Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie
Ärztlicher Direktor:
Professor Dr. med. Mark Schrader

Histopathologische Befundberichte von Prostatastanzbiopsien. Welche Informationen benötigen Urologen, um individuelle Behandlungsentscheidungen treffen zu können?

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von
Marcel René Hanisch

Aus Lindau/Bodensee
2011

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. Ludwig Rinnab
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jochen Jackowski
Tag der Promotion:	19. April 2012

Meinen Eltern und Großeltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie zum Prostatakarzinom 1
1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms 2
1.3 Die histomorphologische Beurteilung 7
1.4 Therapie des Prostatakarzinoms 10
1.5 Fragestellung 12

2. Material und Methoden

2.1 Studientypus 13
2.2 Ort und Zeitraum der Datenerhebung 13
2.3 Teilnahmebedingungen und Auswahlkriterien 13
2.4 Erstellung des Fragebogens 13
2.5 Der Fragebogen 14
2.6 Rekrutierung der Stichproben 16
2.7 Modus des Versands 16
2.8 Statistik 18

3. Ergebnisse

3.1 Zustellung und Rücklauf 19
3.2 Ergebnisse 20
3.3 Auswertung der Fallbeispiele 33
3.4 Erläuterung zur Auswertung der Ergebnisse 42

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik 43
4.2 Besprechung der Ergebnisse 44

5. Zusammenfassung 60

6. Literaturverzeichnis 61

Anhang 73

Die in der folgenden Arbeit verwendeten Abkürzungen sind:

AS	Active Surveillance
ANNA	artifizielle neuronale Netzwerkanalyse
ASAP	atypical small acinar proliferation
Bx	Prostatastanzbiopsie
CT	Computertomografie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digitale rektale Untersuchung
Gr	Grading
GS	Gleason Score
HGPIN	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
MRT	Magnetresonanztomografie
NMR	Kernspintomografie
PCa	Prostatakarzinom
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PNI	perineurale Invasion
PSA	Prostataspezifisches Antigen
R	Resektionsrand
RPX	radikale Prostatektomie
SUO	Society of Urologic Oncology
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
WHO	World Health Organisation
WW	Watchful Waiting

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie zum Prostatakarzinom (PCa)

In den meisten westlichen Industrienationen zeigt sich eine deutliche Zunahme des PCa. Hier ist das Prostatakarzinom (PCa) mit einem Anteil von etwa 25 % an allen diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich erkranken dabei in Deutschland 60 100 Männer an einem PCa. Bei den durch Krebs verursachten Todesfällen liegt es mit 10,1% an 3. Stelle, wobei jährlich etwa 11 135 Männer in Deutschland an den Folgen eines PCa versterben [Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) 2010].

Das Lebenszeitrisiko für einen Mann in der westlichen Welt, im Lauf seines Lebens an diesem Tumor zu erkranken, beträgt 18 % [Rittmaster et al. 2009].

Als Risikofaktoren sind gesichert:

Das Alter. Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz für PCa deutlich zu. So tritt ein PCa in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen lediglich bei einem von 100 000 auf. Der Gipfel der Inzidenz befindet sich in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen, bei denen etwa 1733 Neuerkrankungen im Jahr auf 100 000 Männer dieser Altersgruppe auftreten [Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. 2005].

Als weitere Risikofaktoren werden genetische Disposition, Rasse und Ernährung diskutiert. Besonders gefährdet erweisen sich hierbei afro-amerikanische Männer. Bei ihnen zeigt sich eine signifikant erhöhte Inzidenz und Mortalitätsrate im Vergleich mit europäisch-amerikanischen Männern [Powell 2007].

Besonders die familiäre Disposition wirkt sich auf das Risiko einer Erkrankung aus. So verdoppelt sich das Risiko, wenn ein Verwandter ersten Grades betroffen ist. Die Wahrscheinlichkeit, ein PCa zu entwickeln, steigt umso weiter an, je mehr und je früher Verwandte am PCa erkrankt sind [Carter et al. 1992].

1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Oben genannte Zahlen und Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer möglichst effizienten und frühzeitigen Diagnostik und der damit verbundenen erhöhten Heilungsmöglichkeiten.
Dem Urologen stehen dabei als Leitlinie bzw. Empfehlung die aktuellen S3-Guidelines zur Verfügung [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].
Diese empfehlen in Bezug auf hoch evidente Literatur für Patienten mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung eine Bestimmung des Prostata-Spezifischen-Antigen-Werts (PSA) sowie eine digitale rektale Untersuchung (DRU) [Harris u. Lohr 2002; Maattanen et al. 2007; Mc Lernon et al. 2006, Mistry u. Cable 2003; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

1.2.1 Digito-rektale Untersuchung (DRU)

Beim gesunden Mann ist die Prostata bei einem Gewicht von ca. 20g mit der Größe einer Kastanie zu vergleichen. Die Konsistenz der Prostata entspricht in etwa der Handinnenfläche.
Durch die DRU werden, je nach Studie, jedoch nur 2−5 % der PCa erkannt. Nach Ito et al. befinden sich bis zu 50 % der durch DRU diagnostizierten PCa in einem Stadium, in welchem eine Heilung nicht mehr möglich ist [Ito et al. 2001].
Die alleinige DRU der Prostata ohne ergänzende Bestimmung des PSA ist daher auch nach Meinung weiterer Autoren zur Früherkennungsuntersuchung eines eventuell vorhandenen PCas nicht ausreichend [Harris u. Lohr 2002; Maattanen et al. 2007; Mc Lernon et al. 2006, Mistry u. Cable 2003].

1.2.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Dieser Wert kann verschiedenen Einflussfaktoren wie z.B. Prostatagröße, benignen Prostatahyperplasien, Prostatitis, durchgeführte therapeutische und diagnostischen Eingriffen am unteren Harntrakt (transurethrale Katheterisierung, DRU) oder Harnwegsinfekten, also Faktoren, die zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen können, ohne dass ein PCa vorliegt. Der PSA-Wert kann somit als organspezifisch,

d.h. als exzellenter Marker für Prostataerkrankungen, aber nicht als karzinomspezifisch angesehen werden [Fornara et al. 2004].

Als Grenzwert wird international ein cut-off von 4 ng/ml angegeben. Sollte der PSA-Wert größer als 10 ng/ml sein, so liegt mit der Wahrscheinlichkeit von 33−50 % ein PCa vor. Bei einem PSA von 4−10 ng/ml verringert sich diese Wahrscheinlichkeit auf etwa 20 % [Djavan et al. 2001].

Entscheidend für die Möglichkeit einer Heilung ist die Organbegrenzung des PCa. Nur in diesem Fall ist in der Regel eine Heilung möglich. Umso wichtiger ist es daher, ein PCa bereits in seinem Frühstadium zu entdecken.

Die Einführung des PSA-Screenings Ende der Achtzigerjahre hat durch die Zunahme der falsch positiven Ergebnisse zu einem Anstieg der Patienten mit Tumorverdacht geführt. Die anschließende Prostatastanzbiopsie führt durch die Entdeckung klinisch nicht signifikanter PCa häufig zu unnötigen Eingriffen, da viele dieser Tumore keine Auswirkung auf die Lebenserwartung haben würden [Albertsen et al. 2005; Harian et al. 2003]. Nach einem aktuellen Modell zum natürlichen Krankheitsverlauf beträgt die Mortalität für Tumore mit einem Gleason-Score von <6 nach 15 Jahren ohne Intervention nur 0-2 %. Aktuelle Publikationen zeigen zudem, dass 54 % der PCa überdiagnostiziert sind [Parker et al. 2006; Weissbach u. Schaefer 2010] .Die Folgen sind neben der Beunruhigung von Patienten auch ein Anstieg der therapiebedingten Nebenwirkungen, der Komplikationen und ganz besonders der Kosten und der damit verbundenen Belastung der Gesundheitskassen [Barry 2000].

Eine PSA-Bestimmung sollte nach der aktuellen Leitlinie somit nur Männern empfohlen werden, die den Wunsch nach einer Früherkennung äußern, da bisher der eindeutige Nachweis für den Nutzen eines populationsgebundenen Screenings mit dem damit verbundenen krankheitsspezifischen Überleben von gescreenten im Vergleich mit nicht gescreenten Patienten fehlt [Andriole et al. 2009; Concato et al. 2006; Harris u. Lohr 2002; Horninger et al. 2005; Weinmann et al. 2005].

Allerdings wurde durch die European Randomized Study for Prostatic Cancer von Schröder et al., welche 2009 veröffentlicht wurde, eine Senkung der Mortalitätsrate durch ein PCa um 20 % für Patienten, die ein PSA-Screening durchliefen, im Vergleich zu Patienten, die nicht PSA gescreent wurden, nachgewiesen [Schröder et al. 2009]. In der zweiten großen randomisierten kontrollierten Studie von Andriole et al., der Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial-Studie, konnte hingegen keine Senkung der Mortalität durch ein PSA-Screening

nachgewiesen werden [Andriole et al. 2009]. Weitere Subgruppenanalysen bleiben abzuwarten.

Ergänzend zu den oben genannten Maßnahmen der Primärdiagnostik sollten in Abhängigkeit von Gleason-Score (GS), PSA-Wert, T-Kategorie und eventuell vorhandenen Knochenschmerzen, bildgebende Verfahren vor der Entscheidung über mögliche therapeutische Maßnahmen berücksichtigt werden [Abuzallouf et al. 2004; Ayyathurai et al. 2006; Ishizuka et al. 2005].

Dazu zählen:

1.2.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS gilt als das am häufigsten verwendete Verfahren zur bildgebenden Darstellung der Prostata [Rinnab et al. 2005] und kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden [Lavoipierre et al. 1998].

Durch die TRUS können zonale Anatomie und Größe der Prostata dargestellt und eventuell vorhandene Prostataveränderungen wie Zysten oder Prostatolithen mit beurteilt werden. Die TRUS wird daher meist im Rahmen der transrektalen Prostatastanzbiopsie zur Visualisierung der Nadelführung verwendet. Die größere Bedeutung liegt dabei in der Nadelführung im Rahmen der transrektalen Prostatastanzbiopsie. So erscheinen etwa 75 % der Karzinome hypoechogen und 25 % isodens zum umliegenden Gewebe und sind damit nicht von benignen Arealen zu unterscheiden [Loch 2004].

1.2.4 Die Kernspintomografie/Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

Bei Patienten mit einem GS von 8 oder mehr bzw. einer cT-Kategorie von 3/4 sollte vor der Entscheidung über therapeutische Maßnahmen eine kernspintomografische oder eine computertomografische Untersuchung der Beckenorgane empfohlen [Abuzallouf et al. 2004; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

Die NMR unter Verwendung endorektaler Spulen ermöglicht eine gute Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata sowie des umliegenden Bindegewebes und damit den Nachweis kleiner, periprostatisch gelegener Lymphknoten. Dennoch sind die durch NMR beschriebenen Veränderungen oft nicht spezifisch genug und die Verwendung der NMR-Werte für Diagnostik und Staging damit eingeschränkt.

1.2.5 Die Skelettszintigrafie

Empfohlen wird die Skelettszintigrafie für Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa sowie einem GS von 8-10 oder einem PSA-Wert >10 ng/ml oder einer cT-Kategorie 3/4 oder wenn der Patient Knochenschmerzen beschreibt [Abuzallouf et al. 2004; Ayyathurai et al. 2006; Ishizuka et al. 2005; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

Für die Suche nach Fernmetastasen erweist sich die Knochenszintigrafie als wichtigstes Mittel zum Staging. Metastasen im Knochen lassen sich aufgrund des lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels durch knochenaffine Radionukliden in Form von 99-Technetium-Phosphatverbindungen erfassen. Allerdings können lokale Umbauprozesse im Knochen, wie sie etwa nach einer Fraktur oder bei Osteoporose entstehen, ähnliche Veränderungen verursachen wie osteoblastische Knochenmetastasen und somit zu falschen Diagnosen führen.

Bisher konnte nicht evidenzbasiert belegt werden, dass MRT oder Cholin-PET-CT beim PCa eine höhere Treffsicherheit für Knochenmetastasen aufweisen als die Skelettszintigrafie [Even-Sapir et al. 2006].

1.2.6 Indikation zur Biopsie

Eine Biopsie ist grundsätzlich nur dann gerechtfertigt, wenn sich dadurch therapeutische Konsequenzen ergeben. Indikationen zur Durchführung einer Bx sind ein suspekter Tastbefund in der DRU und/oder ein erhöhter PSA-Wert bzw. eine auffällige PSA-Velocity [Harris u. Lohr 2002; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

1.2.7 Durchführung der Biopsie

Die Bx sollte als systematische Biopsie in standardisierter Weise unter transrektaler Ultraschallkontrolle in Lokalanästhesie durchgeführt werden [Richmann et al. 2006]. Die Biopsieentnahme erfolgt dabei nach einem festen Schema, die Anzahl der Stanzzylinder sollte in der Regel 10−12 betragen [Eichler et al. 2006; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

Trotz unklarer Datenlage kann tendenziell nach einer fachgerechten Erstbiopsie auch bei der Rebiopsie auf eine Biopsie der Transitionalzone verzichtet werden [Pelzer et al. 2005]. Prophylaktisch sollte nach den Leitlinien ein prostatagängiges Antibiotikum verabreicht werden [Bootsma et al. 2008].

1.2.8 Rebiopsie

Besteht bei der 1. Biopsie kein Karzinomnachweis, muss der weitere PSA-Verlauf beobachtet werden. Taneja [Taneja 2003] empfiehlt bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und einer negativen Biopsie in den folgenden 12 Monaten 3 weitere PSA-Wertbestimmungen. Die Indikation zur Rebiopsie besteht bei einem Anstieg des PSA-Wertes von mindestens 20 %. Hierbei sollten mindestens 10−12 Proben gewonnen oder eine Saturationsbiopsie durchgeführt werden.

1.2.9 Targetbiopsie

Nach bereits erfolgten negativen Bx bei weiterhin bestehendem Tumorverdacht kann die Diagnostik durch so genannte gezielte Targetbiopsien mit Hilfe von Cholin-PET/CT bzw. MRT verbessert werden.

Neben der MRT als wenn auch kostenintensivere Alternative zur TRUS etabliert sich mehr und mehr die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit 11-C-Cholin als Tracer. Durch 11-C-Cholin PET/CT bietet sich dem Urologen in der Diagnostik eine Möglichkeit, benigne Prostataveränderungen wie chronische Prostatitis und benigne Hyperplasien von malignen Veränderungen zu differenzieren [Reske et al. 2006], sowie auch eventuelle bisher unentdeckte Fernmetastasen zu diagnostizieren [Castellucci et al. 2011]. Auch soll hier 18F-Flour-Desoxyglukose als Tracer für die PET/CT gesteuerte Diagnostik erwähnt werden, wie es von Werner et al. beschrieben wird [Werner et al. 2011].

1.2.10 Atypical Small Acinar Proliferations (ASAP)/High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HGPIN)

Ergeben sich Befundkonstellationen wie z.B. eine ausgeprägte HGPIN in mindestens vier Stanzen und/oder ASAP oder ist der PSA-Wert bzw. die PSA-Dynamik weiterhin suspekt, wird eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen. Dabei sollte die Zahl der Biopsien erhöht werden [Borboroglu et al. 2001; Davidson et al. 1995; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

1.3 Die histomorphologische Beurteilung

1.3.1 Was erwartet der Urologe vom Pathologen?

Nach Wullich et al. [Wullich et al. 2007] sollte der Pathologe in seinem Befundbericht an den Urologen alle Informationen mitteilen, die für diesen erforderlich sind. Mit diesen Informationen ist der Urologe in der Lage, die an die individuelle Tumorsituation angepassten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen im Sinne einer optimalen Patientenversorgung einzuleiten bzw. durchzuführen. Aufgrund des Befundberichts sollte der Urologe für sich die im Folgenden aufgelisteten Fragen beantworten:

- Handelt es sich um ein Prostatakarzinom bzw. finden sich andere Ursachen für einen erhöhten PSA-Wert oder suspekten Tastbefund?
- Besteht die Notwendigkeit einer Rebiopsie? Welche Regionen sollten dabei rebiopsiert werden?
- Welche prognostische Beurteilung und welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich für den Patienten?

Obligatorisch zur Planung der weiteren Therapie sind weiter genaue Angaben zum Tumortyp nach der World Health Organisation (WHO), zur Anzahl und Lokalisation der positiven Stanzen und zur Tumorausdehnung in Milimeter oder in Prozent sowie Angaben über eine mögliche perineurale Invasion, Samenblasen-, Blut- oder Lymphgefäßinvasion oder Kapselperforation mit Nachweis von periprostatischem Fettgewebe. Ein weiterer entscheidender Prognosefaktor für den Urologen ist zudem der Gleason-Score (GS) mit Angaben zu primären, sekundären und tertiären Wachstumsmuster [Epstein et al. 2005]. Ebenso darf nicht auf Angaben über das Vorhandensein einer HGPIN, ASAP oder den Nachweis einer chronischen Prostatitis als Ursache der PSA-Elevationverzichtet werden. Zuletzt sollte der Pathologe in einer abschließenden Stellungnahme eine kritische Wertung vornehmen [Wullich et al. 2007].

1.3.4 Histopathologische Befundung

Bei der histomorphologischen Untersuchung stellt der Hämatoxylin-Eosin-gefärbte Schnitt den Goldstandard dar. In Abbildung 1 ist die TNM-Klassifikation zum PCa zur Berechnung des Tumorstadiums dargestellt.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung des TNM-Systems (T = Tumorstadium, N = Lymphknotenstadium, M = Fernmetastasen) beim Prostatakarzinom (Union for International Cancer Control 2002)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Inzidentelles Prostatakarzinom, Tumor weder tastbar noch sichtbar
T1a	Tumorbefund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumorbefund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Organbegrenztes Prostatakarzinom
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumorausbreitung über die Prostatakapsel hinaus
T3a	Ein- und/oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen: Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand
NX	Vorliegen von Lymphknoten kann nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre LK
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Skelettmetastasen
M1c	andere Organe

Prostatakarzinome sind meist Adenokarzinome und entwickeln sich somit aus Drüsenzellen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des entnommenen Gewebes werden die biologischen Eigenschaften des Tumors genauer bestimmt und seine Bösartigkeit wird ermittelt. Die Tumordifferenzierung wird in der Klinik durch ein einheitlich verwendetes Gradingsystem ausgedrückt. Dieses beinhaltet alle

morphologischen Veränderungen des Tumorgewebes, woraus sich ein Zusammenhang zwischen der Tumormalignität und der Prognose ergibt. Es gibt unterschiedliche Gradingsysteme, am geläufigsten ist das einfache Gradingsystem nach WHO von Mostofi [Mostofi et al. 1980]:

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung des histopathologischen Gradings (Gr) nach Mostofi beim Prostatakarzinom [Mostofi et al. 1980].

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Hoch differenziert (leichte Anaplasie)
G2	Mäßig differenziert (mäßige Anaplasie)
G3	Schlecht differenziert (ausgeprägte Anaplasie)
G4	Völlig undifferenziert

Neben diesem Einteilungssystem besteht ein weiteres klinisch relevantes System zur Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen, der GS [Gleason 1966; Gleason u. Mellinger 1974; Mellinger et al. 1967]. Hierfür hat Professor Gleason die Zellen nach ihrem Aussehen in Gruppen eingeteilt und das Wachstumsmuster 1 bis 5 skaliert, wobei 1 für sehr gut ausdifferenziert und 5 für sehr schlecht differenziert steht. Der GS stellt die Summe aus zwei Werten dar, nämlich aus dem Grad, der das häufigste Differenzierungsmuster innerhalb des Tumors ausmacht, und aus demjenigen, welcher das zweithäufigste Differenzierungsmuster repräsentiert. Zählt man diese beiden Werte zusammen, erhält man den GS, der Werte von 2 bis maximal 10 betragen kann. Er erlaubt eine Abschätzung der Prognose des PCa. Der Vorteil dieses Systems besteht darin, dass die meist vorhandene intratumorale Heterogenität des Prostatakarzinoms berücksichtigt wird.

Unabhängig von der Präsenz eines invasiven Tumors sind relevante Befunde wie das Vorhandensein einer HGPIN oder einer ASAP zu berichten. Andere Veränderungen wie etwa eine fluoride oder granulomatöse Prostatitis, die einen erhöhten PSA-Wert erklären können, müssen ebenfalls in die Beurteilung einfließen. Abschließend sollte eine kritische Wertung der Repräsentativität des Materials und der mitgelieferten klinischen und laborchemischen Daten erfolgen.

Zu den histologischen Einteilungssystemen des Prostatakarzinoms gehört auch die Klassifikation des Resektionsrandes (R). Sie beschreibt das Vorhandensein eines positiven Schnittrandes (R1) oder eine komplette Entfernung des Tumors (R0).

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Residualtumor-Klassifikation (R) beim Prostatakarzinom

R0	Kein Residualtumor
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R1	Mikroskopischer Residualtumor (Tumor an den Resektionsrändern im histologischen Präparat noch sichtbar)
R2	Makroskopischer Residualtumor (Tumor an den Resektionsrändern im Operationspräparat noch sichtbar)

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Nach Abschluss der Diagnostik lässt sich das PCa in lokalisiert (lokal begrenzt/lokal fortgeschritten) bzw. metastasiert (lymphogen/hämatogen) einteilen. Bei einer Metastasierung lässt sich der Tumor nicht heilen, eine kurative Therapie scheidet aus. Bei nicht metastasierten Tumoren ergibt sich die Alternative zwischen einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, einem verzögertem Vorgehen und palliativen Therapien [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3; 2009].

Für die Entscheidung zu nicht kurativen Therapien sollten Patientenpräferenz, Alter und Lebenserwartung sowie eventuell vorhandene Begleiterkrankungen berücksichtigt werden [Partin et al. 2001; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].

Wird die Indikation zu einer radikalen Prostatektomie (RPX) gestellt, so werden nach pelviner Lymphadenektomie Prostata und Samenblase komplett entfernt, Harnblase und Harnröhre werden wieder re-anastomisiert. Ein einseitiger oder beidseitiger Erhalt der für die Erektion notwendigen Nerven wird angestrebt [Gasser et al. 2004].

Nicht alle Männer, die ein PCa entwickeln, müssen auch an diesem versterben oder mit einer tumorbedingten Einschränkung der Lebensqualität rechnen [Sakr et al. 1993].

Aufgrund von Befunden, nach denen bei immer niedrigeren PSA-Werten, absinkendem Lebensalter und immer kleineren Tumorausdehnungen ein PCa diagnostiziert wird, stellt sich die Frage nach einer eventuellen Übertherapie [Bangma et al. 2007; Dall' Era et al. 2008].

Um eine Übertherapie zu vermeiden, stehen bei einem nicht metastasierten PCa neben den etablierten Behandlungsverfahren wie der RPX, der Strahlentherapie und der Brachytherapie grundsätzlich zwei weitere Optionen, über welche der Patient

informiert werden sollte, zur Verfügung: „Active Surveillance“ (AS) und „Watchful Waiting“ (WW). So wird bei AS bei Patienten mit Eignung zur radikalen Therapie und nicht bzw. wenig aggressiven Tumoren unter regelmäßiger Überwachung der Termin zum Eingriff bis zu dem Zeitpunkt aufgeschoben, an dem sich die Tumorbiologie verändert oder der Patient den Wunsch zum Eingriff äußert. Hingegen werden Patienten, bei denen nach der WW-Strategie vorgegangen wird und die eine Lebenserwartung von <15 Jahren sowie beliebige Tumorcharakteristika aufweisen, erst bei symptomatischer Progression therapiert [Carter et al. 2003; Parker 2004].

