

Aus dem Institut/der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einschätzung der Prognose aus dem Prostatektomiepräparat und
postoperative Bewertung der OP-Indikation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yavuz Durmaz
aus Münchberg

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhalt

1. Abstract.....	3
2. Einleitung.....	6
2.1. Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms	6
2.2. Einschätzung des Krankheitsverlaufs durch Nomogramme und Vorhersagetabellen	10
2.3. Definition des Gleason-Grading	17
2.4. Definition der PSA-Dichte.....	19
2.5. Tumorzvolumen und Prognose	19
2.5.1. Das insignifikante PCa am Ektomie-Präparat nach Stamey.....	20
2.5.2. Das insignifikante PCa in der Stanzbiopsie nach Epstein.....	22
2.5.3. Das Tumorzvolumen im Ektomie-Präparat und Korrelation mit dem klinischen Verlauf.....	25
2.5.4. Up-Grading in der Pathohistologie des Ektomiepräparates.....	26
2.6. Klinische Verläufe unter Aktiver Überwachung.....	28
2.7. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen.....	30
4. Untersuchungsergebnisse	35
5. Diskussion	44
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturübersicht.....	57
8. Eidesstattliche Versicherung	66
9. Lebenslauf.....	67
10. Danksagung.....	68

1. Abstract

Das Prostatakarzinom (PCa) wird dank der Früherkennung immer häufiger in einem frühen Stadium erkannt: Keine Beschwerden, kein Tastbefund (Tumorkategorie T1c), niedriger PSA-Wert (<10 ng/ml) und gute Differenzierung (Gleason 6). In den meisten Fällen wird die Indikation zur sofortigen Operation gestellt. In der vorgelegten Arbeit werden zunächst Hypothesen formuliert, in denen die von Epstein et al.¹⁷ aufgestellten Tumorkriterien mit eigenen Daten abgeglichen und in Beziehung zu PSA-Werten und Verläufen gebracht werden. Hierzu werden die tatsächliche Verteilung der pT-Kategorien, die pathohistologische Klassifikation und auch die PSA-Werte berücksichtigt. Diese Befunde werden miteinander in Beziehung gesetzt. Es wird der Frage nachgegangen, wie viele dieser Tumoren für eine aktive Überwachung geeignet wären, was sich aus dem Alter der operierten Patienten und den Epsteinkriterien dazu ergibt. Hierzu wurden die bereits veröffentlichten Daten des Autors M. May aus vier verschiedenen Pathologieeinrichtungen hinzugezogen und zusätzlich aus zwei weiteren Instituten (Erlangen und Koblenz) Befunde der Prostatektomie-Präparate analysiert. Insgesamt konnten 1.774 Prostatektomien aus insgesamt sechs Einrichtungen zusammengestellt werden.

In einem gesonderten Kapitel werden zur Vorhersage der Tumorausdehnung und zum erwartenden Krankheitsverlauf die hierzu wichtigsten Nomogramme beschrieben. Eine Literaturübersicht mit zehn Arbeiten zeigt die Bewertungskriterien für low risk Tumoren anhand der Stanzbiopsieergebnisse. Eine ähnliche Zusammenstellung wurde für das Upgrading (19,5-54% der Fälle) und das Undergrading (2,6-15% der Fälle) vorgenommen.

Im Ergebnisteil werden nach den drei Prognosegruppen insignifikant, moderat und fortgeschritten, die PSA-Werte, das mittlere Alter und das mittlere Tumorumfang zugeordnet. Es zeigt sich die erwartete positive Korrelation mit den PSA-Werten und dem mittleren Tumorumfang. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen die mittleren Tumorumfänge und die mittleren PSA-Werte der insignifikanten bzw. moderaten Tumoren gegenüber den fortgeschrittenen; die fortgeschrittenen Tumoren werden signifikant häufiger progredient als die moderaten, ohne das sich die Zeit bis zum Progress signifikant unterscheidet; das mittlere Volumen der Gleason 6-Tumoren ist für die Epstein-Risikoklassen signifikant unterschiedlich und schließlich haben die besser

differenzierten der Gleason 7-Tumoren (Gleason 3+4) ein signifikant kleineres Volumen als Tumoren Gleason 4+3.

Wählt man ein Grenzalter von 70 Jahren, so unterscheiden sich diese Ergebnisse nicht. Die mittlere Beobachtungszeit bei den drei genannten Gruppen beträgt zwischen 30,2 (fortgeschritten) bis 37,1 Monate (insignifikant). Von insgesamt 468 Tumoren aus Erlangen/Koblenz waren 51,1% insignifikant oder moderat. Darunter war keiner mit Gleason-Summe ≥ 8 . Die gut differenzierten Tumoren inklusive Gleason-Grad 3+4 hatten einen Anteil von 71% im Gesamtkollektiv. Aber auch unter den 517 fortgeschrittenen Tumoren waren 44,7% gut differenziert, sodass hier die Frage nach der Genauigkeit der Zuordnung gestellt werden muss. Von den über 70-Jährigen hatten 32% einen Gleason 6-Tumor; 61% hatten Gleason 6 oder 3+4-Tumoren. Das Alter von 70 Jahren wird als Grenzindikation für eine Operation gewertet. Es zeigte sich weiterhin, dass das Tumolvolumen gut mit dem Gleason-Score korreliert.

In der Diskussion wird der Schluss gezogen, dass der in der Literatur mit 6-8% angegebene Anteil von AS-Patienten sehr niedrig ist. Der Anteil wäre zu erhöhen, wenn sämtliche Gleason 6-Tumoren (und eventuell Gleason 7a) in diese Strategie einbezogen werden könnten. Für die über 70-Jährigen ergibt sich die Frage, inwieweit für sie eine Watchful Waiting Strategie gewählt werden könnte.

Early detection of prostate carcinoma leads to increasingly frequent diagnoses of tumors that are symptom-free, not palpable (category T1c), associated with low levels of PSA (PSA <10 ng/ml), and well differentiated (Gleason 6). In most cases the immediate operation is being recommended. In the current study hypotheses are first formulated, where the conditions laid down by Epstein et al.¹⁷ tumor criteria are matched with their own data and correlated to PSA levels and gradients. The investigation takes into consideration the actual distribution of pT categories, the pathohistological classification and PSA levels, and correlates the results; these results are calculated partly statistically. The question is how many of such tumors would lend themselves to Active Surveillance considering the age of the patients, and what would be the conclusions to be drawn from it.

Already published data from four pathological institutes (author M. May), and histological findings of prostatectomy specimens of two additional institutes (Erlangen and Koblenz) were being analyzed. Preparations of 1.774 prostatectomies were available.

A separate chapter describes current nomograms to predict tumor extension and course of disease. A review of ten publications deals with criteria for the assessment of low risk tumors from biopsy specimens. Likewise, a survey of upgrading (19.5-54 % of cases) and downgrading (2.6-15 %) is presented.

Results: PSA values, mean age of patients, and mean tumor volumes are assigned to three prognostic groups (>insignificant<, >moderate<, and >advanced<). As expected, PSA values correlate to mean tumor volumes. Statistically significant differences show the mean tumor volumes and mean PSA values of insignificant or moderate tumors compared to the more advanced; the advanced tumors are significantly more progressive than the moderate, without a significant difference in the time to progression; the mean volume of the tumors with Gleason 6 is significant different for Epstein-risk classes, and finally the better differentiated Gleason 7 tumors (Gleason 3 + 4) have a significantly smaller volume than tumors Gleason 4 + 3.

Taking 70 years as age limit, all data from this subgroup are consistent. Mean follow up was 30,2 months (advanced tumors) to 37,1 months (insignificant tumors). Of 468 tumors from Erlangen/Koblenz 51.1% were insignificant or moderate; none of them had Gleason ≥ 8 . In total, well differentiated tumors including those with Gleason 3+4 were found in 71% of cases. Even of the 517 advanced tumors 232 (44.7%) were well differentiated raising the question of assignment. Among patients of >70 years, 32% had Gleason 6 tumors, 61% had Gleason 6 or 3+4. 70 years is considered as the age limit for RP (radical prostatectomy) indication.

Conclusion: In literature, only 6-8% of patients are considered to benefit from Active Surveillance. From data presented here, this share appears very low. It could be higher if all Gleason 6 tumors, possibly even Gleason 3+4, were included. For patients >70 years Watchful Waiting might be an option.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms

In Deutschland erkrankten im Jahre 2008 nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts 63.440 Männer neu an Prostatakarzinom (PCa)¹; für 2012 werden 67.600 Neuerkrankungen erwartet. Somit ist das PCa mit 26,2% die häufigste bösartige Neubildung beim Mann in Deutschland¹. Die enorme Zunahme der Neuerkrankungen (im Vergleich zu 1980 waren es nur 17.000) wird auf den demographischen Wandel und die Maßnahmen der Früherkennung zurückzuführen.

Dieser Anstieg betraf bis 1990 alle Altersgruppen etwa gleich stark. Im Verlauf der 1990er-Jahre kam es vor allem bei unter 70-Jährigen zu einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit. Das mittlere Erkrankungsalter nahm von 73 Jahren (1980) auf 69 Jahre (2004) ab¹. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate stieg zwischen 1980 und 2004 um ca. 150%. Sie ist weltweit unterschiedlich; kennzeichnend für Europa ist ein Nord-Süd-Gefälle. Während in Schweden 90,9 von 100.000 Männern jährlich erkranken, sind es in Spanien nur 35,9. Die höchste Inzidenz zeigen afroamerikanische Männer, hier liegt sie um 50% höher als bei weißen Amerikanern. Demgegenüber haben Amerikaner mit asiatischer Abstammung eine ca. 40% niedrigere Inzidenz als weiße Amerikaner². Von 2001 bis 2005 betrug die Inzidenz (bezogen auf 100.000) bei afroamerikanischen Männern 249, bei weißen 157 und bei Amerikanern mit asiatischer Abstammung 94².

Weltweit erkrankten im Jahr 2008 schätzungsweise 899.000 Männer neu am PCa. Mehr als zwei Drittel der Fälle wurden in westlichen Nationen diagnostiziert³.

Interessant sind Angaben zur Prävalenz, weil sich hier das große Potenzial von Männern zeigt, die früher oder später einer urologischen Betreuung bedürfen. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts lebten in Deutschland im Jahr 2004 ca. 222.300 Männer, bei denen in den zurückliegenden fünf Jahren ein PCa diagnostiziert worden war. Bei 326.000 Männern lag die Diagnose maximal zehn Jahre zurück¹. 58% davon waren älter als 70 Jahre. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug im Jahre 2009 273.000 Fälle und steigerte sich im Jahre 2010 auf 279.000 Fälle. Auffällig ist, dass sich die Erkrankungsdauer verlängerte. Offiziell wird das auf eine verbesserte Behandlung zurückgeführt. Die Ursache der längeren Überlebenszeiten ist jedoch sicher auch durch die frühere Diagnosestellung begründet (length time bias).

Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen in der deutschen Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männern anwachsen und damit doppelt so hoch sein wie heute^{4, 5}. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakreberkrankung zu erwarten. Bis zum Jahr 2030 wird in Deutschland eine Zunahme auf 88.000 jährliche Neuerkrankungen erwartet⁶.

Insgesamt tragen ca. 16% der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein PCa zu entwickeln. Aber nur 10% werden symptomatisch, und nur 3% versterben daran⁷. In einem Rechenmodell haben Parker et al. für die durch Früherkennung diagnostizierten und konservativ behandelten Tumoren eine tumorspezifische Mortalität nach 15 Jahren von 0-2% für Gleason<7, von 9-31% für Gleason 7 und von 28 bis 72% für Gleason>7 berechnet⁸. Nach diesen Autoren beträgt bei einem Alter von 55 bis 74 Jahren der 15-Jahre-Überlebensvorteil durch kurativ intendierte Therapie weniger als 1%. Durch Zunahme der Inzidenz wird bei gleichbleibender oder leicht abnehmender Mortalität der Abstand zwischen beiden größer und diese Schere wird weiter aufgehen. Als häufigste Todesursachen überwiegen andere Erkrankungen, vor allem Herz-Kreislaufkrankungen und Zweittumoren. Sie beeinflussen das Überleben in allen Altersgruppen mehr als das PCa selbst, so dass mehr Männer *mit einem als* an einem PCa sterben.

Die Zunahme der Inzidenz des PCa ist vor allem die häufige Durchführung der PSA-Bestimmung, die abgesenkten PSA-Grenzwerte und die höhere Zahl entnommener Biopsien zurückzuführen. Der oben erwähnten demographischen Entwicklung müssen die Diagnostik, vor allem aber die therapeutischen Maßnahmen gerecht werden. Wie in den letzten Jahren wird insbesondere der Anteil früher Stadien ansteigen. Die verbesserte und frühe Diagnostik birgt jedoch auch die Gefahr der Überdiagnosen. Die Zahl hierfür wird auf über 50% geschätzt⁹.

Dieses Problem wird sich in den nächsten Jahren dramatisch ausweiten, da trotz gegenteiliger GKV-Entscheidung (die PSA-Bestimmung wird nicht von der Solidargemeinschaft finanziert) viele Männer die PSA-Bestimmung durchführen lassen. Sie ist die inzwischen übliche Maßnahme, um den Prostatakrebs früh zu erkennen. Nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein PCa entwickeln, müssen mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Deshalb können bestimmte Tumoren unbehandelt bleiben. Wir haben also in Zukunft

mit einer großen Zahl von „Karzinomträgern“ zu rechnen, aber mit deutlich weniger PCa-Kranken.

Die frühzeitig erkannten Tumoren sind meistens solche der Kategorie cT1c bzw. cT2. Auf den Tumor weist lediglich der erhöhte PSA-Wert oder ein tumorverdächtiger Tastbefund in der Hälfte eines Lappens (T2a) oder in mehr als der Hälfte eines Lappens (T2b) hin. Die Definition von low-risk-Tumoren ist in den wissenschaftlichen Studien nicht einheitlich. In der S3-Leitlinie wird das an folgenden Kriterien festgemacht:

- PSA-Wert \leq 10ng/ml
- Biopsie Gleason Score \leq 6
- cT1c und cT2a
- Tumor \leq zwei Biopsiestanzen bei der Entnahme von 10-12
- \leq 50% Tumor in einer Stanze

In der Literatur wird die Kontroll- und Behandlungsbedürftigkeit sog. insignifikanter Tumoren diskutiert. Die Definition der Insignifikanz ist von Pathologen festgelegt und bezieht sich auf das Tumolvolumen¹⁰⁻¹⁵. Sprach früher Epstein bei einem Tumolvolumen von 0,2ml von einem insignifikanten Karzinom¹⁶, so wurde später das Tumolvolumen von $< 0,5$ ml zugrunde gelegt^{17, 18}. In der S3-Leitlinie wird aber daraufhin gewiesen, dass weitere Kriterien herangezogen werden müssen, um den insignifikanten Tumor besser definieren zu können. Wenn die Definition des insignifikanten Karzinoms nur an das Tumolvolumen gebunden ist, dann kann zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose vor Einleitung der Therapie darauf nicht zurückgegriffen werden. Man muss sich allein auf klinische Kriterien unter Berücksichtigung des Biopsie-Ergebnisses stützen.

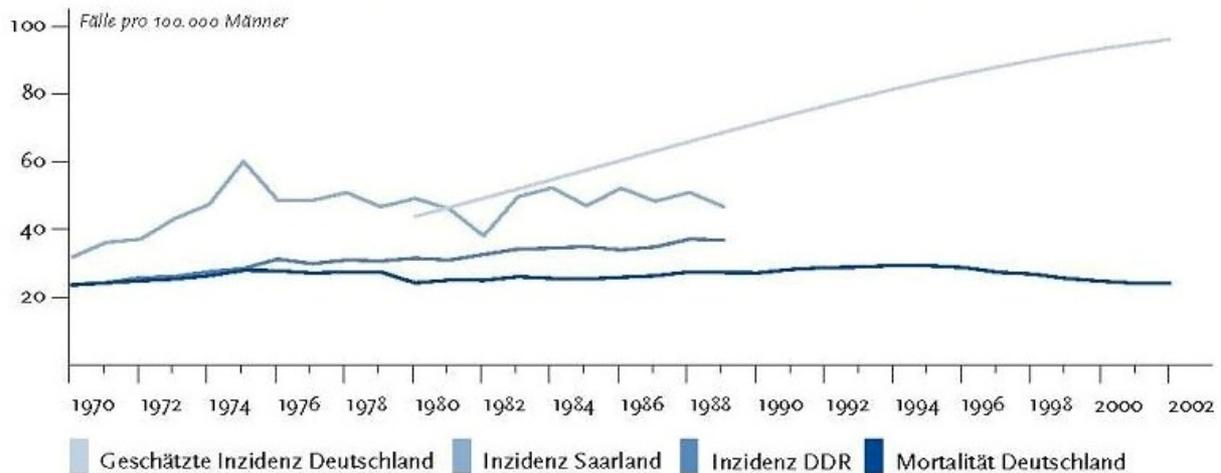
In den aktuellen Active Surveillance (AS)-Studien wird gezeigt, dass Patienten über viele Jahre ohne Progress beobachtet werden, die mit einem Gleason 7a(3+4) bzw. einer Tumorkategorie T2b beschwerdefrei ohne Intervention leben¹⁹. In dem systematischen Review von Harnden et al. konnte ein insignifikantes PCa nicht aufgrund einer minimalen Tumorausdehnung in der Biopsie definiert werden; ein signifikanter Anteil der Patienten mit niedrigvolumigem PCa in der Biopsie habe demnach trotzdem ein signifikantes Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach RP²⁰.

Durch die PSA-Bestimmung vermuten, und durch die Biopsie finden wir zu viele Karzinome der Prostata, die als Niedrigrisikokarzinome keiner sofortigen Therapie bedürfen. Mehr als die Hälfte der Männer, bei denen aufgrund regelmäßiger PSA-

Bestimmungen ein Tumor entdeckt wird, muss nicht operiert oder bestrahlt werden, weil die Tumorbiologie günstig oder die Lebenserwartung altersbedingt gering ist. Deshalb reichen die Behandlungsangebote an Patienten von der kurativ intendierten Therapie (RP, RT, AS) bis hin zur palliativen Zielsetzung (Watchful Waiting, Hormontherapie). Hilfreich für die Therapieentscheidung ist die von Parker et al. im Jahre 2004 gegebene Definition⁸. Demnach ist AS eine kurativ intendierte Strategie, die also das Ziel der Heilung verfolgt; d.h. eine Operation oder Bestrahlung wird erst vorgenommen, wenn der Tumor progredient wird. Demgegenüber ist Watchful Waiting (WW) eine palliative Vorgehensweise. Hier wird nicht der Tumor überwacht oder gar behandelt, sondern lediglich seine Symptome, falls diese eintreten.

Die Frage, die sich nach der vorliegenden Literatur stellt, ist die nach der Indikationsausdehnung für AS auf Gruppen höheren Risikos, ohne diese durch eine verspätete kurativ intendierte Maßnahme zu gefährden. In der kanadischen Studie wurden bei ihrem Start 85 Patienten mit einem intermediären Risiko (PSA-Wert 10-20ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie T2b) eingeschlossen, von denen 45 wegen fehlender Progression über 7,2 Jahre unbehandelt blieben²¹. Die notwendige Behandlung (in den meisten Fällen Bestrahlung) war für low und intermediate-risk mit 38% bzw. 39% gleich hoch²¹. Auch die CaPSURE-Daten deuten darauf, dass AS für Tumoren intermediären Risikos eine mögliche Option ist²². In einer großen retrospektiven Untersuchung von Howlader et al. konnte die exzellente Prognose der gut differenzierten Tumoren belegt werden, gleichgültig, ob sie behandelt wurden oder unbehandelt blieben²³.

Während die Inzidenz des Prostatakarzinoms in jedem Jahr zunahm, blieb die Mortalität lange konstant und sank dann über viele Jahre hinweg leicht (Grafik 1). Im Jahr 2004 betrug die Zahl der tumorspezifischen Todesfälle in Deutschland 11.135¹. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen des Mannes in Deutschland steht das PCa mit 10,3% an dritter Stelle.



