Aus der Klinik für Urologie des Franziskus-Hospital in Bielefeld
Chefarzt: Prof. Dr. med. Rolf von Knobloch
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Nachweis von Prostatakarzinomen nach transurethraler Prostataresektion bzw. Prostataadenomektomie und vorausgegangener extendierter Stanzbiopsie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
Vorgelegt von

Navid Berdjis aus Wien
Bielefeld, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 26.02.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. von Knobloch

Korreferent: Prof. Dr. med. Barth

1. Einleitung und Problemstellung 6
1.1 Anatomie der Prostata 7
1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms 8
1.3 Epidemiologie des benignen Prostatasyndrom (BPS) 9
1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms 9
1.4.1 Grading des Prostatakarzinoms 10
1.4.2 TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms 11
1.5 Pathologie der Prostatahyperplasie 12
1.6 Diagnostik der Prostata 12
1.6.1 Diagnostik des benignen Prostatasyndrom 12
1.6.2 Diagnostik des Prostatakarzinom 13
1.6.3 Prostata-spezifisches Antigen (PSA) 13
1.6.4 Digital-rektale Untersuchung (DRU) 15
1.6.5 Transrektale Sonographie (TRUS) 15
1.6.6 Transrektal ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie 17
1.7 Therapie des Prostatakarzinoms 18
1.7.1 Radikale Prostatovesikulektomie 18
1.7.2 Strahlentherapie 18
1.7.3 Aktive Überwachung 19
1.8 Therapie des BPS 19
1.8.1 Medikamentöse Therapie 19
1.8.2 Transurethrale Prostataresektion 20
1.8.3 Offene Prostataadenomektomie 21

2. Patienten und Methoden 22
2.1 Patientenkollektiv 22
2.2 Studienbeschreibung 22
2.2.1 Biopsietechnik 22
2.2.2 Histopathologische Aufarbeitung 24
2.2.3 Datenerfassung und untersuchte Parameter 25
2.2.4 Follow-up 25
2.3 Statistik 26

3.	Ergebnisse	26
3.1	Klinische Parameter	26
3.2	Histopathologische Parameter	28
3.3	Einfluss verschiedener klinischer Parameter auf die Prostatakarzinomdetektionsrate	29
3.4	Follow-up	33
4.	Diskussion	34
5.	Literaturverzeichnis	40
6.	Zusammenfassung	52
7.	Lebenslauf	54
8.	Verzeichnis meiner akademischen Lehrer	59
9.	Danksagung	60

Abkürzungen

BPO	Benigne Prostataobstruktion
BPS	Benignes Prostatasyndrom
DRU	Digitl rektale Untersuchung
LUTS	Lower urinary tract symptoms
PSA	Prostata-spezfisches Antigen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Prostataresektion

1. Einleitung und Problemstellung

Das Prostatakarzinom als auch das benigne Prostatasyndrom (BPS) sind eine Erkrankung, die beim Mann im hohen Lebensalter auftritt, so dass beide Erkrankungsbilder koexistent sein können (Bostwick DG 1992).
Insbesondere bei Männern mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren spielt das mögliche Vorhandensein eines Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle vor der operativen Sanierung eines BPS (Berges R 2003). Studien haben gezeigt, dass eine kurative Therapie eines Prostatakarzinoms nach vorausgegangener Operation wegen einer Blasenauslassobstruktion erschwert ist und mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht (Jaffe J 2007, Colombo R 2006). Daher sollten alle Patienten mit irritativer Miktionssymptomatik, die einen erhöhten PSA-Wert und/oder einen suspekten digital-rektalen Tastbefund aufweisen und für eine potentielle kurative Therapie im Falle eines Karzinoms in Frage kämen, eine Prostatabiopsie zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms erhalten.
Die folgende Arbeit befasst sich mit der Inzidenz von Prostatakarzinomen, welche histologisch nach transurethraler Prostataresektion (TURP) oder offener Prostataadenomektomie aufgrund eines BPS trotz zeitlich kurz zurückliegender vorausgegangener extendierter Prostatabiopsie gefunden werden. Bei den bisher publizierten Arbeiten, die sich mit der Inzidenz von Prostatakarzinomen nach operativer Therapie eines BPS beschäftigen, waren entweder keine Prostatabiopsien vorausgegangen oder wenn diese erfolgten lagen sie zum einem zeitlich etwas länger zurück und es handelte sich überwiegend um ein Sextantenbiopsieregime, so dass sich das Patientengut der vorliegenden Arbeit von dem bisheriger Studien unterscheidet.

1.1 Anatomie der Prostata

Die Vorsteherdrüse, Prostata, ist ein etwa kastaniengrosses Organ mit der Form eines Konus, dessen Basis am Blasenhals und dessen Apex dem Diaphragma urogenitale zugewandt ist. Durch die Prostata zieht der erste Abschnitt der Harnröhre, die Pars prostatica urethrae. Die Ductus ejaculatorii münden am Samenhügel, dem Colliculs seminalis. Die ausgereifte Prostata ist aus 30-70 verzweigten tubuloalveolären Drüsen aufgebaut, die in ein Stroma aus Fibrozyten und glatten Muskelzellen eingebettet sind (Epstein 1994).

Nach einem verfeinerten Konzept von McNeal (McNeal 1981) werden 4 anatomische Zonen in der Prostata abgegrenzt (s. Abb. 1.):

1. Die periphere Zone, die mit 70-75% den größten Drüsenanteil enthält.
2. Die konische Zentralzone, die mit der Spitze am Colliculus seminalis beginnt und sich bis zum Blasenhals ausdehnt; sie enthält ausgeprägte verzweigte Drüsen, die etwa 25% des drüsigen Prostataanteils ausmachen und von der peripheren Zone eingefasst werden. Beide entsprechen der sogenannten Außenzone.
3. Die Transitionszone, die sich aus Drüsen lateral des Colliculus seminalis entwickelt, nur 5-10% des drüsigen Anteils ausmacht, der inneren Zone entspricht und zusammen mit den periurethralen Gängen (weniger als 1% des Drüsenanteils) als präprostatische Region zusammengefasst wird.
4. Die anteriore fibromuskuläre Zone ist nahezu drüsenfrei und erstreckt sich vom Sphincter internus am Blasenhals bis zum Sphincter externus am Apex der Prostata.

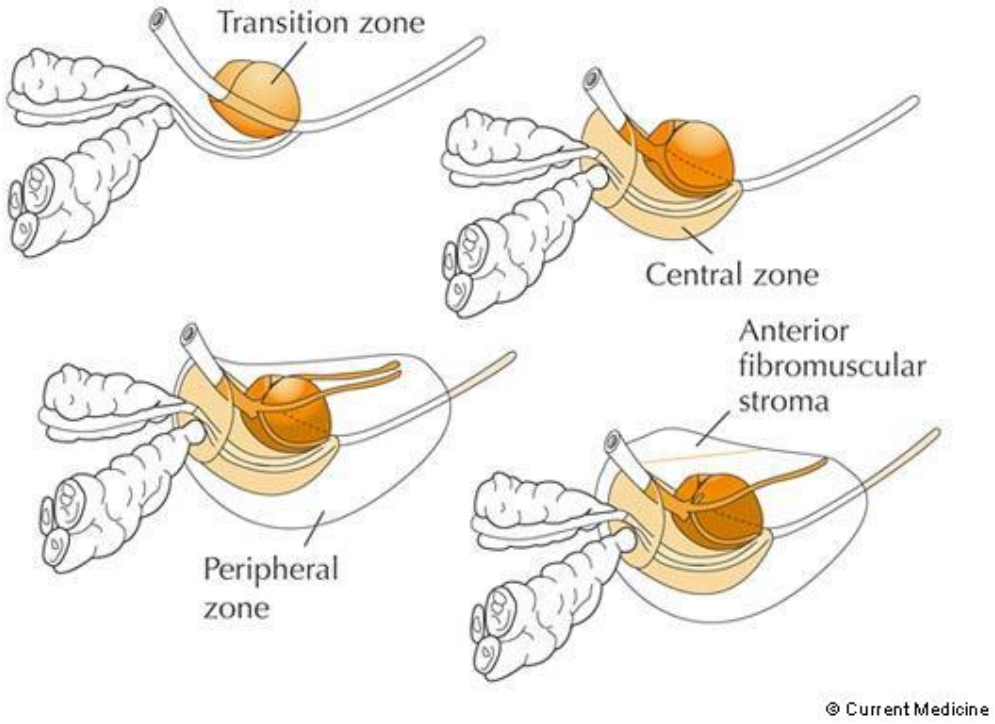

Abb. 1:
Vereinfachte 4-Zonen-Anatomie der Prostata nach McNeal

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist in Europa und den USA mittlerweile der häufigste bösartige Tumor des Mannes (Ferlay 2007, Penson 2007). Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten jedoch höheres Lebensalter, Zugehörigkeit zur afroamerikanischen Rasse und positive Familieanamnese. Zu bestimmten Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Inaktivität und der beruflichen Exposition gegenüber verschiedenen Noxen liegen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor (Penson 2007, Nam RK 2007, Nelen V 2007).
Bedingt durch die gestiegenen Lebenserwartungen in den Industriestaaten und der zunehmenden Verbreitung der PSA-Bestimmung im Serum zur

Prostatakrebsfrüherkennung ist seit Ende der 1980er Jahre international ein z.T. erheblicher Anstieg der Inzidenzraten zu beobachten (Quinn 2002).

1.3 Epidemiologie des benignen Prostatasyndrom

Der Terminus „benignes Prostatasyndrom“ beschreibt prostatabedingte Blasenentleerungsstörungen und umfasst sowohl irritative als auch obstruktive Symptome unterschiedlicher Ausprägung, die durch eine benigne Prostataobstruktion verursacht werden (Berges 2003). Charakteristisch für die Erkrankung ist der schleichende Beginn und die grosse Variation der einzelnen Krankheitskomponenten wie Symptome („lower urinary tract symptoms“, LUTS), benigne Prostatavergrösserung (BPE), benigne Prostataobstruktion (BPO) und deren variablen Beziehung zueinander (Berges 2008).
Sie ist wie das Prostatakarzinom eine Erkrankung mit hoher Inzidenz im fortgeschrittenen Lebensalter. 70% der 70jährigen und 90% der 80jährigen Männer zeigen histologisch Veränderungen der Prostata im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie (Dörsam 1994).
Anhand einer retrospektiven Analyse der sogenannten Integrated-Primary-Care-Information-Datenbank aus den Niederlanden stieg die Prävalenz für LUTS-Patienten von 2,7% bei den 45-Jährigen auf 24% bei den über 79-Jährigen. Insgesamt lag die Prävalenz bei 10% (Verhamme 2002).
Die Wahrscheinlichkeit wegen eines BPS einmal operiert zu werden, beträgt für einen 40- bis 50jährigen Mann 20-30% (Glynn RJ 1985, Koshiba 1995).

1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms

Nach klinischen Gesichtspunkten werden vier Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms voneinander abgegrenzt:

1. Das manifeste Prostatakarzinom, welches als ein histologisch gesichertes Karzinom mit klinischen Befund definiert ist.