1.5 Fragestellung

Goldstandard der Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist der histologische Nachweis mittels standardisierter Biopsie. Es existieren verschiedene histopathologische Parameter mit gesichertem prädikativem Wert und damit mit Einfluss auf eine individuelle Therapieentscheidung. Die aktuell verfügbaren Leitlinien geben Empfehlungen vor, die bei der Vorgehensweise zur Biopsiegewinnung und der pathologisch-histologischen Auswertung als Hilfestellung herangezogen werden sollten.

Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, wie Fachärzte der Deutschen Gesellschaft für Urologie Prostatastanzbiopsien durchführen und welche Ergebnisse aus den histopathologischen Befundberichten herangezogen werden, um Behandlungsentscheidungen zu treffen.

Hierfür wurde ein Fragebogen mit 21 Fragen entwickelt, um verschiedene Inhalte zu Prostatastanzbiopsien bzw. histopathologischen Befundberichten abzufragen. Zudem wurden 4 hypothetische klinische Situationen untersucht, die für Behandlungsentscheidungen wichtig sind.

2. Material und Methoden

2.1 Studientypus

Die Studie wurde als Umfragestudie (n = 95) mit postalischem Versand am Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Urologie, Prittwitzstraße 43 in 89075 Ulm konzipiert und durchgeführt.

2.2 Ort und Zeitraum der Datenerhebung

Die Daten der Studie entstammen beantworteten und ausgewerteten Fragebögen, die zwischen März und Dezember 2008 versendet wurden. Rücksendungen wurden bis Februar 2009 berücksichtigt und mit in die Statistik aufgenommen. Angeschrieben wurden randomisiert Urologen aus ganz Deutschland.

2.3 Teilnahmebedingungen und Auswahlkriterien

Bei den an der Umfragestudie teilnehmenden Ärzten handelte es sich ausschließlich um in Deutschland praktizierende, in Praxen oder Gemeinschaftspraxen niedergelassene Urologen der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU). Nach Auskunft der Pressestelle der DGU (Pressestelle der DGU, Stremelkamp 17, 21149 Hamburg, Tel. 040-79140560) waren bis zum 18.11.2010 etwa 4000 Fachärzte für Urologie gemeldet sowie weitere etwa 1000 Assistenzärzte, welche sich noch in der Weiterbildung befinden.

2.4 Erstellung des Fragebogens

Im Juni 2007 wurde ein Pool an Fragen entwickelt. Als Orientierung für den erstellten Fragebogen diente eine ähnliche Studie innerhalb der Society of Urologic Oncology (SUO) von Rubin et al. aus dem Jahre 2004 [Rubin et al. 2004]. Für diese amerikanische Studie wurde ein Fragebogen mit insgesamt 13 Fragen an Mitglieder der SUO versandt, welche den Autoren als operativ tätig bekannt waren. Die SUO

umfasst über 200 Mitglieder, von denen 55 einen Fragebogen erhielten und insgesamt 42 Mitglieder diesen auch beantwortet zurückgesendet haben.
In unserem Fragebogen wurde dieses Schema modifiziert und durch weitere Fragen ergänzt und erweitert.

2.5 Der Fragebogen

2.5.1 Formaler Aufbau

Der Fragebogen umfasst 5 Seiten mit insgesamt 21 Fragen. Darin enthalten sind 4 hypothetische klinische Situationen. Als Zeichensatz wurde Arial in Schriftgröße 12 Punkt ausgewählt.

2.5.2 Fragetypen

A) Geschlossene Fragen

Dieser Fragetyp macht den größten Anteil aus. Er wurde aus Gründen der eindeutigeren Auswertbarkeit sowie ökonomischeren Dateneingabe gewählt. Folgende Varianten wurden eingesetzt:

Dichotome Fragen

Bei diesem Fragetyp gibt es nur zwei Antwortmöglichkeiten, typischerweise „Ja“ und „Nein“. Dieser Fragetyp ist z.B. bei Frage 7, welche abfragt, ob die Biopsie der Transitionalzone wichtig für die Diagnostik ist, angewandt worden. Ebenso sind die Fragen 8, 13, 16, 19 und 20 dichotom aufgebaut.

Alternativfragen

Alternativfragen sind durch mehrere Antwortmöglichkeiten gekennzeichnet, welche sich nicht in eine sinnvolle Ordnung bringen lassen. Dies ist z.B. bei Frage 9 der Fall, bei der auf die Frage nach der Häufigkeit einer Rebiopsie mehrere Vorgehensweisen möglich sind.

Quantitative Fragen

Hier werden Zahlen als Antwort eingefordert. Im Ergebnis lassen sich diese auf einer metrischen Skala darstellen. Der arithmetische Mittelwert ist somit anwendbar. Fragen dieses Fragetypus sind die Fragen 1 bis 5.

B) Offene Fragen

Bei diesen Fragen handelt es sich um diejenigen Fragen, in denen es zu viele oder nicht vorhersehbare Antwortmöglichkeiten gibt, um sie alle aufzuführen. Diese Form wurde z.B. bei der letzten Frage des Fragebogens, Frage 21, angewandt.

2.5.3 Inhaltlicher Aufbau

Entworfen wurde der Fragebogen, um zu untersuchen, wie Fachärzte der DGU Prostatastanzbiopsien durchführen und welche Informationen sie aus den histopathologischen Befundberichten heranziehen, um Behandlungsentscheidungen zu treffen.

Der Fragebogen beginnt mit einer allgemeinen Erhebung von demografischen Daten. So werden die Befragten gebeten, Auskunft darüber zu geben, wie lange sie bereits als Urologe tätig sind. Ziel dieser Frage war es, im Vorfeld unter anderem zu evaluieren, ob eventuelle auffällige Differenzen bezüglich der Behandlungsentscheidung zwischen Urologen mit großer bzw. geringer Berufserfahrung ermittelt werden können.

Im Vorfeld war nicht bekannt, ob die Befragten operativ tätig sind, somit musste diese Frage an jeden Urologen gestellt werden, verbunden mit dem Zusatz, wie viele radikale Prostatovesikulektomien in den vergangenen 12 Monaten durchgeführt wurden.

Der Risikofaktor der familiären Disposition wurde bereits in der Einleitung genannt, daher wurde eine Frage eingefügt, die darauf abzielt, ob familiär in der Vergangenheit bereits aufgetretene PCa die Diagnostik des Urologen bezüglich der Anzahl der Stanzzylinder bei einer Bx beeinflussen.

Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit besteht darin, zu evaluieren, wie Bx durchgeführt werden; hierzu wurden mehrere konkrete Fragen gestellt.

Wir wollten wissen, wie viele Bx in etwa pro Jahr in der jeweiligen Praxis durchgeführt werden, um damit zumindest einen Einblick zu bekommen, wie häufig Urologen in Deutschland Bx entnehmen.

Die Interpretation der Ergebnisse und die Diagnose des Vorliegens eines PCa sind von mehreren Faktoren abhängig. Um mehr diagnostische Sicherheit zu erhalten und im Einzelfall unnötige Rebiopsien und schwerwiegende therapeutische Konsequenzen einer Fehlinterpretation zu verhindern, kann eine referenzpathologische Zweitbegutachtung herangezogen werden. Bei der Auswahl der Fragen haben wir deswegen eine Frage in den Fragebogen eingefügt, die Auskunft über die Häufigkeit der Anforderung von Referenzpathologien geben soll.

Auch soll die Anzahl der Stanzzylinder bei Erstbiopsie diskutiert werden. Die Leitlinien geben für die Anzahl der Stanzzylinder bei Erstbiopsie einen Wert von 10−12 an. Wir wollten anhand der gegebenen Antworten untersuchen, wie weit sich

Urologen an dieser Empfehlung orientieren und ob sie sich in Abhängigkeit von der Größe der Prostata in ihrer Entscheidung beeinflussen lassen.
Hin und wieder gibt es Patienten mit suspekten PSA-Werten, jedoch unauffälligen Stanzbiopsien. In solchen Fällen wird von manchen Autoren bei weiterem Karzinomverdacht in Abhängigkeit von der Anzahl der vorher entnommenen Stanzzylinder eine Sättigungsbiopsie empfohlen. Ein solcher Fall wurde konstruiert, um das Vorgehen deutscher Urologen bei solch einer Problemstellung darzustellen.
Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte in einer Pilotstudie mit 25 Patienten, ob sich durch eine Medikation mit Finasterid bei andauernder PSA-Elevation und vorausgegangener negativer Stanzbiopsie die dadurch indizierten, aber teils unnötigen und für den Patienten anstrengenden Rebiopsien in manchen Fällen vermeiden ließen [Handel et al. 2006]. Wir wollten von den Befragten wissen, wie häufig nach solch einer Vorgeschichte einen Finasteridtest empfehlen.
Von Interesse war gewesen, zu erfahren, welches Volumen die bei einem positiven Stanzzylinder entnommenen Tumore durchschnittlich besitzen; jedoch konnten die hierzu nur selten gemachten Angaben nicht brauchbar verwendet werden.
Nach negativen Biopsien und bestehendem Tumorverdacht gibt es auch die Möglichkeit, mittels Cholin-PET/CT oder MRT Targetbiopsien durchzuführen. Wir wollten von den Urologen wissen, wie oft und wann sie diese veranlassen.
Wir haben insgesamt 4 hypothetische, klinische Situationen konstruiert, die uns Auskunft über die jeweilige Entscheidungsfindung geben sollen.
Der vollständige Fragebogen liegt dem Anhang bei.

2.6 Rekrutierung der Stichproben

Insgesamt wurden 282 Fachärzte der DGU angeschrieben. Die hierfür benötigten Adressen wurden aus dem Deutschen Ärzteverzeichnis herausgearbeitet. Aus dieser Grundmenge wurden mit Hilfe der Software „Excel 2000“ Zufallsstichproben gezogen.

2.7 Modus des Versands

Die erste randomisierte Aussendung der Fragebögen erfolgte im März 2008. Die Fragebögen wurden von unserer Seite nicht markiert oder anderweitig

gekennzeichnet, so dass die Auswertung absolut anonym erfolgte. Die Aussendungen enthielten:

- ein persönliches Anschreiben mit der Bitte um sorgfältiges und anonymes Ausfüllen sowie Rücksendung des Fragebogens, unterschrieben von PD Dr. Ludwig Rinnab.
- einen Fragebogen
- einen bereits frankierten und adressierten Rückumschlag
- eine kurze Erläuterung des Zweckes dieser Studie.

Insgesamt wurden bei dieser ersten Aussendung 150 Fragebögen versendet. Bis Mai 2008 wurden 49 beantwortete Fragebögen zurück gesendet (33 %). Zeitgleich wurden 12 Urologen in ihren Praxen/Gemeinschaftspraxen im Raum Ulm, Neu-Ulm sowie in Lindau am Bodensee und in Lindenberg im Allgäu mit der Bitte, an dieser Studie teilzunehmen und den Fragebogen zu beantworten, persönlich besucht. Die Mehrheit der Befragten war sehr freundlich und gern bereit, mit ihrem Beitrag diese Studie zu unterstützen; allerdings gab es unter den Urologen auch Ablehnung, diesen Fragebogen auszufüllen. Die Gründe hierfür waren Zeitmangel und die Sorge um fehlende Anonymität. Insgesamt erhielt ich so 7 beantwortete Fragebögen (58 %). Die beantworteten Fragebögen wurden von meiner Seite nicht gelesen und umgehend in einem Umschlag verschlossen, sofern sie nicht bereits von Seiten des Urologen in dem beiliegenden Umschlag verpackt worden waren. Nach Eingang der ersten 49 auf dem Postweg erhaltenen Fragebögen wurden diese 7 Fragebögen darunter gemischt, so dass ein Rückschluss auf den Urheber unmöglich wurde.

Um eine möglichst aussagekräftige Studie zu erhalten, wurde von unserer Seite im Vorfeld eine Anzahl von 100, jedoch mindestens 50 beantworteten Fragebögen angestrebt. Da wir nun über 56 beantwortete Fragebögen verfügten, entschlossen wir uns im Juni 2008, erneut 50 Fragebögen zu versenden. Bis August 2008 erhielten wir weitere 17 Fragebögen zurück (34 %). Um die Aussagekraft noch weiter zu steigern, wurden im September 40 weitere und im Dezember 2008 noch einmal 30 Fragebögen versendet. Bis Februar 2009 erhielten wir bei 282 versendeten Fragebögen 95 beantwortete zurück, was einer Rücklaufquote von etwa 34 % entspricht.

2.8 Statistik

Alle Tabellen, die für die Auswertung und grafische Darstellung verwendet werden, wurden mit Excel 2000 (Microsoft, Redmond, WA, USA) erstellt.

2.8.1 Deskriptive Statistik

Bei den Ergebnissen wurden überwiegend absolute Häufigkeiten und Prozentwerte ermittelt. Zur besseren Veranschaulichung wurden diese statistischen Kennwerte in Form von Excel-Tabellen dargestellt.

2.8.2 Grafische Darstellungen

Zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die untersuchten Parameter in verschiedenen Diagrammen dargestellt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden einige Parameter anhand von Säulendiagrammen veranschaulicht. Hierfür wurden die dargestellten Parameter in unterschiedliche Gruppen eingeteilt und in Bezug auf die Anzahl der Urologen absolute Häufigkeiten dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Zustellung und Rücklauf

Es wurden insgesamt 270 Urologen randomisiert angeschrieben und 12 Urologen wurden in ihrer Praxis persönlich um Teilnahme an der Studie gebeten (n=282).
Insgesamt erhielten wir 95 beantwortete Fragebögen zurück (33,7 %), darin enthalten sind 7 beantwortete von 12 persönlich angesprochenen Urologen (58,3 %) und 88 von 270 versandten Fragebögen (32,6 %). Von den 270 versandten Fragebögen waren 2 nicht zustellbar, 3 weitere Fragebögen wurden unbeantwortet zurückgesandt.

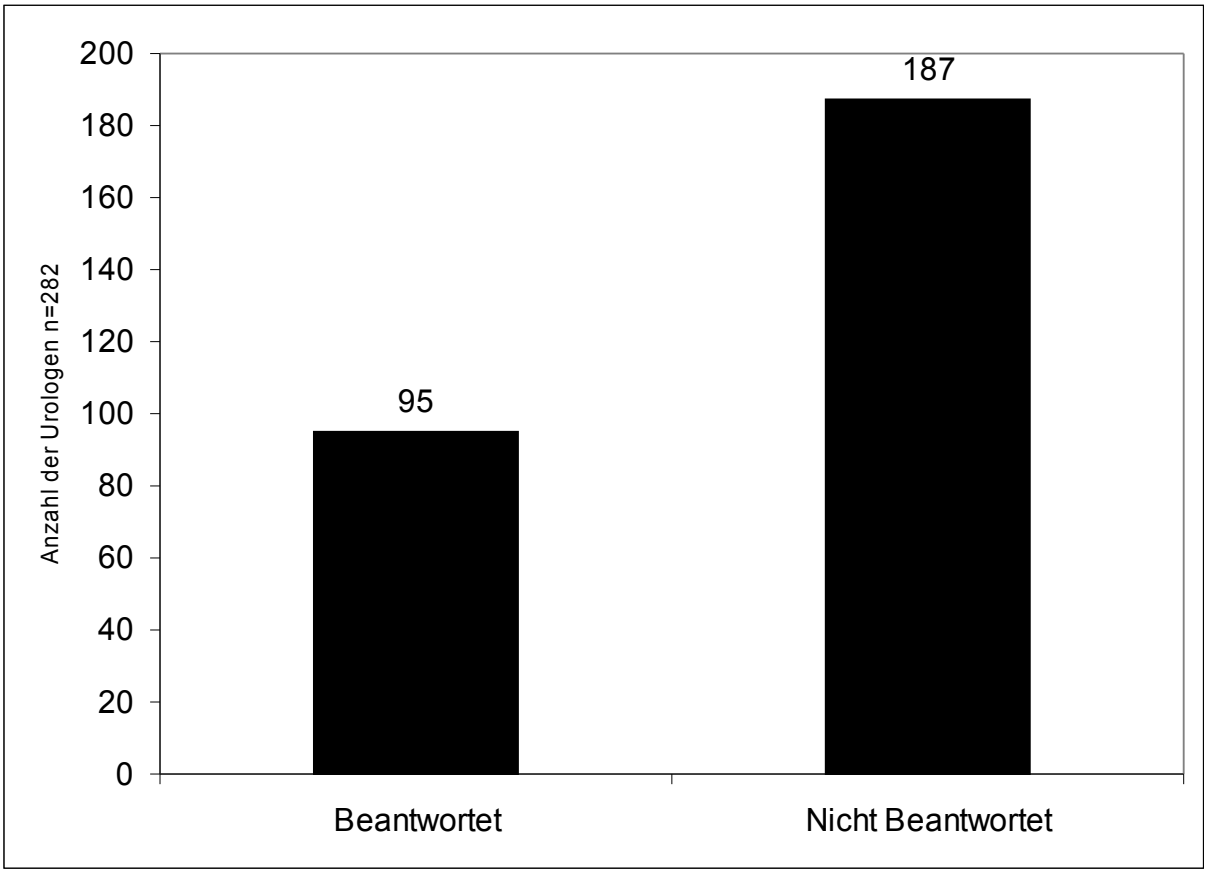


Abb. 1: Rücklauf der Fragebögen in Bezug auf 282 befragte Urologen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Frage 1: Wie lange sind Sie bereits als Urologe niedergelassen oder als Urologe tätig?

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde im nachfolgenden Statistikteil dieser Arbeit zuerst auf die Urologen selbst eingegangen. Dabei wird neben der individuellen Berufserfahrung auch die operative Tätigkeit betrachtet.

Die 95 Urologen weisen eine Berufserfahrungsspanne von 6 Monaten bis 38 Jahren auf mit einer durchschnittlichen Berufserfahrung von 13,1 Jahren. Die größte Population weist eine Berufserfahrung zwischen 5 und 9 Jahren auf (28,7 %), den geringsten Anteil stellen Urologen mit Berufserfahrung unter 5 Jahren (9,6 %). Abbildung 4 zeigt die Berufserfahrung der Urologen. Hierfür wurden die Ärzte zur grafischen Darstellung in sechs Kategorien (<5 Jahre, 5−9 Jahre, 10−14 Jahre, 15−19 Jahre, 20−25 Jahre, >25 Jahre Berufserfahrung) eingeteilt.

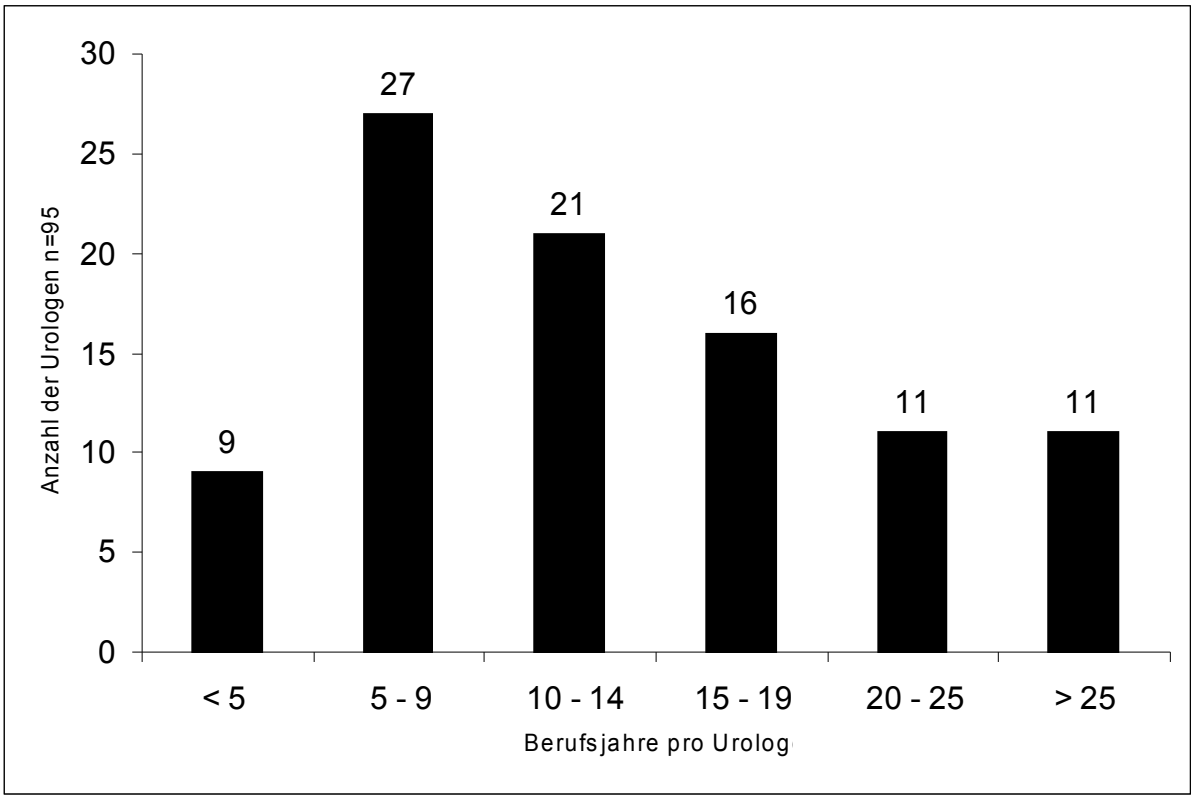


Abb. 2: Berufserfahrung der befragten Urologen in Jahren bezogen auf die Angaben von 95 Urologen.

3.2.2 Frage 2: Wenn Sie operativ tätiger Urologe sind, wie viele radikale Prostatovesikulektomien (RPX) hatten Sie in den letzten 12 Monaten?

Von den insgesamt 95 Urologen geben 23,2 % eine operative Tätigkeit an (n=22), 76,8 % sind nicht operativ tätig bzw. machen keine Angaben (n=73). Bei der Frage nach der Anzahl der RPX in den letzten 12 Monaten gibt es Angaben von 4 bis >200. Der Mittelwert bei den operativ Tätigen liegt bei 61,5 RPX in den vergangenen 12 Monaten. Zur grafischen Darstellung wurden die Angaben in Abbildung 3 neben den nicht operativ tätigen bzw. keine Angaben machenden Urologen in vier Kategorien unterteilt (<10, 10−49, 50−99, 100 − >200 RPX im Jahr).

