

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Stenzl

**Untersuchungen zur Bestimmung
topografieabhängiger Abbildungsgenauigkeiten der
Magnetresonanztomografie mit endorektaler Spule in
der Diagnostik des Prostatakarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Stephan Andreas Krueger
aus
Pforzheim
2012**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. Kramer

Für Claudia und meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 4 -
Abkürzungen	- 9 -
1. Einleitung	- 10 -
1.1. Anatomie der Prostata	- 10 -
1.2. Prostatakarzinom	- 11 -
1.2.1. Epidemiologie	- 11 -
1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	- 13 -
1.2.3. Histologie und Grading	- 14 -
1.2.4. Wachstum und Metastasierung	- 15 -
1.2.5. Klinik	- 16 -
1.2.6. Diagnostik	- 16 -
1.2.6.1. Früherkennung	- 17 -
1.2.6.2. Digital rektale Untersuchung	- 17 -
1.2.6.3. Prostata spezifisches Antigen	- 18 -
1.2.6.4. Transrektaler Ultraschall	- 18 -
1.2.6.5. Prostatabiopsie	- 18 -
1.2.6.6. Endorektale Magnetresonanztomografie	- 19 -
1.2.6.7. Exprimat-Urin-Diagnostik	- 19 -
1.2.6.8. Positronen-Emissions-Tomografie/ Computer-Tomografie	- 20 -
1.2.6.9. Skelettszintigrafie	- 20 -
1.2.6.10. Staging und TNM-Klassifikation	- 20 -
1.2.7. Therapie	- 22 -
1.2.7.1. Indikationen	- 22 -
1.2.7.1.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom	- 22 -
1.2.7.1.2. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	- 22 -
1.2.7.1.3. Metastasiertes Prostatakarzinom	- 22 -
1.2.7.2. Therapieformen	- 23 -
1.2.7.2.1. Active Surveillance	- 23 -
1.2.7.2.2. Radikale Prostatovesikuloektomie	- 23 -
1.2.7.2.3. Strahlentherapie/Brachytherapie	- 25 -
1.2.7.2.4. Hormonablativ Therapien	- 26 -

1.2.7.2.5.	Chemotherapie	- 26 -
1.2.7.2.6.	Experimentelle Verfahren	- 27 -
1.2.7.2.7.	Neue Therapieansätze	- 28 -
1.3.	Rolle der endorektalen Magnetresonanztomografie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	- 28 -
1.3.1.	Stellung der Magnetresonanztomografie	- 28 -
1.3.2.	Durchführung	- 29 -
1.3.3.	Indikationen zur endorektale Magnetresonanztomografie	- 29 -
1.3.4.	Limitation der Methode	- 29 -
2.	Fragestellung der Arbeit.....	- 31 -
3.	Patienten, Material und Methodik	- 32 -
3.1.	Einschlusskriterien.....	- 32 -
3.2.	Ausschlusskriterien.....	- 32 -
3.3.	Studienpopulation, Patienten (Patientencharakteristika)	- 32 -
	Datenrecherche aus Patientenakten	- 32 -
3.4.	Erfassung der histologischen Daten von Präparaten aus radikalen Prostatektomien	- 33 -
3.4.1.	Aufarbeitung der Prostatapräparate.....	- 33 -
3.4.2.	Herstellung der Großflächenschnitte und histologische Beurteilung.....	- 36 -
3.4.3.	Zusammenführung der Ergebnisse aus der Großflächenschnitt-Aufarbeitung mit den Ergebnissen aus den normalgroßen Einbettkassetten	- 37 -
3.4.4.	Einteilung der Flächenschnitte und Datenerhebung	- 37 -
3.5.	Endorektale Magnetresonanztomografie	- 39 -
3.5.1.	Geräte, Wichtung, Sequenzen.....	- 39 -
3.5.2.	Erfassung der Daten der endorektalen Magnetresonanztomografie.....	- 41 -
3.6.	Zusammenführung der Ergebnisse aus der Befundung der endorektalen Magnetresonanztomografie und der Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate.....	- 43 -

3.6.1.	Statistische Auswertung	- 44 -
3.6.1.1.	Auswertung nach 4-Felder-Tafel.....	- 45 -
3.6.1.2.	Statistische Berechnungen	- 45 -
3.6.2.	Grafische Darstellung der Ergebnisse	- 47 -
3.7.	Tumorstaging nach histologischer Beurteilung und nach Beurteilung der endorektalen Magnetresonanztomografie	- 47 -
3.8.	Datenschutz.....	- 47 -
3.9.	Ethische Belange.....	- 48 -
3.10.	Software.....	- 48 -
4.	Ergebnisse	- 49 -
4.1.	Datenbank	- 49 -
4.2.	Stagingergebnisse	- 49 -
4.3.	Ermittlung der Tumorlage und Bestimmung der lokalen Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie	- 51 -
4.3.1.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in links und rechts	- 51 -
4.3.2.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in posterior und anterior	- 52 -
4.3.3.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in Apex, Mitte und Basis	- 53 -
4.4.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in 12 Segmente.....	- 55 -
4.5.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetreso-nanztomografie der Prostata für die Kapselüberschreitung	- 60 -

4.6.	Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetreso-nanztomografie der Prostata für die linke und rechte Samenblase.....	- 60 -
4.7.	Vergleich der durch die histologische Beurteilung ermittelten Tumorstadien mit den durch die endorektale Magnetresonanztomografie ermittelten Tumorstadien.....	- 61 -
5.	Diskussion	- 63 -
5.1.	Unterschiede in der Detektion des Prostatakarzinoms mittels endorektaler Magnetresonanztomografie in verschiedenen Segmenten der Prostata	- 63 -
5.1.1.	Unterteilung in links und rechts.....	- 63 -
5.1.2.	Unterteilung in posterior und anterior.....	- 63 -
5.1.3.	Unterteilung in Apex, Mitte und Basis	- 64 -
5.1.4.	Unterteilung nach klinischen Gesichtspunkten in 12 Segmente	- 66 -
5.2.	Detektion einer Kapselüberschreitung des Prostatakarzinoms durch die endorektale Magnetresonanztomografie	- 70 -
5.3.	Detektion einer Samenblaseninfiltration des Prostatakarzinoms durch die endorektale Magnetresonanztomografie	- 72 -
5.4.	Problem des Over- und Understaging in der herkömmlichen Diagnostik und in der endorektalen Magnetresonanztomografie	- 74 -
5.5.	Histologische Einflussfaktoren auf die der Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie	- 76 -
5.6.	Einfluss der individuellen Erfahrung.....	- 76 -
5.7.	Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit für das therapeutische Vorgehen.....	- 77 -
5.8.	Einfluss untersucherunabhängiger Faktoren	- 79 -
5.9.	Limitation der Arbeit.....	- 79 -
6.	Schlussfolgerung	- 81 -

7. Zusammenfassung	- 82 -
Literaturverzeichnis	- 83 -
Veröffentlichungen	- 96 -
Danksagung	- 97 -
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Bemerkung: Im folgenden Text wird zur besseren Verständlichkeit stets die männliche Form gewählt, sie schließt aber die weibliche Form stets ein.

Abkürzungen

A./Aa.	=	Arteria/Arteriae
AUC	=	Area under the curve
BPH	=	Benigne Prostatahyperplasie
DGU	=	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DRU	=	Digitale rektale Untersuchung
eMRT	=	Endorektale Magnetresonanztomografie
FDA	=	Amerikanische Food and Drug Administration
IMPACT	=	Immunotherapy for Prostate Adeno Carcinoma treatment
KI	=	Konfidenzintervall
Lig./Ligg.	=	Ligamentum/Ligamenti
MRT	=	Magnetresonanztomografie
PIN	=	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	=	Prostata spezifisches Antigen (gebunden)
ROC	=	Receiver Operating Characteristic Curve
SB-inf	=	Samenblaseninfiltration
Seg.	=	Segment
TRUS	=	Transrektaler Ultraschall
TUR	=	Transurethrale Resektion
UICC	=	Union Internationale Contre le Cancer
u.U.	=	unter Umständen
V./Vv.	=	Vena/Venae
vgl.	=	vergleiche
WHO	=	World Health Organization
z.B.	=	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine akzessorische Drüse, die mit ihrem kranialen Anteil dem Harnblasengrund anliegt. Sie besteht aus *Lobus dexter et sinister*, sowie einem *Lobus medius*. Durch sie zieht die *Pars prostatica* der *Urethra*. Im Bereich des *Collicus seminalis* der *Pars prostatica* münden die *Ductuli prostatici* und die beiden *Ductus ejaculatorii*. Anterior liegt die Prostata den *Ligg. puboprostatica* sowie dem *Os pubis* an. Die posteriore Begrenzung bildet das *Septum rectovesicale* (Denonvilliers'sche Faszie, siehe Abb. 1.1).

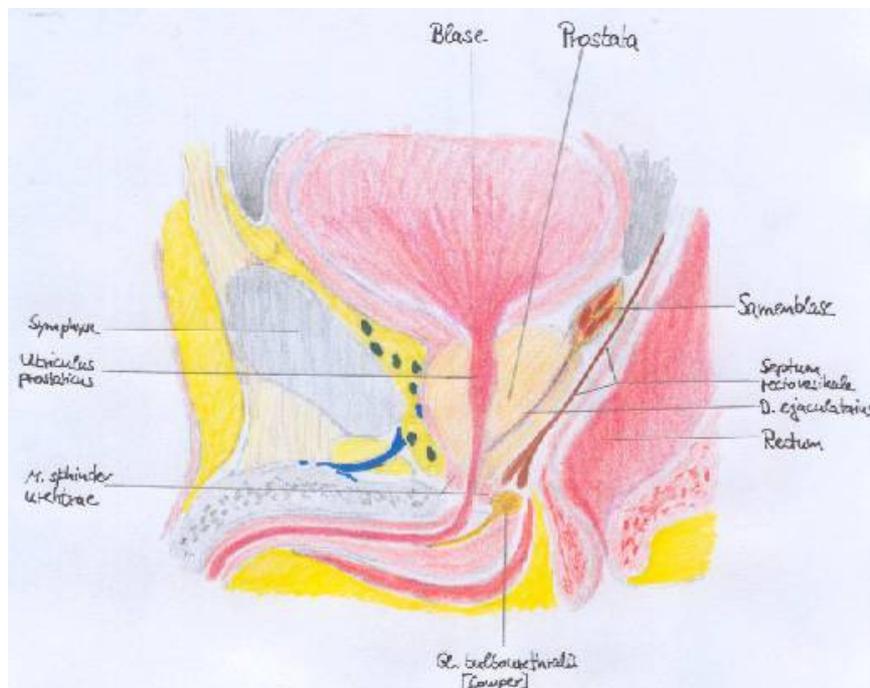


Abb. 1.1: Anatomie des kleinen Beckens

Durch ihre Lage ist die Prostata über das Rektum digital tastbar und wird dann klinisch jeweils in rechte und linke Basis, Mitte und Apex unterteilt. Über Äste aus der *A. vesicalis inferior* und der *A. rectalis media*, die beide aus der *A. iliaca interna* kommen, wird die Prostata mit Blut versorgt. Der Abstrom erfolgt über den *Plexus venosus prostaticus* in die *V. iliaca interna*. Die Lymphe wird über die *Noduli iliaci externi et interni* zu den *Noduli sacrales laterales* geleitet. Mit den Arterien verläuft posterolateral auch die vegetative Innervation aus dem *Plexus hypogastricus*. Eine histopathologische Einteilung beschreibt eine

periphere Zone, eine Transitionalzone und eine zentrale Zone (siehe Abb. 1.2). In der peripheren Zone (sie entspricht im Wesentlichen den *Lobus dexter et sinister* und macht mit ca. 70% den größten Anteil der Prostata aus) findet sich ein feines azinäres Gewebe. In der zentralen Zone, die nur etwa 25% des Gesamtvolumens der Prostata ausmacht, befindet sich ein gröberes azinäres Gewebe als in der peripheren Zone. Die Transitionalzone ist der kleinste Anteil der Prostata. Sie besteht aus großen azinären Strukturen (siehe Abb. 1.2).

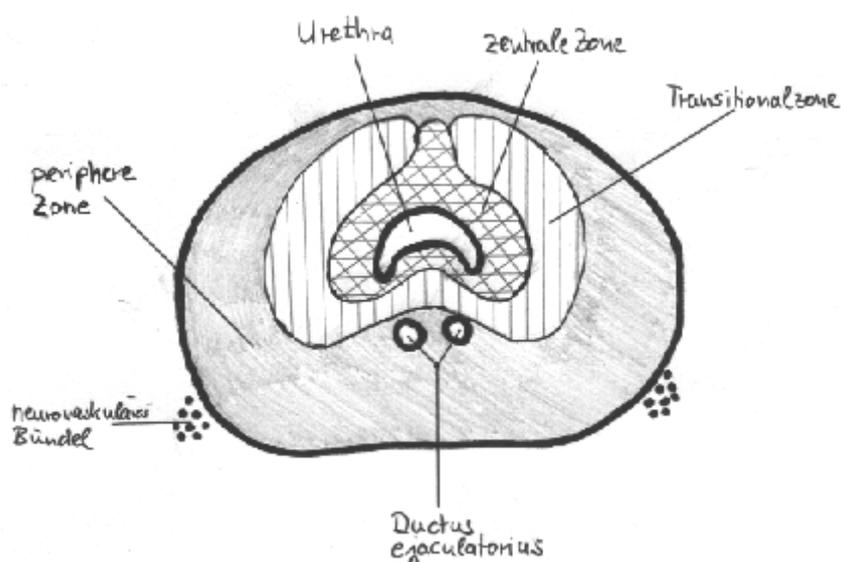


Abb. 1.2: Schema der histologischen Einteilung der Prostata

1.2. Prostatakarzinom

1.2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mittlerweile der häufigste maligne Tumor bei Männern, trotzdem verursacht es nur etwa 10% der Krebssterbefälle. Die Deutschen Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut geben für das Jahr 2006 an, dass von 229 000 neu aufgetretenen Krebserkrankungen bei Männern 60 120 auf das Prostatakarzinom entfielen, was einer Neuerkrankungsrate von 149,1 pro 100 000 Männern entspricht. Am Prostatakarzinom sind im Jahr 2006 11 577 Männer verstorben (Husman et al., 2010). Es kommt damit direkt nach dem Lungenkarzinom (2006: 63 000 Erkrankte, 28 898 Tote) auf Platz zwei der

Krebssterbefälle. Dass das Prostatakarzinom eine Krebserkrankung des älteren Menschen ist gilt mittlerweile als eindeutig belegt, so liegt das mittlere Erkrankungsalter bei etwa 69 Jahren (siehe Abb. 1.3). Im Vergleich zu früheren Statistiken ist das mittlere Erkrankungsalter gesunken, so lag es 1980 noch bei 73 Jahren. Dieser Umstand ist zum Teil der besseren Diagnostik zuzuschreiben, die eine frühere Diagnosestellung ermöglicht. Von 1980 bis zum Jahr 2006 hat das Prostatakarzinom zwar absolut gesehen um 30% zugenommen, die altersstandardisierte Sterberate ist jedoch um 20% gefallen (siehe Abb. 1.4). Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebensrate, so liegt diese in Deutschland zwischen 83% und 94% und hat sich somit in den letzten Jahren verbessert. Ein Grund hierfür könnte der weiter nach vorne verlegte Diagnosezeitpunkt sein, was sich in Behandlung und Prognose widerspiegelt (Husman et al., 2010).

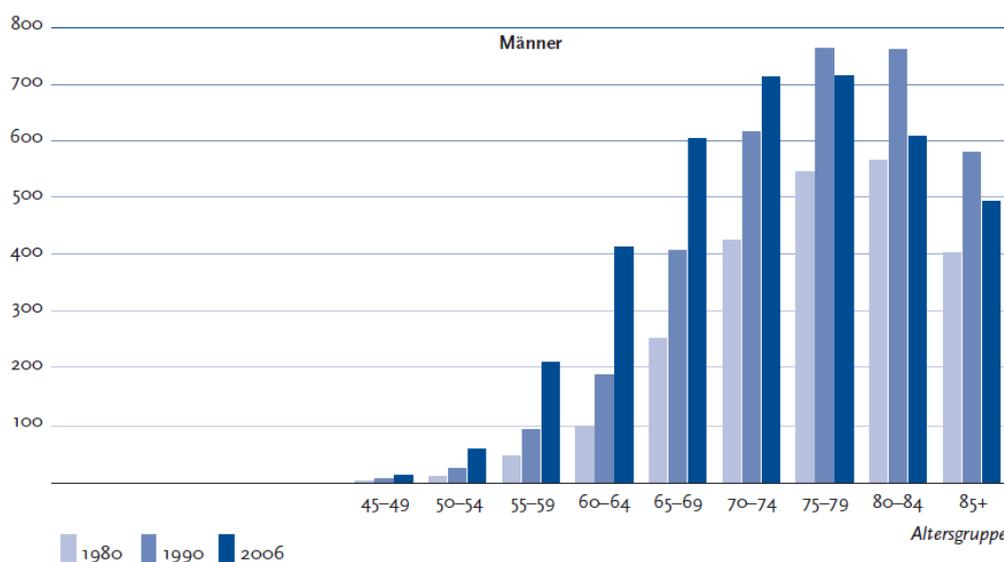


Abb. 1.3: Altersspezifische Erkrankungsrate für das Prostatakarzinom in Deutschland für die Jahre 1980, 1990 und 2006 (Husman et al., 2010) mit freundlicher Genehmigung durch das Robert-Koch-Institut

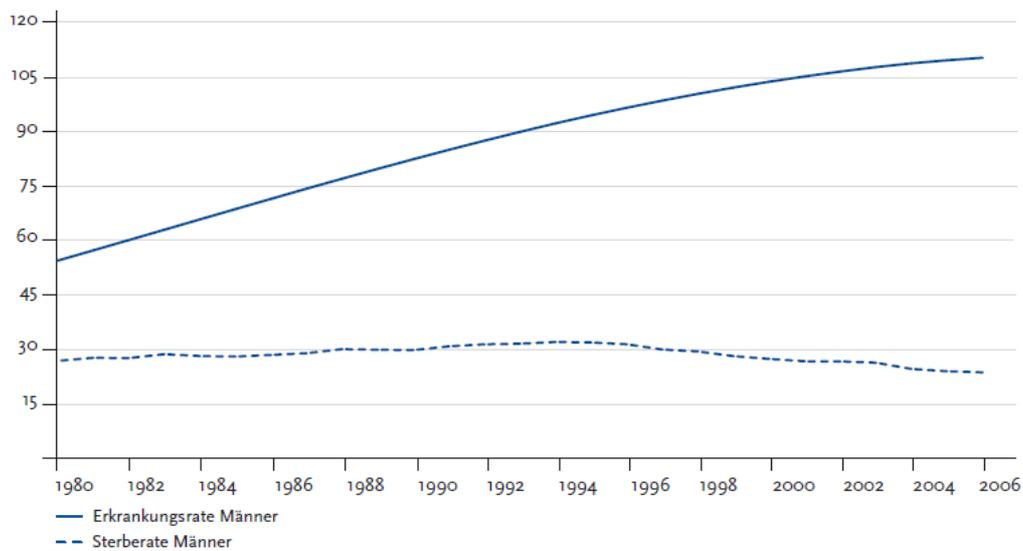


Abb. 1.4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate für das Prostatakarzinom in Deutschland zwischen 1980 und 2006 Quelle: (Husman et al., 2010) mit freundlicher Genehmigung durch das Robert-Koch-Institut.

1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen der Erkrankung sind weitgehend ungeklärt. Bisher konnten nur begünstigende Risikofaktoren ermittelt werden, wie ethnische Herkunft, Ernährungsgewohnheiten (Denis et al., 1999) und Adipositas (Dagnelie et al., 2004; Gong et al., 2006). Außerdem konnten Morganti et al. eine familiäre Häufung beobachten (Morganti et al., 1956). In weiteren Fall-Kontroll-Studien wurde festgestellt, dass das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken steigt, je mehr Mitglieder einer Familie bereits erkrankt sind. Dabei haben erstgradig Verwandte ein bis zu 11-fach erhöhtes Risiko, wie Untersuchungen von Gronberg et al. zeigten (Gronberg et al., 1996). Neben den hier genannten hereditären Risikofaktoren wurden von Carter et al. Kriterien, die ein hereditäres Prostatakarzinom definieren, formuliert. Diese stützen sich ebenfalls auf Verwandtschaftsverhältnisse und Erkrankungsalter (Carter et al., 1993).

1.2.3. Histologie und Grading

Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) (Bubendorf et al., 2000) wird häufig als obligate Präkanzerose angesehen (Qian et al., 1997). Sie tritt typischerweise in den postero-peripheren Zonen der Prostata auf und man findet sie gehäuft im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen. Mikroskopisch erkennt man gewucherte Epithelien der Drüsen und Gänge, die ein büschelförmiges, flaches kribriiformes oder papilläres Wachstumsmuster aufweisen können. Die Nukleolen sind meist vergrößert und finden sich exzentrisch, wobei die Kerne ebenfalls vergrößert sind. Im Gegensatz zum Prostatakarzinom ist bei der PIN die Basalzelllage erhalten und intakt. Sie lässt sich immunhistochemisch mit dem Antikörper p63 darstellen (Shah et al., 2002; Wernert et al., 2011). Das Prostatakarzinom imponiert makroskopisch als graugelber relativ unscharf begrenzter Tumor, der sich derb tastet. Zu 80% entsteht es in der androgen abhängigen peripheren Zone der Prostata (Quinlan et al., 1995; Mikuz, 2001). Dabei handelt es sich in etwa 95% der Fälle um ein Adenokarzinom (Zaak, 2006). Für das Grading von Prostatakarzinomen gibt es drei geläufige Schemata. Die World health organization (WHO) unterteilt in Grade 1 – 3 (gering-, mittel- und hochdifferenziert). Der Pathologisch-Urologische-Arbeitskreis Prostatakarzinom (Helpap et al., 1985) unterscheidet anhand einer Punkteskala strukturelle Merkmale (drüsige, kribriiforme bzw. solide Karzinomanteile) und zytologische Merkmale (Kerngröße, Kernformen, Kern-Plasma-Reaktion, Zahl der Nukleolen und Hyperchromasiegrade). Mittlerweile wird nahezu ausschließlich das Grading nach Gleason (Gleason, 1966) eingesetzt, welches das Wachstumsmuster beurteilt. Es werden dabei fünf Muster unterschieden (siehe Abb. 1.5), wobei durch die Addition der beiden häufigsten Differenzierungsgrade der Gleason-Score ermittelt wird. Dieser kann zwischen 2 und 10 betragen. Tab. 1.1 zeigt, dass hieraus auch Einschätzungen bezüglich Malignität und Prognose entnommen werden können (Helpap, 1998).