2. Das inzidente Prostatakarzinom, stellt einen histologischen Zufallsbefund bei klinisch nicht zu erwartendem Karzinom dar. Es findet sich in 5-23% von transurethral reseziertem Gewebe bei klinischer Diagnose einer benignen Prostatahyperplasie (Adolfsson J 2008).
3. Das okkulte Prostatakarzinom, das als ein Karzinom mit Erstmanifestation durch eine Metastase definiert ist.
4. Das latente Prostatakarzinom, das ein erstmals autoptisch diagnostiziertes, zu Lebzeiten stumm gebliebenes Prostatakarzinom darstellt.

1.4.1 Grading des Prostatakarzinoms

Für das Prostatakarzinom existieren eine Vielzahl von Gradingsystemen. Weltweit am weitesten verbreitet ist das sogenannte Gleason-Grading. Das Gleason-Grading basiert ausschließlich auf der Beurteilung des Wachstumsmusters im Prostatakarzinom, wobei in der Regel die beiden ausgedehntest nachweisbaren histologischen Wachstumsformen des Tumors mit einer Punktzahl zwischen 1 und 5 bewertet werden. Diese werden nachfolgend addiert, so dass ein Score zwischen 2 und 10 entsteht. Im Falle eines uniformen Karzinoms wird die entsprechende Punktzahl doppelt gezählt. Je niedriger die Punktzahl und der Score, desto besser ist das Karzinom differenziert (Gleason DF 1992).
Entsprechend ihrer prognostischen Wertigkeit unterscheidet man niedrigmaligne Karzinome mit einem Gleason-Score von 2-6 von den hochmalignen Tumoren mit einem Score von 7-10 (Epstein JI 1996).
Studien zeigten eine schlechtere Prognose beim Vorliegen eines Gleason-Score 7 gegenüber einem Gleason-Score von 5-6 (Epstein 1996, McNeal 1990). Die Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung ist bei einem Gleason-Score von 7 signifikant größer als bei einem Gleason-Score von 6 (McNeal 1990, Thomas R 1982, Damber JE 2008).

1.4.2 TNM-Klassifikation der UICC (2002)

T – Primärtumor	
TX	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des entnommenen (resezierten) Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappen
T2c	Tumor infiltriert in beide Lappen
T3	Überschreitung der Organkapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen
N – Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	Regionaler Lymphknotenbefall
M – Metastasen	
Mx	Nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestationen

Tab. 1:
nach TNM-System beim Prostatakarzinom (6. Auflage 2002)

1.5 Pathologie des benignen Prostatasyndroms

Die benigne Prostatahyperplasie entwickelt sich in der Übergangszone und in dem um die Harnröhre gelegenen periurethralen Drüsen. Durch die Hyperplasie im fibromuskulären Gewebe wird die eigentliche Prostata nach außen verdrängt, wird atrophisch und schließlich zur sog. chirurgischen Kapsel. Makroskopisch unterscheidet man zwischen den vergrösserten Prostataseitenlappen und einem gesonderten, häufig zusätzlich vorkommenden vergrösserten Mittellappen, der von unten in die Blase hineinragt und durch Einengung des Urethralumens frühzeitig zu Miktionsbeschwerden führt (Chapple CR 2001).

Histologisch unterscheidet man bei der benignen Prostatahyperplasie fibroleiomyomatöse Abschnitte von drüsigen und glandulär-zystischen Arealen. Vielfach sind beide Strukturen miteinander verflochten.

Es besteht weder zwischen der Prostatagröße und der klinischen Symptomatik noch zwischen Prostatagröße und infravesikaler Obstruktion eine Korrelation (Barry 1993, Bosch 1995, Rosier 1995, Tan 1993).

1.6. Diagnostik der Prostata

1.6.1 Diagnostik der Prostata bei Patienten mit BPS

Im Rahmen der Diagnostik von Patienten mit irritativen Miktionsbeschwerden und oder Blasenentleerungsstörungen muß geklärt werden, ob es sich um eine Blasenauslassobstruktion auf dem Boden einer benigen Prostataobstruktion handelt. Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Diagnostik und Therapie der BPH (Berges R. 2003) gehören die folgenden Parameter zur Standarddiagnostik bei Patienten mit irritativen Miktionsbeschwerden.

1. Anamnese einschließlich einer genauen Medikamentenanamnese
2. IPSS oder vergleichbarer Symptomenscore
3. Körperliche Untersuchung mit digitorektaler Untersuchung
4. Laboruntersuchungen

5. Uroflowmetrie
6. Restharnbestimmung

Zu den fakultativen Untersuchungen zählen die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) der Prostata mit Erfassung des Prostatavolumens, ein Miktionsprotokoll mit Dokumentation von Miktionsfrequenz und –volumen, Ausscheidungsurogramm, Endoskopie sowie Druck-Fluß-Studien.

1.6.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.6.3 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Da ältere Patienten eine höhere Inzidenz an Prostatakarzinomen gegenüber der normalen Screeningbevölkerung aufweisen, wird entsprechend den Deutschen Leitlinien eine PSA-Bestimmung bei allen BPS-Patienten empfohlen, die älter als 45 Jahre sind (Berges R 2003).
Das prostata-spezifische Antigen ist ein Protein, welches ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata sezerniert wird. Es wird physiologischerweise bei der Ejakulation in die Samenflüssigkeit abgegeben und bewirkt dort eine Verflüssigung des Seminalplasmas, so dass eine bessere Motilität der Spermien vorhanden ist (Wang MC 1981). Die Serumkonzentration des PSA kann durch unterschiedliche krankhafte Veränderungen der Prostata wie BPH, Prostatitis, Prostatakarzinom etc. sowie durch Manipulationen der Drüse beeinflusst werden (Berg W 1996, Oesterling JE 1991). Das PSA ist somit prostatagewebsspezifisch, aber nicht prostatakarzinomspezifisch. Für die BPH beträgt das Serum-PSA etwa 0,2 ng/ml/Gramm Adenomgewebe, während die Konzentration beim Karzinom der Prostata um ca. 2,0 ng/ml Karzinomgewebe steigt (Oesterling JE 1991).
Bis zur Hälfte aller frühen, organbegrenzten und damit potentiell kurablen Karzinome finden sich im PSA-Bereich von 4-10 ng/ml, der sog. Grauzone, und 15-30% der Tumoren sogar im Normbereich von 0-4 ng/ml (Berg W 1996). Bei einem PSA-Serumwert zwischen 4 und 10 ng/ml liegt das Risiko unabhängig vom Tast- und transrektalem Ultraschallbefund an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein bei etwa 20,2 –27% (Catalana WJ 1991, Cooner WH 1990).

Neuere Daten aus der sogenannten „Prostate Cancer Prevential Trial“, einer prospektiv randomisierten Studie, ergaben für 2950 Männern mit einem normalen digital-rektalen Tastbefund und einem PSA-Wert von unter 4,0 ng/ml, eine hohe Prävalenz für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Thompson IM 2004). Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

PSA-Wert (ng/ml)	Prävalenz Prostatakarzinom
0-0,5	6,6%
0,6-1	10,1%
1,1-2	17,0%
2,1-3	23,9%
3,1-4	26,9%

Tab. 2: Prävalenz des Prostatakarzinoms bei niedrigen PSA-Werten von unter 4,0 ng/ml

Diese Daten führen zu Überlegungen den bislang etablierten PSA-Referenzwert von 4,0 ng/ml auf niedrigere Grenzwerte zu senken. Um das hiermit verbundene Problem einer Abnahme der Spezifität des PSA-Tests zu entgehen wurden verschiedene Modifikationen des PSA-Wertes entwickelt. Diese Ansätze wie Messung der PSA-Dichte (Relation des PSA-Wertes zum Prostatavolumen), Bestimmung von altersabhängigen PSA-Werten, Beobachtung der PSA-Dynamik in der Zeit, Messung anderer molekularer Formen des PSA wie freies PSA oder komplexiertes PSA sind in der täglichen Praxis nur begrenzt brauchbar und haben daher in den europäischen Leitlinien zum Prostatakarzinom keine Berücksichtigung bekommen (Heidenreich A 2008).

1.6.4 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung, die am besten bei stehendem, nach vorn übergebeugten Patienten oder in Knie-Ellenbogen-Lage durchgeführt wird, erlaubt die Beurteilung der folgenden Parameter:

1. Größe der Prostata
2. Abgrenzbarkeit
3. Konsistenz
4. Größe, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata und
5. die Verschieblichkeit der Prostata

Die Ergebnisse der DRU sind subjektiv und somit untersucherabhängig.
Die Spezifität der DRU liegt bei etwa 48-89%, und ihre Sensitivität rangiert zwischen 69 und 92% (Dörsam J 1994 2x, Frohmüller H 1995).

1.6.5 Transrektale Sonographie (TRUS)

Die Sonographie der Prostata wird mit einer speziellen Ultraschallsonde (5-10 MHz) transrektal durchgeführt. Hierbei lässt sich die zonale Anatomie der Prostata gut darstellen. Beurteilt werden

1. Die Größe, Form und Lage des Organs,
2. Echoinhomogenitäten
3. die Außenkontur (Kapsel) der Prostata, welche sich als schmale, kontinuierliche Echolinie von der Umgebung abgrenzt, sowie
4. die angrenzenden Strukturen, z.B. Samenblasen, neurovaskuläre Bündel und Rektumschleimhaut.

In etwa 75% der Fälle kommen die Prostatakarzinome als echoarmes Areal zur Darstellung (siehe Abb. 2). Hingegen haben bis zu 25% der Tumoren der peripheren Zone ein gleiches Echomuster wie das umgebende Prostatagewebe (Devonec M 1990). Eine Bestimmung der lokalen Tumorausbreitung mittels der TRUS ist nur begrenzt möglich. Für den Nachweis einer Kapselpenetration durch die TRUS

besteht eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 78%. Für die Samenblaseninfiltration beträgt die Sensitivität 62% und die Spezifität 81% (Rorvik 1994).

Neue und innovative bildgebende Verfahren der Prostatasonographie stellen die Kontrastsonographie, die Elastographie sowie die computerunterstütze Bildanalyse (C-TRUS) dar. Mit Hilfe von Ultraschallkontrastmittel lassen sich vermeintlich neoplastische Veränderungen mit vermehrter Gefäßeinsprossung besser von normalen Gewebe abgrenzen (Wijkstra H 2004). Die Methode der Elastographie macht sich den Effekt zu nutze, dass maligne Tumoren sich von benignem Gewebe durch Härtegradient und Elastizitätsverlust unterscheiden können. Mit Hilfe der Elastographie lassen sich harte von weichen Arealen unterscheiden (König K 2005). Beim sogenannten C-TRUS erfolgt eine computergestützte Auswertung des Ultraschallsignals. Die Auswertung basiert auf subvisuellen graustufendifferenten Bildinformationen (Loch T 2007).