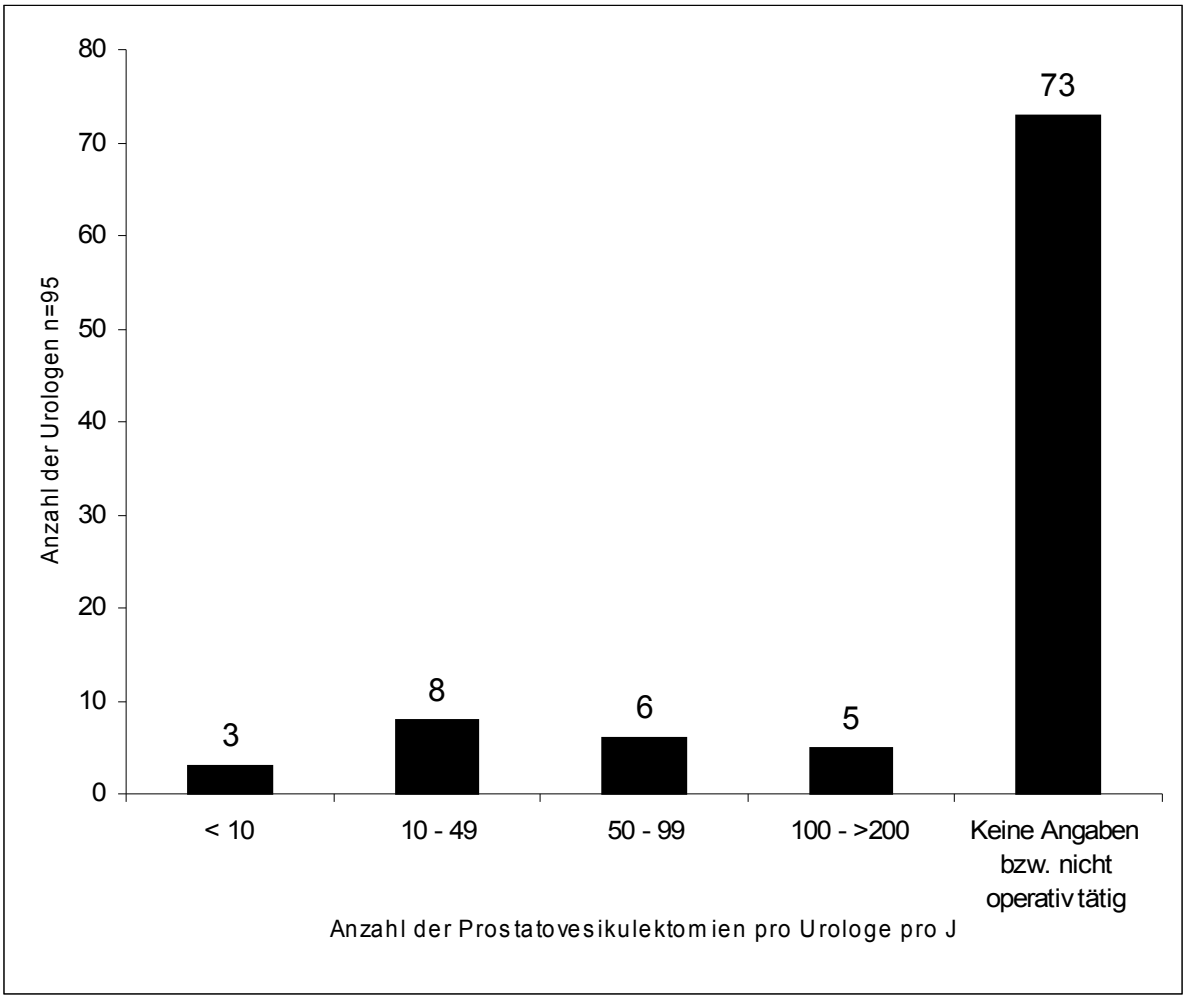


Abb. 3: Von den 95 befragten Urologen in ihrer Einrichtung jährlich durchgeführte Anzahl radikaler Prostatovesikulektomien unterteilt in 5 Kategorien.

3.2.3 Frage 3: Wie viele Prostatastanzbiopsien werden in Ihrer Einrichtung/Praxis pro Jahr durchgeführt?

Bei den jährlich durchgeführten Bx geben die meisten Urologen Werte zwischen 50 und <100 an (33 %). Insgesamt 6 Ärzte machen keine Angaben. Die Darstellung erfolgt in Abbildung 4.

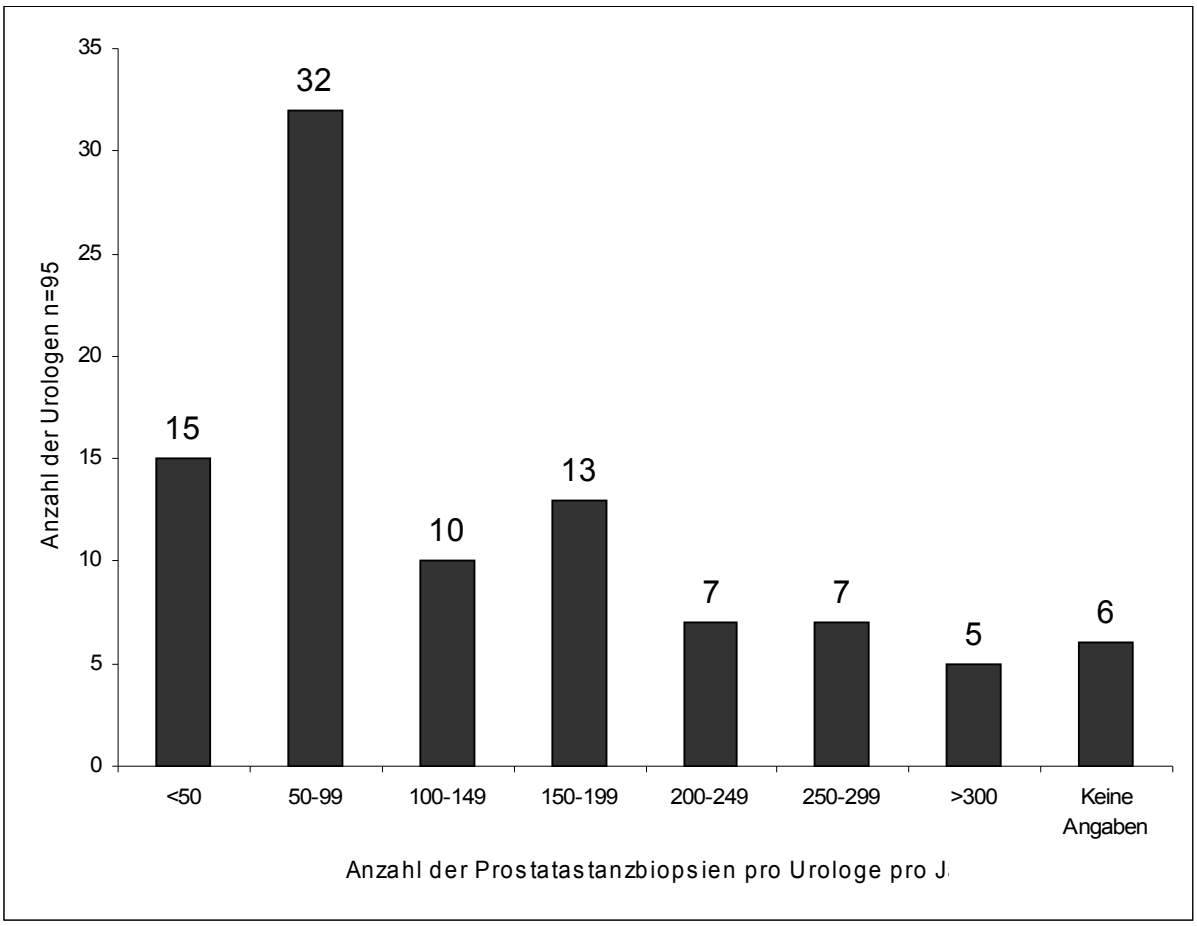


Abb. 4: Darstellung der Anzahl der jährlich durchgeführten Prostatastanzbiopsien bezogen auf 95 Urologen unterteilt in 8 Kategorien.

3.2.4 Frage 4: In wie vielen der Fälle werden Referenzpathologien durch Sie veranlasst?

Die Angaben zur Häufigkeit von Referenzpathologien werden in einer Abbildung in Form eines Kuchendiagramms sowie anhand einer Tabelle dargestellt. 41,1 % der Ärzte geben an, nie Referenzpathologien zu veranlassen (n=39). 43,2 % Urologen machen konkrete Angaben (n=41), wobei die Prozent - und Zahlenwerte jeweils in Bezug zu den Angaben der jährlich durchgeführten Bx in Abbildung 4 stehen. Die Tabelle dient als Ergänzung der Abbildung, indem darin genaue Werte in Prozent und Absolutwert bezogen auf die Häufigkeit von Referenzpathologien angegeben werden. Zum besseren Vergleich wurden alle Zahlenangaben in Prozentwerte umgerechnet. So ergibt sich bei Urologen eine Häufigkeit von 0,5−100 % der Fälle, in denen eine Referenzpathologie angefordert wird. Insgesamt veranlassen 48 Urologen regelmäßig Referenzpathologien (50,5 %) und 6 Urologen überlassen die Entscheidung allein dem Pathologen (6,3 %). Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 5.

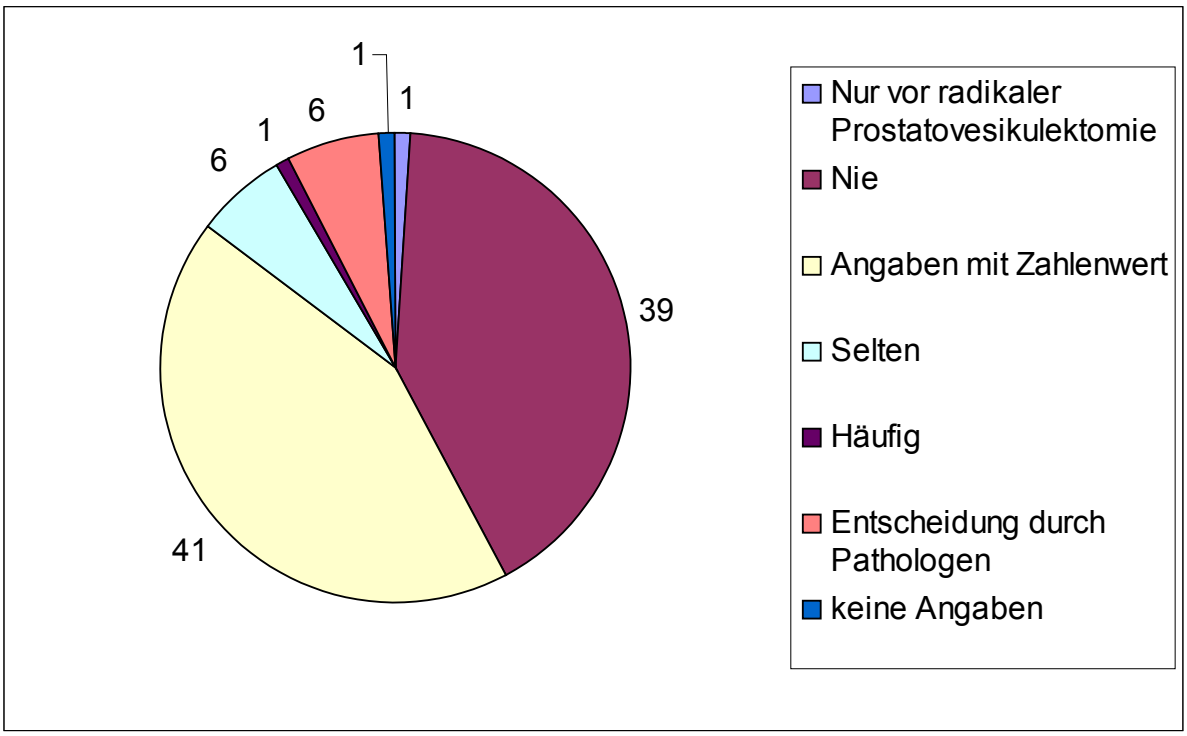


Abb. 5: Darstellung, wie häufig die 95 befragten Urologen Referenzpathologien von Stanzbiopsien veranlassen. Die Zahlenwerte stehen dabei jeweils in Bezug zu den Angaben in Abbildung 6 und werden im Einzelnen in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Von den 95 zur Häufigkeit der Veranlassung von Referenzpathologien von Stanzbiopsien befragten Urologen geben 41 konkrete Zahlenwerte an (vgl. Abb. 7). Die Zahlenwerte stehen dabei in Bezug zu den Angaben aus Abbildung 6, in denen die Urologen ihre jährlich durchgeführten Prostatastanzbiopsien angeben. In Tabelle 4 wird dargestellt, in wie viel Prozent der Fälle die Befragten Referenzpathologien veranlassen**.** Absolutwerte sind also in Prozentwerte umgerechnet. Bei Angaben nur in Prozentwerten wurden diese nicht in Absolutwerte übertragen.

n	Absolutwerte	%
75	1,5	2
90	1	1,11111111
60	1,5	2,5
200		<1
175	2,5	1,42857143
500		<1
90	5	5,55555556
180	1,5	0,83333333
275		0,5-1
150	3	2
60	3,5	5,83333333
35		5
50		1
150	1	0,66666667
55		3
45	1,5	3,33333333
50	1,5	3
50		2
65	1,5	2,30769231
400		1
150	2,5	1,66666667
30	1,5	5
70		15-20
185		<5
100		1
100		10
200		10
50		10
375	20	5,33333333
125	5	4
90	2	2,22222222
250	2	0,8
50	50	100
160	10	6,25
50	1,5	3
150	5	3,33333333
100	2	2
60	2,5	4,16666666
40	4	10
70	0,7	1
100	10	10

3.2.5 Frage 5: Wie viele Stanzzylinder nehmen Sie bei der 1. Biopsie vor (6, 10, 12 oder mehr)?

Bei der Anzahl der Stanzzylinder bei Erstbiopsie gaben die meisten Urologen (57,9 %) einen Wert zwischen 10−12 Zylinder an (n=55). 33,7 % der Ärzte gaben an, zwischen 6 und 8 Stanzzylinder zu entnehmen (n=32), 6,3 % der Urologen nehmen mehr als 12 (n=6), zwei machten keine Angaben. Die grafische Darstellung dazu ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

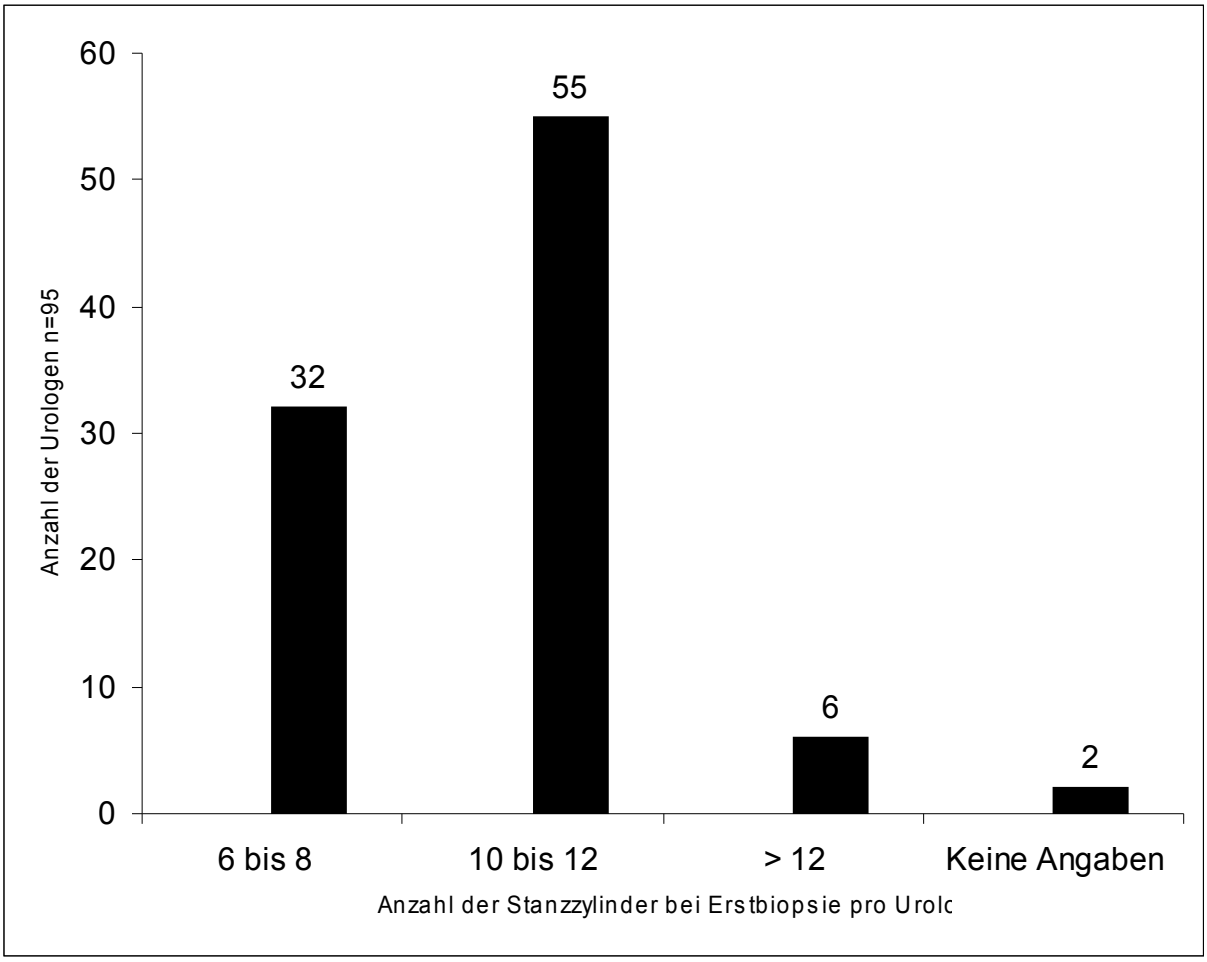


Abb. 6: Anzahl der entnommenen Stanzzylinder bei Erstbiopsie in Einzelwerten bezogen auf die Angaben von 95 Urologen.

3.2.6 Frage 6: Hat eine positive Familienanamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms Einfluss auf die Anzahl der Stanzzylinder?

Von 95 zum Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die Anzahl der Stanzzylinder befragten Urologen gaben 81,1 % (n=77) an, sich davon nicht beeinflussen zu lassen, 16,8 % (n=16) gaben an, die Anzahl der Stanzzylinder von dieser Anamnese abhängig zu machen, zwei machten keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 7).

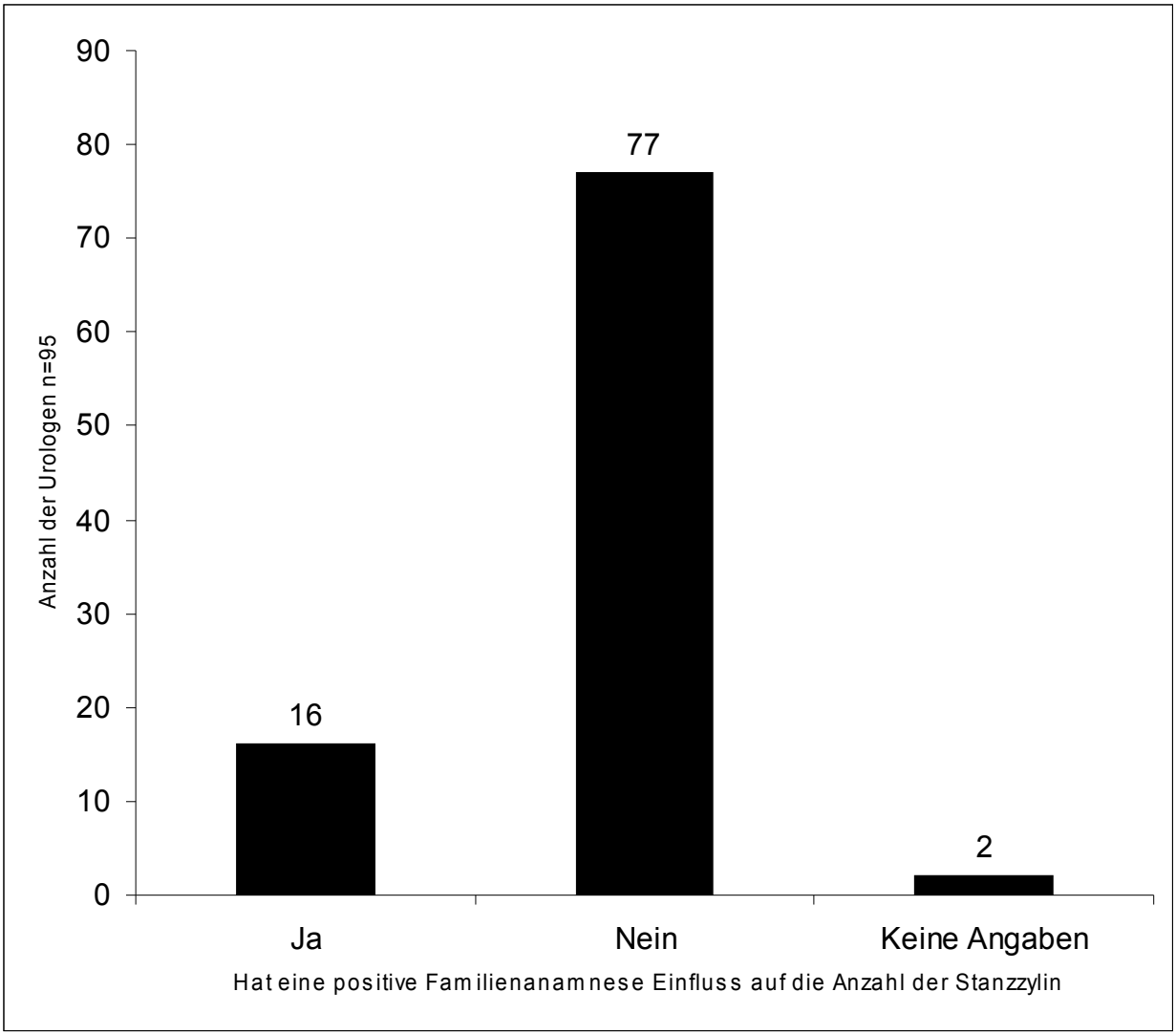


Abb. 7: Darstellung des Einflusses einer positiven Familienanamnese auf die Anzahl der Stanzzylinder bezogen auf die Angaben von 95 Urologen.

3.2.7 Frage 7: Ist die Biopsie der Transitionalzone für Sie zur Diagnostik wichtig?

Zur Notwendigkeit der Biopsie der Transitionalzone zur Diagnostik machten 94 Urologen Angaben. 61,7 % gaben an, eine Biopsie der Transitionalzone sei wichtig (n=58), für 27,7 % der Urologen ist eine Biopsie dieser Zone nicht notwendig (n=26), für 5 Ärzte ist sie es manchmal und für ebenfalls 5 Urologen nur bei Rebiopsie (jeweils 5,3 %). Ein Urologe machte keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 8).