Tab. 1.1: Vergleich der Grading-Systeme (Helpap, 1998)			
WHO	Path.-Urol.-AK Prostata	Gleason-Score	Prognose
Grad 1	G Ia	2	Günstig
	G Ib	3, 4	
Grad 2	G IIa	5, 6	Ungünstig
Grad 3	G IIb	7	
	G IIIa	8, 9	
	G IIIb	10	

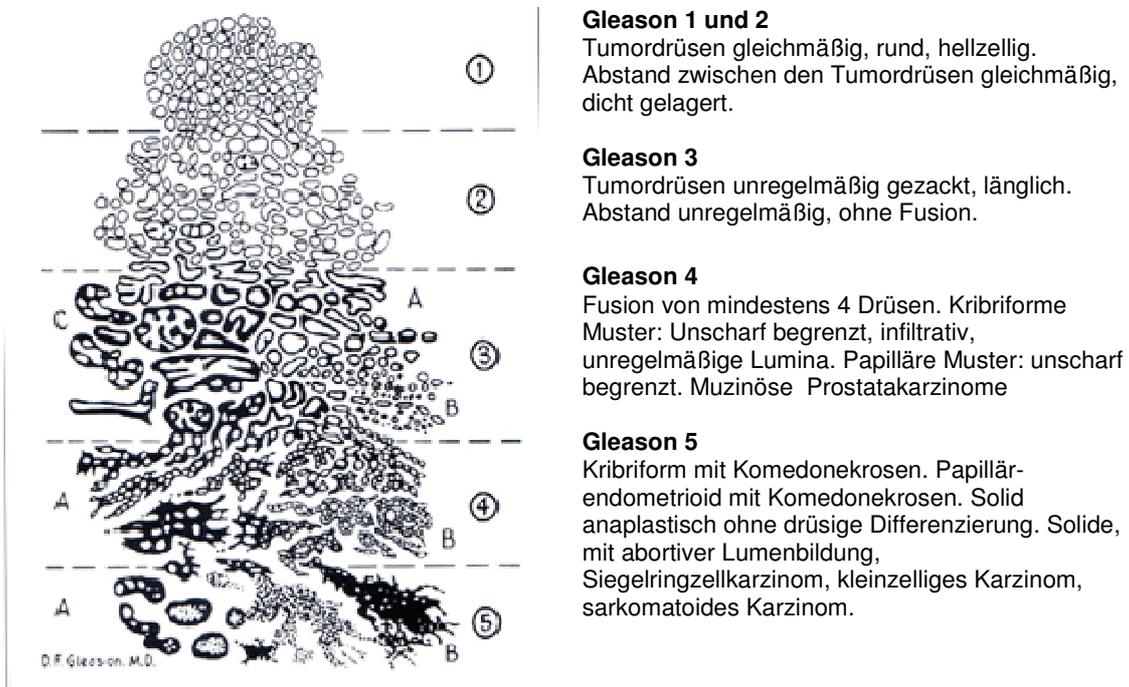


Abb. 1.5: Einteilung der histopathologischen Befunde nach Gleason und Mellinger (Gleason und Mellinger, 1974)

1.2.4. Wachstum und Metastasierung

Das Prostatakarzinom entsteht meist in der peripheren Zone und wächst subkapsulär, infiltrativ entlang der Lymphspalten und bleibt zunächst auf das Organ begrenzt. Mit dem Durchbrechen der Organkapsel erhöht sich das Risiko zur disseminierten Ausbreitung. Häufig geschieht dies im Bereich der Perineuralspalten. Dabei werden die Samenbläschen und das periprostatice Fettgewebe am häufigsten infiltriert. Seltener sind die Urethra, das Rektum oder

die Harnblase betroffen. Zudem metastasiert das Prostatakarzinom lymphogen und hämatogen. Die lymphogene Metastasierung erfolgt primär entlang der obturatorischen und internen iliakalen Lymphknotenstationen, später folgen die extrapelvinen und retroperitonealen Lymphknotenstationen. Die hämatogene Metastasierung erfolgt typischerweise über den klappenlosen prävertebralen Venenplexus ins Skelett, wobei meist die Lendenwirbelsäule, gefolgt von Femur, Becken, Brustwirbelsäule und Rippen, betroffen ist. Hier bilden sich meist osteoblastische Metastasen, wahrscheinlich weil die Tumorzellen selbst einen „prostatic osteoblastic factor“ produzieren und so die Osteoblasten zum Wachstum stimulieren (Böcker et al., 2001; Bubendorf et al., 2000). Eine hämatogene Metastasierung ist neben dem Skelett auch in jedes andere Organ möglich, wobei Lunge und Leber häufiger betroffen sind (Böcker et al., 2001; Bubendorf et al., 2000).

1.2.5. Klinik

Das Prostatakarzinom wird durch seine Form der Ausbreitung klinisch meist erst manifest, wenn es sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Nicht selten werden als erstes klinisches Symptom schmerzhafte Knochenmetastasen im Bereich des Beckens oder entlang der Wirbelsäule festgestellt. Häufig wird auch die Urethra komprimiert, was zu klinischen Symptomen, wie einem schwächer oder dünner werdenden Harnstrahl mit verlängerter Miktion oder einem verzögertem Miktionsbeginn führt. Teilweise kommt es auch zu Unterbrechungen der Miktion, wodurch die Restharnbildung begünstigt und das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfekte gesteigert wird. Folgen sind Nykturie, Pollakisurie oder dysurische Beschwerden. Bei fortgeschrittenen Karzinomen kann außerdem eine Infiltration der Nerven im Bereich des Os sacrum zu Erektionsproblemen führen.

1.2.6. Diagnostik

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms ist durch die limitierte Wertigkeit der Einzelbefunde eingeschränkt. Noch immer ist der einzige Beweis die positive Stanzbiopsie, mit der sich das Ausmaß der Erkrankung nur eingeschränkt ermitteln lässt. Hierzu sind weitere Untersuchungen durchzuführen (Rübber et

al., 2011; Anastasiadis et al., 2006) wobei eine eindeutige Abbildung des Tumors mit den aktuellen bildgebenden Verfahren, nur eingeschränkt möglich ist. Hierbei soll die endorektalen Magnetresonanztomografie das größte Potential besitzen und am ehesten zusätzliche Informationen zur Therapieoptimierung liefern können. Dies begründet sich daraus, dass die endorektale Magnetresonanztomografie derzeit das Beste bildgebende Verfahren ist um die zonale Anatomie der Prostata darzustellen (McNeal 1981; Aigner et al.;2007, Cornoud et al.; 1995).

1.2.6.1. Früherkennung

Im Rahmen der Früherkennung empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), zur besseren Dokumentation des Verlaufs, die digitale rektale Untersuchung (DRU) in Kombination mit der Bestimmung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) bereits ab dem 40. Lebensjahr durchzuführen, da bei etwa 20% der 50jährigen Männer bereits ein erhöhtes PSA vorliegt. Dadurch erhoffen sich die Leitlinienverfasser eine Therapiebedürftigkeit besser abschätzen zu können. Zudem sollte die DRU und die PSA-Bestimmung immer gemeinsam durchgeführt werden, da die höhere Sensitivität bei der PSA-Bestimmung liegt und die höhere Spezifität bei der DRU. Durch die Durchführung beider Untersuchungen erhöht sich so die Spezifität (Harris et al., 2002; Mistry und Cable, 2003; Rübber et al., 2011).

1.2.6.2. Digital rektale Untersuchung

Am Anfang der Diagnostik steht die DRU der Prostata. Hierbei tastet der Untersucher die Prostata rektal beim stehenden und nach vorne übergebeugten Patienten mit dem Finger über das Rektum ab. Dabei werden Form, Symmetrie und Abgrenzbarkeit des Organs beurteilt und versucht, derbe Knoten oder Verhärtungen zu ertasten. Der palpatorische Nachweis einer tumorösen Läsion hängt somit von der Erfahrung des Untersuchers ab. Hinter 15% - 40% der auffälligen Palpationsbefunde verbergen sich manifeste tumoröse Läsionen. Durch die DRU lassen sich Läsionen ab einer Größe von 0,2 ml erfassen. Bei beschwerdefreien Männern beträgt die Karzinomdetektionsrate jedoch nur 0,1 – 4% (Chodak, 1989; Enlund et al., 1990). Die DRU ist bei symptomlosen

Männern daher keine ausreichende Untersuchungsmethode um ein Prostatakarzinom frühzeitig zu erkennen.

1.2.6.3. Prostata spezifisches Antigen

Das PSA ist eine Serinprotease, die in der Prostata gebildet wird und deren Höhe vom Alter des Patienten und der Größe der Prostata abhängig ist (Lilja, 1995). Entsprechend sind erhöhte Werte nicht immer ein Hinweis auf ein Prostatakarzinom. So kann es bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis ebenfalls erhöht sein (Hammerer und Lein, 2004). Dennoch gilt die Bestimmung der Serumkonzentration des PSA als wichtiges Hilfsmittel zur frühzeitigen Erkennung des Prostatakarzinoms (Catalona et al., 1991). Studien zur PSA-Dichte untersuchten die Serumkonzentration von PSA zum Verhältnis des Prostatavolumens, um die Spezifität zu erhöhen (Mueller-Lisse et al., 2002). Es können auch verschiedene molekulare Subfraktionen, wie das freie PSA bestimmt werden und im Verhältnis zum Gesamt-PSA bewertet werden (Jung et al., 2000).

1.2.6.4. Transrektaler Ultraschall

Eine mittlerweile routinemäßig in der Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzte Methode ist der transrektale Ultraschall (TRUS) (Anastasiadis et al., 2006). Allerdings ist diese untersucherabhängige Untersuchung in ihrer Sensitivität und Spezifität begrenzt (Torricelli et al., 1999). Mit dem TRUS ist eine morphologische Begutachtung der Prostata und der Samenbläschen möglich. Er kann auch Informationen bezüglich einer möglichen Kapselüberschreitung liefern und erreicht hierbei eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 78% (Rorvik et al., 1994). Außerdem kann das Volumen der Prostata ermittelt werden, was auch zur Einschätzung der PSA-Werte wichtig ist (Halpern und Strup, 2000; Lavoipierre et al., 1998; Miller et al., 2011a).

1.2.6.5. Prostatabiopsie

Bei dieser weit verbreiteten und komplikationsarmen Methode werden unter Antibiotikaschutz aus den einzelnen Quadranten und aus suspekten Läsionen

Proben entnommen (Lubolt und Rübben, 2004; Aus et al., 1996; Collins et al., 1993), wodurch eine histologische Sicherung zur Therapieplanung erfolgen kann. Häufig kann bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert jedoch kein Malignom nachgewiesen werden. So konnten Studien zeigen, dass 66-71% der Patienten, deren PSA-Wert nur knapp oberhalb des Grenzwertes liegt, in der ersten Biopsieentnahme ein negatives Ergebnis aufweisen (Ellis und Brawer, 1995; Keetch et al., 1994; Roehl et al., 2002). Angestrebt werden daher regelmäßige Nachbiopsien (Roehl et al., 2002). Die dabei ermittelten Prostatakarzinome sind meist noch auf die Prostata begrenzt. Mittlerweile wird auch die Magnetresonanztomografie zur Biopsiesteuerung eingesetzt (Anastasiadis et al., 2006).

1.2.6.6. Endorektale Magnetresonanztomografie

Erfahrungen mit der endorektalen Magnetresonanztomografie in der Prostatakarzinom-Diagnostik werden bereits seit vielen Jahren gesammelt (Schnall et al.; 1989). Obwohl diese Technik noch immer nicht flächendeckend vorhanden ist, gewinnt sie mehr und mehr an Stellenwert. Ein Grund dafür ist die besonders gute Eignung der endorektalen Magnetresonanztomografie zur Weichteildarstellung, insbesondere die von McNeal postulierte zonale Anatomie (McNeal 1981) ist exakt darstellbar (Aigner et al.; 2007). zur Weichteildarstellung. Eine genauere Darstellung der Methode erfolgt in Abschnitt 1.3.

1.2.6.7. Exprimat-Urin-Diagnostik

Zur Exprimat-Urin-Gewinnung wird die Prostata massiert um Prostatazellen und potentielle Prostatakarzinomzellen in das Kanalsystem zu schleusen. Der direkt im Anschluss abgegebene Urin (Exprimat-Urin) wird dann auf verschiedene Bestandteile untersucht. So wird PCA3 in Prostatakarzinomzellen in erhöhter Menge produziert und kann durch einen Test (PROGENSATM-PCA3-Test, Firma Gen-Probe, San Diego, USA) quantitativ nachgewiesen werden. Mit diesem hochspezifischen Test hat man neben dem PSA einen weiteren Labortest, der bei erhöhten Werten ein Prostatakarzinom wahrscheinlich macht und zu Biopsiekontrollen veranlassen sollte (Marks et al., 2007; Kirby und

Fitzpatrick, 2011). Ein noch experimentelles Testverfahren misst Annexin A3 im Exprimat-Urin. Welche Aufgabe dies in der Prostata hat ist noch nicht geklärt, aber Schostack et al. zeigten, dass bei der BPH weitaus mehr Annexin A3 vorhanden ist als bei Prostatakarzinomen (Schostak et al., 2009).

1.2.6.8. Positronen-Emissions-Tomografie/ Computer-Tomografie

Die Positronen-Emissions-Tomografie/Computer-Tomografie hat ebenfalls noch keine klare Stellung in den Leitlinien zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms. Bisherige Studien konnten Vorteile in der Diagnostik von Metastasen (Eschmann et al., 2007) oder Lokalrezidiven nach Prostatektomie und bei steigendem PSA zeigen (Schilling et al., 2008). Diese Technik ist momentan noch nicht flächendeckend vorhanden.

1.2.6.9. Skelettszintigrafie

Die Skelettszintigrafie ist eine nuklearmedizinische Methode, die erhöhte Stoffwechselaktivität im Knochen nachweist und so Knochenmetastasen wahrscheinlich macht oder ausschließt. Sie wird heutzutage meist mit Technetium (99 mTc) markierten Phosphaten durchgeführt (Lasserre und Blohm, 2003). Die DGU empfiehlt diese Untersuchung erst ab einem PSA über 10 ng/ml oder bei Symptomen, wie z.B. bei Knochenschmerzen, durchzuführen (Lee et al., 2000).

1.2.6.10. Staging und TNM-Klassifikation

Zum Staging hat sich die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, wie sie von der Union International Contre le Cancer (UICC) verabschiedet wurde, etabliert (Wittekind et al., 2002) (siehe Tab. 1.2). Hierbei werden die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungsmethoden, wie aber auch ein evtl. vorhandenes Operationspräparat herangezogen.

Tab. 1.2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, 6. Auflage UICC 2002 (Wittekind et al.; 2002)		
T – Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden	
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist	
	T1 a	Tumor zufälliger histologischer Befund (43) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
	T1 b	Tumor zufälliger histologischer Befund (43) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
	T1 c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt	
	T2 a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2 b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2 c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel	
	T3 a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3 b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levatormuskulatur, Beckenwand)	
N – Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
M – Metastasen		
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	M1 a	Nicht regionärer Lymphknotenbefall
	M1 b	Knochenmetastasen
	M1 c	Andere Manifestationen

1.2.7. Therapie

1.2.7.1. Indikationen

1.2.7.1.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom

Dies umfasst die Tumorstadien T1-T2 N0 M0 (Miller et al., 2011b). Sie haben die höchste Aussicht für eine kurative Therapie, wobei vier Therapiemöglichkeiten in Betracht kommen: Die radikale Prostatektomie, die Strahlentherapie, die „active surveillance“ (aktive Überwachung) oder die palliative Therapie (Weißbach et al., 2011).

1.2.7.1.2. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Hierunter fallen die Tumorstadien T3-4 N0 M0 (Miller et al., 2011b) wobei eine Heilung weniger wahrscheinlich zu erreichen ist, bei der operativen Therapie ist in 37,5% (Van Poppel et al., 2006; Wirth et al., 2011b) bis 56% der Fälle (Ward et al., 2005; Wirth et al., 2011b) mit positiven Resektionsrändern zu rechnen. Daraus ergibt sich der Umstand eines möglichen Rezidivs (Swindle et al., 2005; Van Poppel et al., 2006; Ward et al., 2005; Wirth et al., 2011b). Jedoch konnten Loeb et al. und Wirth et al. zeigen, dass auch dieses Patienten von einer operativen Therapie profitieren können (Loeb et al., 2007; Wirth et al., 2011b). Die perkutane Strahlentherapie stellt in Verbindung mit einer Hormontherapie eine primäre Therapieoption dar (Böhmer et al., 2011; Bolla et al., 2002; Widmark et al., 2009).

1.2.7.1.3. Metastasiertes Prostatakarzinom

Das metastasierte Prostatakarzinom ist einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich. Ziele der palliativen Therapie sollten dann eine symptomorientierte Behandlung (z.B. Schmerztherapie) und eine Progressionsverlangsamung sein, um das Gesamtüberleben zu verlängern. Dabei scheinen Lymphknotenmetastasen prognostisch günstiger zu sein als Knochenmetastasen (Kroepfl et al., 2006; Messing et al., 1999). Palliative Therapiemöglichkeiten sind unter anderem die Strahlentherapie (siehe 1.2.7.2.3) und die Chemotherapie (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**5). Gerade das

symptomatische, metastasierte Prostatakarzinom sollte mit einer Androgendeprivation behandelt werden (Nair et al., 2002).

1.2.7.2. Therapieformen

1.2.7.2.1. Active Surveillance

Für „active surveillance“ (aktive Überwachung) kommen für die DGU nur Patienten in Frage, bei denen ein kurativ behandelbares Prostatakarzinom vorliegt und der Tumor die von Klotz et al. erstellten Kriterien (T-Stadium: 1c bis 2a, Tumor in ≤ 2 Stanzen, Tumor $\leq 50\%$ je Stanze, Gleason ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml) erfüllt. Patienten, die hierfür in Frage kommen, werden dann intensiv mittels DRU, PSA-Bestimmung und erneuten Stanzbiopsien in klar vorgegeben Intervallen kontrolliert und bei entsprechender Abweichung zur radikalen Prostatektomie vorgestellt (Klotz, 2005; Klotz, 2010; Weißbach et al., 2011). Womöglich können durch die endorektale Magnetresonanztomografie verdächtige Areale präziser ermittelt und biopsiert werden.

1.2.7.2.2. Radikale Prostatovesikuloektomie

Die radikale Prostatovesikuloektomie entspricht im klinischen Sprachgebrauch der radikalen Prostatektomie. Diese gilt als Standardverfahren zur kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms (Klevecká et al., 2007) bei entsprechendem TNM-Stadium und erfolgt in der Regel in Allgemeinanästhesie. Das Patientenalter sollte nicht über 70 bis 75 Jahre und die noch zu erwartende Lebenserwartung mindestens 10 Jahre betragen. Eine prognostisch günstige Konstellation liegt vor, wenn das PSA nicht > 10 ng/ml ist und der ermittelte Gleason-Score < 7 ist (D'Amico et al., 1998). Die radikale Prostatektomie wird meist retropubisch durchgeführt, Dabei wird eine Mini-Laparotomie durchgeführt und die pelvinen Lymphknoten im obturatorischen und iliakalem Bereich entfernt. Der Plexus am Apex der Prostata wird ligiert und schließlich die Prostata entlang ihrer Kapsel präpariert. Dabei werden auch die Samenbläschen mit den Samenleitern und Teile des Blasenhalbes entfernt. Je nach Möglichkeit wird versucht die Nerven zu schonen, um die Potenz des Patienten zu erhalten. Dann wird die Urethra wieder anastomosiert und durch

einen Blasenkatheter geschieht. Nach Prostatektomie werden für T2-Tumoren folgende Überlebensraten gefunden: 5-Jahres-Überlebensrate, 74 – 84%, 10-Jahres-Überlebensrate 55 – 66%“ (Sökeland, 2001). Mögliche intraoperative Risiken hängen von der Operationstechnik und entsprechenden Voroperationen ab. Sie beziehen sich meist auf Rektum- und Ureterverletzungen und den intraoperativen Blutverlust. Beim retropubischen Zugangsweg liegt die Inzidenz der Ureterverletzungen zwischen 0 und 1,6% (Froh Müller et al., 1991; Kaplan et al., 1992; Ohori et al., 1994). Das Risiko der Rektumverletzung liegt bei 2%, es steigt auf 9% an, falls eine transurethrale Resektion oder eine diagnostische Lymphadenektomie dem Eingriff vorausging (Peters, 1988; Kroepfl et al., 1988). Durch Verletzung des retrosymphysären Veneplexus (Plexus Santorini) ergibt sich beim retropubischen Zugang ein erhöhtes intraoperatives Blutungsrisiko, welches beim perianalen Zugangsweg geringer ist. Untersuchungen zeigten das beim retropubischen Zugang ca. 50% der Patienten mehr als einen Liter Blut verlieren (Hammerer et al., 1995). Durch die endorektale Magnetresonanztomografie erhält der Operateur genauere Informationen über die anatomischen Verhältnisse und ist so in der Lage, sein operatives Vorgehen durch die zuvor möglichst genau ermittelte Tumurlage, zu planen.

Nerverhaltende Prostatektomie

Patrick C. Walsh (Professor und Direktor am „James Buchanan Brady Urological Institute“ von 1974-2004) vom Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore begann in den 1980er Jahren die ersten Erfahrungen der nerverhaltenden OP-Technik zu sammeln. Dabei soll die Prostata nach onkologischen Prinzipien entfernt werden und die für die Potenz notwendigen Nervenstränge erhalten bleiben (Walsh und Donker, 1982). Ein Problem dieser Operationstechnik ist, dass das Prostatakarzinom häufig entlang der perineuralen Scheiden wächst und so unter Umständen eine R0 Resektion nicht erreicht werden kann. Gerade hier wird in der endorektalen Magnetresonanztomografie durch ihre präzise Darstellung der anatomischen Verhältnisse das Potential gesehen Patienten die nerverhaltend operiert werden können von denen zu unterscheiden, bei denen dies aufgrund der Tumorausdehnung nicht möglich ist.

Nebenwirkungen der operativen Verfahren

Eine mögliche Nebenwirkung der Prostatektomie ist die erektile Dysfunktion, welche eine unterschiedliche Ausprägung erreichen kann. Zu ihrer Behandlung werden Medikamente wie orale Phosphodiesterasehemmer (z.B. Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) verwendet. Nach entsprechender Anleitung können auch Medikamente in den Penischaft eingespritzt werden oder technische Lösungen wie Penisimplantate oder Penisringe verwendet werden. Als weitere mögliche Nebenwirkung treten Anastomosenstrikturen oder Anastomoseninsuffizienzen im Bereich des Harnblasenhalses auf, welche Nachoperationen oder passagere Stent- oder Kathetereinlagen erfordern. Die postoperativ häufig auftretende Inkontinenz tritt bei der nerverhaltenden Therapie deutlich seltener auf.

1.2.7.2.3. Strahlentherapie/Brachytherapie

Bei der Strahlentherapie unterscheidet man die Hochvoltradiotherapie und die Brachytherapie. Strahlentherapeutische Maßnahmen werden häufig bei Patienten über 70 Jahren einer operativen Therapie vorgezogen. Ob generell im Vorfeld einer Strahlentherapie eine pelvine Lymphadenektomie erfolgen sollte, geht aus der derzeitigen Datenlage nicht hervor (Thüroff et al., 2011). Bei der Brachytherapie können ultraschallgesteuert zum einen radioaktive Jod- oder Palladium-Seeds oder andererseits durch Afterloading radioaktives Iridium eingebracht werden (Hofstetter, 2006). Durch zusätzliche externe Bestrahlung werden die Prostata und das periprostatice Fettgewebe mit einer Strahlendosis von 70 Gy lokal bestrahlt. Mittlerweile ist die perkutane Hochvoltbestrahlung durch verbesserte Bestrahlungstechniken nicht mehr nur als ad-on-Therapie, sondern auch als Monotherapie verwendbar. In der Strahlentherapie der Prostata hat die endorektale Magnetresonanztomografie bereits einen gesicherten Stellenwert, so wird sie explizit empfohlen um das Bestrahlungsvolumen sicher zu ermitteln (Miller et al., 2011b). Die Langzeitüberlebensraten der Strahlentherapie/Brachytherapie erreichen bis zu 70% (Bagshaw, 1985). Die erektile Dysfunktion tritt etwa im Laufe von 5 Jahren auf und liegt zwischen 39% und 53% (D'Amico et al., 2002). Dennoch rückt die

Strahlentherapie als kurative Therapieform in den letzten Jahren in den Hintergrund.