Grafik 1: Verlauf der alterstandardisierten Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Europastandard)⁴

2.2. Einschätzung des Krankheitsverlaufs durch Nomogramme und Vorhersagetabellen

Seit über einem Jahrzehnt bemühen sich verschiedene Autoren, die Prognose eines PCa einzuschätzen. Hierzu werden Kennzeichen des Tumors und des Trägers herangezogen. Diese Vorhersage betrifft unterschiedliche Optionen der Behandlung und Zeitpunkte des Verlaufs. PCa-Nomogramme und Tafeln dienen dazu, das Risiko in verschiedenen Stufen abzuschätzen. Nomogramme sind Instrumente, welche die Prognose eines individuellen Patienten vorhersagen sollen. Um solche Instrumente zu evaluieren, können präoperative klinische oder histopathologische Daten der Biopsie oder des Ektomiepräparates herangezogen werden. Ein ideales Nomogramm sollte unabhängig von Operateur, Pathologen und sozio-kulturellen Aspekten sein. Um ein Nomogramm zu erstellen, soll das Patientengut nach spezifischen Merkmalen für Alter und Tumorkategorie ausgewählt sein. Präoperative Daten können herangezogen werden, um das Risiko einer bestehenden extraprostatatischen Ausbreitung oder die Gefahr einer Progression vorab einzuschätzen. Alternativ können Nomogramme das Rezidivrisiko anhand postoperativer histopathologischer Parameter vorhersagen.

Von D'Amico wissen wir, dass bei einem PCa prognostisch drei Gruppen zu trennen sind²⁴. Bei den klinischen Kategorien cT1a, b, c, cT2a und einem PSA ≤ 10 ng/ml und

einer Gleason-Summe ≤ 6 liegt ein low-risk PCa vor. Nach der Literatur wird bei dieser Tumorkonstellation heute die Notwendigkeit einer kurativ intendierten Behandlung in Frage gestellt²⁵. Draisma et al. schätzen bei diesen Voraussetzungen den Anteil an Überdiagnosen mit 5,2% bis 66%²⁶. Bei der klinischen Kategorie cT2b oder der Gleason-Summe 7 oder einem PSA-Wert >10 und ≤ 20 ng/ml hat der Tumor ein intermediate-risk. Von einem high-risk Tumor spricht man, wenn eine Kategorie cT2c vorliegt oder der PSA-Wert >20 ng/ml oder die Gleason-Summe ≥ 8 beträgt.

Ein PCa mit niedrigem Risiko kann über viele Jahre (10 Jahre + x) keine Zeichen für einen Progress zeigen und unter Umständen niemals behandlungsbedürftig werden. Solche Tumoren werden immer häufiger durch Früherkennung (PSA-Bestimmung) entdeckt (Überdiagnose) und trotzdem mit kurativer Intention behandelt (Übertherapie). Pathologen beurteilen in einem Biopsie- oder Ektomiepräparat die unterschiedlichen Gewebedifferenzierungen und ermöglichen eine prognostische Einschätzung. Zur prognostischen Einschätzung tragen der Gleason-Score, die Anzahl positiver Biopsien, die Ausdehnung des Tumors im Stanzzyylinder (mit prozentualer oder Millimeter-Angabe), die Beteiligung von Lymph- oder/und Blutgefäßen bei^{21,27-28}. Häufig wird auch der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Biopsie berücksichtigt²¹. Zusätzlich können auch Merkmale der Patienten einfließen wie z.B. Alter und Vorbehandlung.

Eine Übersicht über die verschiedenen Nomogramme enthält Tabelle 1.

Autoren	Modell	Ergebnis	n	Variable
Partin et al. ²⁹	Nomogramm	Organbegrenzung	4133	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • klinisches Stadium • Gleason-Score der Biopsie
Potter et al. ³⁰	Neural network	biochemisches Rezidiv	214	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Score • extraprostatische Ausdehnung • Schnitttransituation • DNA Ploidie • quantitative nuclear grade
Kattan et al. ³¹	Nomogramm	biochemisches Rezidiv	983	<ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert • klinisches Stadium • Gleason-Score der Biopsie
Kattan et al. ³²	Nomogramm	biochemisches Rezidiv	996	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • Gleason-Score der Ektomie • extraprostatische Ausbreitung • LK-Befall • Samenblaseninfiltration • Schnitttransituation

Steyerberg et al. ³³	Nomogramm	indolentes Karzinom		<ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Score der Biopsie • die Ausdehnung des Tumors in mm und die des gesunden Gewebes in der Biopsie • Prostatavolumen • PSA-Wert
Han et al. ³⁴	Nachschlage-Tabelle	biochemisches Rezidiv	2091	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Score der Ektomie • prätherapeutischer PSA • pTNM-Stadium
Dotan et al. ³⁵	Nomogramm	biochemisches Rezidiv	239	<ul style="list-style-type: none"> • prätherapeutischer PSA • Schnitttrandsituation • Samenblaseninfiltration • Gleason-Score der Ektomie • PSA-Abfall • PSA-Dichte • extrakapsuläre Ausbreitung
Stephenson et al. ³⁶	Nomogramm	biochemisches Rezidiv	1881	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • Gleason-Score der Ektomie • extrakapsuläre Ausbreitung • Samenblaseninfiltration • LK-Befall • Schnitttrandsituation
Slovin et al. ³⁷	Nomogramm	Metastasen	148	<ul style="list-style-type: none"> • prätherapeutischer PSA • PSA-Verdopplungszeit • pT-Kategorie • Gleason-Score der Ektomie
Walz et al. ³⁸	Nomogramm	Frührezidiv	2911	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • Schnitttrandsituation • Gleason-Score der Ektomie • extrakapsuläre Ausbreitung • Samenblaseninfiltration • LK-Befall

Tabelle 1: Literaturübersicht zu Vorhersagetafeln und Nomogrammen

Präoperative Nomogramme oder Vorhersagetafeln:

- Die Partin-Tafeln setzen drei Parameter zur prognostischen Beurteilung ein: den PSA-Wert, die Gleason-Summe und die T-Kategorie²⁹. Daraus wird die Wahrscheinlichkeit einer Organbegrenzung, einer Kapselpenetration, einer Samenblaseninfiltration und LK-Beteiligung eingeschätzt²⁹. Die letzte Version der Partin-Tafeln von 2001 schließt Daten von über 5000 Patienten ein, die in der Urologischen Abteilung des Johns Hopkins Medical Hospital von einem Operateur radikal prostatektomiert wurden³⁹. Diese Daten der Partin-Tafeln zielen auf Patienten in einem frühen PCa-Stadium und konnten von der Mayo

Clinic bei einer Kohorte von mehr als 2400 Patienten validiert werden⁴⁰. Die Partin-Tafeln können hilfreich sein, um die Organbegrenzung des PCa abzuschätzen und die chirurgische Therapie zu stellen.

- Ähnlich hierzu existieren die Center for Prostate Disease Research Tafeln (CPDR)⁴¹. Im Unterschied zu den Partin-Tabellen basieren sie auf einer rassistisch durchmischten US-amerikanischen Population, aus der die Patienten mehrerer Kliniken stammen. Basierend auf präoperativen klinischen Parametern wie Rasse, PSA-Wert, Biopsie-Gleason-Summe und Anzahl der positiven Stanzzyylinder liefern diese Tafeln Informationen über das pathologische Stadium⁴¹. Sie dienen nicht dazu, das Progressionsrisiko des PCa abzuschätzen.
- Das präoperative Kattan-Nomogramm schätzt das Risiko eines biochemischen Rezidivs anhand von klinischen Variablen ab: PSA-Wert, klinische T-Kategorie und Biopsie-Gleason-Summe⁴². Nach radikaler Prostatektomie erhält der Untersucher als Ergebnis die 5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate³¹.
- Im Rahmen einer Kohortenstudie (n=1132) entwickelten Chun et al. ein Nomogramm, das ein insignifikantes PCa vorhersagen soll⁴³. Zu den Variablen gehören PSA-Wert, klinische T-Kategorie, Biopsie-Gleason-Summe, Tumolvolumen in der Biopsie und Anteil positiver Stanzbiopsien. Ein insignifikantes PCa liegt bei einem Tumolvolumen <0,5% ohne Drüsen mit Gleason 4 oder 5-Differenzierung vor. Der positive prädiktive Vorhersagewert des Nomogramms beträgt laut Autoren 90% versus 81% beim Kattan-Nomogramm⁴³.
- Der Risk Calculator der PRIAS-Studiengruppe (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) aus Rotterdam ermöglicht die Vorhersage eines nicht behandlungsbedürftigen PCa aufgrund von Biopsiedaten. Er ist validiert und geht auf die Arbeit von Steyerberg et al. zurück³³. Dieser Risk Calculator und das entsprechende Kattan-Nomogramm beruhen auf gleichen Daten und kommen deshalb bei Eingabe der gleichen Parameter zu dem gleichen Ergebnis. Der Calculator arbeitet selbsterklärend als Drehscheibe und ist ein automatisiertes Kattan-Nomogramm. Letzteres braucht ein Lot oder Lineal und eine Bedienungsanleitung. Beide Entscheidungshilfen wurden in der Zeit vor AS entwickelt, als man lediglich WW als defensive Strategie kannte. Angezeigt

wird die prozentuale Wahrscheinlichkeit eines nicht behandlungsbedürftigen Karzinoms. Es werden Patienten identifiziert, die während ihres weiteren Lebens weder behandlungs- noch kontrollbedürftig werden. Die hohe Wahrscheinlichkeit von >90% für ein nicht behandlungsbedürftiges Karzinom wird daher nur selten (<5%) angezeigt. Der Calculator berücksichtigt folgende Kriterien: den Biopsie-Gleason, die Ausdehnung des Tumors in mm und des gesunden Gewebes in der Biopsie, das Prostatavolumen und den PSA-Wert.

In der aktuellen PRIAS-Studie sind die Einschlußkriterien für AS bei einem Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, eine PSA-Dichte $< 0,2$ ng/ml², eine cT-Kategorie 1 und 2, eine Gleason-Summe ≤ 6 und max. 2 positive Stanzbiopsien bei mindestens 8 entnommenen Stanzbiopsien⁴⁴.

- Katz et al. entwickelten einen Online-Kalkulator, der durch Eingabe von klinischer Kategorie T, Gleason-Score, prätherapeutischem PSA-Wert und Details der Biopsie die pathologische Ausdehnung, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenbefall und das biochemische rezidivfreie Überleben nach Radikaloperation und Strahlentherapie abschätzt⁴⁵.

Postoperative Nomogramme:

- D'Amico et al. entwickelten ein Nomogramm, das eine prognostische Information über das biochemische Rezidiv nach erfolgter RP oder Brachytherapie liefern soll⁴⁶. In einer anderen Arbeit von D'Amico et al. wurde analysiert, welcher Parameter das posttherapeutische biochemische Rezidiv vorhersagen würde⁴⁷. Es wurden T1c-Kategorie, PSA ≤ 10 ng/ml, Biopsie-Gleason-Summe $\leq 3+4$ und fehlender Perineuralscheideninvasion (low-risk Tumoren) radikal operiert oder MR-gesteuert einer Brachytherapie unterzogen. Das Follow-up betrug jeweils 2 Jahre. Die Autoren kamen zum Schluss, dass nur der Anteil der positiven Stanzzyylinder einen signifikanten Vorhersageparameter für ein biochemisches Rezidiv darstellt⁴⁷.
- Von Kattan et al. existiert auch ein postoperatives Nomogramm³². Hier werden die oben genannten präoperativen Variablen (prätherapeutischer PSA-Wert, Gleason-Summe) des Nomogramms von Kattan et al.³¹ um postoperative Daten (Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration und LK-Status) ergänzt. Analysiert wurden operierte Männern mit einem pT1a-pT3cNxM0-Stadium. Der mediane Follow-up betrug 37 Monate. Alle 996 Patienten wurden von einem Operateur

prostatektomiert. Progress wurde definiert als PSA-Anstieg $>0,4$ ng/ml oder bei adjuvanter Therapie bzw. bei einem klinischen Beweis für ein PCa-Rezidiv. 189 von 996 Männern waren progredient. Der mediane Follow-up für Patienten, die kein Rezidiv erlitten, betrug 37 Monate. Die Wahrscheinlichkeit, 7 Jahre keinen Progress zu erleiden, betrug in dieser Kohorte 73% bei einem 95%-igen Konfidenzintervall von 68-76%. Durch die Einbeziehung der postoperativ gewonnenen Daten ist, laut Autoren, im Vergleich zum präoperativen Nomogramm eine genauere Aussage über das Risiko eines Progresses des PCa möglich³².

- Smaletz et al. entwickelte ein prognostisches Nomogramm für das metastasierte PCa. Dabei wird die mediane Überlebensrate nach 1 bzw. 2 Jahren geschätzt. Das Nomogramm basiert auf Lebensalter, Karnofsky-Index, Serumhämoglobinwert, PSA-Wert, LDH-Wert, Wert der alkalischen Phosphatase und des Serumalbuminwerts⁴⁸.
- Ein biostatistisches Modell wurde vom Center for Prostate Disease Research und CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) entwickelt. Hiermit kann das Rezidivrisiko nach der Operation abgeschätzt werden. Als Grundlage dienen prätherapeutischer PSA-Wert, Gleason-Summe des Ektomiepräparates, Organbegrenzung des PCa und ethnische Zugehörigkeit⁴⁹. Dabei erfolgt eine Einteilung in 4 Risikogruppen. Very low-risk (Rezidivrisiko $\leq 4,7$), low-risk (4,7-7,1), high-risk (7,1-16,9) und very high-risk ($>16,9$). Die 7-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate beträgt für Patienten mit entsprechendem Risiko 85,4%, 66,0%, 50,6% und 21,3%⁴⁹.
- Potter et al. entwickelten ein Modell zur Vorhersage eines Progresses des PCa bei 1.800 Patienten mit klinisch organbegrenztem Tumor anhand des histopathologischen Befundes, der Morphometrie, der DNA-Ploidie und klinischer Daten (medianes Alter, medianer Follow-up, mediane Zeit bis zum Progress)³⁰. 84 Männer erlitten im medianen Follow-up von 9,5 Jahren ein biochemisches Rezidiv, 67% dieser Patienten hatten eine Gleason-Summe von 7. Von 130 Männern ohne Rezidiv hatten 75% eine Gleason-Summe von 5-6. Laut Autoren sind statistische Modelle wie logistische Regressionsanalysen für die Beurteilung des Progressionsrisikos bei einem klinisch organbegrenzten Tumor zu ungenau³⁰. Genauere Aussagen seien über ANNs (artifizielle neuronale Netzwerke) und GENNs (genetisch entwickelte neuronale Netzwerke) möglich.

- Han et al. analysierten Daten von 2903 Patienten, die radikal prostatektomiert worden waren³⁴. Alle Tumoren waren klinisch organbegrenzt (cT1-2) mit einer Gleason-Summe von ≥ 5 . Registriert wurde die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv von $\geq 0,2$ ng/ml. Nach einem medianen Follow-up von 5,9 Jahren hatten 360 Männer ein biochemisches Rezidiv erlitten. Das errechnete 5, 10 und 15 Jahre rezidivfreie Überleben betrug 84%, 72% und 61%. Das relative Risiko, des biochemischen Rezidivs sank mit zunehmender Beobachtungsdauer³⁴. 2 Modelle wurden entwickelt: Im präoperativen Modell wurden die Biopsie-Gleason-Summe, das klinische TNM-Stadium und der PSA-Wert als Variablen eingesetzt; im postoperativen Modell waren die Gleason-Summe des Ektomiepräparates, der PSA-Wert und die Organbegrenzung die Variablen. Es wurden Nomogramme erstellt, die das abfallende Risiko eines biochemischen Rezidivs mit der Zeit abschätzen sollen. Mit diesem Nomogramm kann das biochemische rezidivfreie Überleben 3, 5, 7, 10 und 15-Jahre nach radikaler Prostatektomie beim organbegrenzten PCa errechnet werden³⁴.
- Das Nomogramm von Dotan et al. beurteilt die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen bei bestehendem biochemischen Rezidiv nach Radikaloperation³⁵. Insgesamt wurden 414 Knochenszintigraphien bei 239 Patienten durchgeführt. 60 (14,5%) hatten Knochenmetastasen. PSA-Abfall, PSA-Dichte, und PSA-Wert können nach multivariater Analyse vor Skelettszintigraphie Knochenmetastasen voraussagen³⁵. Das Nomogramm kann somit die Anzahl der Knochenszintigraphien reduzieren.
- Zur Beurteilung des Rezidivs nach radikaler Prostatektomie entwickelten Stephenson et al. ein Nomogramm³⁶. Dabei wurden Daten von 1.881 Patienten mithilfe des Cos-Modell analysiert. PSA, Gleason-Score, extrakapsuläre Tumorausbreitung, positiver Schnittrand, Samenblaseninfiltration, LK-Befall, Behandlungsjahr und adjuvante Strahlentherapie waren die Variablen³⁶. Mit diesem Nomogramm kann das rezidivfreie Intervall nach Radikaloperation errechnet werden³⁶.
- Das Nomogramm von Slovin et al. schätzt eine Metastasierung nach RP oder externer Strahlentherapie ab³⁷. 148 Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 12 Monaten wurden mittels Computertomographie oder MRT und Knochenszintigraphien untersucht. 74% (110 von 148 Patienten) hatten Metastasen. Das 3- und 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 32% und

16%. T-Kategorie, Gleason-Summe zum Zeitpunkt der Diagnose, PSA-Wert zu Beginn der Studie und PSA-Verdopplungszeit waren nach univariater Analyse mit Progression assoziiert. Letztlich ermöglichter der PSA-Wert und –Verlauf die Prädiktion der Metastasen. Um Metastasen zu vermeiden, sollte eine Behandlung begonnen werden, solange der PSA-Wert niedrig ist³⁷.

2.3. Definition des Gleason-Grading

Im 20. Jahrhundert wurden über 40 histologische Gradingssysteme für das PCa beschrieben. Sie beinhalteten in der Regel den Differenzierungsgrad, die Architektur des Wachstumsmusters, die Mitoseaktivität und die zellulären Veränderungen des PCa⁵⁰. Das weltweit am häufigsten eingesetzte Gradingssystem für das PCa ist das Gleason-System, das erstmals von Gleason D.F. 1966 beschrieben wurde⁵¹. Dabei wird das HE-gefärbte Präparat des Prostatagewebes unter einem Standardlichtmikroskop untersucht und beurteilt. Der glanduläre Differenzierungsgrad und das Wachstumsmuster des Tumors im Prostatastroma werden beschrieben und kategorisiert. Es existieren 9 Wachstumsmuster, die in 5 Grade zusammengefasst werden⁵². Die 5 Grade beschreiben die Entwicklung von einer anfänglichen Ordnung zum morphologischen Chaos, wobei das Muster 1 die am besten und das Muster 5 die am schlechtesten differenzierten Tumoren sind, d.h. hier ist das Drüsenarrangement weitgehend aufgelöst. Gut differenzierte Zellverbände, also solche, die der normalen Architektur des Gewebes noch sehr ähnlich sind, haben einen niedrigen Gleason-Grad, schlecht differenzierte Zellverbände einen hohen. Diese Muster wurden von Gleason D.F. mit einer Zeichnung illustriert (siehe Bild 1). Der Gleason-Score wird stets aus zwei solcher Grad-Einteilungen gebildet. Die Summe der beiden Grade ergibt den sog. Gleason-Score, der für die weiterführende Diagnostik und vor allem für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt. Der Wert von 6 deutet auf ein niedriges Risiko hin, ein höherer von ≥ 7 auf ein mittleres oder hohes Risiko, wobei der zuerst genannte den häufigsten vorkommenden Grad (Hauptwachstumsmuster) und der zweite den zweithäufigsten Gleason-Grad (Nebemuster, das mindestens 5% des Karzinoms einnimmt) beschreibt. Der Gleason-Score errechnet sich somit aus Addition von Haupt- und Nebenwachstumsmuster und reicht von 6 (3+3) bis 10 (5+5). Die

Summe beider Grade ist die Gleason-Summe, der als Gleason-Score in die Nomenklatur eingegangen ist⁵⁰. Je höher die Gleason-Score ausfällt, umso aggressiver ist das PCa einzuschätzen. Der Gleason-Score ist inzwischen ein etablierter Prognosefaktor für das PCa und ist auch ein wichtiger Bestandteil bei der Erstellung und Auswertung von prä- und postoperativen Nomogrammen. Um eine bessere Übereinstimmung bei der Bewertung von Biopsie und Ektomiepräparat zur erreichen, wurde auf einer Konsensus-Konferenz der ISUP (International Society of Pathology) im Jahre 2005 in Abwesenheit der Kliniker empfohlen, die Charakterisierung der Aggressivität zu modifizieren⁵³. Da die für Muster 1 und 2 eine scharfe Abgrenzung des Tumors gefordert wird, ist ein Gleason-Muster 1 und 2 an Stanzungen nicht zu diagnostizieren. Die Biopsien sind zu klein, um den Tumorrand zu beurteilen. In Stanzbiopsien kann der Tumor deswegen nur mit den Gleason-Graden 3,4 oder 5 charakterisiert werden (durch Addition ergibt sich als Summe der Gleason-Score 6 bis 10). In der Stanzbiopsie soll seit 2005 der Endbefund aus dem häufigsten und dem schlechtesten Muster bestehen, auch wenn der High-grade-Anteil nur gering ist⁵⁴.