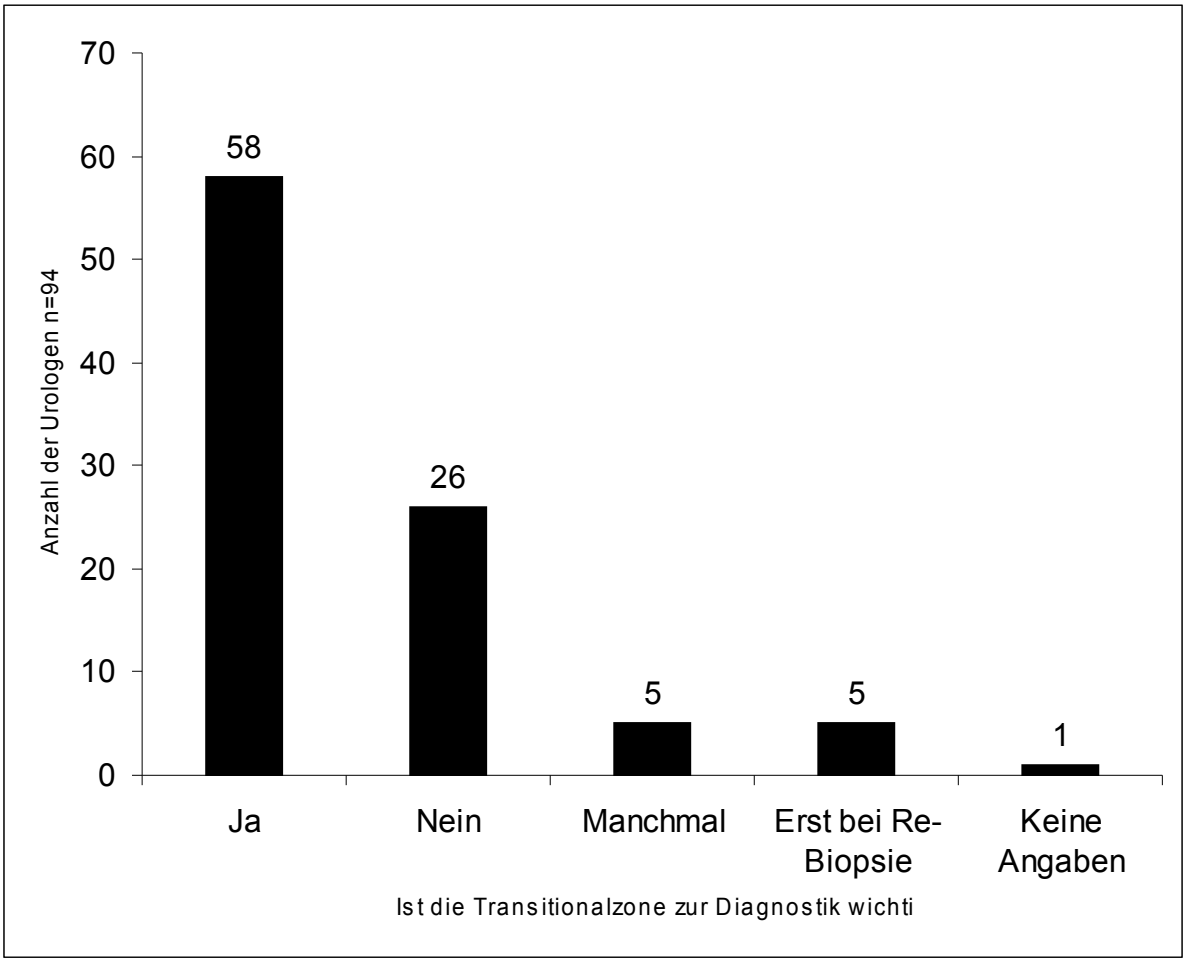


Abb. 8: Darstellung der Notwendigkeit der Biopsie der Transitionalzone zur Diagnostik bezogen auf die Angaben von 94 Urologen.

3.2.8 Frage 8: Hat die Prostatagröße Einfluss auf die Entscheidung, wie viele Stanzzylinder bei der Prostatastanzbiopsie genommen werden?

Die Auswirkungen des Einflusses der Prostatagröße auf die Anzahl der Stanzzylinder wird in Abbildung 11 dargestellt. Von 94 Urologen geben 64,9 % an, sich von der Größe der Prostata bei der Anzahl der Stanzzylinder beeinflussen zu lassen (n=61), 28,7 % lassen sich davon nicht beeinflussen (n=27), 4 lassen sich zumindest bei der Erstbiopsie nicht beeinflussen (4,3 %) und 2 geben ein „Jein“ als Antwort an (2,1 %). Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 9.

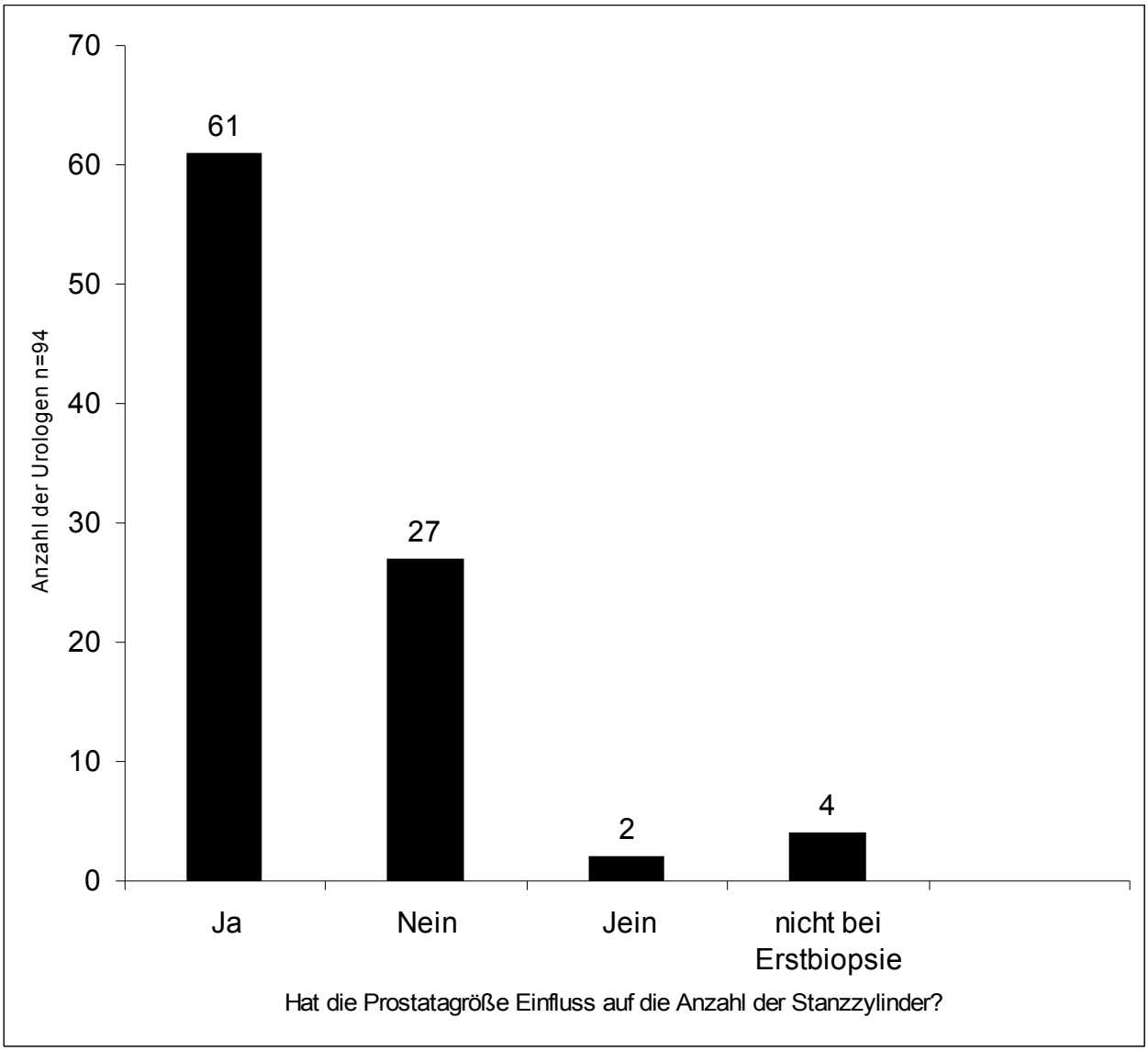


Abb. 9: Einfluss der Prostatagröße auf die Anzahl der Stanzzylinder bezogen auf die Angaben von 94 Urologen.

3.2.9 Frage 9: Sie haben einen 61-jährigen Patienten, der bereits zwei Mal eine unauffällige Prostatastanzbiopsie bei Rising-PSA erhalten hat. Aufgrund des suspekten PSA-Wertes besteht weiterhin der Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Wie oft würden Sie bei dem Patienten eine Prostatabiopsie wiederholen, wenn in den Vorbiopsien kein Karzinom nachzuweisen ist?

In Abbildung 12 wird nachfolgend dargestellt, wie Urologen bei einem Patienten mit Rising-PSA und bereits zwei vorweg abgelaufenen unauffälligen Bx sich aufgrund des weiterhin bestehenden Tumorverdachtes verhalten würden. In den Vorbiopsien wurde kein Karzinom nachgewiesen.
36,2 % der Urologen würden bis zu drei Mal weitere Bx durchführen (n=34),
22,3 % würden eine Sättigungsbiopsie vornehmen (n=21), 14,9 % der Ärzte machen ihr Vorgehen von der weiteren PSA-Entwicklung abhängig (n=14) und 10,6 % der Urologen würden eine diagnostische TUR-P durchführen (n=10). 16 % der Angaben konnten nicht verwertet werden (n=15) (grafische Darstellung in Abbildung 10).

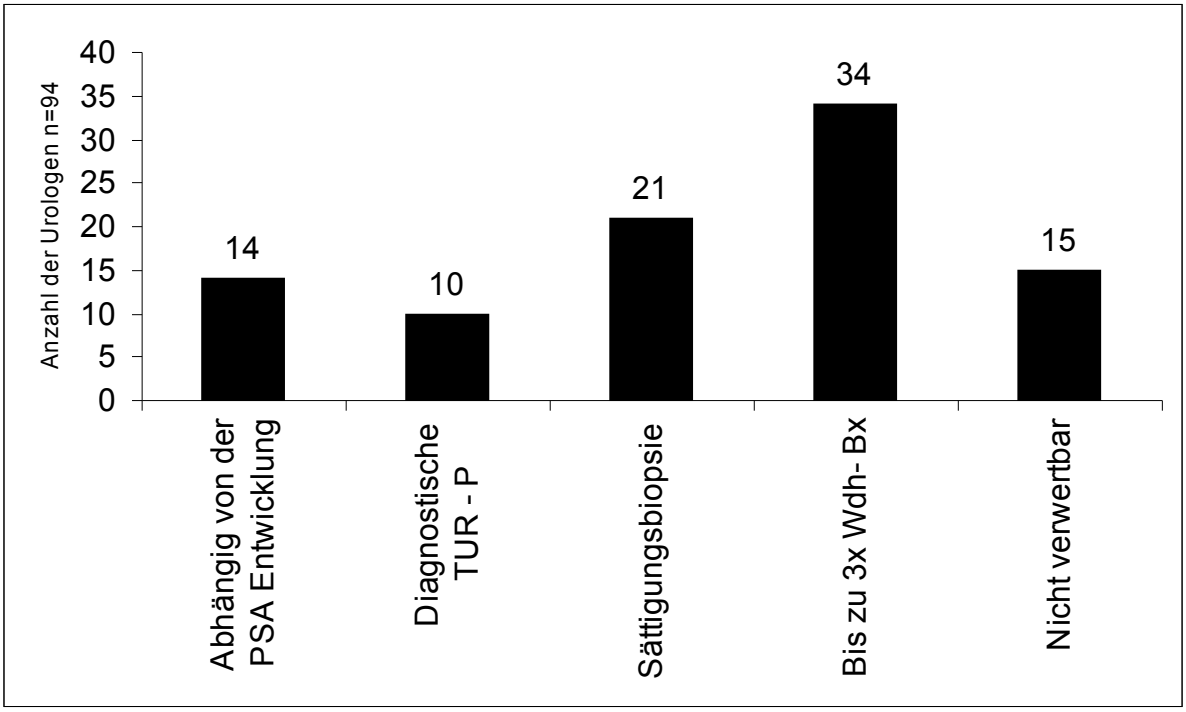


Abb. 10: Darstellung des weiteren Vorgehens bei Rising-PSA (PSA = Prostataspezifisches Antigen) und zwei bereits erfolgten unauffälligen Biopsien bei weiterhin bestehendem Tumorverdacht bezogen auf die Angaben von 94 Urologen. TUR-P = Transurethrale Resektion der Prostata; Bx = Prostatastanzbiopsie.

3.2.10 Frage 10: Welches Volumen haben die Tumore im Allgemeinen bei einem positiven Stanzzylinder?

Die unter 2.5.3 als Frage 10 genannte Frage nach dem im Allgemeinen vorhandenen Volumen der Tumore bei positiven Stanzzylindern konnte aufgrund der genannten Antwortmöglichkeiten nicht verwertet werden. Der Großteil, nämlich 60,6 % der Befragten (n=57), machte überhaupt keine Angaben oder gab an, diese Frage nicht verstanden zu haben. Die restlichen Angaben waren bezüglich der Maßeinheit zu unterschiedlich. So wurden teilweise Angaben in ml, in cm sowie in Prozentwerten angegeben, so dass eine Verarbeitung uns als nicht sinnvoll erschien.

3.2.11 Frage 11: Wie oft empfehlen Sie in Ihrer urologischen Praxis nach multiplen negativen Prostatastanzbiopsien und andauernder PSA-Elevation eine einjährige Finasterideinnahme (sog. Finasteridtest), um ein Prostatakarzinom auszuschließen?

Mit Bezug auf die in Abbildung 10 genannte Fragestellung wird in Abbildung 11 dargestellt, wie häufig bei entsprechender Situation eine einjährige Finasterideinnahme zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms bei andauerndem PSA-Anstieg und bereits mehrfachen negativen Bx empfohlen wird. Die grafische Darstellung ist mit einem Säulendiagramm in vier Spalten unterteilt. Dabei geben 47,9 % der Urologen an, den Test nie zu empfehlen (n=45), 35,1 % empfehlen den Finasteridtest selten (n=33), 14,9 % raten oft zu dem Test (n=14) und 3 Urologen machen überhaupt keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 11).

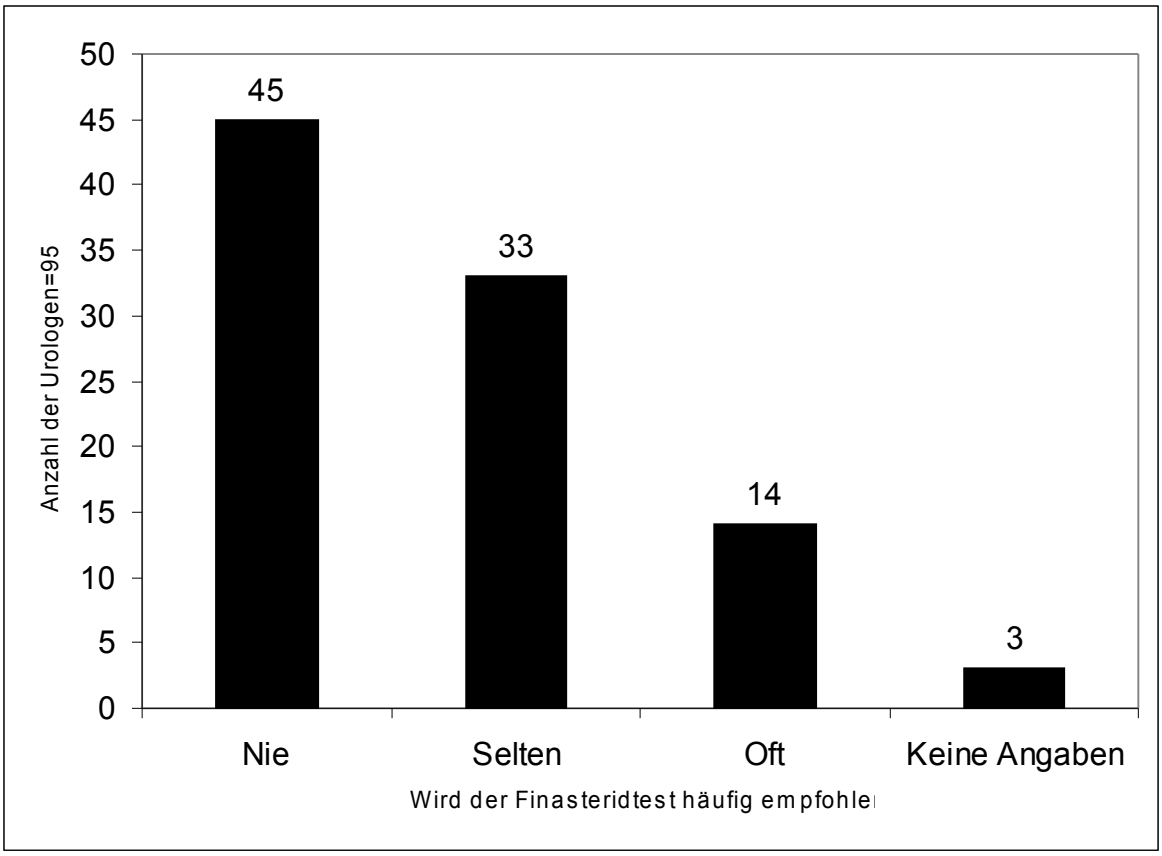


Abb. 11: Darstellung der Empfehlung des Finasteridtests nach multiplen negativen Prostatastanzbiopsien und andauernder PSA-Elevation in Bezug auf die Angaben von 95 Urologen. PSA = Prostataspezifisches Antigen.

3.2.12 Frage 12: Wie oft und wann veranlassen Sie nach negativen Prostatastanzbiopsien in Ihrer Praxis sog. „Targetbiopsien“ (Cholin-PET/CT, MRT)?

Wann und wie oft Urologen nach negativen Stanzbiopsien Targetbiopsien veranlassen, ist anhand eines Säulendiagramms in Abbildung 14 dargestellt. Die Angaben sind dabei in vier Kategorien unterteilt. 50 % der Urologen gaben an, nie Targetbiopsien zu veranlassen (n=47), 43,6 % führen diese selten durch (n=41), 4,3 % der Urologen oft (n=4) und 2 machten keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 12).

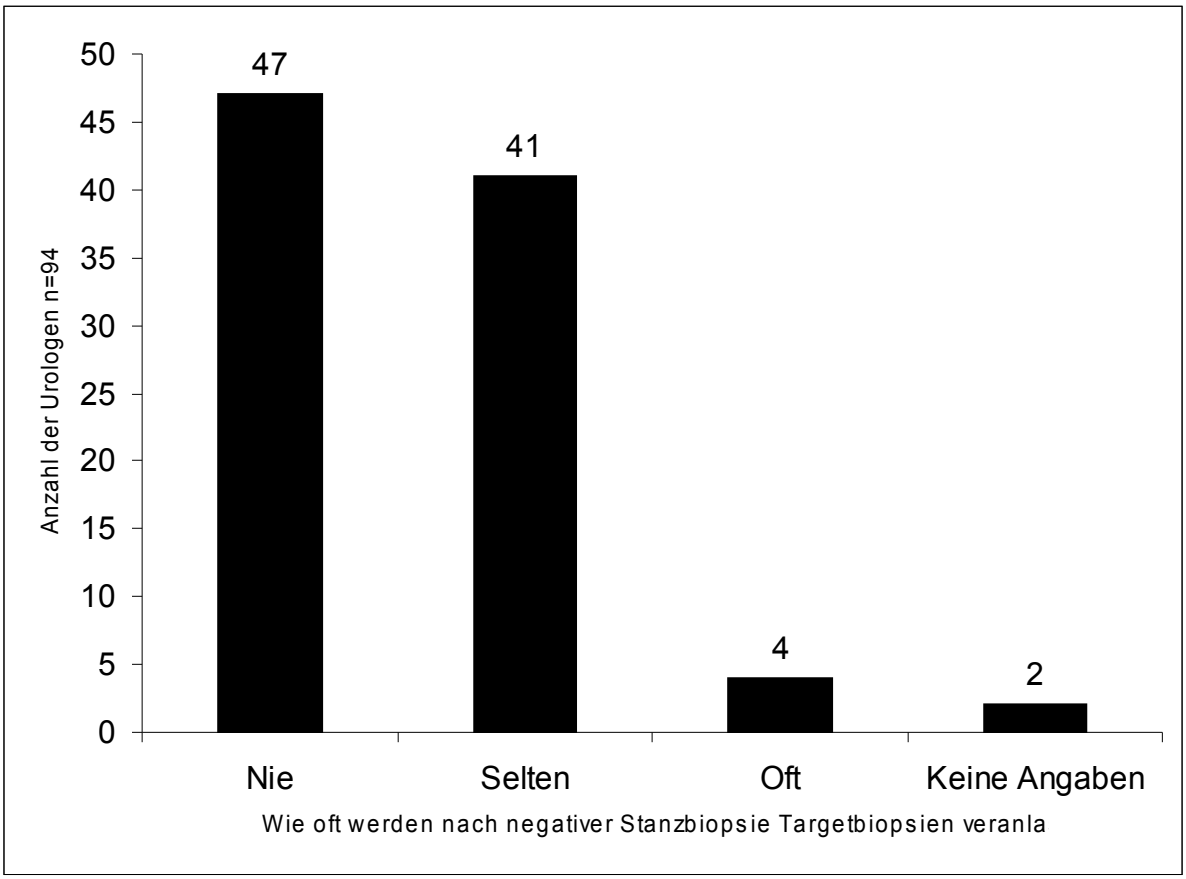


Abb. 12: Darstellung der Häufigkeit der Durchführung von Targetbiopsien nach negativen Prostatastanzbiopsien in Bezug auf die Angaben von 94 Urologen.

3.3 Auswertung der Fallbeispiele

Bei der statistischen Auswertung der Fallbeispiele ist zu berücksichtigen, dass teils Mehrfachnennungen möglich waren. Die Anzahl der Nennungen übersteigt aus diesem Grund teilweise die Anzahl der Urologen. Die Fallbeispiele sind jeweils in ihrer vollständigen Fragestellung im Anhang nachzulesen.

Fall 1

3.3.1 Frage 13: Genügen Ihnen diese Angaben zur Erstellung eines Behandlungsplans?

Bei einem hypothetischen Fall wurden die oben genannten Angaben zu Patient und histopathologischem Befund gemacht. Gefragt wurden die Urologen danach, ob die gemachten Angaben für die Erstellung eines Behandlungsplanes ausreichend sind. 57,9 % der Urologen halten die gegebenen Informationen für ausreichend (n=55), 37,9 % (n=36) sehen die Angaben als nicht ausreichend an, ein Arzt antwortet mit „Jein“, 3 machen keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 13).

