anhand von drei klinischen Parametern präoperativ das bei Durchführung einer Prostatektomie zu erwartende Tumorstadium vorhergesagt werden. Danach beeinflussen die Höhe des präoperativen Serum-PSA-Wertes, das klinische Tumorstadium und der am Biopstat histologisch bestimmte Gleason-Score die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten, kapselpenetrierenden, oder Samenblasen- oder Lymphknoten infiltrierenden Tumors. Die Stadienvorhersage erleichtert damit sowohl für den Arzt als auch für den Patienten die Festlegung einer möglichst effektiven Therapieform.

Bei den eigenen Untersuchungen wurden die im Institut für Pathologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. St. Hauptmann) histologisch bestimmten Tumorgrade des Materials der Prostatabiopsie und des radikalen Prostatektomiepräparats jedes Patienten miteinander verglichen. Da in allen histologischen Befunden sowohl der Tumorgrad nach Helpap, als auch das Gleason-Muster angegeben wurden, erfolgte eine getrennte Betrachtung beider Gradingssysteme.

4.5.1 Tumorgrad nach Gleason [40]

(a) Übereinstimmung des Tumorgrades nach dem Gleason-Muster in der Histologie von Biopstat und Prostatektomiepräparat

Nur bei 37 von 168 Patienten (22%) stimmte der dominierende histologisch ermittelte Tumorgrad nach dem Gleason-Muster [40] im Material der transrektalen Prostatabiopsie mit dem bei der histologischen Begutachtung des radikalen Prostatektomiepräparates bestimmten Gleason-Muster überein. Hingegen wurde bei 110 der 168 Patienten (65,5%), und damit in der Mehrzahl der Fälle, im Material der Prostatabiopsie ein besser differenzierter Tumorgrad nach dem Gleason-Muster als bei der Begutachtung des Operationspräparates bestimmt. Bei diesen Patienten

wurde der am Operationspräparat gesicherte Tumorgrad des Prostatakarzinoms durch die Ergebnisse der Prostatabiopsie nicht exakt repräsentiert, sondern vielmehr unterschätzt (Undergrading). Nur bei 21 der 168 Patienten (12,5%) lag im Biopstat ein geringer differenziertes Gleason-Muster als im Operationspräparat vor. In diesen Fällen lag ein Overgrading des Prostatakarzinoms zum Zeitpunkt der Biopsie vor, das heißt der Tumorgrad wurde bei der Biopsie im Vergleich mit den Ergebnissen am Prostatektomiepräparat überschätzt. Insgesamt wurde der in der histologischen Untersuchung des Operationspräparates gesicherte Tumorgrad nach dem Gleason-Muster bei 78% aller untersuchten Patienten nicht exakt bei der durchgeführten transrektalen Prostatabiopsie repräsentiert. Die Anzahl der im Rahmen der transrektalen Prostatabiopsie entnommen Biopsiezylinder (6 vs.10-Biopsien) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit der Ergebnisse der Biopsie in Bezug auf den Tumorgrad nach dem Gleason-Muster ($p=0,86$).

(b) Übereinstimmung des Gleason-Score in der Histologie von Biopstat und Prostatektomiepräparat

Hinsichtlich des Tumorgrades nach dem Gleason-Score ergab sich bei 30,4% der ausgewerteten Patientenfälle eine Übereinstimmung zwischen der Histologie von Biopstat und Operationspräparat. Ein Undergrading (Gleason-Score des Biopstats < Gleason-Score des OP-Präparates) trat mit einer Häufigkeit von 60% bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten auf, während nur bei 9,5% der Patienten im Biopstat ein geringer differenzierter Gleason-Score als im Prostatektomiepräparat bestimmt wurde (Overgrading). Hinsichtlich der Übereinstimmungsrate des Gleason-Score in der Histologie von Biopstat und Operationspräparat ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Durchführung einer Sechsfach- oder Zehnfachbiopsie ($p=0,31$).

- (c) Übereinstimmung der prognostischen Gleason-Score-Gruppe in der Histologie von Bioptat und Prostatektomiepräparat und Vergleich der erreichten Übereinstimmungsraten mit den Literaturergebnissen

Anhand der Empfehlungen der S3-Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ [29] wurden die diagnostizierten Prostatakarzinome anhand der in der Histologie des Bioptats sowie des Prostatektomiepräparats bestimmten Gleason-Scores [40] prognostischen Tumorgruppen (Gleason-Score-Gruppen) zugeteilt. Hierbei bildeten Gleason-Score 2-4, 5-6, 7 und 8-10 jeweils eine Tumorprognosegruppe. Die in der histologischen Untersuchung des Biopsiematerials und des Operationspräparates jedes Patienten eruierten prognostischen Tumorgruppen anhand des Gleason-Scores wurden anschließend miteinander verglichen. Diesem Vorgehen liegt die Erkenntnis zugrunde, dass eine Abweichung des Tumorgrades zwischen prä- und postoperativer Histologie innerhalb einer prognostischen Gruppe weniger schwerwiegend ist, als eine Abweichung über die erwartete Prognosegruppe hinaus.

Während bei der histologischen Untersuchung des Biopsiematerials bei den meisten Prostatakarzinompatienten (114 / 174 Patienten = 65,5%) ein Tumorgrad vom Gleason-Score 5-6 erhoben wurde, war der Gleason-Score 7 der am häufigsten bestimmte Tumorgrad (87 / 193 Patienten = 45%) bei den histologischen Untersuchungen der Prostatektomiepräparate. Eine Übereinstimmung der am Bioptat und Operationspräparat bestimmten prognostischen Tumorgruppe anhand des Gleason-Score lag bei 42% aller untersuchten Patienten vor. Bei den meisten Patienten (51%) wurde im Material der Biopsie ein besser differenzierter Gleason-Score, und damit eine günstigere Tumorprognosegruppe als am Prostatektomiepräparat bestimmt (Undergrading). Bei nur 7% aller Patienten wurde bei der histologischen Untersuchung des Biopsiematerials ein schlechter differenzierter Gleason-Score und somit eine ungünstigere Prognosegruppe als bei der Begutachtung des Operationspräparates bestimmt (Overgrading). Beim Vergleich der Übereinstimmungshäufigkeit der prognostischen Gleason-Score-Gruppe in der Histologie von Bioptat und Operationspräparat in Abhängigkeit vom durchgeführten Biopsiemodus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Durchführung einer 6-fach Biopsie (Übereinstimmung in 48,5%) und der Durchführung einer 10-fach Biopsie (Übereinstimmung in 38,3%) ($p=0,19$). Die Erweiterung der herkömmlichen Sechsfachbiopsie der peripheren Zone um vier Biopsien der

transitionalen Zone führte somit nicht zu einer Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit der Tumorprognosegruppe im Rahmen der transrektalen Prostatabiopsie, vielmehr fand sich eine geringere Übereinstimmungsrate (10% weniger) der in der Biopsie- und Operationspräparat-Histologie angegebenen Tumorprognosegruppe.