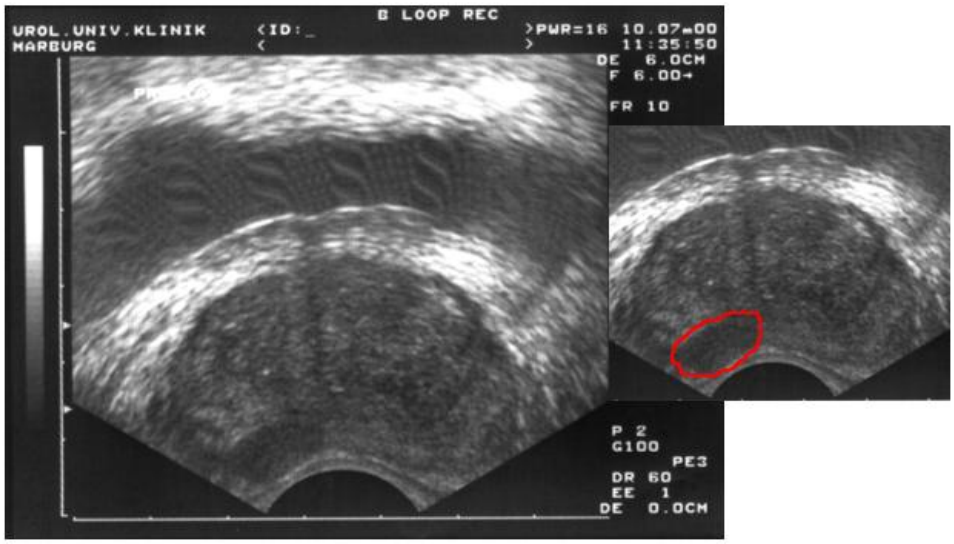

Abb. 2:
Transrektaler Ultraschall der Prostata im Transversalschnitt mit einem tumorsuspektem, hypoechogenem Areal im rechten Seitenlappen

1.6.6 Transrektal ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie

Eine stanzbioptische Abklärung der Prostata ist entsprechend den europäischen Leitlinien bei auffälliger digital-rektaler Untersuchung und/oder einer unklaren PSA-Erhöhung >4ng/ml indiziert, sofern die mögliche Diagnosestellung im Hinblick auf die individuelle Lebenserwartung und Lebensqualität zu therapeutischen Konsequenzen führt (Heidenreich 2008). Als Methode zur Stanzbiopsie hat sich international die Durchführung einer transrektalen, ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie der Prostata etabliert. Nach einer Antibiotikaprophylaxe wird unter einer transrektal eingeführten Ultraschallsonde unter Sonographiekontrolle eine Punktionskanüle in die Prostata eingeführt. Von der Biopsienadel wird die Innenkanüle vorgeschoben und anschließend ein Gewebszylinder durch die Außenkanüle abgeschnitten.

Die optimale Anzahl der zu entnehmenden Proben wird kontrovers diskutiert. Galt bis vor einigen Jahren noch die von Hodge et al. beschriebene Sextantenbiopsie unter TRUS als Goldstandard zur histologischen Diagnosesicherung eines Prostatakarzinoms, so haben mittlerweile viele aktuelle Studien gezeigt, dass durch ein extendiertes Biopsieprotokoll mit 8 und mehr Proben die Karzinomdetektionsrate deutlich steigt (Hodge K 1989, Catalona WJ 1994, Presti JC 2000, Durkan G 2002, Philip J 2004, Elabaddy AA 2006, Eskicorapci SY 2005).

1.7 Therapie des Prostatakarzinoms

1.7.1 Radikale Prostatovesikulektomie

Die operative Therapie mit Entfernung der Prostata, der Bläschendrüsen und der pelvinen Lymphknoten ist die Standardtherapie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Die radikale Prostatektomie kann über einen retropubischen oder perinealen Zugang erfolgen. Zudem besteht neben der Möglichkeit einer offenen Operation die der laparoskopischen Prostatektomie sowie der roboterassistieretn Operationstechnik (Da-Vinci-System).

1.7.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kommt überwiegend bei Patienten zum Einsatz die etwas älter sind, einer Operation ablehnend gegenüberstehen und/oder hohe anästhesiologische Risiken bestehen.
Die Radiatio der Prostata kann perkutan mit einer kurativen Strahlendosis von mindestens 70 Gy erfolgen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer interstitiellen Strahlentherapie im Sinne der Low-Dose-Brachytherapie. Hierbei werden von perineal Strahlenquellen, sogenannte Seeds, in die Prostata implantiert. Für die Low-Dose-Brachytherapie ist eine sorgfältige Patientenauswahl erforderlich. Als Therapieoption wird sie entsprechend den europäischen Leitlinien für Urologie nur für Patienten empfohlen mit einem Prostatavolumen von unter 50ml und Vorliegen eines Niedrigrisikotumors (klinisches Tumorstadium maximal T2a N0 M0, Gleason-Score unter 7, nur ein Zylinder bei einer Sextantenbiopsie positiv und PSA unter 10 ng/ml). Ferner dürfen keine signifikanten obstruktiven Blasenentleerungsstörungen vorliegen (Heidenreich A 2008). Bei der High-Dose-Rate-Brachytherapie erfolgt die kurzzeitige Applikation einer lokalen Strahlenquelle in Afterloading-Technik in Kombination mit einer Dosisaufsättigung durch eine externe Bestrahlung. Potentielle Kandidaten für diese Behandlung sind Patienten mit größeren (cT2b-3) und mäßig beziehungsweise schlecht differenziertem Prostatakarzinomen (Morton 2005).

Die mittels externer Strahlentherapie erzielten Langzeitergebnisse ähneln der radikalen Prostatektomie (Heidenreich A 2008). Valide randomisierte Studien, die externe Strahlentherapie und radikale Prostatektomie vergleichen fehlen bisher.

1.7.3 Aktive Überwachung

Die aktive Überwachung von Patienten erfolgt bei Prostatakarzinomen, welche ein Niedrigrisikoprofil aufweisen. Hierbei wird eine Therapie des Karzinoms zunächst ausgesetzt und durch regelmässige Kontrollen festgestellt, ob eine Therapie im Sinne einer kurativen Intervention eingeleitet werden sollte. Die Kontrollen beinhalten regelmässige PSA-Kontrollen und Folgebiopsien (Graefen M 2008).

1.8 Therapie der BPS

1.8.1 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie der BPS stehen derzeit vier Gruppen von Präparaten zur Verfügung.

1. Alpha-Blocker: Diese wirken auf α1 – Adrenozeptoren in der Prostata und Harnröhre, wo sie eine Relaxation des glatten Muskels bewirken. Die α_1-Blocker reduzieren die Symptome der Harnspeicher- und Harnentleerungsphase bei BPS und sind sowohl bei milden, moderaten oder starken Beschwerden wirksam (Michel MC 2007).
2. 5 α – Reduktaseinhibitoren: Das Enzym 5 α – Reduktase katalysiert die Umwandlung von 25-Hydrotestosteron zu 1,25-Dihydrotestosteron, welches für viele androgene Wirkungen in der Prostata verantwortlich ist. Es kommt unter der Therapie zu einer partiellen Involution der Prostata, welche mit einer Beschwerdelinderung einhergeht. Mit einer vollen therapeutischen Wirkung ist jedoch erst 3 bis 6 Monaten zu rechnen (Mc Connell 2003).

3. Phytotherapie: Bei den Pflanzenextrakten zur Behandlung der BPS handelt es sich im wesentlichen um Extrakte aus den Früchten der Sägepalme, der Wurzel der Brennessel, den Samen des Kürbis, den Pollen von Roggen sowie aus verschiedenen Pflanzen gewonnenen Phytosterole wie ß-Sitosterin. Insgesamt kann für die Phytotherapeutika aufgrund der unzureichenden Datenlage noch keine generelle Empfehlung abgegeben werden (Madersbacher 2008).
4. Muskarinrezeptorantagonisten:
   Sie haben erst vor kurzem Eingang in die medikamentöse Therapie der BPS gefunden und waren zuvor eine Domäne der Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase. Im Rahmen der BPS werden sie angewandt wenn vorwiegend eine Pollakisurie und Nykturie bei nicht relevanter infravesikaler Obstruktion vorliegen. Hier sind jedoch noch weitere Studien, insbesondere mit längeren Beobachtungszeiträumen erforderlich (Madersbacher 2008).

Ferner sind Kombinationstherapien von α-Blockern mit 5 α – Reduktaseinhibitoren sowie von α-Blockern mit Muskarinrezeptorantagonisten möglich.

1.8.2 Transurethrale Prostataresektion

Gleichwohl sich in den letzten Jahren zunehmend alternative operative Behandlungsmethoden etablieren, gilt nach wie vor die transurethrale Prostataresektion als die Referenzmethode zur operativen Therapie der BPS (Muschter 2008).

Das transurethral resezierte Prostatagewebe stammt im Gegensatz zu der mittels Stanzbiopsie entnommenen Gewebe, ganz überwiegend aus der Transitionszone mit periurethralem Gewebe, Blasenhalsanteilen und Gewebe des anterioren fibromuskulären Bandes. Enthalten die Resektatspäne ein hochdifferenziertes Prostatakarzinom, handelt es sich meist um ein inzidentes, in der Transitionszone entstandenes Karzinom. Liegt hingegen ein niederdifferenziertes Karzinom vor ist eher ein fortgeschrittenes aus der peripheren Zone eingewachsenes Karzinom zu denken.

Unklar ist hierbei, wie viel Prozent des resezierten Gewebes histopathologisch untersucht werden muß. Nach einer Empfehlung der College of American Pathologists wird empfohlen bis 12 g das Gewebe komplett einzubetten (ca. 6-8 Kassetten) sowie bei jeden zusätzlichen 5g an Gewebematerial eine weitere Kassette zu verwenden. Im Falle eines inzidentellen Nachweises eines Adenokarzinom der Prostata mit einem Tumoranteil von 5% oder weniger (Stadium pT1a) wird eine komplette Einbettung des Restgewebes empfohlen. Es gab allerdings auch eine Studie in der die histologische Untersuchung des gesamten Restgewebes keine Veränderungen zum Gleason-Grading oder Tumorvolumen ergab (Trpkov K et al 2008).

1.8.3 Offene Prostataenukleation

Die offene Adenomektomie wird bei großen Drüsenvolumina durchgeführt, wobei die individuelle Definition , welches Volumen „groß“ ist vom Operateur abhängig ist. Die Indikation zur Schnittoperation ist darüber hinaus in den Fällen zu stellen, in denen in Verbindung mit einer BPH größere Blasensteine diagnostiziert werden. Die offene Operation kann durch unterschiedliche Zugangswege (retropubisch-extravesikaler, transvesikaler und perinealer Zugang) erfolgen. Die Ergebnisse und Komplikationen sind zwischen den unterschiedlichen Methoden vergleichbar (Muschter 2008).
Bei der Prostataenukleation findet sich überwiegend Gewebe aus der Transitionszone. Im Falle eines inzidenten Karzinoms ergibt sich ebenfalls die unter 1.8.2 beschriebene Problematik.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 113 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum zwischen April 2005 und Juni 2008 eine Prostatastanzbiopsie mit benignem histologischen Befund und im Zeitraum von 6 Monaten nach der Biopsie eine Operation aufgrund einer BPS-Symptomatik erhielten, ausgewertet.
Alle Patienten wurden präoperativ in typischerweise untersucht. Hierzu gehörte die Erhebung der Patientenanamnese, körperliche Untersuchung einschließlich der digital rektalen Untersuchung, Ultraschall der Nieren und Blase, transrektale Sonographie der Prostata mit Bestimmung des Prostatavolumens, Uroflowmetrie, Urinstatus, Routinelaborparameter sowie die PSA-Bestimmung.
Bei allen Patienten bestand eine deutliche obstruktive Miktionssymptomatik als Indikation zur Durchführung einer transurethralen Prostataresektion oder offenen Prostataadenomektomie. Des Weiteren hatten alle Männer innerhalb von 6 Monaten vor der Operation in der Klinik eine Prostatabiopsie mit benignem histologischen Befund erhalten.
Die Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie bestand in einem PSA-Serumwert von $\geq$ 4 ng/ml und/oder einem suspektem Tastbefund der Prostata.