1.2.7.2.4. Hormonablative Therapien

Mittlerweile gilt es als bewiesen, dass das Prostatakarzinom, bis auf die wenigen Ausnahmen des hormonrefraktären Prostatakarzinoms, von der hormonellen Beeinflussung durch das männliche Geschlechtshormon Testosteron abhängig ist. So kann der Krankheitsverlauf durch eine Orchiectomie verlangsamt werden. Früher wurden weibliche Hormone substituiert, um die hypophysengesteuerte Produktion von Testosteron in den Hoden maximal zu supprimieren. Aufgrund besserer Verträglichkeit werden mittlerweile LH-RH-Agonisten (Antiandrogen wie z.B. Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Buserelin) eingesetzt. Hitzewallungen und kardiovaskuläre Dysfunktionen treten dadurch erheblich weniger auf, während Libidoverlust, erektile Dysfunktion sowie Wachstum der männlichen Brust weiterhin vorhanden sind. Um auch die in den Nebennieren gebildete Testosteronfraktion zu erreichen gibt es mittlerweile gut verträgliche Antiandrogene (z.B. Cyproteron, Bicalutamid).

1.2.7.2.5. Chemotherapie

Beim fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinom kommt eine Chemotherapie in Frage, wobei das Prostatakarzinom generell als wenig chemosensibel gilt. Als Chemotherapie der Wahl hat sich eine Kombination aus Docetaxel und Prednison etabliert. Hierunter konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie eine Linderung der Schmerzen und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Berthold et al., 2008; Tannock et al., 2004; Winqvist et al., 2006; Wirth et al., 2011a).

1.2.7.2.6. Experimentelle Verfahren

Kyroablation

Über unter Ultraschallkontrolle in die Prostata eingebrachte Hohlnadeln bzw. Sonden wird in mehreren Zyklen hochkomprimiertes Argon-Gas ein- und ausgeleitet. Es wird eine Vereisung von bis zu -195°C verursacht, wodurch sich Kristalle in der Zellmembran bilden, diese zerstören, und eine thermische Nekrose verursachen. Zur Wiedererwärmung wird Helium verwendet. Zum Schutz der Urethra wird während der Behandlung warmes Wasser durch einen Spülkatheter geleitet. Aufgrund der geringen Datenlage wird diese Therapie von der DGU momentan nicht zur Behandlung des Prostatakarzinoms empfohlen (Jakse et al., 2011). Allerdings geben Aus et al. (Aus, 2006) in ihrem Review zu bedenken, dass hiermit evtl. Patienten behandelt werden können, die für eine etablierte Therapie nicht in Frage kommen, aber einer lokalen Therapie bedürfen. Zur Optimierung des Therapieansatzes kann die endorektale Magnetresonanztomografie durch die bessere Darstellung von suspekten Arealen beitragen.

Hochintensivierter Fokussierter Ultraschall

Bei dieser Methode wird über den Enddarm oder von suprapubisch aus hochfokussierter Ultraschall auf verdächtige oder befallene Areale gerichtet. Dadurch wird das Gewebe auf über 85°C erwärmt, wodurch eine Koagulationsnekrose ausgelöst wird. Die DGU empfiehlt diese Therapieform aufgrund mangelnder Evidenz bisher noch nicht (Jakse et al., 2011). In seinem Review stellen Aus et al. (Aus, 2006) den hochintensivierten fokussierten Ultraschall für Patienten zur Diskussion, die für eine etablierte Therapie nicht in Frage kommen. So konnten El Fegoun et al. (El Fegoun et al., 2011) hierfür erste Daten bei einem kleinen Kollektiv vorstellen. Bei dieser Methode könnte die endorektale Magnetresonanztomografie ebenfalls zur Therapieoptimierung beitragen.

Photodynamische Therapie

5-Aminolävulinsäure (5-ALA) wird in der Tumorzelle eines Prostatakarzinoms zum Photosensibilisator Protoporphyrin IX (PPIX) umgewandelt und reichert sich dort an. Wird dann die Zelle mit einem Licht von bestimmter Wellenlänge bestrahlt, erfolgt die Freisetzung von hochreaktiven Singulett-Sauerstoff der zytotoxisch wirkt. Erste tierexperimentelle Studien hierzu waren als positiv zu bewerten (Zaak et al., 2004). Auch diese Therapieform wird bisher von der DGU aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen.

1.2.7.2.7. Neue Therapieansätze

Neuere Therapieansätze gibt es vor allem im Bereich der Immuntherapie, so konnte eine aktive zelluläre Immuntherapie entwickelt werden, die mittlerweile von der FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2010b; U.S. Food and Drug Administration, 2010a) zugelassen wurde. Sipuleucel-T (Provenge[®]) konnte in der IMPACT-Studie (Immunotherapy for Prostate Adeno Carcinoma treatment; Study NCT00065442) eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von 4,1 Monaten gegenüber einem Placebo bewirken (Garcia und Dreicer, 2011; Kantoff et al., 2010). Hierbei wird mit Sipuleucel-T ein individueller Impfstoff hergestellt, der es den T-Lymphozyten ermöglicht, Krebszellen zu erkennen und zu zerstören (U.S. Food and Drug Administration, 2010a).

1.3. Rolle der endorektalen Magnetresonanztomografie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.3.1. Stellung der Magnetresonanztomografie

Die Stellung der Magnetresonanztomografie im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist noch nicht endgültig geklärt, obwohl die endorektale Magnetresonanztomografie das derzeit beste bildgebende Verfahren in der Prostatakarzinomdiagnostik ist (Miller et al. 2011a). Die DGU empfiehlt sie in ihrer Leitlinie als zusätzliches Verfahren bei schwierigem histologischen

Nachweis (Miller et al., 2011a) oder als Alternative zur Computertomografie in der Lymphknotenbeurteilung. Eine feste Stellung im Rahmen der Routinediagnostik dürfte auch durch die eingeschränkte Verfügbarkeit und hohe Kosten als problematisch angesehen werden. Zudem ist die Auswertung der Bilder untersucherabhängig (Mullerad et al., 2004).

1.3.2. Durchführung

Erfahrungen zur endorektalen Magnetresonanztomografie werden bereits seit geraumer Zeit gesammelt (Schnall, M.D. und Pollack, H.M. 1990). Mittlerweile hat sich die Kombination aus Verwendung einer Mehrkanaloberflächenspule (Body-Phased-Array-Spule) und einer endorektalen Oberflächenspule in Verbindung mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomografen (Futterer et al., 2007) etabliert und die DGU fordert diese Kombination auch in ihrer Leitlinie (Miller et al.; 2011a). Um qualitativ hochwertige Bilder zu erhalten wird die Darmperistaltik medikamentös unterdrückt. Die von der DGU geforderten „Standards“ wurden auch in dieser Studie verwendet.

1.3.3. Indikationen zur endorektale Magnetresonanztomografie

Die endorektale Magnetresonanztomografie wird derzeit nicht zur primären Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt. Bei histologisch gesichertem Malignom empfiehlt die DGU eine Magnetresonanztomografie im Rahmen des Stagings zur Lymphknotendiagnostik und zur Zielvolumenbestimmung vor geplanter Strahlentherapie (Miller et al., 2011b). Zudem wird eine Magnetresonanztomografie auch bei klinischem Verdacht und wiederholt negativen TRUS-gesteuerten Stanzbiopsien empfohlen (Anastasiadis et al., 2006).

1.3.4. Limitation der Methode

Im Gegensatz zu der DRU oder dem TRUS kann die endorektale Magnetresonanztomografie nicht bei allen Patienten eingesetzt werden (nicht-MRT-

taugliche Implantate wie Schrittmacher und Prothesen oder andere ungeeignete metallische Fremdkörper).

Die Testgüteparameter sind noch nicht ausreichend, um auf eine histologische Diagnosesicherung verzichten zu können. So wird die Sensitivität in der Prostatakarzinomdiagnostik bei etwa 76-87% und die Spezifität bei etwa 60-98% angegeben (Miller et al.; 2011a).

Die endorektale Magnetresonanztomografie soll im Rahmen des lokalen Staging von Prostatakarzinomen unterschiedliche Aufgaben erfüllen: Tumordetektion und Ermittlung der Tumorgroße in der Prostata, Detektion von Infiltration oder Überschreitung der Organkapsel und Detektion von Infiltrationen der Samenblasen.

Die Tumordetektion in der Prostata ist dabei von der Größe des Tumor abhängig, so können kleine Tumore unter 10mm oder 0,4cm³ durch die endorektale Magnetresonanztomografie nicht sicher ausgeschlossen werden (Roethke et al., 2011).

In Bezug auf Organüberschreitungen liegt die Sensitivität zwischen 25% und 60% und die Spezifität bei 75%. Gründe hierfür dürften darin liegen, dass gerade kleine bzw. mikroskopische Organüberschreitungen nur eingeschränkt nachweisbar sind (Presti, Jr. et al., 1996; Tsuda et al., 1999; Walsh et al., 2011; Yu et al., 1968). Ähnliches gilt auch für die Samenblaseninfiltration, auch hier sind gerinfügige Infiltrationen nicht sicher nachzuweisen.

2. Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wertigkeit der endorektale Magnetresonanztomografie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms geprüft werden. Dabei stand die Ermittlung und Untersuchung der Testgüteparameter, bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom, in den verschiedenen Arealen der Prostata im Vordergrund. Hierzu sollte die Prostata in Areale unterteilt werden, die der klinisch gebräuchlichen Unterteilung entsprechen. Die Ergebnisse aus der histologischen Beurteilung und der radiologischen Beurteilung sollten dann unter Berücksichtigung der Unterteilung auf Übereinstimmung und Unterschiedlichkeit geprüft werden. Dadurch sollte die Genauigkeit der Detektion eines Tumorareals im Hinblick auf Lage und Ausdehnung in Abhängigkeit der Lokalisationen innerhalb der Prostata untersucht werden. Zudem sollte auch eine Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse und Konsequenzen für die operative Therapie diskutiert werden.

3. Patienten, Material und Methodik

3.1. Einschlusskriterien

Es wurden konsekutiv 69 Patienten in die Studie aufgenommen, die an der Klinik für Urologie in Tübingen im Zeitraum von April 2003 bis Oktober 2004 radikal prostatektomiert wurden. Voraussetzung war, dass sie aufgrund eines organbegrenzten Prostatakarzinoms nach den derzeit gültigen Kriterien zur Therapie durch eine radikale Prostatektomie geeignet waren und präoperativ eine endorektale Magnetresonanztomografie nach nachfolgend genanntem Procedere erhalten haben.

3.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht mehr den Kriterien zur primär kurativen radikalen Prostatektomie entsprachen oder bei denen, aufgrund anderer Tatsachen, präoperativ keine endorektale Magnetresonanztomografie durchgeführt werden konnte. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die in die jeweiligen Prozeduren nicht einwilligten.

3.3. Studienpopulation, Patienten (Patientencharakteristika)

Die in der Studie untersuchten Patienten waren zwischen 46 und 77 Jahre alt, wobei sich ein Durchschnittsalter von 62 Jahren ergab (Standardabweichung: 5,7 Jahre; Median: 62 Jahre).

Datenrecherche aus Patientenakten

Aus der jeweiligen Patientenakte und den elektronisch gespeicherten Befunden wurden klinische Parameter zum Zeitpunkt der Operation entnommen. Diese waren: Alter, präoperativer PSA-Wert, Ergebnis der präoperativen Stanzbiopsie, Histologie des Prostatektomiepräparats und OP-Datum. Die Ergebnisse wurden dann in eine Datenbank aufgenommen.

3.4. Erfassung der histologischen Daten von Präparaten aus radikalen Prostatektomien

3.4.1. Aufarbeitung der Prostatapräparate

Nach radikaler Prostatektomie wurden die Organpräparate (siehe Abb. 3.1 A) in 4,5%-phosphatgepuffertem Formalin (pH 7, Roti-Histofix, Roth, Karlsruhe) fixiert, (siehe Abb. 3.1 B). Am Folgetag erfolgte die makroskopisch-pathologische Aufarbeitung. Zur Identifikation des Resektionsrandes wurden die Präparate allseits getuscht, dabei wurden seitengetreunt zwei verschiedene Farben verwendet (Markiertusche WAK Chemie, Steinbach, schwarz und blau, siehe Abb. 3.1 C). Damit wurde die seitengerechte und nachvollziehbare Orientierung der Lamellen gewährleistet. Dann erfolgte die Ermittlung des Präparatgewichts, die makroskopische Dokumentation und gleichzeitig die Lamellierung der Präparate. Nach Abnahme der basalen und apikalen Absetzungen, der Samenleiterabsetzung und der Samenblasenübergänge (siehe Abb. 3.1 D) wurden die Präparate auf einer handelsüblichen Aufschnittmaschine (Bizerba V6, Bizerba, Balingen, siehe Abb. 3.1 E-G) lamelliert. Die parallelen Schnittebenen lagen dabei senkrecht zur posterioren Fläche der Prostata im Abstand von 3 mm (siehe Abb. 3.1 H). Die Schnittebene war damit der transversalen endorektalen Magnetresonanztomografie angeglichen.

Nach der makroskopischen Dokumentation der Schnittflächen (siehe Abb. 3.1 I) wurde im Rahmen der Routineaufarbeitung jede zweite Scheibe für normale Einbettkassetten zugeschnitten und die Restlichen der Großflächenaufarbeitung zugeführt. Teilweise wurde auch mehr als jede zweite Scheibe für die Großflächenaufarbeitung verwendet.

Für die Aufarbeitung in Großflächen fanden gesonderte Einbettkassetten (Makroflow, Mikrom, Walldorf, siehe Abb. 3.1 J) und zur ebenen Fixation der Lamellen eigens angefertigte Distanzelemente Verwendung (siehe Abb. 3.1 K-L).

In den Großkassetten erfolgte die Dehydrierung und Paraffinierung der Gewebe mittels eines Einbettautomaten (Shandon Hypercenter2, Shandon GmbH Frankfurt am Main; Behandlungsschritte beim Dehydrieren und Entparaffinieren: bei 35°C: Formalin 4,5% 60 min, EtOH 70% 2 x 30 min, EtOH 96% 2 x 30 min, EtOH 100% 2 x 30 min, EtOH 100% 60 min, Xylol 60 min, Xylol 120 min, bei 60°C: Paraffin 60 min, Paraffin 120 min). Dann wurden die Gewebescheiben an einer Gießstation (MEDITE TBS88, MEDITE GmbH, Burgdorf) in Paraffin eingebettet. Verwendet wurden Einbett-Molds in Sondergröße (Mikrom, Thermo Scientific, Walldorf), teilweise mussten zu große Lamellen direkt mit flüssigem Paraffin in Metall-Ausgießwinkel eingebettet werden (siehe Abb. 3.1 M).

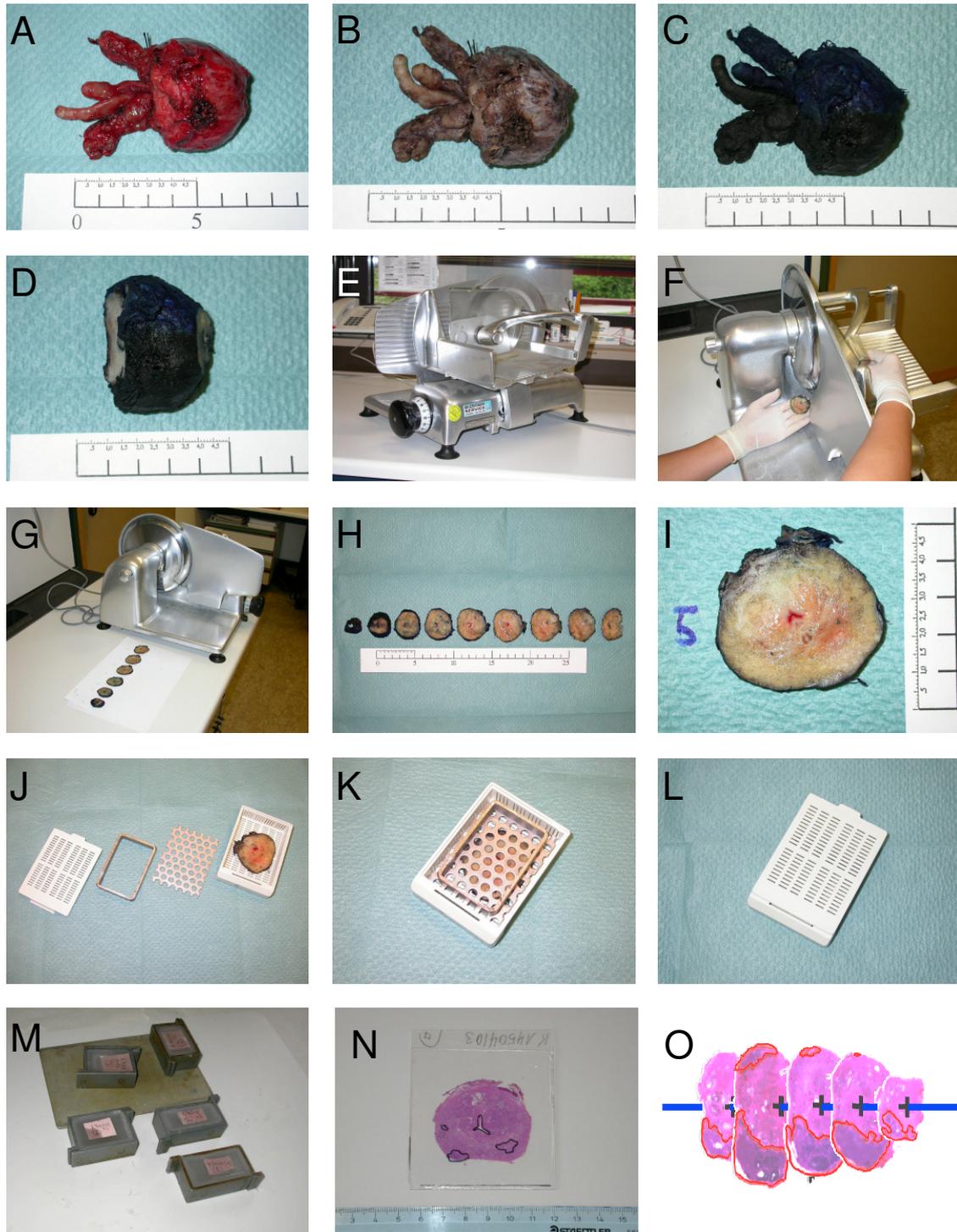


Abb. 3.1: Exemplarischer Prozessablauf einer Prostektomiepräparataufarbeitung (Bilder: Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen.) **A:** Frisches Operationspräparat, **B:** In Formalin fixiertes Präparat, **C:** tuschemarkiertes Präparat, **D:** Präparat nach Absetzung der Anhängsel, **E:** Aufschnittmaschine, **F:** Schnittlamelle der Prostata, **G:** Schnittlamellenserie einer Prostata mit Aufschnittmaschine, **H:** Schnittlamellenserie einer Prostata (makroskopisch), **I:** Einzelne Prostataschnittlamelle (ungefärbt; makroskopisch), **J:** Einbettkassette, **K:** Zusammengesetzte Einbettkassette mit Prostataschnittlamelle, **L:** Geschlossene Einbettkassette, **M:** Ausgießwinkel mit Paraffin, **N:** Fertig geschnittener und gefärbter Whole-Mount-Schnitt einer Prostata mit eingezeichneter Harnröhre und eingezeichneten Tumorarealen, **O:** Seriell, nach dem Verlauf der Harnröhre angeordnete Whole-Mount-Schnitte mit eingezeichneten Tumorarealen.

3.4.2. Herstellung der Großflächenschnitte und histologische Beurteilung

Von den so entstandenen Paraffinblöcken wurden mittels eines Großschnittmikrotoms (Polycut-S, Reichert-Jung, Leica, Bensheim) Flächenschnitte der einzelnen Lamellen angefertigt und auf Sondergrößen-Objekträger aufgezogen (66 x 76 mm, Langenbrinck, Teningen).

Nach einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurden die Schnittserien histologisch befundet und Tumorareale auf dem Schnitt unter mikroskopischer Kontrolle mit Filzstift (Lumocolor permanent, Staedtler, Germany, blau oder schwarz) umrandet (siehe Abb. 3.2 N). Kapselüberschreitungen wurden eingezeichnet und gesondert dokumentiert. Zur besseren Orientierung erfolgte weiterhin die Umrandung des Harnröhrenlumens. Das Befunden der Flächenschnitte erfolgte durch OA Dr. med. U. Vogel vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen. Die Einzelbilder der Schnittserien wurden dann mittels eines Scanners (HP ScanJet ADF, Hewlett Packard GmbH, Böblingen) jeweils zusammen mit einem Maßstab eingescannt und angeordnet. Zur Orientierung und Kontrolle bei der Anordnung dienten die verschiedenfarbig getuschten Scheibenränder (Seitenorientierung), makroskopische Aufnahmen des Prostatektomiepräparats von apikal und von lateral her (axiale Höhenkalibrierung der Scheiben untereinander) und makroskopische Aufnahmen der Lamellen (radiales Eindrehen und Abgleichen untereinander). Die, wenn auch teilweise konvex gewölbte, posteriore Fläche der Prostata wurde dabei jeweils parallel zur Horizontalen ausgerichtet.

Als Beispiel zur Darstellung der räumlichen Situation ist von Patient 7 eine 3D-Grafik der so ermittelten Tumorlokalisierung erstellt worden, diese ist freundlicherweise von der Firma MackeVision, Sindelfingen zur Verfügung gestellt worden (Abb. 3.1 O).

3.4.3. Zusammenführung der Ergebnisse aus der Großflächenschnitt-Aufarbeitung mit den Ergebnissen aus den normalgroßen Einbettkassetten

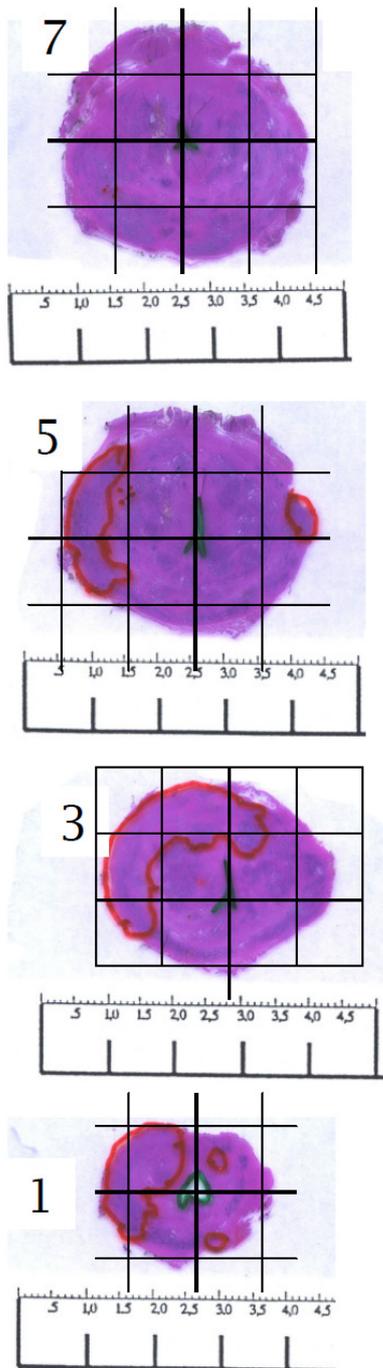
Für einen ‚Erhebungsbogen Histologie‘ (siehe Abb. 3.2, Pat. Nr. 49) wurden die eingescannten Flächenschnitte seriell angeordnet und das aus den pathologischen Befundberichten entnommene Ergebnis der normalen Kassetten als grafische Darstellung zwischen die befundeten Flächenschnitte eingefügt. Informationen über detektierte Tumorlokalisationen und Kapselüberschreitungen sind dabei grafisch mit den Großflächenschnitten kombiniert und abgeglichen worden.