King [53] erreichte eine Übereinstimmung des am Biopstat (Durchführung einer Sechsfachbiopsie) und Operationspräparat histologisch bestimmten Gleason-Score in 41% der untersuchten 428 Fälle. Ein Undergrading des Gleason-Score lag in 48% und damit der Mehrzahl der Fälle vor, ein Overgrading wurde in 17% beobachtet. Er untersuchte ebenfalls die Übereinstimmung von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat hinsichtlich der histologisch bestimmten Tumorprognosegruppen. Dabei wurden jeweils die Gleason-Scores 2-4, 5-6, 7 und 8-10 zu einer prognostischen Tumorgruppe zusammengefasst. Eine Übereinstimmung der prognostischen Gleason-Score-Gruppe in Biopstat und Operationspräparat wurde bei 51% der Patienten erreicht. Ein Undergrading der Prognosegruppe lag in 35% vor, ein Overgrading in 14%. Auch Djavan et al. [23] untersuchten die Übereinstimmung des in der Histologie von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat angegebenen Gleason-Scores. Sie erreichten eine Übereinstimmungsrate in 37,2% aller 415 untersuchten Fälle, in 50,1% wurde am Operationspräparat ein schlechter differenzierter Tumorgrad als am Biopstat bestimmt. In 12,7% lag ein Overgrading vor. Bei Einteilung der Tumorgrade anhand der Gleason-Scores in die prognostischen Gruppen Gleason-Score 2-4 (gut differenziert), 5-6 (mäßig differenziert), 7 (mäßig bis schlecht differenziert) und 8-10 (schlecht differenziert), lag in 51,6% aller Fälle eine Übereinstimmung der Ergebnisse in der Histologie von Biopstat und Operationspräparat vor, ein Undergrading der Tumorprognosegruppe zum Zeitpunkt der Biopsie lag in 41%, ein Overgrading in 7,5% vor [23]. Gregori et al. [44] führten ihre Untersuchung an 289 Patienten durch und verglichen den Tumorgrad des Prostatakarzinoms nach durchgeführter Sechsfachbiopsie und nach der Prostatektomie miteinander. Eine Übereinstimmung des Gleason-Scores lag bei 43,5% aller Fälle vor. Ein Undergrading des Prostatakarzinoms zum Biopsiezeitpunkt lag in 40,8%, ein Overgrading in 14,8% der Fälle vor. Steinberg et al. [82] untersuchten die Übereinstimmung des in der Biopsiehistologie bestimmten Tumorgrades mit dem in der Histologie des Operationspräparates angegebenen Tumorgrad in Abhängigkeit von der Institution, in der die transrektale Prostatabiopsie durchgeführt wurde. Bei Durchführung der Prostatabiopsie in der

eigenen Einrichtung ergab sich eine signifikant höhere Übereinstimmungsrate sowohl des Gleason-Scores, als auch der prognostischen Gleason-Score-Gruppe (2-4, 5-6, 7, 8-10) in den histologischen Ergebnissen von Biopat und Prostatektomiepräparat, als bei Durchführung der Prostatabiopsie in einer auswärtigen Einrichtung. Bei der Biopsie in der eigenen Institution wurde in 58% aller Fälle, bei auswärtiger Prostatabiopsie bei 34% der Patienten eine Übereinstimmung des Gleason-Score bei der histologischen Untersuchung von Biopat und Operationspräparat erreicht. Hinsichtlich der Übereinstimmung der Gleason-Score-Prognosegruppen in der Histologie von Biopat und Prostatektomiepräparat ergab sich bei den Patienten mit auswärtiger Prostatabiopsie eine Übereinstimmung in 45%, bei Patienten mit Biopsie in der eigenen Institution eine Übereinstimmung in 66% [82]. Auch Fine et al. [30] verglichen die Übereinstimmung des dominierenden Gleason-Score in der Histologie von Biopat und Operationspräparat in Abhängigkeit von der Einrichtung, in der die Prostatabiopsie durchgeführt wurde. Wie bei den Untersuchungen durch Steinberg et al. [82] wurde auch bei den Untersuchungen durch Fine et al. [30] eine höhere Übereinstimmungsrate bei Durchführung der Biopsie in der eigenen Institution (Übereinstimmung in 78%) als bei Durchführung der transrektalen Prostatabiopsie in einer anderen Einrichtung (Übereinstimmung in 69%) erreicht. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Durchführung der diagnosestellenden Prostatabiopsie durch die Einrichtung, die auch die spätere Prostatektomie vornehmen wird, eine bessere präoperative Planung anhand der histopathologischen Ergebnisse der Biopsie ermöglicht wird, als bei auswärtiger Durchführung der Prostatabiopsie. Diesbezüglich ist gegebenenfalls auch die Erstellung einer Referenzpathologie zu empfehlen.

Thickman et al. [86] erreichten in ihren Untersuchungen eine Übereinstimmung des am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat histologisch gesicherten Gleason-Score bei nur 28% der Patienten, ein im Vergleich zum Operationspräparat geringerer Gleason-Score des Biopats (Undergrading) lag bei 57% der Patienten vor. Ein Overgrading des Karzinoms zum Biopsiezeitpunkt trat bei 15% aller 124 Patienten auf [86].

Eine Übersicht der erzielten Ergebnisse beim Vergleich der am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat histologisch gesicherten Tumorgrade nach dem Gleason-Schema wird in Tabelle 17 (Seite 57) und Tabelle 18 (Seite 58) demonstriert.

Tabelle 17: Vergleich des in der histologischen Untersuchung von
 Prostatabiopsiematerial und Prostatektomiepräparat bestimmten
 Tumorgrades (Gleason-Score)

	Patienten	Übereinstimmung des Gleason-Score in der Histologie von Bioptat und Operationspräparat	Gleason-Score der Histologie des Bioptats < Gleason-Score der Histologie des Operations- präparates (Undergrading)	Gleason-Score der Histologie des Bioptats > Gleason-Score der Histologie des Operations- präparates (Overgrading)
King [53]	428	41%	48%	17%
Djavan et al. [23]	415	37%	50%	13%
Gregori et al. [44]	289	44%	41%	15%
Thickman et al. [86]	124	28%	57%	15%
<i>eigene Unter- suchung</i>	<i>168</i>	<i>30%</i>	<i>60%</i>	<i>10%</i>

Tabelle 18: Vergleich des in der histologischen Untersuchung von Prostabiopsiematerial und Prostatektomiepräparat bestimmten Tumorgrades (Gleason-Score-Gruppen: 2-4, 5-6, 7, 8-10)

	Patienten	Übereinstimmung der prognostischen Gleason-Score-Gruppe in der Histologie von Bioptat und Operationspräparat	Gleason-Score-Gruppe des Bioptats < Gleason-Score-Gruppe des Operationspräparats (Undergrading)	Gleason-Score-Gruppe des Bioptats > Gleason-Score-Gruppe des Operationspräparats (Overgrading)
King [53]	428	51%	35%	14%
Djavan et al. [23]	415	52%	41%	8%
Steinberg et al. [82]	499	-Biopsie in eig. Einrichtung:66% -Biopsie auswärtig:45%		
<i>eigene Untersuchung</i>	<i>168</i>	<i>42%</i>	<i>51%</i>	<i>7%</i>

- (d) Einfluss des Tumorgrades der Biopsiehistologie auf die Übereinstimmung des Tumorgrades in Bioptat und Operationspräparat

Im Vergleich der im Bioptat und Prostatektomiepräparat bestimmten Gleason-Scores ergab sich eine auffällig häufigere Übereinstimmung des Tumorgradings bei in der Biopsiehistologie gering differenzierten als bei höher differenzierten Tumoren. So konnte in 78% der Fälle bei Tumoren der prognostischen Gleason-Gruppe 8-10 in der Biopsie-Histologie diese in der histologischen Untersuchung des Prostatektomiepräparates bestätigt werden, während bei Tumoren der prognostischen Gleason-Score-Gruppe 2-4 in der Biopsiehistologie in keinem Fall