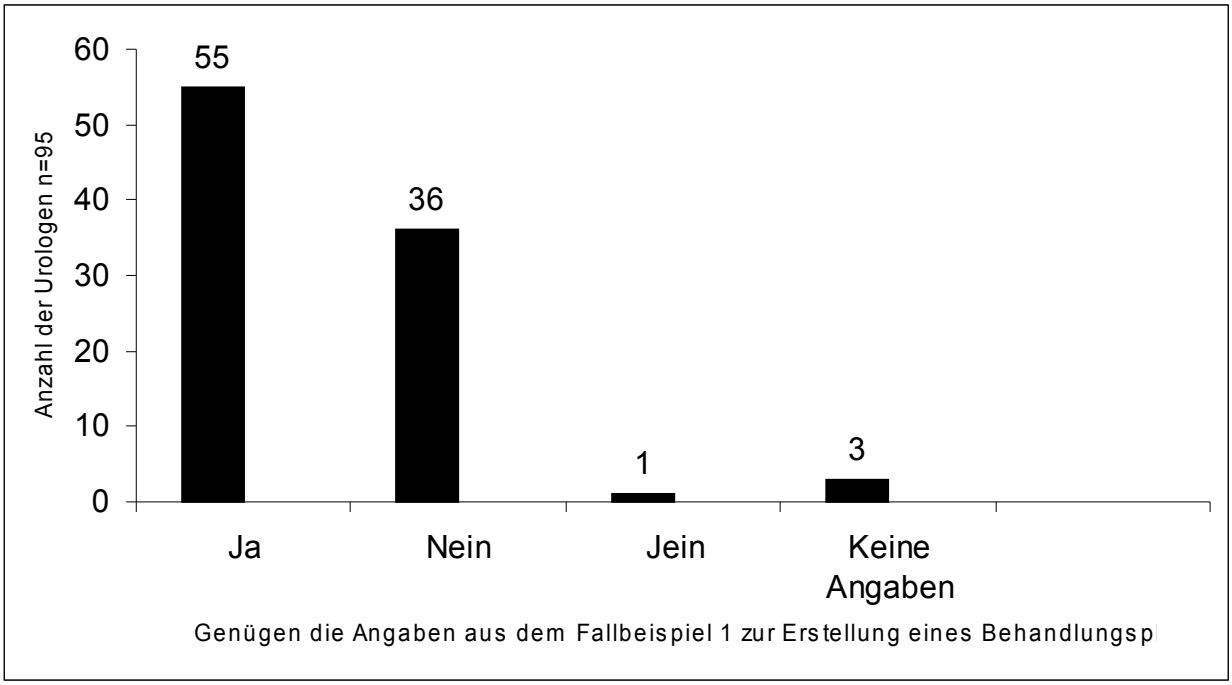


Abb. 13: Darstellung der Zustimmung des Ausreichens der Angaben aus dem Fallbeispiel 1 zur Erstellung eines Behandlungsplans in Bezug auf die Angaben von 95 Urologen.

3.3.2 Frage 14: Sollten Sie Frage 13 mit „Nein“ beantwortet haben, welche zusätzlichen Angaben würden Sie benötigen?

Sollten die Angaben nicht ausreichend sein, baten wir die Befragten um Ergänzung der für sie notwendigen Parameter. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass auch Ergänzungen von Urologen gemacht wurden, die die gemachten Angaben eigentlich als ausreichend betrachtet haben. Zudem wurden teilweise Mehrfachangaben gemacht. Die von Urologen zusätzlich gewünschten Angaben sind nach der Häufigkeit ihrer Nennung absteigend sortiert in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Darstellung der in Bezug auf Fallbeispiel 1 gewünschten Ergänzungen zur Erstellung eines Behandlungsplans in Einzelwerten absteigend sortiert:

Knochenszintigramm	22
Gleason 3+4 oder 4+3	10
Begleiterkrankungen	6
Rö-Thorax	5
Computertomografie Kl. Becken	5
Prostatagröße	3
Mehr Stanzzylinder	3
Perineurale Invasionen	3
Computertomografie	3
Pat.-Wünsche	3
% Befall der Zylinder	3
Prostataspezifischer Antigen-Verlauf	2
Anzahl positiver Stanzzylinder	2
Transrektalsonografischer Befund	2
Sexualanamnese	2
Computertomografie Abdomen	2
Sonstige Tumorinvasionen	2
Gleason-Score	1
Familienanamnese	1
Cholin-Positronen-Emissions-Tomografie	1
Tastbefund	1
Miktionsanamnese	1
Immunhistochem. Untersuchung	1
Weitere Angaben zur Kapselperforation	1
Magnet-Resonanz-Tomografie	1
Von Pathologen: Volumen/Biopsiestanze	1
Rebiopsie	1
Prostataspezifisches Antigen Velocity vor Biopsie	1
Größe der Prostata	1
Computertomografie bzw. Magnet-Resonanz-Tomografie	1
Transrektaler Ultraschall	1
Magnet-Resonanz-Tomografie Becken	1
Allgemeinzustand des Pat.	1
Cysto	1

Fall 2

3.3.3 Frage 15: Welchen Gleason-Score würden Sie zur Erstellung eines Behandlungsplanes verwenden?

Zu Fallbeispiel 2 wollten wir wissen, welchen GS die Urologen zur Erstellung eines Behandlungsplanes verwenden würden. Die Auswertung ist nachfolgend in Abbildung 16 dargestellt. Dabei entschieden sich 88,4 % der Urologen (n=84) für den GS 4+4= 8, 5 %. Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 14.

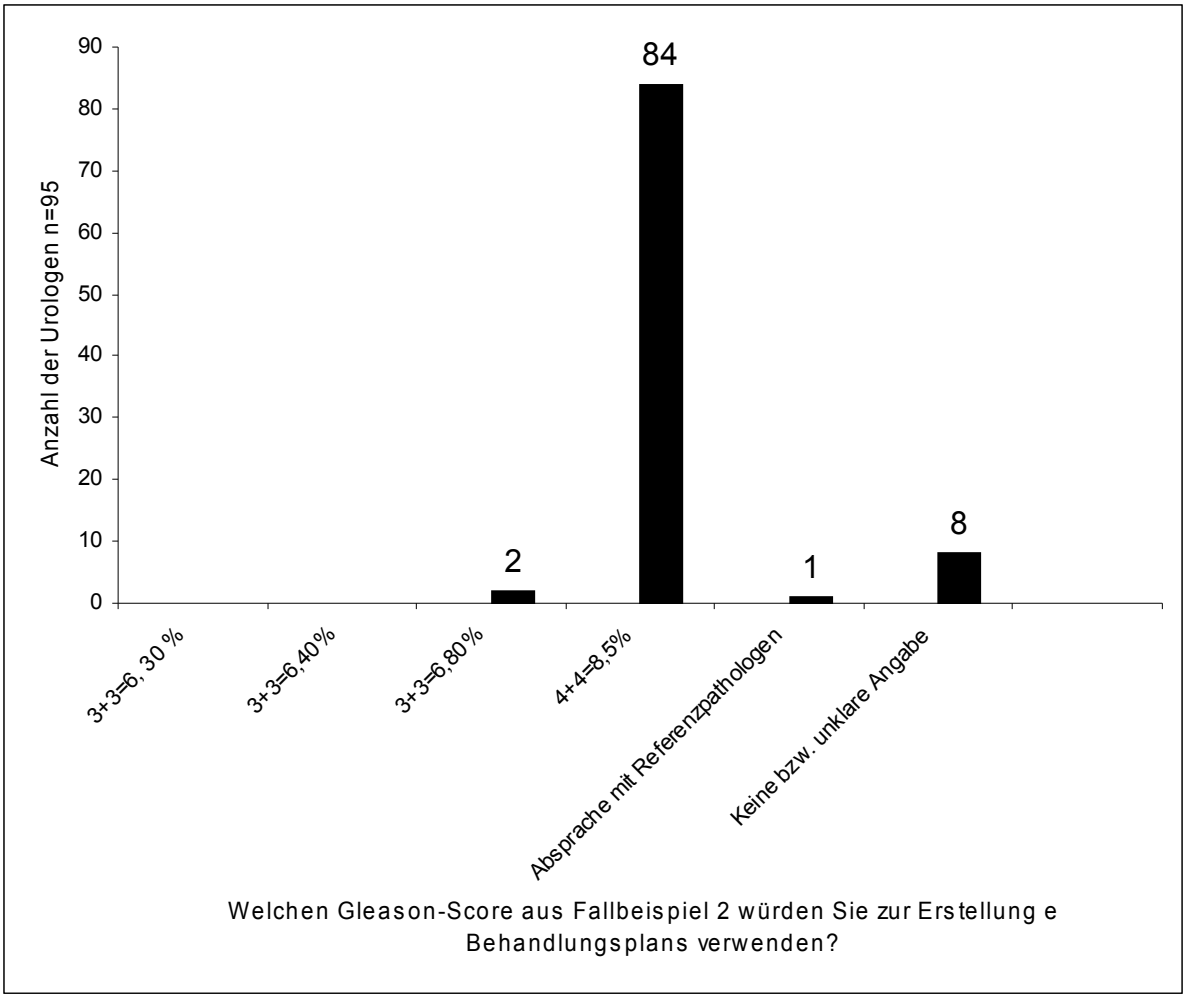


Abb. 14: Darstellung des bevorzugten Gleason-Score aus Fallbeispiel 2 in Bezug auf die Angaben von 95 Urologen.

3.3.4 Frage 16: Der histopathologische Befundbericht ist unabhängig von der An- oder Abwesenheit einer perineuralen Invasion; wäre dies für Ihre Behandlungsentscheidung ein notwendiger Parameter?

In Bezug auf diesen Fall fügten wir die Frage nach der Notwendigkeit der Kenntnis der Anwesenheit einer perineuralen Invasion und der damit eventuell bedingten Beeinflussung des Behandlungsplanes an. Für 52,6 % der Urologen hätte eine perineurale Invasion keinen Einfluss auf die Behandlungsentscheidung (n=50), 35,8 % der Urologen würden sich bei ihrer Behandlungsplanung beeinflussen lassen (n=34), 6,3 % der Urologen halten die Kenntnis für hilfreich, jedoch nicht notwendig (n=6), für einen ist die Kenntnis altersabhängig, 4 machen keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 15).

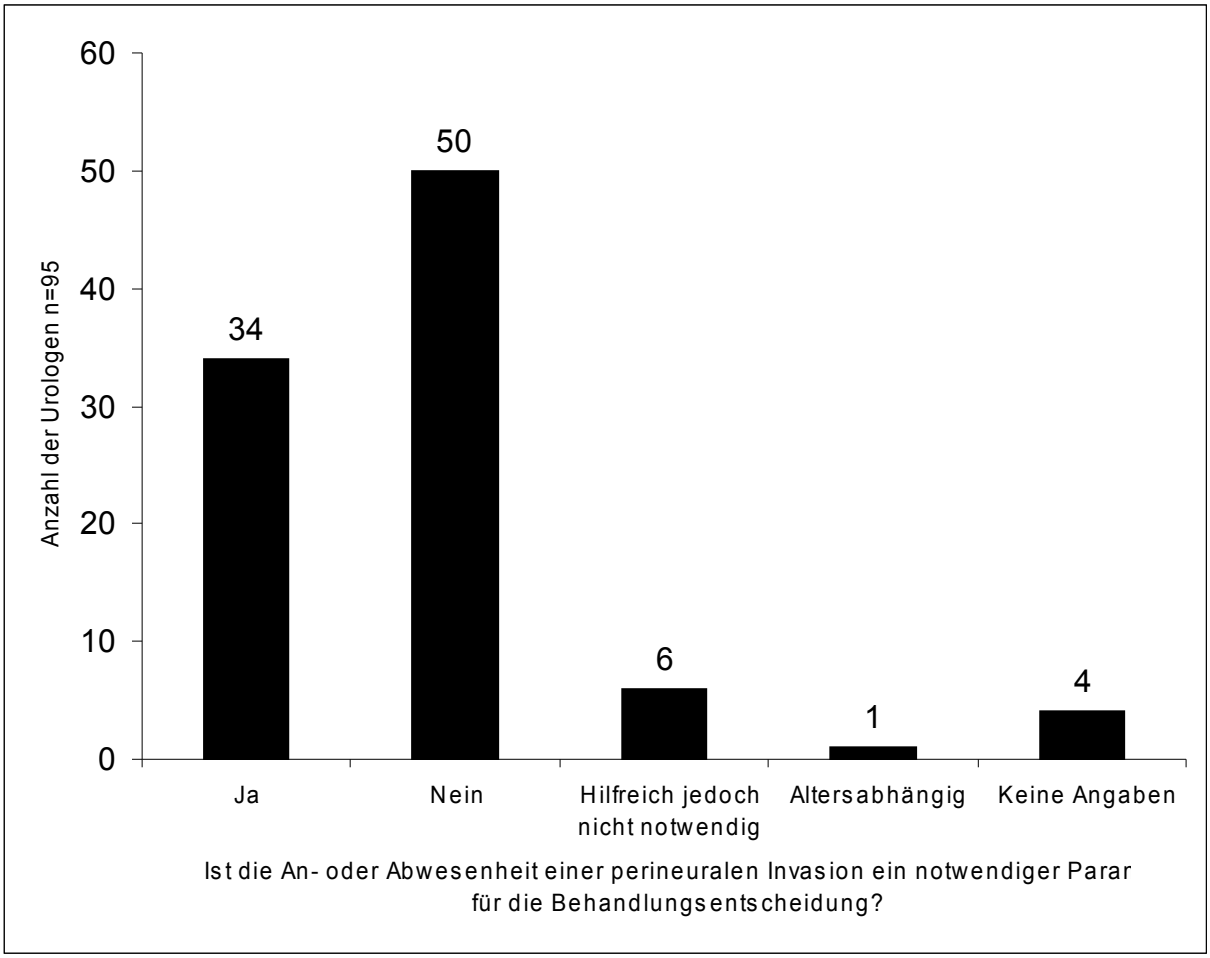


Abb. 15: Darstellung der Notwendigkeit der Kenntnis einer perineuralen Invasion für eine fallbezogene Behandlungsentscheidung in Bezug auf die Angaben von 95 Urologen.

3.3.5 Frage 17: Wenn Sie Frage 16 mit „Ja“ beantwortet haben, inwiefern verändert das Vorhandensein einer perineuralen Invasion Ihren Behandlungsplan?

Zum selben Fall wollten wir von jenen Urologen, die in der oben dargestellten Grafik mit „Ja“ geantwortet haben, wissen, inwieweit sich die Anwesenheit einer perineuralen Invasion auf den weiteren Behandlungsplan auswirkt.
Da insgesamt jedoch nur 19 Angaben dazu gemacht wurden, hielten wir diese nicht für aussagekräftig und haben uns dazu entschlossen, diese in den Ergebnissen nicht zu berücksichtigen.

Fall 3

3.3.6 Frage 18: Wie gehen Sie mit Patienten mit der Diagnose ASAP (atypische azinöse Proliferationen) um?

Bei Fall 3 der im Anhang dargestellten Fallbeispiele wollten wir wissen, wie Urologen mit Patienten mit der Diagnose einer atypischen azinösen Proliferation (ASAP) umgehen. Insgesamt sind die Angaben von 89 Urologen mit in die Statistik eingeflossen. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass Mehrfachnennungen möglich waren und deshalb die Summe der Einzelwerte 89 übersteigt. Am häufigsten (n=60) wurde die Verlaufskontrolle des PSA-Wertes genannt, insgesamt 49 Mal wurde eine Rebiopsie in Betracht gezogen, 10 Urologen würden eine Referenzpathologie eventuell erheben (grafische Darstellung in Abbildung 16).

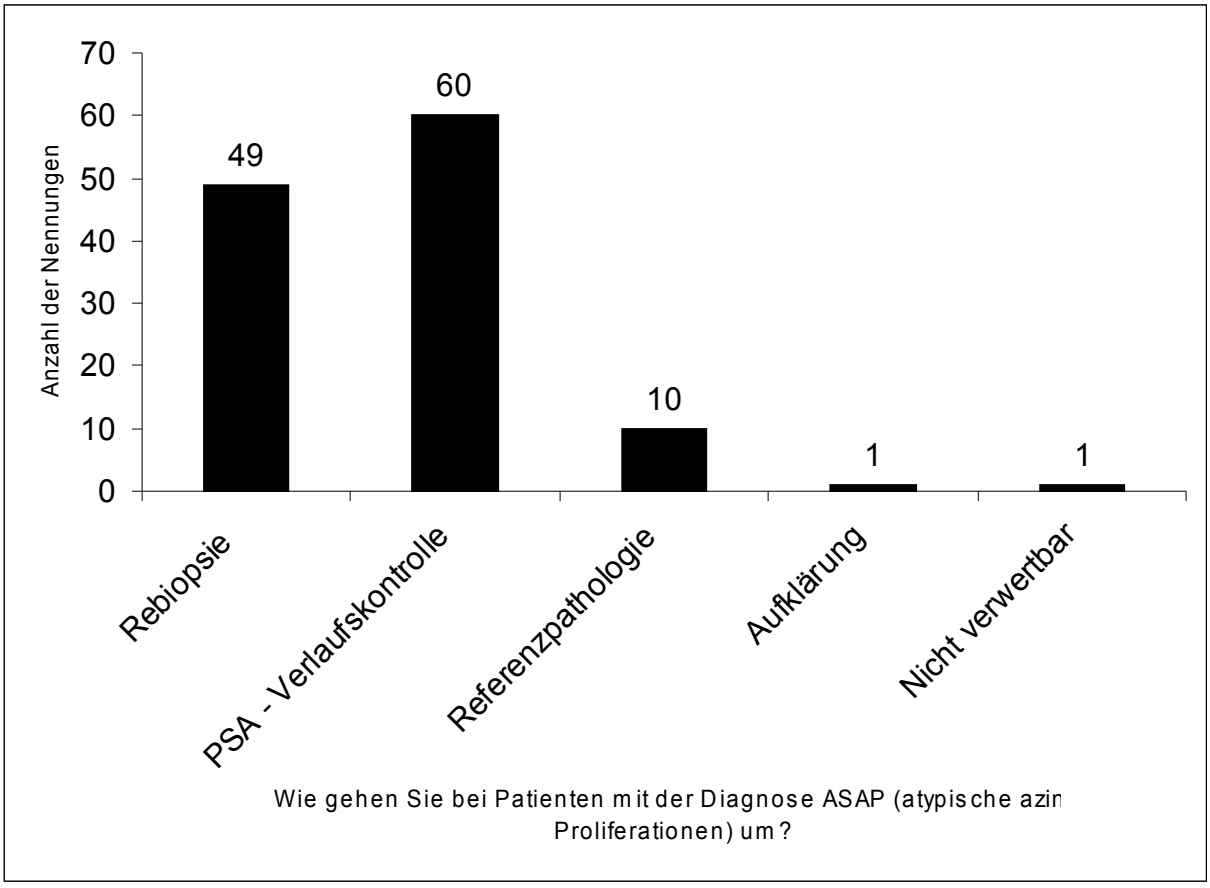


Abb. 16: Anzahl der Nennungen zum weiteren Vorgehen bei atypischen azinösen Proliferationen in Einzelwerten in Bezug auf die Angaben von 89 Urologen, Mehrfachnennungen waren möglich. PSA = Prostataspezifisches Antigen.

3.3.7 Frage 19: Unterscheidet sich Ihr Vorgehen von der Diagnose einer hochgradigen, intraepithelialen PIN?

Auf denselben Fall bezogen wollten wir wissen, ob sich das Vorgehen bei einer ASAP von der Diagnose einer HGPIN unterscheidet. Dabei wurden Angaben von 89 Urologen in die Statistik mit einbezogen. 62,9 % der Urologen (n=56) würden ihr Vorgehen bei einer HGPIN im Vergleich zu einer ASAP nicht verändern. 34,8 % der Urologen (n=31) würden bei einer HGPIN ein aggressiveres Vorgehen anwenden, ein Urologe sieht ASAP als prognostisch ungünstiger an, einer macht keine Angaben (grafische Darstellung in Abbildung 17).

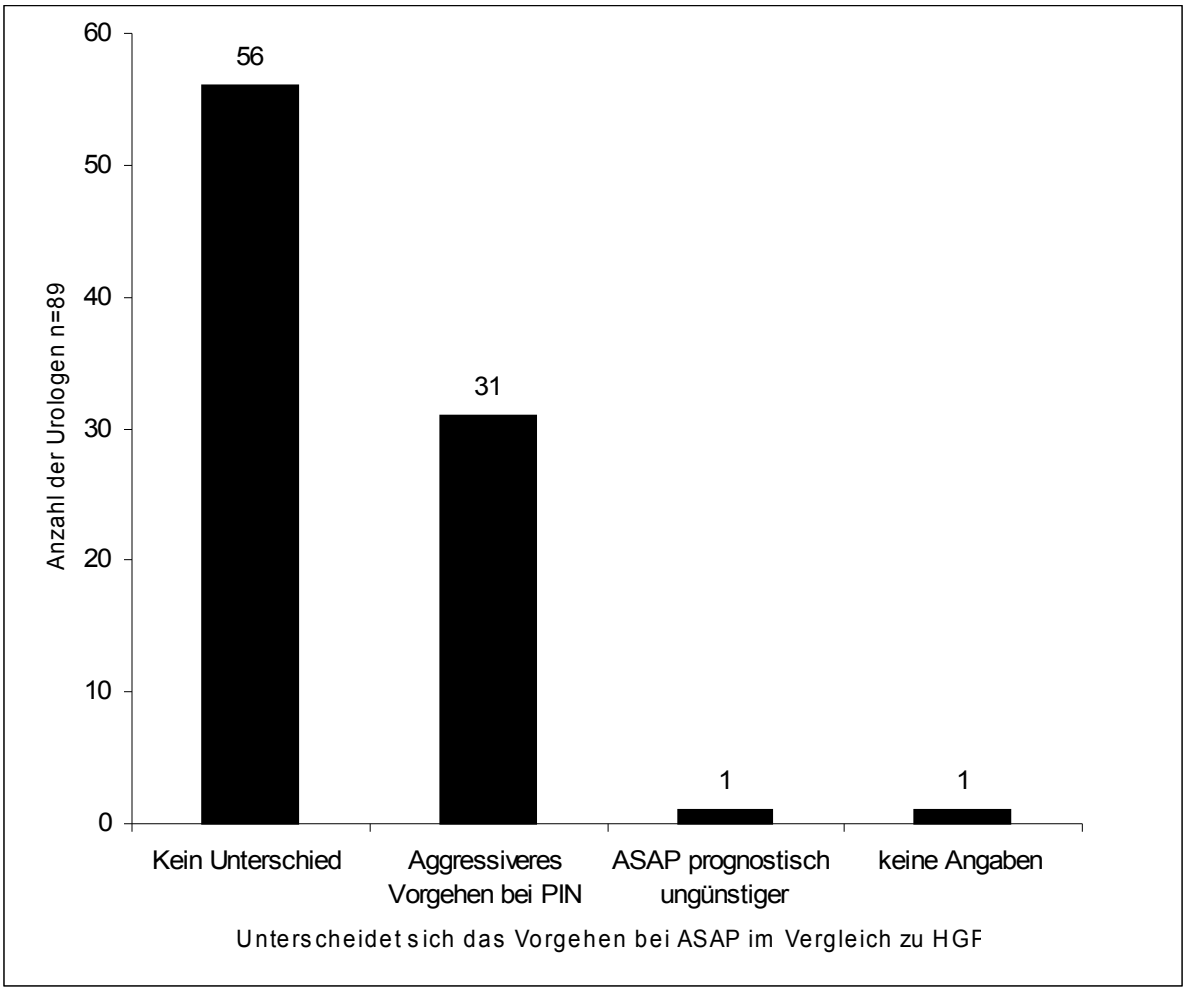


Abb. 17: Darstellung des unterschiedlichen Vorgehens bei einer ASAP (atypische azinöse Proliferation) im Vergleich zu einer HGPIN (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) in Bezug auf die Angaben von 89 Urologen.