3.4.4. Einteilung der Flächenschnitte und Datenerhebung

Die Flächenhistologien des Erhebungsbogens wurden mit einer vertikalen Linie entsprechend dem Verlauf von links nach rechts und einer senkrechten Linie entsprechend dem Verlauf von anterior nach posterior versehen. Der Linienvverlauf wurde dabei so gewählt, dass der Harnröhrenmittelpunkt das Zentrum des so entstandenen Fadenkreuzes bildet. Jeder Großflächenschnitt ist damit in 4 Quadranten geteilt worden. Zur Orientierung innerhalb der Quadranten sind dann alle Flächen noch zusätzlich mit einer Quadratzentimeterskalierung versehen worden. Diese Skalierung ist dabei so gewählt worden, dass die Quadrantenlinien gleichzeitig Linien der Skalierung bildeten. Schließlich wurde die topografische Lage der Tumoren und das Vorliegen einer Kapselüberschreitung oder Samenblaseninfiltration (seitengetrennt) aus den Großflächenschnitten und der Normalkassetten-Befundung zusammengeführt.

Pathologie-Erhebungsbogen

Patient Nr.: 49



basal	Tumor sichtbar:	<input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/> JA
	Multifokalität:	<input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> ANZAHL: 4
	Kapselüberschreitung:	<input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA bei Tumor: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Kapselinfiltration:	<input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA bei Tumor: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Samenblasenbefall:	<input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> RECHTS <input type="checkbox"/> LINKS
	Susp. LK-Vergrößerungen:	<input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA
	Einblutung:	<input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> STÖREND <input type="checkbox"/> NICHT STÖREND
	Bemerkungen:	
	Befund erhoben Hz. _____	
	Eingegeben Hz. _____	
Kontrolliert Hz. _____		
apikal	Legende:	
	Kapselüberschreitung:	
	Scharf berandeter Tumor:	

Abb. 3.2: Beispiel eines Pathologie-Erhebungsbogen mit bereits eingezeichneten Tumorarealen (Patient Nr. 49 der vorliegenden Arbeit, Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen).

3.5. Endorektale Magnetresonanztomografie

3.5.1. Geräte, Wichtung, Sequenzen

Alle Patienten unterzogen sich einer präoperativen endorektalen Magnetresonanztomografie der Prostata. Hierbei wurde ein 1,5 Tesla Scanner (Magnetom Sonata; Siemens Medical, Erlangen) verwendet. Die Patienten wurden mit einer Kombination aus endorektaler Spule (MRInnervu[®]; Medrac Inc., PA, USA), Body-Phased-Array-Spule und Integrated-Spine-Phased-Array-Spule in einem standardisierten Verfahren untersucht. Dabei dienen die beiden verwendeten Spulen als Empfängerspulen. Hierdurch werden Rauschsignale aus dem restlichen Körper minimiert und eine optimale Darstellung der Prostata ermöglicht. Es wurden transversale T2 gewichtete Schnitte sowie Turbo-Spin-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 3 mm verwendet. Hierbei erscheint die gesunde Prostata in den peripheren Zone heller als die zentralen Anteile (Banson, 1996). Zur besseren Standardisierung wurden die T2 Schnitte rechtwinklig zur rektalen Wand angelegt. Die weiteren Technischen Daten sind aus Tab. 3.2 zu entnehmen. Die Beurteilung der Bilder wurde durch zwei Radiologen mit über 10-jähriger Erfahrung in der Beurteilung von Prostata-MRT's durchgeführt. Als Tumorfoci wurden Läsionen mit hypointensen Signal in den T2 gewichteten Bildern gewertet, Verlust der anatomischen Integrität und asymmetrisches Aussehen, sowie Verwischung des rekto-prostatichen Winkels, extrakapsuläres Tumorwachstum und Deformierung der Prostatakantur.

Tab. 3.2: Technische Daten zur verwendeten endorektale Magnetresonanztomografie nach Anastasiadis et al. 2006.

Wichtung/ Sequenz	Schicht- orientierung	TR/TE [ms]	FOV [mm ²]/ Matrix [P× ²]	Schichten- anzahl [n]/ Dicke [mm]	Numbers of Averages [n]/TA [min:s]
T2w/ HASTE/ (localizer)	Transversal	1390 / 63	(210*240) / (402*512)	18 / 3	2 / 0:26
	Sagittal	1680 / 63	(250*250) / (512*512)	18 / 3	2 / 0:31
T2w/ TSE/ (PCa detection)	Transversal	9820 / 121	(169*200) / (216*512)	30 / 3	3 / 7:22
	Coronal	7720 / 121	(169*200) / (216*512)	24 / 3	3 / 7:20
T1w/ FLASH 3D/ (lymphe node & hemorrhage detection)	Transversal	2000 / 4.4 [TI = 1100ms]	(248*330) / (268*512)	128 / 2	1 / 4:27

Coils: en, bo, sp

FLASH = fast low angle shot
HASTE = half-fourier acquisition turbo spin echo
TSE = turbo spin echo
w = weighting
TR = repetition time
TE = echo time
FoV = field of view
TA = total acquisition time
bo = body phased array coils
en = endorectal coil
sp = intergrated spine phased array coils

Aufgrund unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten können die angegebenen TE- und TR-Zeiten leicht variieren.

3.5.2. Erfassung der Daten der endorektalen Magnetresonanztomografie

Vom Erhebungsbogen Histologie ist eine Abpaus-Kopie (Gutenberg Kohlepapier, Garding) angefertigt worden, die nur die Umrisse der jeweiligen Lamellen und der jeweils enthaltenen Harnröhrenöffnung enthält. Die identische Fadenkreuz-Einteilung wie in den Histologie-Bögen ist darauf abgebildet worden. Dieser ‚Erhebungsbogen Radiologie‘ wurde mit denselben topografischen Befundkriterien, wie der ‚Erhebungsbogen Histologie‘ (Samenblaseninfiltration, Kapselinfiltration rechts und links) versehen. Nach erneuter Sichtung der präoperativen endorektalen Magnetresonanztomografien der jeweiligen Patienten wurden die auf den T2 gewichteten detektierten Tumoren in den Umrissbogen eingezeichnet. Kapselüberschreitungen sind am detektierten Ort eingetragen worden. Zur Ermittlung des jeweils zum entsprechenden Flächenschnitt korrespondierenden Magnetresonanztomografie-Bildes sind dabei die Scheibennummern der histologischen Schnitte in Betracht gezogen und mit den Bildnummern der Magnetresonanztomografie-Bildabfolge sinnvoll abgeglichen worden (siehe Abb. 3.3).

Radiologie-Erhebungsbogen

Patient Nr.: 49

	basal ↑	Tumor sichtbar: <input type="checkbox"/> NEIN <input checked="" type="checkbox"/> JA
	Multifokalität: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> ANZAHL: _____	
	Kapselüberschreitung: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA bei Tumor: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Kapselinfiltration: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA bei Tumor: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		Samenblasenbefall: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> RECHTS <input type="checkbox"/> LINKS
		Susp. LK-Vergrößerungen: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA
		Einblutung: <input checked="" type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> STÖREND <input type="checkbox"/> NICHT STÖREND
		Bemerkungen:
		_____ Befund erhoben Hz. Eingegeben Hz. Kontrolliert Hz.
	apikal ↓	Legende: Kapselüberschreitung:
		Diffuser Tumor:
		Scharf berandeter Tumor:

Abb. 3.3: Beispiel eines Radiologie-Erhebungsbogens mit bereits eingezeichneten Tumorarealen (korrespondierender Radiologie-Erhebungsbogen zu Patient Nr. 49 der vorliegenden Arbeit, Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen).

3.6. Zusammenführung der Ergebnisse aus der Befundung der endorektalen Magnetresonanztomografie und der Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Prostataektomiepräparate

Die Auswertung der korrespondierenden Befundbögen erfolgte im Einzelnen nach folgendem Auswerteschema: Beide (maßstäblich identischen) Erhebungsbögen jedes Patienten sind verglichen worden. Jedem Quadrant der Schnittbilder des histologischen Bogens wurde der jeweilige korrespondierende Quadrant des entsprechenden Radiologie-Bogen gegenübergestellt. Im histologischen Bogen ist die Information ‚Tumor enthaltend‘ als ‚ja‘ gewertet worden, wenn innerhalb des Quadranten Tumor enthalten war. Im radiologischen Befundbogen ist für die Umrisse der detektierten Tumore in gleicher Weise verfahren worden.

Je nach Anzahl und Lage der zur Auswertung gelangten Flächenschnitte ist dabei eine Zusammenfassung in apikale, mittlere und basale Schnittebenen vorgenommen worden.

Die Korrelationsergebnisse sind dann für jede Prostata arealweise (Apex/Mitte/Basis jeweils posterior/anterior und jeweils rechts/links, ergibt 12 Prostatasegmente) ausgezählt und in eine Datenbank aufgenommen worden.

Weiterhin sind die Parameter der topografischen Histologie aus der visuellen Auswertung des Histologiebogens und der Routinebefundungs-Angaben (Tumor sichtbar, Kapselüberschreitung, Samenblasenbefall rechts/links) sowie die korrespondierenden Ergebnisse der endorektalen Magnetresonanztomografie (Tumor sichtbar, Kapselüberschreitung, Samenblasenbefall rechts/links) in die Datenbank aufgenommen worden.

3.6.1. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Universität Tübingen.

Für jedes der 12 Prostataareale ist aus den Wertepaaren der Ausprägungen ‚histologisch Tumor enthaltend: ja/nein‘ und ‚radiologisch Tumor enthaltend: ja/nein‘ eine 4-Felder-Tafel erstellt worden. Weitere 4-Felder-Tafeln sind dann durch Zusammenfassen der verschiedenen 12 Prostataareale (Apex – Mitte – Basis, für anterior – posterior und für rechts – links) ermittelt worden.

Bei dem genannten Vorgehen kam es nur darauf an, ob in dem betrachteten Areal Tumorgewebe vorhanden war oder nicht, entsprechend wurde ein Tumor, der beispielsweise den linken und den rechten Prostatalappen infiltriert, zweimal gewertet, einmal bei Betrachtung der linken Prostata und einmal bei Betrachtung der rechten Prostata. Aus den Daten kann also nicht abgeleitet werden, dass ein Tumor nur links oder nur rechts vorkommt, sondern dass jeweils links oder rechts Tumorgewebe zu finden ist. Gleiches gilt auch für alle anderen verwendeten Unterteilungen.

Entsprechend wurden jeweils die Testgüteparameter Spezifität und Sensitivität sowie die Genauigkeit bestimmt. Hierzu wurde jedem Areal die Eigenschaft, „tumortragend laut Histologie: ja/nein“ und „tumortragend laut radiologischer Befundung: ja/nein“ zugeordnet und als klassische 4-Felder-Tafel-Berechnung (siehe Tab. 3.2) dargestellt.

In gleicher Weise ist mit den Eigenschaften „Kapselüberschreitung vorhanden: ja/nein“ und „Samenblaseninfiltration vorhanden: ja/nein“, „Samenblaseninfiltration rechts: ja/nein“ und „Samenblaseninfiltration links: ja/nein“ verfahren worden.

Tab. 3.3: Vierfeldertafel als Grundlage der statistischen Auswertung

	Krank	gesund	Summe
Test positiv	Patient krank (a) Test richtig positiv	Patient gesund (b) Test falsch positiv	a + b
Test negativ	Patient krank (c) Test falsch negativ	Patient gesund (d) Test richtig negativ	c + d
Summe	a + c	b + d	

3.6.1.1. Auswertung nach 4-Felder-Tafel

Die Auswertung der 12 Prostatasegmente erfolgte mittels 4-Felder-Tafel, es wurden jeweils die lokalen Testgüteparameter Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit für die endorektale Magnetresonanztomografie berechnet.

Weiterhin sind diese Testgüteparameter für die Lokalisationen (gesamt-) Apex, Mitte und Basis, sowie anterior und posterior als auch rechts und links gesondert berechnet worden, indem die Ausprägungen ‚histologisch Tumorareal enthaltend‘ und ‚endorektale Magnetresonanztomografie zeigt Tumorareal‘ für die jeweils betrachteten Prostata-Abschnitte mit 1 (ja) oder 2 (nein) kodiert worden sind.

In gleicher Weise ist mit den histologischen Ergebnissen und den Ergebnissen aus der endorektalen Magnetresonanztomografie bezüglich einer Kapselüberschreitung (‚histologische Kapselüberschreitung: ja/nein‘, und radiologische Kapselüberschreitung: ja/nein) und der seitengenetzten Samenblaseninfiltration (histologische Samenblaseninfiltration jeweils für rechts und links: ja/nein, radiologische Samenblaseninfiltration jeweils für rechts und links: ja/nein) vorgegangen worden.

3.6.1.2. Statistische Berechnungen

Im Einzelnen beziehen sich die Berechnungen auf die übliche 4-Felder-Tafel. Im Statistikprogramm JMP 5.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA) sind dafür die ‚nein‘-Ereignisse mit ‚2‘ kodiert worden, um eine allgemeinübliche Anordnung der 4-

Felder-Tafel zu erhalten. Alle Variablen sind dabei als ‚ordinal‘ kodiert worden. Mit ‚Fit x by y‘ sind dann für x jeweils die Radiologie-Befundungen, mit y die Histologie-Ergebnisse der Patienten gegeneinander abgetragen worden. Spezifität und Sensitivität erscheinen als Spaltenprozent in der 4-Felder-Tafel (siehe Tab. 3.3) und entsprechen den Formeln:

$$\text{Sensitivität} = \frac{A}{A + C}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{D}{D + B}$$

Weiterhin berechnet sich die Genauigkeit durch:

$$\frac{A + B}{A + B + C + D}$$

Da die Berechnung der Wertigkeiten ohne Vergleich mit einem Sollwert (gewünschten Wert) erfolgen soll, ist keine Mindestgüteanforderung berechnet worden. Zur Bewertung und zum Vergleich der jeweils ermittelten Ergebnisse für korrespondierende Prostata-Segmente sind daher 95%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet worden:

Für die beiden Werte des 95% Konfidenzintervalls der Sensitivität gilt dabei:

$$\text{Sensitivität} \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{\text{Sensitivität} \cdot (1 - \text{Sensitivität})}{A + C}}$$

d.h. Sensitivität \pm ermittelter Wert sind die beiden Grenzen des Konfidenzintervalls.

Für die Spezifität gilt entsprechend:

$$\text{Spezifität} \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{\text{Spezifität} \cdot (1 - \text{Spezifität})}{B + D}}$$

Für die Genauigkeit gilt:

$$\text{Genauigkeit} \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{\text{Genauigkeit} \cdot (1 - \text{Genauigkeit})}{A + B + C + D}}$$

3.6.2. Grafische Darstellung der Ergebnisse

Zum besseren Verständnis und zur räumlichen Darstellung der Ergebnisse sind die entsprechenden Werte einzelner Auswertungen in Prostataschemazeichnungen eingetragen worden. Durch unterschiedliche Farbgebung wurden aufgrund sinnvoll gewählter Grenzwerte sich unterscheidende Prostata-Areale eingezeichnet.

3.7. Tumorstaging nach histologischer Beurteilung und nach Beurteilung der endorektalen Magnetresonanztomografie

Für jeden Patienten wurde basierend auf den radiologischen Ergebnissen nach den Kriterien der TNM-Klassifikation ein Tumorstaging der lokalen Verhältnisse durchgeführt und dem histologischen Staging des jeweiligen Prostatektomiepräparats gegenübergestellt.

3.8. Datenschutz

Die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten wurden beachtet. Daten wurden ausschließlich in anonymisierter Form (Pat. Nr. 1, 2, 3, ...) bearbeitet. Die Auflagen des Datenschutzgesetzes wurden beachtet. Erhobene Daten wurden ausschließlich mittels eines Rechners bearbeitet, der vom internen Kliniknetz abgekoppelt war. Zum Zwecke der Überwachung konnte Einblick in die persönlichen Krankenakten gewährt werden, dazu stand eine Patienten-Entblindungsliste verschlossen unter der Verwahrung des Betreuers zur Verfügung.

3.9. Ethische Belange

Das Vorhaben ist vor Beginn der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt und positiv beschieden worden (Ethik Votum Nr. 49/2006V vom 2. März 2006).

3.10. Software

Es wurden folgende Textverarbeitungs- und Grafikprogramme verwendet:

- Text- und Tabellen: Microsoft Office Word 2003, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim
- Grafiken: Microsoft Office Power Point 2007, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim
- Literaturverzeichnis: Reference Manager Professional edition Version 10 von Thompson ResearchSoft; Carlsbad, CA, USA

4. Ergebnisse

4.1. Datenbank

Alle 69 Patienten waren suffizient auswertbar. Es gelangten so die Ergebnisse von 69 Patienten, deren Prostatektomiepräparate in je 12 Segmente unterteilt und sowohl radiologisch als auch histologisch untersucht wurden in die Parallelisierung zur Auswertung. Insgesamt wurden so 1656 Einzeldaten erhoben (69 Patienten x 12 Prostataareale x 2 Untersuchungstechniken (Histologie und Radiologie)).

4.2. Stagingergebnisse

Aus der histologischen Beurteilung konnte für die T-Stadien der 69 Patienten folgende Verteilung festgestellt werden: 10 x T2a, 3 x T2b, 46 x T2c, 5 x T3a und 5 x T3b. Nach Beurteilung der endorektalen Magnetresonanztomografie verteilten sich hier die ermittelten T-Stadien wie folgt: 15 x T2a, 1 x T2b, 31 x T2c, 9 x T3a, 4 x T3b und 9 x konnte kein Tumor gefunden werden (siehe Tab. 4.1).

In der präoperativ durchgeführten PSA-Bestimmung lag der niedrigste PSA-Wert bei 0,9 ng/ml und der höchste PSA-Wert bei 26,6 ng/ml (Standardabweichung: 4,96 ng/ml, Median: 8,07 ng/ml).

In den präoperativen Stanzbiopsien war der minimale Gleason Score 3 der maximale 9. Der durchschnittliche Gesamt-Gleason Score der Stanzbiopsien lag bei 6 (Standardabweichung: 1; Median: 6). Am häufigsten wurde in den Stanzbiopsien mit 45% (= 31) ein Gesamt-Gleason Score von 6 diagnostiziert, an zweiter Stelle war ein Gesamt-Gleason Score von 7 mit 25% (= 17), Gesamt-Gleason 5 mit 12% (= 8) und Gesamt-Gleason 4 mit 10% (= 7). Die übrigen Gesamt-Gleason Scores lagen unter 10% (siehe Tab. 3.1).

Das im Rahmen der postoperativen histologischen Untersuchung der Präparate ermittelte jeweilige T-Stadium reichte im untersuchten Kollektiv von 2a bis 3b, wobei das Stadium 2c mit 67% (= 46) am häufigsten und das Stadium 2b mit 4% (= 3) am geringsten auftrat. Die Stadien 3a und 3b lagen jeweils in 7% (= 5) der Fälle vor und das Stadium 2a lag in 15% (= 10) der Fälle vor (siehe Tab.

4.1). Es wurde ein durchschnittlicher Gesamt-Gleason Score von 6 ermittelt (Standardabweichung: 1; Median: 6). Am häufigsten wurde dabei ein Gesamt-Gleason Score von 7 diagnostiziert, was 33% (= 23) entspricht. Gesamt-Gleason 5 und 6 wurde jeweils in 29% (= 20) der Fälle diagnostiziert. Gesamt-Gleason Scores zwischen 3 und 9 waren in weniger als 5% der Fälle festgestellt worden (siehe Tab. 4.2. Bei einem Patienten (Nr. 66) wurde in der histologischen Untersuchung eine lymphogene Metastasierung festgestellt (pN1), alle anderen Patienten waren im Stadium cM0.

Tab. 4.1: Durch Histologie und endorektale Magnetresonanztomografie (eMRT) ermittelte T-Stadien im Patientenkollektiv. Bei 9 Patienten wurde in der endorektalen Magnetresonanztomografie kein Tumor gefunden.

T-Stadium	Histologie	eMRT
T2a	10 (= 14,5%)	15 (= 21,7%)
T2b	3 (= 4,4%)	1 (= 1,5%)
T2c	46 (= 66,7%)	31 (= 44,9%)
T3a	5 (= 7,3%)	9 (= 13,0%)
T3b	5 (= 7,3%)	4 (= 5,8%)
T0 (kein Tumor gefunden)	-	9 (= 13,0%)

Tab. 4.2 Verteilung des Gesamt-Gleason Score der präoperativen Stanzbiopsien und der aufbereiteten Präparate.

präoperative Stanzbiopsien			Präparate		
Gesamt-Gleason	absolut	%	Gesamt-Gleason	absolut	%
3	2	2,9	3	1	1,5
4	7	10,2	4	3	4,4
5	8	11,6	5	20	29,0
6	31	44,9	6	20	29,0
7	17	24,6	7	23	33,3
8	3	4,4	8	1	1,5
9	1	1,5	9	1	1,5

4.3. Ermittlung der Tumorlage und Bestimmung der lokalen Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie

Nach Aufarbeiten und Zusammenführen der Daten wurden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Unterteilung der Prostata zusammengefasst. Orientierung bot hierbei das jeweils zugrunde liegende Fadenkreuz und die Schnittebene.

4.3.1. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in links und rechts

In der histologischen Beurteilung der Großflächenschnitte wurden links bei 62 Patienten (= 90%) und rechts bei 65 Patienten (= 94%) ein Tumor gefunden, somit ist das Tumorvorkommen für beide Seiten vergleichbar. Dies gilt auch für die Ergebnisse der endorektalen Bildgebung, hier konnte links bei 52 Patienten (= 75%) ein Tumor festgestellt werden und rechts bei 51 Patienten (= 74%). Wie in 3.7.1 beschrieben, wurden Tumorareale, die bei einem Patienten auf beiden Seiten der Prostata auftraten, für jede Seite separat gezählt. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden dann für die endorektale Magnetresonanztomografie die entsprechenden Testgüteparameter für die linke und die rechte Prostata errechnet. Für die lokale Sensitivität ergaben sich ähnliche Werte mit 79% für die linke und 77% für die rechte Prostata. Für die Spezifität findet sich mit 57% links ein deutlich geringerer Wert als rechts mit 75%, wobei beidseits weite Konfidenzintervalle auffallen (links: 20% - 94%, rechts: 33% - 100%). Die Genauigkeit ist für beide Seiten jeweils 77% (Abb. 4.1).