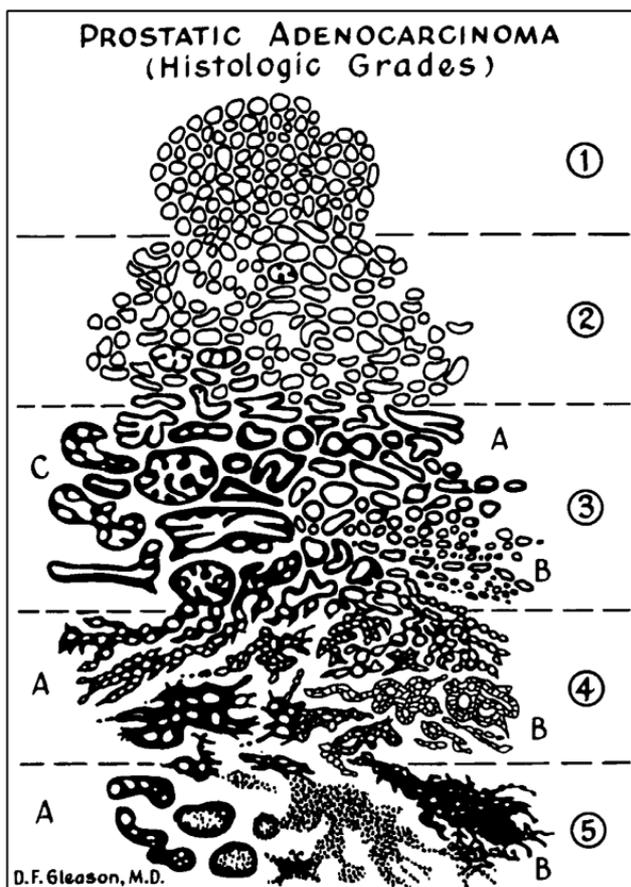


Bild 1: Zeichnung von Gleason D.F.⁵¹

2.4. Definition der PSA-Dichte

Die PSA-Dichte ist das Verhältnis von PSA-Wert zu Prostatavolumen, d.h. PSA geteilt durch Volumen und wird entsprechend in ng/ml/ml angegeben. In einer Analyse von Stamey et al. wurde nachgewiesen, dass bei der BPH (benigne Prostatahyperplasie) ein PSA-Anstieg von 0,3ng/ml pro Gramm Gewebe nachweisbar ist, während es beim PCa pro Gramm PCa-Gewebe der PSA-Anstieg 3,5ng/ml beträgt⁵⁵. Dies lässt einen Anstieg des PSA-Werts mit dem Prostatavolumen vermuten. Ein Quotient bis 0,15ng/ml/ml ist normal; höhere Werte machen das Vorhandensein eines Prostatakrebses wahrscheinlicher. Der Wert der Methode ist durch die ungenaue Gewichts- bzw. Volumenbestimmung bei der transrektalen Sonographie eingeschränkt. Benson et al. berichten von einer schlechten Prädiktion bei Vorliegen eines PCa mit PSA-Werten zwischen 4,1 und 10ng/ml⁵⁶. Die Autoren bestimmten die PSA-Dichte, indem sie den PSA-Wert durch das per transrektalen Ultraschall ermittelte Prostatavolumen dividierten. Dadurch war es ihnen möglich, Nomogramme zu erstellen, die jedem PSA-Dichtewert ein definiertes PCa Risiko von 3-100% zuordnen. Catalonia et al. untersuchten die Spezifität und Sensitivität von verschiedenen Indizes, unter anderem der PSA-Dichte zur Detektion eines PCa. Dabei wurde die Spezifität bei 2011 Männern ohne Nachweis eines PCa und die Sensitivität anhand der Daten von 171 Männern mit einem PCa untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die absolute PSA-Veränderung die höchste Spezifität (96,4%) aufwies und die PSA-Dichte die niedrigste mit 85,3%. Die höchste Sensitivität von 74,7% konnte durch die PSA-Dichte erreicht werden. Eine PSA-Veränderung von mehr als 0,75ng/ml pro Jahr hatte die niedrigste Sensitivität. Laut den Autoren kann daher für die Anwendung der PSA-Dichte zur Detektion eines PCa keine Empfehlung ausgesprochen werden⁵⁷.

2.5. Tumolvolumen und Prognose

Das Tumolvolumen eines lokal begrenzten PCa ermöglicht Rückschlüsse auf den zu erwartenden klinischen Verlauf. Je größer das Tumolvolumen, umso ungünstiger die Prognose. Ein indirekter Parameter für das Tumolvolumen ist die Ausdehnung des Tumors in dem Biopsiematerial. Es wird erfasst, indem die Anzahl tumortragender Stanzen und der Tumorbefall pro Stanze in mm oder in Prozent dokumentiert werden.

Im Ektomiepräparat kann in der täglichen Routine das Tumorzvolumen nicht bestimmt werden und deshalb für eine prognostische Aussage nicht genutzt werden. Je größer die Ausdehnung des Tumors in der Biopsie ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine höhere pT-Kategorie, für bestehende Lymphknotenmetastasen und für ein biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg)⁵⁸. Im weiteren Verlauf sind diese Befunde eher mit einem hormonrefraktären Tumor, mit der Entwicklung von Metastasen und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen tumorbedingten Tod verbunden (Graefen et al.⁵⁹). Präoperativ kann aus dem Tumorzvolumen in der Biopsie in Verbindung mit der Gleason-Summe, dem PSA-Wert und der Drüsengröße eine Prognoseeinschätzung vorgenommen werden⁵⁹.

Nach definierten Kriterien oder mit Hilfe von Nomogrammen – siehe vorhergehendes Kapitel – kann auch ein insignifikantes Karzinom vorhergesagt werden^{16, 42}. Nicht nur das Tumorzvolumen in der Stanzbiopsie, sondern auch das in TUR-Spänen und in Enukeationspräparaten gefundene korrelieren mit der pT-Kategorie im Ektomie-Präparat und mit der Prognose⁶⁰.

Vollmer et al. konnten zeigen, dass ein aus dem Ektomiepräparat bestimmtes Tumorzvolumen den späteren klinischen Verlauf besser vorhersagt als ein PSA-Wert oder die Gleason-Summe. Die Autoren haben das Tumorzvolumen – gemessen in Prozent der gesamten Drüse - in Ektomie-Präparaten bestimmt und finden, dass es besser mit dem späteren klinischen Verlauf korreliert als PSA und Gleason-Summe⁶¹. Wann immer ein insignifikantes PCa diagnostiziert wird, ist das Tumorzvolumen ein wesentliches Kriterium⁶². Trotz dieser Sachverhalte spielt das Tumorzvolumen im Ektomie-Präparat in gängigen Nomogrammen oder Vorhersage-Tools bisher keine Rolle.

2.5.1. Das insignifikante PCa am Ektomie-Präparat nach Stamey

Stamey et al. bezeichnen das organbegrenzte PCa mit einem Volumen $<0,5 \text{ cm}^3$ und einer niedrigen Gleason-Summe, entsprechend 3+3 nach heutiger Definition, als insignifikant¹⁸. Stamey hat aus klinisch epidemiologischen Daten des SEER-Programmes abgeleitet, dass bei 8% aller Männer ein PCa im Laufe ihres Lebens diagnostiziert werden wird. Die Daten des SEER-Programmes stammen aus den 70er

und 80er Jahren. Ein Prostata-Screening oder einen breiten PSA-Einsatz hat es zu dieser Zeit nicht gegeben. Die Diagnose wurde gestellt, wenn Beschwerden (z. B. Blasenentleerungsstörung, Schmerzen durch Metastasen u.a.) oder Befunde (z. B. Mikro-/ Makrohämaturie) auf die Erkrankung hinwiesen. Stamey hat bei 139 Patienten ohne Hinweis auf ein PCa die Prostata nach den sog. Stanford-Kriterien aufgearbeitet. Alle Männer hatten eine Zystoprostatektomie wegen einer anderen Erkrankung erhalten. Bei 55 von 139 Männern (39,6%) wurde ein PCa gefunden. Bei ihnen wurde das Tumolvolumen im Ektomie-Präparat bestimmt. 11 Männer, entsprechend 8 % (exakt 7,9%) hatten einen Tumor $> 0,5 \text{ cm}^3$. Nur für sie wurde die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines klinisch diagnostizierbaren Karzinoms angenommen. Stamey hat eine verhältnismäßig geringe Zahl von Patienten untersucht, die Volumengrenze abgeleitet und nicht aus einer langjährigen Beobachtung des Spontanverlaufs ermittelt. Cheng et al. und Bastian et al. akzeptieren die von Stamey angegebene Volumengrenze für ein insignifikantes Karzinom nicht. Tumoren mit einem Volumen $< 0,5 \text{ cm}^3$ im Ektomie-Präparat können in einer Häufigkeit von 5% mit einem positiven Schnitttrand verbunden sein und in 16% aggressivere Tumoranteile (Gleason 7) tragen^{63, 64}. Nach pathohistologischen Kriterien seien diese Tumoren signifikant^{63, 64}. Es ist unklar, nach welcher Zeit und mit welcher Dynamik diese Tumoren später einen klinischen Progress zeigen. Klinische Verlaufsbeobachtungen über einen hinreichend langen Zeitraum gibt es nicht. Furusato et al. untersuchte den weiteren Verlauf bei 717 Patienten nach radikaler Prostatektomie bei einem Tumolvolumen $< 0,5 \text{ cm}^3$ ⁶⁵. Bei 5 seiner Patienten (10 %) wurde später ein geringfügiger PSA-Anstieg über 0,23ng/ml ohne weitere Dynamik beobachtet. Während des Beobachtungszeitraumes entwickelte keiner der 5 Patienten Metastasen oder mit einem Progress korrelierende Symptome. Die Autoren vermuten persistierende BPH-Anteile (benigne Prostatahyperplasie), die für geringfügige PSA-Anstiege verantwortlich sein können. Kein Patient mit einem Tumolvolumen $< 0,5 \text{ cm}^3$ zeigte im Beobachtungszeitraum Hinweise auf einen Progress. Die von Stamey vorgeschlagenen Kriterien für ein insignifikantes PCa bei einem Volumen $< 0,5 \text{ cm}^3$ und einer Gleason-Summe ≤ 6 sind daher bis heute nicht widerlegt. Ein anderes Grenzvolumen konnte bisher nicht belegt werden. Dugan et al. definiert das insignifikante Karzinom als ein PCa, das während des klinischen Verlaufs niemals ein Tumolvolumen $> 20 \text{ g}$ entwickeln wird⁶⁶.

2.5.2. Das insignifikante PCa in der Stanzbiopsie nach Epstein

Epstein et al. haben 157 Männer nach radikaler Prostatektomie wegen eines nicht palpablen PCa (T1c) untersucht¹⁶. Sie haben bestimmt, bei welchen präoperativen klinischen und pathohistologischen Daten in der Biopsie ein insignifikantes Karzinom im Ektomie-Präparat nach Stamey erwartet werden kann. Zusätzlich wurde das Tumolvolumen des Ektomie-Präparates von Männern mit einem nach TUR-P gefundenen T1a bestimmt. Bei deren Bewertung wurde das von Stamey angegebene Grenzvolumen für ein insignifikantes PCa nicht übernommen, weil 13% der T1a Patienten (TUR-Patienten) mit einem Tumolvolumen im Ektomiepräparat zwischen $0,3\text{cm}^3$ und $0,5\text{cm}^3$ ein organüberschreitendes Wachstum gezeigt hatten. Epstein bezeichnet daher nur Patienten mit einem Tumolvolumen $<0,2\text{ cm}^3$ als insignifikant. Patienten mit einem Tumolvolumen von $0,2 - < 0,5\text{cm}^3$ bezeichnet er als „minimal disease“. Der Anteil insignifikanter Tumoren nach Epstein betrug 16% bei Patienten mit einem nicht palpablem PCa. Für die Gruppe mit minimalem PCa ($0,2 - < 0,5\text{ cm}^3$) war der Anteil 10% im Klientel. Bei einer Tumorkategorie $\leq T2a$, Gleason-Summe $\leq 3+3$ („kein Gleason 4 oder 5“), 1 tumortragende Biopsie, max. 3 mm Tumoranteil in der tumortragenden Biopsiestanze und PSA-Dichte $\leq 0,15\text{ng/ml}^2$ fand er eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines insignifikanten Karzinoms im Ektomie-Präparat. Der positive Vorhersagewert für ein insignifikantes Karzinom lag bei 73%. 1998 wurde die Definition eines insignifikanten Tumors von Epstein et al. geändert¹⁷. Ein insignifikanter Tumor hatte ein Tumolvolumen $<0,5\text{cm}^3$ und eine Gleason-Summe <7 . Zudem musste er organbegrenzt sein. Bei einer Gleason-Summe ≥ 7 und einem extraprostatischen Wachstum mit positivem Schnitttrand oder positiven Lymphknoten oder Samenblaseninfiltration wurde der Tumor als fortgeschritten bezeichnet. Jeder andere Tumor wurde als moderat eingestuft. Insgesamt wurden fortgeschrittene und moderate Tumoren als signifikant bezeichnet¹⁷. Vgl. hierzu Tabellen 2a,b.

	Gleason-Summe	Tumorvolumen (cm ³)		Kapselpenetration		positiver Schnitttrand oder LK-Befall oder Samenblasenbefall
insignifikant	<7	<0,2		-		-
minimal	<7	0,2-0,5		-		-
moderat	<7	>0,5	oder	x		-
fortgeschritten	≥7	-	und	x	oder	x

Tabelle 2a: PCa-Klassifikation in 4 Prognosegruppen anhand Gleason-Summe, Tumorzvolumen und Kapselpenetration nach Epstein et al.¹⁶ im Ektomiepräparat

	Gleason-Summe	Tumorzvolumen (cm ³)		Kapselpenetration		positiver Schnitttrand oder LK-Befall oder Samenblasenbefall
insignifikant	<7	<0,5		-		-
moderat	≤7	≥0,5		-		-
fortgeschritten	≥7	k.A.	oder	x	oder	x

Tabelle 2b: PCa-Klassifikation in 3 Prognosegruppen nach Epstein et al.¹⁷ anhand des Ektomiepräparates; diese Klassifikation wurde in vorliegender Arbeit zugrunde gelegt.

Die Kriterien wurden in den folgenden Jahren vielfach überprüft und angepasst, insbesondere die Angaben zum Tumorzvolumen in der Biopsie wurden neu formuliert⁶⁴. Aktuell werden als Epstein-Kriterien zur Vorhersage eines insignifikanten Karzinoms bezeichnet⁶⁷:

- ≤ 2 tumortragende Biopsiestanzen
- Tumoranteil ≤50% in der tumortragenden Biopsiestanze
- Gleason-Summe ≤6 (kein Gleason 4 oder 5)
- PSA-Dichte <0,15 ng/ml²
- Nicht tastbarer Tumor, Tastbefund T1c

Bezüglich der Einteilung des PCa als low-risk existieren verschiedene Modelle, die sich sämtlich vom Ergebnis der Stanzbiopsie ableiten (Übersicht in Tabelle 3).

Autoren	T-Kategorie	Zahl positive Biopsien	Gleason-Summe	Maximales Tumolvolumen der Stanze	PSA (ng/ml)	PSA-Dichte
Dall'Era et al. ⁶⁸	cT1c/T2a	-	≤ 6 *	33%	<10	-
Lawrentschuk und Klotz ^{69**}	cT1c/T2a	-	≤3+3=6	-	≤10	-
Carter et al. ²⁸	cT1c	2	≤3+3=6	<50%	-	0,15ng/ml ²
Carter und Epstein ⁶⁷	cT1c	<3	<7	<50%	-	<0,15ng/ml ²
D'Amico et al. ⁷⁰	≤T2a	-	≤6	-	<10	-
Patel et al. ⁷¹	<T3	-	≤7	-	-	-
Van den Bergh et al. ⁷²	<cT2c	<3	≤6	-	≤10	<0,20ng/ml ²
Soloway et al. ⁷³	≤T2	-	≤6	<50%	≤15	-
Van As et al. ⁷⁴	≤T2b	-	≤3+4	<50%	≤15	-
Kakehi et al. ^{75***}	cT1c	2	≤3+3		≤20	

Tabelle 3: Definition des low-risk-PCa anhand der Ergebnisse der Stanzbiopsien, des maximalen Tumolvolumens in der Stanze, des PSA und der PSA-Dichte in der Literatur

*kein Gleason-Grad 4 oder 5, **Alter >70 Jahre, ***Alter zwischen 50 und 80 Jahren

In großen Studien erfüllen bis zu 84% der Patienten die Kriterien von Epstein. Es konnten validierte Nomogramme entwickelt werden (s. vorhergehendes Kapitel). Keines erreicht derzeit einen für die Anwendung im Alltag wünschenswerten Vorhersagewert. Der positive Vorhersagewert für ein insignifikantes Karzinom beträgt zwischen 54% und 76% je nach Studie. In relevanter Anzahl (8 – 20 %) werden im endgültigen Präparat Hinweise auf ein signifikantes Karzinom gefunden^{76,77}. Bastian et al. weisen darauf hin, dass der Begriff insignifikant nach pathohistologischen Kriterien definiert worden ist⁷⁸. Es handele sich um Tumoren, die bei rechtzeitiger aktiver Behandlung eine exzellente Prognose haben. Für die prospektive Sichtweise, also die Einschätzung eines nicht behandlungsbedürftigen Tumors, solle der Begriff indolentes PCa gewählt werden. Allerdings gebe es noch keine hinreichend sicheren Kriterien für ein indolentes PCa.

2.5.3. Das Tumolvolumen im Ektomie-Präparat und Korrelation mit dem klinischen Verlauf

Der Anteil eines Tumors im Ektomiepräparat wird am sinnvollsten in Prozent angegeben (PTV, Percent Tumor Volume), die Einschätzung nach Augenschein ist hinreichend genau.

In Studien wird das Tumolvolumen meistens in cm^3 angegeben und zuvor morphometrisch mit einem Gitter über die verschiedenen Schnitte gemessen. Die Schrumpfung des Präparates und die Schichtdicke der einzelnen Schnitte können berücksichtigt sein. Eine Software kann die Exaktheit der Volumenbestimmung unterstützen⁷⁹. Diese Messung berücksichtigt allerdings nicht den Tumoranteil im Vergleich zur Größe der Drüse. Ein Tumor in einer kleinen Drüse korreliert mit einem schlechteren Verlauf als der gleich große Tumor in einer großen Drüse⁸⁰. Das Erfassen des Tumolvolumens in cm^3 ist sehr aufwändig und gilt als nicht umsetzbar in der Routine.

Favorisiert wird daher ein Einschätzen des Tumolvolumens nach Augenschein (ohne Gitter, ohne Software) in Prozent. Bei dieser Festlegung erhält ein identisches Tumolvolumen in einer kleinen Drüse einen höheren Wert als in einer großen Drüse. Die prozentuale Einschätzung des Tumolvolumens erfordere max. 5 min zusätzlicher Untersuchungszeit, sei hinreichend exakt und somit in der Routine einsetzbar⁶².

Es gibt bisher keine Angabe, bis zu welchem prozentualen Tumoranteil ein PCa insignifikant ist. Ein $0,5\text{cm}^3$ großer Tumor in einer 25g Drüse hätte formal einen Tumoranteil von 2%. Aus den unten angegebenen Arbeiten ist abzuleiten, dass der klinische Verlauf nach aktiver Behandlung günstig ist, wenn der Tumoranteil max. 14,5% beträgt.