ebenfalls die Gleason-Score-Gruppe 2-4 in der Histologie des Operationspräparates bestimmt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumogradabweichung zwischen der Histologie von Biopstat und Prostatektomiepräparat war damit um so größer, je besser differenziert der im Biopsiematerial bestimmte Tumograd war. Mit zunehmender Entdifferenzierung des Prostatakarzinoms in der Histologie des Biopstats kam es zu einer größeren Übereinstimmung des Gradings mit den histologischen Ergebnissen des Prostatektomiepräparates. Bei Patienten mit in der histologischen Untersuchung des Prostatabiopsiematerials gut differenzierten Tumoren (Gleason-Score 2-4) sollte daher die hohe Wahrscheinlichkeit eines Undergrading des Prostatakarzinoms zum Biopsiezeitpunkt in die Therapieplanung mit einbezogen werden. Dies sollte vor allem bei jenen Patienten bedacht werden, denen ein sogenanntes „Kontrolliertes Zuwarten“ (watchful waiting) empfohlen wird. In Bezug auf die Tatsache, dass bei allen der untersuchten Patienten mit biopischem Nachweis eines Tumors der Gleason-Gruppe 2-4 im Prostatektomie-präparat ein schlechter differenzierter Tumor mit einem Gleason-Score über 4 bestimmt wurde, sollte die Indikation zur radikalen Prostatektomie auch bei diesen Patienten diskutiert werden. Die Option „Kontrolliertes Zuwarten“ sollte hierbei einzig für Patienten mit geringer Lebenserwartung und bestehenden Komorbiditäten vorbehalten bleiben. Wurde jedoch in der histologischen Untersuchung des Biopsiematerials bereits der Nachweis eines geringer differenzierten Tumors erbracht, ist in einem hohen Prozentsatz davon auszugehen, dass eine Übereinstimmung des Tumogradings in der histologischen Untersuchung des Prostatektomiepräparates erbracht wird. Auch Thickman et al. [86], Steinberg et al. [82] sowie Fine et al. [30] bestätigten die große Wahrscheinlichkeit der Tumogradabweichung zwischen den Ergebnissen der Biopsie und der radikalen Prostatektomie bei Tumoren mit Nachweis eines gut differenzierten Gleason-Score von 2-4 in der Biopsiehistologie. Thickman et al. berichteten, dass bei 76% der Patienten mit Tumograd Gleason-Score 2-4 in der Biopsiehistologie in der Histologie des Prostatektomiepräparates ein Gleason-Score >4 bestimmt wurde. Bei 7% dieser Patienten wurde in der Histologie des Operationspräparates sogar ein Gleason-Score 8-10 nachgewiesen [86]. Fine et al. [30] berichteten, dass ein Drittel der Fälle, in denen außerhalb der eigenen Institution in der Biopsiehistologie der Tumograd Gleason 2-4 bestimmt wurde, in der OP-Histologie einen Tumograd Gleason 7-10, aber in jedem Fall einen Tumograd ab Gleason-Score 5 aufwiesen.

So besteht das Problem, dass der in der Prostatabiopsie bestimmte Tumorgrad nach Gleason in einem relativ hohen Prozentsatz von dem endgültigen, am Prostatektomiepräparat gesicherten Tumorgrad in teilweise erheblichem Maße abweicht, vor allem dann, wenn in der Biopsiehistologie ein gut differenzierter Tumor nachgewiesen wurde. Eine Übereinstimmung der in Biopsie- und Prostatektomiepräparathistologie bestimmten Gleason-Muster konnte in der eigenen Untersuchung nur bei 22% der Patienten, eine Übereinstimmung des Gleason-Score bei 30% der Patienten und eine Übereinstimmung der prognostischen Gleason-Score-Gruppe (2-4, 5-6, 7, 8-10) bei 42% der Patienten gefunden werden. Dabei bestand hinsichtlich der beobachteten Übereinstimmungsraten kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (Patienten mit Sechsfachbiopsie vs. Patienten mit Zehnfachbiopsie) (Gleason-Muster: $p=0,86$; Gleason-Score: $p=0,31$; Gleason-Score-Gruppen (2-4, 5-6, 7, 8-10): $p=0,19$). Die Anzahl der bei der transrektalen Prostatabiopsie gewonnenen Biopsiezylinder (6 vs.10) hatte demzufolge keinen Einfluss auf die Genauigkeit des bestimmten Tumorgrades nach dem Gleason-Schema. Ein besonderes Problem der Tumorgradabweichung besteht vor allem dann, wenn in der Biopsie ein geringerer Tumorgrad, und somit ein besser differenzierter und prognostisch günstigerer Tumor bestimmt wurde, als er sich in der histologischen Begutachtung des Prostatektomiepräparates darstellt. Dieses sogenannte „Undergrading“ des Prostatakarzinoms zum Biopsiezeitpunkt wurde in der eigenen Untersuchung bei Betrachtung der Gleason-Muster in 66%, bei Betrachtung der Gleason-Scores in 60% und bei Betrachtung der prognostischen Gleason-Score-Gruppen (2-4, 5-6, 7, 8-10) in 51% der Fälle, und somit bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten, beobachtet. Ähnliche Ergebnisse in ihrer Untersuchung veranlassten Fine et al. [30] zu dem Hinweis, die Diagnose eines low-grade Tumors der Gleason-Gruppe 2-4 möglichst selten oder überhaupt nicht in einer Biopsiehistologie anzugeben, da diese trotz hoher Undergrading-Wahrscheinlichkeit bei dem die Biopsieergebnisse auswertenden Urologen zu einem ungerechtfertigten Sicherheitsgefühl führen könnten und den Eindruck einer fehlenden Therapienotwendigkeit induzierten.

Die Schlussfolgerung, dass die Diagnose eines mäßig oder wenig differenzierten Tumorgrades in der Biopsie zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit in der Histologie des Operationspräparates verifiziert werden wird, als bei Nachweis eines hoch differenzierten Tumorgrades in der Biopsiehistologie, spiegelt sich ebenso in den Ergebnissen der eigenen Untersuchung wider, die die Übereinstimmung der prognostischen Gleason-Gruppen 2-6 (eher gute Prognose der Tumorerkrankung)

und 7-10 (eher schlechte Prognose der Tumorerkrankung) in Biopsie- und OP-Histologie miteinander vergleichen. So ergab sich hier ein hoch signifikanter Unterschied der Übereinstimmungsraten ($p=0,001$) der prognostischen Gleason-Score-Gruppen (2-6 vs. 7-10) in der Histologie von Biopsie und Prostatektomiepräparat bei einer Übereinstimmung von 48% bei den Patienten mit einem Gleason-Score 2-6 in der Biopsiehistologie (gute Prognose der Tumorerkrankung), und von 83% bei den Patienten mit Gleason-Score 7-10 (schlechte Tumorprognose) in der Biopsiehistologie. Dabei ergab sich auch bei diesen Ergebnissen kein signifikanter Unterschied zwischen der Durchführung einer Sechsfach- und einer Zehnfachbiopsie ($p=0,07$). Um die Gefahr des Undergradings bei gut differenzierten Tumoren zu minimieren, empfahlen Fleshner et al. [33] die Durchführung von zwei transrektalen Prostatabiopsieserien vor der Entscheidung zu „Kontrolliertem Zuwarten“ oder nichtoperativen Therapieformen. Sie konnten zeigen, dass sich die Undergrading-Rate durch die Durchführung einer zweiten Biopsieserie gegenüber der Durchführung von nur einer Biopsieserie signifikant verringern ließ.

Eine Veränderung des Biopsiemodus im Sinne einer zur herkömmlichen Sechsfachbiopsie der peripheren Zone zusätzlichen Entnahme von Biopsiezylindern aus der Transitionalzone (6 vs. 10 Biopsien) beeinflusste in der eigenen Untersuchung den so genannten Gradingfehler bei Anwendung des Tumorgradings nach dem Gleason-Schema [40] nicht signifikant. Thickman et al. [86] untersuchten, ob eine Veränderung des Biopsiemodus im Sinne einer Erhöhung der Biopsiestanzanzahl, die während einer Biopsieserie entnommen wird, die Vorhersagegenauigkeit des Tumorgrades nach dem Gleason-Schema beeinflusst. Sie berichteten, dass sich die Übereinstimmung des Gleason-Score zwischen Biopsie- und OP-Histologie mit einer steigenden Anzahl an entnommenen Biopsiezylindern erhöht. Dieses Verhältnis sei jedoch nicht linear, sondern erreicht bei einer Zylinderanzahl von 4-6 schnell ein Plateau bei einer Übereinstimmungsrate von ca. 75% (bei maximaler Abweichung des Gleason-Score in Histologie von Biopsie und Operationspräparat um maximal einen Gleason-Score). Eine weitere Erhöhung der Biopsiezylinderanzahl auf mehr als sechs Zylinder erhöht die Übereinstimmungsrate des Gleason-Score nicht weiter [86].