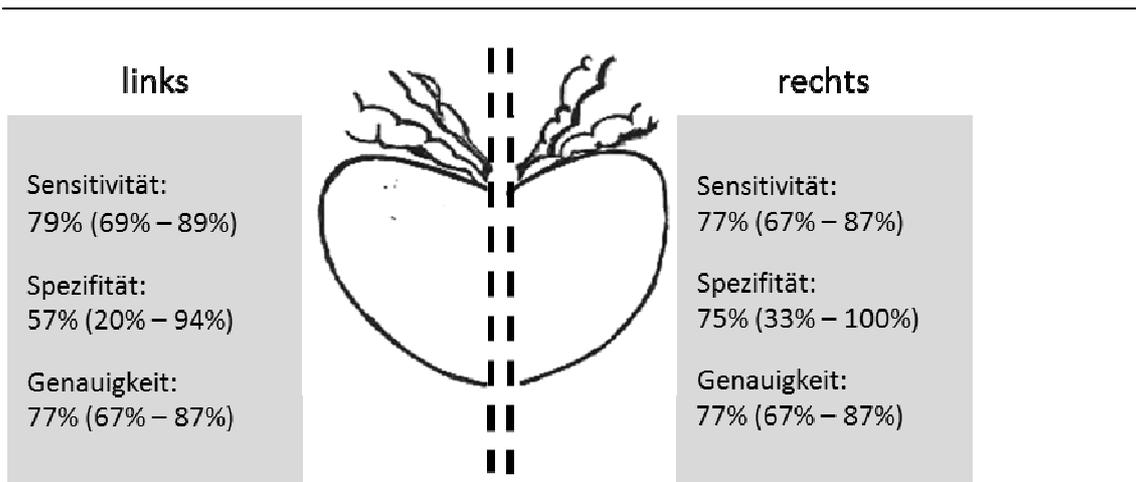


Abb. 4.1: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Detektion von Prostatakarzinomen in der endorektalen Magnetresonanztomografie in Bezug auf die anatomische Einteilung der Prostata in links und rechts. In Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

4.3.2. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in posterior und anterior

Posterior befindet sich die hormonabhängige periphere Zone, entsprechend wurde die anteriore und posteriore Seite der Prostata getrennt dargestellt. Dabei ist sowohl für die histologische als auch für die radiologische Befundung eine Seite als „tumortragend“ eingestuft worden, wenn innerhalb dieser Seite eines oder mehrere der 6 Areale tumortragend waren. Für die Häufigkeit des Tumorvorkommens zeigen sich Unterschiede. In der histologischen Beurteilung fanden sich bei 67 Patienten (= 97%) im posterioren Teil der Prostata Tumorgewebe und bei 54 Patienten (= 78%) im anterioren Teil. In der endorektalen Magnetresonanztomografie war bei 59 Patienten (= 86%) Tumorgewebe im posterioren Teil der Prostata feststellbar und bei 37 Patienten (= 54%) im anterioren Teil. Dabei wurden posterior 61 Patienten (= 88%) übereinstimmend und 8 Patienten (= 12%) falsch negativ beurteilt. Anterior wurden 35 Patienten (= 51%) übereinstimmend, 19 Patienten (= 28%) falsch negativ und 2 (= 3%) falsch positiv beurteilt. Hieraus lässt sich für die endorektale Magnetresonanztomografie eine lokale Sensitivität von 88% für die posterioren Anteile berechnen und von 65% für die anterioren Anteile. Die

lokale Spezifität liegt posterior bei 100% und anterior bei 87%. Die Genauigkeit liegt posterior bei 88% und anterior bei 70% (Abb. 4.2).

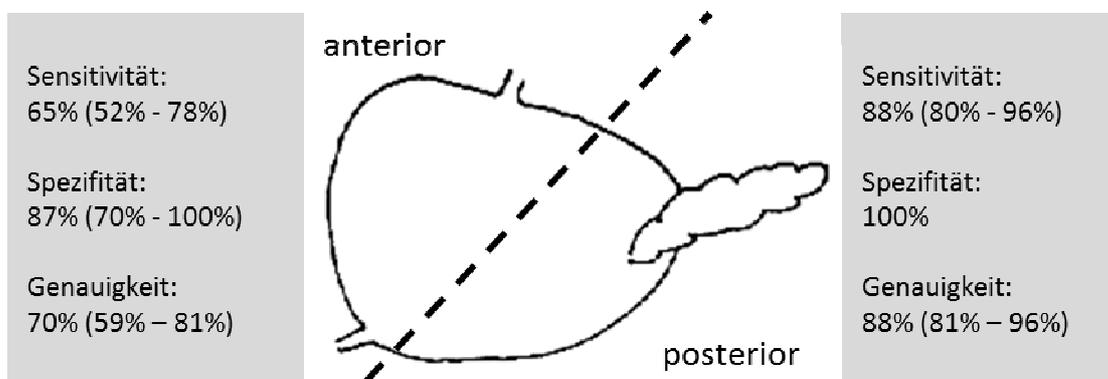


Abb. 4.2: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Detektion von Prostatakarzinomen in der endorektalen Magnetresonanztomografie in Bezug auf die anatomische Einteilung der Prostata in posterior und anterior. In Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

4.3.3. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in Apex, Mitte und Basis

Diese Einteilung entspricht den klinisch üblichen Abschnitten, wie sie zur Ortsbezeichnung von tastsuspekten Arealen in der DRU, vor Stanzbiopsien oder intraoperativen Resektionsrandbiopsien herangezogen werden. Dabei ist sowohl in der histologischen als auch in der radiologischen Befundung das betrachtete Areal als ‚tumortragend‘ eingestuft worden, wenn innerhalb des Areals eines oder mehrere der 4 Segmente tumortragend waren. In der Apex der Prostata konnte in der histologischen Beurteilung bei 58 Patienten (= 84%) Tumorgewebe festgestellt werden, die endorektale Magnetresonanztomografie detektierte hier bei 33 Patienten (= 48%) Tumorgewebe. Der mittlere Abschnitt der Prostata wies in der histologischen Beurteilung bei 63 Patienten (= 91%) Tumorgewebe auf, die endorektale Magnetresonanztomografie detektierte Tumorgewebe bei 49 Patienten (= 71%). An der Prostatabasis war Tumorgewebe in der histologischen Beurteilung bei 50 Patienten (= 72%) und in der endorektalen Magnetresonanztomografie bei 46 Patienten (= 67%)

nachweisbar. Hieraus wurden die lokalen Testgüteparameter mit den entsprechenden Konfidenzintervallen errechnet, die in Abb. 4.3 dargestellt sind.

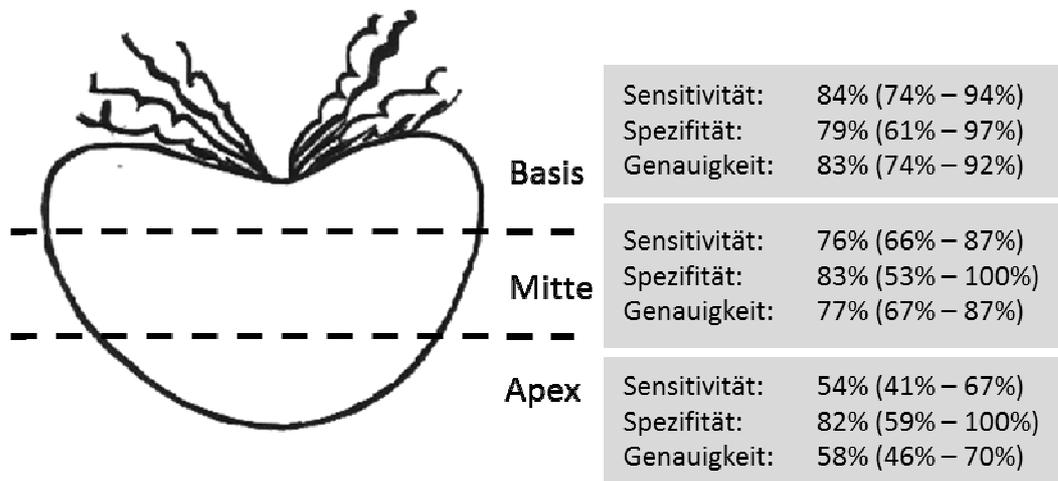


Abb. 4.3: Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit bei Unterteilung der Prostata in Apex, Mitte und Basis. In Klammern sind die 95% -Konfidenzintervalle dargestellt.

Die lokale Sensitivität der drei unterschiedenen Bereiche steigt von apikal 54% bis basal mit 84% an, parallel hierzu sind ansteigende und schmalere werdende Konfidenzintervalle feststellbar. Die Genauigkeit steigt ebenfalls von apikal mit 58% nach basal mit 83% an, auch hier werden die Konfidenzintervalle zunehmend schmalere. Die Spezifität liegt für alle drei Lokalisationen innerhalb $81 \pm 2\%$ bei jedoch weiten Konfidenzintervallen und ist damit in den einzelnen Arealen miteinander vergleichbar.

4.4. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Unterteilung der Prostata in 12 Segmente

Die Einteilung in 12 Segmente (Seg.) sollte eine möglichst genaue Unterteilung der Prostata ermöglichen, die auch klinisch nachvollziehbar ist. Dazu wurden die bisher beschriebenen üblichen Einteilungen zusammengefasst (siehe Abb. 4.4).

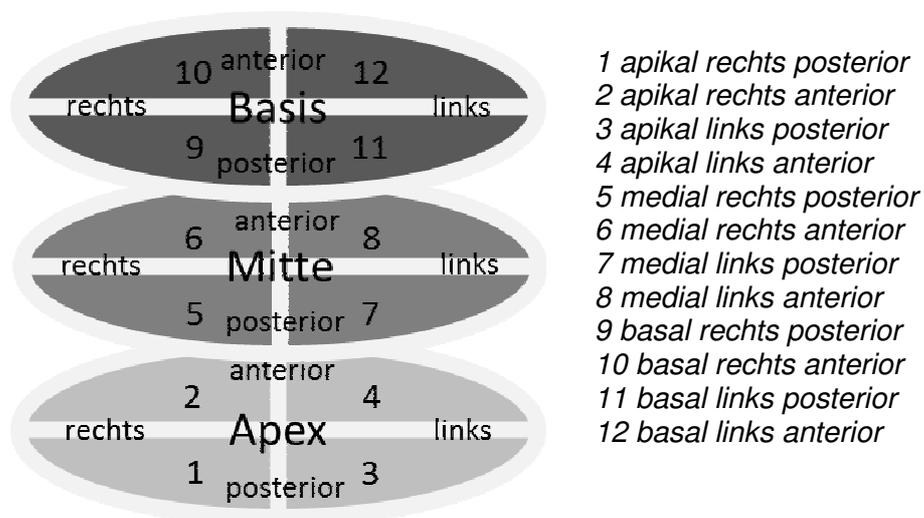


Abb. 4.4: Schematische Ansicht der Unterteilung der Prostata in 12 Segmente.

Die Testgüteparameter wurden dann für das jeweilige Segment berechnet. Um die Ergebnisse besser zu veranschaulichen und auch praxisorientiert auf die klinischen Verhältnisse zu übertragen, wurden bei der Sensitivität und der Spezifität Grenzwerte definiert. Diese ermöglichen die räumliche Darstellung von Unterschieden innerhalb des jeweiligen Testgüteparameters. Im Falle der Sensitivität bot sich eine Unterteilung der Prostata in drei Abschnitte an, im Falle der Spezifität stellte sich eine Einteilung in zwei Abschnitte als sinnvoll heraus (siehe Abb. 4.5 b und Abb. 4.6 b).

Häufigkeit des Tumorvorkommens in der histologischen Beurteilung und in der endorektalen Magnetresonanztomografie

In Tabelle 4.3. ist die Verteilung, der durch die Histologie und die Radiologie detektierten Tumorareale dargestellt. Anhand dieser Daten konnten dann für jedes einzelne Segment die Testgüteparameter erneut berechnet werden.

Tab. 4.3: Verteilung der positiven Tumorareale in den 12 Segmenten der Prostata sowohl für die histologische Beurteilung als auch für die endorektale Magnetresonanztomografie in absoluten Zahlen und in %.

			Segment	Histologie	eMRT
apikal	rechts	posterior	1	44 (= 64%)	20 (= 29%)
		anterior	2	30 (= 43%)	10 (= 14%)
	links	posterior	3	42 (= 60%)	20 (= 29%)
		anterior	4	25 (= 36%)	13 (= 19%)
medial	rechts	posterior	5	47 (= 68%)	32 (= 46%)
		anterior	6	35 (= 51%)	15 (= 22%)
	links	posterior	7	45 (= 65%)	36 (= 52%)
		anterior	8	33 (= 48%)	17 (= 25%)
basal	rechts	posterior	9	37 (= 54%)	31 (= 45%)
		anterior	10	19 (= 28%)	15 (= 22%)
	links	posterior	11	34 (= 49%)	38 (= 55%)
		anterior	12	23 (= 33%)	20 (= 29%)

Lokale Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie

Wie in Abbildung 4.5 a gezeigt, wurden für die Segmente 1, 2, 3, 6 und 8 jeweils niedrige Sensitivitäten ermittelt. Dementsprechend ist die Sensitivität apikal und in der anterioren Mitte am geringsten. Am höchsten ist die Sensitivität in den Segmenten 9 und 11 und somit in den posteriobasalen Abschnitten.

Die Prostata konnte so nach der Sensitivität durch zwei transversal eingekippte Horizontalebene in die Abschnitte $\leq 45\%$, $> 45\%$ bis $< 70\%$ und $\geq 70\%$ eingeteilt werden (siehe Abb. 4.5 b), wobei die Sensitivität nach posteriobasal ansteigt.

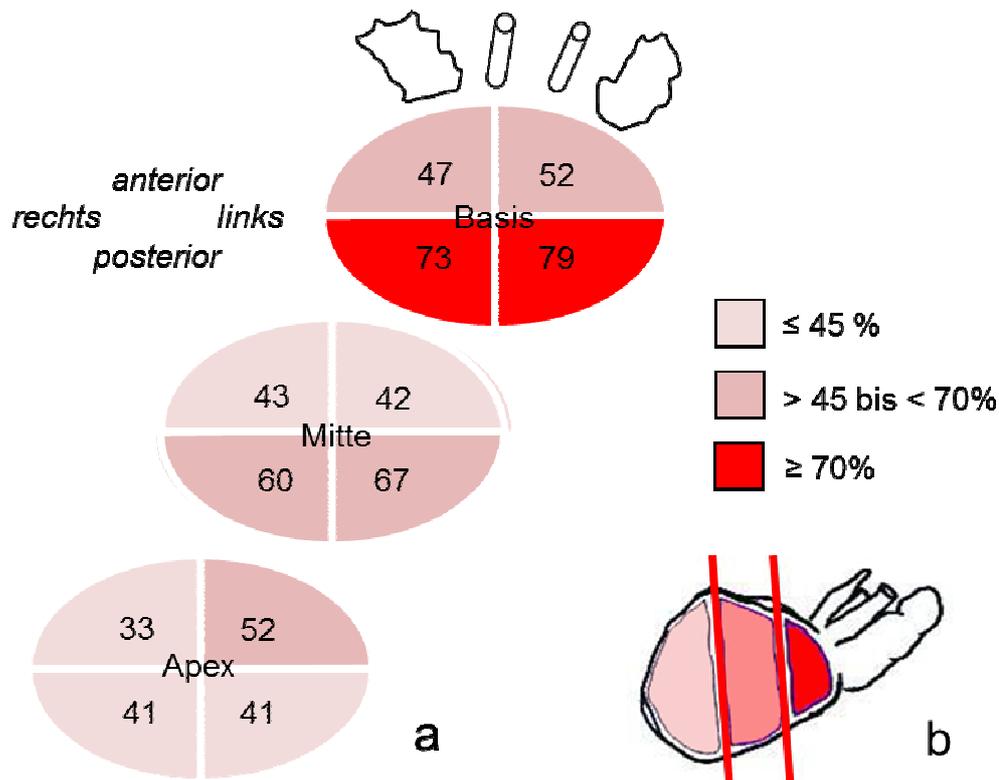


Abb. 4.5: **a** Darstellung der jeweiligen lokalen Sensitivität [%] der 12 Prostatasegmente
b Darstellung der Prostata von links lateral mit zwei transversal eingekippten Horizontalebene

Lokale Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie

Abb. 4.6 a zeigt die lokale Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie. Für ihre Darstellung ist in ähnlicher Weise wie für die Sensitivität verfahren worden.

Die Spezifität ist in den apikalen Segmenten 1, 2 und 4, sowie in den mittleren Segmenten 6 und 8 am höchsten. Die basalen Segmente 9, 10, 11 und 12 sowie die mittleren Segmente 7 und 9 zeigen eine niedrigere Sensitivität. Hier bot sich daher eine Einteilung in die Bereiche < 90% bzw. > 90% an. Bei der Spezifität ergibt sich so eine transversal eingekippte Horizontalebene, die die Prostata in 2 Hälften teilt (siehe Abb. 4.6 b). Im Unterschied zur Sensitivität stellte sich hier jedoch eine Verringerung der Werte nach posterio basal dar.

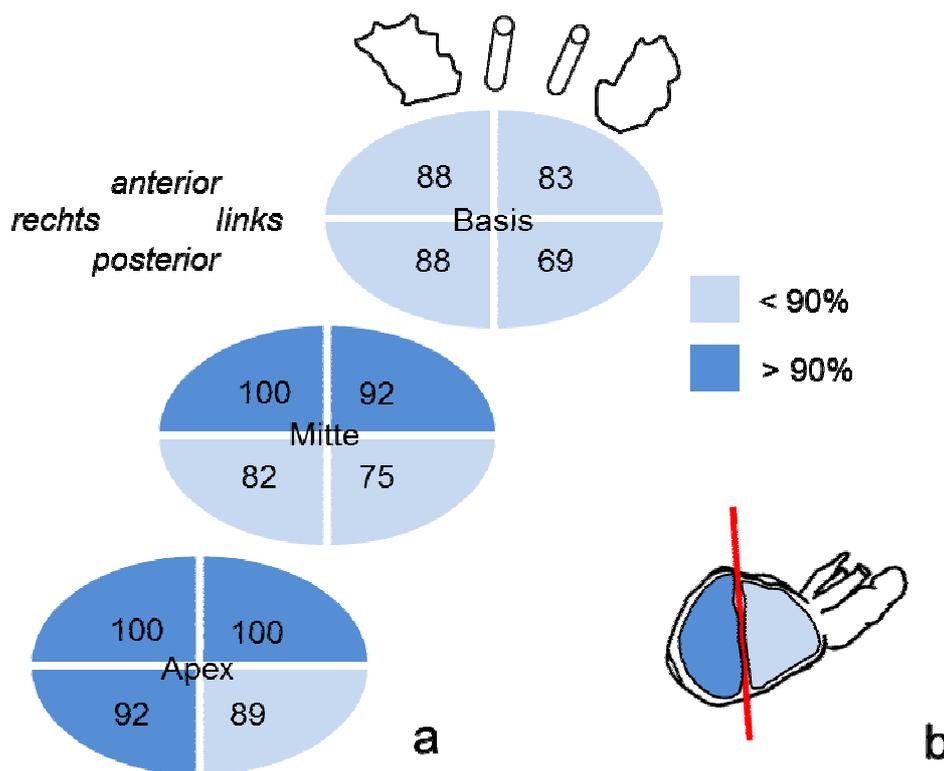


Abb. 4.6: **a** Darstellung der jeweiligen lokalen Spezifität [%] der 12 Prostatasegmente
b Darstellung der Prostata von links lateral mit einer transversal eingekippten Horizontalebene

Tab. 4.4 zeigt die lokale Sensitivität und die lokale Spezifität der 12 Segmente in der Übersicht.

Tab. 4.4: Lokale Sensitivität [%] und Spezifität [%] der endorektalen Magnetresonanztomografie bei Unterteilung der Prostata in 12 Areale. In Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

			Segment	Sensitivität	Spezifität
apikal	rechts	posterior	1	41 (27 – 56)	92 (81 – 100)
		anterior	2	33 (16 – 50)	100
	links	posterior	3	41 (26 – 56)	89 (77 – 100)
		anterior	4	52 (32 – 72)	100
medial	rechts	posterior	5	60 (46 – 74)	82 (66 – 98)
		anterior	6	43 (27 – 59)	100
	links	posterior	7	67 (53 – 81)	75 (58 – 92)
		anterior	8	42 (25 – 59)	92 (83 – 100)
basal	rechts	posterior	9	73 (59 – 87)	88 (77 – 99)
		anterior	10	47 (25 – 87)	88 (79 – 97)
	links	posterior	11	79 (65 – 93)	69 (54 – 84)
		anterior	12	52 (32 – 72)	83 (72 – 94)

Tab. 4.5: Lokale Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie [%] der 12 Prostatasegmente. In Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

			Segment	Genauigkeit
apikal	Rechts	posterior	1	59 (48 – 71)
		anterior	2	71 (60 – 82)
	Links	posterior	3	59 (48 – 71)
		anterior	4	83 (74 – 92)
medial	Rechts	posterior	5	67 (56 – 78)
		anterior	6	71 (60 – 82)
	Links	posterior	7	70 (59 – 81)
		anterior	8	68 (57 – 79)
basal	Rechts	posterior	9	80 (72 – 89)
		anterior	10	77 (67 – 87)
	Links	posterior	11	74 (64 – 84)
		anterior	12	72 (61 – 83)

Lokale Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie

Für die lokale Genauigkeit lässt sich ein Median von 71% berechnen. Sie ist am niedrigsten in den Segmenten 1 und 3 mit jeweils 59% und am höchsten mit 83% im Segment 4. Die lokale Genauigkeit kann nicht so klar, wie die Sensitivität und die Spezifität, in Bereiche zusammengefasst werden. Aber Tabelle 4.5 zeigt, dass in den posterioren Segmenten 7, 9 und 11 die lokale Genauigkeit höher ist, als in den korrespondierenden anterioren Segmenten 8, 10 und 12. Anders ist dies in den posterioren Segmenten 1, 3 und 5, die eine niedrigere Genauigkeit haben, als ihre korrespondierenden Segmente 2, 4 und 6.

4.5. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie der Prostata für die Kapselüberschreitung

Bei 5 Patienten (7%) kamen Histologie und Radiologie überein, dass eine Kapselüberschreitung vorliegt. Bei 48 Patienten (70%) wurde weder histologisch noch radiologisch eine Kapselüberschreitung detektiert. Die Histologie detektierte bei 6 Patienten (9%) eine Kapselüberschreitung, die radiologisch nicht feststellbar war, während die Radiologie bei 10 Patienten (15%) eine Kapselüberschreitung feststellte, die histologisch nicht nachweisbar war. Die hieraus ermittelten Testgüteparameter ergeben für die endorektale Magnetresonanztomografie eine Sensitivität von 46% mit weitem 95%-Konfidenzintervall (16% - 74%) und eine Spezifität von 83% (KI: 73% - 93%) bei einer Genauigkeit von 77% (KI: 67% - 87%).

4.6. Ermittlung der Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie der Prostata für die linke und rechte Samenblase

Für die linke Samenblase konnte in der histologischen Beurteilung bei 2 Patienten (3%) Tumorgewebe nachgewiesen werden. In der Beurteilung der endorektalen Magnetresonanztomografie wurde ebenfalls bei 2 Patienten die Infiltration festgestellt, wobei dies nur in einem Fall mit der histologischen Beurteilung übereinstimmte. Die hieraus errechneten Testgüteparameter ergeben für die linke Samenblase eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 100% und eine Genauigkeit von 99%.

Für die rechte Samenblase konnte in der histologischen Beurteilung bei 4 Patienten (6%) Tumorgewebe nachgewiesen werden. In der Beurteilung der endorektalen Magnetresonanztomografie wurde ebenfalls bei 4 Patienten eine Infiltration festgestellt, wobei dies nur in zwei Fällen mit der histologischen Beurteilung übereinstimmte. Die hieraus errechneten Testgüteparameter ergeben für die rechte Samenblase eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 91% und eine Genauigkeit von 94%.