Vollmer et al. haben den Verlauf bei 451 prostatektomierten Patienten über durchschnittlich 4,9 Jahre bzw. bis zu ihrem Tod untersucht⁸⁰. Ein Tumolvolumen bis 10% im Ektomie-Präparat ist verbunden mit einer 98%igen Wahrscheinlichkeit eines Überlebens. Bei 20% Tumolvolumen ist es eine 95%ige Wahrscheinlichkeit für ein Überleben im Beobachtungszeitraum, bei 50% eine 77%ige und bei 70% eine 50%ige.

Song et al. konnten bei pT2 Patienten nachweisen, dass sie bei einem PTV (Percent Tumor Volume) $\leq 14,5\%$ im Ektomie-Präparat und einer Gleason-Summe ≤ 7 mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,5% ein 5-Jahres-Überleben ohne biochemisches Rezidiv

hatten⁸¹. Bei einem PTV >14,5% oder Gleason >7 lag die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens bei 88,7%. Patienten mit einem PTV >14,5 % und einer Gleason-Summe >7 hatten mit einer Wahrscheinlichkeit von 44% ein rezidivfreies Überleben über 5 Jahre.

Hashimoto et al. haben das Tumolvolumen in ml gemessen und mit der pT-Kategorie verglichen⁸². Patienten mit einem pT2a-Tumor hatten ein Volumen von 0,54 ml, ± 0,54, Patienten mit einem pT2b-Tumor hatten ein Volumen von 1,63 ml, ± 1,47. Patienten mit einem pT3/4-Tumor hatten ein durchschnittliches Tumolvolumen von 2,67 ml, ± 1,80.

2.5.4. Up-Grading in der Pathohistologie des Ektomiepräparates

Korreliert man das Biopsieergebnis mit dem Resultat der endgültigen pathohistologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates, wird häufig auf ein Up-Grading, seltener auf ein Under-Grading hingewiesen⁸³. Das Up-Grading spielt als Argumentationshilfe für die Radikaloperation in der Literatur eine große Rolle.

In einer Analyse von Hong et al. wurden 203 Männer radikal prostatektomiert bei einem bestehenden low-risk Tumor nach D'Amico⁸⁴. Dabei ergab sich bei 81 Patienten (39,9%) ein Up-Grading der Gleason-Summe auf ≥ 7 ; ein Under-Grading gab es nicht.

Miyake et al. analysierten die Abweichung des Gleason-Scores anhand der Anzahl der entnommenen Biopsiestanzen und der endgültigen Resultate nach Untersuchung des Prostatektomiepräparates bei 225 Patienten⁸⁵. Dabei unterteilten die Autoren die Patienten in 2 Gruppen. Bei einer Gruppe von 107 Patienten wurden 9 oder weniger Stanzen (Median 8), bei der anderen Gruppe von 118 Männern mindestens 10 Stanzen (Median 12) genommen. In der ersten Gruppe ergab sich ein Up-Grading von 38,2%, in der zweiten Gruppe von 21,2%. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Entnahme von mindestens 10 Biopsien, keine erhebliche Abweichung der Biopsiehistologie von der Histologie des Prostatektomiepräparates bestehe.

Nach den Angaben von Dong et al. war in einer Analyse von 236 Patienten, die radikal operiert wurden, ein Up-Grading in 50% der Fälle erforderlich⁸⁶.

Müntener et al. untersuchten bei 6.625 Ektomiepräparaten die Übereinstimmung des Gleason-Score zwischen Biopsie und Ektomie⁸⁷. Bei 68,8% zeigte sich kein Unterschied, bei 25% gab es ein Up-Grading und bei 6,2% ein Under-Grading.

Oliveira et al. definierten „insignifikant“ mit Gleason-Score <7, klinischer Kategorie T1c, PSA<10ng/ml und Tumolvolumen weniger als 25%⁸³. 87 Patienten, die aufgrund der Biopsiehistologie als insignifikant eingestuft worden waren, wurden radikal prostatektomiert. Bei 77,9% war der Gleason-Score identisch, bei 19,5% wurde ein Up-Grading und in 2,6% der Fälle ein Under-Grading vorgenommen⁸³.

Eine Übersicht enthält Tabelle 4.

Autoren	N	exakte Übereinstimmung in %	Up-Grading in %	Under-Grading in %
Hong et al.⁸⁴ 2009	203	60,1	39,9	-
Oliveira et al.⁸³ 2010	87	77,9	19,5	2,6
Miyake et al.⁸⁵ 2007	107 (1.Gruppe)		38,2	
	118 (2.Gruppe)		21,2	
Dong et al.⁸⁶ 2008	236		50	
Mills et al.⁸⁸ 1986	38	51	45	4
Lange et al.⁸⁹ 1983	72	47	39	
Garnett et al.⁹⁰ 1984	115	30	38	5,2
Spires et al.⁹¹ 1994	67	58	27	4,5
Carlson et al.⁹² 1998	106	68	25	8
Thickman et al.⁹³ 1996	124	28	57	
Kojima et al.⁹⁴ 1995	135	48	47	
Cookson et al.⁹⁵ 1997	226	31	54	15
Bostwick 1994 ⁹⁶	316	35	40	
Steinberg et al.⁹⁷ 1997	499	58	36	
Paulson et al.⁹⁸ 1994	734	41	44	

Tabelle 4: Literaturübersicht über die Häufigkeit von Up-grading und Under-grading des Gleason-Scores beim Vergleich von Biopsie und Ektomie des PCa

Die Versuche einer prognostischen Einschätzung am Prostatektomiepräparat beziehen sich zumeist auf den Schnittrand, die Tumorausdehnung (Tumolvolumen) und die periprostatische bzw. Samenblaseninfiltration¹⁰. Diese Kriterien werden jedoch den durch die Früherkennung immer häufiger nachgewiesenen T1c-Tumoren nicht gerecht. Im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen, die regelmäßig wiederholt werden (2., 3. und 4. Runde des Screenings), werden solche Tumoren anteilig öfter nachgewiesen. In der ERSP-Studie sind es in der 1. Runde 51%, in der 2. Runde 70,8% und in der 3. Runde 75 %⁹⁹.

2.6. Klinische Verläufe unter Aktiver Überwachung

Active Surveillance (AS) ist eine Strategie für Männer, die ein low-risk PCa aufweisen, das nicht sofort behandlungsbedürftig ist, sondern erst dann, wenn Anzeichen einer Progredienz vorliegen oder von dem Betroffenen eine Therapie gewünscht wird. Diese Männer sterben bei rechtzeitiger Therapie in der Regel nicht an den Folgen der Erkrankung, sondern an anderen Ursachen¹⁰⁰. Die abnehmende tumorspezifische Mortalität ergibt sich aus einer hohen Zahl neu diagnostizierter Tumoren, die klinisch unauffällig bleiben¹⁰¹. Diese Patienten werden unter Umständen den Risiken einer kurativ intendierten Therapie ausgesetzt, ohne dass hierfür eine zwingende Notwendigkeit gegeben wäre. In der Literatur sind unterschiedliche Zahlen bezüglich einer Übertherapie genannt. Laut CAPSURE-Daten beträgt die Rate der Übertherapien 47%¹⁰², nach Welch et al. sind es 87-94%¹⁰³. Hayes et al. entwickelten ein Modell zur Abschätzung der qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALYs) für Patienten mit low-risk PCa, die initial AS oder eine kurativ intendierte Therapie (Brachytherapie, IMRT, radikale Prostatektomie) erhielten¹⁰⁴. AS schnitt in diesem Modell mit 11,07 QALYs am besten ab, gefolgt von der Brachytherapie mit 10,57 QALYs und der radikalen Operation mit 10,23 QALYs.

Klotz et al. überwachten 457 low-risk Patienten aktiv²¹. Das mittlere Lebensalter war 70 Jahre. Nach einem medianen Follow-up von 72 Monaten betrug das Gesamtüberleben 82% versus 97% tumorspezifisches Überleben. Von den 457 Patienten mussten 30% (n=137) kurativ intendiert behandelt werden. 117 von diesen wurden radikal prostatektomiert. 59/117 erlitten ein biochemisches Rezidiv. Es blieben also nur 13%

der Kohorte (59/457) ungeheilt. Interessant ist die PSA-Kinetik für eine prognostische Einschätzung: Bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 3 Jahren war das Risiko eines biochemischen Rezidivs nach kurativ intendierter Therapie 8,5 mal höher als bei einer PSA-Verdopplungszeit von mehr als 3 Jahren²¹.

Nach den Daten von Van den Bergh et al. beträgt das Gesamtüberleben der Patienten, die mit Active Surveillance behandelt werden, 90% respektive 99% für das tumorspezifische Überleben²⁷. Eingeschlossen in diese Kohortenstudie waren 533 Patienten. Das mittlere Lebensalter betrug 66 Jahre bei einem medianen Follow-up von 48 Monaten²⁷.

In einer anderen prospektiven AS-Studie waren 407 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 65,7 Jahren eingeschlossen. Dabei betrug der Anteil an T1c 99,8% und der cT2a-Anteil 0,2%. Der mediane Follow-up betrug 41 Monate. AS wurde verlassen, wenn in den Kontrollbiopsien ein Up-Grading des PCa festgestellt wurde (Gleason Score 4 oder 5, mehr als 2 positive Biopsiestanzen oder mehr als 50% Tumolvolumen). Nach 3,4 Jahren befanden sich immer noch 59% der Patienten unter aktiver Überwachung. 25 % der Patienten hatten sich im Mittel nach 2,2 Jahren auf eigenen Wunsch einer kurativ intendierten Therapie unterzogen. Das Gesamtüberleben betrug 98% und das tumorspezifische Überleben 100%¹⁰⁵.

In einer Studie von Kathami et al. wurden insgesamt 10.000 Männer von 1994 bis 2004 einer Vorsorgeuntersuchung inklusive halbjährlicher PSA-Bestimmung unterzogen¹⁰⁶. Von den entdeckten 660 PCa wurden 270 mit AS behandelt. Nach einer medianen Verlaufsbeobachtung von 63 Monaten wurden 104 (39%) dieser Patienten aufgrund eines Up-Gradings kurativ intendiert behandelt (70 RP, 24 EBRT und 10 antihormonelle Therapien). Insgesamt 61% der Patienten blieben unter aktiver Überwachung. Patienten, die eine kurativ intendierte Therapie erhielten, waren jünger (62,6 Jahre versus 65,5 Jahre) und hatten eine kürzere PSA-Verdopplungszeit (3,7 versus 12 Jahre). 9 von 70 radikal prostatektomierten Patienten erlitten ein biochemisches Rezidiv. Sie hatten eine PSA-Verdopplungszeit von weniger als 2 Jahren. Keiner der operierten Patienten, die eine präoperative PSA-Verdopplungszeit von mehr als 4 Jahren hatten, erlitten ein biochemisches Rezidiv. Das tumorspezifische Überleben betrug 100%¹⁰⁶.

In der Review von Klotz et al. sind mehrere klinische Verläufe von AS zusammengefasst¹⁰⁰. Die Zahl der Patienten, die insgesamt mit dieser Strategie behandelt wurden, beträgt 2.130. Das mittlere Lebensalter aller Patienten war 68 Jahre,

der mediane Follow-up betrug 43 Monate. Insgesamt befinden sich noch 64% der Patienten in AS. Das Gesamtüberleben beträgt 90% und das tumorspezifische Überleben 99,7%¹⁰⁰.

Die aktuelle Review von Dall`Era et al. (2012) fasst 7 AS-Kohorten aus Kanada und Amerika mit 3.692 Patienten über eine Beobachtungszeit von 1,8 bis 6,8 Jahren zusammen. Behandelt wurden 11 bis 33% und der tumorspezifische Tod wird nur mit 0 bis 1% angegeben¹⁰⁷.

Eine Übersicht enthält Tabelle 5.

Autoren	n	mittleres Alter (Jahre)	Follow-up (Monate)	Gesamtüberleben (%)	tumorspezifisches Überleben (%)
Klotz et al.²¹	457	70	73	82	97
van den Bergh et al.²⁷	533	66	48	90	99
Carter et al.¹⁰⁵	407	65,7	41	98	100
Khatami et al.¹⁰⁶	270	65,5	63	-	100
Klotz et al.¹⁰⁰	2130	68	43	90	99,7
Mohler et al.¹⁰⁸	27	69	23		100
Choo et al.¹⁰⁹	206	70	29		100
Chen et al.¹¹⁰	52	71	87		100
Khan et al.¹¹¹	78	65	23		100
Patel et al.⁷¹	88	65	44		100
Al Otaibi et al.¹¹²	186	67	76		99,3

Tabelle 5: Literaturübersicht zum Gesamtüberleben und tumorspezifischen Überleben in AS-Studien. Ergänzt werden diese Angaben durch den aktuellen Review von Dall`Era¹⁰⁷

2.7. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen

Da sich immer mehr Männer an der Früherkennung beteiligen, ist davon auszugehen, dass zunehmend mehr Tumoren in einem früheren Stadium erkannt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Indikationen für die definitiven Behandlungen (Operation bzw. die Bestrahlung) des PCa in den letzten Jahren allmählich verschoben haben –

von den metastasierten und lokal fortgeschrittenen hin zu den lokalisierten Stadien. Erst in einem von dieser Auswertung nicht erfassten Zeitraum der letzten 2 Jahre werden auch lokal fortgeschrittene und sogar metastasierte Tumoren als Operationsindikation diskutiert bzw. überprüft.

Die Dissertation stellt die Ergebnisse der pathohistologischen Untersuchungen von Prostatektomiepräparaten aus verschiedenen Instituten zusammen. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Verteilung der pT-Kategorien. Neben der pathohistologischen Klassifikation sind auch die PSA-Werte berücksichtigt. Die Tumoren werden nach Gleason-Summe, pT-Kategorie, Volumen, PSA-Wert und Progression beurteilt.

In dieser Arbeit gehen wir verschiedenen Hypothesen nach, die statistisch auf Signifikanz überprüft werden.

Die 1. Hypothese besagt, dass insignifikante Tumoren (Epstein et al.¹⁷) zu im Mittel niedrigeren PSA-Werten führen als moderate und fortgeschrittene Tumoren.

Daran schließt sich die 2. Hypothese an: Das Volumen der Tumoren unterscheidet sich in den verschiedenen Epstein-Klassifikationen; bei den insignifikanten Tumoren ist es geringer als bei den moderaten und dort wiederum geringer als bei den fortgeschrittenen Tumoren. Mit dieser Hypothese wird die Volumengraduierung der Klassifikation (Epstein et al.¹⁷) überprüft.

Die 3. Hypothese besagt, dass sich in der Gruppe der Gleason 6-Tumoren unterschiedlich große Tumolvolumina befinden.

Innerhalb einer Epstein-Kategorie ist bei moderaten Tumoren der Anteil der besser differenzierten Gleason 3+4-Tumoren mit einem höheren Anteil zu erwarten als bei den fortgeschrittenen Tumoren, wo 4+3-Tumoren häufiger sein werden. Diese 4. Hypothese ist ein Argument für die Unterscheidung von Gleason 7 in 3+4 bzw. 4+3.

Die 5. Hypothese geht davon aus, dass aus unterschiedlichen Gründen in den letzten Jahren immer mehr früh erkannte Tumoren mit guter Prognose operiert wurden. Deshalb soll untersucht werden, ob sich die Kategorien der operierten Tumoren in unserem Patientengut über die Jahre hinweg geändert haben. Gibt es über die Jahre der Erfassung der vorliegenden Daten eine Tendenz, wonach - bedingt durch die Früherkennungsmaßnahmen - mehr Tumoren mit geringer Ausdehnung operiert wurden?

Die 6. Hypothese geht von der Annahme aus, dass es einen Bezug zwischen Klassifikation nach Epstein et al. und dem klinischen Verlauf gibt, wonach

insignifikante Tumoren deutlich seltener progredient werden als moderate und diese weniger häufig als fortgeschrittene Tumoren.

Auf der Grundlage dieser retrospektiven Erhebung und Bewertung soll zusätzlich die Frage beantwortet werden, ob die in der Literatur angegebenen Zahlen der AS-Strategie von etwa 8%¹¹³ mit der hier ermittelten Häufigkeit früher Tumorstadien übereinstimmt.

Schließlich wird auch die Altersgrenze bei 70 Jahren der Patienten mit den pathologisch relevanten Größen verglichen, so dass u. a. eine Aussage über Operationen im höheren Alter gemacht werden und die Frage gestellt werden kann, welche Schlüsse sich daraus ziehen lassen.

3. Methodik

1.301 radikale Prostatektomien, die zwischen 1992 und 2004 durchgeführt worden waren, konnten auf der Grundlage der von May et al.¹¹⁴ vorgenommenen retrospektiven Analyse ausgewertet werden. Von diesen Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation die pT-Kategorie, der Gleason-Score, die Schnittrandsituation, die Kapselpenetration, der Lymphknoten-befund sowie das Alter und der präoperative PSA-Wert bekannt. Aus den Angaben konnte entnommen werden, ob es sich um einen organbegrenzten oder fortgeschrittenen Tumor handelte. Naturgemäß sind bei einer retrospektiven Erhebung nicht alle Datensätze vollständig. Das Lebensalter war von allen Patienten verfügbar. Für 559 Tumoren lag das Volumen vor und für 758 die Gleason-Summe (Tabelle 6).

	N	Gleason-Summe vorhanden	Tumorumfang vorhanden
Vivantes Klinikum Am Urban Institut für Pathologie*	433**	185	319
Vivantes Klinikum im Friedrichshain Pathologie*	474**	289	239
Ruppiner Kliniken GmbH Abteilung Pathologie*	220**	144	1
Institut für Pathologie Carl-Thiem- Klinikum*	174**	140	-
Institut für Pathologie der Uniklinik Erlangen	310***	305	211
Institut für Pathologie Bundeswehrkrankenhaus Koblenz	163**	163	126

Tabelle 6: Gleason-Summe und Tumorumfang von 1.774 Prostatektomiepräparaten aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen

*Zusammenstellung von M. May¹¹⁴; **für alle Ektomiepräparate liegen PSA und pT-Kategorie vor;***PSA fehlt bei 63 Patienten

Diese Daten stammen aus 4 verschiedenen Pathologieeinrichtungen, die ihr Material hauptsächlich aus den Urologischen Kliniken der jeweiligen Krankenhäuser erhielten:

- Pathologisches Institut, Krankenhaus Am Urban, Berlin (Direktor Prof. Dr. V. Loy),
- Pathologisches Institut, Krankenhaus Friedrichshain, Berlin (CA Prof. Dr. T. Papadopoulos),
- Pathologisches Institut, Carl-Thiem Klinikum Cottbus (CA M. S. A. Tuffaha)
- Pathologisches Institut der Neuruppiner Kliniken (CA Dr. med. W. Zahradka)

Die Daten wurden in eine neue Tabelle aufgenommen und nach den oben genannten Kriterien sortiert. Auf dieser Grundlage konnten auch der Verlauf nach der Operation und die Zeit bis zum Progress ermittelt werden.

Als fortgeschritten wurden entsprechend der Epstein-Klassifikation¹⁷ die Befunde klassifiziert, nach denen der Tumor einen positiven Schnittrand hatte, bereits organüberschreitend war (Kapselpenetration oder pT4-Kategorie) oder die Lymphknoten befallen hatte.

Die histologischen Befunde der Prostatektomiepräparate wurden hinsichtlich der Kriterien ausgewertet, die Einfluss auf die Prognose nehmen: Gleason-Score, Tumolvolumen, PSA-Werte.

Darüber hinaus konnte eine weitere Kohorte gebildet werden, indem die Befunde von 163 an der Urologischen Klinik des Bundeswehrkrankenhauses Koblenz (Leiter: Oberstabsarzt Prof. Dr. Hans U. Schmelz) in der Zeit zwischen I/2009 und III/2011 operierten PCa-Patienten ausgewertet wurden. Lebensalter und präoperative PSA-Werte dieser Patienten wurden den Krankenakten entnommen. Die histopathologischen Befunde wie pT-Kategorie, LK-Status, Schnittrandsituation, Gleason-Score und Tumolvolumen waren am Pathologischen Institut des Bundeswehrkrankenhauses Koblenz (Leitender Arzt: Dr. med. Göller) erhoben worden und wurden von dort zur Verfügung gestellt.

Zu dieser neuen Kohorte gehören auch 310 radikale Prostatektomien aus Erlangen. Die Operationen waren zwischen I/2008 und XII/2010 durchgeführt worden. Hier wurden neben dem Alter der Patienten und den PSA-Werten vor der Operation die

histopathologischen Befunde vom Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. A. Hartmann) zur Verfügung gestellt: pT-Kategorie, LK-Status, Schnittrandsituation, Gleason-Score und auch das Tumolvolumen.