Epstein et al. [27] sahen die Hauptursachen einer Abweichung des Tumorgrades nach dem Gleason-Schema zwischen den histologischen Ergebnissen von Biopsie und Prostatektomiepräparat vor allem in der Variabilität der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Untersucher (Subjektivität des Pathologen), dem Vorkommen von Borderline-Tumoren (Tumorgrad an der Grenze zwischen zwei benachbarten

Gleason-Mustern) sowie in Fehlern bei der Durchführung der transrektalen Prostatabiopsie (high-grade Komponente des Tumors wurde nicht bioptiert und wird somit bei den Ergebnissen der Biopsie nicht repräsentiert). Steinberg et al.[82] berichteten in Ihrer Untersuchung von vier Hauptursachen für die häufige Diskrepanz des Tumorgrades nach dem Gleason-Schema zwischen den Ergebnissen von Biopsiehistologie und Histologie des radikalen Prostatektomiepräparates:

1. Das Nichterkennen von Infiltration sowie einer signifikanten Variation von Drüsengröße und Drüsenform durch den begutachtenden Pathologen.
2. Borderline-Tumoren, deren Tumorgrad sich an der Grenze zwischen zwei Differenzierungsgraden befindet und somit von der Subjektivität des Pathologen betroffen ist.
3. Eine Minorkomponente des Tumors wurde in der Biopsie bewertet.
4. Eine Majorkomponente des Tumors wurde in der Biopsie nicht repräsentiert [82].

Aufgrund der hohen Abweichungsraten zwischen den am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat bestimmten Tumorgrade nach dem Gleason-Schema wurde im Jahr 2005 auf Betreiben der „International Society of Urological Pathology (ISUP)“ eine Modifikation des Gleason-Schemas entwickelt [46]. Grundlegende Änderungen basierten hierbei auf einer veränderten Definition der histopathologischen Kriterien der Gleason-Muster 3 und 4. In der Stanzbiopsie sollte der Endbefund aus dem häufigsten und dem am geringsten differenzierten Muster bestehen. Bei Vorliegen eines zwar selten vorkommenden, jedoch besonders schlecht differenzierten Gleason-Musters sollte dieses als tertiäres Muster zusätzlich zum primären und sekundären Muster mitangegeben werden. Die Gleason-Muster 1 und 2 sind in Stanzbiopsien aus der peripheren Zone nur selten zu finden und daher auch für die Bildung eines Score nicht zu verwenden. Lediglich in transurethralem Prostataresektionsmaterial können die Muster 1 und 2 in sogenannten inzidentellen hoch-differenzierten Adenokarzinomen nachgewiesen werden. Diese Feststellungen führten zu einer Verschiebung der am häufigsten bestimmten Gleason-Muster bei Stanzbiopsien vom Muster 3+3=6 nach dem originären Gleason-System zum Muster 3+4=7a bei Verwendung des modifizierten Gleason-Gradings. Die am radikalen Prostatektomiepräparat am häufigsten diagnostizierten Gleason-Muster sind 3+4=7a und 4+3=7b. Die Grenze zwischen low-grade und high-grade Karzinomen ist bei Verwendung des modifizierten Gleason-Gradings zwischen den Gleason-Mustern 3+4=7a und 4+3=7b zu ziehen. Bei Anwendung des modifizierten Schemas konnte im Vergleich zum konventionellen System mit >81% eine deutlich höhere

Übereinstimmungsrate der am Biopat und Prostatektomiepräparat bestimmten Gleason-Scores erreicht werden [46].

4.5.2 Histologisch-zytologisches Grading nach Helpap

Bei Verwendung des Tumorgradingsystems nach Helpap et al. [47] werden Grade von G Ia bis G IIIb festgelegt. Dabei orientiert sich der befundende Pathologe sowohl an histologischen, also Veränderungen der Prostataadrüsenarchitektur, als auch an zytologischen Veränderungen. Hierzu zählen die Beurteilung der Nukleolen und Kernformen. Die Beurteilung histologischer sowie zytologischer Merkmale des Tumors ermöglicht bereits bei Vorliegen einiger weniger Drüsenanschnitte eine Tumorgradzuteilung [47]. Hierin sah Helpap einen Vorteil dieses Gradingssystems gegenüber dem Grading nach Gleason, welches sich ausschließlich an histoarchitektonischen Veränderungen orientiert [47].

Bei Anwendung des Tumorgradings nach Helpap [47] ergab sich in der eigenen Untersuchung eine Übereinstimmung des Tumorgrades in den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat in 36% aller Fälle. Bei 56,5% der untersuchten Patienten wurde am Operationspräparat ein höherer, und somit weniger differenzierter Tumorgrad als in der Histologie des Biopats bestimmt (Undergrading des Tumors zum Biopsiezeitpunkt). Jedoch lag bei den Patienten mit Zehnfachbiopsie (Gruppe 2) mit 44% eine signifikant höhere Übereinstimmungsrate des Tumorgrades nach Helpap in den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Operationspräparat vor, als bei den Patienten, bei denen eine Sechsfachbiopsie durchgeführt wurde (Gruppe 1) ($p=0,019$). Bei den Patienten mit Sechsfachbiopsie wurde nur eine Übereinstimmungsrate von 27% erreicht. Die Erweiterung der sechsfachen, transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie der peripheren Prostatazone um vier Biopsien der Transitionalzone verbesserte somit signifikant die Übereinstimmung des Tumorgrades nach Helpap der Biopsieergebnisse mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung des radikalen Prostatektomiepräparates. Trotzdem wurde auch bei Anwendung dieses Gradingssystems in mehr als der Hälfte aller Fälle der Tumorgrad in der Biopsiehistologie im Vergleich mit dem endgültig am Prostatektomiepräparat verifizierten Tumorgrad unterschätzt. Die hohe Wahrscheinlichkeit des Undergradings des Tumors in den histologischen Befunden des Biopsiematerials muss demnach auch bei Anwendung des Tumorgradings nach Helpap et al. [47] bei der Planung einer

möglichen Therapieform des Prostatakarzinoms miteinbezogen werden. Die Entscheidung zu „Kontrolliertem Zuwarten“ bei Prostatakarzinomen mit Nachweis eines geringen, und somit gut differenzierten Tumorgrades nach Helpap in der Biopsiehistologie ist somit ebenso wie bei der Anwendung des Tumorgradings nach Gleason sehr kritisch zu sehen.

4.6 Helpap- vs. Gleason-Grading

Durch die Erweiterung der sechsfachen transrektalen Prostatabiopsie um vier Biopsien der Transitionalzone wurde in der eigenen Untersuchung keine Verbesserung der Übereinstimmungsrate der an Biopsiat und Prostatektomiepräparat bestimmten Tumorgrade nach dem Gleason-Schema [40] erreicht. Jedoch stimmten die Tumorgrade nach Helpap et al. [47] in signifikant mehr Fällen bei Durchführung einer Zehnfachbiopsie als bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie überein. Bei Anwendung beider Gradingssysteme lag zu einem hohen Prozentsatz ein Undergrading des Tumors zum Biopsiezeitpunkt vor.