4.7. Vergleich der durch die histologische Beurteilung ermittelten Tumorstadien mit den durch die endorektale Magnetresonanztomografie ermittelten Tumorstadien

Die nach der histologischen Beurteilung ermittelten T-Stadien wurden den in der endorektalen Magnetresonanztomografie ermittelten T-Stadien gegenübergestellt (siehe Tab. 4.1). Es wurde überprüft, wie viele Patienten übereinstimmend eingestuft, wie viele von Seiten der endorektalen Magnetresonanztomografie einem niedrigerem Tumorstadium zugeteilt (understaged) und wie viele einem höherem T-Stadium zugeteilt (overstaged) wurden. In Tabelle 4.6 wurden für die 60 Patienten mit radiologisch nachweisbarem Tumor die T-Stadien der radiologisch darstellbaren Tumoren den jeweiligen histopathologisch vergebenen T-Stadien gegenübergestellt.

Nicht berücksichtigt wurden in dieser Darstellung die Fälle, in denen die endorektale Magnetresonanztomografie keinen Tumor finden konnte. Dies betrifft 9 von 69 Patienten, die somit auch als understaged zu bezeichnen wären.

Insgesamt sind von 60 Patienten mit radiologisch darstellbarem Tumorareal 29 Patienten (48%) übereinstimmend gestaged worden, 14 Patienten (23%) sind radiologisch in ein höheres Tumorstadium eingestuft und 17 Patienten (28%) in ein niedrigeres Tumorstadium eingestuft worden.

Tab. 4.6: Vergleich der histologisch und der radiologisch ermittelten Tumorstadien.

- blau: histologisches und radiologisches Staging stimmen überein
- rot: Radiologie understaged gegenüber dem histologischen Staging
- grün: Radiologie overstaged gegenüber dem histologischen Staging

Anzahl %		Histologie					
		p2a	p2b	P2c	p3a	p3b	
Radiologie	2a	4 6,67	1 1,67	9 15	1 1,67	0 0	15 25
	2b	0 0	0 0	1 1,67	0 0	0 0	1 1,6
	2c	3 5	2 3,33	21 35	2 3,33	3 5	31 51,67
	3a	0 0	0 0	7 11,67	2 3,33	0 0	9 15
	3b	0 0	0 0	2 3,33	0 0	2 3,33	4 6,67
		7 11,67	3 5	40 66,67	5 8,33	5 8,33	60

5. Diskussion

5.1. Unterschiede in der Detektion des Prostatakarzinoms mittels endorektaler Magnetresonanztomografie in verschiedenen Segmenten der Prostata

5.1.1. Unterteilung in links und rechts

Entsprechend der oben genannten Ergebnisse detektiert die histologische Untersuchung der Prostatektomiepräparate keine großen Unterschiede in der Häufigkeit des Prostatakarzinoms für die eine oder andere Seite der Prostata (links 62 vs. rechts 65). Da diese Lokalisationsdiskriminierung der Symmetrie des Organs entspricht, ist dies kein unerwartetes Ergebnis. Analog dazu detektiert die endorektale Magnetresonanztomografie ebenfalls nur geringe Unterschiede (links 52 vs. rechts 51) in der Häufigkeit des Prostatakarzinoms links und rechts. Die in dieser Studie ermittelte Wahrscheinlichkeit, durch die endorektale Magnetresonanztomografie einen Tumor als Tumor zu identifizieren, liegt dabei rechts und links sehr nahe beieinander (links 79% vs. rechts 77%). Im Vergleich der linken und rechten Prostataseite erkennt die endorektale Magnetresonanztomografie links bei 57% (KI: 20% - 94%) der Patienten und rechts bei 77% (KI: 33% – 100%) der Patienten gesund als gesund. Dabei sind jedoch breite Konfidenzintervalle vorhanden, die zeigen, dass eine eindeutige Zuordnung eines Tumors auf die rechte oder linke Seite nicht ohne weiteres möglich ist (Abdollah et al., 2011). Dieser Unterschied ist nicht erklärbar und lässt sich am ehesten auf kleine Tumoren oder auf die Tatsache stützen, dass für diese Fragestellung das Kollektiv zu klein war.

5.1.2. Unterteilung in posterior und anterior

Die histologische Untersuchung stellte fest, dass in der posterioren Hälfte bei 67 Patienten Tumorareale zu finden sind und in der anterioren Hälfte bei 54 Patienten. Die endorektale Magnetresonanztomografie detektiert ebenfalls bei mehr Patienten Tumorareale in der posterioren Hälfte als in der anterioren Hälfte (59 posterior vs. 37 anterior). Hieraus ergibt sich für die endorektale

Magnetresonanztomografie eine lokale Sensitivität von 88% für die posteriore Hälfte mit einer lokalen Spezifität von 100% und eine lokale Sensitivität von 65% mit einer lokalen Spezifität von 87% für die anteriore Hälfte der Prostata. Die lokale Genauigkeit liegt hierbei in der posterioren Hälfte mit 88% höher als in der anterioren Hälfte der Prostata mit 70%. Dass posterior mehr Tumoren zu finden sind, lässt sich durch die histologischen Unterschiede der Prostata erklären. Dort sind die größten Anteile der androgenabhängigen peripheren Zone zu finden, die das Ausgangsgewebe für die meisten Prostatakarzinome ist (vgl. Kapitel 1.2.3) (McNeal et al., 1988; Stamey et al., 2000; Mikuz, 2001). Dass posterior mehr Tumoren lokalisiert sind ist somit nicht unerwartet. Andererseits zeigt das Ergebnis, dass die endorektale Magnetresonanztomografie Adenokarzinome in der peripheren Zone der Prostata sicherer detektieren bzw. ausschließen kann als im anterioren Teil. Zu diesem Ergebnis kamen auch Haider et al. die ebenfalls in der peripheren Zone mehr Tumoren sicher detektieren konnten als in der Transitionalzone (Haider et al., 2007).

5.1.3. Unterteilung in Apex, Mitte und Basis

Bei der Unterteilung in Apex, Mitte und Basis konnten in der histologischen Beurteilung bei den meisten der 69 Patienten Tumorareale in der Mitte identifiziert werden (63 Patienten = 91%). Es folgte die Apex mit 58 Patienten (84%) und die Basis mit 50 Patienten (72%). Dass die meisten Prostatakarzinome in der Mitte der Prostata und der Apex lokalisiert sind stimmt mit Daten aus der Literatur überein. Häggman et. al konnten beispielsweise bei allen Patienten ihrer Studienpopulation Tumorareale in der Apex und in der Mitte feststellen (Häggman et al., 1993).

Ein übereinstimmender Befund der endorektalen Magnetresonanztomografie und der Histologie, dass ein Tumorareal vorhanden ist, ergab sich am häufigsten für die Prostatamitte (48 Patienten), weniger häufig für die Basis (42 Patienten) und am seltensten für die Apex (31 Patienten). Für die endorektale Magnetresonanztomografie ergab sich eine lokale Spezifität von 82% für die Apex, 83% für die Mitte und 79% für die Basis (siehe Abb. 4.3). Für die lokale

Sensitivität liegen die Werte weniger eng zusammen, sie ist an der Basis mit 84% am höchsten, fällt in der Mitte auf 76% ab und ist an der Apex mit 54% am niedrigsten. Dass die Konfidenzintervalle der Testgüteparameter von basal nach apikal stetig weiter werden, ist als zunehmende Ungenauigkeit der untersuchten Methode in Richtung apikal zu werten. So fällt auch die lokale Genauigkeit in gleicher Form, von 83% an der Basis auf 77% an der Mitte bis auf 58% an der Apex, ab.

Die Studie von Pariente et al. konnte hinsichtlich der Tumordetektion im Bereich der Apex nachweisen, dass die endorektale Magnetresonanztomografie hier Einschränkungen hat. So lag die Spezifität bei 82% und die Sensitivität bei 40% (Pariente et al., 1997). Diese Ergebnisse, die allerdings auch schon aus dem Jahr 1997 stammen, liegen unter den in der vorliegenden Studie ermittelten Werten.

Dass die Tumordetektion durch die endorektale Magnetresonanztomografie in Apex und Mitte eingeschränkt ist, zeigt die zusätzliche Untersuchung der Tumorlokalisationen der 9 Patienten, deren Tumorareale durch die endorektale Magnetresonanztomografie nicht detektiert (falsch-negativ eingestuft) wurden. Bei 6 dieser Patienten waren die Tumorareale histologisch in der Apex, 7 dieser Patienten wiesen Tumorareale in der Mitte auf und bei 3 Patienten fanden sich Tumorareale in der Basis. Die durch die Radiologie falsch-negativ eingestuften Patienten besaßen demnach überwiegend im Bereich der Apex und der mittleren Prostata Tumorareale, was den Orten entspricht, an denen diese Studie eine eingeschränkte Sensitivität nachweisen konnte.

Dass die Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie von basal nach apikal sinkt, konnten auch Mullerad et al. in ihrer Studie zeigen. Hierzu wurde für die endorektale Magnetresonanztomografie eine Grenzwert-optimierungskurve („receiver operating characteristic curve“ = ROC) berechnet und die Fläche unter der Kurve („area under the curve“ = AUC) berechnet, die als Qualitätsmaß verwendet werden kann (je näher der Wert an 1 liegt, desto

besser ist der Test, Werte um 0,5 entsprechen einem Zufall, Werte zwischen 0 und 0,5 entsprechen dem gegenteiligen Ergebnis des Tests). Auf diese Weise ermittelten Mullerad et al. in der Apex einen Wert von 0,66, in der Mitte von 0,75 und in der Basis von 0,80 (Mullerad et al., 2005). Auch dieser Studie nach ist die Wahrscheinlichkeit einen Tumor in der Apex zu detektieren niedriger als in der Mitte oder in der Basis.

Mögliche Auswirkungen der unterschiedlichen Validität der ermittelten Testgüteparameter für die Basis, die Mitte und die Apex der Prostata

Aus diesen Ergebnissen lassen sich klinisch relevante Erkenntnisse ableiten. Dem Operateur muss bei der Operation klar sein, dass u.U. nicht alle Tumoreale in der endorektalen Magnetresonanztomografie detektiert wurden, da das Prostatakarzinom meistens multifokal auftritt (Wise et al., 2002) und so kleinere Tumoren durch die endorektale Magnetresonanztomografie u.U. nicht detektiert werden. Insbesondere an der Apex ist mit positiven Schnitträndern zu rechnen (Ackerman et al., 1993), zumal die Prostata im Bereich des Ausgangs der Harnröhre, sowie an der anterioren Seite, keine eindeutige Organkapsel besitzt (Wernert et al., 2011b). Der befundende Radiologe kann der vorliegenden Arbeit entnehmen, dass er die verschiedenen Bereiche der Prostata unter Berücksichtigung verschiedener Gegebenheiten beurteilen muss. So kann er in der Apex eher gesundes Gewebe erkennen als einen Tumor nachweisen. Demnach ist ein suspekter Befund dort eher als Tumor zu werten. Im Bereich der Mitte und der Basis kann der Radiologe sich auf eine bessere Sensitivität bei nahezu gleich bleibender Spezifität stützen und so einen Tumor eher direkt nachweisen. Durch Berücksichtigung dieser Ergebnisse könnten daher vor allem falsch-negative Befunde in der Apex-Region vermindert werden.

5.1.4. Unterteilung nach klinischen Gesichtspunkten in 12 Segmente

Bei der Beurteilung von endorektalen MRT-Bildern der Prostata wird kaum eine Unterteilung berücksichtigt. In Studien wird häufig in periphere Zone und Transitionalzone unterschieden oder in Apex, Mitte und Basis (Häggman et al.,

1993; Revelo et al., 2008). In dieser Arbeit wurde die Prostata in 12 Segmente unterteilt, um die lokalen Testgüteparameter für jedes dieser Segmente zu ermitteln und gezielt nach Unterschieden in der Sensitivität, der Spezifität und der Genauigkeit in jeweiligen Prostatasegmenten zu suchen. Durch die gewählte Unterteilung sollte der klinische Bezug hergestellt werden, da sie der üblichen Ortsbezeichnung z.B. bei der Biopsieentnahme entsprechen. Die in dieser Arbeit gewählte genauere Unterteilung erschwert den direkten Vergleich mit vorliegenden Daten aus der Literatur.

Histologisch nachgewiesenes Tumorkommen in den 12 Segmenten

In diese Arbeit wurden in der histologischen Beurteilung bei mehr als 60% der Patienten Tumoreale in den Segmenten 1, 3, 5 und 7 gefunden (siehe Tab. 4.2). Diese Segmente entsprechen den posterioren Segmenten der Mitte und der Apex. Wie bereits im Abschnitt 5.1.2 besprochen, ist bekannt, dass die posterioren Anteile der Prostata häufiger tumortragend sind als die anterioren Anteile. Die höhere Zahl der Tumoren in der Mitte und Apex wird ebenfalls beschrieben, so fanden Revelo et al. bei 60% ihrer Patienten in der Apex ein Prostatakarzinom (Revelo et al., 2008). Häggmann et al. wiesen in ihrer Studie bei 100% der Patienten Tumore in der Apex und der Mitte nach (Häggman et al., 1993), siehe auch 5.1.3. In den posterioren Segmenten 9 und 11 und in den anterioren Segmenten 6 und 8 konnte die Histologie nur bei 50% der Patienten Tumorgewebe nachweisen, im Bereich der anterioren Basis (entspr. Seg. 10 und 12) wiesen nur etwa 30% der Patienten ein Tumoreal auf. Demnach wird durch diese Arbeit genauer als durch bisherige Studien nachgewiesen, dass das Prostatakarzinom vor allem in den apikalen und den posteriomedialen Anteilen der Prostata zu finden ist.

Durch die endorektale Magnetresonanztomografie nachgewiesene Tumorkommen in den 12 Segmenten

In der Regel (mit Ausnahme des basal-links-posterior gelegenen Segmentes 11, siehe Tab. 4.2) wurden durch die endorektale Magnetresonanztomografie in den jeweiligen Segmenten bei weniger Patienten Tumoreale detektiert, als

durch die histologische Beurteilung. Tabelle 4.2 zeigt, dass die endorektale Magnetresonanztomografie dabei in den jeweils vier Segmenten der Apex (Seg. 1, 2, 3, 4), der Mitte (Seg. 5, 6, 7, 8,) und der Basis (Seg. 9, 10, 11, 12) Tumorareale unterschiedlich häufig erkennt. In den Segmenten der Apex schreibt die endorektale Magnetresonanztomografie teils weniger als der Hälfte der Patienten ein Tumorareal zu, als histologisch nachgewiesen. Die Tumordetektion steigt in den vier Segmenten der Mitte und kommt in den vier basalen Segmenten dem Ergebnis der Histologie am nächsten. In den posterioren Segmente (Seg. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) detektiert die endorektale Magnetresonanztomografie ebenfalls mehr Tumorareale als in den jeweils korrespondierenden anterioren Segmente (Seg. 2, 4, 6, 8, 10, 12).

Lokale Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie

Für jedes der 12 Segmente wurde die lokale Sensitivität berechnet (siehe Tab. 4.2). Diese war im Segment 2 mit 33% am niedrigsten und mit 79% in Segment 11 am höchsten. Abb. 4.5 zeigt, wie die Segmente in Bereiche mit höherer und niedrigerer Sensitivität unterteilt werden können, entsprechend dieser Unterteilung kann postuliert werden, dass die Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie von den anteroapikalen Bereichen der Prostata nach posteriobasal ansteigt.

Lokale Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie

Die lokale Spezifität wurde ebenfalls für alle 12 Segmente berechnet (siehe Tab. 4.3). Dabei hatte die endorektale Magnetresonanztomografie mit 69% im Segment 11, ihr Minimum und das Maximum in den Segmenten 2, 4 und 6 mit jeweils 100%. Wie für die lokale Sensitivität wurden auch für die lokale Spezifität Segmente zu unterschiedlichen Bereichen zusammengefasst, wie in Abbildung 4.6 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Spezifität entgegen der Sensitivität von anteroapikal nach posteriobasal sinkt.

Lokale Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie

Wie in Tab. 4.4 dargestellt, sind die Werte für die Genauigkeit in den posterioren Segmenten 7, 9 und 11 besser als in den korrespondierenden anterioren Segmenten 8, 10 und 12. Anders ist dies in den posterioren Segmenten 1, 3 und 5, die eine niedrigere Genauigkeit haben, als ihre korrespondierenden Segmente 2, 4 und 6. Auffällig ist, dass die niedrigste Genauigkeit mit jeweils 59% in den Segmenten 1 und 3 zu finden ist und die höchste Genauigkeit in dem zu Segment 3 korrespondierenden Segment 4. Hier zeigt sich erneut eine Differenz von anterior und posterior (siehe 5.1.2), die so nur in den apikalen Segmenten zu finden ist. In Richtung Basis nähert sich die Genauigkeit der posterioren Segmente denen der anterioren Segmente an.

Bedeutung der Unterschiede in der Detektion des Prostatakarzinoms durch die endorektale Magnetresonanztomografie in den verschiedenen Segmenten der Prostata für die klinische Anwendung

Für den befundenden Radiologen und für den Operateur ergeben sich aus den hier ermittelten Daten Hinweise, die bei der Beurteilung eines unsicheren Befundes herangezogen werden können.

Die eingeschränkte Sensitivität und die hohe Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie für die Prostataapex, sagen aus, dass eine suspektae Läsion in diesen Segmenten mit höherer Wahrscheinlichkeit einem Tumorareal entspricht, denn gesundes Gewebe wird durch die höhere Spezifität eher als gesund erkannt. Der Radiologe sollte daher in diesem Bereich schon bei geringem Verdacht eher auf einen möglicherweise malignen Befund hinweisen.

Da der Bereich der Prostata mit dem höchsten Tumorvorkommen (Segmente 1 und 3) durch die endorektale Magnetresonanztomografie eingeschränkt beurteilt werden kann, sollte der Operateur auf ausreichende Sicherheitsabstände zwischen Absetzungsrand und Prostata achten. Zumal in der klinischen Praxis dort häufig positive Absetzungsränder zu finden sind (Ackerman et al., 1993; Lepor und Kaci, 2004). Die Forschung sollte daher Methoden entwickeln, die in diesen Prostatasegmenten eine exaktere

Beurteilung ermöglichen. Hierzu werden bereits Erfahrungen mit der diffusionsgewichteten endorektalen Magnetresonanztomografie und der Magnetresonanztomografie gesammelt.

In den mittleren und basalen Bereichen der Prostata steigt die Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie an, damit steigt ebenso die Wahrscheinlichkeit einen Tumor zu detektieren an. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die Studie von Hricak et al., die den Nicht-Erhalt bzw. Erhalt des Gefäß-Nerven-Stranges bei der radikalen Prostatektomie untersuchte. Es zeigte sich, dass nach Beurteilung durch einen versierten Radiologen weniger Gefäß-Nerven-Stränge reseziert werden mussten als vom Operateur geplant (Hricak et al., 2004). Dies war möglich durch die Erfahrung des Radiologen. Eine wichtige Rolle spielen auch die ordentlichen Testgüteparameter im Bereich der laterobasalen Prostata, wo der Gefäß-Nerven-Strang verläuft. Der Operateur kann sich in diesen Prostatasegmenten eher auf den sich aus der endorektalen Magnetresonanztomografie ermittelten Befund stützen, trotzdem sollte insbesondere bei der nervschonenden, radikalen Prostatektomie in jedem Fall eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik in Erwägung gezogen werden (Fromont et al., 2003).

Für die Eignung der endorektalen Magnetresonanztomografie als Methode zum Staging des Prostatakarzinoms ist aus dieser Arbeit folgende Einschätzung abzuleiten: Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die endorektale Magnetresonanztomografie nicht als alleiniges Mittel zum Staging eines Prostatakarzinoms verwendet werden, da eine große Anzahl von Tumorarealen nicht eindeutig erkannt werden konnte.

5.2. Detektion einer Kapselüberschreitung des Prostatakarzinoms durch die endorektale Magnetresonanztomografie

Die Beurteilung des kapselüberschreitenden Wachstums beim Prostatakarzinom ist schwierig (siehe 1.3.4), zumal die Prostata an einigen Stellen keine eindeutige Kapsel besitzt (Wernert et al., 2011b). Da die

Kapselüberschreitung eine prognostische Relevanz hat, sollte möglichst das gesamte Prostataektomiepräparat aufgearbeitet und beurteilt werden (Epstein et al., 1996; Wernert et al., 2011b).

Die Datenlage in der Literatur ist in Bezug der Detektion einer Kapselüberschreitung durch die endorektale Magnetresonanztomografie sehr heterogen, zu den Testgüteparametern lassen sich verschiedene Angaben finden: Nakashima et al. ermittelten in ihrer Studie unter Berücksichtigung der Größe der Tumoreale eine Sensitivität von 57,1%, eine Spezifität von 82,1% und eine Genauigkeit von 74,7% (Nakashima et al., 2004). Wang et al. fanden eine Sensitivität von 69% (KI: 54 – 81%) bei einer Spezifität von 90% (KI: 83 – 94%) (Wang et al., 2010). Dem gegenüber konnten Nepple et al. eine Sensitivität von 14% bei einer Spezifität von 88% und einer Genauigkeit von 70% ermitteln, diese Arbeitsgruppe kommt in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die endorektale Magnetresonanztomografie zur Ermittlung einer Kapselüberschreitung inakkurat ist (Nepple et al., 2011). Genauso kommen Brajtbord et al. in ihrer Studie mit 179 untersuchten Patienten zu einer Sensitivität von 33% und einer Spezifität von 81%, weshalb sie die endorektale Magnetresonanztomografie für eine „limited“ Methode halten (Brajtbord et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit konnte die Histologie bei 11 von 69 Patienten eine Kapselüberschreitung nachweisen, die Radiologie bei 15. Allerdings kamen Histologie und Radiologie nur bei 5 Patienten zu einem gemeinsamen Ergebnis. Damit ergibt sich für die endorektale Magnetresonanztomografie eine eingeschränkte Sensitivität mit 45% bei einer Spezifität von 83% und einer Genauigkeit von 77%. Diese Zahlen zeigen, dass die endorektale Magnetresonanztomografie Kapselüberschreitungen eingeschränkt erkennt. Trotz intensiver Bemühungen konnten für die vorliegende Arbeit keine sicheren Gründe hierfür ermittelt werden. Letztendlich kommen neben Fehltritten der befundenden Radiologen auch kleine Tumorumfänge, Störungen durch chronische Veränderungen (z.B. chronische Prostatitis), Blutungen,

Mikroüberschreitungen und eingeschränkte Bildqualität in Betracht. Dies konnte aus den erhobenen Daten nicht suffizient rekonstruiert werden.

5.3. Detektion einer Samenblaseninfiltration des Prostatakarzinoms durch die endorektale Magnetresonanztomografie

In dieser Studie wurde durch die endorektale Magnetresonanztomografie bei 5 von 69 Patienten eine Samenblaseninfiltration detektiert. Zwei histologisch gesicherte Samenblaseninfiltrationen wurden durch die Radiologie nicht erkannt. Bei einem Patienten erkannte die Radiologie eine Samenblaseninfiltration, die histologisch nicht nachweisbar war. Eine aus radiologischer Sicht beidseitige Samenblaseninfiltration konnte histologisch nur für eine Seite bestätigt werden. Hieraus wurden die Testgüteparameter der endorektalen Magnetresonanztomografie bestimmt und eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 98% und eine Genauigkeit von 96% ermittelt. Diese Ergebnisse kommen der Arbeit von Chandra et. al. nahe, die an 38 Patienten mit Hilfe der endorektalen Magnetresonanztomografie eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 100% und eine Genauigkeit von 95% ermitteln konnten (Chandra et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse konnten auch Torrecelli et al. bei 40 Patienten nachweisen (Sensitivität: 91,6%, Spezifität: 89,2%, Genauigkeit: 90%) (Torricelli et al., 1999). Andere Ergebnisse erhielten Brajtbord et al. in ihrer Studie, so lag die Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie zum Nachweis einer Samenblaseninfiltration hier bei 33% und die Spezifität bei 89%. Auch Nepple et al. ermittelten für die Sensitivität der endorektalen Magnetresonanztomografie zur Detektion einer Samenblaseninfiltration einen im Vergleich zur vorliegenden Arbeit geringeren Wert mit 38%, wobei die Spezifität in ihrer Studie mit 99% höher war (Nepple et al., 2011).