Fall 4

3.3.8 Frage 20: Nachdem Sie diesen Befund erhalten haben, würden Sie zusätzlich einen Gleason-Score zur Behandlung benötigen?

Zu Fall 4 wollten wir wissen, ob der GS zusätzlich zu den Angaben benötigt wird, um einen Behandlungsplan zu erstellen. Von 93 Urologen antworteten 47 mit „Nein“ (50,5 %), 44 würden den GS benötigen (47,3 %), 2 Angaben waren nicht verwertbar (grafische Darstellung in Abbildung 18).

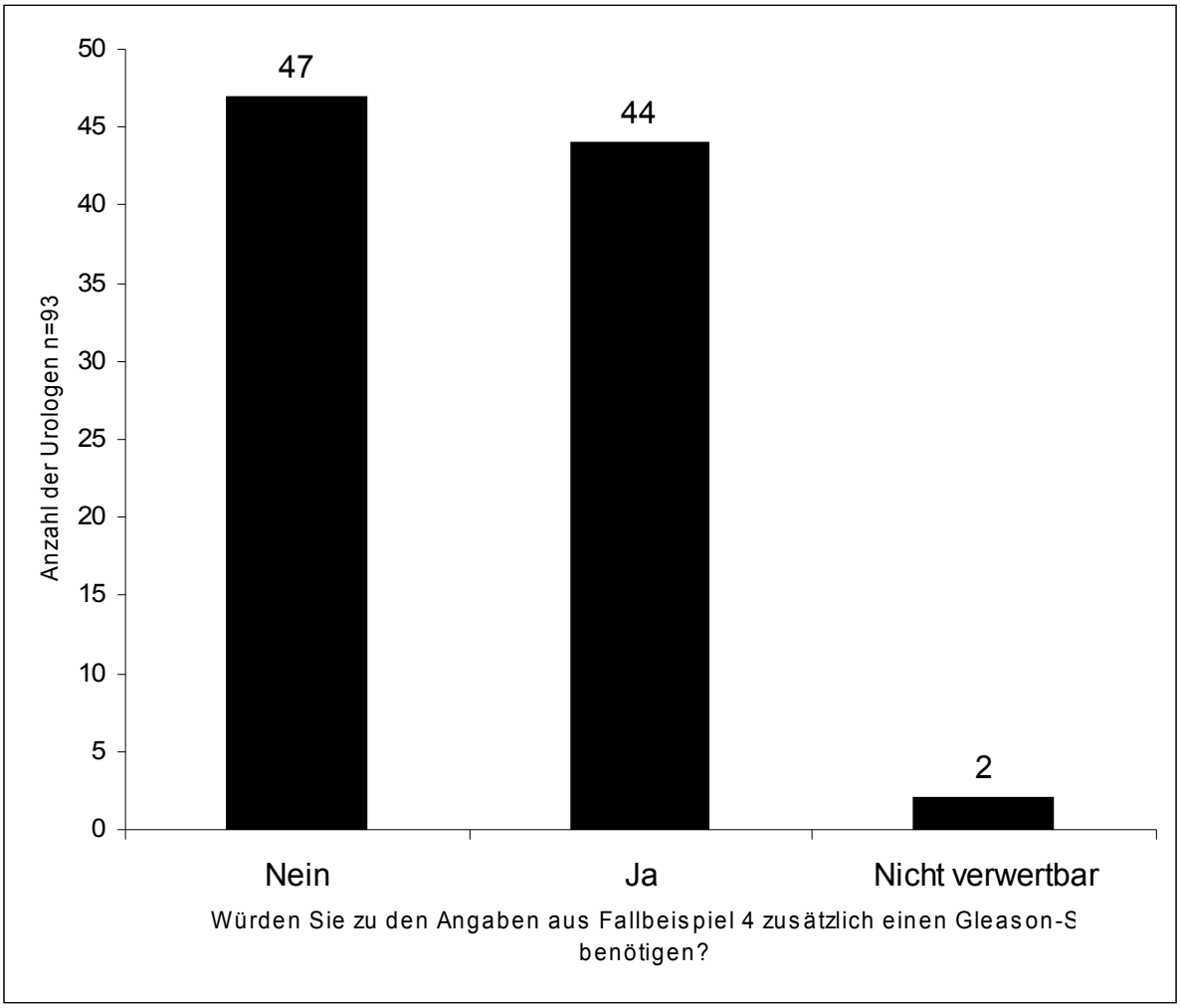


Abb. 18: Darstellung der Notwendigkeit einer zu den Angaben aus Fallbeispiel ergänzenden Kenntnis des Gleason-Scores für die Behandlungsentscheidung in Einzelwerten in Bezug auf die Angaben von 93 Urologen.

3.3.9 Frage 21: Gibt es weitere zusätzliche Parameter in dem Krankenbericht, die Ihrer Meinung nach in einer positiven Biopsie enthalten sein müssten (Kapselperforation, perineurale Invasion, periprostatische Infiltration)?

Ergänzend zu oben genannter Frage wollten wir wissen, welche zusätzlichen Parameter die Urologen benötigen würden. Hierzu machten 82 Urologen teilweise Mehrfachangaben. Die Angaben sind ihrer Häufigkeit der Nennung nach absteigend in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung der von den befragten Urologen zusätzlich zu den Angaben aus Fallbeispiel 4 als wichtig erachteten Parameter, die ein Krankenbericht nach positiver Biopsie enthalten sollte. Mehrfachnennungen waren dabei möglich. Angaben von 82 Urologen.

Periprostatische Infiltrationen	23
Kapselperforation	23
Perineurale Invasionen	22
Nein, keine weiteren Angaben nötig	17
Ja, weitere Angaben nötig	12
Gleason-Score	5
Genannte Parameter nicht notwendig aber hilfreich	3
Anzahl der pos. Biopsien	2
PSA-Verlauf	2
Lokalisation	2
Wenn möglich ja	2
% Infiltration in den einzelnen Stanzzylindern	1
Frühere PSA-Werte	1
Je Mehr Infos desto besser	1
Grading	1
Angaben zur PIN	1
Referenzpathologie	1
Immunbiochemie	1
Ausdenung in % Tertiärer Ge-Grad	1
Anzahl der Stanzzylinder	1
Familienanamnese	1
Volumen	1
Molekularbiologische Untersuchung	1
Androgene Rezeptoren	1
Alles was der Pathologe sieht was auf Prognose Einfluß hat ist zu berichten	1

Genannte Parameter sind heute seltene Befunde in der Stanze, alle Angaben sollten wenn vorkommend bemerkt werden und prospekt validiert werden	1
Wird in diesem Fall nicht möglich sein, wenn nicht einmal ein Grading möglich ist	1
Wissenschaftlich teils bedeutsam, in der Einzelfallentscheidung: nein	1
% je Seite	1
Bei Biopsie: Nein	1
Präparat	1
Diese Aussagen sind bei den wenigen Karzinomen nicht möglich	1
Genannte Parameter sind wünschenswerte Ergänzungen zur Therapieplannung	1
Nur wenn diese sicher zu erheben sind und hier verwertbar	1
Wünschenswert wenn vorhanden	1
Anzahl und Lokalisation der Zylinder, vollständiges work-up (Gleason, %- Befall, perineurales Wachstum) was davon verwendet wird entscheide ich selbst	1
Anzahl der Biopsien getrennt nach Seite	1
Anzahl der PE`s	1
% Befall der Zylinder	1

3.4 Erläuterung zur Auswertung der Ergebnisse

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass teilweise die Anzahl (n) der Urologen schwankt, anhand derer die Grafiken erstellt wurden. Dies hängt damit zusammen, dass manche Urologen nur einen Teil des Fragebogens beantwortet haben. So beantworteten einige der Befragten die letzten Fragen des Fragebogens überhaupt nicht, einer hingegen übersprangen einzelne Fragen und wurde daher bei diesen Fragen nicht zu n hinzugerechnet. Als Grund für das Nicht-beantworten von Teilen des Fragebogens könnte z.B. Zeitmangel vermutet werden.

Als Konsequenz daraus sollte man darüber nachdenken, künftige Fragebögen eventuell kürzer zu verfassen.

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik

Ziel dieser Studie im Vorfeld war es, das Biopsieverhalten der befragten Gruppe zu evaluieren sowie zu evaluieren, welche histopathologischen Parameter von Urologen der DGU verwendet werden und welchen Einfluss diese auf die Therapie des Patienten und die weitere Behandlung haben.

Die Befragten dieser Studie setzen sich ausschließlich aus niedergelassenen Urologen zusammen, was daher nur einen Rückschluss auf diese Zielgruppe zulässt. Rückschlüsse auf therapeutische Konsequenzen an Universitätskliniken oder akademischen Lehrkrankenhäusern können hingegen nicht gezogen werden.

Die an der Umfrage teilnehmenden niedergelassenen Urologen weisen eine unterschiedliche Berufserfahrung zwischen 6 Monaten und 38 Jahren auf, wodurch sich ein Kollektiv aus Urologen mit langjähriger Erfahrung und solchen mit erst gerade vollzogenem Einstieg in die berufliche Tätigkeit ergibt.

Leider war es dennoch nicht möglich, aufgrund dieses Kollektivs einen Unterschied bezüglich des Vorgehens zwischen erfahrenen Urologen und Urologen mit geringer Berufserfahrung herauszuarbeiten. So geben auf die Frage nach der Berufserfahrung bzw. danach, seit wann sie niedergelassen sind, einige der Befragten an, seit wann sie niedergelassen und seit wann sie berufstätig sind, andere hingegen geben nur das Datum ihrer Niederlassung an. Somit kann aufgrund der Angaben kein Rückschluss darauf gezogen werden über wie viel Berufserfahrung der befragte Urologe tatsächlich verfügt. So wäre es möglich, dass der Befragte sich zwar erst vor einem Jahr niedergelassen hat und dieses auch angibt, jedoch nicht angibt, dass er bereits seit über zehn Jahren als Urologe berufstätig ist. Dies sollte im Rahmen einer Folgestudie durch bessere Frageformulierung optimiert werden, um daraus Schlussfolgerungen ableiten zu können.

Hingegen lassen sich Unterschiede bezüglich der operativen Tätigkeit und der Durchführung von RPX herausarbeiten. So machen 22 der 95 Befragten die Angabe, operativ tätig zu sein (23 %); von den operativ Tätigen wurden in den vergangenen 12 Monaten zwischen 4 und mehr als 200 RPX durchgeführt. Hieraus ergibt sich eine Unterscheidung in operativ tätig bzw. nicht operativ tätig. Zudem lassen sich die

operativ Tätigen weiterhin unterscheiden in „häufig operativ tätig“ und „eher selten operativ tätig“. Aufgrund der eben genannten Zahlen und Fakten zur Zusammensetzung der befragten Gruppe dürfte diese recht repräsentativ für die niedergelassenen Urologen der DGU sein. Um eine hochrepräsentative Gruppe an Studienteilnehmern zu erstellen, hätte man im Vorfeld unter allen niedergelassenen Urologen der DGU Berufserfahrung und operative Tätigkeit ermitteln und anhand dieser Daten ein für alle niedergelassenen Urologen der DGU repräsentatives Kollektiv auswählen, anschreiben und gezielt in die Studie integrieren müssen. Der damit verbundene hohe Aufwand sollte bei solch einer Überlegung für zukünftige Studien berücksichtigt werden.

4.2 Besprechung der Ergebnisse

4.2.1 Referenzpathologien

Bei den jährlich durchgeführten Bx gibt der Großteil an, etwa zwischen 50 und 99 Bx im Jahr durchzuführen (33 %). Die Angaben variieren hierbei von weniger als 50 bis über 300 Bx im Jahr.

Ausgehend von diesen Angaben veranlassen etwa 41 % der Befragten nie eine Referenzpathologie, 50,5 % hingegen veranlassen selbständig regelmäßig eine Referenzpathologie. Die Häufigkeit der Durchführung von Referenzpathologien schwankt dabei zwischen 0,5 % bis zu 100 % der Fälle, in denen Referenzpathologien veranlasst werden.

Der Vorteil einer Referenzpathologie besteht in der möglicherweise doppelten Bestätigung der Diagnose durch zwei voneinander unabhängige Pathologen vor einem operativen Eingriff. Die Referenzpathologie bietet dem operativ tätigen Urologen durch die Bestätigung der Diagnose durch zwei Pathologen und das Mehr an klinischen für den Eingriff relevanten Informationen mehr Sicherheit für die Therapieentscheidung. Zur Vermeidung von Fehldiagnosen und daraus entstehenden möglichen Fehlbehandlungen empfehlen Kronz et al. [Kronz et al. 1999] bei einem operativen Eingriff die Referenzpathologie als einen sinnvollen Schritt, um Fehldiagnosen zu vermeiden und somit die Sicherheit für Patienten mit einer geplanten RPX zu erhöhen. Eine juristische Absicherung von Seiten der behandelnden Urologen dürfte ebenfalls eine gewisse Rolle in der Veranlassung von Referenzpathologien spielen.

Die in der hier vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse kommen hingegen zu dem Schluss, dass überhaupt nur etwa die Hälfte der Befragten (50,5 %) Referenzpathologien veranlasst. Unter diesen befindet sich zudem nur ein einziger Urologe, der in allen Fällen (100 %) Referenzpathologien veranlasst, einer bewegt sich zwischen 15 % und 20 %, die übrigen überschreiten den Wert von 10 % nicht.
Mögliche Ursachen für diese Handlungsweise könnten in dem großen Vertrauen der Urologen zu ihren Pathologen und deren Diagnosen liegen, auch wenn es keine Angaben gibt, dass Referenzpathologien bei spezialisierten Uropathologen durchgeführt werden. Zum anderen sind mögliche Gründe darin zu suchen, dass ein Großteil der Befragten selbst nicht operativ tätig ist und die Entscheidung für mögliche Referenzpathologien dem späteren Operateur überlassen wird.
Um diesbezüglich klarere und aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, sollten in folgenden Studien gezielt operativ tätige Urologen befragt werden. Als mögliche Empfehlung lässt sich für den operativ tätigen Urologen dabei ableiten, bei überwiesenen Patienten den histopathologischen Befund prinzipiell durch eine Referenzpathologie zu bestätigen bzw. das therapeutische Vorgehen auf das mögliche Mehr an, durch die Referenzpathologie gewonnenen, Informationen abzustimmen und somit das Risiko möglicher Fehlbehandlungen zu verringern.

4.2.2 Anzahl der Stanzzylinder bei Erstbiopsie

Bezüglich der Anzahl der Stanzzylinder geben die S3-Leitlinien der DGU von 2009 klare Empfehlungen [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009]. Danach steigt die Zahl positiver Befunde mit der Anzahl der entnommenen Stanzzylinder und damit auch die Verlässlichkeit der Biopsie. Als Konsequenz der Ergebnisse eines umfangreich angelegten systematischen Reviews von Eichler et al. [Eichler et al. 2006] werden daher 10−12 Prostatastanzzylinder zur Entnahme empfohlen und als zuverlässig betrachtet.
Von den in der Studie befragten Urologen halten sich knapp 58 % genau an diese Empfehlung, indem sie zwischen 10 und 12 Prostatastanzzylinder entnehmen. Etwas mehr als 6 % (6,3 %) der Befragten entnehmen sogar mehr als 12 Prostatastanzzylinder.
Ein Drittel hingegen (33,7 %) entnimmt nur eine Anzahl zwischen 6 und 8 Stanzzylinder, was nach den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen zu wenig wäre.

Eine geringere Anzahl, jedoch mindestens 6 Prostatastanzzylinder sollten nur in Ausnahmefällen, wie etwa bei einem sehr geringen Prostatavolumen oder sehr hohem PSA-Wert mit gleichzeitiger positiver DRU, entnommen werden. Ursachen für eine routinemäßig zu geringe Anzahl der Entnahme von Prostatastanzzylindern sind aufgrund der eindeutig formulierten Empfehlungen in den Leitlinien nur schwer nachzuvollziehen und könnten dahingehend interpretiert werden, dass etwa ein Drittel die auch bereits zu dieser Zeit aktuellen Empfehlungen nicht kannte oder diese bewusst ignoriert und z.B. aufgrund langjähriger Berufserfahrung dazu tendiert , nicht mehr Stanzzylinder für die Therapieentscheidung zu benötigen.
Von großem Interesse wäre es daher zu wissen, ob die Anzahl der entnommenen Stanzzylinder mit der Berufserfahrung korreliert, also ob z.B. Urologen mit geringer Berufserfahrung eher dazu neigen mehr Stanzzylinder zu entnehmen und diese Gruppe den etwa 6 % der Befragten zuzuordnen ist, die mehr als 12 Stanzzylinder entnehmen, bzw. ob Urologen mit langjähriger Berufserfahrung tendenziell weniger Stanzzylinder für die weitere Therapieentscheidung entnehmen. Leider konnte dieser Sachverhalt nicht geklärt werden da es, wie bereits oben genannt, nicht möglich war aufgrund der Angaben zur Berufserfahrung verlässlich aussagekräftig in diese beiden Gruppen einzuteilen. Die Möglichkeit bei „Rückläufern“ diesen Parameter erneut abzufragen wurde leider versäumt.

4.2.3 Einfluss der Familienanamnese

Bereits in der Einleitung erwähnt wurde der Einfluss einer möglichen genetischen Disposition auf das Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. So haben Männer, deren Verwandte ersten Grades (Vater, Bruder) an einem PCa erkrankt sind, ein doppelt erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem PCa zu erkranken [Carter et al. 1992].
Da mit einer größeren Anzahl an Prostatastanzzylindern die Wahrscheinlichkeit steigt, ein PCa zu diagnostizieren, könnte dies sich bei einer positiven Familienanamnese möglicherweise auf die Entscheidung der zu entnehmenden Stanzzylinder auswirken.
Bei der Befragung gaben etwa 17 % (16,8 %) an, sich von einer positiven Familienanamnese bei der Anzahl der zu entnehmenden Stanzzylinder beeinflussen zu lassen.
In den S3-Leitlinien findet sich hierzu die allgemeine Empfehlung, dass 10−12 Prostatastanzzylinder, wie bereits oben erwähnt, ausreichend sein sollten. Es könnte

daher vermutet werden, dass es sich bei den Urologen, die sich in ihrer Entscheidung bezüglich der zu entnehmenden Anzahl der Prostatastanzzylinder von einer positiven Familienanamnese beeinflussen lassen, um diejenigen handelt, die routinemäßig zu wenige, also nur in etwa 6 bis 8 Prostatastanzzylinder entnehmen und aufgrund einer positiven Familienanamnese sich entscheiden, im Einzelfall doch eine höhere Anzahl an Prostatastanzzylindern zu entnehmen. Ebenfalls könnten auch Urologen, die routinemäßig 10 bis 12 oder mehr Prostatastanzzylinder entnehmen, sich aufgrund der positiven Familienanamnese entscheiden, ihre Anzahl der zu entnehmenden Prostatastanzzylinder noch weiter zu erhöhen. Die genauen Zusammenhänge konnten dabei nicht weiter untersucht werden. Jedoch lässt sich aufgrund einer positiven Familienanamnese grundsätzlich die Empfehlung abgeben, den Patienten genauer zu überwachen da er, nach Carter et al. in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrades zu dem in der Familie bereits erkrankten, ein erhöhtes Risiko besitzt ebenfalls an einem PCa zu erkranken. Eine genauere Überwachung könnte sich z.B. durch eine engmaschige PSA-Verlaufskontrolle/ DRU äußern und bei suspekten Befunden zu frühzeitigeren Prostatastanzbiopsien führen. Auch könnte es hilfreich sein, männliche Verwandte von Patienten mit einem PCa frühzeitig über ihr erhöhtes Risiko ebenfalls ein PCa zu entwickeln aufzuklären und sie ab dem entsprechenden Alter frühzeitig medikamentös präventiv zu behandeln (z.B. Selen, Vitamin E, Finasterid, Duasterid) wie es aufgrund der Ergebnisse der Studien von Andriole et al. zu empfehlen wäre [Andriole et al 2004; Andriole et al. 2009]. Ein Präventionsprogramm für dieses Risikoklientel existiert bis dato nicht.

4.2.4 Biopsie der Transitionalzone

Die Prostatastanzzylinder sollten aus den Regionen Apex, Mitte und Basis nach einem festen Schema entnommen werden. Dabei muss auch die Zone der Prostata angegeben werden (laterale periphere, mittlere periphere, transitionale Zone), aus der die Probe entnommen wurde. Hierfür kann z.B. das Schema zur Angabe der Tumorlokalisation nach dem Schema der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. 2006] verwendet werden. Für die Lokalisation der Prostatastanzzylinder bei Erstbiopsie sollten die Biopsien so weit wie möglich dorsal und lateral in der peripheren Drüse positioniert werden. Zusätzliche Stanzen sollten dabei

entsprechend der Lokalisation suspekter Befunde nach DRU bzw. TRUS entnommen werden, wobei diese individuell anzupassen sind.
Eine Biopsie der Transitionalzone hingegen wird nach einer groß angelegten retrospektiven Studie von Pelzer et al. nicht empfohlen. Ihre Untersuchung hat gezeigt, dass sich von den PCa gerade einmal 0,6 % allein auf die Transitionalzone beschränken [Pelzer et al. 2005].
Dies sollte eigentlich bedeuten, dass der Biopsie der Transitionalzone eine eher geringere Bedeutung zukommt. Die aktuellen Leitlinien nehmen hierzu allerdings keine klare Stellung. So geben 61,7 % der Befragten an, eine Biopsie der Transitionalzone für die Diagnostik als wichtig zu erachten. Etwa 5 % (5,3 %) gaben an, bei der Rebiopsie die Transitionalzone als wichtig für die Diagnostik zu erachten. Die ebenfalls gleiche Anzahl von etwa 5 % gab an, diese manchmal als notwendig zu erachten. Wenn man diese beiden kleinen Gruppen addiert, aufgrund der ähnlichen Aussage sei dies erlaubt, ergibt sich als Gesamtsumme nur ein Wert von 10,6 % für diejenigen unter den befragten Urologen, die eine Biopsie der Transitionalzone manchmal, also z.B. bei der Rebiopsie als für die Diagnostik notwendig nennen. Nur 28 % (27,7 %) geben an, für sie sei die Biopsie der Transitionalzone nicht für die Diagnostik erforderlich.
Somit scheinen nur 28 % der Befragten mit der derzeit vorhandenen Datenlage vertraut zu sein und eine Biopsie der Transitionalzone eher zu vernachlässigen. Da sich hierfür derzeit in den Leitlinien keine klare Stellung findet, wäre bei einer heutigen Umfrage dieses Ergebnis eventuell darauf zurückzuführen. Da die Publikation von Pelzer et al. jedoch von 2005 stammt, sollte sie zum Zeitpunkt der Befragung bekannt gewesen sein. Aus diesem Sachverhalt lässt sich folglich schließen, dass weniger als ein Drittel mit der damals aktuellen Literatur vertraut war bzw. diese umgesetzt hat.
In künftigen Leitlinien wäre dazu eine klare Stellungnahme wünschenswert.