Während das Gleason-Grading international Anwendung findet, ist das Tumorgrading nach Helpap et al. eher weniger verbreitet. Ein Vorteil des Helpap-Gradings gegenüber dem Gleason-Grading besteht bei Vorliegen nur weniger Karzinomanteile im Prostatabiopsiematerial, da das Grading nach Helpap außer histologische Architekturveränderungen der Drüsenschläuche auch zytologische Eigenschaften bewertet, wohingegen bei Anwendung des Gleason-Gradings vor allem histoarchitektonische Veränderungen zur Tumorgradbestimmung begutachtet werden [47]. Beide Gradingssysteme sind zur Therapieplanung bei stanziobiopsischem Nachweis eines Prostatakarzinoms gut geeignet [47]. Die kombinierte Angabe beider Gradingssysteme im histologischen Befund von Prostatabiopsiat und Prostatektomiepräparat ist daher besonders zu empfehlen [47].

4.7 6 vs. 10 Biopsien

In dieser Untersuchung wurde die Aussagekraft der transrektalen, ultraschallgezielten Prostatabiopsie in Abhängigkeit der Anzahl der bei der Biopsie entnommenen Stanzzyylinder untersucht. Die transrektale ultraschallgezielte Prostatabiopsie sollte einen möglichst hohen Anteil der Prostatakarzinomträger unter den untersuchten Patienten detektieren. Zusätzlich sollten die histologischen

Ergebnisse des Prostatabiopsiematerials eine möglichst genaue Aussage über den Tumorgrad und die Ausbreitung des Prostatakarzinoms zulassen. In der eigenen Untersuchung wurden die Ergebnisse bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie (sechs Biopsien der peripheren Zone der Prostata) mit den Ergebnissen einer Zehnfachbiopsie (sechs Biopsien der peripheren Zone sowie vier Biopsien der transitionalen Zone der Prostata) miteinander verglichen.

Beim Vergleich der mit beiden Biopsiemodi erreichten Prostatakarzinomdetektionsraten war die Zehnfachbiopsie der Sechsfachbiopsie überlegen. Bei elf Patienten (9,6%) deren Prostatakarzinom mithilfe einer Zehnfachbiopsie diagnostiziert worden war, waren ausschließlich in den Biopsien der transitionalen Zone der Prostata histologisch Karzinominfiltrationen nachweisbar gewesen. Das Prostatakarzinom dieser Patienten wäre bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie mit ausschließlicher Entnahme von Biopsien der peripheren Zone der Prostata nicht diagnostiziert worden. Hierin ist der Zehnfachbiopsie gegenüber der Sechsfachbiopsie der Vorzug zu geben. Hinsichtlich der Aussagekraft der Prostatabiopsie bezüglich der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Sechsfach- und der Zehnfachbiopsie. Beim Vergleich der in der histologischen Untersuchung von Biopsat und Prostatektomiepräparat bestimmten Ausbreitung des Tumors auf die gesamte Prostata (unilateraler Karzinomnachweis vs. bilateraler Karzinomnachweis) lag bei den Patienten mit durchgeführter Sechsfachbiopsie in 45% der Fälle, bei den Patienten mit Zehnfachbiopsie in 46% der Fälle eine Übereinstimmung vor ($p=0,86$). Auch beim Vergleich der am Prostatabiopsiematerial und am Operationspräparat nachgewiesenen Tumorgrade nach dem Gleason-Schema [40] bestand bezüglich der Häufigkeit einer Übereinstimmung der Tumorgrade in den beiden histologischen Untersuchungen kein signifikanter Unterschied zwischen der Durchführung einer Sechsfach- und einer Zehnfachbiopsie (bezüglich der Übereinstimmungsrate des Gleason-Musters in Biopsat und Operationspräparat $p=0,86$; bezüglich des Gleason-Score $p=0,31$; bezüglich der prognostischen Gleason-Score-Gruppen 2-4, 5-6, 7, 8-10 $p=0,19$). Jedoch zeigte sich eine signifikant höhere Übereinstimmungsrate der am Biopsiematerial und radikalen Prostatektomiepräparat eruierten Tumorgrade nach Helpap et al. [47] bei den Patienten mit durchgeführter Zehnfachbiopsie (Übereinstimmung in 44% der Fälle) gegenüber den Patienten mit Sechsfachbiopsie (Übereinstimmung in 27% der Fälle), $p=0,019$. Hier führte die zusätzliche Entnahme von Biopsiezylindern aus der transitionalen Zone der Prostata zu einer signifikant genaueren Bestimmung des Tumorgradings nach Helpap.

Die Komplikationsrate und die Beeinträchtigung der Lebensqualität sind laut Mitteilungen der Literatur bei Durchführung einer transrektalen ultraschallgezielten Sechsfach- und einer Zehnfachbiopsie der Prostata vergleichbar [60, 64, 71]. Die Zehnfachbiopsie zeigte sich in der eigenen Untersuchung sowohl im Hinblick auf die Karzinomdetektion, als auch bezüglich der Übereinstimmung des am Biopsiematerial bestimmten Tumorgrades nach Helpap et al. [47] mit den histologischen Ergebnissen der Prostatektomiepräparate gegenüber der Sechsfachbiopsie überlegen. In Bezug auf die Übereinstimmungsrate der Tumorgrade nach dem Gleason-Schema [40] und der Aussagekraft der Biopsieergebnisse über die Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata bestand kein signifikanter Unterschied zwischen einer Sechsfach- und einer Zehnfachbiopsie. Bei vergleichbaren Komplikationsraten beider Biopsiemodi ist die transrektale, ultraschallgezielte Zehnfachbiopsie der Prostata zur Detektion und Tumorgradbestimmung eines Prostatakarzinoms besser geeignet als die klassische, erstmals von Hodge et al. [49] beschriebene Sechsfachbiopsie. Doch auch bei der Durchführung einer Zehnfachbiopsie ergaben sich noch unbefriedigende histologische Aussagen, vor allem hinsichtlich der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata. In über der Hälfte der Fälle (54%) stimmte die in den Biopsieergebnissen angegebene Ausbreitung des Karzinoms auf die Prostataseitenlappen nicht mit den Ergebnissen der histologischen Begutachtung des radikalen Prostatektomiepräparates überein. Ebenso kam es bei den meisten der untersuchten Patienten zu einer Abweichung des am Biopsiat und Operationspräparat bestimmten Tumorgrades sowohl nach dem Gleason-Schema, als auch nach Helpap et al. Es besteht also weiterhin ein Optimierungsbedarf bezüglich eines geeigneten Biopsiemodus und der optimalen Anzahl an Biopsiezylindern, die bei der transrektalen Prostatabiopsie entnommen werden sollten, um eine möglichst hohe Karzinomdetektion sowie verlässliche Aussagen über Tumorausbreitung und Tumorgrad zu erhalten. In der Absicht, die durch die Prostatabiopsie erzielten Ergebnisse zu verbessern, wurde in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg seit dem Jahr 2004 die 14-fach Biopsie (14 Biopsien der peripheren Zone) zum Standard. Vergleichende Untersuchungen der mit diesem Biopsiemodus erzielten Ergebnisse mit den Ergebnissen der Zehnfachbiopsie stehen aus.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte die klinische Wertigkeit zweier verschiedener Prostatabiopsiemodi hinsichtlich ihrer Aussagekraft über die Ausbreitung und den Tumorgrad des Prostatakarzinoms verglichen werden. Hierzu wurden 202 Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara) zu einer retrospektiven Analyse ausgewählt, die wegen Vorliegen eines gesicherten Karzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, wobei die Diagnose immer durch eine ultraschallgezielte Punktionshistologie – stets an der eigenen Einrichtung durchgeführt – gestellt wurde.

Hierbei waren 87 Patienten einer sogenannten klassischen Sechsfachbiopsie mit sechs Probenentnahmen aus der peripheren Zone der Prostata und 115 Patienten einer Zehnfachbiopsie, mit zum Sechsfachbiopsiemodus zusätzlicher Entnahme vierer Transitionalzonenbiopsien, unterzogen worden.