Eine mögliche Erklärung für die heterogene Datenlage kann aus dem Review von Cornud et al. entnommen werden. Sie stellten fest, dass eine frühe Samenblaseninfiltration in der endorektalen Magnetresonanztomografie nur beständig sicher detektiert werden kann, wenn bekannt ist, dass eine TRUS-gesteuerte Biopsie zuvor eine Tumordinfiltration der Basis histologisch sichern konnte (Cornud et al., 2006). In der vorliegenden Studie konnte bei allen 5

Patienten mit Samenblaseninfiltration sowohl histologisch als auch radiologisch eine Tumordinfiltration in der basalen Prostata festgestellt werden. Den befundenen Radiologen war allerdings von Seiten der Histologie nur bekannt, dass bei dem entsprechenden Patienten ein Tumor vorhanden ist, unbekannt blieb dessen genaue Lokalisation. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten eingeschränkten Testgüteparameter für die endorektalen Magnetresonanztomografie in der Detektion von Samenblaseninfiltrationen könnten daher ihre Begründung haben, dass die Lokalisation der positiven Stanze nicht bekannt war und so die Schlussfolgerung von Cornud et al. (s.o.) stützen. Daneben können die falsch negativen und falsch positiven Befunde auch auf eine zu geringfügige Infiltration oder andere Störquellen, wie Blutung oder Entzündung, zurückgeführt werden.

Als bildgebendes Verfahren wird die endorektale Magnetresonanztomografie in der Literatur häufig mit dem TRUS verglichen (siehe Tab. 5.1). Dabei besteht Konsens darüber, dass die Sensitivität des TRUS bezüglich der Samenblaseninfiltration in der Regel niedriger ist als die der endorektalen Magnetresonanztomografie. Demgegenüber besitzt der TRUS eine hohe Spezifität, die teilweise über der der endorektalen Magnetresonanztomografie liegt (Bates et al., 1997; May et al., 2001; Mearini et al., 2002; Özgür et al., 2004). Daraus folgt, dass zum Ausschluss einer Samenblaseninfiltration beide Methoden herangezogen werden sollten, da sie eine ähnliche Spezifität haben.

Tab 5.1. Sensitivität und Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie und des TRUS im Vergleich.

	endorektale Magnetresonanztomografie		Transrektaler Ultraschall (TRUS)	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Cornud et al.	85%	94%	16%	81%
Özgür et al.	--	--	9,8%	99%
Bates et al.	100%	94%	33%	100%
Mearini et al.	--	--	--	96%

Das Vorhandensein einer Samenblaseninfiltration ist für die Therapiestrategie von Bedeutung. Obwohl die endorektale Magnetresonanztomografie nach den

Ergebnissen dieser Arbeit und den Ergebnissen andere Studien (siehe Tab. 5.1.) eine hohe Sensitivität im Hinblick auf eine Samenblaseninfiltration besitzt, sollten nach heutiger Datenlage Behandlungsentscheidungen nicht allein auf die Befunde der endorektalen Magnetresonanztomografie gestützt werden (May et al., 2001), sondern auch andere Methoden wie den TRUS berücksichtigen

5.4. Problem des Over- und Understaging in der herkömmlichen Diagnostik und in der endorektalen Magnetresonanztomografie

Bisher bestimmen die DRU, der TRUS und die PSA-Bestimmung die Diagnostik und das Staging des Prostatakarzinoms. Mit diesen Methoden ist ein exaktes, lokales Tumorstaging nur eingeschränkt möglich. Durch den Einsatz der endorektalen Magnetresonanztomografie sollte das lokale Tumorstaging weiter präzisiert werden können.

In der Literatur ist beschrieben, dass die endorektale Magnetresonanztomografie eine Tendenz zum Overstaging hat (May et al., 2001; Mearini et al., 2002). Dies wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Hier konnte die endorektale Magnetresonanztomografie bei 60 Patienten einen Tumor erkennen und entsprechend stagen. Dabei kamen Radiologie und Pathologie bei etwa der Hälfte (48%) der Patienten zum gleichen Ergebnis, bei etwa je $\frac{1}{4}$ der Patienten gab die Radiologie ein höheres Tumorstadium (23%) und ein niedrigeres Tumorstadium (28%) im Vergleich zur Pathologie an. Das Verhältnis von Over- und Understaging ist somit nahezu ausgeglichen.

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse können Artefakte oder Tumoren sein, die sich in denjenigen Bereichen der Prostata befinden, in denen die Sensitivität und die Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie eingeschränkt ist. Dies wäre nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vor allem in den apikalen und posterioren Anteilen der Prostata-Mitte der Fall. Desweiteren können sich die eingeschränkten Ergebnisse zur Kapselüber-

schreitung aus dieser Arbeit (siehe 5.2) negativ bemerkbar machen und so die Stagingergebnisse beeinflussen.

Van den Ouden und Schröder konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es vor allem in der Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren Probleme beim Staging gibt (van den Ouden und Schröder, 2000). Dies zeigt sich in dieser Arbeit ebenfalls, da die untersuchte Patientenpopulation nur aus Patienten mit T2- und T3-Tumoren besteht. So lässt sich hierüber u.U. eine Erklärung dafür finden, warum das Verhältnis von overstageten zu understageten Patienten so ausgeglichen war (siehe Tab. 4.5).

Das die Verwendung einer endorektalen Spule eine Verbesserung des Stagings brachte zeigten Fütterer et al. in ihrer Studie. Das lokale Staging mit endorektaler Spule hatte in ihrer Studie eine Genauigkeit von 83%, eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 98%, während das nur mit der pelvic phased-array coil durchgeführte lokale Staging mit 59%, 56% und 62% niedrigere Testgüteparameter hatte. Die endorektale Spule konnte demnach durch eine verbesserte Darstellung der Anatomie zur Reduzierung des Overstaging beitragen (Fütterer et al., 2007).

Die unterschiedliche Datenlage zeigt, dass das lokale Staging allein mittels endorektaler Magnetresonanztomografie noch nicht ausreichend genau ist, um ein exaktes, den histologischen Daten nahekommendes, Staging zu erzielen. Die Stellung der endorektalen Magnetresonanztomografie in Diagnostik und Staging des Prostatakarzinom ist noch ungeklärt. In einer neueren Arbeit von Roethke et al. wird eine endorektale Magnetresonanztomografie zum Staging nur bei Patienten, die einer mittleren oder hohen Risikogruppe angehören, empfohlen (Roethke et al., 2012).

5.5. Histologische Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie

In der Literatur ist beschrieben, dass die Feststellung des Prostatakarzinoms mittels endorektaler Magnetresonanztomografie von der Tumorgröße abhängig ist (Nakashima et al., 2004, Roethke et al., 2011). In einer Subanalyse der Daten aus der vorliegenden Arbeit konnten Colleselli et al. zeigen, dass in univariater Analyse eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Gleason Score und der Abbildungsgenauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie besteht, wogegen eine negative Korrelation zu Prostatagewicht und Tumormultifokalität gezeigt wurde. Damit werden die Eigenschaften ‚höherer Gleason score‘, ‚kleineres Prostatavolumen‘ (hier mit Prostatagewicht gleichgesetzt) und ‚Unifokularität des Prostatakarzinoms‘ zu Parametern, die die Abbildungsgenauigkeit vergrößern (Colleselli et al., 2011). Die Berücksichtigung dieser morphologischen und topografischen Ergebnisse kann im klinischen Alltag helfen, die Befunde der endorektalen Magnetresonanztomografie besser zu interpretieren und somit die Erstdiagnose und das präoperative Vorgehen zu verbessern.

5.6. Einfluss der individuellen Erfahrung

Es können viele Faktoren zu dem Unterschied zwischen radiologischer und histopathologischer Diagnose beitragen. Eine hohe Erfahrung in der Beurteilung von Bildern der Prostata, die mittels endorektaler Magnetresonanztomografie angefertigt wurden, sind Grundlage für ein zuverlässiges Ergebnis. Tempany et al. zeigten, dass 30% Unterschied in der Genauigkeit festgestellt werden können zwischen gesondert geschulten Radiologen und Radiologen, die keine besondere Schulung oder Erfahrung in der Befundung von endorektalen Magnetresonanztomografiebildern der Prostata haben (Tempany et al., 1994). Auch Sugimura konnte eine höhere Genauigkeit beim erfahrenen Untersucher gegenüber dem unerfahrenen Untersucher feststellen (Sugimura, 2000). Latchamsetty et al. konnten in Ihrer Studie eine deutliche Steigerung der Genauigkeit nachweisen, indem sie

ein Kollektiv von 80 Patienten teilten und die Testgüteparameter für die ersten 40 Patienten und für die zweiten 40 Patienten ermittelten, dabei lag die Genauigkeit in der zweiten Gruppe mit 72,5% deutlich über der Genauigkeit der ersten Gruppe mit 52,5%. Daraus folgt, dass mit zunehmender Erfahrung in der Beurteilung von endorektalen MRT-Bildern auch die Testgüteparameter steigen (Latchamsetty et al., 2007).

In diese Arbeit befundeten zwei hocherfahrenen Radiologen die endorektalen MRT-Bilder. Bei der Befunderhebung wurde auf eine übereinstimmende Interpretation, standardisierte Berichte und Reevaluation von unklaren Ergebnissen Wert gelegt. Dadurch sollte die Inter-Observer Veränderlichkeit minimiert werden. Zusätzlich wurde ein einzelner hocherfahrener Pathologe beauftragt, die Whole-Mount-Schnitte zu beurteilen. Die Verwendung dieser Whole-Mount-Schnitte erlaubte ein detailliertes histologisches Staging und eine genaue Tumorlokalisation in der in zwölf Segmente aufgeteilten Prostata.

5.7. Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit für das therapeutische Vorgehen

Angesichts der Tatsache, dass das Prostatakarzinom zu einem immer früheren Zeitpunkt im Leben eines betroffenen Patienten gefunden werden kann, ist es notwendig, fortschrittlichen und kurativen Behandlungsmethoden den Vorzug zu geben. Da die Patienten jünger sind und sich meistens zur radikalen Prostatektomie entscheiden, wird vermehrt die Anforderung an ein gutes onkologisches und funktionales Ergebnis gestellt (Budaus et al., 2011). Dies setzt ein detailliertes anatomisches Wissen voraus und gerade hierbei ist die endorektale Magnetresonanztomografie auf dem Wege, dem Therapeuten das entsprechend notwendige Wissen zu vermitteln, wie Hricak et al. in ihrer Studie zum Erhalt oder den Nicht-Erhalt von Gefäß-Nerven-Strängen zeigen konnten (Hricak et al., 2004).

Um die Informationen der endorektalen Magnetresonanztomografie bei der Operationsplanung optimal zu nutzen, sollten sich Operateur und Radiologe

darüber bewusst sein, dass sich die Sensitivität und Spezifität der endorektalen Magnetresonanztomografie in den verschiedenen Abschnitten der Prostata unterscheidet. Dies ist vor allem für die Entscheidung zur Durchführung einer nerverhaltenden Therapie maßgeblich. Die endorektale Magnetresonanztomografie kann in dieser Situation helfen, die für eine nerverhaltende Operation notwendige Tumorfreiheit in den besonders problematischen Stellen auch tatsächlich als „tumorfrei“ oder auch als „tumorbefallen“ zu erkennen, sie kann damit auch wesentlich zur Therapieentscheidung beitragen. Die Relevanz dieser Entscheidung wird gerade in der Therapie von jüngeren Patienten ersichtlich, die sich nach der Therapie weiterhin als vollwertige Männer ohne Einschränkung in ihrem Sexualleben sehen möchten, aber trotzdem den Wunsch nach einer kurativen Therapie mit überschaubaren Risiken haben.

Derzeit ist die endorektale Magnetresonanztomografie noch keine Methode, die eine Histologie ersetzen kann, was sich an den eingeschränkten Testgüteparametern zeigt (Miller et al., 2011a). Insbesondere die Apex der Prostata, in der sich am häufigsten Tumorgewebe finden lässt (Häggmann et al., 1993), kann durch die endorektale Magnetresonanztomografie nur eingeschränkt beurteilt werden. So ist der Therapeut gerade hier besonders gefordert und sollte sich weiteren Hilfsmitteln wie z.B. Normogrammen bedienen um eine angepasste Therapie für den individuellen Patienten zu finden.

Im Fall einer geplanten Strahlen-/Brachytherapie kann die endorektale Magnetresonanztomografie wichtige Informationen liefern, nämlich um das Bestrahlungsfeld/-volumen genauer zu ermitteln. Dadurch können sensible Bereiche geschont werden und es kann sichergestellt werden, dass sich auch der gesamte Tumor im Bestrahlungsfeld/-volumen befindet und eine ausreichende Strahlendosis appliziert werden kann. Die geplante Strahlen-/Brachytherapie ist eine Indikation zur vorherigen endorektalen Magnetresonanztomografie, die in der Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms empfohlen wird (Miller et al., 2011b).

5.8. Einfluss untersucherunabhängiger Faktoren

Beim Vergleichen der endorektalen Magnetresonanztomografie mit den histologischen Ergebnissen müssen auch untersucherunabhängige Faktoren berücksichtigt werden. Postbiopische Blutungen oder reaktive Veränderungen in den Prostaten können manchmal die Tumorausdehnung verschleiern (Beyersdorff und Hamm, 2005). Typischerweise erscheinen diese als tumorähnliche hypointense Areale auf den T2-gewichteten Bildern und können so eher für ein overstaging sorgen. Jedoch zeigen sie auf den T1-gewichteten Bildern eine Hyperintensität. White et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass Tumoreale in der endorektalen Magnetresonanztomografie überschätzt werden, wenn die Untersuchung zu nah an dem Tag der Biopsieentnahme war. Auch konnte die Studie von White et al zeigen, dass die Kapselüberschreitung in diesem Zeitfenster ebenfalls überschätzt wird (White et al., 1995). Ahmed et al. fordern daher, dass die endorektale Magnetresonanztomografie nicht erst bei Patienten durchgeführt werden sollte, bei denen bereits ein Prostatakarzinom festgestellt wurde, sondern auch bei Patienten, bei denen eine Prostatabiopsie geplant wird. Durch die Vermeidung von postbiopischen Artefakten wie z.B. Blutungen würde das lokale Staging der endorektalen Magnetresonanztomografie verbessert werden (Ahmed et al., 2009).

5.9. Limitation der Arbeit

Eine Einschränkung dieser Studie liegt darin, dass die Radiologen vorab in Kenntnis waren, dass bei allen Patienten, deren Bilder zu beurteilen waren, ein Prostatakarzinom bereits stanzbiopisch gesichert wurde. Ferner wurde nur berücksichtigt, ob in einem entsprechenden Segment Tumor vorhanden war oder nicht, die Größe wurde nicht mitberücksichtigt. Daher können keine Rückschlüsse darüber folgen, wie groß ein Tumor mindestens sein muss, um sicher erkannt zu werden. Zudem ist nicht bekannt, ob sich diese Mindestgröße in den verschiedenen Prostataarealen unterscheidet. Beim Vergleichen der Ergebnisse für unterschiedliche Areale der Prostata ist dabei bewusst auf eine statistische Evaluation und Prüfung auf Unterschiedlichkeit verzichtet worden,

da die einzelnen Areale nicht gegeneinander verblindet radiologisch befundet wurden. Nach Befunden eines Areals ist der Befundende dem weiteren Areal gegenüber nicht mehr gänzlich unvoreingenommen. In Studien mit größeren Patientenkollektiven und verblindetem ausschnittsweißem Befunden werden die vorliegenden Hypothesen generierenden Daten eine statistische Evaluation erfahren.

6. Schlussfolgerung

In Zusammenschau der Ergebnisse aus dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass die Detektion von Prostatakarzinomen durch die endorektale Magnetresonanztomografie auch von der Lage des jeweiligen Tumors innerhalb der Prostata abhängig ist.

7. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist mittlerweile zum häufigsten malignen Tumor des Mannes geworden. Derzeit gibt es noch kein sicheres bildgebendes Verfahren, das dessen Tumorareale exakt darstellt und daraus ergeben sich Einschränkungen in Diagnostik und Staging des Prostatakarzinom.

Die endorektale Magnetresonanztomografie wird dafür als neue Methode diskutiert. Einzelne Studien über deren Wertigkeit zur Detektion des Prostatakarzinoms liegen bereits vor, allerdings liegen nur wenige Daten zu deren Abbildungsgenauigkeit und Darstellungsfähigkeit in den unterschiedlichen Bereichen der Prostata vor.

Die vorliegende Studie untersuchte Unterschiede von lokaler Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der endorektalen Magnetresonanztomografie in unterschiedlichen Prostataarealen. Hierzu wurden Whole-Mount-Schnittserien aus Prostatektomiepräparaten von 69 konsekutiven Patienten angefertigt. Die Prostata wurde dabei nach klinischen Gesichtspunkten in Areale unterteilt. Arealweise wurden dann die Ergebnisse der Histologie den jeweiligen radiologischen Befunden gegenübergestellt. Daraus wurden intraprostatiche Unterschiede dieser Testgüteparameter ermittelt.

Für die Unterteilung in anteriore vs. posteriore Prostata ergab sich eine lokale Sensitivität von 65% vs. 88%, eine lokale Spezifität von 87% vs. 100% und eine lokale Genauigkeit von 70% vs. 88%. Für die Einteilung in Apex, Mitte und Basis stiegen die lokale Sensitivität und Genauigkeit nach basal an: Apex (54% und 59%), Mitte (76% und 77%), Basis (84% und 83%). Für die Unterteilung der Prostata in 12 symmetrische Areale (jeweils anterior/posterior, rechts/links und Apex/Mitte/Basis), zeigt diese Studie, ein Ansteigen der lokalen Sensitivität von anteroapikal nach posterobasal, während sich die lokale Spezifität in derselben Richtung verringert. Die Detektion von Prostatakarzinomen durch die endorektale Magnetresonanztomografie zeigt sich damit auch von der Lage des jeweiligen Tumors innerhalb der Prostata abhängig. Die damit ermittelten Daten können dazu beitragen Befunde der endorektalen Magnetresonanztomografie lokal besser zu interpretieren.

Literaturverzeichnis

Abdollah,F., Scattoni,V., Raber,M., Rosigno,M., Briganti,A., Suardi,N., Gallina,A., Capitanio,U., Freschi,M., Salonia,A., Cestari,A., Guazzoni,G., Rigatti,P., Montorsi,F. (2011). The role of transrectal saturation biopsy in tumor localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal therapy. *BJU. Int.* 108, 366-271.

Ackermann,D.A., Barry,J.M., Wicklund,R.A., Olson,N., Lowe, B.A. (1993). Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol.* 150, 1845-1850.

Ahmed,H.U., Kirkham,A., Arya,M., Illing,R., Freeman,A., Allen,C., Emberton,M. (2009). Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6, 197-206.

Aigner.F., Pallwein.L., Pelzer.A., Schaefer.G.,Bartsch.G., Nedden.D., Frauscher.F., (2007). Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J Urol.* 25, 351-9.

Anastasiadis,A.G., Lichy,M.P., Nagele,U., Kuczyk,M.A., Merseburger,A.S., Hennenlotter,J., Corvin,S., Sievert, K.D., Claussen,C.D., Stenzl,A., Schlemmer,H.P. (2006). MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur. Urol.* 50, 738-748.

Aus,G., Ahlgren,G., Bergdahl,S., Hugosson,J. (1996). Infection after transrectal core biopsies of the prostate – risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br. J. Urol.* 77, 851-855

Aus,G. (2006). Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur. Urol.* 50, 927-934.

Bagshaw,M.A. (1985). Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. *Cancer.* 55, 2079-2085.

Banson,M.L. (1996). Normal MR anatomy and techniques for imaging of the male pelvis. *Magn Reson. Imaging Clin. N. Am.* 4, 481-496.

Bates,T.S., Gillat,D.A., Cavanagh,P.M., und Speakman,M. (1997). A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *Br J Urol.* 79, 927-932

Berthold,D.R., Pond,G.R., Soban,F., de Wit,R., Eisenberger,M., Tannock,I.F. (2008). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: update survival in the TAX 327 study. *J Clin. Oncol.* *26*, 242-245.

Beyersdorff,D., Hamm,B. (2005). MRI for troubleshooting detection of prostate cancer. *Rofo.* *177*, 788-795.

Böcker,W., Denk,H., Heitz,P.U. (2001). *Prostata. Pathologie, 2., vollständig überarbeitete Auflage*, Urban und Fischer Verlag, ISBN 3-437-42380-0, 834-838

Böhmer,D., Hölscher,T., Machtens,S., Wnz,F., Wiegel,T. (2011). Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie, 86-94.

Bolla.M., Collette,L., Blank,L., Warde,P., Dubois,J.B., Mirimanoff,R.O., Storme,G., Bernier,J., Kuten,A., Sternberg,C., Mattelaer,J., Lopez,T.Z., Pfeffer,J.R., Lino,C.C., Zurlo,A., Pierart,M. (2002). Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* *360*, 103-106.

Brajtford,J.S., Lavery,H.J., Nabizada-Pace,F., Senaratne,O., und Samadi,D.B. (2011). Endorectal magnetic resonance imaging has limited clinical ability to preoperatively predict pT3 prostate cancer. *BJU. Int.* *107*, 1419-1424.

Bubendorf,L., Schopfer,A., Wagner,U., Sauter,G., Moch,H., Willi,N., Gasser,T.C., Mihatsch,M.L. (2000). Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum. Pathol.* *31*, 578-583.

Budaus,L., Huland,H., Graefen,M. (2011). Controversies in the management of localized prostate cancer: Radical prostatectomy still the standard of care. *Crit Rev. Oncol. Hematol.* May 23.

Carter,B.S., Bova,G.S., Beaty,T.H., Steinberg,G.D., Childs,B., Isaacs,W.B., Walsh,P.C. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features, *J. Urol.* *150*, 797-802.

Catalona,W.J., Smith,D.S., Ratliff,T.L., Dodds,K.M., Coplen,D.E., Yuan,J.J., Petros,J.A., Andriole,G.L. (1991). Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* *324*, 1156-1161.

Chandra,R.V., Heinze,S., Dowling,R., Shadbolt,C., Costello,A., Pedersen,J. (2007). Endorectal magnetic resonance imaging staging of prostate cancer. *ANZ. J Surg.* *77*, 860-865.

Chodak,G.W. (1989). Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology*. 34, 10-12.

Colleselli,D., Hennenlotter,J., Schilling,D., Krueger,S.A., Roethke,M., Lichy,M.P., Vogel,U., Kuehs,U., Schlemmer,H.P., Stenzl,A., Schwentner,C. (2011). Impact of Clinical Parameters on the Diagnostic Accuracy of Endorectal Coil MRI for the Detection of Prostate cancer. *Urol Int*. 86, 393-398.

Collins,G.N., Lloyd,S.N., Hehir,M., McKelvie,G.B. (1993). Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies – true morbidity and patient acceptance. *Br. J. Urol*. 71, 460-463.

Cornud, F., Belin, X., Melki. P., H el enon, O., Cr etien, Y., Dufour, B., Moreau, J.F., (1995). Zonal anatomy of the prostate using endorectal MRI. *J Radiol* 76, 11-20.