4.2.5 Einfluss der Prostatagröße auf die Anzahl der Stanzzylinder

Wie bereits oben erwähnt, sollten bei geringer Prostatagröße dennoch mindestens 6 Prostatastanzzylinder entnommen werden. Bei einer stark hyperplastischen Prostata können auch mehr indiziert sein.

Nach den ausgewerteten Ergebnissen lassen sich fast zwei Drittel (64,9 %) von der Größe der Prostata bei der Entscheidung der Anzahl der Prostatastanzzylinder beeinflussen. Für weniger als ein Drittel (28,7 %) ist dies kein Kriterium.
Somit dürfte der Großteil der Befragten adäquat auf eventuelle Variationen in der Größe der Prostata reagieren und die Anzahl der Stanzzylinder individuell im von den Leitlinien vorgegebenen Rahmen an das Volumen der Prostata anpassen. Die 28,7 % die angeben sich nicht von dem Volumen der Prostata beeinflussen zu lassen könnten so interpretiert werden, dass sie stets versuchen die von den Leitlinien empfohlenen 10-12 Stanzzylinder zu entnehmen, wenn dies denn möglich ist.

4.2.6 Rebiopsie bei auffälliger PSA-Elevation

Ein auffälliger Anstieg des PSA-Werts bei gleichbleibendem Bestimmungsverfahren und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität gilt prinzipiell als Indikation zu einer Bx. Als Grenzwert wurde bisher ein Anstieg von mindestens 0,75 ng/ml pro Jahr angegeben [Carter et al. 1992]. Neuere Studien empfehlen hingegen besonders bei Patienten < 60 Jahren den Grenzwert bei 0,4 ng/ml pro Jahr zu setzen [Moul et al. 2007].
In der Befragung wurde ein fiktiver Fall eingearbeitet, bei dem eben jener beschriebene auffällige PSA-Anstieg vorlag. Bei bereits zweimal durchgeführten Bx konnte jedoch kein Karzinom nachgewiesen werden, der PSA-Wert steigt jedoch weiter an.
Bei weiterem auffälligem PSA-Anstieg trotz vorausgegangener negativer Bx wird eine Rebiopsie und spätestens nach der zweiten Rebiopsie eine Sättigungsbiopsie empfohlen [Walz et al. 2006; Rabets et al. 2004]. Die Inzidenz von PCa in der Sättigungsbiopsie liegt dabei in Abhängigkeit von der Anzahl der Prostatastanzzylinder der vorausgegangenen Biopsien zwischen 30 % und 43 % [Walz et al. 2006].
Von den befragten Urologen würden hingegen nur 22 % (22,3 %) als nächsten Schritt eine Sättigungsbiopsie durchführen.
Der Großteil (36,2 %) würde bis zu dreimal eine Rebiopsie durchführen. Djavan et al. empfehlen hierzu eine dritte oder gar vierte Biopsie nur bei Patienten mit hochgradigem Tumorverdacht durchzuführen [Djavan et al. 2005], da in dem genannten fiktiven Fall weiterhin Tumorverdacht besteht, wäre dieses Vorgehen

gerechtfertigt. Bei den 14,9 % der Urologen die ihr weiteres Vorgehen vom PSA-Verlauf abhängig machen, könnte davon ausgegangen werden, dass sie im Bezug auf mögliche weitere Biopsien sich eher zurückhaltend verhalten. Gerade im Hinblick auf eine mögliche Sättigungsbiopsie mit bis zu 30 Stanzen kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Urologen vor diesem Eingriff wegen der damit verbundenen Anästhesie (Vollnarkose, Spinalanästhesie) und der damit verbundenen Belastung für den Patienten nach Möglichkeit eher Abstand nimmt.
10,6 % der befragten Urologen würden eine diagnostische TURP durchführen. Allerdings gilt die diagnostische TURP aufgrund ihrer geringen Detektionsrate von nur 7,9 % als eine ungeeignete und zu invasive Methode für den Karzinomnachweis und wird daher als alleinige Maßnahme nicht empfohlen [Zigeuner et al. 2003]. Sie wurde dennoch von über 10 % als anzuwendendes weiteres Mittel der Diagnostik angegeben. Yates et al. empfehlen hierzu eine transurethrale Resektionsbiopsie als Teil einer Sättigungsbiopsie durchzuführen um dadurch die Detektionsrate klinisch relevanter PCa zu erhöhen [Yates et al. 2011]. Dieses Vorgehen schien den Befragten nicht bekannt zu sein. Dabei muss allerdings erwähnt werden, dass die Publikation von Yates et al. erst nach der Umfrage veröffentlicht wurde.
Da sich in den Leitlinien bisher keine Empfehlungen bezüglich dem Vorgehen in oben genannten Fall finden, sind die unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Vorgehensweisen nachvollziehbar und sollten individuell an den einzelnen Patienten angepasst werden.

4.2.7 Volumen der Tumore in den Stanzzylindern

Die Frage nach dem Volumen der Tumore in positiven Prostatastanzzylindern konnte anhand der Angaben der Befragten nicht sinnvoll ausgewertet werden. Auffällig war, dass 60,6 % der Befragten überhaupt keine Angaben machten bzw. anmerkten, die Frage nicht verstanden zu haben. Die restlichen Angaben waren bezüglich ihrer Aussagen so unterschiedlich, dass eine brauchbare Auswertung dieser Frage nicht möglich war.
Bei einer erneuten Befragung zum Volumen der Tumore in positiven Prostatastanzzylindern sollte daher genau formuliert werden, ob die Frage sich auf das Volumen im Verhältnis zum Stanzzylinder, also eine Angabe in Prozent, oder auf den Tumor selbst bezieht. Sollte die Frage auf den Tumor selbst gerichtet sein,

empfiehlt es sich, dabei auch die Maßeinheit zu nennen, in der die Angaben erfolgen sollen (z.B. in Gramm).

4.2.8 Finasteridtest

Finasterid ist eine Substanz, für die eine präventive Wirkung beim PCa bewiesen ist, auch wenn 5-Alpha-Reduktasehemmer bislang nicht von der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde sowie in der Bundesrepublik Deutschland zur Prävention eines PCa zugelassen sind [Wilt et al. 2008; Kramer et al. 2009; Teillac u. Abrahamsson 2006; Andriole 2009].

Die bereits in Material und Methoden erwähnte amerikanische Arbeitsgruppe um Handel et al. untersuchte in einer Pilotstudie mit 25 Teilnehmern, ob sich durch Medikation mit Finasterid bei andauernder PSA-Elevation und vorausgegangener negativer Stanzbiopsie die dadurch indizierten, aber teils unnötigen und für den Patienten anstrengenden Rebiopsien in manchen Fällen vermeiden ließen [Handel et al. 2006]. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass durch Medikation von Finasterid über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten der PSA bei Patienten ohne Prostatakarzinom signifikant stärker sinkt als bei Patienten, bei denen ein Tumor vorliegt.

Kaplan et al. konnten 2002 in einer vergleichbaren Pilotstudie mit 38 Teilnehmern und einer Finasterid Gabe von einem Jahr bei keinem der Teilnehmer mit einem PSA Rückgang von 50 % oder mehr noch ein PCa nachweisen. Somit könnte durch Gabe von Finasterid bei zuvor negativen Biopsien und entsprechender PSA-Entwicklung die Wahrscheinlichkeit eines vorhandenen Tumors mit eher gering angegeben werden und eventuelle weitere, für den Patienten unangenehme, Bx könnten vermieden werden [Kaplan et al. 2002].

Zu dieser Thematik mit einem fiktiv konstruierten Fall empfehlen jedoch fast 48 % (47,9 %) der befragten Urologen nie einen Finasteridtest. Immerhin 35 % (35,1 %) empfehlen diesen zumindest selten und 15 % (14,9 %) geben an, den Finasteridtest oft zu empfehlen.

Somit lehnt etwa die Hälfte der befragten Urologen der DGU diese Möglichkeit ab, was im ungünstigen Fall zu unnötigen und für die Patienten belastenden Eingriffen führen kann. Gründe für dieses Verhalten könnten in den hohen Kosten und der damit verbundenen Belastung des Medikamentenbudgets zu suchen sein. Ebenso wäre die mangelnde Kenntnis der vorhandenen Datenlage denkbar und würde diesbezüglich eine gezielte Information der Berufgruppe der Urologen der DGU

notwendig machen. Aber auch die Vermeidung der mit Finasterid teilweise beschriebenen Nebenwirkungen (Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Ejakulatsveränderungen, etc.) könnte als Erklärung herangezogen werden, warum einige Urologen ihren Patienten den Finasteridtest nicht empfehlen.

4.2.9 Targetbiopsien

Nach bereits erfolgten negativen Bx bei weiterhin bestehendem Tumorverdacht kann die Diagnostik durch, z.B. Cholin-PET/CT bzw. MRT, Elastografie sowie durch neuronale Netze unterstützte, gezielte Targetbiopsien verbessert werden.

MRT und der MR-Spektroskopie haben sich dabei als sensitive und nicht invasive Zusatzmethode in der Diagnostik eines PCa zur TRUS etabliert [Morakkabati-Spitz et al. 2006]. Gleichzeitig bietet sich dem Urologen die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit 11-C-Cholin als Tracer für die Diagnostik an. Durch 11-C-Cholin PET/CT bietet sich dem Urologen in der Diagnostik eine Möglichkeit, benigne Prostataveränderungen wie chronische Prostatitis und benigne Hyperplasien von malignen Veränderungen zu differenzieren [Reske et al. 2006]. Castellucci et al. haben 11-C-Cholin PET/CT bei RPX behandelten Patienten mit moderat ansteigendem PSA zur Rezidivdiagnostik angewandt und dabei in der vorausgegangenen Diagnostik unentdeckt gebliebene Fernmetastasen entdeckt, was das mögliche Potential von 11-C-Cholin PET/CT verdeutlicht [Castellucci et al. 2011]. Alternativ dazu können für die PET/CT auch andere Tracer wie 18F-Flour-Desoxyglukose verwendet werden [Werner et al. 2011].

Aufgrund der oben genannten möglichen Hilfsmittel für Diagnostik und Staging die einen gezielteren Eingriff und eine genauere Therapieplanung ermöglichen können, sollte in der Befragung untersucht werden wie viele Urologen davon Gebrauch machen. Nach Auswertung der Studie ergibt sich dabei folgendes Ergebnis: So macht genau die Hälfte der Befragten (50 %) nie von der Möglichkeit einer Targetbiopsie Gebrauch. Etwas weniger als die Hälfte (43,6 %) macht dies zumindest selten und 4,3 % geben an, oft Targetbiopsien durchzuführen. Da sich hierzu in den Leitlinien keine Empfehlung findet, ist diese Aufteilung in zwei Gruppen, also eine die Targetbiopsien durchführt und eine die Targetbiopsien nie durchführt, nachzuvollziehen.

Choi et al. beschreiben in ihrer Publikation den übermäßigen Gebrauch von bildgebenden Verfahren für des Staging von low-risk PCa [Choi et al. 2011].

Möglicherweise führt die Hälfte der Befragten nie Targetbiopsien durch um mögliche Übertherapien, gerade von low-risk Tumoren, zu vermeiden. Aber auch die damit verbundene sehr kostenintensive Behandlung könnte als mögliche Ursache herangezogen werden. Interessant wäre bei dieser Gruppe gewesen, welchen alternativen Weg sie statt der Targetbiopsie wählen.
Die Gruppe der Befragten, die Targetbiopsien grundsätzlich anwenden, sollte dabei differenziert betrachtet werden. So geben weniger als 10 % der Gruppe, die überhaupt Targetbiopsien durchführt, an diese häufig durchzuführen. Über 90 % der Befragten Urologen die Targetbiopsien durchführen geben hingegen an, diese selten durchzuführen.
Anhand dieser Betrachtung lässt sich also die Schlussfolgerung ableiten, dass Targetbiopsien von den Befragten Urologen insgesamt nur sehr selten durchgeführt werden. Da bisher keine allgemeinen Empfehlungen dazu abgegeben wurden, bleibt abzuwarten ob mögliche Leitlinien basierend auf hochevidente Untersuchungen abgeleitet werden können. Bisher ist es nicht möglich NMR gesteuert zu biopsieren. Bisherige Entwicklungen sind aber vielversprechend.

Fallbeispiele

4.2.10 Fall 1: Genügen die Angaben? Welche zusätzlichen Angaben würden benötigt?

Bei diesem fiktiven Fall müssten zur Therapieentscheidung neben dem Gesamtscore auch genaue Informationen bezüglich der Höhe des primären, des sekundären und gegebenenfalls auch des tertiären GS herangezogen werden [Epstein et al. 1996; Makarov et al. 2007], wie es in den Leitlinien empfohlen wird [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009]. Angegeben war jedoch nur der Gesamtscore. Jedoch waren für 57,9 % der Befragten die gemachten Angaben zur Erstellung eines Behandlungsplans ausreichend, lediglich 37,9 % der Urologen gaben an, anhand dieser Angaben noch keinen Behandlungsplan erstellen zu können. Da es einen Unterschied für die Therapieplanung macht, ob sich der Gesamtscore 7 z.B. aus GS 4+3=7, oder etwa 3+4=7 zusammensetzt, ist es umso verwunderlicher das mehr als die Hälfte bereits ohne eine genaue Kenntnis des primären und sekundären GS einen Behandlungsplan erstellen würde. Es wäre anhand dieser Angaben möglich, zu der Schlussfolgerung zu kommen, dass lediglich

etwas mehr als ein Drittel primären und sekundären GS zur Erstellung eines individuellen Behandlungsplans einbezieht.
Auf die folgende Frage, bei der Mehrfachnennungen möglich waren, nach weiteren für die Behandlungsplanung benötigten Parametern, wurde lediglich zehnmal um eine genaue Angabe zu primären und sekundären GS gebeten. Die meisten Nachfragen bezogen sich auf weitere Angaben bezüglich dem Staging, also z.B. Ergebnisse einer möglichen Knochenszintigrafie.
Es bleibt abschließend also sehr verwunderlich, warum nur so wenige der Befragten die für die Malignität des PCa aussagekräftige Kenntnis von primärem und sekundärem GS für ihre Behandlungsplanung berücksichtigen. Da es hierzu in den Leitlinien nun eine klare Stellungnahme gibt, sollte in zukünftigen Befragungen ein anderes Ergebnis zu erwarten sein.

4.2.11 Fall 2: Welchen Gleason-Score würden Sie verwenden?

Für die Prognose eines PCa erweisen sich der GS [Roehl et al. 2004; Lopez-Beltran et al. 2006], das pTNM-Stadium und der R-Status als relevant [Epstein et al. 1996; Makarov et al. 2007]. Dabei sollte der GS bei gewöhnlichen PCa nach der Version von 2005 erstellt werden [Epstein et al. 2005].
Das lokal begrenzte PCa lässt sich dabei nach der D`Amico Klassifikation in drei Risikogruppen einteilen:
1. niedriges Risiko = PSA-Wert von 10 oder mehr ng/ml und GS von 6 oder kleiner und cT-Kategorie von T2a oder kleiner
2. mittleres Risiko = PSA-Wert >10 bis 20 ng/ml oder GS = 7 oder cT-Kategorie T2b
3. hohes Risiko = PSA-Wert> 20 ng/ml oder GS = 8 oder mehr oder klinisches Stadium von cT2c oder mehr [D`Amico et al. 1998; Thompson et al. 2007].
In unserem fiktiven Fall würden aus multiplen positiven Stanzbiopsien interessanterweise 88,5% der Befragten den höchsten GS verwenden, um danach ihre Therapie bzw. Therapientscheidung auszurichten. Dieser kann mit einem GS von 8 als Hoch-Risiko-PCa klassifiziert werden. Somit verwendet also die deutliche Mehrheit der Befragten den höchsten GS und richtet die Behandlung nach einem high-risk PCa aus, auch wenn bei einem Volumen von 5 % dieser als kleiner Tumor angesehen werden kann und in Anbetracht des großen Volumens der anderen low-risk Tumore diese als Grundlage für die Behandlungsplanung dienen könnten. Folglich scheint es so, als ob der Großteil der Befragten seine Behandlungsplanung

unabhängig von dem Volumen der einzelnen Karzinomnester nach dem höchsten GS ausrichtet. Der GS gilt dabei als wichtigster diagnostischer Prädiktor und wird weltweit in der überarbeiteten Version von 2005 angewandt [Epstein et al. 2005].

4.2.12 Ist eine perineurale Invasion (PNI) für den Behandlungsentscheid ein notwendiger Parameter?

Für Patienten bei denen zwar eine perineurale Invasion diagnostiziert wurde und die eine Therapie mittels perkutaner Radiatio bei low-risk PCa erhielten, konnten Beard et al. bei 381 strahlentherapierten Patienten einen Zusammenhang zwischen perineuraler Invasion und dem gehäuften späteren Auftreten von okkulten hochgradigen, im Vorfeld nicht entdeckten Prostatakarzinomen feststellen. Sie kamen daher zu der Empfehlung diesem selektionierten Patientengut mit perineuraler Invasion eine aggressivere Therapie z.B. adjuvante Hormontherapie und/oder Dosiserhöhung zu kommen zu lassen [Beard et al. 2004]. Eine weitere amerikanische Arbeitsgruppe konnte bei strahlentherapierten Patienten zeigen, dass PNI, GS 7-10 sowie ein klinisches Palpationsstadium cT2c/T3 signifikante Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv darstellen [Anderson et al. 1998]. Ähnlich ist die Datenlage bei Patienten PNI nach radikaler Prostatektomie (RPX). Auch hier scheint eine PNI ein sehr sensitiver Prädiktor für ein frühes biochemisches Rezidiv zu sein [Endrizzi et al. 2000]. Masieri et al. konnte in einer prospektiven Studie an 239 Patienten nach RPX mit PNI zeigen, dass eine PNI ein unabhängiger Prädiktor für Kapselüberschreitung sowie entdifferenzierte Tumore mit höheren GS darstellt. Eine signifikant frühere biochemische Rezidivrate konnte nicht nachgewiesen werden [Masieri et al. 2010].

Folglich müsste die Anwesenheit einer perineuralen Invasion in die Behandlungsentscheidung für ein aggressiveres Therapiemanagment miteinbezogen werden oder eine Radiotherapie bei Patienten mit diesen prätherapeutischen prognostischen Faktoren eher kritisch gesehen werden. Durch diese Umfrage konnte jedoch gezeigt werden, dass sich nur etwa ein Drittel von der Anwesenheit einer perineuralen Invasion in ihrer Behandlungsentscheidung beeinflussen lässt. Für mehr als die Hälfte der Befragten spielt dies überhaupt keine Rolle. Als Erklärung warum sich der Großteil der Befragten nicht in seiner Behandlungsentscheidung beeinflussen lässt, könnte in der fehlenden Kenntnis der verfügbaren Literatur liegen. Aufgrund der aktuellen Datenlage [Gutierrez et al. 2011; Jeon et al. 2009; Lee et al.

2010; Masieri et al. 2010] sollte bei einer perineuralen Invasion mit einem extraprostatischen Wachstum, höheren GS sowie vorzeitigen biochemischen Progress posttherapeutisch gerechnet werden und ein aggressiveres therapeutisches Management erwogen werden [Masieri et al. 2010; Jeon et al. 2009; Gutierrez et al. 2011]. Jeon et al. empfiehlt die routinemäßige Aufarbeitung bzw. Suche nach PNI in Prostatektomiepräparaten.
Leider konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse daraus gewonnen werden wie Urologen, die sich von einer perineuralen Invasion in ihrer Behandlungsentscheidung beeinflussen lassen, ihren Behandlungsplan dadurch verändern. Durch einen Schreibfehler im Fragebogen, es wurde in der entsprechenden Frage ein „Ja“ mit einem „Nein“ vertauscht, kam es offensichtlich bei den meisten Befragten zu Irritationen in deren Folge keine Antworten mehr auf diese Frage gegeben wurden. Der entsprechende Fehler ist im Fragebogen im Anhang allerdings korrigiert.

4.2.13 Wie gehen Sie bei Patienten mit ASAP um?
Wird nach Erstbiopsie die Diagnose einer ASAP gestellt, wird in der aktuell verfügbaren Literatur ein Intervall zu Kontrollbiopsien von 6 Monaten empfohlen. Bei etwa 42−48 % mit der Diagnose einer ASAP in der Erstbiopsie wird in der Folge einer Kontrollbiopsie ein invasives PCa diagnostiziert [Borboroglu et al. 2001; Davidson et al. 1995].
Eine ASAP bei Erstbiopsie ist somit gemäß den aktuellen S3 Leitlinien eine klare Indikation zur Rebiopsie innerhalb der folgenden 6 Monate [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].
Bei der Befragung zum Umgang mit Patienten mit der Diagnose ASAP nach Erstbiopsie konnten die Angaben in Form eines Freitextes wiedergegeben werden. Da somit auch Mehrfachnennungen möglich waren, werden Angaben daher nicht in Prozentwerten, sondern nur in absoluten Häufigkeiten gemacht.
Angaben zu der Fragestellung machten insgesamt 89 Urologen. Insgesamt 49 Mal wurde eine Rebiopsie, wie von der aktuellen Literatur und den S3-Leitlinien empfohlen, genannt. Als häufigste Angabe, 60 Mal, wurde eine Beobachtung des PSA-Verlaufs angeraten. 10 Mal wurde eine Referenzpathologie genannt.
Auffällig an diesem Ergebnis ist, dass nicht die in der Literatur eindeutig empfohlene Rebiopsie am häufigsten genannt wurde, sondern die Kontrolle des PSA-Verlaufs.

Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass nicht das empfohlene Zeitfenster von 6−12 Monaten als Zeitpunkt für die Rebiopsie dient, sondern einige Urologen ihre Entscheidung zur Rebiopsie eng mit dem Verlauf des PSA-Wertes verknüpfen. Aufgrund der auf hochevidenter Literatur basierender Empfehlung bei ASAP innerhalb der folgenden 6 Monate erneut zu stanzen, sollten sich die Urologen der DGU an dieser Vorgabe orientieren.

4.2.14 Gehen Sie bei ASAP anders vor als bei HGPIN?

Bei PIN-Läsionen erfolgt eine Unterteilung in „low-Grade“ und „high-Grade“ PIN [Bostwick et al. 1993; Bostwick et al. 2004], wobei nur die „high-Grade“ PIN (HGPIN) als fakultative Vorläuferläsion und somit als Indikator eines möglichen PCa in der peripheren Zone gilt. Bei Patienten mit der Diagnose einer HGPIN nach Erstbiopsie treten in etwa 35−47 % der Fälle invasive PCa in der Kontrollbiopsie auf. Die Rate von invasiven PCa bei einer HGPIN ist also im Vergleich zu invasiven PCa nach Diagnose einer ASAP etwas geringer [Borboroglu et al. 2001; Davidson et al. 1995].
Bei der HGPIN wird wie auch bei der ASAP ein Intervall zur Kontrollbiopsie von 6 Monaten empfohlen [Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009].
Somit unterscheiden sich die beiden Diagnosen bezüglich der vorläufigen therapeutischen Konsequenz, also der Kontrollbiopsie innerhalb der nächsten 6−12 Monate zwar nicht, jedoch kann die ASAP als prognostisch ungünstiger eingestuft werden. Dabei sei noch angemerkt, dass die ASAP bereits eine eigene Tumorklasse darstellt, die HGPIN hingegen eine Präneoplasie [Iczkowski et al. 1997].
In Bezug auf einen möglichen Unterschied im Vorgehen bei der Diagnose einer ASAP im Vergleich zu einer HGPIN geben 63 % an, für sie gäbe es keinen Unterschied im weiteren Vorgehen; erstaunlicherweise raten 35 % dabei zu einem aggressiveren Vorgehen bei einer HGPIN und nur ein Urologe sieht die ASAP als prognostisch ungünstiger an.
Dass sich ASAP und HGPIN zunächst bezüglich des weiteren Vorgehens nicht unterscheiden, beschreiben also fast zwei Drittel der Befragten korrekt.