Die Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie wurde dabei in 8,5% aller Fälle allein auf Grund eines suspekten Tastbefundes bei der digital-rektalen Untersuchung und in 44% aller Fälle allein auf Grund einer Erhöhung des Gesamt-PSA über den Schwellenwert bis 4,0 ng/ml gestellt. Bei 88 der 199 Patienten (44%) lag sowohl ein karzinomverdächtiger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung als auch eine Erhöhung des Serum-PSA über 4,0 ng/ml vor. Bei 47% aller Untersuchten konnte das vorliegende Prostatakarzinom im Rahmen der rektalen Untersuchung nicht getastet werden. Bei Vorhandensein eines suspekten Befundes bei der digital-rektalen Untersuchung oder bei der transrektalen Sonographie, wurden zusätzlich jeweils ein oder zwei gezielte Herdbiopsien aus dem suspekten Areal gewonnen. Diese stellten sich in 48% als histologisch maligne, also mit Infiltration eines PCA, dar. Hierbei wurde in keinem Fall die Diagnose Prostatakarzinom allein auf Grund eines Prostatakarzinomnachweises in einer Herdbiopsie gestellt, immer war in mindestens einem der randomisierten Biopsiezylinder ebenfalls eine Karzinominfiltration nachweisbar. Im Vergleich mit den am Prostatektomiepräparat gewonnenen histologischen Ergebnissen wurde in der histologischen Untersuchung des Biopsiematerials bei 45,5% der untersuchten Patienten die Ausbreitung des Karzinoms auf die Prostataseitenlappen (unilaterale vs. bilaterale Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata) korrekt widerspiegelt. Bei 71% (99/139) der Patienten mit ausschließlich unilateralem Karzinomnachweis im Biopsiematerial wurde im Prostatektomiepräparat ein beide Prostataseitenlappen infiltrierendes Prostatakarzinom nachgewiesen. Es scheint daher wichtig, die

Entscheidung zu einer einseitig nervschonenden radikalen Prostatektomie nicht allein an der Unilateralität des Tumornachweises in der Biopsiehistologie zu orientieren. Durch die zusätzliche Entnahme von vier Biopsien der Transitionalzone ergab sich im Vergleich mit der Durchführung einer alleinigen Sechsfachbiopsie der peripheren Zone keine signifikant häufigere Übereinstimmung des Prostatakarzinomnachweises (unilateral vs. bilateral) zwischen den Ergebnissen der Biopsiehistologie und der Histologie des Prostatektomiepräparates.

Bei 11 der 115 Patienten mit Zehnfachbiopsie (9,6% der Patienten mit Zehnfachbiopsie, bzw. 5,4% aller ausgewerteter Patienten) konnte das Karzinom ausschließlich in Biopsien der Transitionalzone, nicht jedoch in den Biopsien der peripheren Zone der Prostata nachgewiesen werden. Das Karzinom dieser Patienten wäre bei Durchführung einer Sechsfachbiopsie nicht erkannt worden.

Beim Vergleich der in der Histologie von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat bestimmten Tumorgrade nach dem Gleason-Muster ließ sich bei 22%, bei Betrachtung der Tumorgrade nach dem Gleason-Score bei 30,4% und bei Betrachtung der prognostischen Gleason-Score-Gruppen bei 42,3% der untersuchten Patienten eine Übereinstimmung feststellen. Eine Erweiterung der Sechsfachbiopsie in der peripheren Zone um vier Transitionalzonenbiopsien bewirkte keine signifikante Veränderung der Übereinstimmung des Tumorgrades nach dem Gleason-Grading in den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat.

Bei dem Vergleich der histologischen Ergebnisse von Biopsiat und Prostatektomiepräparat hinsichtlich des Tumorgrades nach Helpap wurde in 36% der Fälle eine Übereinstimmung des Tumorgrades festgestellt. Bei Durchführung einer Zehnfachbiopsie wurde im Gegensatz zur Sechsfachbiopsie eine signifikant höhere Übereinstimmungsrate der Tumorgrade nach Helpap in der Histologie von Biopsiematerial und Operationspräparat erreicht.

Sowohl bei der Betrachtung des Tumorgrades nach dem Gleason-Schema als auch des Tumorgrades nach Helpap wurde in mindestens der Hälfte der Fälle in der Biopsiehistologie ein besser differenzierter Tumorgrad als in der Histologie des Prostatektomiepräparates angegeben (Undergrading). Ein Undergrading trat umso häufiger auf, je besser differenziert sich der Tumorgrad in der histologischen Untersuchung des Biopsiat darstellte.

Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung konnte bestätigt werden, dass eine parasagittal durchgeführte Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata nicht ausreichend erscheint, um eine möglichst hohe Karzinomdetektion und eine

verlässliche Auskunft über den Tumorgrad sowie die Ausbreitung des Tumors auf die Prostataseitenlappen zu gewinnen. Die Erweiterung der Sechsfachbiopsie durch Probenentnahmen aus der Transitionalzone führte zur Detektion von Prostatakarzinomen bei 11 Patienten, deren Tumorerkrankung bei der Durchführung einer Sechsfachbiopsie nicht diagnostiziert worden wäre. Zusätzlich kam es bei der Durchführung einer Zehnfachbiopsie gegenüber der Durchführung einer Sechsfachbiopsie zu einer signifikant höheren Übereinstimmung der am Biopsiematerial und am Prostatektomiepräparat histologisch bestimmten Tumorgrade nach Helpap. Es ergab sich zwischen der Durchführung einer Sechsfach- und einer Zehnfachbiopsie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Übereinstimmung der Ausbreitung des Prostatakarzinoms auf die Prostataseitenlappen und der in den histologischen Untersuchungen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat bestimmten Tumorgrade nach dem Gleason-Schema. Die zum randomisierten Biopsiemodus zusätzliche Entnahme von Herdbiopsien verbesserte die Karzinomdetektion nicht. Der Modus der transrektalen ultraschallgezielten Prostatabiopsie, mit dessen Hilfe eine möglichst hohe Karzinomdetektion und eine möglichst exakte Widerspiegelung der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata sowie des Tumorgrades des Prostatakarzinoms ermöglicht wird, wird nach wie vor international rege diskutiert. Ausgehend von den vorgestellten Untersuchungen in Gegenüberstellung mit der internationalen Literatur, muss es zukünftig zur Planung einer stadiengerechten individuellen Therapie für den einzelnen Patienten das Ziel sein, eine standardisierte Mehrfach-Stanzbiopsie der Prostata (mindestens >6 bis 14-fach) in Abhängigkeit des Patientenalters und des Prostatavolumens anzustreben.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280 (1998) 975-980
- (2) Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, Bostwick DG, Humphrey PA, Jones EC, Reuter VE, Sakr W, Sesterhenn IA, Troncso P, Wheeler TM, Epstein JI: Interobserver reproducibility of gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 32 (2001) 74-80
- (3) Altwein JE, Luboldt HJ: Prognostic factors for carcinoma of the prostate. *Urol Int* 63 (1999) 62-71
- (4) Andriole GL, Levin DL, Crawford D, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK, for the PLCO Project Team: Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Na Cancer Inst* 97 (2005) 433-438
- (5) Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E: Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostata in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 39 (2001) 655-661
- (6) Babaian RJ: Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology* 55 (2000) 453-456
- (7) Bastian PJ, Waha A, Müller SC, v.Rücker A: Epigenetische Veränderungen in der Karzinogenese des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 1981-1985
- (8) Boergermann C, Rübber H: Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 103:A (2006) 2399-2406
- (9) Bogers HA, Sedelaar JPM, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FMJ, Wijkstra H et al.: Contrast enhanced three-dimensional power doppler angiography of the human prostate: Correlation with biopsy outcome. *Urology* 54 (1999) 97-104