D’Amico,A.V., Whittington,R., Malkowicz,S.B., Schutz,D., Blank,K., Broderick,G.A., Tomaszewski,J.E., Renshaw,A.A., Kaplan,I., Beard, C.J., Wein,A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer. *JAMA*. 280, 969-974.

D’AmicoA.V., Crook,J., Beaty,T.H. (2002). Radiation therapy for prostate cancer. *Campbell’s Urology*. 8th Edition, 3147-3170.

Dagnelie,P.C., Schuurman,A.G., Goldbohm,R.A., Van den Brandt,P.A. (2004). Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU. Int*. 93, 1139-1150.

Denis,L.,Morton,M.S., Griffith,K. (1999). Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur. Urol*. 35, 377-387.

El Fegoun,A.B., Barret,E., Prapotnich,D., Soon,S., Cathelineau,X., Rozet,F., Galiano,M., Sanchez-Salas,R., Vallancien,G. (2011). Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int. Braz. J Urol*. 37, 213-222.

Ellis,W.J., Brawer,M.K. (1995). Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. Urol*. 153, 1496-1498.

Enlund,A., Pedersen,K., Boeryd,B., Varenhorst,E. (1990). Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol*. 31, 597-600.

Epstein,J.I., Partin,A.W., Sauvageot,J., und Walsh,P.C. (1996). Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg. Pathol*. 20, 286-292.

Eschmann, S.M., Pfannenberger, A.C., Rieger, A., Aschoff, P., Müller, M., Paulsen, F., Anastasiadis, A., Claussen, C.D., Bares, R., Schlemmer, H.P. (2007). Comparison of ¹¹C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin*. 46, 161-168.

Frohmüller, H., Theis, M., Wirth, M.P. (1991). Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: long-term follow-up of 115 patients. *Eur. Urol.* 19, 279-283.

Fromont, G., Baumert, H., Cathelineau, X., Rozet, F., Validire, P., und Vallancien, G. (2003). Intraoperative frozen section analysing during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *J Urol.* 170, 1843-1846.

Futterer, J.J., Engelbrecht, M.R., Jäger, G.J., Hartman, R.P., King, B.F., Hulsbergen-Van de Kaa, C.A., Witjes, J.A., Barentsz, J.O. (2007). Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur. Radiol.* 17, 1055-1065.

Garcia, J.A., Dreicer, R. (2011). Immunotherapy in castration-resistant prostate cancer: integrating sipuleucel-T into our current treatment paradigm. *Oncology*. 25, 242-249.

Gleason, D.F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.* 50, 125-128.

Gleason, D.F., Mellinger, G.T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 111, 58-64.

Gong, Z., Neuhauser, M.L., Goodman, P.J., Albanes, D., Chi, C., Hsing, A.W., Lippman, S.M., Platz, E.A., Pollak, M.N., Thompson, I.M., Kristal, A.R. (2006). Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15, 1977-1983.

Gronberg, H., Damber, L., Damber, J.E. (1996). Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer*. 77, 138-143.

Häggman, M., Norberg, M., de la Torre, M., Fritjofsson, A., und Busch, C. (1993). Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand. J Urol Nephrol.* 27, 7-13.

Haider, M.A., van der Kwast, T.H., Tanguay, J., Evans, A.J., Hashmi, A.T., Lockwood, G., Trachtenberg, J. (2007). Combined T2-weighted and diffusion-

weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am. J Roentgenol.* 189, 323-328.

Halpern,E.J., Strups,S.E. (2000). Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am. J Roentgenol.* 174, 623-627.

Hammerer,P., Hübner,D., Gonnermann,D., Huland,H. (1995). Perioperative und postoperative Komplikationen der pelvinen Lymphadenektomie und radikaler Prostatektomie bei 320 konsekutiven Patienten. *Urologe A.* 34, 334-342.

Hammerer,P., Lein,M. (2004). Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl int.* 101, 1581-1582.

Harris,R., Lohr,K.N., Beck,R., Fink,K., Godley,P., Bunton,A.J. (2002). Screening for Prostate Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality, Systematic Evidence Reviews No.16.

Helpap,B., Bocking,A., Dhom,G., Faul,P., Kastendieck,H., Leistenschneider,W., Muller,H.A. (1985). Classification, histological and cytological grading and assessment of regression grading in prostatic carcinomas. A recommendation of the Pathologic-Urological Task Force on Prostatic Carcinomas. *Tahologe.* 6, 3-7.

Helpap,B. (1998). Prostatakarzinom – Pathologie, Praxis und Klinik. Hrsgb. Helpap, B und Rübben, H., Springer Verlag, ISBN 10: 3540640061

Hofstetter,A., Mueller-Lisse,U.G., Waidelich,R. (2006). Diagnostik und Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Alfons Hofstetter Prostatakarzinom: Fortschritte in Diagnostik und Therapie 2. aktualisierte Auflage,* 21-52

Hricak,H., White,S.,Vigneron,D., Kurhanewicz,J., Kosco,A., Levin,D., Weiss,J., Narayan,P., Carroll,P.R. (1994). Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic-phased-array coils. *Radiology.* 193, 703-709.

Hricak,H., Wang,L., Wei,D., Coakley,F.V., Akin,O., Reuter,V.E., Gonen,M., Kattan,M.W., Onyebuchi,C.N., und Scardino,P.T. (2004). The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 100, 2655-2663.

Husman,G., Kaatsch,P., Katalinic,A., Bertz,J.,Kraywinkel,K.,Wolf,U. (2010). Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (RKI) und Deutsche Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 72-75.

Jakse,G., Jocham,D., Doehn,C., Tedsen,S., Schitz-Dräger,B. (2011). Andere interventionelle Verfahren. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 96-99

Jung,K., Elgeti,U., Lein,M., Brux,B., Sinha,P., Rudolph,B., Hauptmann,S., Schnorr,D., Loening,S.A. (2000). Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ration improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin. Chem.* 46, 55-62.

Kantoff,P.W., Higano,C.S., Shore,N.D., Berger,E.R., Small,E.J., Penson,D.F., Redfern,C.H., Ferrari,A.C., Dreicer,R., Sims,R.B., Xu,Y., Frohlich,M.W., Schellhammer,P.F. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl.J. Med.* 363, 411-422.

Kaplan,I.D., Bagshaw,M.A., Cox,C.A., Cox,R.S. (1992). External beamradiotherapy for incidental adenocarcinoma of the prostate discovered at transurethral resection. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 415-421.

Keetch,D.W., Catalona,W.J., Smith,D.S. (1994). Serial prostatic biopsies in men with persistently serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 151, 1571-1574.

Kim,B., Kawashima, A., Ryu,J.A., Takahashi,N., Hartman,R.P., und King,B.F.,Jr. (2009). Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. *Radiographics.* 29, 1105-1121.

Kirby,R., und Fitzpatrick,J.M. (2011). Optimising repeat prostate biopsy decisions and procedures. *BJU. Int.* 10-410X.

Klevecka,V., Burmester.L., Musch,M., Roggenbuck,U., Kroepfl,D. (2007). Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Urol Int.* 79, 217-225.

Klotz,L. (2005). Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin. Oncol.* 23, 8165-8169.

Klotz,L. (2010). Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr. Oncol.* 17 *Suppl* 2, 11-17.

Kroepfl,D., Krause,R., Hartung,R., et al. (1988). A method to avoid lymphoceles in heparinised patients. *J Urol.* 139, 168.

Kroepfl,D., Loewen,H., Roggenbuck,U., Musch,M., Klevecka,V. (2006). Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU. Int.* 97, 985-991.

Lasserre,A., Blohm,L. (2003). Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren. Kurzlehrbuch Radiologie, Urban und Fischer Verlag, 96-97.

Latchamsetty,K.C., Borden,L.S., Jr., Porter,C.R., Lacrampe,M., Vaughan,M., Lin,E., Conti,N., Wright,J.I., Corman, J.M. (2007). Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: what is the learning curve? *Can. J Urol.* 14, 3429-3434.

Lavoipierre,A.M., Snow,R.M., Frydenberg,M., Gunter,D., Reisner,G., Royce,P.L., Lavoipierre,G.J. (1998). Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am. J Roentgenol.* 171, 205-210.

Lee,N., Fawaaz,R., Olssen,C.A., Benson,M.C., Petrylak,D.P., Schiff, P.B., Bagiella,E., Singh,A., Ennis,R.D. (2000). Wich patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 48, 1443-1446.

Lepor,H., Kaci,I. (2004). Role of intraoperative biopsies during radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 63, 499-502.

Loeb,S., Smith,N.D., Roehl,K.A., Catalona,W.J. (2007). Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 69, 1170-1175.

Lilja,H. (1995). Regulation of the enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular protease inhibitors in prostate cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 220, 47-56

Lubolt,H.J., Rübber,H. (2004). Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl int.* 101, 1443-1445.

Marks,L.S., Fradet,Y., Deras,I.L., Blase,A., Mathis,J., Aubin,S.M., Cancio,A.T., Desaulniers,M., Ellis,W.J., Rittenhouse,H., Groskopf,J. (2007). PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 69, 532-535.

May,F., Treumann,T., Dettmar,P., Hartung,R., Breul,T. (2001). Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU. Int.* 87, 66-69.

McNeal, J.E., (1981). The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 2, 35-49.

McNeal,J.E., Redwine,E.A., Freiha,F.S., Stamey,T.A. (1988). Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg. Pathol.* 12, 897-906

Mearini,L., Rosi,P., Zucchi,A., Mearini,E., Vivacqua,C., Salomone,U., Regi,L., Porena,M. (2002). Staging of prostatic carcinoma: TRUS prospective study versus endocoil MRI. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 74, 309-313.

Messing,E.M., Manola,J., Sarosdy,M., Wilding,G., Crawford,E.D., Trump,D. (1999). Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J Med.* 341, 1781-1788.

Mikuz,G (2001). Männliche Geschlechtsorgane. Aus Pathologie Herausgeber Böcker, Denk, Heitz; Urban und Fischer Verlag, ISBN: 9 783437 423802, 836-838.

Miller,K., Beyersdorff,D., Graefen,M., Mueller-Lisse, U.G., Palmedo,H., Schrader,M. (2011a). 4. Diagnostik und Stadieneinteilung – 4.1 Primärdiagnose. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 34-36.

Miller,K., Beyersdorff,D., Graefen,M., Mueller-Lisse, U.G., Palmedo,H., Schrader,M. (2011b). 4. Diagnostik und Stadieneinteilung – 4.2 Staging. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 36-40.

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

Morganti,G., Gianferrari,L., Cresseri,A., Arrigoni,G., Lovati,G. (1956). Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet. Stat. Med.* 6, 304-305.

Mueller-Lisse,U.G., Mueller-Lisse,U.L., Haller,S., Schneede,P., Scheidler,J.E., Schmeller,N., Hofstetter,A.G., Reiser,M.F. (2002). Likelihood of prostate cancer based on prostate-specific antigen density by MRI: retrospective analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 26, 432-437.

Mullerad,M., Hricak,H., Wang,L., Chen,H.N., Kattan,M.W., Scardino,P.T. (2004). Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology.* 232, 140-146.

Mullerad,M., Hricak,H., Kuroiwa,K., Pucar,D., Chen,H.N., Kattan,M.W., Scardino,P.T. (2005). Comparison of endorectal magnetic resonance imaging guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* 174, 2158-2163.

Nair,B., Wilt,T., MacDonald,R., Rutks,I. (2002). Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane. Database. Syst. Rev. CD003506.

Nakashima,J., Tanimoto,A., Imai,Y., Mukai,M., Horiguchi,Y., Nakagawa,K., Oya,M., Ohigashi,T., Marumo,K., Murai,M. (2004). Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology*. 64, 101-105.

Nepple,K.G., Rosevear,H.M., Stolpen,A.H., Brown,J.A., Williams,R.D. (2011). Concordance of preoperative prostate endorectal MRI with subsequent prostatectomy specimen in high-risk prostate cancer patients. *Urol Oncol* Available online 12 June 2011
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143911001438>

Ohuri,M., Wheeler,T.M., Dunn,J.K., Stamey,T.A., Scardino,P.T. (1994). The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J. Urol*. 152, 1714-1720.

Pariente,J.L., Jacob,F., Trillaud,H., Deminiere,C., Khan,H., Ferriere,J.M., Grenier,N., Le Guillou,M. (1997). The value of transrectal MRI in the staging of localized prostate cancer. *Prog. Urol*. 7, 449-454.

Peters,P.C. (1988). Complications of radical prostatectomy and lymphadenectomy. *Urol. Clin. North Am*. 15, 219-221.

Pirtskhalaishvili,G., Hrebinko,R.L., Nelson,J.B. (2001). The treatment of prostate cancer: an overview of current options. *Cancer Pract*. 9, 295-306.

Presti,J.C., Jr., Hricak,H., Narayan,P.A., Shinohara,K., White,S., Carroll,P.R. (1996). Local staging of prostate carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol*. 166, 103-108.

Qian,J., Wollan,P., Bostwick,D.G. (1997). The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum. Pathol*. 28, 143-148.

Quinlan,D.M., Partin,A.W., Walsh,P.C. (1995). Can aggressive prostatic carcinomas be identified and can their natural history be altered by treatment? *Urology*. 46, 77-82.

Revelo,M.P., Cookson,M.S., Chang,S.S., Shook,M.F., Smith,J.A., Jr., Shappell,S.B., (2008). Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol*. 179, S27-S32

Roehl,K.A., Antenor,J.A., Catalona,W.J (2002). Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J. Urol.* 167, 2435-2439.

Roethke, M.C., Lichy, MP., Jurgschat, L., Hennenlotter, J., Vogel, U., Schilling, D., Stenzl, A., Claussen, CD., Schlemmer, HP. (2011) Tumorsize dependent detection rate of endorectal MRI of prostate cancer of endorectal MRI of prostate cancer a histopathologic correlation with whole-mount sections in 70 patients with prostate cancer. *Eur J Radiol*, 79, 189-95.

Roethke,M.C., Lichy,M.P., Kniess,M., Werner,M.K., Claussen,C.D., Stenzl,A., Schlemmer,H.P., Schilling,D. (2012). Accuracy of presoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy. *World J* ISSN: 1433-8726 DOI: 10.1007/s00345-012-0826-0.

Rorvik,J., Halvorsen,O.J., Servoll,E., Haukaas,S. (1994). Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br. J. Urol.* 73, 65-69.

Rübben,H., Börgermann,C., Fornara,P., Loertzer,H., Luboldt,H.-J., Schulz,W.A., Semjonow,A. (2011). 3. Früherkennung und Biopsie – 3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 22-29.

Schilling,D., Schlemmer,H.P., Wagner,P.H., Bottcher.P., Merseburger,A.S., Aschoff,P., Bares,R., Pfannenber,C., Ganswindt,U., Corvin,S., Stenzl,A. (2008). Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU. Int.* 102, 446-451.

Schnall,M.D., Lenkinski,R.E., Pollack,H.M., Imai,Y., Kressel,H.Y. (1989). Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology.* 172, 570-4.

Schnall,M.D. und Pollack,H.M. (1990). Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol.* 12, 109-14.

Schostak,M., Schwall,G.P., Poznanovic,S., Groebe,K., Muller,M., Messinger,D., Miller,K., Krause,H., Pelzer,A., Horninger,W., Klocker,H., Hennenlotter,J., Feyerabend,S., Stenzl,A., Schrattenholz,A. (2009). Annexin A3 in urine: a highly specific noninvasive marker for prostate cancer early detection. *J Urol.* 181, 343-353.

Shah,R.B., Zhou,M., LeBlanc,M., Snyder,M., Rubin,M.A. (2002). Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am. J Surg. Pathol.* 26, 1161-1168.

Sökeland,J.; 2001, Urologie 11.neubearbeitete Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, ISBN: 3133006118, 266.

Stamey,T.A., Yemoto,C.M., McNeal,J.E., Sigal,B.M., Johnstone,I.M. (2000). Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 163, 1155-1160.

Sugimura,K. (2000). Staging and tissue characterization of prostate carcinoma: role of endorectal MR imaging and MR spectroscopy. *Hinyokika Kyo.* 46, 855-859.

Swindle,P., Eastham,J.A., Ohori,M., Kattan,M.W., Wheeler,T., Maru,N., Slawin,K., Scardino,P.T. (2005). Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 174, 903-907.

Tannock,I.F., de Wit,R., Berry,W.R., Horti,J., Pluzanska,A., Chi,K.N., Oudard,S., Theodore,C., James,N.D., Turesson,I., Rosenthal,M.A., Eisenberger,M.A. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J Med.* 351, 1502-1512.

Tempany,C.M., Zhou,X., Zerhouni,E.A., Rifkin,M.D., Quint,L.E., Piccoli,C.W., Ellis,J.H., McNeil,B.J., (1994). Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology.* 192, 47-54.

Thüroff,J.W., Thomas,C., Burchardt,M., Küfer,R., Heidenreich,A., Wiegel,T. (2011). Lamphadenektomie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 79-81

Toricelli,P., Iadanza,M., De Santis,M., Pollastri,C.A., Cesinaro,A.M., Trentini,G., Romagnoli,R. (1999). Magnetic resonance coil in the local staging of prostate carcinoma. Comparison with histologic macrosections in 40 cases. *Radiol. Med.* 97, 491-498.

Tsuda,K., Yu,K.K., Coakley,F.V., Srivastav,S.K., Scheidler,J.E., Hricak,H. (1999). Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 23, 74-78.

U.S. Food and Drug Administration. (29.04.2010). www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines//CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210215.htm

U.S. Food and Drug Administration. (29.04.2010). www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines//CellularGeneTherapyProduct/s/ApprovedProducts/ucm210031.pdf

Van den Ouden,D., Schroder,F.H. (2000). Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol.* 18, 194-203.

Van Poppel, H., Vekemans.K., Da Posso,L., Bono,A., Kliment,J., Montironi,R., Debois,M., Collette,L. (2006). Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer.* 42, 1062-1067.

Walsh,P.C., Donker,P.J. (1982). Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 128, 492-497.

Walsh.P.C., Retik,A.B., Vaughn,E.D. *Campbell's Urology* 8th Edition; Ultrasound and biopsy of the prostate. Terris, M. K. 8. 2011.

Wang,L., Hricak,H., Kattan,M.W., Schwartz,L.H., Eberhardt,S.C., Chen,H.N., Scardino,P.T. (2006). Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 186, 743-748.

Wang,L., Akin,O., Mazaheri,Y.,Ishill,N.M., Kuroiwa,K., Zhang,J., Hricak,H. (2010). Are histopathological features of prostate cancer lesions associated with identification of extracapsular extension on magnetic resonance imaging? *BJU. Int.* 106, 1303-1308.

Ward,J.F., Slezak,J.M., Blute,M.L., Bergstralh,E.j., Zincke,H. (2005). Radical prostatectomy for clinical advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-years outcome. *BJU. Int.* 95, 751-756.

Weißbach,L., Fornara,P., Heidenreich,A., Rübben,H., Wagner,S., Wernert,N., Wiegel.T. (2011). 5. Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinom. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 52-63.

Wernert,N., Jakse,G., Kahl,P., Luboldt,H.-J., Wetterauer,U (2011). 4. Diagnostik und Stadieneinteilung – 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 40-51.

White,S., Hricak,H., Forstner,R., Kurhanewicz,J., Vigneron,D.B., Zaloudek,C.J., Weiss,J.M., Narayan,P., Carrol;p.R. (1995). Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 195, 385-390.

Widmark,A., Klepp,O., Solberg,A., Damber,J.E., Angelsen,A., Fransson,P., Lund,J.A., Tasdemir,I., Hoyer,M., Wiklund,F., Fossa,S.D. (2009). Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phased III trial. *Lancet*. 373, 301-308.

Wittekind,C., Mejer,H.J., Bootz,F. (2002). Urologische Tumore. In: TNM Klassifikation maligner Tumoren 6. Auflage, Springer Verlag Heidelberg. Seite: 172-175.

Winqvist,E., Waldron,T., Berry,S., Ernst,D.S., Hotte,S., Lukka,H. (2006). Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systemic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Disease Site Group. *BMC. Cancer*. 6, 112.

Wirth,M.P., Fröhner,M., Grimm,M.O., Miller,K., Pummer,K., Schulz,W.A., Wörmann,B., Wolff,J.M. (2011a). 6. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinom – 6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 136-143.

Wirth,M.P., Grimm,M.O., Fröhner,M., Thomas,C., Touijer,K. (2011b). 5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinom - 5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 84-85.

Wise,A.M., Stamey,T.A., McNeal,J.E., Clayton,J.L. (2002). Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 60, 264-269.

Yu,K.K., Hricak,H., Kato,T., Masayoshi,M. (1968). Diagnostic application of the ultrasonotomography for prostate. *Jpn J Urol* 59, 273-279.

Zaak,D., Sroka,R., Stocker,S., Bise,K., Lein,M., Hoppner,M., Frimberger,D., Schneede,P., Reich,O., Kriegmair,M., Knuchel,R., Baumgartner,R., Hofstetter,A (2004). Photodynamic therapy of prostate cancer by means of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX – in vivo experiments on the dunning rat tumor model. *Urol. Int.* 72, 196-202

Zaak,D. (2006). Prostatakarzinom. Prostatakarzinom Fortschritte und Diagnostik und Therapie, ISBN 10: 3-89935-228-9, 11-18.

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt und in den folgenden wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht.

Colleselli, D.; Schilling, D.; Lichy, M.P.; Hennenlotter, J.; Krueger, S.A.; Kuehs, U.; Schlemmer, H.P.; Stenzl, A.; Schwentner, C. (2010) Topographical sensitivity and specificity of endorectal coil resonance imaging for prostate cancer detection. *Urologia Internationalis*; 84; 388-394.

Colleselli, D.; Hennenlotter, J.; Schilling, D.; Krueger, S.A.; Roethke, M.; Lichy, M.P.; Vogel, U.; Kuehs, U.; Schlemmer, H.P.; Stenzl, A.; Schwentner, C. (2011)
Titel: Impact of Clinical Parameters on the Diagnostic Accuracy of Endorectal Coil MRI for the Detection of Prostate Cancer. *Zeitschrift: Urologia Internationalis*; 86; 393-398

Danksagung

Dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen, Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl danke ich für das zur Verfügung Stellen des Arbeitsplatzes, der Überlassung des Themas und der kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Prof. Dr. med. A.G. Anastasiadis danke ich für die Betreuung während der Datenerhebung.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Schwentner danke ich für die Betreuung während der Erstellung der Dissertation.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter für seine Hilfe bei der Manuskripterstellung bedanken.

Frau Dipl.-Biol. C. Engel vom Institut für Biometrie möchte ich mich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Frau U. Kühns danke ich für das Anfertigen und Färben der Prostata-Großflächenschnitte.

Herrn PD Dr. med. U. Vogel vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen danke ich für die Befundung der Prostata-Großflächenschnitte.

Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. H.P. Schlemmer, Herrn PD Dr. med. M.P. Lichy und Herrn Dr. med. L. Jurgschat aus der Radiologischen Klinik, Abt. Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Tübingen danke ich für die Befundung der MRT-Bilder.

Herrn M. Mang und Herrn S. Döttinger von der Hauswerkstatt des Universitäts-Klinikums Tübingen danke ich für das Anfertigen der Distanzelemente zur Großflächeneinbettung der Prostatalamellen.

Frau Dr. Nina J. Benzenhöfer und Herrn Philipp Benzenhöfer danke ich für die Layoutgestaltung.

Meiner Familie, und hierbei insbesondere meiner Frau, die mich in meinem gesamten bisherigen beruflichen Werdegang unterstützt hat.