4.2.15 Fall 4: Benötigen Sie einen zusätzlichen Gleason-Score?

Bei dieser Frage sollte evaluiert werden, ob die Befragten bei einzelnen Karzinomnestern im Befundbericht zusätzlich noch einen GS in der initialen

Histologie benötigen würden. Dies war nur bei 48 % der Befragten der Fall. Für die Prognose eines PCa erweisen sich der GS [Roehl et al. 2004; Lopez-Beltran et al. 2006] neben dem pTNM-Stadium und dem R-Status als relevant [Epstein et al. 1996; Makarov et al. 2007]. Somit würde mehr als die Hälfte der Befragten einen nach den Leitlinien wichtigen Parameter für die Behandlungsentscheidung nicht berücksichtigen. Möglicherweise wären für die Befragten Urologen andere Parameter wichtig gewesen wie. In der darauf folgenden Frage hatten die Urologen die Möglichkeit diesbezüglich Stellung zu nehmen.

4.2.16 Welche weiteren Parameter würden Sie benötigen?

Hintergrund dieser Frage war es, einen Eindruck zu bekommen, welche weiteren Parameter aus histopathologischen Befundberichten von den befragten Urologen als wichtig erachtet werden. Besonders häufig, nämlich von etwa 60% der Befragten, wurde eine perineurale Invasion genannt. Ursache für die häufige Nennung dieses Parameters ist wohl die Frage nach einem möglichen Nervenerhalt.

Ebenfalls häufig, mit jeweils etwa 57 %, wurden die Parameter periprostatische Infiltration und Kapselperforation genannt. Für die Urologen scheinen diese Parameter wohl vor dem Hintergrund der Einschätzung von Bedeutung, ob ein lokal begrenztes PCa vorhanden ist und somit kurative Therapie noch möglich ist. Diese Angaben lassen den Schluss zu, dass bei den befragten Urologen der Wunsch nach mehr Information bezüglich der Ausbreitung des Tumors besteht. Wichtig scheint hier die Information zu sein, ob es sich schon um ein cT3 bzw. cT4 Stadium handelt welches für die Therapieplanung entscheidend ist. Gerade bei cT3 bzw. cT4 wäre eine weitere Bildgebung im Rahmen einer kernspintomografischen oder computertomografischen Untersuchung der Beckenorgane dringend erforderlich. Ebenso wird eine Skelettszintigrafie empfohlen. [Abuzallouf et al. 2004]. Es kann daher angeraten werden bildgebende Maßnahmen durchzuführen, um dadurch weitere Informationen zu erhalten, die für eine Therapieentscheidung wichtig sein könnten.

4.3 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte eine Rücklaufquote von etwa 34 % erzielt werden. In einer vergleichbaren Studie, die von Descazeaud et al. unter belgischen und französischen

Urologen durchgeführt wurde, haben insgesamt 110 von 300 angeschriebenen Urologen den Fragebogen beantwortet und zurückgesandt, was einer ähnlichen Rücklaufquote von 37 % entsprach [Descazeaud et al. 2005]. Somit lag die Rücklaufquote zwar nur leicht unter der einer Studie mit vergleichbarer Größenordnung und Thematik, dennoch wäre ein größerer Rücklauf wünschenswert gewesen. Bedenkt man, dass derzeit etwa 4000 Fachärzte für Urologie und etwa weitere 1000 Assistenzärzte ohne abgeschlossenen Facharzt der Deutschen Gesellschaft für Urologie angehören, so ist das befragte Kollektiv von nur 95 Urologen sicherlich nur bedingt aussagekräftig, um dadurch einen Rückschluss auf die gesamte der Deutschen Gesellschaft für Urologie zugehörige Fachgruppe zuzulassen. Da in der Bundesrepublik Deutschland bisher keine vergleichbare Studie erhoben wurde, kann nur die oben genannte Studie als Orientierung bezüglich der Rücklaufquote herangezogen werden. Als Ursache für den geringen Rücklauf könnte auf den mit 21 Fragen doch recht großen Umfang des Fragebogens zurückzuführen sein. Für einige Urologen war eine Beantwortung dadurch möglicherweise zu zeitaufwendig. Auffällig war, dass einige Urologen sowohl schriftlich als auch persönlich abweisend auf die Umfrage reagierten und den Fragebogen nicht ausfüllten. Neben dem Zeitaufwand als mögliche Ursache kann hierbei auch diskutiert werden ob einige der Urologen, die keine Auskunft geben wollten, sich in ihrer urologischen Tätigkeit überprüft fühlten und eventuell fürchteten ihre Angaben könnten für sie, wenn sie denn von den damals aktuellen Empfehlungen abweichen könnten, Konsequenzen haben. Des Weiteren waren mehrere der Fragen so gestellt, dass sie bei den Befragten teils zu Unklarheiten geführt haben und einige Fragen dadurch nicht oder nur zum Teil verwertbar waren.

Durch diese Studie konnte gezeigt werden wie wichtig es ist, die aus hochevidenten Studien gewonnene therapeutische Konsequenzen gezielt in Leitlinien zusammenzufassen und daraus Empfehlungen klar zu definieren anhand dieser sich die betroffene Berufsgruppe orientieren kann.

5. Zusammenfassung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich 60 100 Männer an einem Prostatakarzinom. Dies macht deutlich wie entscheidend eine zielgerichtete Diagnostik und die sich daraus ableitende Therapie ist.

Die hier vorliegende Arbeit ist die erste in der Bundesrepublik Deutschland erhobene Studie welche eine umfassende Befragung bezüglich dieser Thematik im Bereich der ambulanten Versorgung durch niedergelassene Urologen behandelt.

Zielsetzung ist es zu evaluieren, wie Prostatastanzbiopsien durchgeführt werden und wie die sich daraus ergebenden histologischen Befunde für die weiteren therapeutischen Schritte bewertet werden.

Hierzu wurde ein 21 Fragen und Fallbeispiele umfassender Fragebogen entwickelt und an insgesamt 282 Urologen der Deutschen Gesellschaft für Urologie versendet.

Die Studie hat gezeigt, dass es hinsichtlich dem Vorgehen, z.B bei der Anzahl der entnommenen Stanzzylinder, deutliche Abweichungen zwischen den Urologen gibt und die durch Leitlinien empfohlenen Standards nicht immer konsequent umgesetzt werden. Ebenso konnte anhand der Fallbeispiele gezeigt werden, wie einige Urologen ihre Therapieentscheidung anhand nicht ausreichender histopathologischer Befunde ausrichten.

Unnötige oder teils falsche Therapiekonzepte für den Patienten sind die Folge.

Durch diese Studie konnte damit deutlich gezeigt werden, wie wichtig klare Empfehlungen durch Leitlinien sind, und wie deutlich die befragte Gruppe teilweise von diesen abweicht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die Notwendigkeit auf, Parameter, die für die Behandlungsentscheidung und individuelle Therapieplanung berücksichtigt werden müssen, in Leitlinien exakt zu definieren.

Um eine konsequente Umsetzung der Leitlinien in Diagnostik und Therapie zu gewährleisten, sollte die betroffene Berufsgruppe regelmäßig über aktualisierte Leitlinien unterrichtet werden. Dies könnte z.B. durch eine verpflichtende, regelmäßige Fortbildung über den Inhalt der aktuellen Leitlinien erfolgen.

6. Literatur

1. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 171: 2122-2127 (2004)

2. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20 - year outcomes following conservative managment of clinically localized prostate cancer. J Am Med Assoc 293: 2055-2101 (2005)

3. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 1087-1092 (1998)

4. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, Breed S, Somerville M, Rittmaster R, REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasterid of prostate cancer events (REDUCE) trial. J Urol 172: 1314-1317 (2004)

5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O`Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller ABPinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD, PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360: 1310-1319 (2009)

6. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int 76: 209-2112 (2006)

7. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. World J Urol 25: 3-9 (2007)

8. Barry MJ. Early detection and aggressive treatment of prostate cancer; groping in the dark. J Gen Intern Med 15: 749-751 (2000)

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

10. Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (2006) Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren. Version 1.0, Abschnitt B.2 Prostatastanzbiopsien. http://www.pathologie-guetersloh.de/info_service/leitlinien/leitlinie-prostata/bdp_leitlinie_prostata.pdf Download vom: 02.05.2009

11. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol 54: 1270-1286 (2008)

12. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol 166: 866-870 (2001)

13. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 24: 298-310 (1993)

14. Bostwick DG, Quian J. High-grade prostatic intaepithelial neoplasia. Mod Pathol 17: 360-379 (2004)

15. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 89: 3367-3371 (1992)

16. Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, Mc Leod DG, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackmaan S, Moul JW. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and low-risk localized prostate cancer in the prostatic-specific antigen era. J Clin Oncol 21: 4001-4008 (2003)

17. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. J Am Med Assoc 267: 2215-2220 (1992)

18. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for 11-C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase < 1,5 ng/ ml? Eur J Nucl Med Mol Imaging 38: 55-63 (2011)

19. Choi WW, Williams SB, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, Hu JC. Overuse of imaging for staging low risk prostate cancer. J Urol 185: 1645-1649 (2011)

20. Concato J, Wells CK; Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiviness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. Arch Intern Med 166: 38-43 (2006)

21. D`Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA,Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Am Med Assoc 280: 969-974 (1998)

22. Dall`Era MAQ, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, Warlick CA, Holmberg L, Baily DE, Wallace ME, Kantoff PW, Carroll PR. Active surveillance for early-stage prostate cancer. Review of the current literature. Cancer 112: 1650-1659 (2008)

23. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol 154: 1295-1299 (1995)

24. Descazeaud A, Rubin MA, Allory Y, Burchardt M, Salomon L, Chopin D, Abbou C, Taille de la A. What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical managment of prostate cancer? Eur Urol 48: 911-915 (2005)

25. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. Can J Urol 1: 44-48 (2005)

26. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 166: 1679-1683 (2001)

27. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 175: 1605-1612 (2006)

28. Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. Br J Urol Int 85: 696-698 (2000)

29. Epstein JL, Allsbrock WC, Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 29: 1228-1242 (2005)

30. Epstein JL, 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 20: 286-292 (1996)

31. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lermann H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-flouride PET, and 18F-flouride PET/CT. J Nucl Med 47: 287-297 (2006)

32. Fornara P, Fischer K, Luboldt HJ, Doehn C, Semjonow A. Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens. Deutsches Ärzteblatt 101: 1820-1822 (2004)

33. Gasser TC, Sulser T, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW. Radikale Prostatektomie: Welchen Zugang für welchen Patienten? Deutsches Ärzteblatt 101: 2055-2057 (2004)

34. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht. 2005. http//:www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahreberichte/jb2001_02.pdf?start&ts=1307967959&file=jb2001_2002.pdf Download vom 19.09.2007

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

36. Gleason DF. Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep 50: 125-128 (1966)

37. Grobholz R, Riester A, Sauer CG, Siegsmund M. Regressive changes after short-term neoadjuvant antihormonal therapy in prostatic carcinoma: the value of Gleason grading. Pathologe 27: 33-39 (2006)

38. Gutierrez C, Terrasa F, Briones G, Conde G, Fuentes I, Hidalgo F, Bestard J, Rebassa M. Prognostic role of perineural invasion in prostate biopsy. Actas Urol Esp 35: 347-353 (2011)

39. Handel LN, Agarward S, Schiff SF, Kelty PJ, Cohen SI. Can effect of finasteride on prostatie-speficic antigen used to decrease repeat biopsy? Urology 68: 1220-1223 (2006)

40. Harian SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP; Meng MV, Metha SS; Curroll PR. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CrePSURE. J Urol 170: 1804-1807 (2003)

41. Harris R, Lohr KN. Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137: 917-929 (2002)

42. Helpap B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms: Pathologe 19: 42-52 (1998)

43. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G. Screening for prostate cancer: Update experience from the Tyrol study. Can J Urol 12: 7-13 (2005)

44. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypicall small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol. 21: 1489-95 (1997)

45. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2009.

http//:www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf Download vom 17.06.2011

46. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. Urol Int 12: 727-732 (2005)

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

48. Jeon HG, Bae J, Yi JS, Hwang IS, Lee SE, Lee E. Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. Urol Int 16: 682-686 (2009)

49. Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, Lam JS, Fromer D, Te AE. PSA response to finasterid challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: prelimiary study. Urology 60: 464-468 (2002)

50. Kramer BS, Hagerty KL,Justmann S, Sommerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P, American Society of Clinical Oncology Health Services Committee, American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 27: 1502-1516 (2009)

51. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. Cancer 86: 2426-2435 (1999)

52. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. Am J Roentgenol 171: 205-2010 (1998)

53. Lee JT, Lee S, Yun CJ, Jeon BJ, Kim JM, Ha HK, Lee W, Chung MK. Prediction of perineural invasion and its prognostic value in patients with prostate cancer. Korean J Urol 51: 745-751 (2010)

54. Loch T. Computerized supported transrectal ultasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer. Urologe 43: 1377-1384 (2004)

55. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. Virchows Arch 448: 111-118 (2006)

56. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. Br J Cancer 96: 56-60 (2007)

57. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JL, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, ang biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 69: 1095-1101 (2007)

58. Masieri L, Lanciotti M, Nesi G, Lanzi F, Tosi N, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. Prognostic Role of Perineural Invasion in 239 Consecutive Patients with Pathologically Organ-Confined Prostate Cancer. Urol Int 85: 396-400 (2010)

59. Mc Lernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate spefific antigen test in an unselected population. J Med Screen 13: 102-107 (2006)

60. Mellinger DF, Gleason DF, Bailor J. The histology and prognosis of prostatic cancer. J Urol 97: 331-337 (1967)

61. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 16: 95-101(2003)

62. Morakkabati-Spitz M, Bastian PJ, Meissner A, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Müller SC. MR techniques for noninvasive diagnosis of prostate cancer. Urologe 45: 702-705 (2006)

63. Mostofi FK, Sesterhenn I, Sobin LH. International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Prostate cancer tumors No. 22. World Health Organization. Geneve, S. 2-32 (1980)

64. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Polascik TJ, Robertson CN, Dahm P, Anscher MS, Mouraviev V, Pappas PA, Albala M. Age Adjusted Prostate Specific Antigen and Prostate Specific Antigen Velocity Cut Points in Prostate Cancer Screening. J Urol 177: 499-504 (2007)

65. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the managment of early prostate cancer. Lancet Oncol 5: 101-106 (2004)

66. Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D. A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and thev effect of radical treatment on overall survival. Br J Cancer 94: 1361-1368 (2006)

67. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearsun JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. Urology 58: 843-848 (2001)

68. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern E, Koppelstätter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. Eur Urol 48: 916-921(2005)

69. Powell IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. J Urol 177: 444-449 (2007)

70. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J Urol 172: 94-97 (2004)

71. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, Möller P, Glatting G, Perner S. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. J Nucl Med 47: 1249-1254 (2006)

72. Richmann JM, Carter HB, Hanna MN, Murphy JD, Rowlingson AJ, Andrews RA, Wu CL. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a metaanalysis. Urology 67: 1224-1228 (2006)

73. Rinnab L, Küfer R, Hautmann RE. Innovative Diagnostik in der Früherkennung und beim Staging des lokalisierten Prostatakarzinoms: Urologe 44: 1262-1276 (2005)

74. Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. Eur Urol 55: 1064-1073 (2009)

75. Robert Koch Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2005-2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin, S. 14-19 u. S. 72-75 (2010)

76. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 172: 910-914 (2004)

77. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE. Prostate needle biopsy reporting: How are the surgical members of the society of urologic oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? Am J Surg Pathol 28: 946-952 (2004)

78. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissmann JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 150: 379-385 (1993)

79. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360: 1320-1328 (2009)

80. Taneja SS. Optimizing prostate biopsy strategies for the diagnosis of prostate cancer. Rev Urol Summer 5: 149-155 (2003)

81. Teillac P, Abrahamsson PA. The prostate cancer prevention trial and its implications for clinical practice: a European consensus. Eur Urol 5: 640-646 (2006)

82. Thompson I, Trasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D`Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM, AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the managment of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 177: 2106-213 (2007)

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

84. Weinmann S , Richert-Boe KE, Van Den Eeden SK, Enger SM, Rybicki BA, Shapiro JA, Weiss NS. Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case control study. Epidemiology 16: 367-376 (2005)

85. Werner MK, Aschoff P, Reimold M, Pfannenberg C. FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient managment after extensive imaging and multiple futile biopsies. Br J Radiol 84: 65-67 (2011)

86. Weissbach L, Schaefer C. Active surveillance for screen-detected prostate cancer. A strategy for the future? Aktuelle Urol 41: 239-244 (2010)

87. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst Rev: CD007091 (2008)

88. Wullich B, Füssel S, Grobholz R. Optimierte Standards der Prostatastanzbiopsie. Urologe 46: 675-684 (2007)

89. Yates DR, Gregory GC, Roupret M, Malki MM, Haynes MD, Hamdy FC, Rosario DJ. Tranurethral resection biopsy as a part of a saturation biopsy protocol: A cohort study and review of the literature. Urol Oncol 2011

90. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubmer G. Detection of prostate cancer by TUR-P or open surgery in patients with previously negative TRUS guided prostate biopsy. Urology 62:883-887(2003)

1. Wie lange sind Sie bereits als Urologe niedergelassen oder als Urologe tätig?

2. Wenn Sie operativ tätiger Urologe sind, wie viele radikale Prostatovesikulektomien hatten Sie in den letzten 12 Monaten?

3. Wie viele Prostatastanzbiopsien werden in Ihrer Einrichtung/Praxis pro Jahr durchgeführt?

4. In wie oft der fälle werden Referenzpathologien durch Sie veranlasst?

5. Wie viele Stanzzylinder nehmen Sie bei der 1. Biopsie vor (6, 10, 12, oder mehr)?

6. Hat eine positive Familienanamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms Einfluss auf die Anzahl der Stanzzylinder?

7. Ist die Biopsie der Transitionalzone für Sie zur Diagnostik wichtig?

8. Hat die Prostatagröße Einfluß auf die Entscheidung, wie viele Stanzzylinder bei der Prostatastanzbiopsie genommen werden?

9. Sie haben einen 61jährigen Patienten, der bereits 2x eine unauffällige Prostatastanzbiopsie bei Rising-PSA erhalten hat. Aufgrund des suspekten PSA-Wertes besteht weiterhin der Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Wie oft würden Sie bei dem Patienten eine Prostatabiopsie wiederholen, wenn in den Vorbiopsien kein Karzinom nachzuweisen ist?

10. Welches Volumen haben die Tumore im Allgemeinen bei einem positiven Stanzzylinder?

11. Wie oft empfehlen Sie in Ihrer urologischen Praxis nach multiplen negativen Prostatastanzbiopsien und andauernder PSA-Elevation eine einjährige Finasterideinnahme (sog. Finasteridtest) um ein Prostatakarzinom auszuschließen?
Nie:
Selten:
Oft

12. Wie oft und wann veranlassen Sie nach negativen Prostatastanzbiopsien in Ihrer Praxis sog. „Targetbiopsien“ (Cholin-PET/CT, MRT)?
Nie:
Selten:
Oft:

Fallbeispiele:

Fall 1:
Patient, männlich, 55 Jahre mit einem PSA von 5,0ng/ml sowie unauffälligem rektalen Befund, der histopathologische Bericht lautet wie folgt:
Prostata rechts apikal: Adenokarzinom, Gleason-Score 7, Kapselperforation
Prostata rechts basal, mitte: unauffällig
Prostata links, mitte, apikal und basal: unauffällig

13. Genügen Ihnen diese Angaben zur Erstellung eines Behandlungsplans?

14. Sollten Sie Frage 13 mit „Nein“ beantwortet haben, welche zusätzlichen Angaben würden Sie benötigen? (Bitte zählen Sie alle Punkte auf)

Fall 2:
Patient männlich, PSA 5,0ng/ml, digitorektale Untersuchung unauffällig. Der histopathologische Befund lautet wie folgt:
Prostata rechts apikal: Adenokarzinom, Gleason-Score 3+3=6, 30%
Prostata rechts basal: Adenokarzinom, Gleason-Score 3+3=6, 40%
Prostata links apikal: Adenokarzinom, Gleason-Score 3+3=6, 80%
Prostata links basal: Adenokarzinom, Gleason-Score 4+4=8, 5%

Prostata rechts Mitte, links Mitte: Unauffällig

15. Zu Fall 2: Welchen Gleason-Score würden Sie zur Erstellung eines Behandlungsplanes verwenden?

16. Der histopathologische Befundbericht ist unabhängig von der An- oder Abwesenheit einer perineuralen Invasion, wäre dies für Ihre Behandlungsentscheidung ein notwendiger Parameter?

17. Wenn Sie Frage 16 mit „Ja“ beantwortet haben, inwiefern verändert das Vorhandensein einer perineuralen Invasion Ihren Behandlungsplan?

Fall 3:
Patient männlich, 60 Jahre, negativer rektaler Tastbefund sowie ein PSA-Wert von 6,5ng/ml. Der histopathologische Befund lautet wie folgt:
Prostata rechts apikal: atypische azidöse Proliferationen (siehe Kommentar)
Prostata rechts Mitte, basal: Unauffällig
Prostata links, Mitte apikal und basal: Unauffällig

Kommentar:
Die Biopsie enthält einen kleinen Anteil von atypischen Drüsen, die aber nicht alle Eigenschaften zur Erstellung der definitiven Diagnose eines invasiven Prostatakarzinoms besitzen.

18. Wie gehen Sie mit Patienten mit der Diagnose ASAP (atypische azinöse Proliferationen) um?

19. Unterscheidet sich Ihr Vorgehen von der Diagnose einer hochgradigen, intraepithelialen PIN?

Fall 4:
Patient männlich, 55 Jahre, digitorektale Untersuchung unauffällig, PSA = 5,0ng/ml. Der histopathologische Befund lautet wie folgt:
Prostata rechte Seite: Einzelne Prostatakarzinomzellnester, zu klein zum skallieren.

Prostata links, lateral: Unauffällig

20. Nachdem Sie diesen Befund erhalten haben, würden Sie zusätzlich einen Gleason-Score zur Behandlung benötigen?

21. Gibt es weitere zusätzliche Parameter in dem Krankenbericht, die Ihrer Meinung nach in einer positiven Biopsie enthalten sein müssten (Kapselperforation, perineurale Invasion, periprostatische Infiltration)?