Somit sind in 468 Fällen Lebensalter und pT-Kategorie sowie Gleason-Summe und -Score bekannt.

Bei 1.226 Ektomie-Präparaten waren die Gleason-Summen dokumentiert, so dass sie gesondert in Tabellen zusammengestellt und mit dem Tumolvolumen in Beziehung gebracht werden konnte (Tab. 17). Sämtliche Daten wurden nach der Klassifikation von Epstein et al.¹⁷ sortiert und ausgewertet. Die Mittelwerte für PSA, das Tumolvolumen und das Lebensalter wurden für alle 3 Kategorien (insignifikant, moderat und fortgeschritten) aus den vorliegenden Daten erhoben. Fehlende Werte für PSA und das Tumolvolumen wurden angegeben.

Gleason-Summe	insignifikant n=20	Tumorvolumen (ml)	moderat n=397	Tumorvolumen (ml)	fortgeschritten n=327	Tumorvolumen (ml)
≤6	20	0,47±0,1 CI	227	4,10±0,5 CI	83	5,90±0,1 CI
7			170	4,9±0,8 CI	128	7,6±1,6 CI
8					72	13,0±9,7 CI
9					43	12±3,8 CI
10					1	20

Tabelle 17: Zusammenstellung von Gleason-Summe und Tumolvolumen mit CI (Konfidenzintervall auf 95% Niveau) bei 744 Tumoren der Gesamtauswertung mit der Zuordnung zu den drei Risikogruppen nach Epstein¹⁷ (Material M. May und Koblenz/Erlangen)

Nur bei einem Teil der Patienten waren der klinische Verlauf und die Zeit bis zum Progress bekannt. Diese Gruppe wurde separat ausgewertet, weil sie wichtige Rückschlüsse auf das biologische Tumorpotential erlaubt. Für die jeweiligen Epstein-Kategorien konnte die mittlere Zeit bis zum Progress und die mittlere Beobachtungsdauer ermittelt werden (Tabelle 9 und 10). Zusätzlich wurden alle Daten nach Lebensalter sortiert und eine separate Auswertung gemäß der Epstein-Klassifikation für über 70-Jährige Patienten durchgeführt, um zu erkennen, ob deren Tumoren behandlungspflichtig waren.

Die Zahlen für die untersuchten Prostatektomie-Präparate aus insgesamt 6 verschiedenen Pathologie-Instituten liegen zwischen n=163 (Koblenz) und n=474 (Friedrichshain), ohne dass die Zahl einer Einrichtung einen richtungsgebenden Einfluss ausüben konnte. Noch deutlicher wird die Homogenität zwischen den

beteiligten Kliniken bei der verfügbaren Gleason-Auswertung (zwischen n=140 und n=310) und das Tumolvolumen (zwischen n=126 und n=319). Es zeigt sich jedoch, dass in einzelnen Einrichtungen die Tumorumfänge häufig bestimmt bzw. verfügbar waren.

Insgesamt wurden die Ergebnisse von 1.774 Prostatektomien analysiert. Davon wurden 548 wegen fehlender Gleason-Summe und/oder Tumolvolumen nicht berücksichtigt.

In dieser retrospektiven Analyse wurde auf vorhandene klinische und pathohistologische Befunde zurückgegriffen¹¹⁴, die durch weitere Daten ergänzt werden konnten. So war es möglich, an Hand einer großen Zahl von Patienten einen Überblick zu erhalten, mit welcher Indikation die RP durchgeführt wurde (Tab.11,13 und 15). Da vor allem im höheren Alter über die Indikation diskutiert wird, wurden beide Kohorten der über 70-Jährigen gesondert dokumentiert und ausgewertet (Tab. 12, 14 und 16).

Die Auswertung und Berechnung der gesammelten Daten ist mit der Software Windows 7, Microsoft Excel und Microsoft Office Word durchgeführt worden. Zur statistischen Auswertung wurden die Verteilungskurven der Daten überprüft. Für die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software Windows 7 das Microsoft Office Excel Statistikprogramm verwendet. Nach Überprüfung der Dichtefunktion (Häufigkeitsverteilung) auf Normalverteilung wurden Mittelwerte, Standardabweichung und Konfidenzintervalle auf dem 95% Niveau (Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$) berechnet. Die Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte ergibt sich aus dem 95%-Konfidenzintervall: Überschneiden sich die Konfidenzintervalle in denen 95% der Werte liegen nicht, dann sind die Mittelwerte auf dem 95% Niveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant unterschiedlich.

4. Untersuchungsergebnisse

Für die Auswertung und Beurteilung standen - wie beschrieben - zwei unterschiedliche Daten-Pools zur Verfügung: Einer beruhte auf der Grundlage der von May vorgenommenen Auswertungen¹¹⁴, der andere auf der Zuordnung klinischer und

pathohistologischer Befunde von Patienten aus Erlangen und Koblenz. Insgesamt handelt es sich um die Daten von 1.774 Patienten mit Ihren Ektomiepräparaten (Tab. 6); Naturgemäß sind bei einer retrospektiven Erhebung nicht alle Datensätze vollständig. Angaben zur Gleason-Summe waren für 1226 Tumoren und Angaben zum Tumolvolumen in 896 Fällen vorhanden (Tab. 6). Die Zahlen für die untersuchten Prostatektomie-Präparate aus insgesamt 6 verschiedenen Pathologie-Instituten liegen zwischen n=163 (Koblenz) und n=474 (Friedrichshain), ohne dass die Zahl einer Einrichtung einen dominierenden Einfluss ausüben konnte (Tab. 6). Das wird noch deutlicher bei der Gleason-Auswertung. Hier liegen die verfügbaren Zahlen zwischen n=140 und n=305. Die Tumorumfänge wurden in einzelnen Einrichtungen fast immer und in anderen überhaupt nicht bestimmt. Waren sie verfügbar, so lagen sie zwischen n=126 und n=319.

	N	Gleason-Summe vorhanden	Tumolvolumen vorhanden
Vivantes Klinikum Am Urban Institut für Pathologie*	433**	185	319
Vivantes Klinikum im Friedrichshain Pathologie*	474**	289	239
Ruppiner Kliniken GmbH Abteilung Pathologie*	220**	144	1
Institut für Pathologie Carl-Thiem- Klinikum*	174**	140	-
Institut für Pathologie der Uniklinik Erlangen	310***	305	211
Institut für Pathologie Bundeswehrkrankenhaus Koblenz	163**	163	126

Tabelle 6: Gleason-Summe und Tumolvolumen von 1.774 Prostatektomiepräparaten aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen

*Zusammenstellung von M. May¹¹⁴; **für alle Ektomiepräparate liegen PSA und pT-Kategorie vor;***PSA fehlt bei 63 Patienten

1.226 Ektomiepräparate wurden nach den Kriterien von Epstein et al.¹⁷ untersucht und zugeordnet wurden bzw. diesen zugeordnet. Das mittlere Lebensalter der Operierten liegt bei ca. 65 Jahren. Von allen Patienten erfüllen nur 20 (1,6%) die Kriterien eines insignifikanten Karzinoms mit einer Gleason-Summe ≤ 6 (Tab. 7). Es dominieren moderate Tumoren mit 56,2% (n=689); 517 waren fortgeschritten (42,2%).

Der mittlere PSA-Wert betrug für Patienten mit insignifikantem Tumor 8,09 ng/ml (95% CI: 6,09 - 8,29; p=0,05) und für moderaten Tumoren 8,9 ng/ml (95% CI: 8,4 - 9,4; p=0,05). Erwartungsgemäß war bei den fortgeschrittenen Tumoren der PSA-Wert im

Mittel mit 13,9 ng/ml (95% CI: 12,4 – 15,4; p=0,05) am höchsten (Hypothese 1). Die PSA-Werte der moderaten Tumoren unterscheiden sich signifikant von denen der fortgeschrittenen. Für die insignifikanten Tumoren ist keine Aussage möglich, da zu wenige Fälle vorliegen. Diese Angaben sind Tab. 7 und Abb. 1 zu entnehmen.

	insignifikant	moderat	fortgeschritten
Gesamt (n) =1226	20	689	517
PSA im Mittel (ng/ml)	8,09±2,0 CI	8,9±0,5 CI	13,9±1,5 CI
fehlende PSA-Werte (n) =58	1	30	27
Alter im Mittel (Jahre)	65,9±5,5	65,0±5,9	65,1±5,9
fehlendes Tumolvolumen (n) =472	0	282	190
mittleres Tumolvolumen (ml)	0,47±0,1 CI	4,47±0,5 CI	9,0±2,3 CI
≥70 Jahre (n) =275	4	150	121
Gleason-Summe ≤6	20	426	117
Gleason-Summe 3+4=7		189	114
Gleason-Summe 4+3=7		74	84
Gleason-Summe 8			112
Gleason-Summe 9			87
Gleason-Summe 10			3

Tabelle 7: Daten von 1.226 Patienten aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen. Alter mit Standardabweichung, Tumolvolumen und PSA mit Konfidenzintervall (95% Niveau). Zuordnung der Tumoren gemäß Epstein-Klassifikation¹⁷

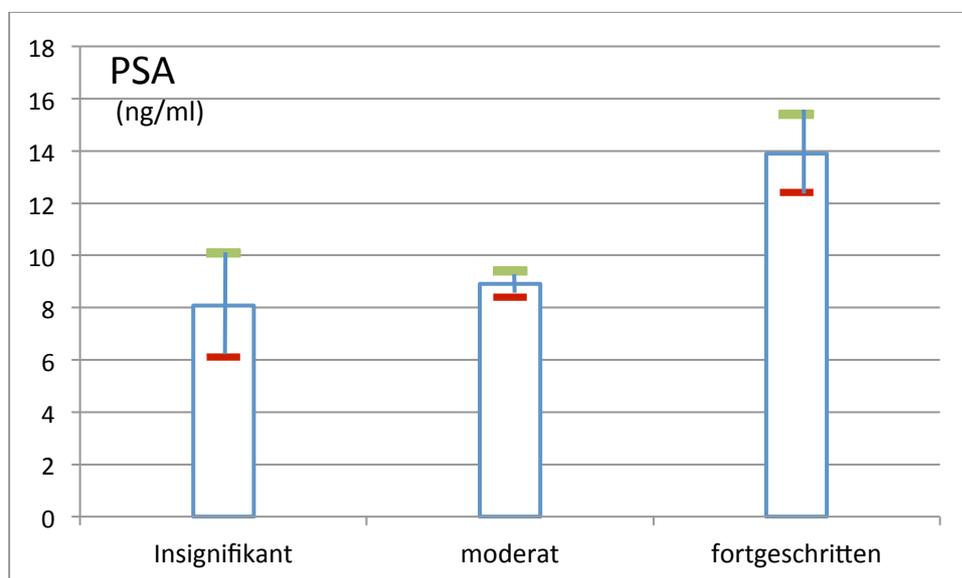


Abb.1: Mittlere PSA-Werte von 1226 Patienten mit Konfidenzintervall auf 95% Niveau. Die PSA-Werte von den als moderat eingestuften Tumoren unterscheiden sich signifikant von den als fortgeschritten diagnostizierten, für die insignifikanten Fälle konnte gegenüber den moderaten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Vgl.Tab.7)

Die fortgeschrittenen Tumoren haben mit 9,0 ml (95% CI: 6,7 – 11,3; p=0,05) ein doppelt so großes Tumolvolumen wie die moderaten Tumoren mit 4,47ng/ml (95% CI:

3,97 – 4,97; $p=0,05$). Das mittlere Tumolvolumen der insignifikanten Tumoren liegt mit 0,47 ml (95 CI: 0,37 – 0,57; $p=0,05$) knapp unter dem von Epstein¹⁷ angegebenen Grenzwert. Die Tumorumfänge unterscheiden sich signifikant (Hypothese 2). Angaben finden sich in Tab. 7 und Abb. 2).

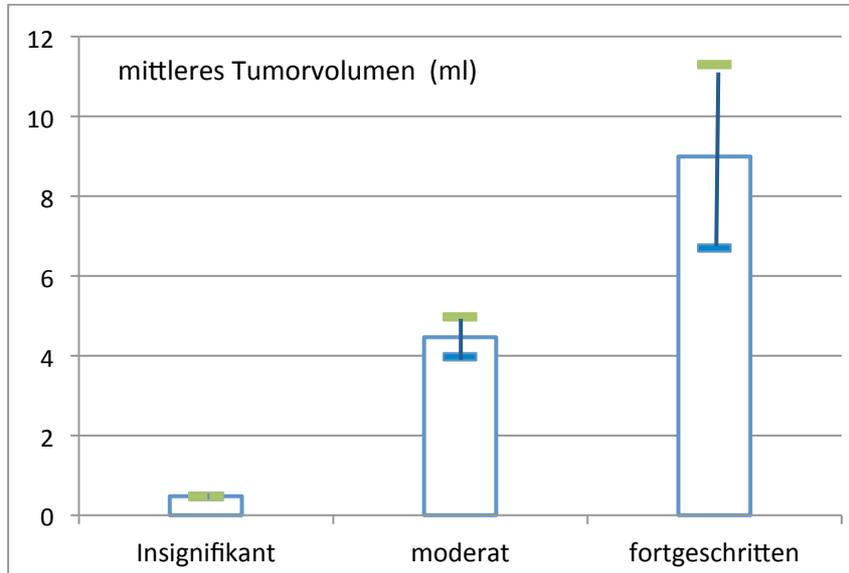


Abb.2: Mittleres (signifikant unterschiedliches) Tumolvolumen mit Konfidenzintervallen auf dem 95% Niveau. Zuordnung der Tumoren gemäß Epstein – Klassifikation¹⁷. Daten von 1226 Patienten. Vgl. Tab. 7

Betrachtet man im Vergleich die 275 Patienten in einem Alter ≥ 70 Jahre (mittleres Alter 74,3 Jahre), so hatten 4 einen insignifikanten Tumor (Tab. 8). Auch in dieser Altersgruppe sind die moderaten Tumoren mit $n=150$ am häufigsten, 121 waren fortgeschritten. Die mittleren PSA-Werte unterscheiden sich im Vergleich mit den Jüngeren ebenso wenig die mittleren Tumorumfänge.

	insignifikant	moderat	fortgeschritten
Gesamt (n) =275	4	150	121
PSA im Mittel (ng/ml)	6,8 \pm 3,1 CI	9,1 \pm 0,9 CI	14,1 \pm 2,2 CI
fehlende PSA-Werte (n) =20	-	11	9
Alter im Mittel (Jahre)	73,8 \pm 3,0	72,1 \pm 2,2	72,4 \pm 2,2
fehlendes Tumolvolumen (n) =107	-	61	46
Tumolvolumen im Mittel (ml)	0,47 \pm 0,07 CI	4,7 \pm 1,0 CI	9,8 \pm 2,85 CI

Tabelle 8: Auswertung klinischer Daten (PSA und Alter) und des Tumorumfanges der ≥ 70 Jährigen gemäß der Epstein-Klassifikation¹⁷. Angaben mit Standardabweichung bzw. 95% Vertrauensintervall CI.

Bei 758 Patienten existieren Daten zum Verlauf nach Therapie. Die Daten zur Progression sind in Tab. 9 und Abb. 3 dargestellt. Im mittleren Beobachtungszeitraum

von 37,1 Monaten gab es bei keinem Patienten mit einem insignifikanten Tumor einen Progress. Die Zahl der als moderat eingestuften Tumoren betrug 458 mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35,9 Monaten. Davon haben 48 Patienten einen Progress (10,5%). Von 288 Fällen mit einem fortgeschrittenen PCa sind 101 Patienten (35%) nach einer mittleren Beobachtungszeit von 30,2 Monaten progredient. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor erleiden signifikant häufiger eine Progression (Hypothese 3).

	insignifikant	moderat	fortgeschritten
Patientenzahl (n) =758	11	459	288
Progress Gesamt (n) =149	0	48	101
Progress in Monaten im Mittel	-	19,9±3,8 CI	16,5±2,7 CI
Follow-up in Monaten	37,1±5,9 CI	35,9±1,7 CI	30,2±2,2 CI

Tabelle 9: 758 Patienten, bei denen die Zeit bis zum Progress und die Dauer der Verlaufsbeobachtung nach der Operation erfasst sind; Angaben mit Konfidenzintervall CI (95% Niveau) Zuordnung gemäß der Klassifikation von Epstein et al.¹⁷ (Daten von M. May)

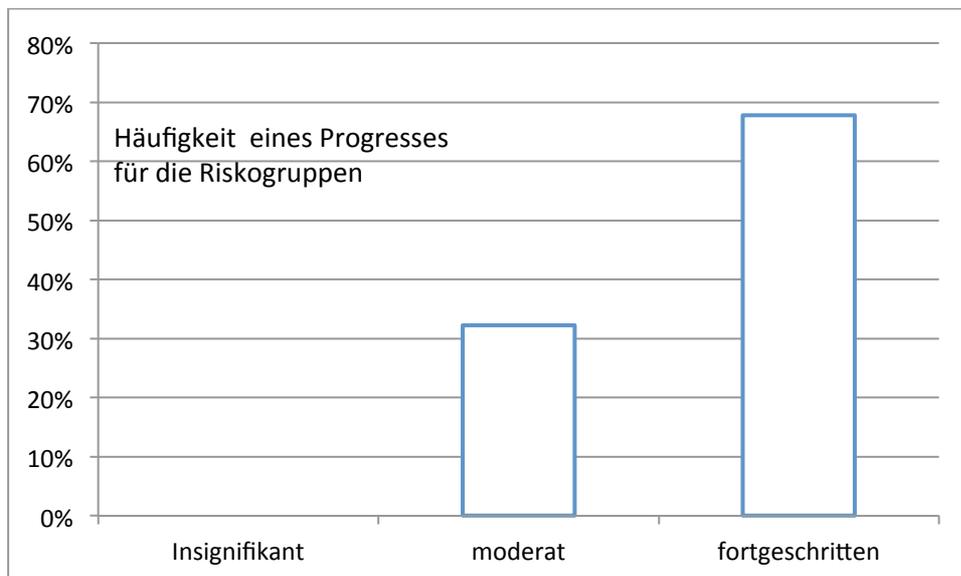


Abb. 3: Signifikant unterschiedliche Progressshäufigkeit für die moderate und die fortgeschrittene Risikokonstellation. Kein Progress in der insignifikanten Gruppe während der Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten. Gesamtzahl der Patienten n=758 . Vgl. Tab. 9

Die Zahlen zum Zeitpunkt der Progression sind Tab. 9 zu entnehmen. Bei den 48 Patienten mit einem moderaten Tumor tritt der Progress bereits nach 19,9 Monaten ein; bei den 101 Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor bereits nach 16,5 Monaten (Abb. 4). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Hypothese 4).