2.2 Studienbeschreibung

2.2.1 Biopsietechnik

Vor Durchführung der Prostatabiopsie erhielten alle Patienten beginnend am Vortag der Biopsie ein orales Antibiotikum für insgesamt 5 Tage zur Infektprophylaxe. Es handelte sich hierbei meist um ein orales Chinolonantibiotikum (z.B. Levofloxacin, 1 x 500 mg). Orale Antikoagulantien wurden mindestens 7 Tage vor der Biopsiemaßnahme abgesetzt. Unmittelbar vor der Biopsie erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung zur Biopsie nach ausführlicher Aufklärung des Patienten.

Nach Applikation eines Lokalanästhetikums erfolgt die transrektale Ultraschall-untersuchungen in Linksseitenlage mit einem Ultraschallgerät des Typs Hitachi 3500 D und einer Rekto-Vaginal-Sonde mit einer Schallstärke von 7.5 mHz und einer angebrachten Side-Firing-Führungshilfe. Vor Durchführung der Biopsie erfolgte die bilaterale Applikation eines Lokalanästhetikums (1% Xylonest) über eine 22 cm lange 22 G Feinnadel posterolateral im Bereich des neurovaskulären Bündels an der Prostatabasis (von Knobloch R. 2002). Im Anschluss erfolgt die Volumenberechnung der Prostata und die Erfassung morphologisch auffälliger Areale. Zur Prostatabiopsie wurde eine 18 Gauge 24 cm Biopsienadel des Typs Bard Magnum der Firma Porges, Frankreich sowie eine handelsübliche Biopsiepistole Typ „jet biopter“ der Firma Bard verwendet. Die Eindringtiefe beträgt 2,5 cm und die auf diese Weise entnommenen, fadenförmigen Biopsien haben eine Länge von 2 cm. Die Zahl der entnommenen Biopsien richtete sich nach der Anzahl der gegebenenfalls erfolgten Vorbiopsien. Im Falle einer Primärbiopsie wurden 10 Stanzzylinder entnommen. Diese stammen allesamt aus der peripheren Zone (2 x basal, 2 x medial und 1 x apikal für jeweils einen Prostataseitenlappen). Im Falle einer Rebiopsie wurden zusätzliche Biopsien aus der Transitionalzone entnommen. Die Biopsien erfolgten allesamt in der Transversalebene, wobei zur Erreichung der beiden Seitenlappen die Ultraschallsonde um 180° nach links oder rechts gedreht worden ist. Die Biopsiezylinder werden anschließend entsprechend ihrer Lokalisation getrennt in einen Kunststoffbehälter eingebracht und in Formalin fixiert zur mikroskopischen Untersuchung in das Institut für Pathologie des Städtischen Klinikum Mitte in Bielefeld geschickt.

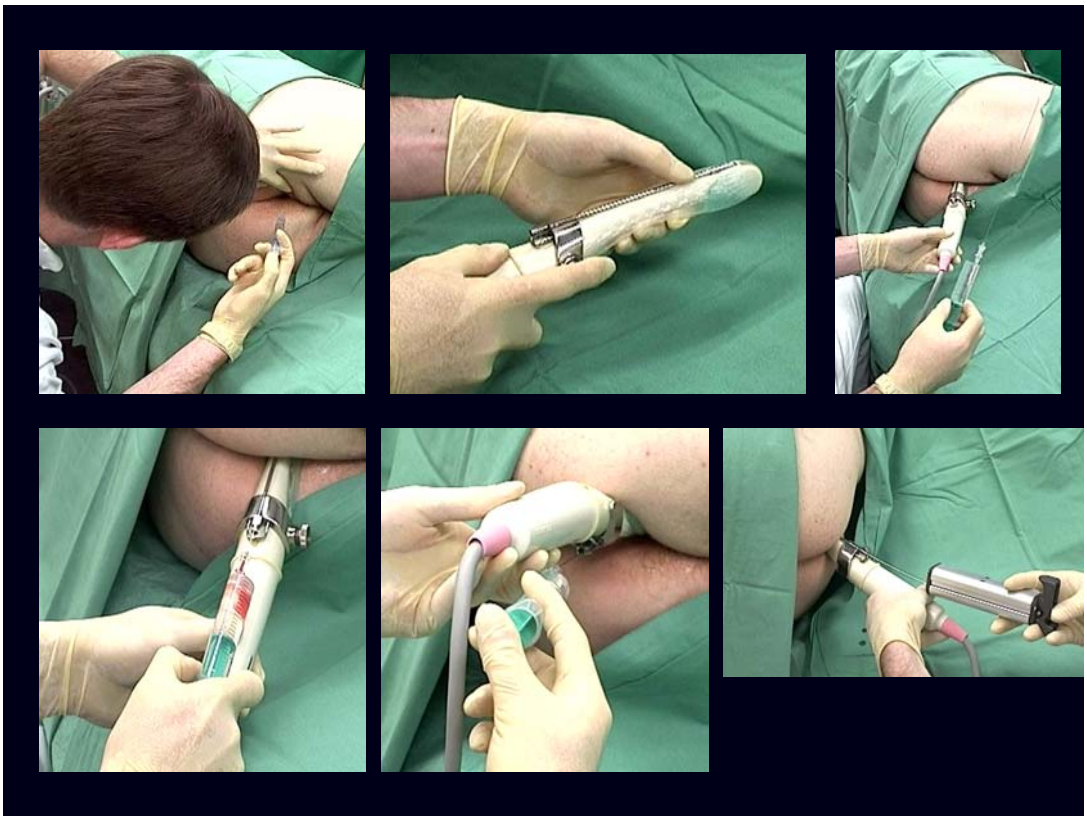

Abb. 3: Bildliche Darstellung des Biopsieablaufs.

2.2.2 Histopathologische Aufarbeitung

Für die histopathologische Begutachtung der Resektionsspäne bzw. des Prostataadenomenukleats wurden am Pathologischen Institut unabhängig vom Resektionsgewicht das Gewebe in 5 Kassetten eingebettet. Sofern im Rahmen der mikroskopischen Untersuchungen ein Karzinom entdeckt worden ist, erfolgte eine Einbettung des Restmaterials zur besseren Bestimmung des pathologischen Tumorstadiums.

2.2.3 Datenerfassung und untersuchte Parameter

Zum Zwecke der Datenerhebung wurde bei dieser retrospektiven Studie aus dem Archiv des Franziskushospitals in Bielefeld die Patientenakten, der Patienten mit operativer Sanierung eines BPS und vorausgegangener Prostatabiopsie ausgewertet.
Aus allen erfassten Daten wurden die folgenden qualitativen und quantitativen Merkmale erhoben:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Art der Operation
- Anzahl und Zeitpunkt der vorausgegangenen Stanzbiopsien
- Anzahl der hierbei entnommenen Stanzzylinder
- PSA-Wert zum Zeitpunkt der Operation
- PSA-Dichte
- Das im transrektalen Ultraschall gemessene Prostatavolumen
- Klinischer digital-rektaler Tastbefund
- Histopathologischer Befund (T_Klassifikation und Gleason-Score) im Resektionsmaterial

2.2.4 Follow-up

Bei den Patienten mit Nachweis eines Prostatakarzinoms nach TURP oder offener Prostataadenomektomie wurde durch telefonische Nachfrage beim niedergelassenen Urologen der weitere Verlauf der Erkrankung erfragt.

2.3 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Daten erfolgte mit dem statistischen Programm SPSS 11.0 (Chicago, Illinois).
Bei der einleitenden Vorstellung der Fälle und dem direkten Vergleich aller Variablen wurde für das Gesamtkollektiv sowie für die beiden Untergruppen (BPS und Prostatakarzinom) im Vergleich die Mittelwerte der Variablen anhand einer deskriptiven Statistik berechnet.
Die Abhängigkeit zwischen zwei kategoriellen Merkmalen wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests getestet.
Die mögliche statistische Korrelation zwischen den Merkmalen PSA-Wert, PSA-Dichte, Alter, und Prostatavolumen auf der einen Seite und der Entdeckung eines Prostatakarzinoms im OP-Präparat wurde mittels der binär logistischen Regressionsanalyse ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das Gesamtkollektiv von 113 Patienten war im Median zum Zeitpunkt der Operation 68,0 Jahre (49 – 88 Jahre) alt. In der Abbildung 3 ist die Altersverteilung der Studienpatienten dargestellt.
Das Intervall von der letzten Biopsie zum Zeitpunkt der Operation betrug bei allen Patienten weniger als 6 Monate. 57 der 113 Patienten (50,4%) erhielten Ihren operativen Eingriff innerhalb von weniger als 7 Tagen nach der Biopsie und lediglich bei 6 Männern (5,3%) lag die Prostatastanzbiopsie zum Zeitpunkt der Operation zwischen 3 und 6 Monaten. Insgesamt hatten 28 Patienten (24,7%) vor dem Eingriff mindestens zwei Biopsieprozeduren erhalten gehabt.
Der PSA-Wert betrug im Median 11,3 ng/ml (3,5 – 43,4 ng/ml). 7 (6,2%) Patienten hatten einen PSA-Wert von <4ng/ml; 52 (46,0%) Patienten einen PSA-Wert zwischen 4,0 und 10,0; 40 (35,4) Männer hatten einen PSA-Wert zwischen 10,0 und 20,0 und in 10 (8,8%) Fällen lag der PSA >20,0 ng/ml.

Das im Rahmen des präoperativ durchgeführten transrektalen Ultraschalls ermittelte Prostatavolumen lag im Median bei 80 ml (17 – 220ml).

Die aus PSA und Prostatavolumen sich errechnende PSA-Dichte betrug im Median 0,12 ng/ml/ml (0,03 – 0,62 ng/ml/ml).