- (10) Bottke D, Wiegel T, Müller M, Höcht S, Altwein JE, Miller K, Hinkelbein W: Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. Vorgehen bei PSA-Anstieg oder –Persistenz ohne histologische Sicherung eines Lokalrezidivs. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 2255-2259
- (11) Burkhard FC, Studer UE: Bedeutung der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 2182-2184
- (12) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279 (1998) 1542-1547
- (13) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151 (1994) 1283-1290
- (14) Chan TY, Chan D, Stutzman KL, Epstein JI: Does increased needle biopsy sampling of the prostata detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol* 166 (2001) 2181-2184
- (15) Chan TY, Epstein JI: Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology* 53 (1999) 351-355
- (16) Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 160 (1998) 2111-2114
- (17) Chang JJ, Shinohara K, Hovey RM, Montgomery C, Presti JC: Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection. *Urology* 52 (1998) 89-93
- (18) Chen ME, Troncoso P, Tang K, Babaian RJ, Johnston D: Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 53 (1999) 951-960
- (19) Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P: Detailed mapping of prostate carcinoma foci. *Cancer* 89 (2000) 1800-1809
- (20) Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian JR: Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 158 (1997) 2168-2175

- (21) Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P: The effectiveness of screening for prostate cancer. *Arch Intern Med* 166 (2006) 38-43
- (22) Deger S, Stolzenburg JU, Dorschner W, Loening S: Laparoskopische radikale Prostatektomie. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 2123-2124
- (23) Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG: Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 33 (1998) 261-270
- (24) Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, Etemad M, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M: Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 38 (2000) 218-224
- (25) Ellis WJ, Brawer MK: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 152 (1994) 2304-2307
- (26) Epstein JI, Lecksell K, Carter HB: Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology* 54 (1999) 291-294
- (27) Epstein JI, Potter SR: The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. *J Urol* 166 (2001) 402-410
- (28) Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 157 (1997) 199-202
- (29) Fachgesellschaften: AWMF: S3-Leitlinie: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms).(2002)
- (30) Fine SW, Epstein JI: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy gleason scores: A contemporary. *J Urol* 175 Supp.
- (31) Fink KG, Hutarew G, Esterbauer B, Jungwirth A, Dietze O, Schmeller NT: Effizienz der Rebiopsie der Prostata: Untersuchung von Transitionalzonen- und lateralen Biopsien. *J Urol Urogynaekol* 10 (2003) 7-11
- (32) Fleshner NE, Fair WR: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol* 157 (1997) 556-558

- (33) Fleshner NE, Cookson MS, Soloway SM, Fair WR: Repeat transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A strategy to improve the reliability of needle biopsy grading in patients with well-differentiated prostate cancer. *Urology* 52 (1998) 659-662
- (34) Fleshner N, Klotz L: Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* 60 (2002) 93-97
- (35) Fornara P, Fischer K, Luboldt HJ, Doehn C, Semjonov A: Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 1820-1823
- (36) Fornara P, Semjonov A: PSA: Der Weg zum Befund. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York, 2002
- (37) Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H: Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 51 (2001) 364-370
- (38) Gasser T, Sulser T, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW: Radikale Prostatektomie: Welcher Zugang für welchen Patienten? *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 2055-2057
- (39) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. Ausg., Saarbrücken, 2006
- (40) Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111 (1974) 58-64
- (41) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, de Vries SH, van der Crujisen-Koeter I, van der Kwast TH, Schröder FH: Screening for prostate cancer without digital rectal examination and transrectal ultrasound: Results after four years in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *The Prostate* 66 (2006) 265-631
- (42) Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, Erbersdobler A, Henke RP, Michl U, Fernandez S, Huland H: A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostaectomy. *J Urol* 165 (2001) 857-863

- (43) Graefen M, Huland H, Pientka L, Miller K, Rübber H: Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms. Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung. Dtsch Arztebl 101:A (2004) 2619-2622
- (44) Gregori A, Vieweg J, Dahm P, Paulson DF: Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of gleason score and tumor site. Urol Int 66 (2001) 66-71
- (45) Hammerer P, Lein M: Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl 101:A (2004) 1892-1893
- (46) Helpap B, Egevad L: Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. Urologe 46 (2007) 59-62
- (47) Helpap B: Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. Pathologe 19 (1998) 42-52
- (48) Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T: Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Springer, Berlin, 1999
- (49) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 142 (1989) 71-74
- (50) Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C: Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 175 (2006) 485-488
- (51) Jurczok A, Fornara P: PSA-gesteuerte Früherkennung des Prostatakarzinoms: Panikmache oder Fortschritt? Arztebl SA 16 (2005) 12-16
- (52) Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 151 (1994) 1571-1574
- (53) King CR: Patterns of prostate cancer biopsy grading: Trends and clinical implications. Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest) 90 (2000) 305-311
- (54) Kojima Y, Nonomura N, Nose T, Inoue T, Tsuda K, Narumi Y, Nakamura H, Shin M, Yasunaga Y, Katsuyuki A, Tsuneharu M, Okuyama A: Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. Eur Urol 37 (2000) 675-679
- (55) Krentz H: Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. Shaker, Aachen, 2002

- (56) Levine MA, Ittman M, Melamed J et al.: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159 (1998) 471-476
- (57) Luboldt HJ, Rübber H: Früherkennung des Prostatakarzinoms: PSA-Test nur nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 1736-1738
- (58) Luboldt HJ, Hüsing J, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Fornara P, Jöckel KH, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübber H: Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostataspezifischem Antigen. *Urologe[A]* 39 (2000) 330-333
- (59) Manseck A, Froehner M, Oehlschlaeger S, Hakenberg O, Friedrich K, Theissig F, Wirth MP: Is systematic sextant biopsy suitable for the detection of clinically significant prostate cancer? *Urol Int* 65 (2000) 80-83
- (60) Manseck A, Guhr K, Froehner M, Hakenberg OW, Wirth MP: Morbidity and discomfort of ten-core biopsy of the prostate evaluated by questionnaire. *Urol Int* 66 (2001) 197-200
- (61) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 12 (1988) 897-903
- (62) Melchior SW, Brawer MK: Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. *J Clin Ultrasound* 24 (1996) 463-471
- (63) Morote J, Lopez M, Encabo G, deTorres I: Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 35 (1999) 294-297
- (64) Naughton CK, Miller DC, Yan Y: Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J Urol* 165 (2001) 100-103
- (65) Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H: Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 38 (2000) 74-78
- (66) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270 (1993) 860-864

- (67) Onder AU, Yalcin V, Arar O, Yaycioglu O, Citici A, Solok V: Impact of transition zone biopsies in detection and evaluation of prostate cancer. *Eur Urol* 33 (1998) 542-548
- (68) Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 48 (1996) 55-61
- (69) Partin AW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Kattan MW, Scardino PT, Pearson JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 277 (1997) 1445-1451
- (70) Pepe P, Aragona F: Prostate needle biopsy: 12 vs. 18 cores- Is it necessary? *Urol Int* 74 (2005) 19-22
- (71) Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L: Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol* 167 (2002) 218-221
- (72) Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L: Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 164 (2000) 393-396
- (73) Reissigl A, Pointner J, Strasser H, Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G: Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. *Prostate* 30 (1997) 130-135
- (74) Reitburgen JBW, Kranse R, Kirkels WJ, Hoedemaker F, Schröder FH: Prostate cancer screening: value of the "seventh" targeted to visible lesions. *J Urol* 157 (1997) 58-63
- (75) Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM: Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 24 (2000) 1634-1640
- (76) Scattoni V, Zlotta AR: Transrectal ultrasound prostatic biopsy in the PSA era. *Eur Urol Suppl.* 1 (2002)
- (77) Schewe J, Brands FH, Sommerfeld HJ, Hofmockel G, Senge T: Die transrektale Prostatabiopsie: Eine praxis- und klinikrelevante Übersicht. *Urologe[B]* 38 (1998) 6-9