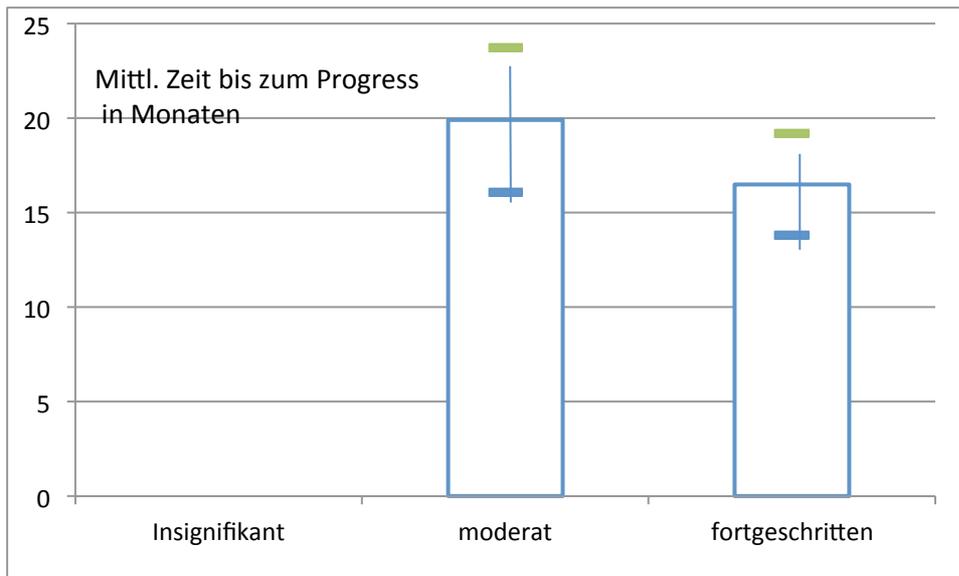


Abb.4: Zeit bis zum Progress für 758 Patienten mit Konfidenzintervall auf 95% Niveau. Kein Progress für die Risikogruppe „insignifikant“ während der Nachbeobachtungszeit (37 Monate). Die mittleren Progressionszeiten für moderat und fortgeschritten unterscheiden sich nicht signifikant. Vgl. Tab. 9

Zusätzlich wurden diese Parameter bei den ≥ 70 Jährigen untersucht (Tab. 10). Dabei konnte auf die Daten von insgesamt 104 Patienten zurückgegriffen werden. 2 Tumoren sind insignifikant, sie wurden innerhalb von 38,2 Monaten nicht progredient. 65 Fälle erfüllen die Kriterien des moderaten PCA. Hier kommt es bei 4 Patienten innerhalb von 25,8 Monaten zu einem Progress (mittlere Nachbeobachtungszeit 33,6 Monaten). 7 von 37 Patienten, die an einem fortgeschrittenen PCa erkrankt waren, werden innerhalb von 15 Monaten progredient (mittlere Nachbeobachtungszeit 31,6 Monate).

	insignifikant	moderat	fortgeschritten
Patientenzahl (n) =104	2	65	37
Progress Gesamt: (n) =11	0	4	7
Progress in Monaten im Mittel	-	25,8 \pm 11,8 CI	15,1 \pm 11,5 CI
Follow-up in Monaten	38,2 \pm 8,34 CI	33,6 \pm 4,1 CI	31,6 \pm 5,9 CI

Tabelle 10: 104 ≥ 70 -Jährige Patienten mit bekannter Zeit bis zum Progress und Dauer der Verlaufsbeobachtung; Angabe des 95% Vertrauensintervalls CI, Zuordnung gemäß der Klassifikation von Epstein et al.¹⁷ (Daten von M. May)

Die Gleason-Summen sind bei 1.226 Fällen dokumentiert (Tab 6). Über alle Risikogruppen hinweg hatten 563 Patienten einen Gleason 6-Tumor (Tab. 15). Somit ist fast die Hälfte der dokumentierten Tumoren (45,9%) sehr gut differenziert; 110 aus Erlangen/Koblenz (Tab. 11) und 453 aus dem Material von M. May (Tab. 13). Da auch Tumoren mit der Gleason-Summe 3+4 (7a) noch gut differenziert sind, darf man bei 866 Patienten (71%) von einer prognostisch günstigen Erkrankung ausgehen.

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	9 (100)	71 (30,9)	30 (13,1)	23,5
3+4=7		105 (45,7)	61 (26,6)	35,5
4+3=7		54 (23,5)	40 (17,5)	20,1
8			37 (16,2)	7,9
9			58 (25,3)	12,4
10			3 (1,3)	0,6
Summe	9/468=1,9	230/468=49,2	229/468=48,9	n = 468

Tabelle 11: Einteilung von 468 Prostataktomiepräparaten mit Gleason-Summe nach der Epstein-Klassifikation¹⁷ (Daten aus Erlangen und Koblenz), für die Gleason-Summe 7 wurde auch der Gleason-Score angegeben

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	2(100)	18 (21,2)	8 (9,5)	16,4
3+4=7		42 (49,4)	19 (22,6)	35,7
4+3=7		25 (29,4)	15 (17,9)	23,4
8			14 (16,7)	8,2
9			28 (33,3)	16,4
10			-	0
Summe	2/171=1,2	85/171=49,7	84/171=49,1	n=171

Tabelle 12: Einteilung der Prostataktomiepräparate von 171 ≥70-Jährigen mit Gleason-Score bzw. Gleason-Summe nach Tumorklassifikation von Epstein¹⁷ (Daten aus Erlangen und Koblenz)

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	11 (100)	355 (77,3)	87 (30,2)	59,8
3+4=7		84 (18,3)	53 (18,4)	18,1
4+3=7		20 (4,4)	44 (15,3)	8,4
8			75 (26,9)	9,9
9			29 (10,1)	3,8
Summe	11/758=1,5	459/758=60,6	288/758=38,0	n=758

Tabelle 13: Einteilung von 758 Prostataktomiepräparaten mit Gleason-Summe nach der Epstein-Klassifikation¹⁷ (Daten von M. May), für die Gleason-Summe 7 wurde auch der Gleason-Score angegeben

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	2(100)	50(76,9)	10(27,0)	59,6
3+4=7		11(16,9)	5(13,5)	15,4
4+3=7		4(6,2)	6(16,2)	9,6
8			9(24,3)	8,7
9			7(18,9)	6,7
Summe	2/104=1,9	65/104=62,5	37/104=35,6	n=104

Tabelle 14: Einteilung der Prostatektomiepräparate von 104 ≥70-Jährigen mit Gleason-Score bzw. Gleason-Summe nach der Tumorklassifikation von Epstein et al.¹⁷ (Daten von M. May)

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	20	426	117	45,9
3+4=7		189	114	24,7
4+3=7		74	84	12,9
8			112	9,1
9			87	7,1
10			3	0,2
Summe	20/1.226=1,6%	689/1.226=56,2%	517/1.226=42,2%	n=1.226

Tabelle 15: Einteilung von 1.226 Prostatektomiepräparaten mit Gleason-Summe nach Epstein-Klassifikation¹⁷ (Daten von M. May und Erlangen/Koblenz)

Gleason-Summe	insignifikant n(%-Anteil)	moderat n(%-Anteil)	fortgeschritten n(%-Anteil)	Gesamt %-Anteil
≤ 6	4	68	18	32,7
3+4=7		53	24	28
4+3=7		29	21	18,2
8			23	8,4
9			35	12,7
Summe	4/275=1,5%	150/275=54,5%	121/275=44%	n=275

Tabelle 16: Einteilung der Prostatektomiepräparate von 275 ≥70-Jährigen mit Gleason-Score bzw. Summe nach der Tumorklassifikation von Epstein¹⁷ (Daten von M. May und Erlangen/Koblenz)

Betrachtet man die Verteilung der 563 sehr gut differenzierten Gleason 6-Tumoren auf die verschiedenen Kategorien (Tab. 15), dann sehen wir bei den insignifikanten Tumoren einen Anteil von 100%, bei den moderaten von 75,7% und bei den fortgeschrittenen von nur 20,6%. Es besteht also ein statistisch signifikanter

Unterschied im Gleason 6-Anteil, der in Beziehung steht zu den Risikoklassen nach Epstein et al. ¹⁷ und somit zum Tumorzvolumen (Hypothese 5). Diese Verhältnisse sind in Abb. 5 dargestellt.

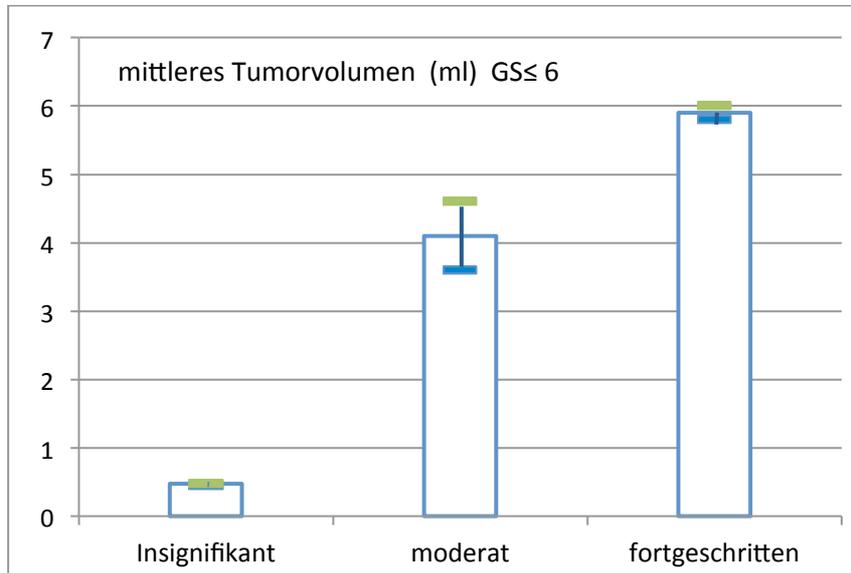


Abb. 5: Signifikant unterschiedliches Tumorzvolumen mit 95%-Konfidenzintervall für Gleasonscore 6 bei den verschiedenen Risikoklassen (Klassifikation nach Epstein¹⁷). Vgl. Tab.17

In der Gruppe der moderaten und fortgeschrittenen Tumoren (n=1206) gibt es 543 mit einer Gleason 6-Differenzierung und zusätzlich 303 Gleason 7a-Tumoren, so dass insgesamt in diesen beiden Risikogruppen 846 operierte Patienten einen Tumor mit günstiger Prognose ausweisen (70,2%).

Die 6. Hypothese unterscheidet die Risikogruppen „moderat“ und „fortgeschritten“ hinsichtlich ihres Anteils an Gleason 7-Tumoren, indem sie einen höheren Anteil der 7a-Tumoren in der moderaten Gruppe prognostiziert. In der Tat gibt es bei den 303 Tumoren der moderaten Gruppe mit 62% einen überwiegenden Anteil der besser differenzierten Gleason 7a-Tumoren, während in der fortgeschrittenen Gruppe (n=158) die schlechter differenzierten Gleason 7b-Tumoren mit 53% gering überwiegen (Tab. 15).

Stellt man die Gleason-Summe dem Tumorzvolumen (Tab. 17) gegenüber, so bestätigt sich, dass alle kleinen Tumoren mit einem Volumen von 0,47ml gut differenziert sind (Gleason ≤6). Die große Zahl von 397 moderaten Tumoren, von denen wir die histologische Differenzierung kennen, ist mit Gleason 6 sehr gut (57,2%) bzw. mit Gleason 7 mäßig (42,8%) differenziert. Das mittlere Tumorzvolumen unterscheidet sich signifikant für die Risikoklassen und korreliert positiv mit der Differenzierung. Die

fortgeschrittenen Tumoren (n=327) mit Gleason-Summe 8-10 haben die höchsten Tumolvolumina, die moderaten (n=397) ein mittleres und die insignifikanten (n=20) das kleinste mittlere Tumolvolumen.

Gleason-Summe	insignifikant n=20	Tumor- volumen (ml)	moderat n=397	Tumor- volumen (ml)	fortgeschritten n=327	Tumor- volumen (ml)
≤6	20	0,47±0,1 CI	227	4,10±0,5 CI	83	5,90±0,1 CI
7			170	4,9±0,8 CI	128	7,6±1,6 CI
8					72	13,0±9,7 CI
9					43	12±3,8 CI
10					1	20

Tabelle 17: Zusammenstellung von Gleason-Summe und Tumolvolumen mit CI (Konfidenzintervall auf 95% Niveau) bei 744 Tumoren der Gesamtauswertung mit der Zuordnung zu den drei Risikogruppen nach Epstein¹⁷ (Material M. May und Koblenz/Erlangen)

5. Diskussion

Wenige Männer, bei denen ein PCa vorliegt, müssen mit einer Einschränkung ihrer Lebenserwartung bzw. einem tumorbedingten Tod rechnen¹¹⁵. Von den vom Robert Koch-Institut für 2008 geschätzten 63.440 Neuerkrankungen starben 12.134 (Krebs in Deutschland 2007/2008, GBE des Bundes, RKI 2012). Der Unterschied zwischen hoher Inzidenz und geringer Mortalität ist bemerkenswert; zwischen Prävalenz und Mortalität ist er noch deutlicher. Die aktuelle Veröffentlichung von Popiolek et al.¹¹⁶ zeigt, wie günstig der natürliche Verlauf des PCa selbst in den Fällen sein kann, die vor der PSA-Ära diagnostiziert wurden. Hier wird über 223 mit einem lokal begrenzten PCa berichtet, die bis zu Ihrem Tod beobachtet wurden. Mit Ausnahme von 3 Patienten waren nach 32 Jahren alle verstorben – aber nur 17% an ihrem Tumor¹¹⁶.

Die meisten Karzinome, die durch Früherkennung diagnostiziert werden, gehören einer günstigen Risikogruppe mit guter Prognose an. In der Göteborg-Früherkennungsstudie¹¹⁷ hatten 78% der 968 Betroffenen einen Tumor der Niedrigrisikogruppe, nur 1,4% waren Hochrisikofälle, 21% hatten ein moderates Risiko.

Autopsie-Serien zeigen, dass die Zahl der Karzinomträger um ein Vielfaches höher ist als die Zahl derer, die einen symptomatischen Tumor entwickeln oder gar daran versterben^{115, 118}.

Um eine Übertherapie zu vermeiden, d.h. solche Tumoren nicht zu behandeln, die weder die Gesundheit oder Lebenserwartung einschränken, gilt es Kriterien zu finden, nach denen ein PCa als nicht behandlungsbedürftig eingestuft werden kann. Solche Versuche sind auf der Basis klinischer und pathomorphologischer Kriterien an Hand der Biopsie wiederholt unternommen worden (Tab. 3). Einheitlich verwendet werden dabei die klinische T-Kategorie (Tastbefund), der PSA-Wert und der Gleason-Grad. Weitere Kriterien sind die Anzahl positiver Stenzen, das Tumolvolumen in den Stenzen und die PSA-Dichte. Tab. 3 lässt in der Literatur die Unsicherheit erkennen, mit der ein Tumor der low-risk-Gruppe von verschiedenen Autoren zugeordnet wird. In der T-Kategorie gibt es deutliche Unterschiede zwischen T1c und T2b, also dem nicht palpablen Tumor und dem, der mehr als die Hälfte eines Lappens befällt. Diese Unsicherheit wird durch die Ergebnisse der Konsensuskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) 2009¹¹⁹ bestätigt. Die Mehrheit der Delegierten votierte dafür, die pT2-Unterteilung in der aktuellen TNM-Klassifikation fallen zu lassen, weil es dieser Kategorie an prognostischer Trennschärfe fehlt. So sind nach Ansicht der ISUP-Autoren pT2b-Tumoren immer groß und haben eine schlechtere Prognose als viele pT2c-Tumoren. Es ist zu erwarten, dass sich die klinische Unterteilung, die auf Grundlage des Tastbefundes vorgenommen wird, dieser Vorgabe anschließen wird. Demgegenüber wird die Zahl positiver Biopsien einheitlich bewertet. Aus der Zusammenschau klinischer (Tastbefund, PSA-Wert und Prostatavolumen) sowie pathohistologischer Merkmale (Gleason-Grad und -Score, Zahl positiver Stenzen, Tumorausdehnung pro Stanze) wird seit mehr als 10 Jahren versucht, die Tumorbilogie zu erfassen und die Prognose einzuschätzen. Damit wird das Ziel verfolgt, prognostisch günstigen Gruppen eine nebenwirkungsreiche Behandlung ganz oder so lange wie möglich zu ersparen und die Lebensqualität zu erhalten, ohne dass dieses Vorgehen die Lebenserwartung einschränkt.

Die Gefahr der Übertherapie wurde durch die ISUP 2005 verschärft, indem anerkannte Experten einen Konsensus zur Gleason-Graduierung herstellten⁵³. Auf dieser Konferenz gab es eine Meinungsselektion zugunsten der akademisch orientierten Pathologen; Kliniker waren offenbar nicht vertreten. Es kam zu einer Bewertung, die zu einer besseren Übereinstimmung der Gleason-Graduierung in der Biopsie und im

Ektomiepräparat führen sollte. Die Folge war ein Up-Grading des Gleason-Grad 1 und 2 auf 3. Somit zeigt sich mindestens eine Gleason-Summe 6, die nunmehr von vielen Pathologen mit dem Zusatz „mäßig differenziert“ versehen wird und den Kliniker zu einer radikalen Handlungsempfehlung (RP oder RT) veranlasst. Obwohl der Kliniker meint, die beste Therapie anzubieten und im besten Glauben agiert, ist diese jedoch in vielen Fällen eine Überbehandlung – mit allen gesundheitlichen und ökonomischen Folgen für die Betroffenen und das Gesundheitssystem.

Wir konnten aus verschiedenen Einrichtungen die Befunde von 1.774 Tumoren zusammenstellen, wobei für 1.226 die Gleason-Summe und für 896 das Tumolvolumen bekannt war (Tab. 6).

Die klinischen Verläufe sind in der vorliegenden Arbeit nur bei einem Teil der Patienten bekannt und erstrecken sich auf einen Beobachtungszeitraum von knapp 3 Jahren (Tab. 9 und 10). Innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von 34 Monaten betrug die Progressionsrate bei den moderaten Tumoren 10,5% und bei den fortgeschrittenen 35%; insignifikante Tumoren wurden im genannten Zeitraum nicht progredient. Der Progress trat im Mittel nach 19,9 (moderat) bzw. 16,5 Monaten (fortgeschritten) ein (Tab. 9). Bei dem Vergleich der beiden Kohorten zeigt sich eine recht gute Korrelation zwischen den von M. May dokumentierten Verläufen und den von Epstein definierten Prognosegruppen. Die Auswertungen der ≥ 70 -Jährigen sind mit diesen Gesamtergebnissen vergleichbar (Tab. 10). Insgesamt korreliert die von Epstein vorgenommene Tumorklassifikation gut mit den von M. May ermittelten Progressionsraten. Die Gruppe insignifikanter Tumoren ist aber so klein (20 von 1.226 = 1,6%), sodass verlässliche prognostische Aussagen nicht möglich sind. Der Epstein-Klassifikation von 1998 folgend werden nunmehr fast alle Daten den beiden Gruppen "moderat" und "fortgeschritten" zusammengefasst, wobei die Größe des Tumolvolumen die Trennung vornimmt¹⁷.

In der vorliegenden Arbeit soll rückwirkend von der Tumormorphologie auf die Indikation bzw. die Notwendigkeit zur radikalen Operation geschlossen werden. Von der Hypothese ausgehend, dass sich die Operation früh erkannter Tumoren mit einer geringen Ausdehnung des Primärtumors (niedrige Tumorkategorie) bei guter Differenzierung erübrigt, wurden die Ergebnisse der pathohistologischen Untersuchungen von Prostatektomiepräparaten aus verschiedenen Kliniken bzw. zwei Pathologie-Instituten untersucht. Der tatsächliche Krankheitsverlauf dieser Patienten ist nicht bekannt. Es wird die Frage gestellt, ob eine retrospektive Auswertung zeigt,

inwieweit die Zelldifferenzierung (Gleason-Score) bzw. das Tumolvolumen den Verlauf vermuten lassen.

Die Zusammenstellung von 468 Tumoren aus Erlangen und Koblenz zeigt nur 1,9% insignifikante Tumoren, 49,2% moderate und 48,9% fortgeschrittene (Tab. 11). Eine ähnliche Verteilung ergibt sich für die Gesamtauswertung (Tab.7). Bei Betrachtung der Gleason-Summe dominieren unter den insgesamt 468 Tumoren, die mit Gleason 7 mit n=260 (55%), wobei die bessere Differenzierung (Gleason 3+4 n=166) deutlich häufiger war als Gleason 4+3 n=94. Mit gut differenzierten Tumoren, der Gleason-Summe 4, 5 und 6 haben wir es in 24% der Fälle zu tun, während die schlecht differenzierten ab Gleason 8 mit 21% beteiligt sind. Geht man davon aus, dass auch der Gleason-Grad 3+4 (auch als 7a bezeichnet) zu der prognostisch günstigen Gruppe gehört - diese Tumoren wurden wegen Ihrer guten Prognose auch in die PREFERE-Studie eingeschlossen, wo randomisiert AS mit Operation, perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie verglichen wird - so muss man davon ausgehen, dass 59% der Patienten einen prognostisch günstigen Tumor hatten. Die über 70-Jährigen unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht; hier beträgt der prognostisch günstige Anteil 60,7% (Tab. 16).

In den Daten von M. May hatten 470 von 758 Tumoren (62%) ein insignifikantes bzw. moderates PCa. Unter den fortgeschrittenen Tumoren (38%) finden sich auch solche mit einer günstigen Differenzierung Gleason \leq 6 und 3+4. Ihr Anteil beträgt bei den fortgeschrittenen Tumoren 48,6%.

In beiden Auswertungen von M. May und aus Erlangen/Koblenz wird deutlich, dass

- insignifikante Tumoren in diesem Material sehr selten
- und moderate Tumoren häufig sind,
- die mittleren PSA-Werte für Patienten mit moderaten Tumoren $8,9 \pm 0,5$ ng/ml CI betragen (Tab.7)
- die Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe und den über 70-Jährigen gering sind
- unter den fortgeschrittenen Tumoren 44,7% (Tab. 15), also etwa der Hälfte der Patienten, einen prognostisch günstigen Gleason-Score aufweisen¹⁷.