Die digital-rektale Untersuchung ergab einen unauffälligen Tastbefund bei 101 Patienten und 11 Männer hatten ein suspektes Areal im Sinne eines klinischen T2-Tumors.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

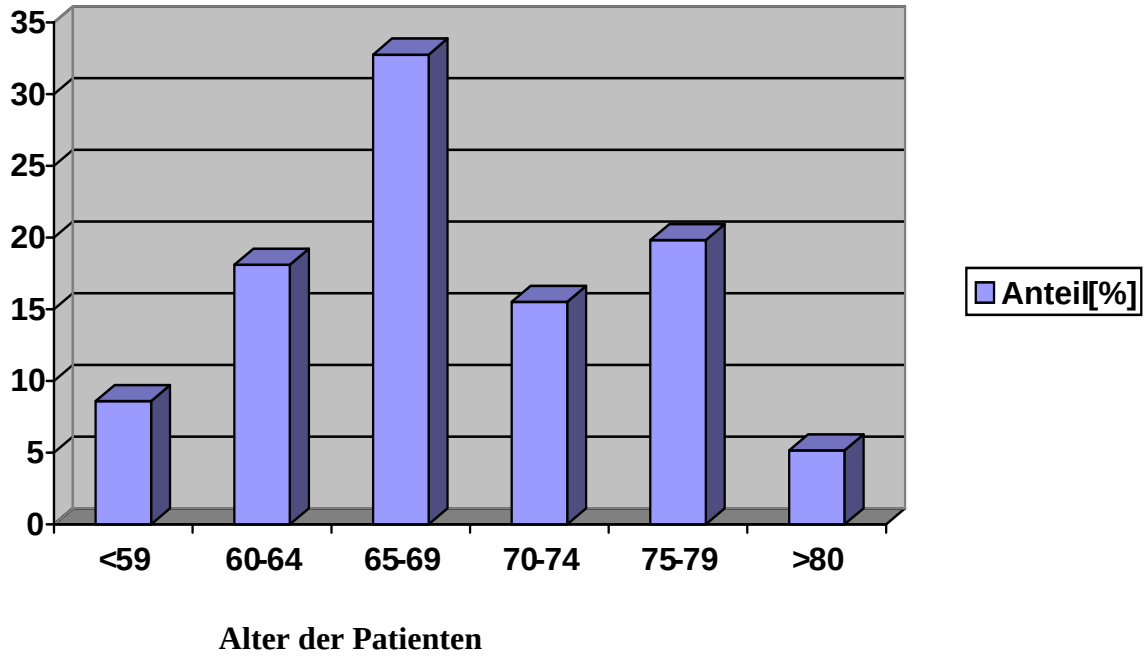

Abb. 3: Altersverteilung der Patienten

Anzahl Patienten	113
Medianes Alter, [Jahre]	68.0 (49 – 88)
Medianes PSA, [ng/ml]	11.3 (3.5 – 43.4)
Mediane PSA-Dichte, [ng/ml/ml]	0.12 (0.03 – 0.62)
Medianes Prostatavolumen, [ml]	80 (17 – 220)
Suspekter Tastbefund [%]	12 (10,6)
TURP [%]	83 (73.5)
Offene Prostataadenomektomie [%]	30 (26.5)

Tab. 3: Patientencharakteristika

3.2 Histopathologische Parameter

Nach TURP bzw. offener Prostataadenomektomie zeigten sich nach histologischer Aufarbeitung der Prostatapräparate bei 10 Patienten (8,8%) ein Adenokarzinom der Prostata.

Alle Tumoren waren klinisch organbegrenzt und der Gleason-Score lag zwischen 3 und 6. Hierbei lag der Gleason-Score in 3 Fällen bei 3, in 4 Fällen bei 5 und in 3 Fällen bei 6.

	PCa (n=10)	BPH (n=103)
Mittleres Alter, [Jahre]	73,6 (65 – 88)	68,1 (49 – 86)
Mittleres PSA, [ng/ml]	11,9 (3,5 – 24,4)	10.9 (1,4 – 43,4)
Mittlere PSA-Dichte, [ng/ml/ml]	0,14 (0,06 – 0,36)	0,16 (0,03 – 0,62)
Mittleres Prostatavolumen, [ml]	111,3 (17 – 200)	83,4 (11 – 220)
Suspekter Tastbefund [%]	1 (10,0)	10 (9,7)
Mittlere Zahl der Bx	1,10 (1-2)	1,15 (1-4)

Tab. 4: Vergleich verschiedener präoperativer Parameter anhand der Mittelwerte bei den Patienten mit und ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms im histologischen Resektionsmaterial.

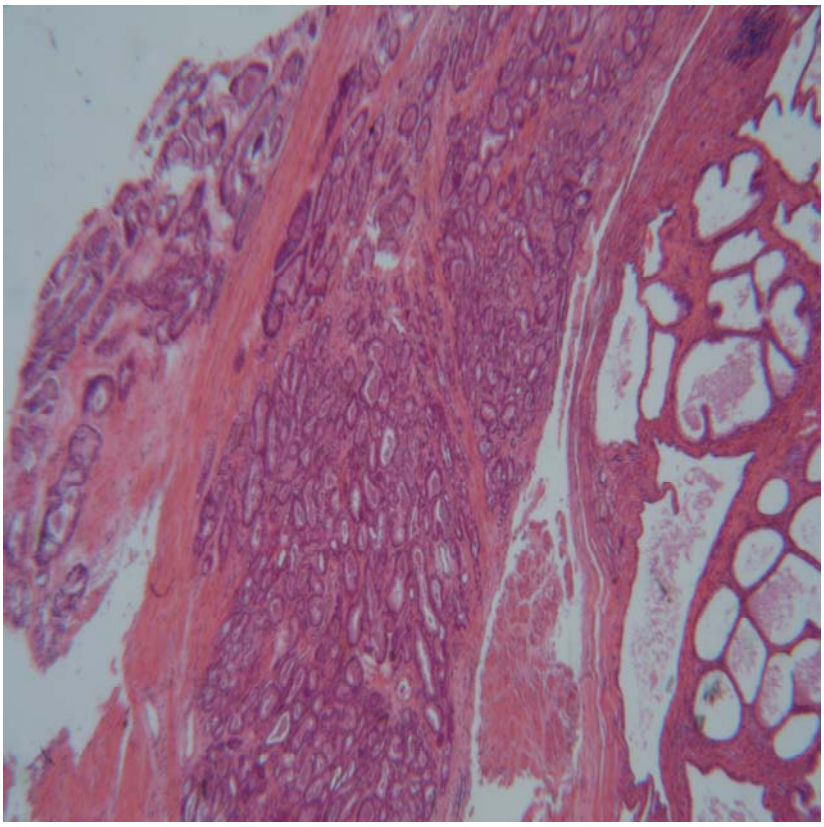

Abb. 4: Histologisches Schnittbild (25-fache Vergrößerung) eines transvesikalen Prostataadenomektomiepräprat mit einem gut differenzierten Adenokarzinom der Prostata Gleason-Score 3+3=6 im Randbereich.

3.3 Einfluss verschiedener klinischer Parameter auf die Prostatakarzinom-detektionsrate

Von den präoperativen klinischen Parametern korrelierte bei Anwendung der binär logistischen Regressionsanalyse lediglich das Alter der Patienten signifikant (p=0.024) mit dem Risiko des Auftretens eines Prostatakarzinoms im OP-Präparat trotz vorausgegangener negativer Prostatabiopsie.

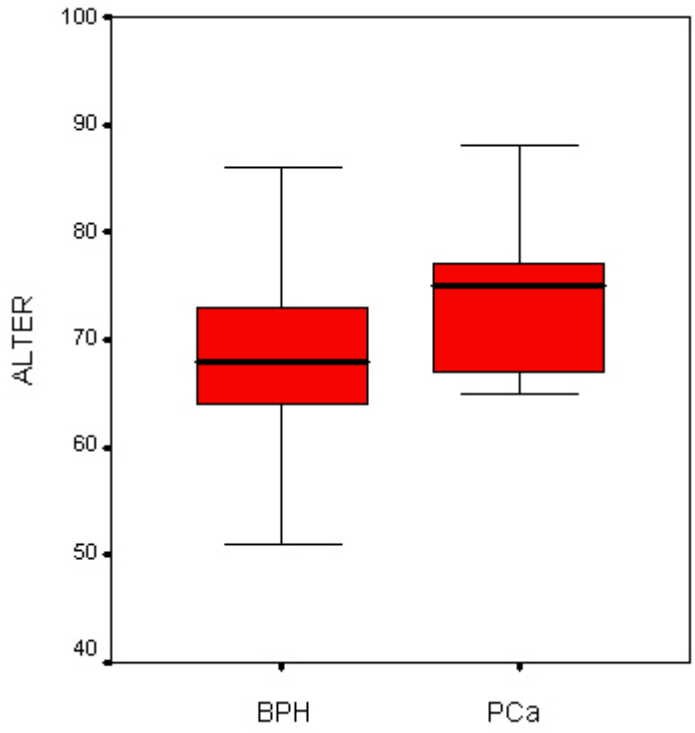

Abb. 3:
Box-plot-Darstellung des histologischen Befundes in Abhängigkeit vom Alter.
Der horizontale Balken kennzeichnet den Mittelwert, das Rechteck die 50%- und die Antennen die 90%-Perzentile (n=113)

Hingegen standen der PSA-Wert, die PSA-Dichte und das im transrektalen Ultraschall ausgemessene Prostatavolumen nicht in signifikanter Relation ($p > 0.05$) zum Vorhandensein eines Karzinoms im histologischen Untersuchungsgut nach TURP bzw. offener Prostataadenomektomie (binär logistische Regressionsanalysen).

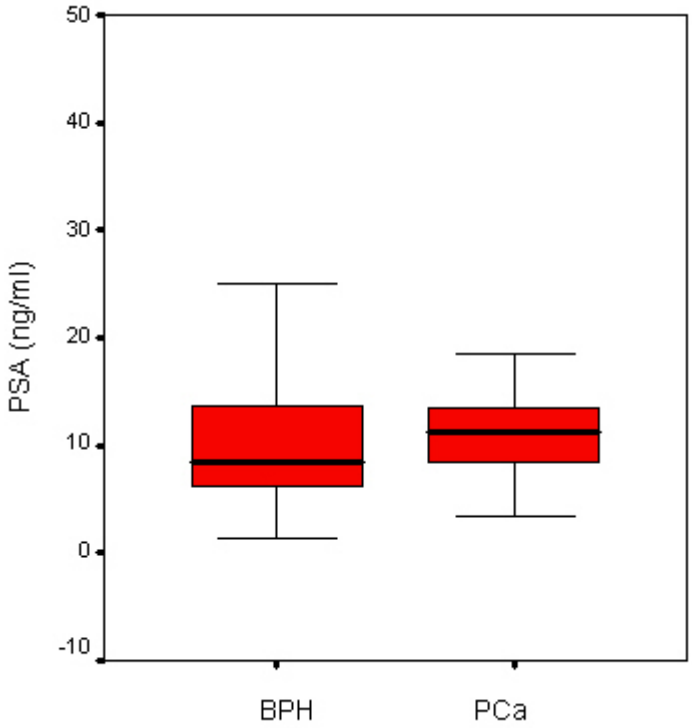

Abb. 4:

Box-plot-Darstellung des histologischen Befundes in Abhängigkeit vom PSA-Wert. Der horizontale Balken kennzeichnet den Mittelwert, das Rechteck die 50%- und die Antennen die 90%-Perzentile (n=113)

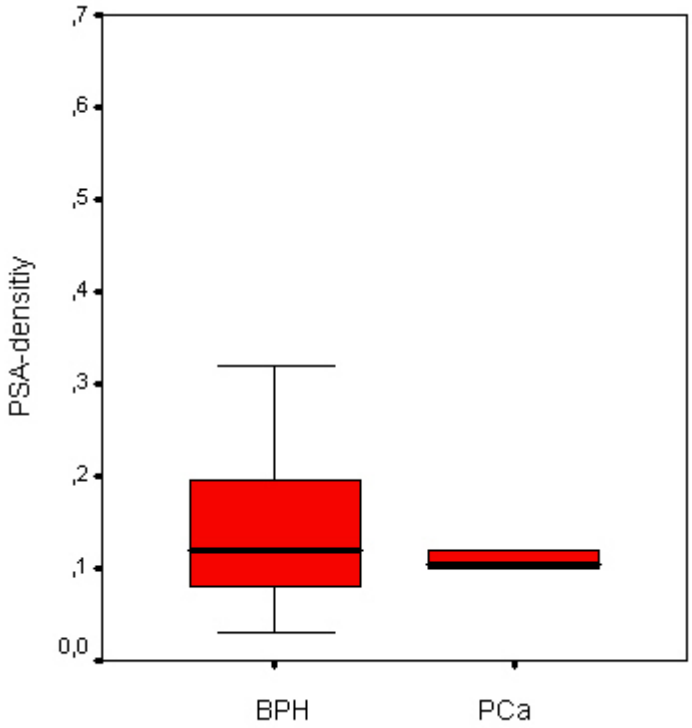

Abb 5:

Box-plot-Darstellung des histologischen Befundes in Abhängigkeit von der PSA-Dichte. Der horizontale Balken kennzeichnet den Mittelwert, das Rechteck die 50%- und die Antennen die 90%-Perzentile (n=113)

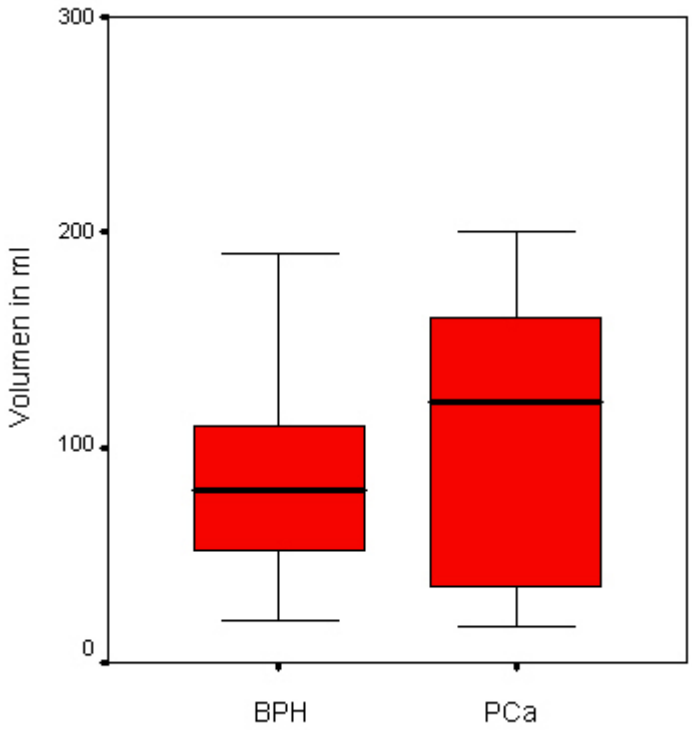

Abb 6:
Box-plot-Darstellung des histologischen Befundes in Abhängigkeit vom Prostatavolumen. Der horizontale Balken kennzeichnet den Mittelwert, das Rechteck die 50%- und die Antennen die 90%-Perzentile (n=113)

Des Weiteren war die Wahrscheinlichkeit für die Detektion eines Karzinoms im OP-Präparat anhand der Anwendung eines Chi-Quadrat-Tests nicht assoziert mit der Anzahl der vorausgegangenen Stanzen oder mit dem digital-rektalen Tastbefund ($p > 0.05$).

3.3 Follow-up der Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom

Von den Patienten 10 Patienten, bei denen der Nachweis eines Prostatakarzinoms im Resektionsmaterial der Prostataspäne bzw. im Enukleat der Prostata erfolgte, war bei

zwei Männern der weitere Verlauf durch telefonische Nachfrage beim Hausarzt bzw. niedergelassenen Urologen nicht möglich. Einer der Patienten erhielt eine radikale Prostatovesikulektomie mit Nachweis eines pathohistologisch organbegrenzten, gut differenzierten (Gleason-Score 3+3=6) Prostatakarzinoms mit einem Tumorvolumenanteil von über 0,5 cm³ und einem pathologischen Tumorstadium T2a. Die restlichen Patienten wurden aufgrund eines hohen Lebensalter oder auf Wunsch des Patienten selbst konservativ im Sinne einer aktiven Überwachung behandelt.
Im Verlauf ergab sich bei keinem der Patienten ein Anhalt für einen Tumorprogress.

4. Diskussion

Viele Patienten, die unter irritativen Miktionsbeschwerden auf dem Boden eines BPS leiden, weisen erhöhte PSA-Werte auf. Pro Gramm BPH-Gewebe werden 0,12-0,31 ng/ml PSA in das Serum abgegeben. Tatsächlich haben 41% der BPH-Patienten ein PSA zwischen 4 und 10 ng/ml und bis zu 33% >10ng/ml (Ellis et al. 1993). Vor der Therapie eines BPS sollte das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ausgeschlossen werden. Infolge dessen, wird bei Männern mit einer PSA-Erhöhung und/oder suspektem digital-rektalem Tastbefund die Durchführung einer Prostatabiopsie empfohlen sofern die Diagnose eines Prostatakarzinoms therapeutische Konsequenzen nach sich zöge. Eine PSA-Erhöhung findet sich neben dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms ebenfalls bei der gutartigen Prostatavergrößerung, bei Prostatitis sowie nach einem akuten Harnverhalt (Mochtar CA 2003, Vesely S 2003, Roehrborn CG 1999).
Das Prostatakarzinom entsteht überwiegend aus der peripheren Zone, währenddessen Adenokarzinome, welche aus der Transitionalzone entstehen äußerst selten sind (Kojima Y et al 2000).
Studien haben gezeigt, dass eine routinemäßige Biopsie der Transitionalzone im Rahmen der Erstbiopsie nur in 2,6 bis 4,2% der Fälle einen ausschließlich in der Transitionalzone vorhandenen Tumor aufweisen (Morote J 1999, Ishizuka 2002). Entsprechend den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wird eine Transitionalzonenbiopsie im Rahmen der Primärbiopsie nicht empfohlen (Heidenreich et al 2008). In einer grossen Prostatakarzinom-Screening-

Studie von Pelzer et al. zeigte sich, dass auch nach einer Rebiopsie nur in 1,8% der Fälle ein Tumor lediglich im Bereich der Transitionalzone vorliegt (Pelzer et al 2005). Gleichwohl werden viele in der Transitionalzone gelegene Karzinome häufig inzidentell im Rahmen einer TURP oder offenen Prostataadenomektomie bei benignem Prostatasyndrom entdeckt. Durch die in den westlichen Ländern mittlerweile routinemäßige Anwendung der PSA-basierten Früherkennung kam es zu einem Abfall der Tumordetektionsrate nach TURP oder Prostataadenomektomie (Zigeuner 2003a, Jones JS 2008). In einer Studie von Zigeuner et al. mit 2422 Patienten, die wegen eines BPS operiert worden sind, war eine Prostatakarzinomdetektionsrate von 13% zu beobachten. Unter Hinzuziehung der beiden Parameter eines negativen digital-rektalen Untersuchungsergebnisses sowie eines normwertigen altersspezifischen PSA-Wertes wurde im gleichen Untersuchungsgut in 6,4% der Fälle ein inzidentelles Prostatakarzinom gefunden (Zigeuner 2003a).

Insgesamt gibt es nur sehr wenige Studien, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung eines Karzinoms nach TURP oder offener Prostataadenomektomie und zuvor erfolgter Prostatastanzbiopsie untersuchten (Zigeuner 2003, Fowler JE 1998, Ornstein DK 1997, Kitamura H 2002).

In der Arbeit mit der hierzu größten Patientenzahl wurde bei 35 (7,9%) von 445 Männern, die nach mindestens einer zuvor erhaltenen Prostatabiopsie entweder eine TURP oder offene Adenomektomie erhielten, ein Prostatakarzinom entdeckt. Anders als im unseren eigenen Untersuchungsgut wurden für diese Studie auch Prostatabiopsien berücksichtigt, welche zeitlich länger zurücklagen. So betrug dort der mediane Zeitraum zwischen der zuletzt durchgeführten Prostatabiopsie 5,7 Monate mit einer Spannweite zwischen 0 und 98 Monaten (Standardabweichung ± 19,2), was einen limitierenden Faktor dieser Arbeit darstellt. Berücksichtigt man bei dieser Studie nur die Männer, bei denen die Biopsie innerhalb der letzten 12 Monate erfolgte, lag die Tumordetektionsrate bei 8,6 % (Zigeuner at al. 2003). Dies ist in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis einer Tumorinzidenz von 8,8%. Anders als in unserer Arbeit bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorentdeckung und den Ergebnissen der digital-rektalen Untersuchung. Ein Tumor fand sich bei 5,5 % der Männer mit einem normalen und bei 16,5% der Patienten mit einem suspekten digital-rektalen Tastbefund. In Analogie zu unserer Studie war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit zunehmenden

Alter erhöht, während andere Parameter wie PSA, Prostatavolumen, Anzahl der vorausgegangenen Biopsien hierbei keine Relevanz aufwiesen.

In der von Fowler et al. publizierten Arbeit erhielten 57 Männern eine offene Prostataadenomektomie bei klinischem Bild eines BPS, wobei aufgrund einer PSA-Erhöhung der Operation eine Sextantenbiopsie mit letztlich benignem Befund vorausgegangen ist (Fowler et al 1998). In dieser Arbeit hatten 6 (11%) ein pT1a und 2 (4%) der Männer ein pT1b Tumorstadium. Vergleichbar mit den Daten unserer Arbeit korrelierten der PSA-Wert und die PSA-Dichte nicht mit dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung.

In einer weiteren Publikation untersuchten Kitamura und Coautoren 18 Patienten, die nach einer negativen Prostatabiopsie eine TURP aufgrund einer symptomatischen Blasenauslassobstruktion erhielten (Kitamura et al 2002). Die Biopsie erfolgte bei diesen Patienten als Sextantenbiopsie der peripheren Zone sowie zusätzlich einer transperineal durchgeführten Biopsie aus der Transitionalzone jedes Prostataseitenlappens. Letztlich wiesen 5 der 18 Männer in den Prostataresektionschips ein Adenokarzinom mit einem Tumorvolumenanteil von weniger als 10% auf. Die Tumoren waren bei allen Patienten klinisch organbegrenzt und der Gleason-Score lag im prognostisch günstigen Bereich von zwischen 2 und 5. Die Autoren dieser Arbeit schlussfolgerten daraus, dass es sich bei den Tumoren, die nach negativer Prostatabiopsie im Rahmen einer TURP gefunden werden, überwiegend um klinisch nichtsignifikante Karzinome handelt.

In einer retrospektiven Arbeit von Ornstein et al. wiesen 16,1% der Männer nach einer Prostatabiopsie mit Entnahme von 4 bis 6 Stanzen im histologischen TURP-Präparat ein Prostatakarzinom auf (Ornstein 1997). Auch in dieser Arbeit war in Übereinstimmung mit unseren eigenen Ergebnissen das Auftreten eines Karzinoms unabhängig vom PSA-Wert, der PSA-Dichte sowie der Anzahl der vorausgegangenen Prostatabiopsien.

Die im Vergleich zu unseren Daten höhere Prostatakarzinomdetektionsrate nach operativer Sanierung eines BPS in einigen der Studien sind dadurch zu erklären, dass die Patienten dort nur eine Sextantenbiopsie (Fowler JE 1998), eine Sextantenbiopsie der peripheren Zone mit zusätzlicher Entnahme von 2 Transitionalbiopsien (Kitamura 2002), oder eine Biopsie mit lediglich zwischen 4 und 6 Stanzen enthielten (Ornstein 1997). Die der Studie von Fowler et al. höhere Inzidenz von nicht gefundenen

Adenokarzinomen fällt um so schwerer ins Gewicht, da die im transrektalen Ultraschall ausgemessenen Prostatavolumina zwischen 75 und 220 g lagen.