- (78) Semjonow A, Hamm M, Rathert P: Der Quotient aus prostata-spezifischem Antigen und Prostatavolumen. Verbesserte Unterscheidung zwischen benigner Prostatahyperplasie und lokal begrenztem Prostatakarzinom. *Urologe[A]* 32 (1993) 250-253
- (79) Sökeland J, Schulze H, Rübber H: *Urologie. Verstehen-Lernen-Anwenden.* 13. korr. und aktualisierte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2004
- (80) Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 118 (1994) 705-708
- (81) Stamey TA, Kabalin JN, Mc Neal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141 (1989) 1076-1083
- (82) Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 21 (1997) 566-576
- (83) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM: Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous sextant biopsies. *J Urol* 166 (2001) 86-91
- (84) Stuschke M, Budach V, Böhmer D: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 101:A (2004) 2690-2694
- (85) Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN: Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients under going transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 157 (1997) 204-206
- (86) Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H: Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting gleason score of prostate cancer. *J Urol* 156 (1996) 110-113
- (87) Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI: Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol* 173 (2005) 450-453
- (88) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 17 (1979) 159-163

- (89) Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI: High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 50 (2006) 498-505

7. Thesen

1. Die alleinige Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung ist zur Prostatakarzinomfrüherkennung nicht ausreichend. Bei 47% der untersuchten Prostatakarzinomträger konnte der Tumor bei der rektalen Untersuchung nicht getastet werden. Bei nur 8,5% der Prostatakarzinompatienten wurde die Indikation zur Prostatabiopsie allein auf Grund eines suspekten Befundes bei der digital-rektalen Untersuchung gestellt.
2. Die zur digital-rektalen Untersuchung zusätzliche Bestimmung des PSA-Wertes führt zu einer vermehrten Detektion von Prostatakarzinomen. Bei 44% der untersuchten Prostatakarzinompatienten wurde die Indikation zur Prostatabiopsie allein auf Grund einer Erhöhung des PSA über 4,0 ng/ml gestellt.
3. Die Kombination von rektaler Tastuntersuchung und PSA-Wert-Bestimmung ist zur Prostatakarzinomfrüherkennung besonders zu empfehlen.
4. Die klinische Wertigkeit der transrektalen Sonographie besteht in der Detektion von Prostatakarzinomen im Frühstadium, der gezielten Durchführung der transrektalen Prostatabiopsie und der Volumenbestimmung der Prostata.
5. Die zur Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata zusätzliche Entnahme von vier Biopsiezylindern der Transitionalzone ermöglicht eine Steigerung der Karzinomdetektionsrate. Das Prostatakarzinom bei 11 der 115 Patienten mit Zehnfachbiopsie (9,6%) wurde ausschließlich in den Biopsien der Transitionalzone, nicht jedoch in den Biopsien der peripheren Zone nachgewiesen.
6. Die zum randomisierten Biopsiemodus zusätzliche Entnahme von Herdbiopsien aus sich bei der digital-rektalen Untersuchung und/oder bei der transrektalen Sonographie suspekt darstellenden Arealen erhöht die Karzinomdetektionsrate nicht.
7. Die Durchführung einer Zehnfachbiopsie verbessert die Aussagekraft über die Ausbreitung des Prostatakarzinoms in Bezug auf die Prostataseitenlappen (unilaterale vs. bilaterale Prostatakarzinominfiltration) nicht signifikant gegenüber der Durchführung einer Sechsfachbiopsie.

8. Sowohl bei der Durchführung einer Sechsfach- als auch einer Zehnfachbiopsie der Prostata stimmt die anhand des Biopsiematerials nachgewiesene Ausbreitung des Prostatakarzinoms auf die Prostataseitenlappen (unilaterale vs. bilaterale Karzinominfiltration) in weniger als der Hälfte der Fälle mit der im Prostatektomiepräparat nachgewiesenen Prostatakarzinomausbreitung überein.
9. Sowohl bei Anwendung des Tumorgradings nach dem Gleason-Schema, als auch des Tumorgradings nach Helpap tritt in über 50% der Fälle im Vergleich mit den Ergebnissen des Prostatektomiepräparates ein Undergrading des Tumors zum Zeitpunkt der Biopsie auf.
10. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumorgrad in der Biopsiehistologie unterschätzt wird, ist umso höher, je besser differenziert der Tumor und somit je geringer der Tumorgrad in der Biopsiehistologie bewertet wurde.
11. Bei der Auswertung des Tumorgrades nach dem Gleason-Muster wurde in 22%, beim Gleason-Score in 30,4% und bei Betrachtung der prognostischen Gleason-Score-Gruppen (2-4, 5-6, 7, 8-10) in 42,3% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Prostatektomiepräparat erreicht.
12. Eine Erweiterung der Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata um vier Transitionalzonenbiopsien erhöht die Übereinstimmungsrate der Tumorgrade nach dem Gleason-Muster, nach dem Gleason-Score und den prognostischen Gleason-Score-Gruppen (2-4, 5-6, 7, 8-10) in den histologischen Befunden von Biopsie und Prostatektomiepräparat nicht signifikant.
13. Beim Vergleich der Tumorgrade nach Helpap ergab sich bei 36% der untersuchten Patienten eine Übereinstimmung zwischen den histologischen Ergebnissen des Biopsiematerials und des Prostatektomiepräparates.
14. Eine zur Sechsfachbiopsie der peripheren Zone zusätzliche Entnahme von vier Biopsien der Transitionalzone führt zu einer signifikant größeren Übereinstimmung des Tumorgrades nach Helpap in den histologischen Ergebnissen von Biopsiematerial und Operationspräparat.
15. Die herkömmliche transrektale Sechsfachbiopsie der peripheren Zone der Prostata ist aktuell nicht mehr ausreichend, um eine möglichst hohe Karzinomdetektionsrate und eine exakte Aussage über die Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata und den Tumorgrad des Prostatakarzinoms zu erzielen.

16. Die Erweiterung der Sechsfachbiopsie um weitere Biopsiezylinder stellt eine Verbesserung des Biopsiemodus hinsichtlich der Erhöhung der Prostatakarzinomdetektionsrate und der Repräsentation des Tumorgrades dar.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Annegret Liebau
Wohnort: 30175 Hannover, Ferdinandstraße 3
Geburtsdatum: 22.04.1981
Geburtsort: Wolfen (Kr. Bitterfeld)
Familienstand: ledig
Familie: Mutter Martina Liebau, Diplom-Physikerin
Vater Dr. med. Bernd Liebau, Facharzt für Chirurgie
Schwester Katrin Speckmann, Assistenzärztin Pädiatrie
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch

Schule:

1987-1989 Ernst Thälmann Schule Sangerhausen
1989-1991 POS „Juri Gagarin“, Sangerhausen
1991-1993 Friedrich Schiller Gymnasium, Sangerhausen
1993-1999 Geschwister Scholl Gymnasium, Sangerhausen mit Abschluss
Abitur

Studium:

10/1999-11/2005 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Im Praktischen Jahr Tätigkeiten in der Klinik und Poliklinik für
Urologie, der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral-
und Gefäßchirurgie und der Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle
01.11.2005 Abschluss mit 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.11.2005 Erteilung der Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang:

01/2006-12/2006 Assistenzärztin in der Chirurgischen Praxis Dr. med. B. Liebau,
Sangerhausen
03/2007- heute Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik III des
St. Bernward Krankenhauses Hildesheim

Hannover, den 18.06.2008,

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe, sowie dass die vorliegende Arbeit bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden ist.

Hannover, den 18.06.2008,

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. P. Fornara, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung der Mitarbeiter seiner Klinik. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Heynemann, stellvertretender Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für seine Betreuung und Beratung während der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank geht gleichermaßen an Herrn Prof. Dr. med. St. Hauptmann, Direktor des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die freundliche Bereitstellung der Ergebnisse der dort angefertigten histologischen Untersuchungen.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern für ihre ständige liebevolle Unterstützung.