Von den 1.226 analysierten Ektomiepräparaten zeigen nur 20 (1,5%) die Kriterien eines insignifikanten Karzinoms nach Epstein et al.¹⁷. Damit haben sich die Autoren eine Gruppe definiert, deren Inzidenz in dem uns zur Verfügung stehenden Material

vernachlässigbar ist. Demgegenüber beträgt der Anteil moderater Tumoren mehr als die Hälfte (56,2%). Diese Tumoren haben einen PSA-Mittelwert von 8,9ng/ml. Die Grenzlinie in der prognostischen Einschätzung verläuft durch die Gleason-Summe 7¹⁷: 3+4 ist als 7a in den beiden Kollektiven mit 35% (Erlangen/Koblenz) (Tab. 11) bzw. 18,1% (M. May) beteiligt. Für Patienten mit diesen Tumoren wird man zukünftig die Frage stellen müssen, ob man AS als Erstlinienbehandlung empfehlen kann. Die Arbeitsgruppe von Klotz et al. stuft nach dem Biopsieergebnis diese Tumoren 7a als low-risk ein²¹, vgl. Tab. 3. Abweichungen durch Up- (im Mittel 38,8%) und Under-Grading (6,5 % im Mittel) sind jedoch zu berücksichtigen (Tab. 4).

Eine weitere mögliche therapeutische Konsequenz deutet sich an, wenn Gleason-Score und Tumolvolumen korreliert werden (Tab. 17). Die 20 insignifikanten Tumoren haben ein geringes Tumolvolumen(0,47±0,1 ml CI) und einen günstigen Gleason-Score von ≤6. Die 397 moderaten Tumoren liegen mit ihrem mittleren Tumolvolumen bei 4,5ml und weisen in 57% eine günstige Differenzierung ≤6 auf. Auffällig sind die 327 fortgeschrittenen Tumoren, weil hier Gleason ≤6 immer noch mit 25,4% vertreten war, d.h. eine gute Differenzierung ist durchaus mit einer erheblichen lokalen Ausdehnung zu vereinbaren. Die Gleason 8–10 Tumoren sind nur mit 36 % beteiligt, d. h. dass wir auch in der Gruppe der üblicherweise prognostisch ungünstig eingestuftten Karzinome in einem hohen Prozentsatz gut differenzierte finden. Da Gleason 7 nicht nach 7a und 7b getrennt wurde, können diese Tumoren nicht in die prognostische Zuordnung eingehen.

Unsere Hypothesen finden wir bestätigt: mit Ausdehnung des Tumors steigen die PSA-Werte, die Tumorumfänge nehmen mit den Epstein-Kriterien ebenso zu wie die Häufigkeit der Progression, während sich die Zeit bis zum Progress verkürzt und die Gleason 6- wie auch die 7a-Anteile abnehmen.

Berücksichtigt man das Alter der Operierten und geht nach der S3-Leitlinie davon aus, dass die Lebenserwartung vor einer Aufklärung zur Früherkennung mindestens 10 Jahre betragen sollte, so könnte das Grenzalter der kurativ intendierten Intervention – zumindest der Gesunden (anderen sollte nicht zur Früherkennung geraten werden) - bei ≤70 Jahren liegen (nach aktuellen Berechnungen wird ein heute 70-Jähriger nach Einschätzung der Versicherer (Quelle: Deutsche Aktuarvereinigung) 90 alt). Gemäß den Daten des statistischen Bundesamtes von 2010/2012 haben Männer im Alter von 70 Jahren eine Lebenserwartung von 13,87 Jahren, 75-Jährige von 10,54 Jahren und 80-Jährige von 7,68 Jahren. In der vorliegenden Analyse lag der Anteil derer, die eine

Grenze von 70 Jahren überschritten hatten bei n=275 (22,4%). Bisher weist eine randomisierte Studie auf den Nutzen der kurativ intendierten Intervention gegenüber WW in Abhängigkeit vom Alter hin (Bill Axelson). Die schwedische SPCG4 Studie konnte in einer PRÄ-PSA-Population nach 15 Jahren eine absolute Risiko-Reduktion der PCa-bedingten Mortalität von 6% durch eine RP feststellen. Diese Reduktion zeigt sich bereits in der Auswertung von 2005¹²⁰ und ist über die Jahre bis 2011¹²¹ und noch bis 2014¹²² konstant geblieben. Das bedeutet: 6 von 100 operierten Männern haben nach 15 Jahren von der Operation profitiert. In diese Studie waren Patienten mit lokal begrenzten PCa aller Risikogruppen eingeschlossen. Eine Auswertung dieser Ergebnisse stratifiziert nach Risikogruppen kommt zu dem Ergebnis, dass dieser Effekt bei über 70-Jährigen nicht nachweisbar ist¹²³.

Die amerikanische PIVOT-Studie untersucht die Ergebnisse der RP in einer Patientengruppe, deren Tumoren größtenteils durch PSA-Screening entdeckt worden waren¹²⁴. Die Gruppe umfasst Männer aller Risikogruppen. Der Nutzen der RP mit Reduktion der PCa-bedingten Mortalität war mit 2,6% über alle Risikogruppen hinweg gering und nicht signifikant. Einzig Männer mit einem initialen PSA-Wert über 10ng/ml hatten einen signifikanten Vorteil durch die RP. Profitieren nur Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor und einem PSA-Grenzwert von ≥ 10 ng/ml von der Operation, so wären für die von uns ausgewerteten Fälle weitere klinische Angaben nötig, um auf die Vorteile bzw. die Indikation für die RP schließen zu können.

Retrospektiv muss an Hand der Tabellen 12 und 14 jedoch die Frage nach dem Nutzen der RP bei den 275 Patienten gestellt werden, die ein Grenzalter von 70 Jahren überschritten hatten. Diese Frage ist besonders für diejenigen relevant, die einen insignifikanten bzw. gut differenzierten Tumor hatten. Sie wird relativiert durch die Daten von Scosyrev et al.¹²⁵, die mit zunehmendem Alter über mehr metastasierte Patienten berichten und einen höheren Anteil von Todesfällen an PCa registrieren. Ihre Auswertung der SEER-Daten ergibt für die <75-Jährigen 3% M1-Kategorien, ansteigend bis auf 17% bei den >90-Jährigen. Die PCa-Sterblichkeit nimmt hier von 7% auf 30% zu. Aus der Tatsache, dass die >75-Jährigen nur 16% der >50-Jährigen ausmachen, aber mehr als die Hälfte am PCa verstirbt, leiten die Autoren die Forderung ab, die Ergebnisse bei älteren Patienten zu verbessern; möglicherweise durch einen PSA-Test in der höheren Altersgruppe. Gleichzeitig wird jedoch auch die Frage der Überbehandlung gestellt.

Ein primär diagnostiziertes und auf die Prostata begrenztes Karzinom kann unterschiedlich therapiert werden. Nach der S3-Leitlinie der DGU sind Aktive Überwachung (AS), Radikale Prostatektomie (RP), perkutane Radiotherapie (RT) und Brachytherapie (BRT) gleichwertige kurativ intendierte Behandlungen²⁴. Die Entscheidung für das angemessene Therapieverfahren ist nicht einfach, da vergleichende Untersuchungen zum Nutzen der verschiedenen Optionen nur begrenzt vorliegen. Die Daten aus der PIVOT-Studie belegen eine erhebliche Übertherapie beim Niedrig-Risiko (low-risk)-PCa – also für einen Teil der Männer, die operiert worden waren und deren Präparate für diese Arbeit untersucht werden konnten¹²⁴.

Dem englischen „National Institute of Clinical Excellence“ (NICE) hat die vorhandene Evidenz schon 2008 ausgereicht, um nur die AS als Behandlungsoption für low-risk PCa zu empfehlen¹²⁶. Namhafte internationale Urologen und Pathologen diskutieren, ob ein Gleason 6-Tumor überhaupt noch als „Krebs“ bezeichnet werden sollte¹²⁷. Offenbar handelt es sich um einen Tumor, dessen Zellen bzw. Morphologie an der Schwelle einer Entwicklung stehen, die ganz unterschiedlich verlaufen kann. Diese Entwicklung beinhaltet die Möglichkeit der Rückbildung, der unveränderten Morphologie, eines langsamen lokalen Wachstums oder der aggressiven Ausbreitung. Mit der aktiven Überwachung wird versucht, diesen Möglichkeiten gerecht zu werden, indem so lange kontrolliert wird, bis eine Behandlung erforderlich wird.

Aus diesen Gründen bestehen bezüglich des zu wählenden Behandlungsverfahrens unterschiedliche Ansichten. Das gilt besonders für die Bewertung der AS innerhalb der Leitlinien in verschiedenen Ländern. Gemäß der S3-Leitlinie aus Deutschland wird die AS-Strategie bei folgenden Kriterien empfohlen: PSA ≤ 10 ng/ml, Tumorkategorie bis T2a, Gleason-Summe kleiner oder gleich 6 und einer Tumorausdehnung in nicht mehr als 2 Stenzen mit einem Tumolvolumen kleiner oder gleich 50% in der Stanze¹²⁸. Die aktuelle Leitlinie der AUA präferiert AS¹²⁹. Diese Vorrangigkeit wird auch in Deutschland bei der nächsten Aktualisierung der Leitlinie diskutiert werden müssen.

Die NICE-Leitlinie teilt das PCa in 3 Risikogruppen ein¹²⁶. Um ein low-risk PCa handelt es sich, wenn der PSA-Wert < 10 ng/ml beträgt, der Gleason-Score ≤ 6 ist und klinisch maximal eine 2a-Tumorkategorie besteht. Bei einem PSA zwischen 10 und 20ng/ml oder einem Gleason-Score von 7 oder klinischer T-Kategorie von 2b oder 2c wird der Tumor als intermediate-risk klassifiziert. Die übrigen Tumoren werden als high-risk eingestuft¹²⁶. An 1.Stelle wird die AS-Strategie empfohlen, bevor andere kurativ intendierte Verfahren erwogen werden. AS ist besonders geeignet für die low-risk-

Subgruppe mit einer cT1c-Kategorie, einer Gleason-Summe 3+3=6, einer PSA-Dichte $<0,15\text{ng/ml}^2$ und weniger als 50% tumortragenden Biopsiestanzen und einer geringeren Tumorausdehnung als 10mm in der Stanzbiopsie. Bei Patienten mit nachgewiesenem intermediate-risk PCa kann AS als Therapieoption zumindest diskutiert werden¹²⁶. Geht man von der Zahl positiver Stenzen aus und schließt auf die Ausdehnung des Tumors und damit auf die Prognose, so versucht die deutsche Leitlinie einen Bezug herzustellen. NICE verzichtet darauf, nennt auch keinen PSA-Grenzwert und beeinträchtigt damit nicht den ärztlichen Ermessensspielraum. In der aktualisierten Version wird zu Beginn von AS ein MRT gefordert¹³⁰. Es wird auch dann empfohlen, wenn sich während des Verlaufs klinische Befunde oder die PSA-Werte verändern. Unter AS soll in den beiden ersten Jahren nach Diagnose 3-monatlich der PSA-Wert bestimmt und die Prostata mit dem Tastbefund kontrolliert werden. Alle 12 bis 18 Monate ist in den ersten 3 Jahren die Prostata zu biopsieren. Die AS-Strategie soll verlassen werden, wenn sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt, sich in der Rebiopsie der Gleason-Score auf über 6 verschlechtert, der Tumor mehr als 2 von 10 bis 12 Stenzen oder mehr als 50% einer Stanze besetzt. Die Kontrollbiopsie wird als nicht zwingend angesehen, wenn der Tastbefund negativ und der PSA-Verlauf unauffällig sind. Irritierenden PSA-Schwankungen versucht man mit der Aussage gerecht zu werden: „Der PSA-Wert allein sollte nicht zwangsläufig zur Entnahme einer Prostatastanzbiopsie führen“. Um dem Patienten bei der Entscheidung über die Durchführung einer Prostatastanzbiopsie zu helfen, sollte der Urologe den PSA-Wert, das Resultat der rektalen Untersuchung (inklusive geschätztes Prostatavolumen) und die bestehenden Komorbiditäten, gemeinsam mit den Risikofaktoren (einschließlich hohes Lebensalter und schwarze Population aus Afrika oder der Karibik) beurteilen und mit dem Patienten besprechen¹²⁶. Hier wird unter AS mindestens eine Rebiopsie empfohlen, die wegen des sog. Sampling-Errors in der Erstbiopsie bedeutend ist und die Strategie ändern kann. Zwar soll bei einem PSA-Anstieg AS beendet werden, aber das Verhältnis der Veränderung zum Ausgangswert wird nicht genannt. Der Entscheidungsspielraum ist hier also größer als nach der deutschen Leitlinie. Bei Anstieg des PSA-Werts oder histologischer Zunahme der Aggressivität des Tumors in der Rebiopsie sollten sich Männer einer Behandlung unterziehen oder sich für WW entscheiden.

Die deutsche S3-Leitlinie gibt auch die Verlaufskontrolle für AS strukturiert vor und benennt die Kriterien, nach denen AS verlassen werden soll; nämlich dann, wenn der

Gleason-Score über 6 steigt oder sich die Anzahl der befallenen Stanzzyylinder erhöht oder das Tumolvolumen in der Stanzbiopsie zunimmt. Für diese Empfehlung dokumentiert die Leitlinie zwar einen hohen Expertenkonsens, aber der Level of Evidence wird nur mit 4 angegeben. Dieses Evidenz-Niveau betrifft die Kontrollparameter und die AS-Abbruchkriterien.

Die amerikanische Leitlinie stuft das PCa ebenfalls in low-risk, intermediate-risk und high-risk ein. Der einzige Unterschied zur NICE-Leitlinie ist, dass ein Tumor mit der T-Kategorie 2c bereits als high-risk bezeichnet wird. Der Patient soll aber durch AS vor einer Übertherapie und den damit verbundenen Komplikationen geschützt werden. Andererseits soll eine radikale Therapie angeboten werden, wenn der Tumor lokal begrenzt ist, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit progredient werden wird¹²⁹. Patienten mit niedrigem Gleason-Score, niedrigem PSA-Wert und niedriger cT-Kategorie könnten für AS in Frage kommen. Am besten geeignet seien Patienten mit niedriger Lebenserwartung, was die Abgrenzung gegenüber WW erschwert. AS könne empfohlen werden, wenn Patienten Angst vor den Komplikationen einer radikalen Therapie haben. Unter bestimmten Bedingungen sei AS als primäre Therapie auch für Patienten geeignet, die eine längere Lebenserwartung haben. Dies könne der Fall sein, wenn es sich um einen PCa mit geringem Volumen handelt oder wenn Patienten eine radikale Therapie ablehnen aufgrund der drohenden postoperativen Komplikationen. Bei einem progredienten PCa solle AS verlassen werden, wenn die Lebenserwartung des Patienten hoch genug sei. Eine Progression wird dann angenommen, wenn die T-Kategorie zunimmt, der Gleason-Score sich erhöht oder das Tumolvolumen größer wird. Es sollen regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, ohne dass eine prospektiv validierte Monitoring-Strategie existiert. Eine Therapie unter WW ist nur bei eingetretener Metastasierung und körperlichen Symptomen vorgesehen. Die AUA erlaubt AS auch für intermediate-risk und high-risk PCa mit der Begründung, dass vergleichende Therapiestudien fehlen. Dem wird angefügt, dass Patienten mit einem high-risk PCa ohnehin eine überaus schlechte Prognose haben, gleichgültig, welches Therapieregime gewählt wird, so dass auch für diese Tumoren bei ausdrücklichem Patientenwunsch AS angeboten wird.

Durch die unterschiedliche Definitionen von „very low-risk“, „low-risk“, „insignifikant“ werden die prognostische Einschätzung und die Therapieindikation erschwert. Der Hintergrundtext der S3-Leitlinie räumt ein, dass es hierzu „4 bis 19 verschiedene Definitionen des insignifikanten PCa“ gibt. Abgesehen von den Vorschlägen der

Pathologen und jenseits der Bemühungen, den Biomarker PSA durch neue Prognosemarker zu ergänzen, gibt es aktuelle klinische Berichte über ausreichend lange Verlaufsbeobachtungen von Patienten, die initial nicht behandelt sondern lediglich beobachtet wurden. Da die Behandlungsbedürftigkeit dieser Patienten bei Erstdiagnose nicht sicher bestimmt werden kann, sind die unterschiedlichen klinischen Strategien Ausdruck von Bemühungen, eine potentielle Übertherapie zu vermeiden. Ohnehin sind die Ergebnisse von Morphologie und Markerbestimmungen nur Surrogate, um den Tumor prognostisch einzuschätzen. Dessen Charakteristika werden jedoch seit der Einführung und Verbreitung des Screenings völlig anders bewertet und benannt¹²⁷. Die niedrige tumorspezifische Mortalität führt zu der Frage, inwieweit die Bezeichnung „Krebs“ für viele dieser Tumoren überhaupt gerechtfertigt ist¹³¹. Bestätigt wird der günstige Spontanverlauf durch die letzte Auswertung der Studie von Bill-Axelsson: Die absolute Risikoreduktion der tumorspezifischen Mortalität durch die Radikaloperation gegenüber WW betrug nach 15 Jahren 6%; für metastasierte Patienten nach Operation lag sie bei 10%. Einen Vorteil von der Intervention hatten nur die <65-Jährigen. Allerdings sind die Konfidenzintervalle für beide Endpunkte so weit, dass dieser Nutzen tatsächlich geringer sein könnte¹³². Diese Daten wurden in einem statistischen Modell noch einmal analysiert¹²³. Bis zum 65. Lebensjahr wurde die absolute Risikoreduktion nach 10 Jahren für low-risk-Tumoren mit 4,5% angegeben; für high-risk-Tumoren mit 17,2%. Nach den Ergebnissen der PIVOT-Studie war die PCa-Mortalität durch die Operation nach 10 Jahren nur um 2,6% nicht signifikant gesenkt und die der Knochenmetastasen um 6%¹²⁴. Einen signifikanten Nutzen hatten nur die Patienten, die mit einem PSA-Wert >10ng/ml radikal operiert worden waren. Im Umkehrschluss bedeutet das, die Indikation der invasiven Behandlung für Tumoren mit guter Differenzierung zu überprüfen. Vieles weist darauf hin, dass jetzt ein Paradigmenwechsel eingeleitet werden sollte¹³³. Demnach können die defensiven Strategien zur Behandlung des lokal begrenzten PCa präferiert werden. Wir fanden bei mehr als der Hälfte der Ektomiepräparate gut differenzierte Gleason 6- und Gleason 3+4-Tumoren (Tab. 15). Sogar unter fortgeschrittenen Tumoren fanden sich insgesamt 117/517 (22,6%) mit einem Gleason-Score von höchstens 6. Das zeigt, dass ein lokal ausgedehnter Tumor seine gute Differenzierung beibehalten kann. Obwohl die Selektionskriterien für AS in den verschiedenen Leitlinien und bei den verschiedenen Autoren voneinander - wenn auch gering - abweichen (Tab. 3), so sind letztlich die in Tab. 5 zusammengestellten klinischen Ergebnisse exzellent, was durch

die systematischen Reviews bestätigt wird^{107, 134-136}. Es lässt sich vermuten, dass in einiger Zeit die engen AS-Kriterien gelockert werden könnten. Die Arbeitsgruppe am Johns Hopkins Hospital um Epstein und Carter befürwortet die Erweiterung der AS-Kriterien. Aus dieser retrospektiven Analyse geht hervor, dass von den 5 AS-Kriterien die T-Kategorie das Outcome kaum beeinflusst, dass die Anzahl positiver Biopsiestanzen durchaus auf 3 erhöht werden kann und dass 60% Tumolvolumen in der Stanze akzeptiert werden können. Demgegenüber sind die PSA-Dichte $>0,15\text{ng/ml}^2$ und der Gleason-Score ≥ 7 mit einer ungünstigen Tumorpathologie assoziiert. Die von den Autoren dokumentierten Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben zeigen die geringen Abweichungen, wenn in dem genannten Sinn von den engen AS-Kriterien abgewichen wird¹³⁷. Die Überlegungen anderer Autoren gehen in eine ähnliche Richtung, zumal häufig subjektive Kriterien zu den AS-Abbrüchen führen^{138, 139}.