Diese Ergebnisse unterstützten die mittlerweile sich durchgesetzte Meinung, dass die herkömmliche Sextantenbiopsie-Protokoll weniger Effektiv in der Tumorerkennungsrate ist als ein extendiertes Biopsieregime mit Entnahme von mindestens 10 Stanzen (Heidenreich et al 2008).

In einer retrospektiven Arbeit von van Rentgerham et al. betrug die Inzidenz von Prostatakarzinomen 9,8% nach TURP bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten von über 4 ng/ml und vorausgegangenen Mehrfachbiopsien. Anders als in den zuvor beschriebenen Arbeiten und unserem eigenen Untersuchungsgut handelte es sich um Patienten mit einer asymptomatischen Prostatahyperplasie und anhand von urodynamischen Untersuchungen nachgewiesenen Obstruktionen des Blasenauslasses (Rentgerham et al 2007).

In anderen Arbeiten wurde die Karzinomdetektionsrate bei Patienten, welche simultan in einer Sitzung eine Prostatabiopsie sowie eine TURP erhielten, untersucht (Niesel et al. 1997, Puppo et al. 2006). In einer prospektiven Studie von Niesel et al. mit 132 Patienten erfolgte eine TURP sowie zusätzlich eine Sextantenbiopsie aufgrund eines suspekten Tastbefundes der Prostata oder eine PSA-Wert-Erhöhung und bestehenden irritativen Miktionsbeschwerden (Niesel et al 1997). In dieser Untersuchung fanden die Autoren ein Prostatakarzinom durch die TURP in 8,3%, durch TURP und Biopsie in 11,4% und durch die Biopsie alleine in 0,7% der Fälle.

In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe von Puppo et al. wurde die Wertigkeit der diagnostischen TURP mit zusätzlicher Mehrfachbiopsie der Prostata (16-24 Stanzen) bei 21 Patienten, welche vorher mindestens zwei negative Prostatabiopsien erhielten hatten, untersucht (Puppo et al 2006). Hier wurden in den Prostataresektatspänen alleine in 28,5%, in den TURP und Biopsiepräpraten in 4,7% und letztlich in der Biopsie alleine in 4,7% der Fälle ein Karzinom entdeckt.

Gleichwohl ist die Durchführung einer diagnostischen TURP bei Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom umstritten (Bratt et al., 2006, Zigeuner et al. 2003).

Des Weiteren wird das biologische Verhalten von Prostatakarzinomen, welche aus der Transitionalzone entstehen, in den Studien unterschiedlich beurteilt, so dass die Frage nach der klinischen Signifikanz dieser Karzinome letztlich nicht sicher beurteilt werden kann (van Rentergham et al. 2007, Kitamura et al. 2002, Shannon et al. 2003, Greene et al. 1991, Reissigl et al. 1997, Merill und Wiggins 2002, Sakaj et al. 2006).

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden bei 10 von 113 Patienten (8,8%) ein Prostatakarzinom entdeckt. Alle Patienten hatten einen Gleason-Score $\leq$6 und lediglich zwei Männer hatten einen Tumorstadium pT1b mit einem Tumorvolumen von 10% in beiden Fällen. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist im Falle der Entdeckung eines Prostatakarzinoms im OP-Präparat trotz vorausgegangener negativer Biopsie eine kurative Therapie im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie in Erwägung zu ziehen. Im Falle einer „watchful waiting" Strategie bei hohem Lebensalter oder hoher Komorbidität sollte vorerst der weitere PSA-Verlauf beobachtet werden. Eine weitere Option besteht dahingehend, eine Rebiopsie der Prostata am besten als Sättigungsbiopsie durchzuführen, um das residuelle Tumorvolumen abschätzen zu können. Hiernach könnte das individuelle therapeutische Vorgehen besser entschieden werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein präoperativer PSA-Wert von >10 ng/ml, postoperativer PSA >2ng/ml, Prostatagewicht >60g, Gewicht des resezierten Prostatagewebes >40g und eine Gleason-Score >6 signifikant mit dem Auftreten eines Tumorprogresses bei Patienten mit einem pT1a-Prostatakarzinom assoziiert war (Descazeaud A 2008). In einer weiteren Arbeit mit Untersuchung der histopathologischen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit einem pT1a oder pT1b Adenokarzinom der Prostata, welches im Rahmen einer TURP entdeckt worden war, zeigte sich von den 126 Patienten in 16,7% der Fälle kein Hinweis für einen Residualtumor und in lediglich 5,6% der Fälle ein extraprostatisches Tumorwachstum im radikalen Prostatektomiepräparat. Der Gleason-Score war $\leq$6 bei 84% und 7 bei 16% der Patienten. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 57 Monaten betrug die 5- und 10-Jahres-biochemische Rezidivfreiheitsrate 92% und 87%. Lediglich der PSA-Wert vor und nach Operation aufgrund des BPS sowie der Gleason-Score im Resektionsmaterial der BPS-OP-Verfahren waren die einzigen prognostischen Parameter für das Vorhandensein eines Residualtumors im radikalen Prostatektomiepräparat oder für ein biochemisches Tumorrezidiv (Capitanio et al 2008). Hierdurch könnte man Patienten mit einem entsprechend niedrigen Risiko zum Tumorprogress als geeignete Kandidaten für eine „watchful waiting" oder aktive Überwachung – Strategie auswählen.

Weiterhin muss bedacht werden, dass Patienten mit negativem histologischem Ergebnis einer Biopsie oder im Prostataresektionsmaterial in weiterer urologischer

Kontrolle mit regelmäßigen PSA-Untersuchungen bleiben sollten, um ein Prostatakarzinom in der Zukunft nicht zu vermissen (Zigeuner 2003, Boddy JL 2003). Schlussfolgernd bleibt ein Teil der Prostatakarzinome trotz höherer Effektivität der extendierten Prostatabiopsieregime unentdeckt und finden sich erst im Rahmen der operativen Sanierung eines BPS. In wieweit diese Karzinome klinisch signifikante Tumoren für den individuellen Patienten darstellen müssen weitere Untersuchungen klären.

5. Literaturverzeichnis

Adolfsson J.
The management of category T1a-T1b (incidental) prostate cancer: can we predict who needs treatment?
Eur Urol 2008; 54: 16-18

Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe L, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN.
Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiologic and anatomic measures of the severity of benign prostatic hypertrophy.
J Urol 1993; 150: 351-358

Berg W, Eschholz G, Schubert J.
Was leistet das prostata-spezifische Antigen (PSA) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms?
Ärztebl Thüring 1996; 5: 315-319

Berges R, Dreikorn K, Höfner K et al.
Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik des benignen Prostatasyndrom.
Urologe A 2003; 42: 584-590

Berges R.
Epidemiologie des benignen Prostatasyndrom.
Urologe 2008 ; 47 : 141-148

Berges R, Dreikorn K, Höfner K et al.
Einstufung der Leitlinie nach AWMF Stufe 2: Arbeitskreis BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau: BDU: DGU-Leitlinienkommission.
Urologe A 2003; 42: 722-728

Boddy JL, Pike DJ, Malone PR.
A seven-year follow-up of men following a benign prostate biopsy.
Eur Urol 2003; 44: 17-20.

Bosch JLHR, Kranse R, van Mastrigt R, Schroeder FH.
Reasons for weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism.
J Urol 1995; 153: 689-693

Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al.
The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate.
Cancer 1992; 70: (1 Suppl): 291-301

Bratt O.
The difficult case in prostate cancer diagnosis - when is a "diagnostic TURP" Indicated?
Eur Urol 2006; 49: 769-771.

Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F.
Radical prostatectomy for incidental (stage T1a and T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence.
Eur Urol 2008; 54: 118-125

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al.
Measurement of prostatic-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.
N Engl J Med 1991; 324: 1156-1161

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al.
Comparison of digital rectal examination and serum prostatic specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men.
J Urol 1994; 151: 1283-1290

Chapple C.
Lower urianry tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction – Triumph : design and implementation.
Eur Urol 2001; 39 Suppl 3: 31-36

Colombo R, Naspro R, Salonia A, Montorsi F, Raber M, Suardi N, Sacca A, Rigatti P.
Radical prostatectomy after previous prostate surgery: clinical and functional outcomes.
J Urol 2006; 176: 2459-2463

Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL et al.
Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen.
J Urol 1990; 143: 1146-1154

Damber JE, Aus G.
Prostate cancer.
Lancet 2008; 371: 1710-1721

Descazeaud A, Peyromaure M, Salin A., et al.
Predictive factors for progression in patients with clinical stage T1a prostate cancer in the PSA era.
Eur Urol 2008; 53: 355-362.

Devonec M, et al.
The significance of the prostatic hypoechoic area : results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies.
J Urol 1990; 143: 316-319.

Dörsam J, Kälble T, Riedasch G, Staehler G.
Wertigkeit der bildgebenden Diagnostik bei benigner Prostatahyperplasie und beim Prostatakarzinom.
Radiologe 1994; 34: 101-108

Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR.
Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol.
BJU Int 2002; 89: 33-39

Elabaddy AA, Khedr MM.
Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score.
Eur Urol 2006; 49: 49-53

Ellis WJ, Brawer NK.
PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia.
Urol Clin North Am 1993; 20: 621-625

Epstein JI.
The prostate and seminal vesicles.
In Sternberg SS Diagnostic surgical pathology, vol 2, 2nd edn. Raven, New York, 1994; 191-203

Epstein JI.
The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens.
Cancer 1996; 78: 350-356

Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC.
Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long term follow up.
Am J Surg Pathol 1996; 20: 286-292

Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H.
Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection.
J Urol 2005; 173: 1536-1540

Ferlay J, Autier P, Boniol M et al.
Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.
Ann Oncol 2007; 18: 581-592

Fowler JE, Bigler SA, Kolski JM.
Prostate cancer detection in candidates for open prostatectomy.
J Urol 1998; 160: 2107-2110.

Frohmüller H, Theiß M.
Diagnostik des Prostatakarzinoms.
In: Frohmüller H, Theiß M; Bracher F (Hrsg) Prostataerkrankungen im höheren Lebensalter. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1995; S 119-137

Gleason DF.
Histologic grading of prostate cancer: a perspective.
Hum Pathol 1992; 23:273-279

Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, Silbert JE.
The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study.
Amer J Epidemiol 1985; 121: 78

Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budäus L, Heinzer H, Huland H.
Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms.
Urologe 2008; 47: 261-269.

Greene DR, Wheeler TM, Egawa S., et al.
A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate.
J Urol 1991; 146: 1069-1076.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F
EAU guidelines on prostate cancer.
Eur Urol 2008; 53: 68-80.

Hodge K, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.
Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.
J Urol 1989; 142: 71-75.

Ishizuka O, Iijima K, Ishikawa M, et al.
Importance of transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided prostate systemic biopsies for the first time.
Urol Int 2002; 69: 102-105

Jaffe J, Stakhovsky O, Cathelineau X, Barret E, Valencian G, Rozet F.
Surgical outcomes for men undergoing laparoscopic radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate.
J Urol 2007; 178: 483-487

Jones JS, Follis HW, Johnson JR.
Probability of finding T1a and T1b (incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era.
Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12(1): 57-60

Kitamura H, Masumori N, Tanuma Y, et al.
Does transurethral resection of the prostate faciliate detection of clinically significant prostate cancer that is missed with systematic sextant and transition zone biopsies?
Int J Urol 2002; 9: 95-99.