Auf jeden Fall muss der Patient über diese Sachverhalte informiert und ihm ein hohes Mitspracherecht bei der Therapieentscheidung eingeräumt werden, da die Lebensqualität je nach Behandlungsmethode unterschiedlich beeinträchtigt werden kann. Die richtige Einschätzung der Tumorbiologie wie der Lebenserwartung des Betroffenen erschweren die ärztliche Beratung. Dies kann bei dem Betroffenen zu Irritationen führen, so dass Zweitmeinungen auch unter Einschluss von Selbsthilfegruppen sowie anderer Fachgruppen notwendig werden. Eine RP mit den potentiellen Risiken wie Inkontinenz oder Impotenz muss zumindest bei gut differenzierten Tumoren, die eine geringe Ausdehnung aufweisen, in allen Altersgruppen als Überbehandlung gelten. Dabei geht es nicht um den Nutzen der Behandlung, der – unabhängig von der Vorgehensweise – wegen des geringen Progressionsrisikos bei allen Verfahren der Primärbehandlung gegeben ist, sondern es geht um die durch die Behandlung ausgelösten möglichen Schäden. Deshalb sind Patienten mit einem Tumor niedrigen Risikos sorgfältig auszuwählen und zu beraten¹⁴⁰. Wird eine kurativ intendierte Therapie eines aggressiven Tumors unterlassen, so kann das wiederum auch erhebliche Konsequenzen mit sich bringen⁶⁹.

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 26,2% die häufigste bösartige Neubildung beim Mann in Deutschland. Hier erkrankten 2010 nach Angaben des Robert Koch-Instituts ca. 65.830 Männer.

Mehr als zwei Drittel der weltweiten Fälle wurden in westlichen Nationen diagnostiziert. Insgesamt haben ca. 16% der männlichen Bevölkerung hier das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein PCa zu entwickeln. Aber nur 10% werden symptomatisch, und nur 3% versterben daran.

Grund für die dramatische Zunahme der PCa-Inzidenz ist vor allem die eingeführte Früherkennung durch die PSA-Bestimmung. Der Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen das PCa betreffend bleibt ungewiss, da es nach heutigem Stand des Wissens nicht zur erhofften Erniedrigung der Gesamtmortalität führte. Zweifellos ist jedoch die tumorspezifische Mortalität rückläufig. Mit der pathohistologischen und klinischen Definition von low-risk-Tumoren und mit neuen defensiven therapeutischen Angeboten wie AS und WW wird versucht, dieser Epidemiologie des PCa gerecht zu werden. Um die unterschiedliche Biologie eines PCa zu erfassen und die Gefahr einer Progression vorherzusagen, existieren sog. Nomogramme, die sich auf tumorspezifische Kriterien bzw. das Ektomiepräparat stützen. Die verschiedenen Nomogramme wurden aus der Literatur recherchiert und beschrieben. Gemeinsam sind ihnen der PSA-Wert, die lokale Tumorausdehnung und die Gleason-Summe; weitere Kriterien werden in den Publikationen unterschiedlich berücksichtigt. Die beschriebenen Nomogramme werden zudem zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde zusammengestellt, das Volumen der Prostatakarzinome, der Gleason-Score und die PSA-Werte mit den klinischen Verläufen (Outcomes), um diese Befunde zu vergleichen. Dabei wurden die Tumoren gemäß der Epstein-Klassifikation in insignifikante, moderate und fortgeschrittene eingeteilt. Insgesamt wurden die Befunde von 1.774 Ektomiepräparaten aus verschiedenen Institutionen ausgewertet. Wegen der teilweise fehlenden Gleason-Bewertung und der Angaben zum Tumolvolumen konnten die Daten von 1.226 Tumoren endgültig berücksichtigt werden. Der mittlere PSA-Wert, das mittlere Tumolvolumen und das

mittlere Lebensalter wurden für alle 3 von Epstein definierten Tumorkategorien aus den vorliegenden Daten berechnet und zusammengestellt.

Gesondert wurden Patienten ausgewertet, die älter als 70 Jahre waren, um zu sehen, inwieweit sie sich von der jüngeren Altersgruppe unterscheiden und ob sich auch hier Tumoren finden, die evtl. nicht einer RP bedurft hätten.

Auf der Grundlage dieser retrospektiven Erhebung sollte die Frage beantwortet werden, mit welchen Tumoren wir es heute in den Kliniken zu tun haben und ob sich für die Betroffenen defensive Therapieoptionen herleiten lassen.

In AS-Studien werden über viele Jahre Patienten ohne Progress auf Grund der Tumorkriterien beobachtet, auch wenn die Gleason-Summe 3+4 bzw. die Tumorkategorie cT2a-c beträgt. Nach der vorliegenden Auswertung werden gegenüber den fortgeschrittenen Tumoren mehr mit guter Differenzierung (Gleason 6 und 3+4) bzw. solche als „moderat“ definierte Tumoren diagnostiziert. Es finden sich auch bei den Operierten ≥ 70 Jahre solche Tumoren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Lebensqualität nicht durch Metastasen beeinträchtigt hätten und nicht lebensbedrohlich geworden wären.

Von den 1.226 analysierten Ektomiepräparaten erfüllten 20 (1,6%) die Kriterien eines insignifikanten Karzinoms nach Epstein. Um ein moderates PCa handelte es sich bei 689 (56,2%) Patienten, 517 Patienten hatten ein fortgeschrittenes PCa (42,2%).

Von 275 Patienten ≥ 70 Jahre zeigten 4 einen insignifikanten Tumor. Insgesamt litten 121 Patienten an einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Lediglich 7 von ihnen (18,9%) wurden nach 15,1 Monaten im Mittel progredient.

Für die 42,2%% der an einem fortgeschrittenen Tumor Operierten stellt sich die Frage der Prognose, bzw. die Häufigkeit der Progression und der adjuvanten Behandlung.

Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass der Anteil von AS-Patienten, der in der Literatur mit lediglich 6 bis 8 % angegeben wird, durch entsprechende Informationen von Ärzten und Patienten erhöht werden kann.

Aktuellen Studien zufolge erscheint eine Erweiterung der Einschlusskriterien für AS sinnvoll. Ein Gleason-Score $\leq 7a$ (3+4) und eine cT2b-Kategorie sollten kein Hindernis für AS darstellen. Die Indikation zur Prostatektomie bei fortgeschrittenem PCa und in höherem Lebensalter sollte in Frage gestellt werden, weil die Betroffenen insbesondere mit gut differenzierten Tumoren davon keinen Vorteil haben.

7. Literaturübersicht

1. www.rki.de.
2. seer.cancer.org.
3. <http://globocan.iarc.fr>.
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed Berlin: RKI. 2008.
5. Beske F BE, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel: IGSF. 2007.
6. Beske. Sechs Entwicklungslinien in Gesundheit und Pflege –Analyse und Lösungsansätze. 2011:30.
7. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ and Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*. 2003;79:575-80.
8. Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7:184-7.
9. Schroder FH. Screening for prostate cancer (PC)--an update on recent findings of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Urol Oncol*. 2008;26:533-41.
10. Carter HB and Epstein JI. Prediction of significant cancer in men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *World J Urol*. 1997;15:359-63.
11. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL and Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1456-60.
12. Loeb S, Roehl KA, Thaxton CS and Catalona WJ. Combined prostate-specific antigen density and biopsy features to predict "clinically insignificant" prostate cancer. *Urology*. 2008;72:143-7.
13. Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D and Brendler CB. Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/mL. *BJU Int*. 2004;93:499-502.
14. Horninger W, Rogatsch H, Reissigl A, Volgger H, Klocker H, Hobisch A and Bartsch G. Correlation between preoperative predictors and pathologic features in radical prostatectomy specimens in PSA-based screening. *Prostate*. 1999;40:56-61.
15. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, Daghofer F and Huland H. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol*. 2003;43:455-60.
16. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M and Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271:368-74.
17. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R and Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998;160:2407-11.
18. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS and Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71:933-8.
19. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH and Schroder FH. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU Int*. 2009;103:1472-7.

20. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B and Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2008;112:971-81.
21. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A and Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:126-31.
22. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, Shinohara K, Meng MV, Greene KL and Carroll PR. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:228-34.
23. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013. 2013.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ and Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
25. Cheng JY. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in Perspective. *Journal of clinical medicine research*. 2013;5:266-8.
26. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E and de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:374-83.
27. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH and Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*. 2009;55:1-8.
28. Carter HB, Walsh PC, Landis P and Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol*. 2002;167:1231-4.
29. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT and 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*. 1997;277:1445-51.
30. Potter SR, Miller MC, Mangold LA, Jones KA, Epstein JI, Veltri RW and Partin AW. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy. *Urology*. 1999;54:791-5.
31. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM and Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:766-71.
32. Kattan MW, Wheeler TM and Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:1499-507.
33. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ and Schroder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol*. 2007;177:107-12; discussion 112.
34. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI and Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:517-23.
35. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, Kelly KW, Chen HN, Schoder H, Hricak H, Scardino PT and Kattan MW. Pattern of prostate-specific

- antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1962-8.
36. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, Reuther A, Klein EA and Kattan MW. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23:7005-12.
 37. Slovin SF, Wilton AS, Heller G and Scher HI. Time to detectable metastatic disease in patients with rising prostate-specific antigen values following surgery or radiation therapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8669-73.
 38. Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, Huland H and Karakiewicz PI. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2009;181:601-7; discussion 607-8.
 39. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI and Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58:843-8.
 40. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, Montie JE, Pearson JD, Slezak JM and Zincke H. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164:1591-5.
 41. Gancarczyk KJ, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, Herring J, Foley J, Baldwin D, Bishoff JT, Soderdahl D and Moul JW. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology.* 2003;61:589-95.
 42. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM and Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol.* 2003;170:1792-7.
 43. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, Graefen M, Erbersdobler A, Huland H and Karakiewicz PI. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer.* 2008;113:701-9.
 44. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schroder FH and Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2007;52:1560-3.
 45. Katz MS, Efstathiou JA, D'Amico AV, Kattan MW, Sanda MG, Nguyen PL, Smith MR, Carroll PR and Zietman AL. The 'CaP Calculator': an online decision support tool for clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2010;105:1417-22.
 46. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A and Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:168-72.
 47. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M, Kooy H, Jolesz F and Richie JP. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 2003;62:1063-7.
 48. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, Kelly WK and Kattan MW. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol.* 2002;20:3972-82.
 49. Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, Grossfeld GD and Carroll PR. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical

- prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J Urol.* 2001;166:1322-7.
50. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2004;17:292-306.
 51. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports Part 1.* 1966;50:125-8.
 52. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology.* 1992;23:273-9.
 53. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL and Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 2005;29:1228-42.
 54. Helpap B and Egevad L. [The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics]. *Der Urologe Ausg A.* 2007;46:59-62.
 55. Stamey TA and Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol.* 1989;141:1070-5.
 56. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ and Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* 1992;147:817-21.
 57. Catalona WJ and Smith DS. Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection. *Cancer.* 1994;74:1516-8.
 58. Bismar TA, Lewis JS, Jr., Vollmer RT and Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *The American journal of surgical pathology.* 2003;27:432-40.
 59. Graefen M, Otori M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Henke RP, Huland H, Wheeler TM, Slawin K, Scardino PT and Kattan MW. Assessment of the enhancement in predictive accuracy provided by systematic biopsy in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;171:200-3.
 60. Humphrey P and Vollmer RT. The ratio of prostate chips with cancer: a new measure of tumor extent and its relationship to grade and prognosis. *Human pathology.* 1988;19:411-8.
 61. Vollmer RT. Percentage of tumor in prostatectomy specimens: a study of American Veterans. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:86-91.
 62. Humphrey PA. Tumor amount in prostatic tissues in relation to patient outcome and management. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:7-10.
 63. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN and Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2005;18:1022-6.
 64. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI and Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004;101:2001-5.
 65. Furusato B, Rosner IL, Osborn D, Ali A, Srivastava S, Davis CJ, Sesterhenn IA and McLeod DG. Do patients with low volume prostate cancer have prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy? *J Clin Pathol.* 2008;61:1038-40.
 66. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ and Oesterling JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA.* 1996;275:288-94.

67. Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC and Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157:2206-9.
68. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA and Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112:2664-70.
69. Lawrentschuk N and Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: a short review. *Korean J Urol*. 2010;51:665-70.
70. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M and Chen MH. Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol*. 2004;22:3726-32.
71. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T and Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol*. 2004;171:1520-4.
72. van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Schroder FH and Hugosson J. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer*. 2010;116:1281-90.
73. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B and Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int*. 2008;101:165-9.
74. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP and Parker CC. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*. 2008;54:1297-305.
75. Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H and Niwakawa M. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:122-8.
76. Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C and Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;58:90-5.
77. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A and van der Kwast TH. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60:291-303.
78. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG and Schroder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol*. 2009;55:1321-30.
79. Lewis JS, Jr., Vollmer RT and Humphrey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:442-50.
80. Vollmer RT. Percentage of tumor and tumor length in prostate biopsy specimens: a study of American veterans. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:940-3.
81. Song C, Kang T, Yoo S, Jeong IG, Ro JY, Hong JH, Kim CS and Ahn H. Tumor volume, surgical margin, and the risk of biochemical recurrence in men with organ-confined prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31:168-74.
82. Hashimoto Y, Momose A, Okamoto A, Yamamoto H, Hatakeyama S, Iwabuchi I, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N and Ohyama C. [Relationship between tumor volume and PSA recurrence after radical prostatectomy]. *Hinyokika Kyo*. 2010;56:91-4.

83. Oliveira IS, Pontes-Junior J, Abe DK, Crippa A, Dall'oglio MF, Nesralah AJ, Leite KR, Reis ST and Srougi M. Undergrading and understaging in patients with clinically insignificant prostate cancer who underwent radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2010;36:292-9.
84. Hong SK, Han BK, Lee ST, Kim SS, Min KE, Jeong SJ, Jeong H, Byun SS, Lee HJ, Choe G and Lee SE. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (> or = 12)-core prostate biopsy. *World J Urol.* 2009;27:271-6.
85. Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I and Fujisawa M. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int.* 2007;79:302-6.
86. Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM and Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J Urol.* 2008;179:896-900; discussion 900.
87. Muntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, Gonzalgo ML, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW and Nielsen ME. Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;53:767-75; discussion 775-6.
88. Mills SE and Fowler JE, Jr. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer.* 1986;57:346-9.
89. Lange PH and Narayan P. Understaging and undergrading of prostate cancer. Argument for postoperative radiation as adjuvant therapy. *Urology.* 1983;21:113-8.
90. Garnett JE, Oyasu R and Grayhack JT. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1984;131:690-3.
91. Spires SE, Cibull ML, Wood DP, Jr., Miller S, Spires SM and Banks ER. Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:705-8.
92. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H and Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology.* 1998;51:525-9.
93. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ and Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol.* 1996;156:110-3.
94. Kojima M, Troncoso P and Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology.* 1995;45:807-12.
95. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM and Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol.* 1997;157:559-62.
96. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *The American journal of surgical pathology.* 1994;18:796-803.
97. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S and Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *The American journal of surgical pathology.* 1997;21:566-76.
98. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol.* 1994;152:1826-30.
99. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T and Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology.* 2001;57:83-90.
100. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol.* 2010;17 Suppl 2:S11-7.

101. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J and Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
102. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS and Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004;22:2141-9.
103. Welch HG and Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:605-13.
104. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Stewart ST, Bhatnagar V, Sweeney CJ, Stahl JE and McMahon PM. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA.* 2010;304:2373-80.
105. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC and Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007;178:2359-64; discussion 2364-5.
106. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P and Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer.* 2007;120:170-4.
107. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C and Soloway MS. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012;62:976-83.
108. Mohler JL, Williams BT and Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. *World J Urol.* 1997;15:364-8.
109. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P and Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol.* 2002;167:1664-9.
110. Chen WM, Yang CR, Ou YC, Cheng CL, Kao YL, Ho HC, Su CK, Chiu KY and Chen JT. Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. *J Chin Med Assoc.* 2003;66:236-40.
111. Khan MA, Carter HB, Epstein JI, Miller MC, Landis P, Walsh PW, Partin AW and Veltri RW. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol.* 2003;170:2274-8.
112. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Begin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A and Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer.* 2008;113:286-92.
113. Maurice MJ, Abouassaly R and Zhu H. American trends in expectant management utilization for prostate cancer from 2000 to 2009. *Can Urol Assoc J.* 2014;8:E775-82.
114. May M, Siegsmund M, Hammermann F, Loy V and Gunia S. Visual estimation of the tumor volume in prostate cancer: a useful means for predicting biochemical-free survival after radical prostatectomy? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:66-71.
115. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE and Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993;150:379-85.
116. Popiolek M, Rider JR, Andren O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO and Johansson JE. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol.* 2013;63:428-35.

117. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J and Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2013;63:101-7.
118. Rullis I, Shaeffer JA and Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology*. 1975;6:295-7.
119. Kristiansen G, Srigley JR, Delahunt B and Egevad L. [Diagnostics of radical prostatectomy specimens. Results of the 2009 consensus conference of the International Society of Urological Pathology]. *Der Pathologe*. 33:337-44.
120. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE and Scandinavian Prostate Cancer Group Study N. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM*. 2005;352:1977-84.
121. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E, Adami HO and Johansson JE. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012:230-3.
122. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO and Johansson JE. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM*. 2014;370:932-42.
123. Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelsson A, Palmgren J, Garmo H and Holmberg L. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol*. 2012;62:204-9.
124. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T and Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial Study G. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *NEJM*. 2012;367:203-13.
125. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D and Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer*. 118:3062-70.
126. Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V and Guideline Development G. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2008;336:610-2.
127. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. *Current opinion in urology*. 2012;22:203-9.
128. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*. 2005;23:8165-9.
129. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, Holmberg L, Kantoff P, Konety BR, Murad MH, Penson DF and Zietman AL. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190:419-26.
130. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E and Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2014;348:f7524.
131. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: what are the results, and how safe is it? *Seminars in radiation oncology*. 2008;18:2-6.
132. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE and Investigators S-. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM*. 2011;364:1708-17.

133. Weissbach L, Schaefer C and Heidenreich A. [A paradigm shift. Defensive strategies for the treatment of localized prostate cancer in the new S3 guideline]. *Der Urologe*. 2010 Aug;49:199-205.
134. van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A and Parker CC. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65:1023-31.
135. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Roder MA, Berg KD and Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109:830-5.
136. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, Neal DE, Metcalfe C and Donovan JL. Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;67:993-1005.
137. Reese AC, Landis P, Han M, Epstein JI and Carter HB. Expanded criteria to identify men eligible for active surveillance of low risk prostate cancer at Johns Hopkins: a preliminary analysis. *J Urol*. 2013;190:2033-8.
138. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A and Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67:233-8.
139. van den Bergh RC and Bangma CH. Active surveillance: protocol makes perfect. *Eur Urol*. 2015;67:239-40.
140. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, Labo J, Palvolgyi R, Dash A, Greenfield S and Litwin MS. Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer*. 2011;117:2058-66.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Yavuz Durmaz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einschätzung der Prognose aus dem Prostataektomiepräparat und postoperative Bewertung der OP-Indikation“.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 05.06.2016

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

10. Danksagung

Besten Dank an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Lothar Weißbach, für das entgegengebrachte Vertrauen. Er gab mir die Möglichkeit, wissenschaftlich tätig zu werden. Seine fachliche und menschliche Kompetenz sind mir stets ein Vorbild.

Besonders danke ich Herrn Dr. M. May, Herrn Prof. Dr. Hartmann und Herrn Prof. Dr. Schmelz für die Bereitstellung der Daten, ohne die diese Promotion nicht möglich gewesen wäre. Weiterhin danke ich Herrn Dr. D. Schnell für die wissenschaftliche Unterstützung. Frau Dr. Roloff, Herrn Dr. B. Keck und Frau Dr. E. Aboderin-Boedefeld danke ich ebenfalls für Ihre Hilfen.

Meiner lieben Frau danke ich sehr für ihre Unterstützung, ohne deren Hilfe ich diese Arbeit nicht hätte fertigstellen können. Sie musste mir immer den Rücken freihalten und hatte die schwere Aufgabe unserem Sohn zu erklären, dass „Papa“ leider keine Zeit für ihn hat.

Ich widme diese Arbeit meinem verstorbenen Vater, der sich sehnlichst wünschte, dass ich Medizin studiere und als Arzt tätig bin. Leider hat er dies nicht erleben dürfen.