König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Senge T
Initial experiences with real-time elastographie guided biopsies of the prostate.
J Urol 174: 115-117

Kojima Y, Nonomura N, Nose T et al.
Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer.
Eur Urol 2000; 37: 675-679

Koshiba K, Egawa S, Ohori M, Uchida T, Yokoyama E, Shoji K.
Does transurethral resection of the prostate pose a risk to life ? 22-year outcome.
J Urol 1995; 153: 1506-1509

Loch T
Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: detection of cancer in patients with multiple negative systematic random biopsies.
Worl J Urol 2007; 25: 375-380

Madersbacher A, Michel MC, Dreikorn K.
Aktuelle Aspekte der medikamentösen Therapie bei benignem Prostatasyndrom.
Urologe 2008; 47: 166-171

McNeal JE
The zonal anatomy of the prostate.
Prostate 1981; 2: 35-49

McNeal JE, Villers A, Redwine JA, Freiha FS, Stamey TA.
Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymphnode metastasis in adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 1990; 66: 1225-1233.

Mc Connell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al.
The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.
N Eng J Med 2003; 349: 557-563.

Merrill RM, Wiggins CL.
Incidental detection of population-based prostate cancer incidence rates through transurethral resection of the prostate.
Urol Oncol 2002; 7: 213-219.

Michel MC, Berges R, Dreikorn K et al.
Konservative Behandlung des benignen Prostatasyndroms
Dtsch Arztebl 2007; 104: 2354-2358.

Mochtar CA, Kiemeney LA, van Riemsdijik MM et al.
Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia.
Eur Urol 2003; 44: 695-700

Morote J, Lopez M, Encabo G, et al.
Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time.
Eur Urol 1999; 35: 294-297

Morton GC.
The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005; 1050: 219-227

Muschter R, Reich O.
Operative und instrumentelle Therapie bei BPH/BPS
Urologe 2008; 47: 155-165

Nam RK, Toi A, Klotz LH et al.
Assessing individual risk for prostate cancer.
J Clin Oncol 2007; 25: 3582-3588

Nelen V.
Epidemiology of prostate cancer.
Cancer Res 2007; 175: 1-8
Niesel T, Breul J, Hartung R.
Diagnostic value of additional systematic prostate biopsies in patients undergoing transurethral resection of the prostate.
Urology 1997; 49: 869-873.

Oesterling JE.
Prostate specific antigen : a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate.
J Urol 1991; 145: 907-923

Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, et al.
The impact of systematic prostate biopsy on prostate cancer incidence in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate.
J Urol 1997; 157: 880-883.

Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al.
Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project.
Eur Urol 2005; 48: 916-921.

Penson DF, Chan JM,.
Urologic diseases in America Project Prostate cancer.
J Urol 2007; 177: 2020-2029

Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K.
The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsy cores. Results of a prospective clinical trial.
J Urol 2000; 163: 163-167

Puppo P, Introini C, Calvi P, et al.
Role of transurethral resection of the prostate and biopsy of the peripheral zone in the same session after repeated negative biopsies in the diagnosis of prostate cancer.
Eur Urol 2006; 49: 873-878.

Quinn M, Babb P.
Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individuell countries.
BJU Int 2002; 90: 174-184

Reissigl A, Pointer J, Strasser H., et al.
Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening.
Prostate 1997; 30: 130-135.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould P et al.
Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia.
Urology 1999; 53: 581-589.

Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S.
Tumour size measured by transrectal ultrasonography in the staging of prostate cancer before radical prostatectomy.
Br J Urol 1994; 73: 65-69.

Rosier PFWM, de la Rosette JJMCH.
Is there a correlation between prostate size and bladder outlet obstruction?
World J Urol 1995; 13: 9-13.

Sakaj I, Harada K, Kurahashi T, et al. Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones.
Int J Urol 2006; 13: 368-372.

Shannon BA, McNeal JE, Cohen RJ.
Transition zone carcinoma of the prostate gland : a common indolent tumour type that occasionally manifests aggressive behaviour.
Pathology 2003; 35: 467-471.

Tan HK, Höfner K, Kramer AEJL, Thon WF, Grünewald V, Jonas U.
Benign prostatic hypertrophy (BPH): prostatic size, obstruction parameters, detrusor contractility and their interdependence.
Neurourol Urodyn 1993; 12: 412-413

Thomas R, Lewis R, Sarma D, Coker GB, Rao MK, Roberts JA.
Aid to accurate clinical staging – histopathological grading in prostatic cancer.
J Urol 1982; 128: 726-728

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA.
Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter.
N Engl J Med 2004; 350 (22): 2239-2246.

Trpkov K, Thompson J, Kulaga A, Yilmaz A.
How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection?
Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1313-1316.

Van Rentergham K, van Koeveringe G, Achten R, et al.
Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in „asymptomatic“ patients with an elevated prostate-specific antigen level.
Eur Urol 2007; 52: 819-826.

Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al.
Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial.
Eur Urol 2002; 41: 508-514.

Verhamme KM, Dielemann JP, Van Wijk MA et al.
Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care-the triumph project.
Eur Urol 2002; 42: 323-328.

Vesely, S, Knutson T, Damber JE et al.
Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms.
Scand J Urol Nephrol 2003; 37: 322-328.

Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.
Prostate antigen : a new potential marker for prostatic cancer
Prostate 1981; 2: 89.

Wijkstra H, Wink MH, de la Rosette JJ
Contrast specific imaging in the detection and localization of prostate cancer.
World J Urol 2004; 22(5): 346-350.

Zigeuner RE, Lipsky K, Riedler I, et al.
Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients.
Urology 2003; 62: 451-455.

Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al.
Detection of prostate cancer by TURP or open sugery in patients with previuosly negative transrectal prostate biopsies.
Urology 2003; 62: 883-887.

6. English Summary:

Prostate cancer commonly coexists with bladder outlet obstruction caused by benign prostatic enlargement. Especially in men with a life expectancy of at least ten years the identification of a prostate cancer would alter the decision made about which therapeutic BPH management is to use. Therefore, patients with major lower urinary tract symptoms (LUTS) presenting an elevated prostate-specific antigen (PSA) and/or a suspicious digital rectal examination finding should undergo a prostate biopsy to rule out the presence of prostatic carcinoma.

In the present study, we evaluated the incidence of prostatic carcinoma detection by transurethral prostate resection or open prostatectomy after previous negative prostate biopsy.

From 2005 to 2007, 113 patients, aged 49-88 years, underwent a surgical treatment (TURP or TVP) for bladder outlet obstruction with major LUTS. All these men received at least one extended prostate biopsy scheme which showed a benign histopathology in our own clinic 6 months before the surgical procedure was done. The indication for prostate biopsy was a PSA greater than 4.0 ng/ml and/or an abnormal digital rectal examination. Patients with no previous prostate biopsy received a routine 10-core prostate biopsy of the peripheral zone only. Patients with repeat biopsies received additional transition-zone biopsies.

Certain clinical parameters on the risk of prostate cancer findings after surgery for bladder outlet obstruction and previous negative biopsy were evaluated, including patient age, prostatic volume, serum PSA and PSA density.

For statistical calculations we used the software package SPSS version 11.0.

A total of 113 consecutive men with moderate to severe bladder outflow symptoms due to BPH were treated by TURP (83 patients) or open prostatectomy (30 patients).

Of the patients 29 (25.6%) also underwent transition zone biopsy. The median and mean PSA was 11.3 and 11.9 ng/ml. An abnormal DRE was found in 11 cases.

In our study 28 (24.7 %) patients had undergone at least two TRUS biopsies.

The prostate volume on transrectal ultrasound ranged from 17 to 200 g with a median of 121 g.

Overall, prostate cancer was detected in 10 patients (8.8%). All cancers were clinically organ confined and their Gleason score sum cores were 3 - 6. The Gleason score sum was 3 in three cases, 5 in four cases and 6 in three cases.

The mean number of preoperative negative biopsies per patient was 1.3 (range 1 to 4). The likelihood of cancer was not associated with the number of previous biopsies or with the findings on digital-rectal examination ($P>0.05$, exact chi-square test). The probability of prostate cancer was significantly related to age ($P=0.024$, regression analysis). Whereas PSA, PSA density and prostate volume were not associated with cancer findings (regression analysis).

The observed higher prostate cancer detection rate in some other studies examing the cancer detection findings after TURP or open prostatectomy and previous negative prostate biopsy might be due their patients received a sextant biopsy scheme, sextant biopsy of the peripheral zone with two additional transition zone biopsies or that only 4 to 6 cores were taken. This contribute to the fact that the standard sextant biopsy protocol is less effective in cancer detection than extended biopsy schemes with at least 10 cores.

Despite extended prostate biopsy schemes for patients with suspected digital rectal examination or elevated PSA test a proportion of patients will still be found to have prostate cancer in the specimen following surgery for benign prostatic hyperplasia.

Lebenslauf

Name:	Navid Berdjis	
Geburtsdatum:	02.05.1969	
Geburtsort:	Wien	
Eltern:	Dr. Said Berdjis, Arzt für Innere Medizin Paritsher Berdjis, Hausfrau	
Staatsangehörigkeit:	Deutscher	
Schulbildung:	Immanuel-Kant-Gymnasium in Rüsselsheim	: 1981 – 1989
Studium:	Humanmedizin an der Johannes Gutenberg - Universität, Mainz	: 1990 – 1996
Ärztliche Prüfung:	24.04.1996, Gesamtnote gut (2,33)	
AiP:	Chirurgische Universitätsklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	:10.06.1996 – 10.06.1997
	Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Mannheim	:01.09.1997 – 28.02.1998
Assistenz:	Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Mannheim	:01.03.1998 – 15.07.1999
	Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden	:01.08.1999 – 31.07.2004
Facharzt:	Department of Urology, Royal Melbourne Hospital	:01.09.2004 – 31.08.2005
	Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Bielefeld	:15.02.2006 – 31.06.2007
	Urologische Klinik, Franziskus-Hospital Bielefeld	:01.07.2008 - 30.06.2009
	Urologische Klinik, Klinikum Neumarkt in der Oberpfalz	:07.07.2009 – 12.09.2009
Oberarzt:	Urologische Klinik, Hanse-Klinikum Wismar	:12.10.09 - dato

Anerkennung zum Facharzt: 03.12.2003

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. med. Behrendt, Prof. Dr. med. Uwe Bleyl, Prof. Dr. Anthony Costello, Dr. med. Geist, Prof. Dr. med. Hohenfellner, Prof. Dr. med. Rolf von Knobloch, Prof. Dr. Wilhelm Sandmann, Dr. med. Wiese, Prof. Dr. med. Manfred Wirth.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. von Knobloch, der mir das Thema dieser Arbeit zur Verfügung gestellt, die Durchführung der Promotion in der Klinik für Urologie des Franziskus-Hospital in Bielefeld ermöglicht hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.
Außerdem danke ich insbesondere meinem Freund und Arbeitskollegen David Marghawal für seinen unermüdlichen Fleiß und Hilfestellung bei der Erstellung der statistischen Auswertung der Arbeit.
Ferner danke ich Jimmy Hendrix, Marylin Manson und Rammstein für Ihre Inspiration.
Letzten Endes möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, ohne die weder diese Promotionsarbeit noch ich existierte, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben.