

Aus dem Radiologischen Institut Prof. Dr. med. B. Mayr,
Berg am Starnberger See

**Wertigkeit der Kernspintomographie beim Prostatakarzinom
unter Verwendung einer endorektalen sowie einer externen Spule**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Manuel Wolfgang Praetorius

aus Gräfelfing

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Mayr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K.-J. Pfeifer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: _____

Tag der mündlichen
Prüfung: 30.10.2003

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

- 1.) Einleitung
 - 1.1.) Ziel der Studie
- 2.) Material und Methoden
 - 2.1.) Patientenkollektiv
 - 2.1.1.) Einschlußkriterien
 - 2.1.2.) Ausschlußkriterien
 - 2.2.) Kernspintomographie
 - 2.3.) Patientenvorbereitung
 - 2.4.) Radikale Prostatovesikulektomie
 - 2.5.) Aufarbeitung des Operationspräparats
 - 2.6.) Kernspintomographie des Operationspräparats mit einer externen Spule
 - 2.7.) Pathologie
 - 2.8.) Auswertung
- 3.) Prostata
 - 3.1.) Prostataanatomie
 - 3.1.1.) Die Drüse und die Drüsenanatomie bei BPH
 - 3.1.2.) Die Gefäßversorgung
 - 3.1.3.) Die neurovaskulären Bündel (NVB)
 - 3.2.) Das Prostatakarzinom
 - 3.2.1.) Epidemiologie
 - 3.2.2.) Das Prostatakarzinom und die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN)
 - 3.2.3.) Pathologie des Prostatakarzinoms
- 4.) Screening
 - 4.1.) Die digitale rektale Untersuchung (DRU)
 - 4.2.) Die Tumormarker
 - 4.3.) Der transrektale Ultraschall (TRUS)
- 5.) Staging
- 6.) Grading
- 7.) Therapiemöglichkeiten
 - 7.1.) Die radikale Prostatovesikulektomie
 - 7.1.1.) Operationstechniken
 - 7.1.2.) Komplikationen
 - 7.1.2.1.) Intraoperative Komplikationen
 - 7.1.2.2.) Postoperative Komplikationen
 - 7.2.) Konservative Therapie
 - 7.2.1.) Androgenkontrolle
 - 7.2.1.1.) Plastische Orchiektomie
 - 7.2.1.2.) LH-RH Analoga
 - 7.2.2.) Antiandrogene
 - 7.2.3.) Östrogentherapie
 - 7.2.4.) Alternative und symptomatische Therapieansätze
- 8.) Kernspintomographie
 - 8.1.) Grundlagen
 - 8.2.) Bildkontraste
 - 8.3.) Die endorektale Spule

- 8.4.) Kernspintomographie der Prostata
- 8.4.1.) Normalbefund der Prostata im Kernspin
- 8.4.2.) Kernspintomographie der pathologisch veränderten Drüse
- 8.4.2.1.) Zeichen der Kapselpenetration im MRT
- 8.4.2.2.) Zeichen der Samenblaseninfiltration im MRT
- 9.) Ergebnisse
- 9.1.) Auswertung von einem erfahrenen Radiologen
- 9.1.1.) Auswertung der gesamten Drüse
- 9.1.2.) Overstaging der gesamten Drüse
- 9.1.3.) Auswertung der peripheren Zone
- 9.1.4.) Overstaging der peripheren Zone
- 9.2.) Auswertung von einem unerfahrenen Auswerter
- 9.2.1.) Auswertung der gesamten Drüse von einem unerfahrenen Auswerter
- 9.2.2.) Overstaging der gesamten Drüse von einem unerfahrenen Auswerter
- 9.2.3.) Auswertung der peripheren Zone von einem unerfahrenen Auswerter
- 9.2.4.) Overstaging der peripheren Zone von einem unerfahrenen Auswerter
- 9.3.) Auswertung des Operationspräparats mit der externen Spule
- 9.3.1.) Auswertung der Präparatbilder der gesamten Drüse
- 9.3.2.) Overstaging der Präparatbilder der gesamten Drüse
- 9.4.) Ergebnisse pT- Stadieneinteilung
- 9.5.) Ergebnisse Samenblaseninfiltration
- 9.6.) Ergebnisse Kapselpenetration (pT3a)
- 9.7.) Ergebnisse Tumorgroße
- 10.) Diskussion
- 10.1.) Screening und Staging
- 10.1.1.) Die digitale rektale Untersuchung (DRU) und das prostataspezifische Antigen (PSA)
- 10.1.2.) Bedeutung der Tumorgroße und der Lokalisation und Probleme ihrer Bestimmung
- 10.1.3.) Korrekte Zuordnung des T-Stadiums
- 10.1.4.) Samenblaseninfiltration
- 10.2.) Variabilität zwischen einzelnen Auswertern
- 10.3.) Probleme des MRT
- 10.4.) Verlaufskontrolle durch das MRT
- 10.5.) Wann ist eine Operation sinnvoll ?
- 11.) Zusammenfassung
- 12.) Literaturverzeichnis
- 13.) Danksagung
- 14.) Lebenslauf
- 15.) Abkürzungsverzeichnis

Wertigkeit der Kernspintomographie beim Prostatakarzinom unter Verwendung einer endorektalen sowie einer externen Spule

1.) Einleitung:

Das Prostatakarzinom ist mittlerweile in Deutschland das zweithäufigste Karzinom des Mannes nach dem Bronchialkarzinom. Die Inzidenz wird voraussichtlich um 3 % jährlich und in den nächsten 30 Jahren ansteigen (35).

Das Prostatakarzinom ist ein zumeist androgenabhängiger, multifokaler und mit unterschiedlichem Differenzierungsgrad langsam wachsender (und deshalb wahrscheinlich unabhängig voneinander entstehender) Tumor, welcher ungeklärterweise zu ca. 80% in der peripheren Zone entsteht (75).

Im Gegensatz zu Lungen- oder anderen häufigen Tumoren verhält sich das Prostatakarzinom in einer nur schwer vorherzusagenden Art und Weise.

30-46 % der Männer über 50 Jahren haben ein mikroskopisch nachweisbares Prostatakarzinom, aber weniger als 20 % werden klinisch bedeutsam (75).

Von großer Wichtigkeit ist es, die subklinischen Fälle von den aggressiveren zu unterscheiden und diese Fälle so genau wie möglich zu diagnostizieren, um dann den jeweiligen Patienten der optimalen Therapie zuzuführen.

Auf der Basis des Stagings wird über die für den Patienten optimale Therapie entschieden, wobei vor allem die Frage nach organüberschreitendem Wachstum und für jüngere Patienten nach der Invasion der neurovaskulären Bündel von besonderer Bedeutung ist. Dazu ist eine genaue Lokalisation des Karzinoms in und außerhalb der Drüse unerlässlich.

1.1) Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es, prospektiv die Wertigkeit der Kernspintomographie bei bekanntem Prostatakarzinom sowohl mit der Endorektalspule als auch am undurchbluteten Präparat mit einer kleinen Extremitätenspule zu ermitteln, als Goldstandard wurden histopathologische Großflächenschnitte herangezogen.

Zusätzlich wurden alle angefertigten Bilder sowohl von einem erfahrenen wie auch von einem unerfahrenen Auswerter beurteilt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

2.) Material und Methoden

2.1.) Patientenkollektiv

Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von 1996- 2000.

Die Studie umfaßte 54 Patienten.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 53, der älteste 76 Jahre alt, der Mittelwert betrug 65,4 Jahre.

2.1.1.) Einschlußkriterien

Patienten, welche aufgrund eines pathologisch erhöhten PSA-Werts (PSA: prostataspezifisches Antigen), pathologischen transrektalen Ultraschalls (TRUS), suspekten Tastbefunds (DRU: digitale- rektale Untersuchung), bioptisch (perineal oder transrektal) gesicherten Prostatakarzinoms und eventuell durch ein inzidentiell gefundenen Karzinoms für eine radikale Prostatektomie vorgesehen waren.

2.1.2.) Ausschlußkriterien

Alle Kontraindikationen zur radikalen Prostatektomie wie nachgewiesene Lymphknoten- oder Skelettfilialie, Zweitkarzinom, vorausgegangene Strahlen - oder Hormontherapie und vorausgegangene Rektumamputation, desweiteren alle Kontraindikationen zur Kernspintomographie (Herzschrittmacher, intracerebrale Metallklips, Granatsplitter, Insulin- oder Zytostatikapumpen).

2.2.) Kernspintomographie

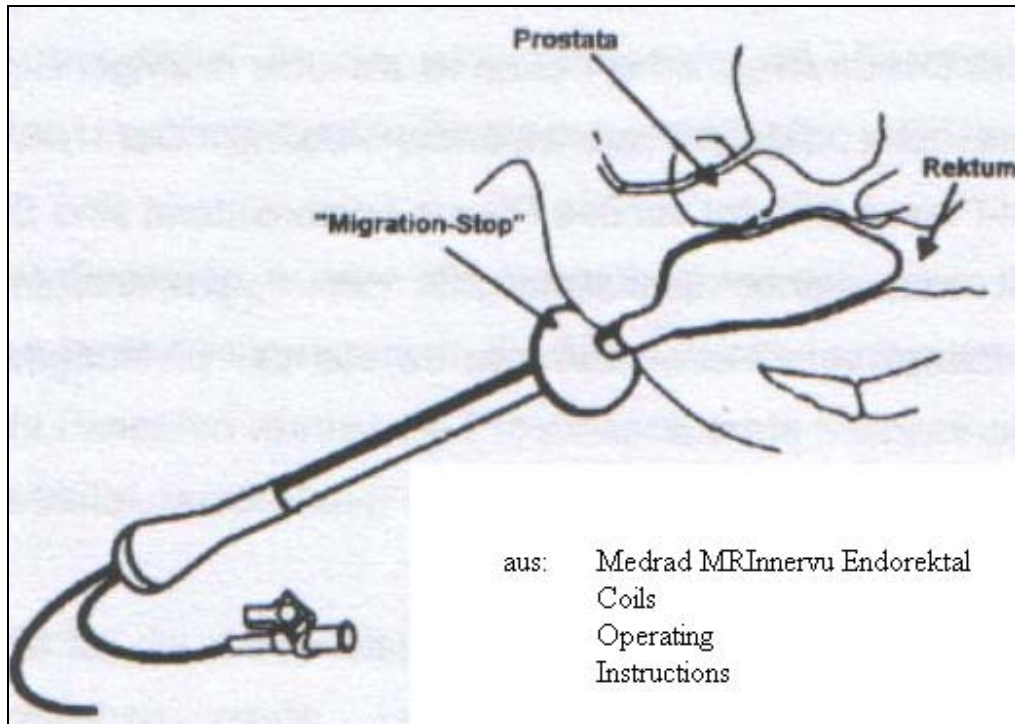
Bei 54 Patienten mit klinisch (durch DRU) und laborchemisch (PSA >4 ng) vermuteten und bioptisch gesicherten Prostatakarzinom wurde bis maximal 10 Tage vor der radikalen Prostatektomie und mindestens 10 Tage bis zwei Monate nach der Biopsie eine endorektale Kernspintomographie ohne Kontrastmittel durchgeführt.

2.3.) Patientenvorbereitung:

Nach Palpation der Prostata wurde die Endorektalspule in das Rektum eingeführt, dorsal der Prostata platziert und mit 60 ml Luft gefüllt, zusätzlich noch von außen fixiert, um ein Verrutschen der Spule während der Untersuchung zu verhindern. Die Darmtätigkeit wurde mit 1 mg Glukagon i.m. / Buscopan unterdrückt, um Artefakte durch peristaltische Bewegung zu

unterdrücken. Eventuell erfolgte noch eine Sedierung des Patienten mit Midazolam i.v.

(Anlage 1 Bild der endorektalen Spule)



In der vorliegenden Studie wurde mit einem 1,0 Tesla Magneten (Siemens Impact) und endorektaler Spule gearbeitet.

Die Ausrichtung der transversalen Schichten wurde senkrecht zur Rektumhinterwand vorgenommen.

Die T2 Sequenzen wurden in transversaler, sagittaler und coronarer Ebene durchgeführt, die T1 Sequenzen nur in transversaler Ebene.

T1 transversale Sequenzen:

TR:	655ms
TE	15 ms
Schichtdicke	3 mm
FOV	125mm
Distance Faktor	0,2
Matrix	256*256
No.Acq	2

T2 transversale Sequenzen:

TR	4700ms
TE	112ms
Schichtdicke	3mm
FOV	125mm
Distance Faktor	0,25
Matrix	242*256
No.Acq.:	3

T2 sagittal und coronal

TR	4500ms
TE	112ms
Schichtdicke	3mm
FOV	150mm
Distance Faktor	0,25
Matrix	242*256
No.Acq.:	3

Anschließend wurde eine T1 Sequenz des Beckens mit der Körperspule angefertigt, um pelvine Lymphknoten beurteilen zu können.

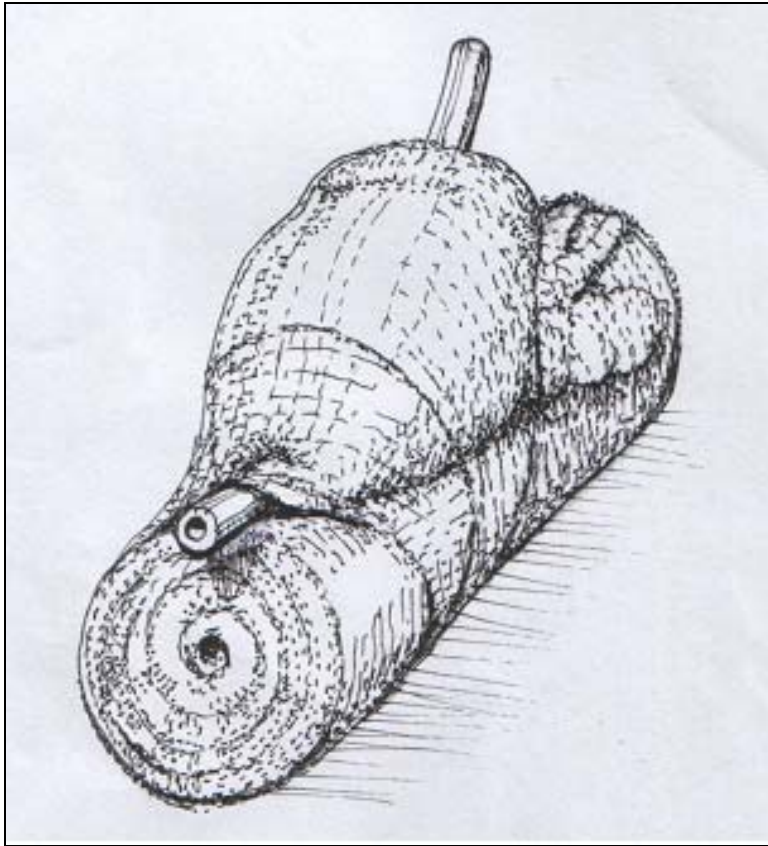
2.4.) Radikale Prostatovesikulektomie

Es folgte in der Urologischen Klinik Planegg und in dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder die radikale Prostatektomie der eingeschlossenen Patienten (41 Patienten aus der Urologischen Klinik Planegg bei München und 13 Patienten aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder im München).

2.5.) Aufbereitung des Operationspräparats

Nach der radikalen Prostatektomie wurde das Präparat mit einem Katheter in der Harnröhre auf einer breiten Mullbinde fixiert, und, um ein Schrumpfen zu verhindern, in 0,9% NACL-Lösung eingelegt.

Siehe Bild 2:



Prostata postoperativ, auf einer Mullbinde fixiert;
ein Katheter ist in der Harnröhre platziert

2.6.) Kernspintomographie des Präparats mit einer externen Spule

Die Kernspinbilder der entnommenen Prostata wurden noch am selben Tag mit einer externen Spule (kleine Extremitätenspule), welche um das Präparat eng herumgewickelt wurde, angefertigt.

Die Schnittführung wurde senkrecht zur Prostatahinterwand gewählt, ebenso, wie das Präparat nachher bei der histologischen Aufarbeitung geschnitten wurde.

Mit dieser Untersuchung erhoffte man sich eine noch genauere Darstellung des Organs und, da der Zeitraum zwischen Prostatektomie und MRT weniger als sechs Stunden betrug, eine bessere Korrelation zwischen MRT und der histologischen Aufarbeitung.

Alle Untersuchungen wurden in der gleichen Institution (Radiologisches Institut in der Internen Klinik Dr. Agirov in Kempfenhausen am Starnberger See) durchgeführt.

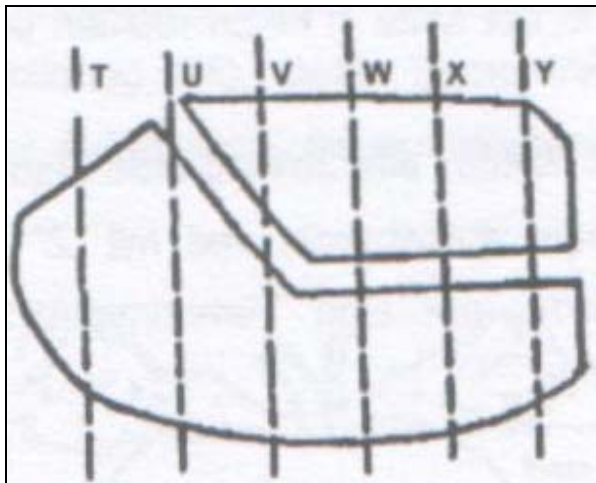
Die in vitro angefertigten Kernspinsequenzen waren identisch mit den Sequenzen der endorektalen Bilder.

2.7.) Pathologie

Danach wurde das Präparat zur endgültigen Fixation für mindestens 12 Stunden in Formalin gegeben und zur histologischen Aufarbeitung (in der Pathologischen Praxis Dr. Massmann, Lothstraße in München) gebracht, wo es in diesem fixierten (und immer noch mit dem anatomischen Ausgangszustand der endorektalen Kernspinbilder identischen) Zustand zuerst gewogen und makroskopisch dokumentiert, danach in transversaler Ebene in 3 mm Schichten geschnitten wurde, die Schnitfführung wurde möglichst senkrecht zur Prostatahinterwand gewählt.

Als Orientierung diente dabei der Katheter in der Harnröhre, zu welchem die Prostata in einem Winkel von 90 Grad geschnitten wurde (siehe Bild 3 mit schematisiertem Schnittmuster), die letzten apexnahen 9 mm wurden in sagittaler Ebene geschnitten, da aufgrund der plastischen Verformung während des Schneidens des letzten Apexanteils kein befriedigendes Ergebnis erzielt werden konnte.

Bild 3 der Schnitfführung durch die Prostata



Aufgrund der Formalinfixation auf der Mullbinde hat die Prostata die identische Form wie auf den endorektalen Kernspinbildern (siehe Bild 4); Eine Korrelation der Tumorareale zwischen MRT und den histologischen Schnittbildern fällt deutlich leichter.

Bild 4 Photo der transversal geschnittenen und formalinfixierten Prostata



Prostata nach Formalinfixation und Schnitt in transversaler Ebene

Zur besseren Orientierung und Zuordnung wurden die Schnitte in toto auf Großflächenobjektträger gebracht.

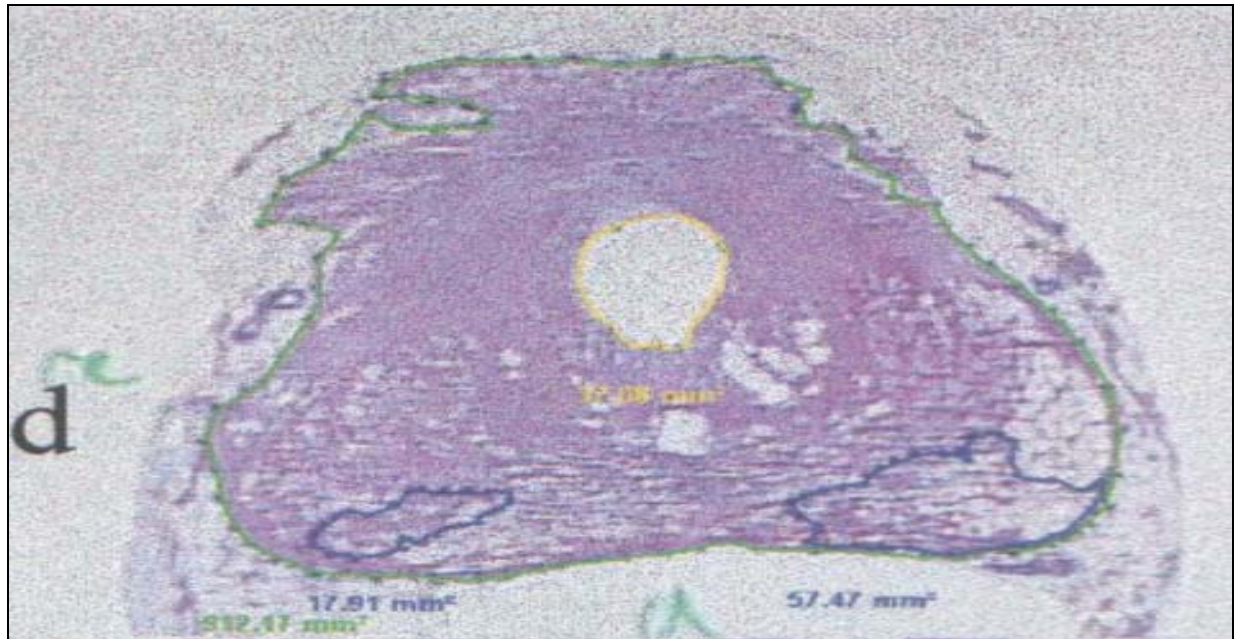
Auf den Objektträgern wurden von den Pathologen die Organgrenzen, Karzinomareale und PIN 3 - Läsionen farblich markiert.

Im Falle einer Kapselpenetration oder Kapselinfiltration wurde dies gesondert markiert und im schriftlichen pathologischen Bericht darauf hingewiesen.

Im folgenden Bild sieht man deutlich die Vorteile der obengenannten Präparatvorbereitung: die dorsale Fläche der Prostata ist (wie zuvor durch die endorektale Spule) konkav gebogen. Die Organgrenzen, die Harnröhre sowie die Tumorareale sind farblich markiert.

Auf der folgenden Seite ist ein Beispiel eines Großflächenschnitts mit markierter Kapsel und Tumorarealen dargestellt:

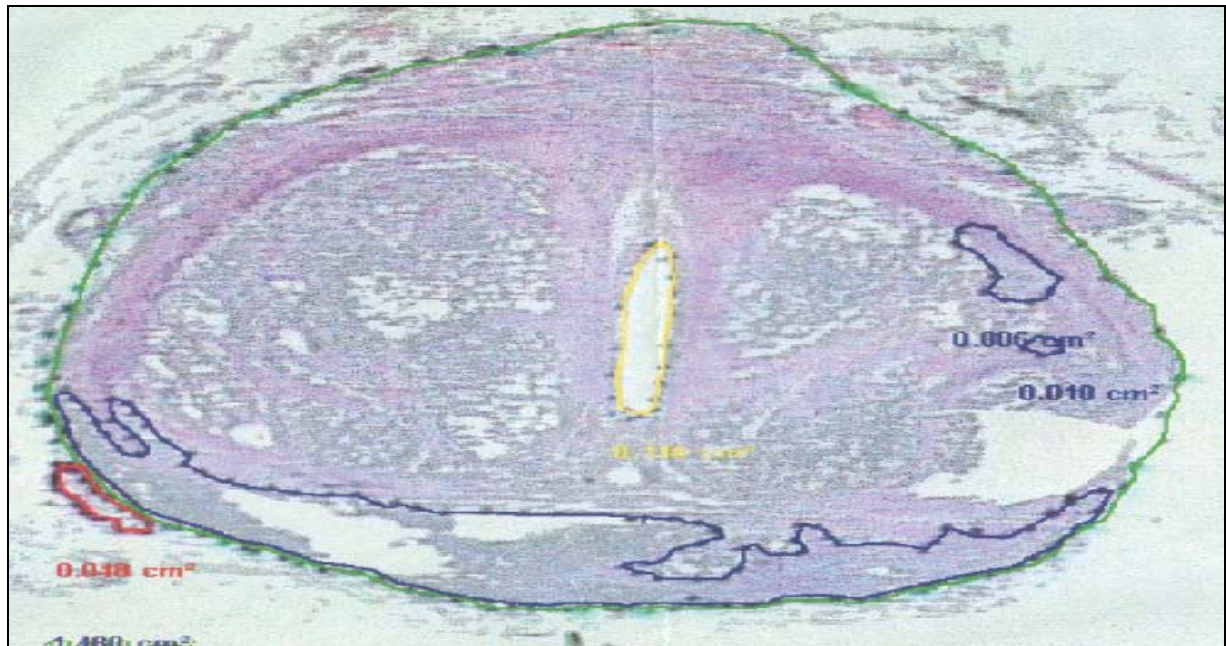
Bild 5



Histologischer Großflächenschnitt der Prostata, nach Formalinfixation auf einer Mullbinde; Karzinomareale, Harnröhre Organgrenzen sind markiert und vermessen

Deutlich ist im folgendem Bild der Unterschied zu einem normalen Großflächenschnitt zu sehen; die Prostata erscheint rund und somit mit dem endorektalen MRT schlechter vergleichbar:

Bild 6



Histologischer Großflächenschnitt nach Formalinfixation ohne vorherige Fixation auf einer Binde; die Prostata hat eine Kugelform angenommen

Im Vergleich beider Großflächenschnitte sieht man deutlich den Unterschied der Formen: während der Großflächenschnitt ohne vorangegangene Fixierung auf einer Mullbinde eine runde Form angenommen hat, behielt der erste Großflächenschnitt genau die Form bei, die er während des endorektalen MRT hatte.

2.8.) Auswertung

Die endorektalen und die in-vitro-Kernspinbilder wurden ohne Kenntnis der histopathologischen Tumorlokalisierung und des klinischen und pathologischen Tumorstaging von zwei Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet und die für Karzinom gehaltenen Areale auf den transversalen Kernspinbildern markiert, ebenso wie vermuteter Kapseldurchbruch und Samenblasenbefall.

Als Kriterium für einen Tumorbefall in der Drüse wurden

- a) Hypointensität des Drüsenparenchyms der peripheren Zone und
- b) asymmetrische Signalverminderung der zentralen Drüse,

als Kriterien für einen Kapseldurchbruch

- a) Verdickung der Kapsel
- b) Ausbuchtung der Kapsel
- c) Asymmetrie der neurovaskulären Bündel (NVB) und
- d) Retraktion

und als Kriterium für einen vermuteten Samenblasenbefall

- a) lokale oder diffuse Signalverminderung in den T2- Sequenzen
- b) Verschwinden der Ductus ejaculatorii oder der Samenblasenwand
- c) Wandverbreiterung der Samenblasen

gewertet.

Die für Karzinom gehaltenen Areale sowie Kapsel- oder Samenblasenbefall wurden auf den transversalen MRT - Bildern und auf den histologischen Großflächenschnitten farblich markiert, ebenso wie die Organ Grenzen und gesondert die PIN 3 Läsionen.

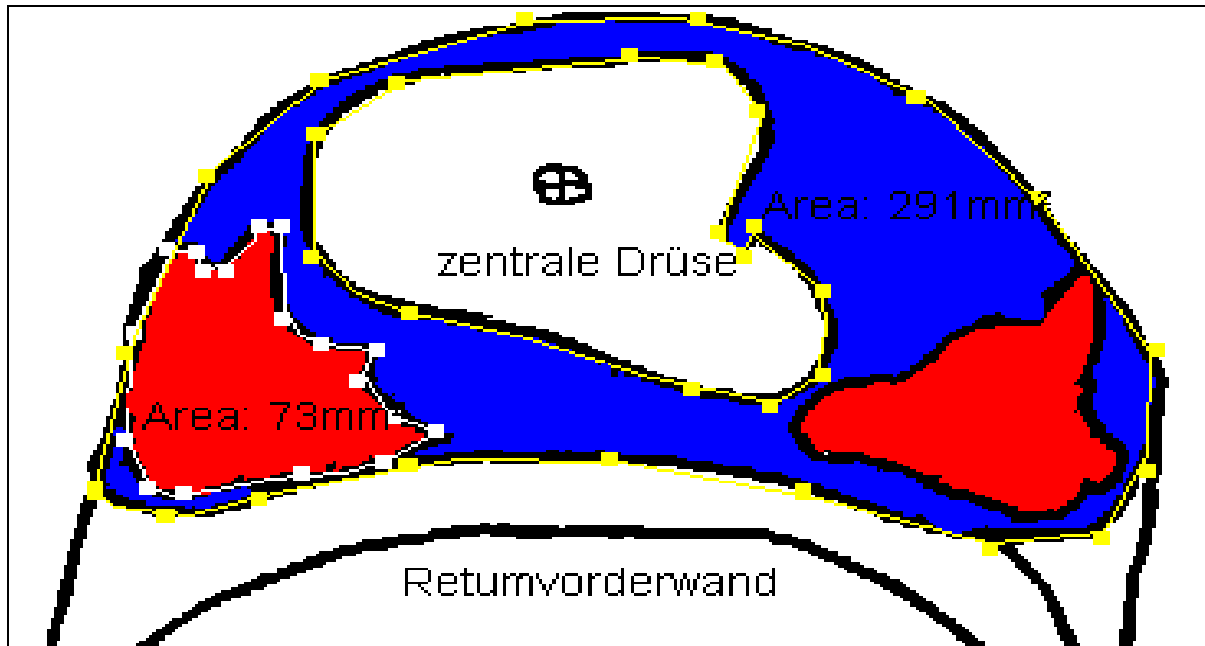
Die einzelnen transversalen Schichtaufnahmen der Kernspinaufnahmen und die der histologischen Schnitte wurden nun korreliert und übereinander projiziert, als Bezugspunkte dienten Apex und Basis, die Harnröhre, der Colliculus und die neurovaskulären Bündel.

Auf den jetzt vorliegenden Bildern sind also die histologisch als Karzinom erkannten und die im Kernspin suspekten Areale markiert.

Diese Bilder wurden mit einem Scanner (der Firma Hewlett Packard) in den Computer eingelesen und mit einem Flächenberechnungsprogramm (PicED- Cora, Vers.7.06 der Firma

JOMESA) die histologisch erkannten Karzinomareale und die auf dem Kernspin angezeichneten Karzinomareale planimetrisch vermessen.
(Siehe Bild 7)

Bild 7 Schema Prostata; sowohl die histologisch gesicherten Tumorareale als auch die kernspintomographisch tumorsuspekten Areale sind farbig markiert.



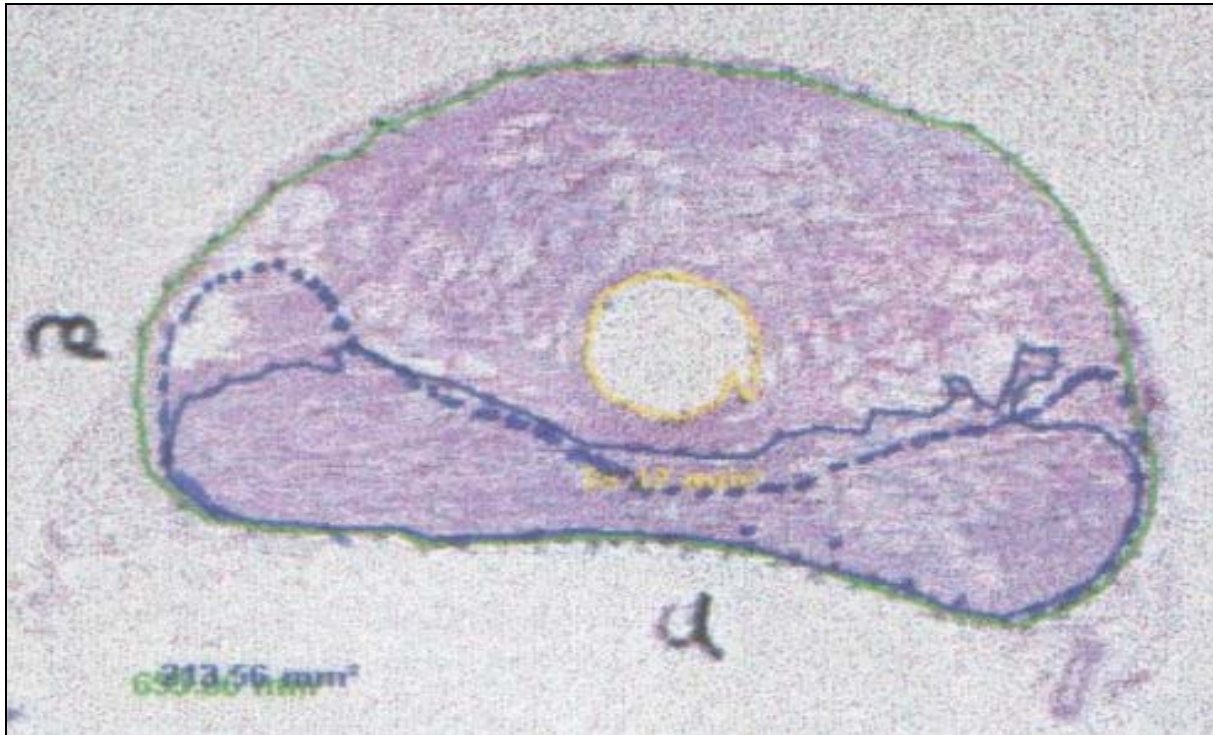
Rotes Areal: radiologisch erkannter Tumor, der sich mit dem histologisch gesicherten Tumor deckt

Blaues Areal: histologisch gesicherter Tumor, der radiologisch nicht erkannt wurde

Weißes Areal: zentrale Drüse mit Harnröhre

Folgend in Bild 8 die übereinander projizierten Tumorareale in Originalansicht.
Es ist gut zu erkennen, daß das fixierte Präparat eine sehr ähnliche Form wie während des endorektalen Kernspin aufweist, und nicht, wie sonst üblich, eine runde Form einnimmt. (vgl. Bild 6)

Bild 8



Das histologisch gesicherte Tumorareal ist mit der durchgezogenen Linie markiert, der kernspintomographisch vermutete Tumor durch die gepunktete Linie.

Das endorektale Kernspinbild ist jetzt deckungsgleich mit dem histologischen Bild; es kann für jeden einzelnen Tumor genau errechnet werden, ob

- a) überhaupt oder wieviel der tatsächlichen Tumorfläche in den Kernspinuntersuchungen erkannt wurde, und zweitens,
- b) ob oder wie viel sich die kernspintomographisch vermutete Tumorfläche mit dem histologisch gesicherten Areal überlappt (Over- und Understaging !).

Mit dieser Methode kann Validität der endorektalen und der in vitro- Kernspintomographie bezüglich der Tumorlokalisierung, der Tumorgöße in der Drüse, der Kapselüberschreitung, der Kapselinfiltration und der Erkennung der PIN 3 - Läsionen beurteilt werden.

Das gesamte Studienschema nochmals vereinfacht dargestellt.

- 1.) Einschluss der Patienten in die Studie
- 2.) Untersuchung der Patienten mit endorektalem MRT
- 3.) Operation
- 4.) Untersuchung des Prostatapräparats im MRT mit externer Spule

- 5.) Histologische Aufarbeitung der Prostata mit Großflächenschnitten
- 6.) Vergleich der endorektalen und der Präparat- MRT Bilder mit den histologischen Großflächenschnitten bezüglich Tumorlokalisierung, Tumorgroße, pT- Stadium und Vergleich der verschiedenen Untersucher.

3.) Prostata

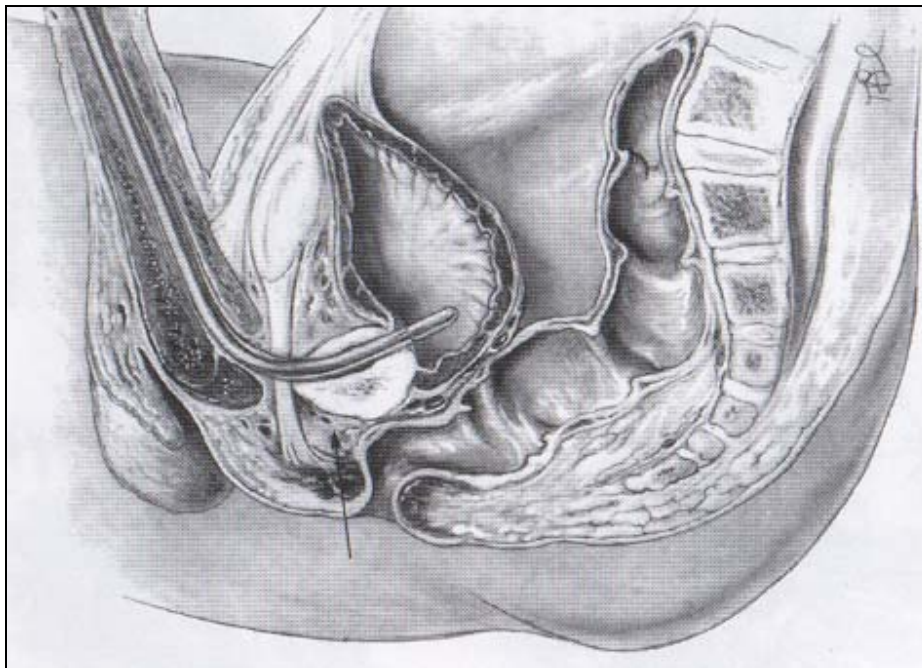
3.1) Prostataanatomie

3.1.1.) Die Drüse und die Drüsenanatomie bei BPH

Die Prostata gilt als Einmündung für den Urin der Blase und den Samen, welchem sie noch eigenes Sekret hinzufügt. Sie liegt auf und unterhalb der Höhe des Blasenhalses.

Bild 9 zeigt die Prostata und die angrenzenden Organe im Sagittalschnitt; in der Harnröhre steckt zur besseren Orientierung ein Lowsley- Tractor:

Bild 9

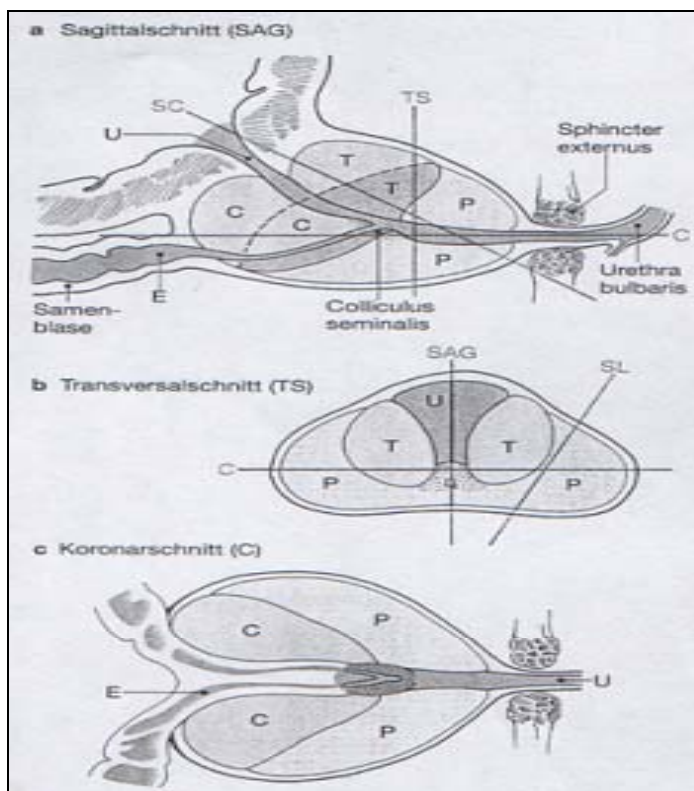


Aus: Skinner DG: Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer; Philadelphia, WB Saunders Company, 1988, S.723

Eingeteilt wird sie aufgrund der azinären, dukталen, parenchymatösen und stromatösen Histologie in drei Hauptareale:

- die periphere Zone: sie ist inferior, lateral und posterior der Ductus ejaculatorii (DE) lokalisiert und nimmt in einer normalen Prostata ca. 70 % des Volumens ein. Histologisch besteht sie aus feinem azinärem Gewebe.
- die zentrale Zone: liegt posterior, superior und medial der DE, nimmt ca. 25% der Drüse ein und besteht aus größeren Azini als die periphere Zone.
- Die Transitionalzone: sie besteht aus zwei kleinen Lappen, welche anterior und lateral der Harnröhre liegen. In ihr befinden sich Drüsen, die nahe am Spinkter externus in die Harnröhre münden. Sie nehmen in der gesunden Prostata ca. 5-10 % des Volumens ein. Im Kernspin wird sie zur zentralen Drüse gezählt, da sie dort nur schwer zu differenzieren ist. Histologisch hat auch sie große azinäre Strukturen. In diesem Teil entsteht hauptsächlich die benigne Hyperplasie der Prostata (BPH)(60).

In der nachfolgenden Grafik (Bild 10) sind die einzelnen intraprostatischen Zonen der Prostata dargestellt:



Aus: McNeal 1991: Zonale Anatomie der Prostata

- Longitudinalschnitt in der Sagittalebene (SAG)
- Transversalschnitt (TS) auf Höhe des Colliculus seminalis
- Coronarschnitt (C)

P = periphere Zone
C = zentrale Zone
T = transitionale (Übergangs-) zone
U = Urethra
E = Ductus ejaculatorius

Vom Blasenhalss aus läuft ein glatter Muskel zirkulär um die proximale prostatistische Urethra bis zum Colliculus seminalis herum, welcher den praeprostatistischen Sphinkter bildet. Der distale Sphinktermechanismus wird aus glatter Muskulatur und elastischem Bindegewebe gebildet, wobei auf Höhe des Apex der Prostata die distale Harnröhre zusätzlich von gestreifter Muskulatur umgeben ist (97).

Die Drüsenanatomie bei BPH

Sobald allerdings der Patient an den Symptomen einer BPH (Benigne Prostatahyperplasie) leidet, ändert sich die Anatomie der Drüse nicht unerheblich; bei großen lateralen Lappen entsteht durch die periurethralen Drüsen der Transitionalzone häufig noch ein mittlerer Lappen, selten auch noch ein anteriorer Lappen (keine Drüsen, hauptsächlich fibromuskuläre Anteile), wobei die gesamte Struktur auch durch asymmetrisches Wachstum verschoben werden kann.

Allen Raumforderungen des periurethralen Gewebes ist die Verdrängung der peripheren Zone gegen die Prostatakapsel gemein.

Bei der DRU kann man nun die beiden Lappen, welche durch den zentralen Sulcus getrennt werden, deutlich tasten.

Bei extremer BPH kann es für den sowohl für den klinischen als auch für den radiologischen Untersucher schwierig werden, Karzinomareale, welche hauptsächlich in der peripheren Drüse entstehen, sicher von hyperplastischen Bezirken zu unterscheiden.

3.1.2.) Die Gefäßversorgung

Die Gefäßversorgung der Prostata ist von arterieller Seite von einem Ast der A. epigastrica inferior gewährleistet, welcher das Organ von posterolateral erreicht und sich dann in einen capsulären und einen urethralen Teil aufteilt.

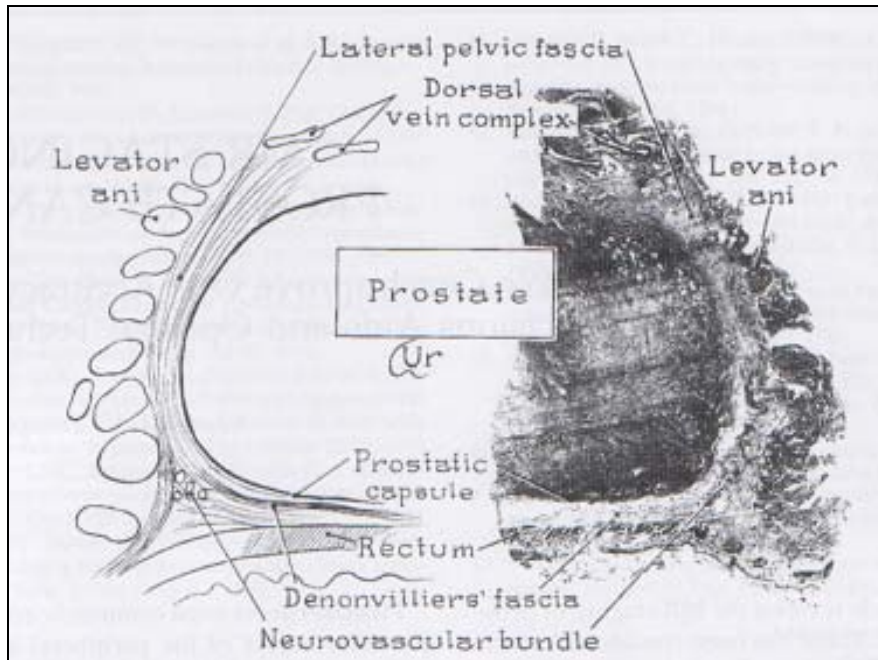
Das venöse System der Prostata wird von dem dorsalen prostatistischen (sog. Santorin'schen) Venenkomplex beherrscht, zusätzlich existieren noch Venen, welche vom anterolateralen Teil der Urethra kommen. Dieses große Venensystem dient hauptsächlich dem Rückstrom aus dem Penis.

3.1.3.) Die neurovaskulären Bündel (NVB)

An der dorsalen Wand (in Höhe der Verbindung zwischen Blase und Prostata) befinden sich die neurovaskulären Bündel (NVB); sie enthalten Nerven und die Gefäße für das Corpus

cavernosum, den Sphinkter externus, die prostatischen Kapselarterien und Venen. Diese NVB sind für die erektile Funktion des Penis von größter Bedeutung. Die nachfolgenden zwei Abbildungen zeigen die anatomischen Verhältnisse bezüglich der Gefäßversorgung, der Denonvillers`schen Fascie und der neurovaskulären Bündel.

Bild 11

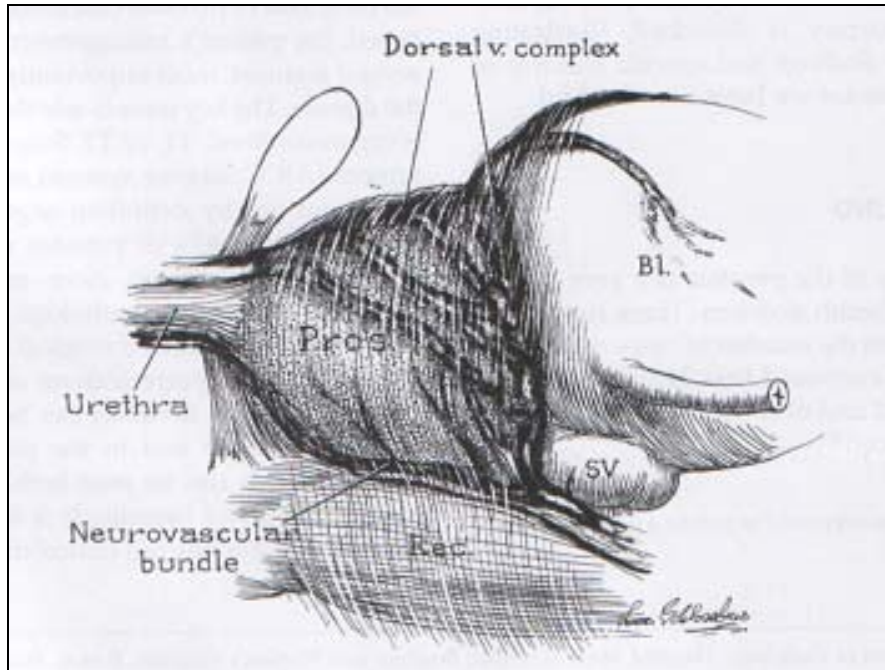


Transversaler Schnitt durch die Prostata;

Aus: Tempany et al.: Evaluation of the role of MRI in predicting capsular penetration to the neurovascular bundle by prostate cancer. Radiology 181:107, 1991

Im folgenden Bild 12 ist die anatomische Beziehung der neurovaskulären Bündels zur Prostata verdeutlicht:

Bild 12



Aus: Tempany et al.: Evaluation of the role of MRI in predicting capsular penetration to the neurovascular bundle by prostate cancer. Radiology 181:107, 1991

3.2) Das Prostatakarzinom

3.2.1) Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist das zweithäufigste Malignom des Mannes nach dem 40. Lebensjahr und der häufigste urologische Tumor beim Mann nach dem 60. Lebensjahr.

Studiendaten, welche anhand von Autopsien gewonnen wurden, zeigen, daß 30- 46 % aller Männer, die älter als 50 Jahre sind, ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom haben (36), aber weniger als 20 % werden klinisch bedeutsam (60).

In den USA ist es seit 1994 mit 32 % das häufigste Karzinom (93, 71), die Mortalität und Inzidenz sind seit 13 Jahren ansteigend (16).

Die Mortalität und die Inzidenz wächst, es ist nun in Deutschland das zweithäufigste Karzinom nach dem Bronchialkarzinom (16). In der BRD erkrankten 1995 25100 Männer an Prostatakrebs, nur übertroffen von dem Lungenkrebs mit 28900 Fällen (68).

Die Anzahl der Fälle stieg von 1980 von 250000 auf 780000 im Jahr 2000 an, eine weitere Steigerung ist absehbar; im Jahre 2010 werden es voraussichtlich 1,3 Millionen sein. Ein Grund dafür ist sicherlich auch die verbesserte Diagnostik (12).

Die Prävalenz sowohl des latenten als auch des klinische relevanten Prostatakarzinoms steigt mit dem Alter schneller als bei jedem anderen Karzinom (83).

Mit der gestiegenen Lebenserwartung nimmt auch die Inzidenz deutlich zu, denn während bei

den 60-Jährigen ca. 50 / 100000 Neuerkrankungen pro Jahr auftreten, sind es bei den 75-85 jährigen schon 400 / 100000 pro Jahr. Die Inzidenz wird voraussichtlich um 3 % jährlich in den nächsten 30 Jahren ansteigen (35).

Allerdings variiert die Inzidenz des Prostatakarzinoms von Land zu Land und in den Bevölkerungsgruppen erheblich. So gibt es beispielsweise einen deutlichen Unterschied der Prävalenz des Prostatakarzinoms zwischen fast allen Nationalitäten (12).

Die Inzidenz und auch die Todesrate der Prostatakarzinome variieren auch nach Angleichung der Screeningtechniken von Land zu Land erheblich (83).

In Fernost ist es verglichen mit den Vereinigten Staaten ein eher seltener Tumor; in Amerika ist ein deutlicher Unterschied zwischen der weißen und der schwarzen Bevölkerung zu erkennen, wobei letztere deutlich häufiger erkranken.

Aus der Studie von Waterhouse geht für einen schwarzen Amerikaner ein 25- fach höheres Risiko hervor, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, als für einen Japaner (90).

Auch der hormonelle Status scheint einen Einfluß auf das Prostatakarzinom zu haben, denn in der Studie von Bernstein et al. (7) fand sich bei Amerikanern gegenüber Japanern eine signifikant erhöhte Aktivität der 5-alpha Reduktase, welche in der Prostata das Testosteron in seinen aktiven Metaboliten, das Dihydrotestosteron (DHT), verwandelt.

Desweiteren haben junge Afro-Amerikaner einen ca. 15 % höheren Testosteronlevel als ihre weißen Altersgenossen (8).

Auf der anderen Seite fällt auf, daß Männer mit einem niedrigem Hormonlevel (z.B.: Eunuchen) fast nie an einem Prostatakarzinom erkranken; es konnten allerdings bisher keine chromosomalen Deletionen oder Marker gefunden werden (49).

Woolf et al. fand 1960 ein dreifach erhöhtes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wenn sich bei Verwandten ersten Grades in der Vorgeschichte ein Prostatakarzinom fand (41).

Ein Hinweis darauf, daß die Anfälligkeit, an Prostatakrebs zu erkranken, nicht alleine auf genetischen Faktoren beruht, sondern wahrscheinlich auch mit Umweltfaktoren zusammenhängt, läßt sich aus der Tatsache schließen, daß Immigranten plötzlich die Inzidenz des neuen Heimatlandes annehmen (12).

Auch die Bedeutung der Ernährung ist Gegenstand zahlreicher Studien, wobei vor allem ein Einfluß der Nahrungsfette auf die Produktion der Sexualhormone angenommen wird (3).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Unterschiede in der Prävalenz des klinischen Prostatakarzinoms der gleichen Bevölkerungsschichten eher Folge vieler verschiedener und nicht eines einzelnen Faktors sind.

3.2.2.) Das Prostatakarzinom und die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Das Prostatakarzinom entsteht zumeist multifokal und ungeklärterweise zu ca. 80 % in der peripheren Drüse ; der zweite Hauptentstehungsort ist die Transitionalzone.(75)

Mit dem Prostatakarzinom ist meist eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie vergesellschaftet. McNeal versuchte 1965 zum ersten Mal, zytologisch atypische Läsionen innerhalb der Prostata zu klassifizieren, welche einen Bezug zum Adenokarzinom vermuten ließen (59),

allerdings war diese Definition zu vage, so daß 1989 der Begriff der prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) zum ersten Mal als Synonym für intraduktale Dysplasie eingeführt wurde (28).

PIN 1 wird allgemein als milde , PIN 2 als moderate und PIN 3 als schwere Dysplasie eingestuft, wobei vor allem letzterer großes Interesse gilt (28).

Hochgradige PIN sind durch Drüsen charakterisiert, welche durch wenig Stroma voneinander getrennt sind; in den Drüsen findet sich eine vermehrte Verästelung, die eine papilläre und undulierende Oberfläche aufweist.

Bei geringer Vergrößerung erscheint PIN 3 basophil, verursacht durch vergrößerte Nuclei, Hyperchromatismus und epitheliale Hyperplasie.

Bild 13

PIN 1

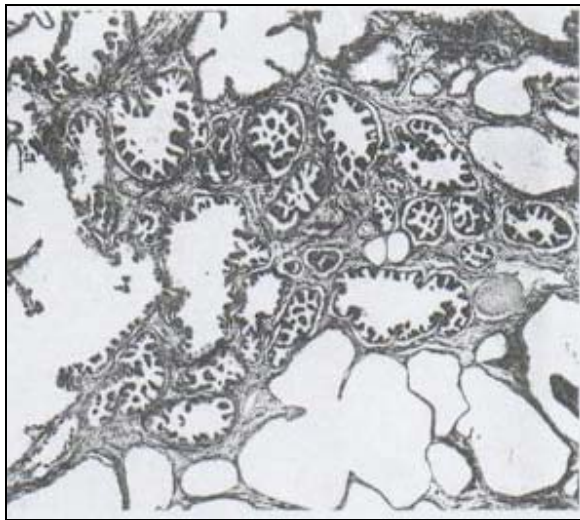


Bild 14

PIN 3

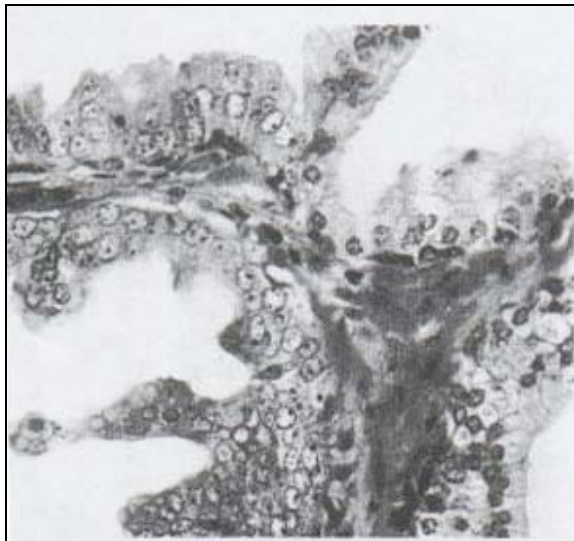
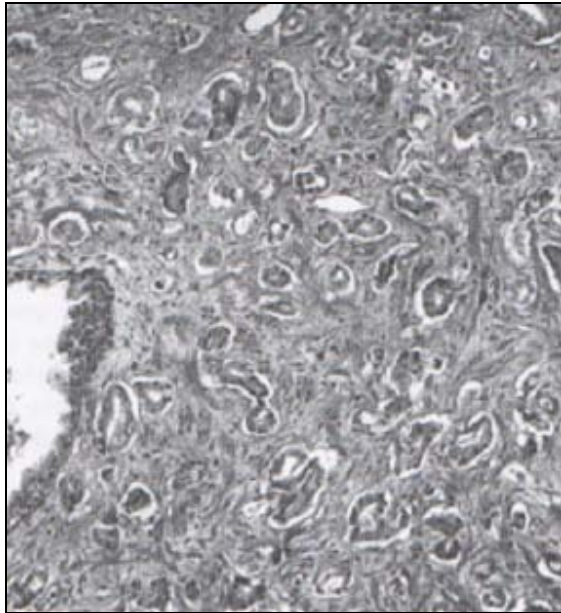


Bild 15
 Prostatakarzinom



Aus: J.I. Epstein (30)

In Drüsen mit Karzinom findet sich ein deutlich erhöhtes Vorkommen von PIN 3, und mit steigender Anzahl und Größe der PIN- Foci steigt auch die Anzahl der gefundenen multifokalen Karzinome.

	Inzidenz in benignen Drüsen	in malignen Drüsen	Probeart
McNeal and Bostwick 86	4 %	33%	Autopsie
Kovi at al 88	15 %	33%	aut. + RP
Troncoso at al 89	18 %	72%	Stanzbiopsie
Quinn et al 90	--	100%	RP stage T2

RP: Radikale Prostatovesikulektomie

PIN gilt als das histologische Vorläuferstadium einiger Karzinomarten, McNeal bezeichnet diese Foci als Transitivdrüsen, wobei viele andere Untersucher PIN mit einem mikroinvasiven Karzinom gleichsetzen (62).

PIN gilt folglich als Precursor- Läsion für einige Karzinomarten; in einer Studie von Markham et al.(57) wurden Patienten mit suspekten Arealen im TRUS biopsiert, und bei denjenigen, bei welchen PIN 3 nachgewiesen wurde, entdeckte man häufig in einem kurzen Zeitraum danach ein infiltratives Karzinom.

In einer Untersuchung von T2 Karzinomen wurde die intraprostatistische Verteilung der PIN-

Foci berücksichtigt und es zeigte sich, daß zentral lokalisierte, mittelgradige, multifokale und peripher lokalisierte, niedrig oder mittelgradige Karzinome zu 80 % mit PIN lokal vergesellschaftet sind, aber nur 39 % der zentralen, niedriggradigen Adenokarzinome; desweiteren fand sich in der peripheren Zone ein weitaus häufigeres Vorkommen von PIN 3, selbst unter Berücksichtigung der größeren Fläche (76).

Auch unterscheidet sich das niedriggradige, zumeist inzidentell gefundene zentrale Karzinom auch histologisch mehr von der PIN als die peripher lokalisierten, mittelgradigen Karzinome, welche oftmals identisch mit den PIN 3 sind (31).

Schwierigkeiten bereitet manchmal die Unterscheidung zwischen cribriformer PIN und cribriformer Gleason- Stage 3 Adenokarzinomen, so daß mittels immunhistochemischer Hilfe differenziert werden muß (45).

Endometroide Adenokarzinome haben eine schlechte Prognose und sie werden aufgrund der Tatsache, daß sie kein PSA produzieren, häufig erst in einem fortgeschrittenem Stadium entdeckt. Sie finden sich allerdings im Gegensatz zur PIN häufiger in der periurethralen Zone (45).

Ein hypothetisches Modell der Karzinomentstehung und der intraprostatichen Ausbreitung zeigt folgende Tabelle:



Das intraprostatische Wachstumsverhalten läßt sich deshalb in 2 Gruppen aufteilen:

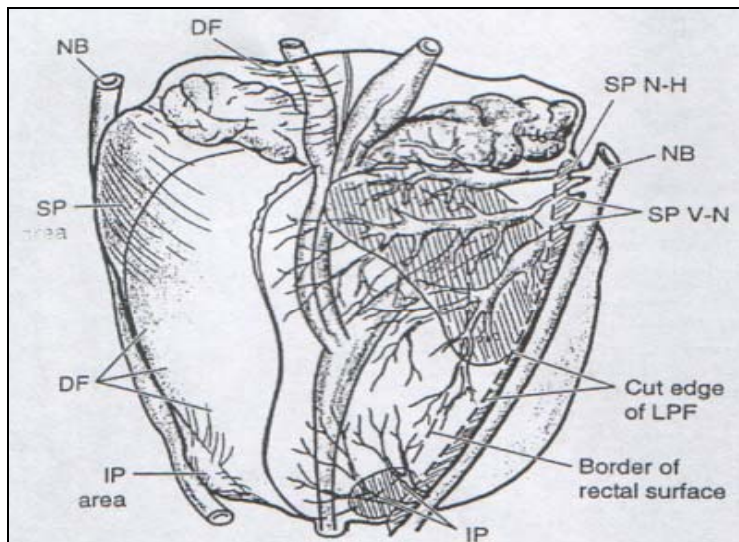
- 1.) Die Karzinome der Transitionalzone; sie sind weniger aggressiv und haben ein niedrigeres Grading, und sie erreichen wegen der intraprostatischen fibromuskulären Schranken eine beträchtliche Größe, bevor sie die Kapsel durchbrechen.
Diese Strukturen sind:
 - a) medial die Urethra,
 - b) anterior das fibromuskuläre Stroma und
 - c) die sogenannte chirurgische Kapsel an der posterioren Wand.

Diese Tumore sind vom Rektum weit entfernt, aber nah am Blasen Hals und der anterolateralen Kapseloberfläche, so daß sie in etwa 25 % Durchtrittsort des Karzinoms sind.(61)

- 2.) Die Karzinome der peripheren Zone dagegen haben früh Kontakt zur Prostata kapsel, wachsen an ihr und auch an den Ductus ejaculatorii entlang.
Dies erklärt, warum auch relativ kleine Tumoren schon früh einen Kapseldurchbruch im Gebiet der NVB und einen Befall der Samenblasen zeigen können (63).

In nachfolgender Graphik (Bild 16) sind nochmals die anatomischen Verhältnisse und damit die mögliche Karzinomausbreitung veranschaulicht:

Bild 16



Aus: Thomas Stamey, ed: 1994; Monographs in urology.
Medical Directions

IP: inferiore Prostata; SP: superiore Prostata, NB: Neurovaskuläres Bündel, DF: Denonvilliers'sche Faszie

Eine direkte Rektuminvasion sieht man dagegen relativ selten (10 % bei Autopsien bei an

Prostatakarzinom gestorbenen Patienten), was eventuell ein Effekt der Denonvillers`schen Faszie ist (64).

Dazu weisen die einzelnen Herde oftmals unterschiedliche Differenzierungsgrade auf, was den Schluß nahelegt, daß diese Herde unabhängig voneinander entstehen, und nicht auf eine intraprostatiche Metastasierung zurückzuführen sind.

3.2.3.) Pathologie des Prostatakarzinoms

Zu 80 % entsteht das Prostatakarzinom in der peripheren Zone und imponiert makroskopisch zumeist als grauweiß-gelblich, derb und unscharf begrenzter Tumor (75).

Mehr als 95 % sind Adenokarzinome, 2 % intraduktale Urothelkarzinome, der Rest verteilt sich auf Plattenepithel-, Gallert- und anaplastische Karzinome.

Die Metastasierung erfolgt initial in die Lymphknoten der Obturatorius- und der Iliakalregion, außerdem hämatogen in die Wirbelsäule, Becken / Oberschenkelknochen (osteolytisch / osteoplastisch) und in Lunge, Leber und Gehirn.

Vor allem die frühe Metastasierung in das Skelett legt den Verdacht nahe, daß dieser Prozess keinem Zufall unterliegt. Die metastasierenden Tumorzellen erkennen eventuell lokale Zell- oder Gewebefaktoren wie Wachstumsfaktoren oder ähnliche Membranbestandteile, so daß eine Ansiedelung dort leichter möglich ist (sog. homing-in Theorie) (48).

Per continuitatem wächst es destruierend in die Umgebung ein.

4.) Screening

Damit ein Screening einer Erkrankung sinnvoll ist, muß es effektiv und billig sein, und die Erkrankung sollte kurierbar sein .

Vereinfacht gesagt, sind Prostatakarzinome mit einem Volumen $< 4 \text{ cm}^3$ zumeist erfolgreich therapierbar, Prostatakarzinome mit einem Volumen $> 12 \text{ cm}^3$ haben häufiger schon metastasiert und sind somit zumeist unheilbar (94).

Die Problematik besteht nun darin, die Prostatakarzinome, welche voraussichtlich klinisch relevant werden, in einem noch kurativen Stadium zu erkennen und von solchen, die wahrscheinlich nicht apparent werden, zu unterscheiden.

Es existieren für Screening folgende Möglichkeiten:

- a) Die digitale rektale Untersuchung (DRU)
- b) Die Tumormarker (die prostataspezifische Phosphatase PAP und das prostata-spezifische Antigen PSA).

4.1.) Die digitale rektale Untersuchung (DRU)

Durch die DRU kann die Rate der Früherkennung in einem noch kurativem Stadium von ca. 30 % auf 60 % verbessert werden (42). Nachteil dieser preiswerten Methode ist die Untersucherabhängigkeit und die Voraussetzung einer gewissen Mindestgröße des Tumors (43).

Beurteilt werden

- a) die Symmetrie,
- b) die Konsistenz und
- c) die Größe;

wichtig bei dieser Form der Untersuchung ist die korrekte Technik, da sonst vor allem die samenblasennahen Prostataanteile nicht oder nur unsicher beurteilt werden können. Es empfiehlt sich, den Patienten vor sich stehend in leicht gebückter Haltung zu untersuchen, dabei ist auf die Abstützung des Ellenbogens in der eigenen Hüfte zu achten, da sonst der Zeigefinger nicht entspannt bis an die Prostatabasis vorgeschoben werden kann. (Persönliche Mitteilung Dr. med. G. M. Praetorius)

Nachteile sind die Untersucherabhängigkeit, die Voraussetzung einer bestimmten Mindestgröße und die Lokalisation des Tumors, damit er getastet werden kann. Laut einer Studie von Lee et al. ist eine Mindestgröße von durchschnittlich 1,5-1,7 cm erforderlich (56).

4.2.) Die Tumormarker

Das zweite Standbein des Screenings sind die Tumormarker, von denen vor allem das prostataspezifische Antigen (PSA) und die prostataspezifische Phosphatase (PAP) in der Klinik von Bedeutung sind. Von diesen Markern wird das PSA auch zur Verlaufskontrolle verwendet, da es im Gegensatz zur PAP keinen tagesszeitlichen Schwankungen unterliegt und bei fehlendem postoperativem Abfall oder Wiederanstieg einen sensiblen Parameter für eine Metastasierung oder ein Rezidiv darstellt (53, 91, 100).

Das PSA und die PAP werden in den Gangepithelzellen der Prostata gebildet, allerdings sind beide Marker nicht völlig organspezifisch, so besitzt auch die Frau einen physiologischen Grundspiegel beider Marker (PSA wird beispielsweise auch durch die weibliche Urethra gebildet) (88).

Das Screening durch das PSA besitzt eine 80 %- ige Sensivität bezüglich des Prostatakarzinoms (104). Der PSA-Wert steigt mit zunehmendem Alter an, so daß ein altersabhängiger Grenzwert definiert werden kann (95, 5 - Perzentile).

Diese sind in folgender Tabelle aufgeführt (23):

Alter	PSA- Wert
40-49	2,5 ng
50-59	4,0 ng
60-69	6,2 ng
70-79	6,5 ng

Allerdings sind diese Marker auch mit einer großen Fehlermarge behaftet, so können einige Formen der BPH (25- 46 % aller Patienten mit BPH haben ein erhöhtes PSA) (89), Manipulationen an der Drüse und Entzündungen eine Erhöhung herbeiführen (22). Höhergradige Tumore produzieren wiederum mehr PSA als niedriggradige; zuletzt gibt es auch Sonderformen des Prostatakarzinoms, welche gar keine PSA-Erhöhung verursachen (29, 2). Generell lässt sich feststellen, daß bis zu einem Wert von 4 ng/ml das Karzinom eher organbegrenzt ist, während ab einem Wert von > 10ng/ ml schon in ca. 50% der Fälle eine Kapselüberschreitung vorliegt. Bei Werten von 50 - 100 ng/ ml zeigt ein Drittel der Patienten schon eine ossäre Metastasierung (21).

Letztendlich eignet sich das PSA eher für das Screening, aber nicht für das präoperative Staging für den individuellen Patienten.

4.3.) Der transrektale Ultraschall (TRUS)

Ist nun eine der beiden Untersuchungen auffällig (PSA oder DRE), so schließt sich ein transrektaler Ultraschall (TRUS) an. Die Auflösung im transrektalen Ultraschall beträgt ca. 1,2-1,3 cm (56).

Verdächtig für einen Befall sind Vergrößerung und Asymetrie, frühe rektumnahe Prostatakarzinome stellen sich in der peripheren Zone eher echoarm dar (37).

Allerdings ist dieses Kriterium sehr unspezifisch .

Als Zeichen der Kapselüberschreitung gilt der Verlust der sonst scharfen Begrenzung zur Peripherie hin, welche mit dem TRUS erkannt werden kann (100).

Ein weiterer positiver Effekt des TRUS ist die gesteuerte Biopsie der Prostata, welche vor allem dem ungeübten Untersucher einen Vorteil im Gegensatz zur perinealen tastgesteuerten Methode bei der Probengewinnung gewährt, allerdings auf Kosten einer Verschleppung von Stuhlkeimen in die Drüse, so daß sich trotz einer prophylaktischen antibiotischen Abdeckung eine entzündliche Veränderung nicht verhindern läßt, somit wird die weitere Diagnostik (z.B. mit dem Kernspin) und intraoperative Präparation der Nervi erigentes deutlich erschwert (Persönliche Mitteilung Dr. med. Praetorius, Urologische Klinik Planegg bei München).

Chodak et al. untersuchte 1991 die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der DRU, des TRUS und des PSA. (20):

DRE	PSA	gefundene Karzinome
positiv	positiv	66 %
negativ	positiv	32 %
positiv	negativ	15 %

Es ergibt sich nun folgender Algorhythmus:

Bei positivem Tastbefund oder auffälligem PSA- Wert folgt ein transrektaler Ultraschall, bei suspekten Arealen eine gezielte Biopsie, bei alleiniger PSA- Erhöhung ohne suspekten Tastbefund und Areal im TRUS eine randomisierte (Sextanten-) biopsie, bei welcher von allen Arealen der Drüse eine Probe genommen wird (51).

Das beste Screening ist sicherlich die Kombination der einzelnen Diagnosemöglichkeiten (46), vor allem unter Einbeziehung der DRU, welche allerdings sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Nach Übereinkunft der American Cancer Society, der American Urological Association und des American College of Radiologie ist eine jährliche Untersuchung des PSA und des Tastbefunds ab dem 50. Lebensjahr, bei Risikofaktoren (positive Familienanamnese) und Afroamerikanern schon ab dem 40. Lebensjahr sinnvoll (87).

5.) Staging

Auf der Basis des Staging wird über die für den Patienten optimale Therapie entschieden, von Bedeutung sind Kapselüberschreitung, intraprostatiche Ausdehnung, lokale und Fernmetastasen. Für den Chirurgen ist die Bestimmung der Operabilität entscheidend (entscheidendes Kriterium: Kapselüberschreitung), da ab diesem Stadium (T3, T4) das Benefit der Operation fraglich wird.

Der zweite wichtige Punkt vor allem für jüngere Patienten ist die Frage nach der Karzinominvasion der neurovaskulären Bündel (ohne diese ist eine Erektion des Penis auf natürlichem Wege nicht möglich und damit der noch geschlechtsaktive Patient in seinem normalen Sexualleben erheblich eingeschränkt) und ob eine zumindest einseitige Schonung der Erregungsbahnen hinsichtlich genügender Radikalität zu vertreten ist.

Ein einseitiger Erhalt der Erektionsbahnen genügt in der Regel bei einem präoperativ sexuell gesunden Mann für eine ausreichende Erektionsqualität.

Dazu ist eine genaue Lokalisation des Karzinoms in der Drüse unerlässlich.

Das gebräuchlichste Stagingssystem ist das **TNM**-System, welches von der Union contre le Cancer UICC 1992 eingeführt und 1997 modifiziert wurde;

das Karzinom wird nach Tumorgöße (**T**),

Lymphknotenbefall (**N**) und Fernmetastasen (**M**) eingeteilt;

bezieht sich das Staging auf ein Präparat, welches postoperativ gewonnen wurde, so wird der Buchstabe „p“ hinzugefügt.

Das TNM- System nach dem AJCC/ UICC 1997

- T1** inzidentielles Karzinom, nicht tastbar
- T1a** histologisch gesichertes Karzinom in weniger als 5% des resezierten Gewebes
- T1b** histologisch gesichertes Karzinom in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c** Karzinom, durch Nadelbiopsie identifiziert
- T2** Karzinom klinisch oder makroskopisch auf die Drüse begrenzt
- T2a** Karzinomausbreitung auf einen Lappen
- T2b** Karzinomausbreitung, beide Lappen befallen

- T3** Karzinomausbreitung extrakapsulär
- T3a** Karzinomausbreitung extraprostatisch
- T3b** Infiltration der Samenblasen

- T4** Karzinom fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen
- T4a** Karzinom infiltriert Blasen Hals, äußeren Sphinkter oder Rektum
- T4b** Karzinom infiltriert Musculus levator ani oder ist an Bauchwand fixiert

- N0** keine regionalen Lymphknoten befallen
- N1** ein regionaler Lymphknoten befallen, bis 2 cm Größe
- N2** ein regionaler Lymphknoten befallen, 2- 5 cm Größe, oder mehrere Lymphknoten befallen
- N3** regionaler Lymphknotenbefall von mehr als 5 cm Größe

- M0** keine Fernmetastasen
- M1** Fernmetastasen

Für das T- Staging stehen DRU, Tumormarker (PSA und PAP), der TRUS und die Biopsie zu Verfügung.

Die DRU und das PSA wurde schon im obigen Kapitel beschrieben.
Ein Stagingssystem, welches auch die DRU miteinbezieht, (Withmore 1956, modifiziert von Jewett 1975) ist in Amerika heute noch gebräuchlich, aber leider relativ ungenau.

Whithmore-Jewett staging

TNM Klassifikation

A1	>= 3 Karzinomherde und < 5% des resezierten Gewebes ist von Karzinom befallen, Gleason score <7	T1a
A2	mehr als 3 Karzinomherde und mehr als 5 % des resezierten Gewebes ist von Karzinom befallen, Gleason score größer 7	T1b
B1	Palpierbarer Knoten ist kleiner/ gleich 1,5 cm, auf die Prostata begrenzt	T2a
B2	Palpierbarer Knoten ist größer 1,5 cm, auf die Prostata begrenzt	T2b
C1	Palpierbare extrakapsuläre Ausbreitung	T3a nicht fixiert
C2	Palpierbare Samenblaseninfiltration	T3b
D0	Klinisch lokalisierte Erkrankung mit Erhöhung der sauren Phosphatase im Serum, aber mit negativen Knochenszintigramm	
D1	Lymphknotenbefall im Becken	
D2	Knochenmetastasen	
D3	Hormoninsensitives Prostatakarzinom	

Die Stanzbiopsie wird mit einer 2,1 mm dicken Travenolnadel durchgeführt, welche unter digitaler Kontrolle an das verdächtige Areal herangeführt wird.
In vielen Kliniken wird die sonographisch gesteuerte transrektale Biopsie bevorzugt.

Bei histologisch nachgewiesenem Karzinom sollte sich unmittelbar eine Knochenszintigraphie anschließen, um eine ossäre Metastasierung auszuschließen, welche für eine operative Therapie eine Kontraindikation darstellt.

Die Aufnahme der Radionuklide hängt im Knochen von der Blutversorgung und der Stoffwechselaktivität ab, so ist auch die mangelnde Spezifität dieser Untersuchung gut zu erklären, da auch Traumen, Knochenstoffwechselstörungen und Infektionen einen positiven Befund verursachen können (21).

Eine ossäre Metastasierung geht in den allermeisten Fällen mit einem deutlich erhöhtem PSA-Wert einher, so ist die Wahrscheinlichkeit bei einem PSA- Wert zwischen 50 und 100 ng / ml schon bei 23 %, bei einem Wert größer 100 ng / ml bei ca. 40 % (21).

6.) Grading

Das Tumorgrading wird durch den sogenannten Gleason- Score bestimmt.

Der Gleason- Score bezieht sich auf die Tumorarchitektur, welche in 5 Grade eingeteilt wird, wobei 1 die beste und 5 die schlechteste Prognose hat.

Der Gleason- Score birgt eine gute Reproduzierbarkeit und hat eine gute Korrelation mit dem Patientenüberleben (24).

Nun werden die beiden häufigsten Grade zusammengezählt, und die Summe ergibt den Gleason- Score, der folglich Werte von 2 bis 10 annehmen kann.

Durch den Gleason- Score erhält man, ebenso wie durch das PSA, eine gute Reproduzierbarkeit und eine gute Korrelation mit dem Patientenüberleben (24).

Auch das PSA steht in direktem Zusammenhang mit dem Gleason- Score

In folgender Tabelle wird der Zusammenhang dargestellt:

Tabelle	
Gleason score	PSA in ng/ ml
2	20
3	15
4	10
5	7
6	4
7	3
8	2
9	1,5
10	1

7.) Therapiemöglichkeiten

Abhängig vom Stadium der Erkrankung kommen verschiedene Therapiemöglichkeiten in Betracht:

- a) die radikale Prostatektomie (retropubisch und suprapubisch),
- b) die konservative Therapie (Orchiektomie, LH- RH- Analoga, Östrogentherapie und Antiandrogene),
- c) die Radiatio,
- d) die Seed- Implantation, und
- d) als palliative Maßnahme die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P), die Harnableitung mittels Katheter und die Conduit- Ableitung.

7.1.) Die radikale Prostatovesikulektomie

Die erste radikale perineale Prostatektomie wurde zuerst 1904 von Hugh Hampton Young durchgeführt und diese Technik für die nächsten vier Jahrzehnte beibehalten, bis von Millin in den 40er Jahren der retropubische Zugang erstmals beschrieben wurde. (später von Campbell modifiziert);
1982 veröffentlichte Walsh seine Methode der nervenerhaltenden Prostatektomie (102).

7.1.1.) Operationstechniken

Die heute gebräuchlichsten Techniken sind die retropubische und die perineale Prostatektomie, wobei bei letzterer die Lymphadenektomie nicht möglich ist; in der letzten Zeit hat sich (beim noch sexuell aktiven Mann bei vertretbarem Risiko die nervenerhaltende) retropubische Technik durchgesetzt, denn sie bietet den Vorteil der frühen Identifikation des dorsalen Venenkomplexes und damit einen geringeren Blutverlust und eine bessere Übersicht. Die Prostata wird einschließlich ihrer Kapsel und der Samenblasen bis zum Sphinkter vesicae externus entfernt und die Blase wieder mit dem Sphinkter anastomosiert. Dieses Verfahren nennt man radikale Prostatovesikulektomie.

7.1.2.) Komplikationen

7.1.2.1.) Intraoperative Komplikationen

Als intraoperative Komplikationen sind natürlich Blutungen und Verletzungen des Rektums zu erwähnen, wobei letztere nur in ca. 1 % der Fälle auftritt (11).

7.1.2.2.) Postoperative Komplikationen

Zu den postoperativen Komplikationen zählen die Impotenz, die Inkontinenz, die Blasenhalbskontraktur und Strikturen im Bereich der Anastomosen.

a) **Impotenz**

Für die Sexualfunktion sind drei Faktoren maßgeblich:

Alter, klinischer und pathologischer Stage, sowie die chirurgische Operationstechnik (Erhalt oder Resektion der neurovaskulären Bündel).

Anhand zweier großer Studien lässt sich das Risiko hinsichtlich der postoperativen Impotenz

gut abschätzen:

Walsh : 74 % postoperative Potenz
Quinlan: 68 % postoperative Potenz

Bei unter 50 jährigen war es unerheblich, ob ein oder beide NVB geschont wurden, wobei bei über 50-jährigen ein Vorteil bei denjenigen beschrieben wurde, bei welchen beide NVB geschont wurden.

Walsh : bei Stage A oder B Patienten: 72 % Potenz,
von denen alle innerhalb von 2 Jahren ihre Potenz wiedererlangten

Das primäre Ziel ist und bleibt aber natürlich die Tumoreradikation, und bei dem Verdacht der Kapselpenetration wird der Chirurg ein oder beide NVB opfern.

b) Inkontinenz

Die zweite Hauptkomplikation ist die Inkontinenz;

In einer Studie von Ramon et al. hatten 10 % 6 Monate nach der Operation noch eine Stressinkontinenz; bei Schonung der NVB beobachtete man bei Patienten unter 70 Jahren eine schnellere Rückkehr zur Kontinenz (80).

Loughlin et al. berichtet in einer Studie von 196 Patienten, von denen 31 % Hilfsmittel in Form von Windeln oder ähnlichem benötigten, aber in ihrer sozialen Aktivitäten nicht weiter eingeschränkt waren, und von denen 8 % von einem fortwährenden Urinverlust betroffen waren. Der Zeitraum, in der die Kontinenz wiedererlangt wurde, betrug von 2 Wochen bis zu 2 Jahren (55).

c) Blasenhaliskontraktur

Als letzte Hauptkomplikation ist die Blasenhaliskontraktur zu erwähnen.

Geschätzte 3- 12 % der Patienten sind davon betroffen, und mit einer speziellen Operationstechnik (dem Abwenden der Mukosa vom Blasenhal), wie von Walsh beschrieben, weitgehend zu vermeiden (101).

d) Anastomosenstrikturen

Die Operation erfordert also ein Durchtrennen und Neuanlage der Verbindung zwischen Blase und Harnröhre, wobei auch Strikturen der Anastomosen auftreten können (Häufigkeit: 5-10 %) (54).

7.2.) Konservative Therapie

Diese Therapieform ist dann gegeben, wenn gegen eine radikale Prostatektomie folgende Faktoren sprechen:

Alter (älter als 70 Jahre) und

Metastasen (hämatogen, lymphogen, per continuitatem, Lymphknotenbefall)

Als konservative Therapie kommen folgende Möglichkeiten in Betracht :

7.2.1.) Die Androgenkontrolle

Das Prostatakarzinom besteht zu 80 % aus primär hormonsensiblen Zellen (welche natürlich im Verlauf der Therapie hormonunempfindlich werden können) und zu 20 % aus primär hormonunempfindlichen Zellen.

Durch Androgenentzug kann bei ca. 80 % der Patienten ein Ansprechen beobachtet werden, aber die mittlere Regressionszeit beträgt nur 18 Monate.

Die 5-jahres Überlebensrate beträgt ca. 40- 45 %, wobei sich die einzelnen Formen des Androgenentzugs im Outcome nur unwesentlich unterscheiden .

Die Formen des Androgenentzugs im einzelnen:

7.2.1.1.) Plastische Orchiektomie

Diese operative Kastration hat sich als nebenwirkungsarm, kostengünstig und zuverlässig herausgestellt, im Gegensatz zur normalen Prostatazelle stirbt die Karzinomelle ab, wenn Hormon entzogen wird (100).

Bei ca. 68 % hat sich aufgrund der Reduktion des Prostatavolumens eine verbesserte Miktionsfähigkeit gezeigt.

Als Nebenwirkung traten Hitzewallungen und eine irreversible erektile Impotenz auf, auch die psychologische Komponente des Verlusts der Hoden sollte nicht vernachlässigt werden.

7.2.1.2.) LH- RH Analoga

Durch Austausch bestimmter Aminosäuren wird die Verweildauer des LH-RH- Analogons an den Rezeptoren verlängert und die Wirkung des körpereigenen LH-RH unterdrückt.

Diese chemische Kastration (z.B. mit Leuprolinacetat) muß alle 1-3 Monate verabreicht werden, anfangs wird ein temporärer Hormonanstieg beobachtet (flare- up Phänomen), so daß überlappend in den ersten 2 Wochen mit Antiandrogenen behandelt werden muß.

Als Nachteil müssen erhöhte Kosten, erektile Dysfunktion, Hodenatrophie und die Gefahr von Knochenschmerzen in Kauf genommen werden.

7.2.2.) Antiandrogene.

Diese blockieren die Rezeptoren der Tumorzelle und die Enzyme kompetitiv.

Dies kann auf nichtsteroidalem Weg (z.B. mit Flutamid) oder antigonadotrop (z. B. mit Cyproterinacetat) geschehen. Vorteil dieser Behandlung ist bei 86 % der Patienten der Erhalt der Potenz (nicht bei Cyproteronacetat).

Allerdings ist bei reiner Antiandrogentherapie auf nichtsteroidalem Weg zu beachten, daß auch die Androgenrezeptoren auf Hypophysenebene blockiert werden, was aufgrund der negativen Rückkopplung eine gesteigerte Ausschüttung von LH und damit auch von Testosteron zur Folge hat.

Daher empfiehlt man die Kombination mit einer chemischen oder operativen Kastration zur Ausschaltung der Nebennierenrindenandrogenproduktion, wobei der effektive Nutzen noch umstritten ist. Zudem ist dieses Verfahren sehr teuer.

Als Nebenwirkungen sind Gynäkomastie und Leberschäden beschrieben (100).

7.2.3.) Östrogentherapie

Trotz guter Behandlungserfolge hat man aufgrund der dosisabhängigen Nebenwirkungen diese Therapieform weitgehend verlassen.

Neben Hypertonie, Embolien, Immundefizienz und Gynäkomastie steht vor allem die kardiovaskuläre Komponente der Nebenwirkungen im Vordergrund (100, 54).

7.2.4.) Alternative und symptomatische Therapieansätze

Als symptomatische Therapie stehen noch die Polychemotherapie (z.B. mit Doxorubizin oder 5- Fluoruracil), Bestrahlung (extern oder mit Seeds) mit palliativer oder kurativer Zielsetzung (als Nebenwirkung können Strahlenzystitis, Darmstenosen, Fisteln, Perforationen und Proktitis auftreten), die Honvanstoßtherapie bei Knochenschmerzen, die TUR- Prostata, die suprapubische Harnableitung und natürlich schmerztherapeutische Maßnahmen zu Verfügung.

8.) Kernspintomographie

8.1.) Grundlagen

Werden Atomkerne, die in einem Magnetfeld Kreisbewegungen beschreiben (präzedieren), von elektromagnetischer Energie geeigneter Wellenlänge angeregt, wird diese absorbiert und schließlich als sogenanntes Resonanzsignal wieder abgegeben.

Dieser Vorgang wird als Magnetresonanz bezeichnet.

Alle Atome mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und Neutronen besitzen einen Kernspin, das heißt, durch die Drehung eines geladenen Atomkerns wird ein magnetischer Dipol induziert. Im menschlichem Körper hat Wasserstoff mit seinem solitären Proton das größte magnetische Moment, und dieses Moment ist messbar:

In einem magnetfeldfreien Raum sind alle Dipole ungeordnet und neutralisieren sich gegenseitig; wird nun aber ein Magnetfeld angelegt, richten sich die magnetischen Momente der Atome entlang der Feldlinien aus, und zwar parallel (oder antiparallel).

Wird nun ein genau berechneter elektromagnetischer Hochfrequenzpuls (HF- Puls) senkrecht für kurze Zeit eingestrahlt, werden alle magnetischen Momente (und damit der Magnetisierungsvektor) in die gleiche Richtung abgelenkt, und zwar quer zum primär angelegten Magnetfeld.

Wird der HF-Puls wieder abgeschaltet, kehrt der Magnetisierungsvektor wieder in seine ursprüngliche Richtung zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation.

Dieser Vorgang ist für unterschiedliche Gewebe charakteristisch und wird durch die sogenannten Zeitkonstanten T1 und T2 beschrieben;

T1 bezeichnet den Wiederanstieg der Längsmagnetisierung, T2 das Abklingen der Quermagnetisierung.

Die T1 Relaxation:

Energie, die durch den HF- Puls aufgenommen wurde, wird von angeregten Kernen wieder an die Umgebung abgegeben (Energietransfer), aber ist von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich: bei Wasser dauert der Energietransfer länger als beispielsweise bei Fett und Weichteilgewebe.

Die T2 Relaxation:

Die T2- Werte aller Gewebe sind unabhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes in der Longitudinalebene. Wasser hat beispielsweise einen langen T2- Wert, weil sich die lokalen Magnetfeldunterschiede aufgrund der freien Molekülbeweglichkeit schneller ausgleichen können als in festen Geweben.

Die Messung / Bildberechnung:

Durch die Veränderung des Magnetvektors wird ein in der Empfängerspule messbarer elektrischer Strom erzeugt.

Da die Beschaffenheit des untersuchten Gewebes unterschiedlich beschaffen ist, entsteht ein inhomogenes Magnetfeld, welches gemessen werden kann.

Nun ist es mit einem mathematischen Verfahren möglich, aus diesem empfangenem Signal Kontraste und Bilder zu berechnen.

8.2.) Bildkontraste

Hohe Signale werden im MRT hell (hyperintens), niedrige dunkel dargestellt.

In T1 -Gewichtungen erscheint Fett hell und Wasser dunkel (hypointens). Dies eignet sich gut zur Darstellung von Morphologie und bei Verwendung von Kontrastmittel.

In T2 - gewichteten Sequenzen erscheint Wasser hell und Fett dunkel, gut für die Darstellung von ödematösen oder entzündlichen Veränderungen.

Blut stellt sich abhängig von der Flußgeschwindigkeit dar, schneller Blutfluß stellt sich dunkel dar, es wird kein Signal dargestellt, da das Blut zwischen Anregung und Auslesung die Schicht schon wieder verlassen hat.

Langsam fließendes Blut erscheint dagegen hell, da nur ein Teil des angeregten Blutes aus der Schicht abströmen konnte (paradoxe Signalzunahme).

Für die Darstellung der Prostata unterscheidet man also zwei Arten der Sequenzen, T1 und T2. T1 eignet sich gut für die Darstellung des Fettkontrastes, also, um Lymphadenopathien, invasives Wachstum in das Fettgewebe, fettreiche Tumore, subakute Hämorrhagien oder proteinreiche Flüssigkeit zu erkennen, da Fett eine kurze, alle anderen Gewebe eine lange T1-Zeit haben.

Die T2- Gewichtung eignet sich dagegen gut für glatte und quergestreifte Muskulatur und in dieser Studie für die intraprostatistische Differenzierung, denn diese Gewebe haben eine kürzere T2 Zeit.

8.3.) Die endorektale Spule

Um die Prostata möglichst genau beurteilen zu können, wird eine endorektale Spule (der Firma Medrad, Modell MRInnervu) verwendet, sie dient als Empfangsspule.

Diese bietet folgende Vorteile:

- a) besserer Empfang der aus der Prostata gesendeten Signale
- b) Verminderung der Rauschsignale aus dem übrigen Körper

Damit ist eine bessere Differenzierung der anatomischen Strukturen wie Drüse, Prostatakapsel, Samenblasen und neurovaskulärer Bündel möglich und damit auch eine zuverlässigere Stadieneinteilung zu erzielen.

8.4.) Kernspintomographie der Prostata

8.4.1.) Normalbefund der Prostata im Kernspin

Die Prostata sowie die Samenblasen und die neurovaskulären Bündel sind in der T1-Gewichtung homogen und von niedriger Signalintensität.

Das periprostatiche Fett erscheint dagegen hell.

In der T2- Gewichtung erscheint die periphere Zone aufgrund des höheren Wassergehalts heller als die zentrale Drüse. Auch lässt sich die Prostatakapsel mit der endorektalen Spule gut darstellen. Die Denonvilliers'sche Faszie, welche als dünnes Häutchen das Rektum von der Prostatahinterwand trennt, erscheint als dünner, dunkler Saum (4).

Santorin'scher Plexus und der periprostatiche Venenplexus zeigen sich zumeist als helle Strukturen mit vielen Windungen, allerdings kann das Erscheinungsbild aufgrund der Blutflußgeschwindigkeit variieren.

8.4.2.) Kernspintomographie der pathologisch veränderten Drüse

Tumormasse hat aufgrund seines geringeren Wasseranteils eine längere T2 zeit, stellt sich also hypodens (dunkel) dar. Dieses Zeichen ist vor allem in der peripheren Zone ein typisches Zeichen für ein Karzinom, aber natürlich nicht spezifisch.

Weitere Kriterien sind Asymetrie der peripheren Zone und Aufhebung der Grenze zwischen peripherer und zentraler Zone.(70)

8.4.2.1.) Zeichen der Kapselpenetration im MRT

Die Kriterien für einen wahrscheinlichen Kapseldurchbruch sind im MRT Verdickung, Ausbuchtung, Asymetrie und Retraktion. (85)

8.4.2.2.) Zeichen der Samenblaseninfiltration im MRT

Samenblasen stellen sich in der T2 Gewichtung aufgrund ihres hohen Flüssigkeitgehalts hochintensiv, also hell, dar; lokale oder diffuse Signalverminderung ist demnach ein Zeichen einer Tumordinfiltration, ebenso, wenn die Ductus ejaculatorii oder die Samenblasenwand nicht mehr sichtbar sind;

auch auf die Symmetrie des Dreiecks zwischen Prostata und den Samenblasen sollte geachtet werden. Die asymmetrische Darstellung des Prostata- Samenblasenwinkels kann auf einen Tumor hinweisen (26).

9.) Ergebnisse

Die Karzinomerkennung:

Die Gesamtzahl der Karzinome der 52 Patienten, welche durch die Histologie erkannt wurden, betrug 940,

die Gesamtzahl der Karzinome, die durch das MRT vermutet wurden, betrug 689.

Die Karzinomareale wurden zur besseren Übersicht in Gruppen eingeteilt, von 1 mm² in ganzen mm²- Schritten bis zu 20 mm², danach in Gruppen von 21-24 mm², 25 mm²-29 mm² und 30 mm² und größer. Die Karzinomareale wurden mit Hilfe eines Flächenberechnungsprogramms vermessen und mit den Auswertungen der Kernspinbilder verglichen.

Die Überlappung von den im Kernspin vermuteten Karzinomarealen und den in den histologischen Schnitten nachgewiesenen Karzinomarealen (als „Goldstandard“, bezeichnet) wurde in 100 %, 75%, 50 %, 25% und < 25 % Sparten unterteilt.

Als „Erkannt“ wurde ein Karzinom gewertet, welches zu mindestens 25 % Überlappung mit dem Kernspinbild aufwies.

Als nächster Schritt wurde die periphere Zone gesondert ausgewertet, da in der zentralen Zone die Karzinome nur unzureichend von der BPH und entzündlichen Veränderungen zu differenzieren sind.

Nun wurde nicht nur die Überlappungsfläche in Bezug auf die tatsächliche Karzinomfläche gesetzt, sondern auch auf die für Karzinom gehaltene Fläche in den Kernspinbildern.

Dieser Schritt ist notwendig, um die falsch positiven Areale (Overstaging) in die Auswertung miteinzubeziehen.

Beide Auswertungen wurden von einem unerfahrenen und einem erfahrenen Auswerter vorgenommen, ohne vorheriges Kenntnis des klinischen Stage und der Tumorlokalisation.

Zuletzt wurden noch die Bilder des Präparats, welche mit einer externen Spule angefertigt wurden, auf die gleiche Art wie die endorektalen Bilder befundet.

9.1.) Auswertung von einem erfahrenen Radiologen

9.1.1.) Auswertung der gesamten Drüse

Tabelle 1

Überlappung in %

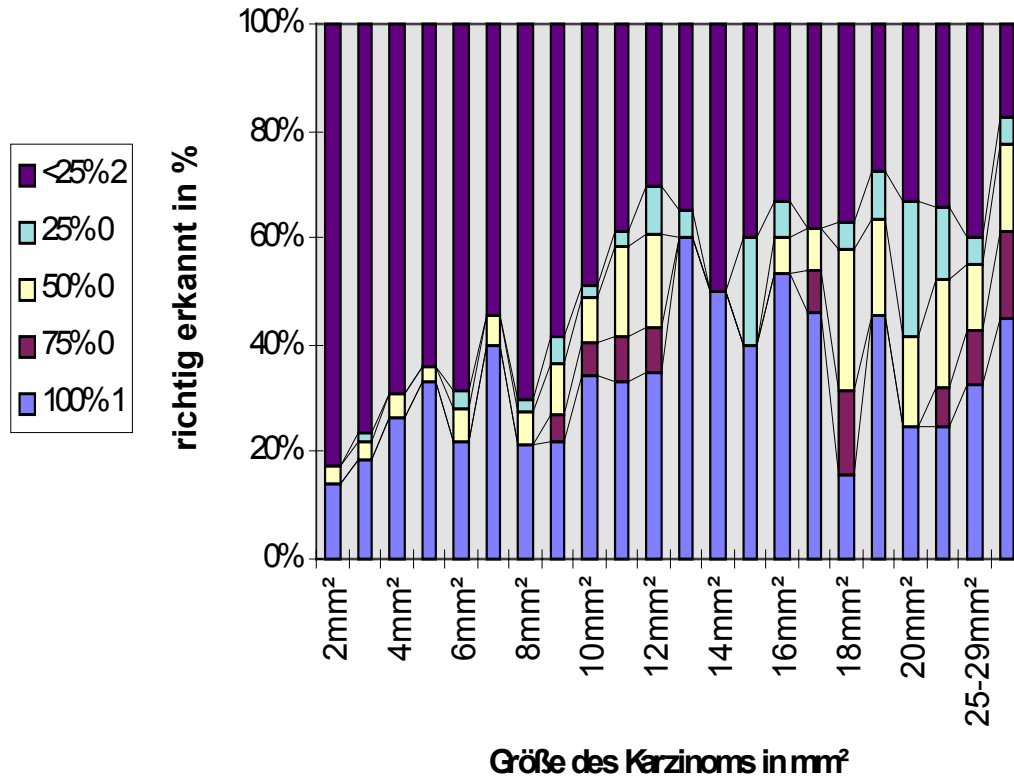
Tumorgröße	100%	75%	50%	25%	<25%
1mm ²	1	0	0	0	2
2mm ²	5	0	1	0	29
3mm ²	11	0	2	1	45
4mm ²	11	0	2	0	29
5mm ²	14	0	1	0	27
6mm ²	7	0	2	1	22
7mm ²	14	0	2	0	19
8mm ²	10	0	3	1	33
9mm ²	9	2	4	2	24
10mm ²	16	3	4	1	23
11mm ²	12	3	6	1	14
12mm ²	8	2	4	2	7
13mm ²	12	0	0	1	7
14mm ²	8	0	0	0	8
15mm ²	2	0	0	1	2
16mm ²	8	0	1	1	5
17mm ²	6	1	1	0	5
18mm ²	3	3	5	1	7
19mm ²	5	0	2	1	3
20mm ²	3	0	2	3	4
21-24mm ²	11	3	9	6	15
25-29mm ²	13	4	5	2	16
30mm ² und größer	126	47	45	15	49

Die graphische Tabelle zeigt in der x-Achse die Tumorgröße in mm², in der y-Achse den prozentualen Anteil der erkannten/ nicht erkannten Tumorfläche.

Beispiel: Bei allen Tumoren mit einer Fläche von 2 mm² sind über 80 % nicht erkannt worden (< 25 % Überlappungsfläche)
14 % sind zu 100 % erkannt worden, und
knapp 3 % sind zu 50 % erkannt worden.

Es wurden in dieser Auswertung **57 %** aller Tumore zu mindestens 25 % erkannt.

Erfahrener Auswerter, gesamte Drüse;



9.1.2.) Overstaging der gesamten Drüse

Um das Overstaging sichtbar zu machen, werden in der nächsten Tabelle die im Kernspin für Karzinom gehaltenen Areale in Bezug zur tatsächlichen Tumorfläche gebracht und wieder in 100%, 75%, 50%, 25% und < 25% Überlappung eingeteilt, wobei < 25% Überlappung als „ nicht erkannt “ angesehen wird.

Tabelle 2

Tumorgröße in mm ²	Überlappung in %				
	100%	75%	50%	25%	<25%
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0
4	9	0	1	0	3
5	3	1	0	0	2
6	1	0	0	1	8
7	4	0	0	0	4
8	4	0	3	1	16
9	3	2	1	0	8
10	12	1	4	1	16
11	6	3	2	0	15
12	2	2	2	0	3
13	2	0	5	1	9
14	3	0	1	0	9
15	3	0	0	0	2
16	2	0	0	1	6
17	3	0	1	1	5
18	2	0	4	0	8
19	3	0	3	1	5
20	7	0	2	1	6
21-24	8	2	5	6	29
25-29	11	3	5	3	24
30 und größer	90	26	57	40	166

Die Tabelle ist wie folgt zu lesen:

Beispiel: Im MRT wurde Tumore mit einer Fläche von 4 mm² vermutet und markiert;

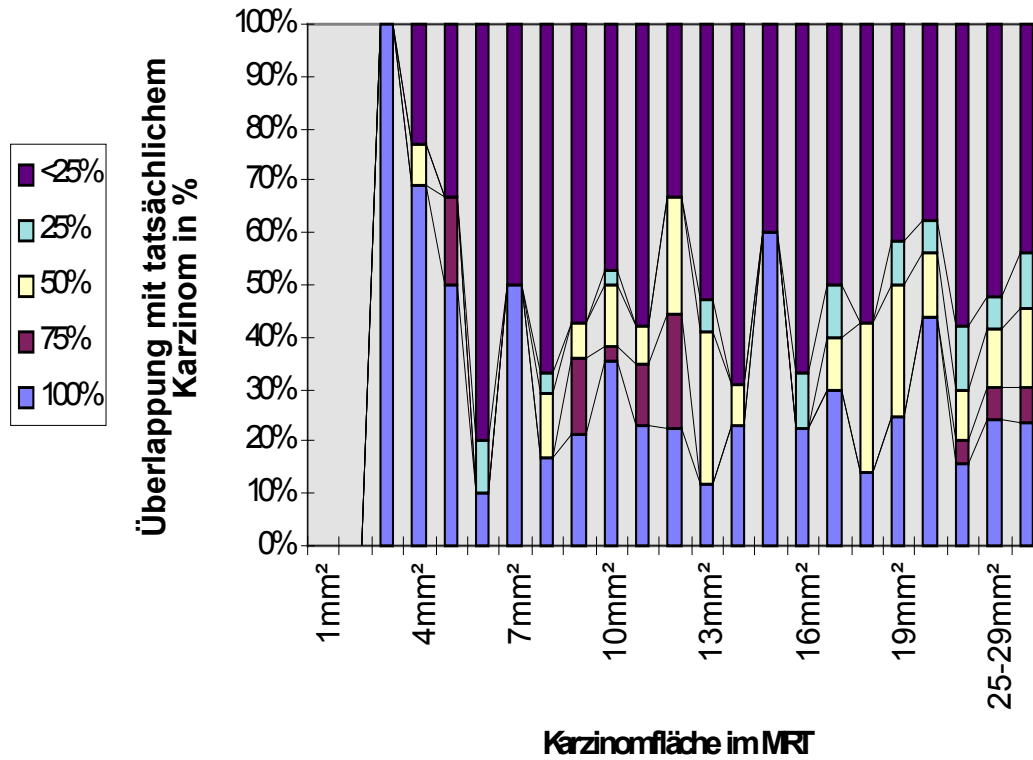
In 23 % der Fälle deckte sich dieses Areal weniger als 25 % mit der tatsächlich histologisch nachgewiesenen Tumorfläche und wird also als „falsch positiver Befund“ gewertet.

In 69 % dieser Fälle deckten sich die im MRT vermuteten Tumore von 4 mm² zu 100 % mit der histologisch nachgewiesenen Tumorfläche (100 % Überlappung).

In 8 % dieser Fälle deckten sich die im MRT vermuteten Tumore von 4 mm² zu 50 % mit der histologisch nachgewiesenen Tumorfläche.

In dieser Auswertung deckten sich **53 %** aller Tumore zu mindestens 25 % mit der Histologie.

Overstaging der gesamten Drüse, erfahrener Auswerter



9.1.3.) Auswertung der peripheren Zone

Da in der zentralen Zone Karzinome nicht oder nur sehr unspezifisch erkannt werden, wurden in den folgenden Tabellen alle solitären Karzinome der zentralen Zone herausgefiltert, so daß die periphere Zone alleine ausgewertet wurde.

Problematisch war dabei vor allem die Abgrenzung der peripheren Zone zum Apex hin, da in der Spitze schon die Harnröhre in das Prostatagewebe einwächst.

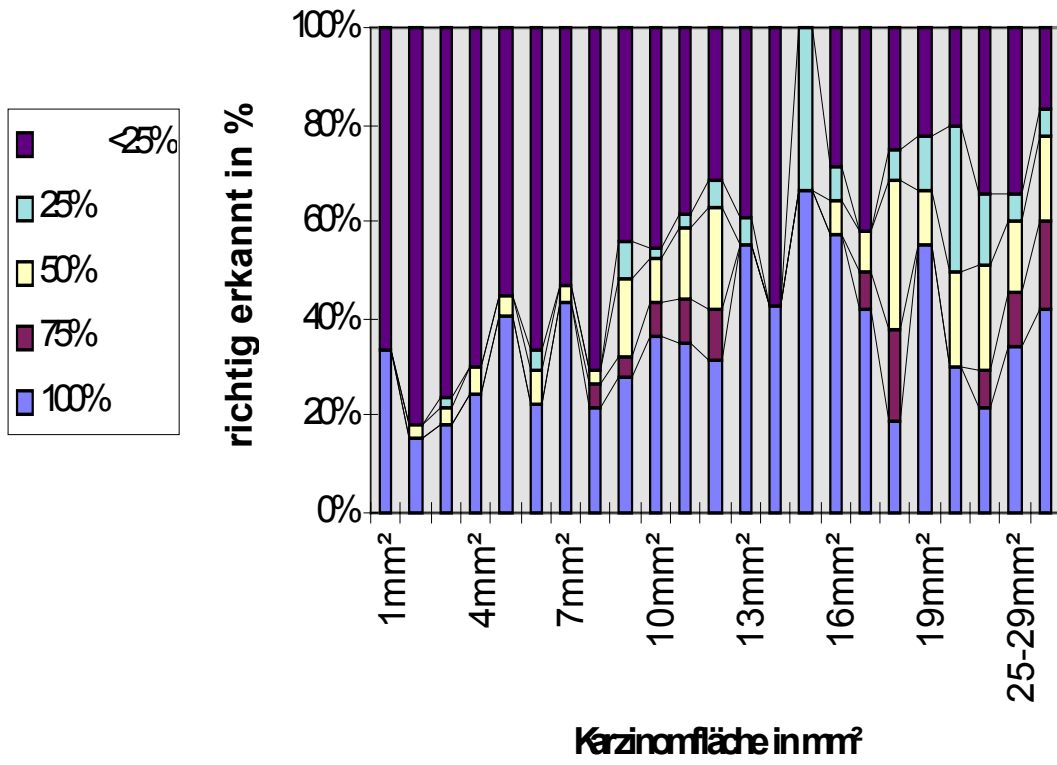
Somit entschieden wir uns, die letzten apikalen 9mm, das entspricht den letzten 3 Bildern bei einer Schichtdicke von 3 mm, bei der gesonderten Bewertung der peripheren Zone auszusparen.

Tabelle 3

Tumorgroße in mm ²	Überlappung in %				
	100%	75%	50%	25%	<25%
1	1	0	0	0	2
2	5	0	1	0	27
3	9	0	2	1	38
4	9	0	2	0	26
5	11	0	1	0	15
6	6	0	2	1	18
7	13	0	1	0	16
8	9	2	1	0	29
9	7	1	4	2	11
10	16	3	4	1	20
11	12	3	5	1	13
12	6	2	4	1	6
13	10	0	0	1	7
14	6	0	0	0	8
15	2	0	0	1	0
16	8	0	1	1	4
17	5	1	1	0	5
18	3	3	5	1	4
19	5	0	1	1	2
20	3	0	2	3	2
21-24	9	3	9	6	14
25-29	12	4	5	2	12
30 größer	101	43	43	13	40

Bei Auswertung der peripheren Zone wurden **59 %** aller Tumore zu mindestens 25 % erkannt.

periphere Zone, erfahrener Auswerter



9.1.4.) Overstaging der peripheren Zone

Auch hier muß das Overstaging gesondert ausgewertet werden:

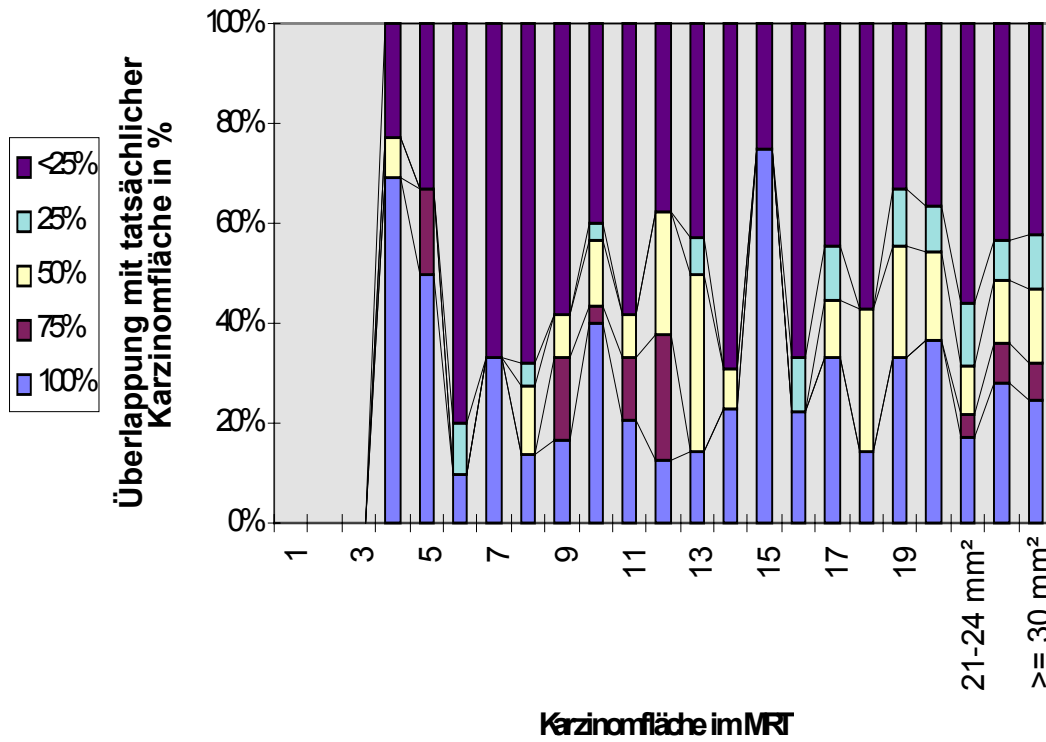
Overstaging der peripheren Zone

Tabelle 4

Tumorgröße mm ²	100%	75%	50%	25%	<25%
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	9	0	1	0	3
5	3	1	0	0	2
6	1	0	0	1	8
7	2	0	0	0	4
8	3	0	3	1	15
9	2	2	1	0	7
10	12	1	4	1	12
11	5	3	2	0	14
12	1	2	2	0	3
13	2	0	5	1	6
14	3	0	1	0	9
15	3	0	0	0	1
16	2	0	0	1	6
17	3	0	1	1	4
18	2	0	4	0	8
19	3	0	2	1	3
20	4	0	2	1	4
21-24	7	2	4	5	23
25-29	11	3	5	3	17
30 und größer	79	24	49	35	137

In dieser Auswertung deckten sich **54 %** aller im Kernspin markierter Tumorflächen zu mindestens 25 % mit der histologisch nachgewiesenen Tumorfläche.

Overstage periphere Zone, erfahrener Auswerter



9.2.) Auswertung von einem unerfahrenen Auswerter

9.2.1.) Auswertung der gesamten Drüse von einem unerfahrenen Auswerter

Die gleichen Patienten wurden nun auch von einem zweiten, unerfahreneren Auswerter beurteilt, um den Unterschied zwischen einem erfahrenen und einem unerfahrenen Auswerter aufzuzeigen.

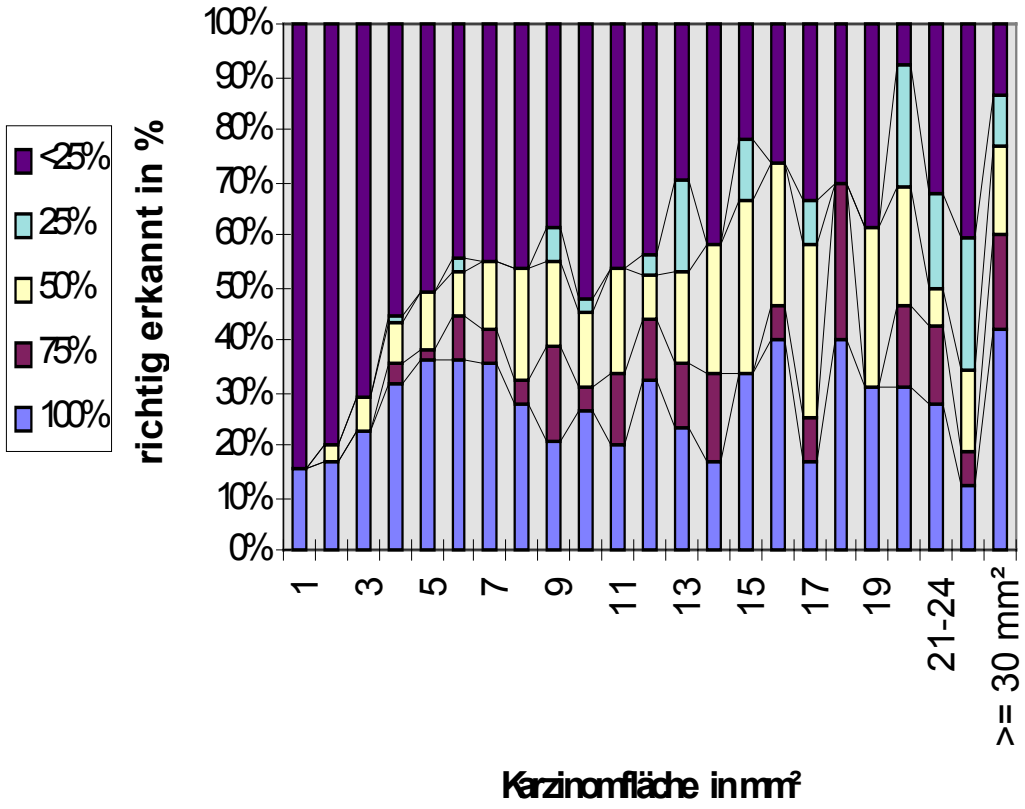
Tabelle 5

Überlappung in %

Tumorgröße in mm ²	100%	75%	50%	25%	<25%
1	2	0	0	0	11
2	11	0	2	0	53
3	18	0	5	0	56
4	27	3	7	1	47
5	20	1	6	0	28
6	13	3	3	1	16
7	11	2	4	0	14
8	18	3	14	0	30
9	10	9	8	3	19
10	11	2	6	1	22
11	6	4	6	0	14
12	8	3	2	1	11
13	4	2	3	3	5
14	2	2	3	0	5
15	3	0	3	1	2
16	6	1	4	0	4
17	2	1	4	1	4
18	4	3	0	0	3
19	4	0	4	0	5
20	4	2	3	3	1
21-24	11	6	3	7	13
25-29	4	2	5	8	13
30 und größer	107	48	42	25	35

Bei dieser Auswertung wurden **59 %** aller Tumore zu mindestens 25 % erkannt.

gesamte Drüse, unerfahrener Auswerter



9.2.2.) Overstaging der gesamten Drüse von einem unerfahrenen Auswerter

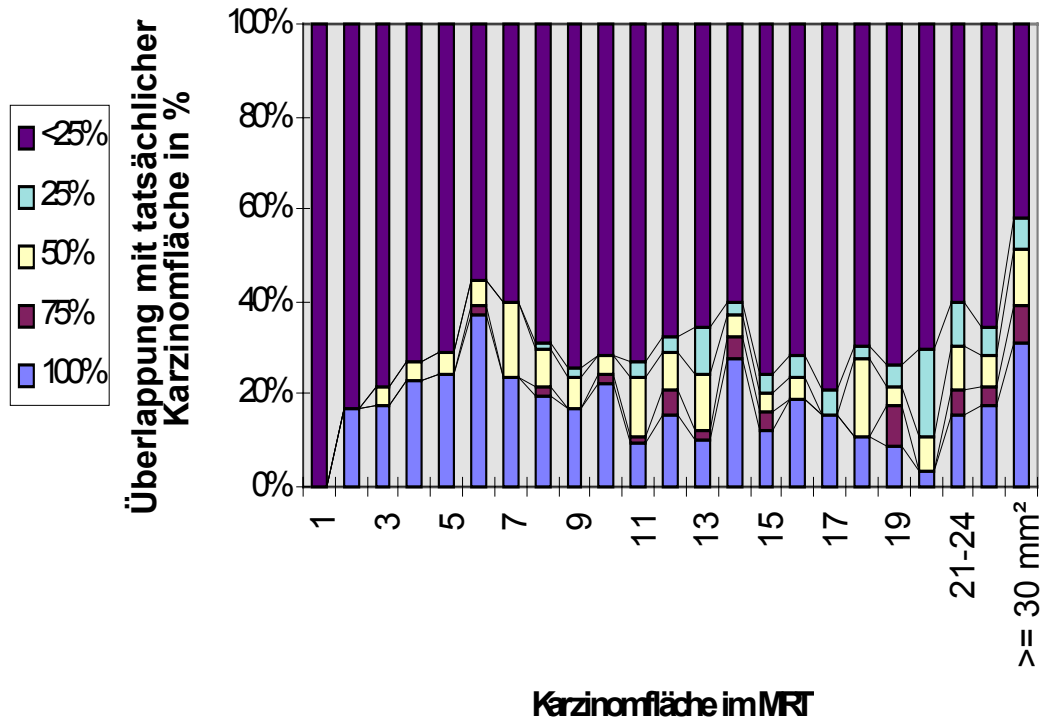
Tabelle 6

Überlappung in %

Tumorgröße mm ²	100%	75%	50%	25%	<25%
1	0	0	0	0	1
2	1	0	0	0	5
3	4	0	1	0	18
4	10	0	2	0	32
5	10	0	2	0	29
6	14	1	2	0	21
7	7	0	5	0	18
8	17	2	7	1	60
9	12	0	5	1	53
10	23	2	4	0	74
11	6	1	8	2	46
12	8	3	4	2	35
13	5	1	6	5	32
14	11	2	2	1	24
15	3	1	1	1	19
16	4	0	1	1	15
17	3	0	0	1	15
18	4	0	6	1	25
19	2	2	1	1	17
20	1	0	2	5	19
21-24	16	6	10	10	63
25-29	8	2	3	3	30
30 und größer	128	34	50	28	173

40 % der im MRT erkannten Tumorflächen deckten sich zu mindestens 25 % mit der histologisch nachgewiesenen Tumorfläche.

Overstaging gesamte Drüse, unerfahrener Auswerter



9.2.3.) Auswertung der Karzinome der peripheren Zone von einem unerfahrenen Auswerter

Auch hier wurde die periphere Zone gesondert von einem Unerfahrenen ausgewertet

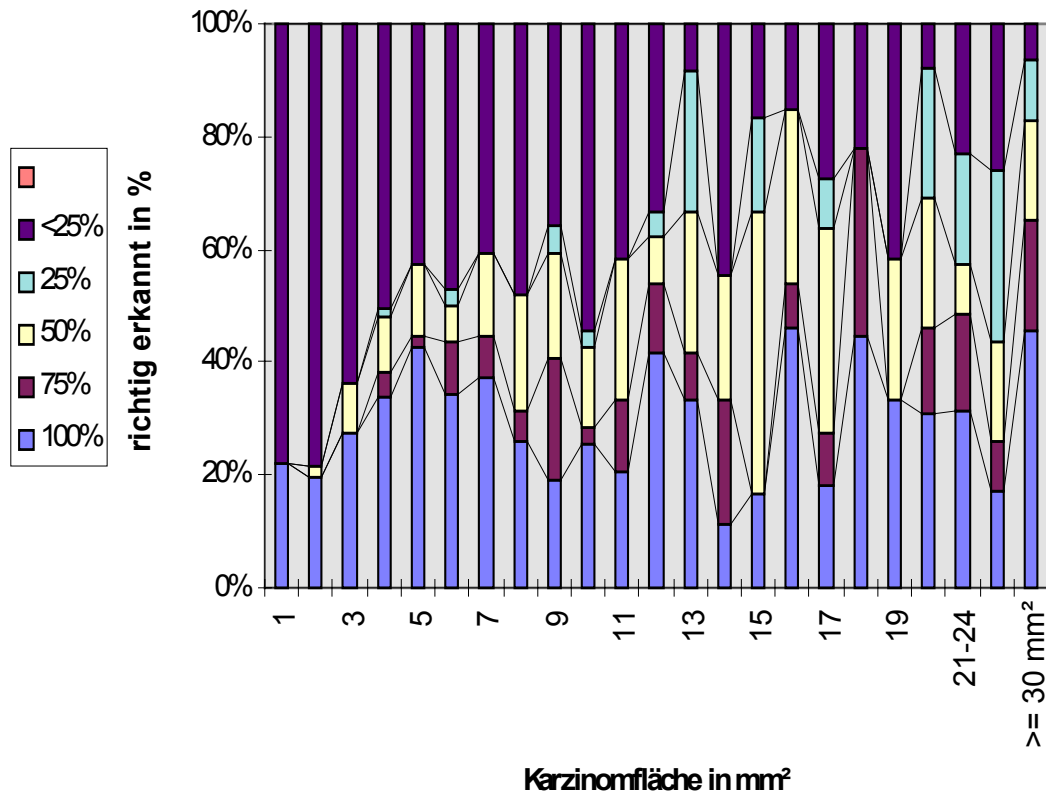
Tabelle 7

Überlappung in %

Tumorgröße 100% mm ²	75%	50%	25%	<25%
1	2	0	0	7
2	11	0	1	44
3	16	0	5	37
4	24	3	7	36
5	20	1	6	20
6	11	3	2	15
7	10	2	4	11
8	14	3	11	26
9	8	9	8	15
10	9	1	5	19
11	5	3	6	10
12	10	3	2	8
13	4	1	3	1
14	1	2	2	4
15	1	0	3	1
16	6	1	4	2
17	2	1	4	3
18	4	3	0	2
19	4	0	3	5
20	4	2	3	1
21-24	11	6	3	8
25-29	4	2	4	6
30 und größer	105	46	40	15

Hier wurden **65 %** aller Tumore zu mindestens 25 % der Fläche erkannt.

periphere Zone, unerfahrener Auswerter



9.2.4.) Overstaging der peripheren Zone von einem unerfahrenen Auswerter

Folgende Tabelle zeigt das Overstaging nur auf die periphere Zone bezogen

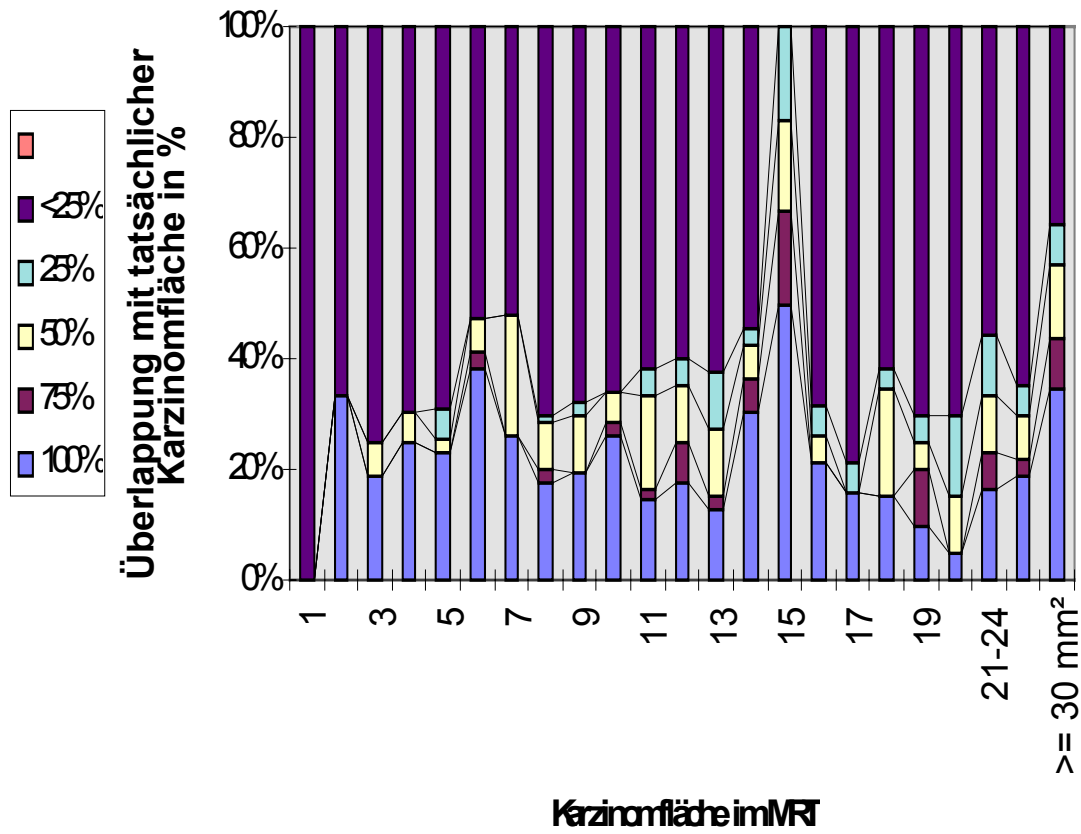
Tabelle 8

Überlappung in %

Tumorgröße mm ²	100%	75%	50%	25%	<25%
1	0	0	0	0	1
2	1	0	0	0	2
3	3	0	1	0	12
4	9	0	2	0	25
5	9	0	1	2	27
6	13	1	2	0	18
7	6	0	5	0	12
8	13	2	6	1	52
9	9	0	5	1	32
10	21	2	4	0	53
11	6	1	7	2	26
12	7	3	4	2	24
13	5	1	5	4	25
14	10	2	2	1	18
15	3	1	1	1	0
16	4	0	1	1	13
17	3	0	0	1	15
18	4	0	5	1	16
19	2	2	1	1	14
20	1	0	2	3	14
21-24	15	6	9	10	50
25-29	7	1	3	2	24
30 oder größer	126	33	49	28	130

46 % aller im MRT erkannten Tumorflächen deckten sich zu mindestens 25 % mit der in der Histologie erkannten Tumorfläche.

Übergang periphere Zone, unerfahrener Auswerter



9.3.) Auswertung des Operationspräparats mit der externen Spule

Auch das Operationspräparat wurde, nachdem es wie anfangs beschrieben in eine anatomisch ähnliche Form gebracht und in physiologische Kochsalzlösung eingelegt worden war, noch einmal in einer externen Spule (kleine Extremitätenspule) platziert, aber die Präparatbilder zeigten zu viele tumorähnliche Läsionen, so das die Auswertung nach 19 Präparaten abgebrochen wurde.

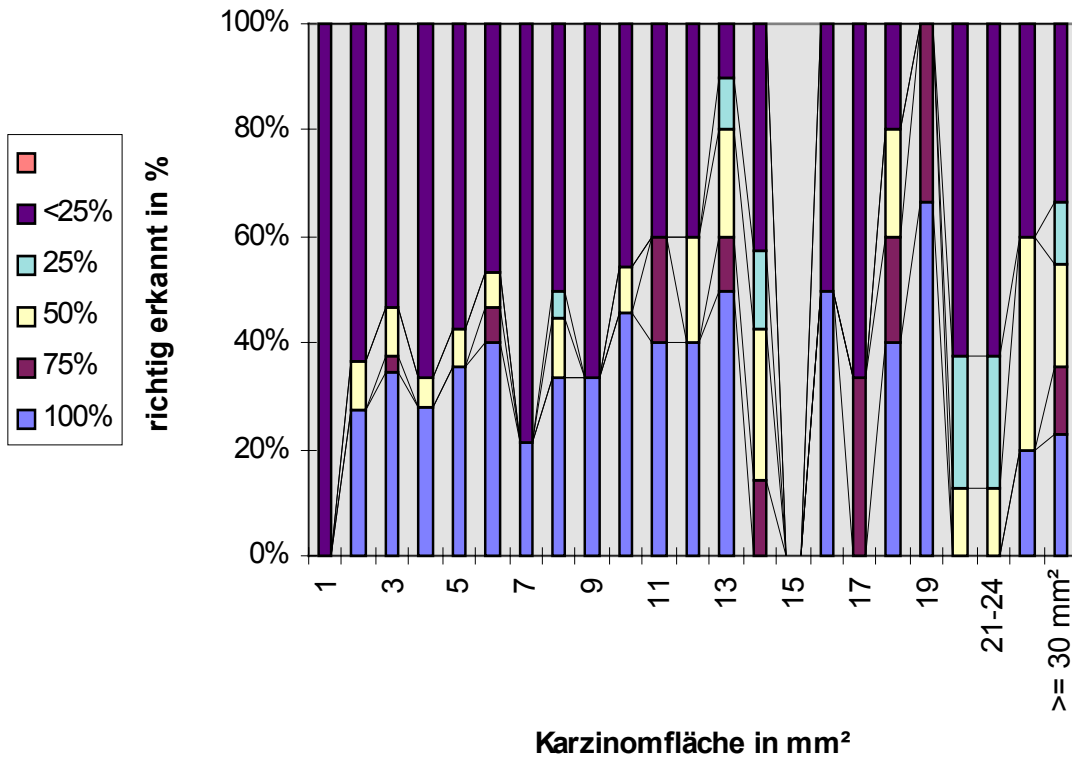
9.3.1.) Auswertung der Präparatbilder der gesamten Drüse

Tabelle 9

Überlappung in %

Tumorgröße in mm ²	100%	75%	50%	25%	< 25 %
1	0	0	0	0	3
2	3	0	1	0	7
3	11	1	3	0	17
4	5	0	1	0	12
5	5	0	1	0	8
6	6	1	1	0	7
7	3	0	0	0	11
8	6	0	2	1	9
9	2	0	0	0	4
10	5	0	1	0	5
11	2	1	0	0	2
12	2	0	1	0	2
13	5	1	2	1	1
14	0	1	2	1	3
15	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	1
17	0	1	0	0	2
18	2	1	1	0	1
19	2	1	0	0	0
20	0	0	1	2	5
21-24	0	0	1	2	5
25-29	1	0	2	0	2
30 und größer	19	11	16	10	28

Auswertung Präparat, gesamte Drüse

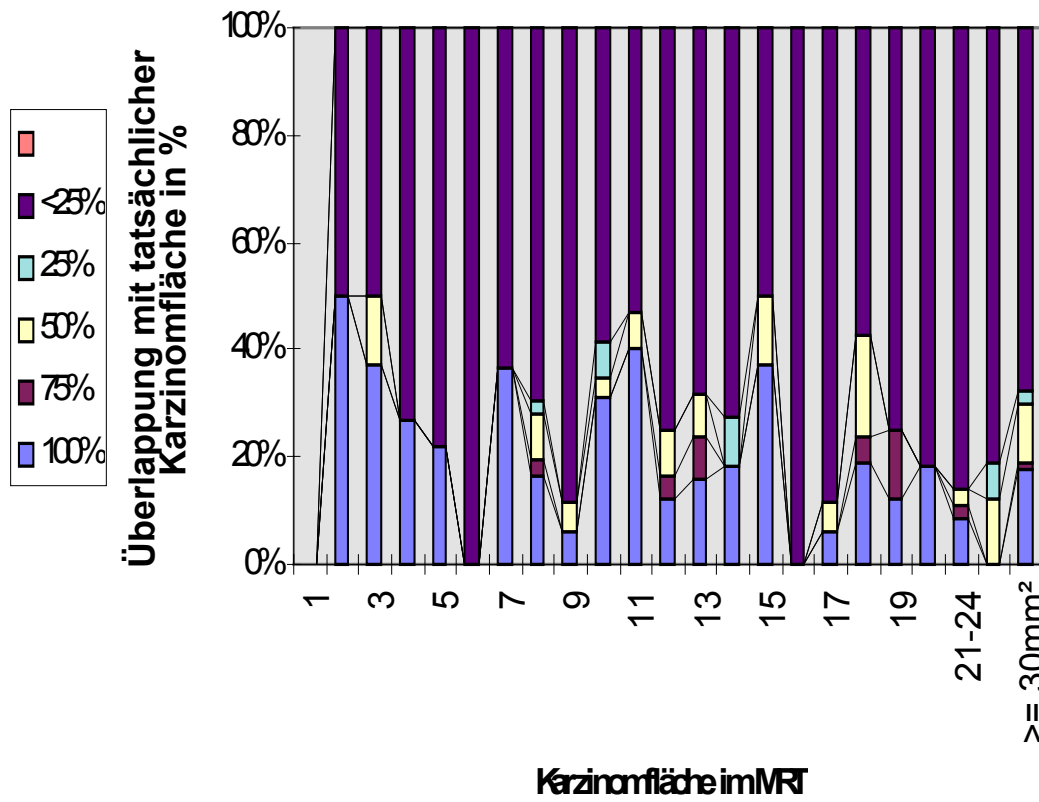


9.3.2.) Overstaging der Präparatbilder der gesamten Drüse

Tabelle 10

Tumorgröße mm ²	100%	75%	50%	25%	<25%
1	0	0	0	0	0
2	1	0	0	0	1
3	3	0	1	0	4
4	4	0	0	0	11
5	2	0	0	0	7
6	0	0	0	0	14
7	4	0	0	0	7
8	6	1	3	1	25
9	1	0	1	0	15
10	9	0	1	2	17
11	6	0	1	0	8
12	3	1	2	0	18
13	4	2	2	0	17
14	2	0	0	1	8
15	3	0	1	0	4
16	0	0	0	0	4
17	1	0	1	0	15
18	4	1	4	0	12
19	1	1	0	0	6
20	2	0	0	0	9
21-24	3	1	1	0	31
25-29	0	0	2	1	13
30 und größer	28	2	18	4	108

Overstaging des Präparats



9.4.) Ergebnisse pT-Stadieneinteilung

Bezüglich des pT- Stadiums kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

		MRT					
		T1a	T2a	T2b	T3a	T3b	T4
	T1a			1			
	T2a		2				
Histologie	T2b			29	1	4	
	T3a				5	3	
	T3b			2	5	1	
	T4			1			

Insgesamt wurden 39 Patienten richtig zugeordnet, ein Patient mit dem Stadium pT 1a wurde als pT 2b eingeordnet. In der Histologie wurde in diesem Fall eine zusätzliche Prostatitis sowie mehrere tumorassoziierte PIN III- Läsionen mit tubulärer Atrophie beschrieben, welche zu diesem falsch positiven Ergebnis führte.

2 Patienten mit dem Stadium pT 2a wurden richtig erkannt.

Von 34 Patienten mit dem Stadium pT 2b wurden 29 richtig erkannt und einer als pT 3a, vier weitere als pT 3b overstaged, wobei hierbei histologisch eine chronische und / oder aktive Prostatitis, teilweise mit chronischer Sekretstauung beschrieben wurde. Auch retrospektiv erscheinen diese Areale im MRT eher tumortypisch.

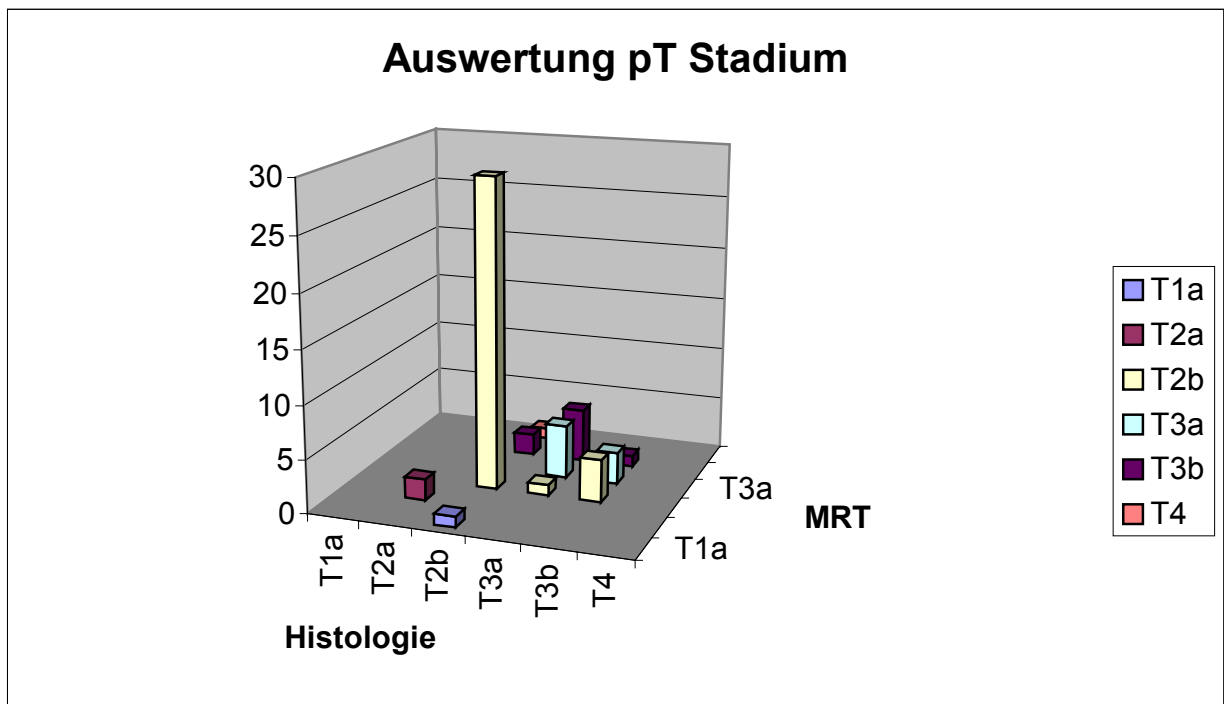
5 Patienten mit dem Stadium pT 3a richtig zugeordnet, 3 Patienten mit dem Stadium pT 3a als T 3 b overstaged; von 8 Patienten mit dem Stadium pT 3b nur einer richtig, zwei als pT 2b und fünf als pT 3a eingeordnet;

in einem Fall davon erkennt man retrospektiv nur auf einem coronalem Schnitt ein suspektes Areal, in den weiteren Fällen ist auch trotz Kenntnis des histologischen Befunds kein tumorsuspektes Areal zu sehen.

Ein Patient mit dem Stadium pT 4a wurde als pT 2b understaged.

Im letzten Fall wurde eine beginnende Blasenhal infiltration sowie ein apikaler Kapseldurchbruch nicht erkannt.

In der folgenden graphischen Darstellung stellen sich die Zuordnungen wie folgt dar:



Aufgrund dieser Daten ergab sich in

68,5 % der Fälle eine **korrekte Zuordnung** hinsichtlich des PT- Stadiums, in **16,7 %** der Fälle kam es zu einem **Overstaging**, und auch in **14,8 %** zu einem **Understaging**.

9.5.) Ergebnisse Samenblaseninfiltration

Hinsichtlich der Samenblaseninfiltration wurde nur einer von acht richtig erkannt, in fünf Fällen ein fälschlicherweise das Stadium T3a und in zwei Fällen das Stadium T2b angenommen. Aus diesen Daten ergibt sich eine

Sensitivität von 12,5 %, eine **Spezifität von 84,8 %** und eine **Treffsicherheit von 74,1 %**.

Der **positive Vorhersagewert** beträgt **12,5 %**, der **negative Vorhersagewert** **84,8 %**.

9.6.) Ergebnisse Kapselpenetration (pT3a)

In unserer Studie erreichten wir eine
Sensitivität von 62,5 %, eine
Spezifität von 97,8 %, eine
Treffsicherheit von 92,6 %, einen
Positiven Vorhersagewert von 83,3 % und einen
Negativen Vorhersagewert von 93,8 %.

9.7.) Ergebnisse Tumorgroße

Von allen 940 pathologisch nachgewiesenen Tumorarealen wurden 395 im MRT nicht erkannt, d.h. der Überlappungsbereich zwischen tatsächlichem Tumor und dem suspekten markiertem Areal im MRT betrug weniger als 25 %, das sind 58 % richtig erkannte Tumorareale. Allerdings sind darin auch alle Tumorareale bis zu einer Größe von 1 mm² enthalten. Ab einer Tumorgroße von mindestens 5 mm² werden von 801 Tumorarealen 290 nicht erkannt, das bedeutet, daß 63,8 % aller Tumorareale ab einer Größe von 5 mm² erkannt wurden.

10.) Diskussion

10.1.) Screening und Staging

30 % - 46 % der Männer über 50 Jahren haben ein mikroskopisch nachweisbares Prostatakarzinom, von denen ca. 20 % klinisch bedeutsam werden (75). Von großer Wichtigkeit ist es nun also, die klinischen relevanten, aggressiven Fälle so genau wie möglich zu diagnostizieren, um dann den jeweiligen Patienten der optimalen Therapie zuzuführen.

Bei den klinisch relevanten Tumoren ist das zu erwartende Verhalten abhängig von mehreren Faktoren wie seiner Größe, dem PSA- Wert, dem Grading und der Lokalisation inner- und außerhalb der Drüse.

Als etablierten Diagnosemöglichkeiten stehen zur Zeit die DRU, der PSA- Wert, die Biopsie und die bildgebenden Verfahren wie transrektaler Ultraschall und insbesondere das endorektale Kernspin zu Verfügung.

10.1.1.) Die digitale rektale Untersuchung (DRU) und das prostataspezifische Antigen (PSA)

Die erste Untersuchungsmethode ist die DRU, welche allerdings sehr stark von der Erfahrung

und der Länge des Fingers des Untersuchers abhängig ist und unserer Meinung nach zu Unrecht zu Gunsten moderner Untersuchungsmethoden in der Praxis vernachlässigt wird (persönliche Mitteilung Dr. med. G.M. Praetorius).

Das erste Stagingssystem, welches die DRU miteinbezieht (Withmore 1956 modifiziert von Jewett 1975), ist in Amerika heute noch gebräuchlich, aber leider relativ ungenau.

Der Literatur zufolge wird mit der DRU das Tumorstadium oft unterschätzt.

Die Sensitivität wird mit 36,4 % und die Spezifität mit 93,4 % angegeben (47).

Auch die Aussagekraft des PSA- Werts ist hinsichtlich der Genauigkeit für den einzelnen Patienten limitiert, da erstens höhergradige Tumore einen höheren PSA- Wert produzieren als niedriggradige, und zweitens der Wert abhängig ist von der Art und der Größe der BPH (epithelial oder stromatös); 25 % - 46 % aller Patienten mit benigner Prostatahyperplasie haben ein erhöhtes PSA, ohne daß ein Karzinom nachgewiesen werden konnte (89);

zuletzt gibt es auch Sonderformen des Prostatakarzinoms (endometroide), welche gar keine PSA- Erhöhung verursachen. Ist nun durch die anschließende Biopsie ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden, muß nun anhand des Gratings, des klinischen Tastbefunds, des PSA- Werts, der bildgebenden Diagnostik wie endorektalem MRT und TRUS und in Abhängigkeit des Gesamtzustands des Patienten hinsichtlich Lebensalter, Lebenserwartung und Operabilität über die weitere Therapie entschieden werden.

Im Falle einer geplanten Operation ist nun die Ausdehnung und die Lokalisation des Tumors innerhalb der Drüse für die Operationsstrategie von entscheidender Bedeutung, da bei kernspintomographisch vermutetem Karzinombefall der NVB von einer erektionsprotektiven Technik abgesehen wird, da hierbei eine erhöhte Gefahr eines positiven Absetzungsrandes besteht und der Patient in diesem Falle eventuell einer adjuvanten Radiatio zugeführt werden muß.

10.1.2.) Bedeutung der Tumorgöße und der Lokalisation und Probleme ihrer Bestimmung

Die Bedeutung der Tumorgöße und der Lokalisation

Je größer die Tumormasse ist, desto häufiger findet man Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration und Lymphknotenbefall; damit ändert sich auch das empfohlene Therapieschema (74), und deshalb ist die Bestimmung der Tumormasse präoperativ von wichtigem Interesse.

Aber natürlich bergen auch kleine Tumore die Gefahr einer Invasivität (65).

In dieser Studie werden Tumore nun genau innerhalb der Prostata lokalisiert, für jede Größe ausgemessen und mit den histologischen Schnitten korreliert, somit erhält man ein zusätzliches Kriterium für oder gegen die Entscheidung einer Operation beziehungsweise für oder gegen die Entscheidung, bei der Prostatektomie die Erektionsbahnen zu schonen.

Ist nun anzunehmen, daß aufgrund der Größe und der Lokalisation unter Berücksichtigung des endorektalen MRT eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Kapselpenetration vorliegt, wird man eher auf den Versuch einer erektionsprotektiven Operationstechnik verzichten, da hierbei, wie unter 10.1.1. erwähnt, ein erhöhtes Risiko eines positiven Absetzungsrandes besteht, und damit einer nicht kurativen Therapie.

Lokalisation der Tumors in der Drüse und Vorteile der histologischen Großflächenschnitte:

Kann auf den Kernspinbildern der Tumor noch genau lokalisiert werden, so gestaltet sich diese auf den üblichen Objektträgern sehr schwierig, denn hierbei ist das Präparat zerschnitten, die Zuordnung der (Tumor-) Grenzen vor allem innerhalb der Prostata erschwert. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie alle Präparate auf Großflächenobjektträgern fixiert, die Zuordnung der vom Pathologen markierten Karzinomareale ließ sich 1:1 auf die Kernspinbilder übertragen.

Da die Schichtdicke der Kernspinbilder und die der histologischen Schnitte identisch gewählt wurden, konnte nun jedem einzelnen Kernspinbild das entsprechende histologische Schnittbild zugeordnet werden; als Orientierungspunkte dienten die Basis, der Colliculus und der Apex der Prostata.

Diese Versuchsanordnung minimiert alle bisherigen Schwachstellen endorektaler Prostata-MRT- Bilder bei der Korrelation mit den histologischen Schnitten.

Die Messung der Tumorgöße und Vergleich MRT / Histologie

In der Literatur werden mehrere Formen der unserer Auffassung nach zu ungenauen Messung von Tumorflächen beschrieben:

die einfachste und gebräuchlichste ist die Erfassung der Ausdehnung mit einem Lineal in zwei Achsen. Des weiteren existiert noch das Konzept, die Prostata in Quadranten aufzuteilen, und dann anhand der Histopathologie festzulegen, ob sich in dem suspekten Quadranten tatsächlich ein Tumor wiederfindet, welchen man zuvor auf den endorektalen Bildern vermutet hat; Tumorgöße und Ausmaß der Überschneidung lassen sich auf diese Weise nicht erkennen.

Einige Autoren übertrugen die Kernspinbilder auf Millimeterpapier und errechneten so die Ausdehnung. Genauso verfahren sie auch mit den histologischen Schnitten (95). Erschwerend kam hierbei meist hinzu, daß die histologische Aufarbeitung der Prostata nicht auf Großflächenträgern erfolgte, sondern auf den üblichen Präparatträgern, so daß die Prostata zusätzlich sagittal zerschnitten werden musste, was die Orientierung bezüglich der Organgrenzen sowie der Lokalisation des Tumors innerhalb der Drüse zusätzlich erschwerte.

Auf diese Weise kann zudem nur eine Aussage über die erkannte Ausdehnung des Tumors auf den Kernspinbildern und den histologischen Schnitten gegeben werden, allerdings kaum etwas darüber, inwieweit sich diese Areale decken; um alle oben genannten Übertragungs- und Zuordnungsfehler zu minimieren und die Korrelation der MRT- und der histologischen Bilder zu optimieren, wurde in vorliegender Studie nach folgendem Standard vorgegangen:

1. die Schichtdicke der Kernspin- und der histologischen Schnitte wurde gleich gewählt,
2. die Größe der endorektalen Bilder wurde maßstabsgetreu (1:1) gewählt,
3. die histologischen Schnitte wurden auf Großflächenobjektträger fixiert,
4. die kernspintomographisch vermuteten Tumorareale wurden farbig markiert, ebenso die histologisch gesicherten Tumorareale.
5. Die Bilder wurden durch feste Orientierungspunkte (Apex, Colliculus etc.) genau zugeordnet,

6. durch das Übereinanderprojizieren der einander entsprechenden Bilder nun die gesamte auf den MRT- und Histologieschnitten markierte Tumorfäche mittels eines planimetrischem Verfahren exakt vermessen, ebenso wie
7. das Ausmaß der Überlappung zwischen endorektal vermutetem und histologisch gesichertem Tumorareal.

Daraus ergeben sich folgende Vorteile:

Erstmals konnte das Tumolvolumen unabhängig von der Form des Tumors und ohne Übertragungsfehler gemessen werden.

Da die MRT- und die Histologiebilder mit den markierten Tumorfächen übereinander projiziert wurden, kann nun das Ausmaß der Überlappung ausgemessen werden, unabhängig von der Form der zu messenden Flächen; das Ausmaß der Überlappung wurde in 100 %, 75 %, 50 %, 25 % und kleiner als 25 % angegeben.

Wenn weniger als 25 % der Tumorfäche erkannt wurden, wurde dies als " nicht erkannt " gewertet.

Nun konnte nachgewiesen werden, wie genau die einzelnen Tumore abhängig von ihrer Größe in der Prostata durch das endorektale MRT lokalisiert werden können, und zwar sowohl für die gesamte Drüse, als auch nur für die periphere Zone.

In vorliegender Studie konnte von einem erfahrenen Auswerter ab einem Tumolvolumen von 9 mm² mehr als die Hälfte der Tumoren richtig in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert werden, ab einer Größe von 30 mm² mehr als 80 %.

Tumore kleiner als 4 mm² werden nur in 30 % der Fälle korrekt lokalisiert.

Dies steht im Gegensatz zu einer früheren Studie von Quint et al., die in nur zwei von 20 Fällen den Tumor innerhalb von 10 % des tatsächlichen Tumolvolumens richtig abschätzen konnte (77).

10.1.3.) Korrekte Zuordnung des T- Stadiums

Um einen wahrscheinlichen Kapseldurchbruch anzunehmen, standen früher neben der DRU auch der PSA- Wert, die DRU und der Gleasonscore (durch Biopsie gewonnen) zu Verfügung.

War bei der DRU die richtige Diagnose einer Kapselpenetration weitgehend von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, sind die anderen Parameter mit größeren Unsicherheiten behaftet. Bei Patienten mit einem PSA- Wert zwischen 10 und 20 ng / ml und einem Gleason- Score zwischen 5 und 7 ist die Wahrscheinlichkeit laut einer Studie von Partin et al. (1993) für eine Kapselpenetration unter Berücksichtigung der DRU zwischen 13 % bis 58 %, daher sind weitere Untersuchungsmöglichkeiten wie der TRUS und vor allem das endorektale Kernspin zur weiteren Entscheidungshilfe von großer Bedeutung.

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungsmethoden zeigte sich in letzter Vergangenheit das MRT gegenüber dem TRUS und dem CT überlegen. Während in den Anfängen der MRT- Untersuchungen mit der Körperspule die Ergebnisse mit 60 % Genauigkeit hinsichtlich der Erkennung von Prostatakarzinomen auf dem Niveau des TRUS und des Becken- CT lagen, ist mit der Einführung der Endorektalspule eine erhebliche Verbesserung eingetreten (81).

Vorteile sind der gute Weichteilkontrast und damit die gute intraprostatiche Beurteilbarkeit, zweitens die gute Darstellung der Lymphknoten im kleinen Becken und die Möglichkeit der multiplanaren Schnittführung (5).

So können nun essentielle Fragen wie nach der Kapselüberschreitung und der Infiltration der neurovaskulären Bündel exakter beantwortet werden.

Das endorektale Kernspin scheint momentan die genaueste Art der T- Stage Bestimmung (105) und hat sich im Gegensatz zum PSA- Wert, klinischem Staging und Biopsie auch als aussagekräftiger bezüglich des postoperativen Stagings, des Kapselbefalls und des postoperativen PSA- Fehlers erwiesen (24).

Wir konnten in vorliegender Studie das T- Stadium in 68,5 % der Fälle richtig zuordnen, in 16,7 % der Fälle kam es zu einem Over- und in 14,8 % der Fälle zu einem Understaging, damit war das Ergebnis geringfügig schlechter als in einer Studie von Jaeger et al. (74 %).

Vor allem, wenn es um die Frage der Kapselüberschreitung geht, ist ein genaues Verfahren von größter Wichtigkeit. Laut einer Studie von Ackerman et al., die 1993 veröffentlicht wurde, haben 40 % aller Patienten, die klinisch ein organbegrenzttes Prostatakarzinom haben, histologisch schon das Stadium T3/ T4 und sind somit für eine Operation nur noch bedingt geeignet; die häufigsten Kapseldurchbrüche und somit auch die positiven Schnittländer sind posterolateral und apikal zu finden. In vorliegender Studie wurde eine Sensitivität von 62,5 % und eine Spezifität von 97,8 % erreicht.

Leider wird das Stadium T3 nicht genauer unterteilt, denn für den Operateur ist allerdings auch von Bedeutung, ob es sich bei der Kapselpenetration um einen massiven Kapseldurchbruch oder nur um eine mikrofokale Kapselpenetration handelt, denn bei letzterer kann durchaus das curative Ziel der Prostatovesikulektomie ohne positiven Absetzungsrand und damit ohne adjuvante Therapie erreicht werden.

10.1.4.) Samenblaseninfiltration

Der Begriff Samenblaseninfiltration ist leider etwas ungenau definiert, denn es muß zwischen der periseminalen und der seminalen Invasion unterschieden werden, von welcher letztere eine schlechtere Prognose hat.

In unserer Studie erreichten wir nur eine Sensitivität von 12,5 %, eine Spezifität von 84,8 % und eine Treffsicherheit von 74,1 %.

Damit bestätigten wir die vorherrschenden Literaturdaten hinsichtlich der Treffsicherheit und der Spezifität, in Bezug auf die Sensitivität erreichten wir nur einen deutlich geringeren Wert; einen ähnlich niedrigen Prozentsatz erreichte in einer größeren Studie von 1996 nur Tempany et al. mit 29 %, während hingegen Jaeger 36 % und Hricak 50 % erreichte.

Ursächlich ist unserer Ansicht nach die geringe Zahl der Patienten mit einem Samenblasenbefall in der Studie, bedingt durch die gute Vorselektion der Patienten durch die behandelnden Kliniken und die einweisenden Urologen. Die nochmalige retrospektive Auswertung in Kenntnis des histologischen Befunds zeigt in einem Fall in einem coronalem Schnitt einen nachvollziehbaren Befund, in den anderen Fällen handelte es sich um einen mikroinvasiven Samenblasenbefall, der kernspintomographisch nicht zu erkennen war; wie schon unter 10.1.2 erwähnt, ist die Operationsindikation retrospektiv in Kenntnis des histologischen Befunds nicht unbedingt in Frage zu stellen, da in diesem Fall der Patient durchaus von der Operation profitieren kann, vorausgesetzt, es kommt zu keinem positiven Absetzungsrand; wenn kernspintomographisch ein

massiver Samenblasenbefall zu erkennen ist, muß der curative Ansatz der Operation in Frage gestellt werden und wird zur Zeit anderen Therapieansätzen wie einer Bestrahlung hintenangestellt.

Im Vergleich zwischen den einzelnen bildgebenden Verfahren schnitt das endorektale Kernspin in der Mehrzahl aller Studien am besten ab, im Vergleich mit dem TRUS hat das eMRT bezüglich der Kapselpenetration und des Samenbefalls eine höhere Sensitivität, allerdings scheint das TRUS in einigen Studien bei der Spezifität Vorteile zu haben (58).

In einem Vergleich zwischen TRUS, MRT und der Duplexsonographie hatte letztere zwar eine höhere Spezifität, allerdings lag die Sensitivität unter der der anderen beiden Untersuchungstechniken. In Kombination mit TRUS oder MRT erhöhte sich die Sensitivität und der negative Vorhersagewert gegenüber dem TRUS (58), allerdings ist diese Untersuchungsform wie alle dynamischen Untersuchungen sehr untersucherabhängig und bedarf sicher noch weiterer Bestätigung.

10.2.) Variabilität zwischen einzelnen Auswertern

Da das Karzinom hauptsächlich in der peripheren Zone entsteht und hier aufgrund seiner Lokalisation am ehesten klinische Relevanz erlangt, ist in dieser Studie nicht nur die Wertigkeit des eMRT bezüglich der gesamten Drüse untersucht worden, sondern auch separat für die periphere Zone, der hier die meiste Bedeutung beigemessen wird.

Vergleich der Auswerter bei der Beurteilung der peripheren Zone

Die Variabilität zwischen den einzelnen Auswertern ist erfahrungsgemäß hoch (86). Selbst bei Radiologen mit viel Erfahrung auf diesem Gebiet kommt es bei Bewertung der gleichen Bilder zu großen Diskrepanzen; bei der Fragestellung des Tumorstadiums lag die Genauigkeit zwischen 93 % und 56 % (58).

In vorliegender Studie wurde nun erstmals ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Auswertern bezüglich der *Tumorlokalisierung* und der *Tumorgröße* angestellt:

hinsichtlich der Tumorlokalisierung und der Tumorgröße innerhalb der peripheren Zone in Bezug auf die Histologie lag sowohl bei dem erfahrenen wie auch bei dem unerfahrenen Auswerter die Grenze bei einer Tumorgröße von 9 mm², ab welcher er mit über 50 % iger Sicherheit lokalisiert werden konnte, ab einer Größe von 15 mm² konnte der Tumor bei beiden mit etwa 80 % iger Sicherheit lokalisiert werden.

Vergleich der Auswerter bei der Beurteilung des Overstagings der peripheren Zone

Allerdings gab es deutliche Unterschiede bei der Problematik des Overstaging (falsch positiver Befund im MRT).

Der unerfahrene Untersucher hatte im Schnitt fast 20 % mehr falsch positive Befunde, beziehungsweise deckten sich seine markierten Tumorareale um 20 % weniger mit dem tatsächlich histologisch nachgewiesenen Tumorareal als bei dem erfahrenen Auswerter. Unserer Ansicht nach lässt sich der unerfahrene Befunder eher von unspezifischen hypointensen Arealen wie postbiptischen Veränderungen und / oder Entzündungen zu Fehlbefunden verleiten, die der erfahrene auch durch die bessere Beurteilung

der T1- Sequenzen vermeidet.

10.3.) Probleme des MRT

In vorliegender Studie konnten wir die Probleme der anderen Studien nachvollziehen. Erst ab einer gewissen Mindestgröße des Tumors kann er erkannt und lokalisiert werden. Bei einer Tumorgöße von 2-4 mm² liegt die Erkennungswahrscheinlichkeit zwischen 20 % und 30 %, deshalb sollte erst versucht werden, ab einer Größe von mindestens 8-10 mm² eine Aussage zu treffen. Das Overstaging (also die falsch positiven Befunde) liegen bei fast allen Tumorgößen zwischen 40 % - 55 %.

Folgende Erklärungen kommen hierfür in Betracht:

Unterscheidung des Karzinoms von anderen Läsionen

In vielen Studien kann das Karzinom nicht von anderen Läsionen unterschieden werden, denn normalerweise erscheint das Karzinom als typischerweise hypointenses Areal, was allerdings kein spezifisches Kriterium darstellt (70).

In dieser Studie wurde die gesamte Drüse und nochmals gesondert die periphere Zone ausgewertet:

bei Bewertung der gesamten Drüse wurden Tumore mit einer Größe von 9 mm² mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp unter 40 % erkannt, ab einer Größe von 12 mm² bis zu 30 mm² und größer mit einer Wahrscheinlichkeit von 60 %.

Bei gesonderter Betrachtung der peripheren Zone wurden Tumore mit einer Größe von 9 mm² mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 57 % erkannt, ab einer Größe von 12 mm² zu 60 %, ab einer Größe von 15 mm² zu 80 %.

Auch beim Overstaging (den kernspintomographisch falsch positiven Befunden) zeichnet sich ein deutlicher Unterschied ab:

Bei einer Größe zwischen 2 mm² bis 5 mm² liegt die Fehlerquote bei gemittelten 80 %, ab 6 –8 mm² bei ca. 50 %.

Bei gesonderter Bewertung der peripheren Zone liegt das Overstaging bei allen Tumorgößen im Schnitt ca. 10 % geringer.

Das hat verschiedene Gründe:

die Verschiedenartigkeit (das Cystadenom, das Fibrom , das Leiomyom und das Fibroadenom) und Größe der einzelnen BPH- Formen, die vor allem in der zentralen Drüse auftreten und durch ihre Verdrängung die Beurteilbarkeit anderer Gewebe erschweren; des weiteren entzündliche Prozesse, unterschiedlicher Differenzierungsgrad der Karzinome und PIN-Läsionen. Auch bei Haemorrhagien, vorausgegangener Bestrahlung und Androgentherapie ist die Aussagekraft des endorektalen MRT limitiert, da sie eine Verminderung des flüssigkeitsgefüllten Gewebes bedingen.

Die stromatöse BPH kann sich im MRT in der T2- Gewichtung als hypointensiv, die glanduläre BPH dagegen als hyperintensiv darstellen. Je älter der Patient ist, desto heterogener wird die transitionale und die zentrale Drüse, auch macht eine begleitende große zentrale Drüse aufgrund der Verdrängungsprozesse die Interpretation schwieriger (66, 38, 103).

Auch die Prostatitis kann nicht sicher von einem Karzinom unterschieden werden; sie kann in 3 Formen auftreten, in der akuten, der chronischen und der chronisch abakteriellen Form;

zumeist stellt sie sich als hypointensiv dar und kann somit leicht mit einem Karzinom verwechselt werden (50). In vorliegender Studie wurden diese Areale vom Pathologen nicht gesondert markiert, so daß hier auf eine Stellungnahme verzichtet wird.

In einer Studie von Ikonen et al. 2000 konnte nachgewiesen werden, daß schlecht differenzierte Karzinome deutlich besser nachgewiesen werden konnten als gering entdifferenzierte; Karzinome mit einem hohem PSA- Wert unterschieden sich dagegen nicht signifikant von solchen mit niedrigem PSA- Wert (50).

10.4.) Verlaufskontrolle durch das MRT

Die postoperative Verlaufskontrolle wird bei PSA- produzierenden Tumoren durch den PSA- Verlauf und durch den Tastbefund erhoben; die Rezidive entstehen zumeist am Apex oder an der vesikourethralen Anastomose; für die Verlaufskontrolle empfehlen manche Autoren einen TRUS oder MRT; diese Auffassung teilen nicht alle Autoren, da der Tumorprogress, wenn überhaupt, erst in einem sehr späten Stadium erkannt werden kann, ab welchem dann meistens schon Lymphknotenmetastasen oder eine Skelettmetastasierung vorherrscht.

Noch schwieriger wird es unserer Auffassung nach bei der Beurteilung, wenn eine Bestrahlung/ Hormontherapie vorausgegangen ist.

10.5.) Wann ist eine Operation sinnvoll ?

Zum jetzigen Zeitpunkt erscheint die radikale Prostatovesikulektomie unter kurativen Gesichtspunkten nur im Stadium T1 und T2 sinnvoll, aber auch nur dann, wenn eine Mindestlebenserwartung von 10 Jahren besteht. Zu berücksichtigen sind noch die Komorbidität und die Aggressivität des Tumors (87). Bei einer Operation im Stadium T1b liegt die 20-jahresüberlebenszeit bei 73 %, im Stadium T2 bei 50-60 %. Die Mortalität des Eingriffs liegt zur Zeit bei kleiner 1 %, die Inkontinenzrate bei kleiner 2 % (98).

Neben der DRU ist das eMRT die wichtigste Entscheidungshilfe bei der Planung der Operationsstrategie, vor allem bei der Frage, ob die Erektionsbahnen bei vertretbarem Risiko zu erhalten sind. (Persönliche Mitteilung Dr. med. G.M. Praetorius).

Mittlerweile wird auch das Stadium T3 operativ angegangen, um lokalen Problemen wie Blasen- und Rektuminfiltration vorzubeugen und somit eine bessere Lebensqualität zu gewährleisten, wobei leider nicht zwischen den verschiedenen Stadien T3 differenziert wird; so kann damit sowohl eine fokale sowie eine massive Kapselinfiltration beschrieben sein. Auch kann im Stadium T3 eine Operation einen kurativen Ansatz haben, wenn es sich dabei um einen eher diskreten Kapseldurchbruch handelt und die Chance besteht, keinen positiven Absetzungsrand zu verursachen (99); allerdings ist dabei ein PSA Wert von kleiner 20 ng / ml , kein Befall der Lymphknoten und eine gute Differenzierung des Tumors Voraussetzung (99).

11.) Zusammenfassung

Hauptziel dieser Studie war, die Wertigkeit der endorektalen Kernspintomographie unter optimalen Voraussetzungen, d.h. möglichst unter Vermeidung aller bekannten Übertragungs- und Zuordnungsfehler aufzuzeigen. Als Goldstandard diente dazu der histologische Großflächenschnitt.

Die korrekte Stadieneinteilung gemäß dem TNM- System gelang in 68,5 % aller Fälle, das Overstaging lag bei 16,7 %, das Understaging 14,8 %. Bei der Samenblaseninfiltration lag die Sensitivität bei 16,7 %, die Spezifität bei 92 %, die Treffsicherheit bei 87 %.

Die mittlere Größe aller pathologisch nachgewiesenen Tumore betrug 15,5 mm². Die geringe Sensitivität lässt sich durch die starke Vorselektion der Patienten durch die erfahrenen Operateure und die einweisenden Urologen gut erklären, die übrigen Fälle der nicht erkannten Samenblaseninvasion gehen bis auf einen Patienten auf die nur mikrofokalen Herde zurück.

Ab einer Tumorgöße von 9 mm² konnten diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % erkannt werden, ab einer Tumorgöße von 15 mm² sogar von knapp 80 %. Fehlerquellen entstanden durch BPH, Fibrose, Hämorrhagie, PIN- 3 Herde, Atrophie und Bewegungsartefakte.

Welche Bedeutung hat das eMRT für Patienten mit einem Prostatakarzinom ?

Prognostische Faktoren wie das Stage, Grading und die Kapselüberschreitung zeigen zwar die beiden Enden des Spektrums, aber die meisten Karzinome befinden sich dazwischen; so ist ein gutes Staging von großer Wichtigkeit, um zu entscheiden, welche wie behandelt und welche beobachtet werden müssen.

Bei klinisch und / oder laborchemisch vermutetem Prostatakarzinom hilft das eMRT bei der Lokalisation zumindest der suspekten Areale, welche gezielt biopsiert werden können; bei stanzbiologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom hilft das eMRT bei der Erkennung des Ausmaßes des Befalls.

Die Erkennung von Tumorgöße, Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration, Infiltration der neurovaskulären Bündel oder angrenzender Strukturen wie Blase oder Rektum sind für die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen nötig. Auch bei der Frage nach einer erektionsprotektiven Operationstechnik ist das endorektale Kernspin ein wichtiges Kriterium.

Die Wertigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren wurde in verschiedenen Studien ausführlich verglichen, und zusammenfassend und nach Durchsicht der vorhandenen Literatur scheint das endorektale Kernspin vor allem bei Männern mit mäßiger oder hoher Wahrscheinlichkeit eines Kapseldurchbruchs eine kostensparende und sinnvolle präoperative Untersuchung zu sein.

Für ein Screening ist das eMRT unserer Ansicht nach nicht geeignet; zwar werden klinisch relevante und damit therapiebedürftige Prostatakarzinome eher erkannt als irrelevante, jedoch ist es für einen jeden einzelnen fragwürdig und zu kostspielig (40, 54, 77, 85).

Das endorektale Kernspin ist nach unseren Erfahrungen ein genaues Verfahren hinsichtlich der Bestimmung der Tumorkalisation innerhalb der Drüse, des Stagings und der Erfassung

der Tumorgroße.

Ausblick

Ein weiteres Feld für das eMRI kann das Vermeiden von unnötigen Nadelbiopsien sein, bei einem suspekten Tastbefund und mindestens einmaliger Nadelbiopsie ohne Karzinomnachweis kann das Kernspin eventuell in der Zukunft die Rebiopsien ersetzen. In einigen Studien wird mittlerweile die Ansicht vertreten, die DRU und den PSA- Wert kombiniert mit TRUS und MRI könne unnötige Nadelbiopsien ersetzen (105). Diese Ansicht teilen auch wir.

Es gibt viele Ansätze wie die Duplexsonographie, MR- Kontrastmittel. MR- Spectroskopie, die Elastographie und die Radioimmunoszintigraphie, aber sie sind nicht überall verfügbar und bedürfen zum Teil noch weiterer Validisierung.

12.) Literaturverzeichnis

1

Allhoff EP, Proppe KH, Chapman CM, Lin CW, Prout GR, (1983): Evaluation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in identification of prostatic cancer. J Urol 29;315-318

2

American Urological Association (AUA): Prostate- specific antigen (PSA) best practice Policy.Oncology (Huntingt)2000 Feb;14(2):267-72,277-8

3

Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practice. Int J Cancer 1975;15:617

4

Banson ML: Normal MR anatomy and technics for imaging of the male pelvis, The male pelvis S481 ff, MRI Clinics of North America Vol 4, Nr.3

5

Beer M, Schmidt H, Wiesel M: Das Staging von Prostatakarzinomen mit NMR und CT, in: Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie, Berlin 1990, Springer- Verlag

6

Bennighoff: Anatomie, 15. Auflage 1994, Urban und Schwarzenberg

7

Bernstein L, Lobo RA : 5-alpha reductase activity Lancet 1992; 339:887

8

Bernstein L, Judd H, Ross R, Hanisch R, Pike M, Henderson B: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst. 1986 Jan;76(1):45-8

9

Biondetti PR, Lee JKT, Ling D, Catalona WJ: Clinical stage B prostate carcinoma staging with MR imaging. Radiology 1987 ; 162: 235-239

10

Bombardieri E, Seregni E: Zirkulierende Tumormarker beim Prostatakarzinom, in: Staehler G, Fabricius PG: Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie, Berlin 1990 Springer- Verlag

11

Borland RN, Walsh PC: The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy.J Urol 147(3Pt2):05, 1992

- 12
Boyle P: Epidemiologie des Prostatakarzinoms, in: Faul, P, Altwein JE:
Screening des Prostatakarzinoms, Berlin 1995, Springer- Verlag
- 13
Brenner H: Long- term survival rates of cancer patients achieved by the end of the
20th century:A period analysis. Lancet 2002 Oct 12;360(9340):1131
- 14
Cadotte M, Ghadirian P, Lacroix A, Perret C: Family aggregation of cancer of the
prostate in Quebec: the tip of the iceberg. Prostate 1991;19(1):43-52
- 15
Catalona WJ, Smith DF, Ratcliff TL et al.: Measurement of prostate- specific antigen
in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 324: 1156 (1991)
- 16
Carter HB, Isaacs JT: Das Prostatakarzinom: Vergangenheit, Gegenwart, Zukunft, in:
Staehler G, Fabricius PG: Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie,
Berlin 1990 Springer- Verlag
- 17
Carter HB, Coffey D: Prostate cancer: the magnitude of the problem in the United
States, In: Coffey et al.: A multidisciplinary analysis of controversies in the management
of prostate cancer. Plenum Press, New York, 188, 1-7
- 18
Chelsky MJ, Schnall MD, Seidimon JE et al.: Use of the endorectal surface coil magnetic
resonance imaging for local staging of prostate cancer. J Urol 150: 391, 1993
- 19
Cheng WS, FrydenbergM, Bergstrahl EJ, Larson- Keller JJ, Zincke H (1993):
Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic
variables and adjuvant treatment on disease outcome. Urology 42;282-295
- 20
Chodak G: Prostate cancer: to screen or not to screen,
1991 Acta Ocol 30;285- 287
- 21
Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Larson- Keller JJ, Zincke H H (1993)
Predicting radionuclide bonescan findings in patients with newly diagnosed, untreated
Prostate cancer. J Urol 145: 213-218
- 22
Collier D St J, Pain JA (1986): Acute and chronic retention of urine: relevance of
raised serum prostatic acid phosphatase levels: a prospective study.
Urology Jan;27(1):34-7

- 23
Dalkin BL, Ahmann F, Southwick P, Botaccini MR: Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level by age. J Urol. 149: 413A abstract 803, 1993
- 24
D`Amico AV: The role of MR imaging in the selection of therapy for prostate cancer. Magnetic resonance imaging, Clinics of North America. The male pelvis, Vol.4, Nr.3;471-479, August 1996
- 25
D`Amico AV: The role of the prostate and the seminal vesicles. The male pelvis, MRI Clinics of North America Volume 4, Nr. 3, August 1996, 497-518
- 26
David V: MR Imaging of the prostate and the seminal vesicles. The male pelvis, MRI Clinics of North America, Volume 4, No.3, Aug 1996, 497-518
- 27
Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 34- 35, 25. August 1997 (15), C- 1639
- 28
Drago JR, Mostofi FK, Lee F: Introductory remarks and workshop summary. Urology 1989;34 (Suppl):2
- 29
Epstein JE: Differential diagnoses in pathology: urologic disorders. New York, Igaku- Shoin, 1992
- 30
Epstein JE: Principles and Practice of Genitourinary Oncology, Chapter 37, Lippincott- Raven Publishers 1997
- 31
Epstein JE, Cho KR, Quinn BD: Relationship of severe dysplasia to stage A (incidental) adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990;65:2321
- 32
Epstein JE, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 71;3582-3593, 1993
- 33
Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Withmore WF (1993): The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localised prostatic cancer. Cancer 71 (Suppl):1031-1038
- 34
Fair WR, Israeli RS, Wang Y,, Nawabi MD, Edwards T, Heston WDW (1995):

Neoadjuvant androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy results in a significantly decreased incidence of residual micrometastatic disease as detected by nested RT-PCR with PSM primers. J Urol 153 (Suppl) : 391 A

35

Faul, P, Altwein JE: Screening des Prostatakarzinoms, Berlin 1995, Springer- Verlag

36

Fernando J, Bianco JR, David P, Wood JR, David J Grignon, Wael A, Sakr J, Edson Pontes, Isaac J. Powell: Prostate Cancer Stage Shift has eliminated the gap in disease-free survival in black and white American men after radical prostatectomy. Jour Urol 2002;168:479-482

37

Frentzel- Beyme et al.: Das Bild des Prostataadenoms und - karzinoms bei der transrektalen Sonographie RÖFÖ, 137:261 (1982)

38

Frommhold W, Gerhardt P: Erkrankungen der Prostata, klinisches - radiologisches Seminar, Stuttgart 1983 Thieme- Verlag

39

GarrawayM: Epidemiology of prostate disease, Berlin 1995. Springer- Verlag

40

Geneser F: Histologie, Köln 1990, Deutscher Ärzteverlag

41

Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C : Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. Prostate 1991;19(1):43-52

42

Gibbons RP (1998): Total prostatectomy for clinically localised prostate cancer: longterm surgical results and current morbidity. NCI Monogr 7: 123- 126

43

Gilbertsen VA: Cancer of the prostate gland: results of early diagnosis and therapy undertaken for cure of disease. JAMA 215: 81-84 (1971)

44

Greene FR, Thompson IM (1974): The effects of various manipulations on serum phosphatase levels in benign disease. J Urol 112 : 232

45

Hedrick L, Epstein JI: Use of eratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. Am J Surg Pathol 1989;13:389

- 46
Hodapp N; Hinkelbein W, Slanina J; Wannemacher M. Alternative use of the simulator method and CT in planning radiotherapy for nonmetastasising prostatic cancer. Radiologe 24:19, 1984
- 47
Huch Böni RA, Hutter BE, Trinkler F et al: Präoperatives T- Staging des Prostatakarzinoms: Endorektale Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden und Klinischen Methoden. Fortschr. Röntgenstr. 165,2 (1996);152-158
- 48
Hujanen FS, Terranova Vp. Migration of tumorcells to the organderived chemoattractans. Cancer Res 1985;45:3517
- 49
Hulzen PJ, Saasivan R,Garcia F, Austenfeld MF : P- 53 expression in prostate cancer. Prostate 1993;22:23
- 50
Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, Tervafartiala P, Rannikko S.: Magnetic resonance imaging of prostatic cancer: does detection vary between high and low gleason score tumors ? Prostate 2000 Apr 1;43(1):43-8
- 51
Javadpour N: Screening des Prostatakarzinoms. In: Faul, P, Altwein JE: Screening des Prostatakarzinoms, Berlin 1995, Springer- Verlag
- 52
Johansson JE, Andersson SO (1991): Defferes treatment in localized prostatic cancer Acta Oncol 30: 221-223
- 53
Kilian CS, Emrich LJ, Vargas FP et al (1986): Relative reliability of five serially measured markers for prognosis of progression in prostate cancer. J Natl Cancer Inst 76: 179
- 54
Klosterhalfen H, Altenähr E, Franke H: Das Prostatakarzinom, Stuttgart 1982 Thieme- Verlag
- 55
Louglin KR: Surgical perspective on prostate cancer: detection, staging and treatment Magnetic resonance imaging, Clinics of North America. The male pelvis, Vol.4 Nr.3 449-46, August 1996
- 56
Lee F et al.: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. Radiology 168: 389-394 (1988)

- 57
Markham CW. Prostatic intraepithelial neoplasia: detection and correlation with invasive Cancer and fine needle biopsy. *Urology* 1989;34 (Suppl):57
- 58
May F, Treutmann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J.
Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer.
BJU Int 2001 Jan;87(1):66-9
- 59
Mc Neal JE: Morphogenesis of prostatic carcinoma. *Cancer* 1965;18:1659
- 60
Mc Neal, JE: Histology of the prostate . *Am. J surg.path.*1988,12:619
- 61
Mc Neal, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Capsular penetration in Prostate cancer: significance for natural history and treatment.
Am J Surg Pathol 1990;14:240
- 62
Mc Neal, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Micocarcinoma in the prostate: its association with duct- acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:644
- 63
Mc Neal, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma with histologic pattern and direction of spread.
Am J Surg Pathol 1988;12:897
- 64
Michigan S, Catalona WJ: Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977;118:733
- 65
Miller GJ, Cygan JM: Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on Histological Grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 152:1709, 1994
- 66
Mirovic SA: Seminal vesicles: biopsy- related hemorrhage simulating tumor invasion at endorectal MR imaging. *Radiology* 185:373,1992
- 67
Mirowitz SA, Brown JJ, Heiken JP: Evaluation of the prostate and prostatic Carcinoma with gadolinium- enhanced endorectal coil imaging. *Radiology* 186:153, 1993
- 68
Münchener Ärztliche Anzeigen, Nr 43, 25. Oktober 1997 S. 12-13

69

Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP (1993):
Preoperative androgen Deprivation therapy: artificial lowering of serum PSA
without downstaging the tumor. J Urol 149:779-782

70

Outwater EK, Petersen RO, Siegelman RS, et al.: Prostate carcinoma:
assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil
MR images. Radiology 193:333, 1994

71

Petrovic Z, Baert L, Brady LW: Carcinoma of the prostate, Innovations in
Management, Berlin 1996 ,Springer- Verlag

72

Pienta KJ. Epidemiology and Etiology of prostate cancer.
Principles and Practice of Genitourinary Oncology, Lippincott-Raven Publishers
Philadelphia 1997

73

Platt JF, Bree RL, Schwab RE.: The accuracy of CT in staging of prostatic carcinoma.
Am J Radiology 149:315, 1987

74

Ponchietti R, Di Loro F, Fanfani A, Amorosi A.
Estimation of prostate cancer volume by endorectal coil magnetic resonance imaging
vs. pathologic volume. Eur Urol. 1999 Jan ;35(1) :32-5

75

Quinlan DM, Partin AW, Walsh PC; Can aggressive prostatic carcinomas be
identified and can their natural history be altered by treatment ?
Urology 46(3 Suppl A) :77,1995

76

Quinn BD, Cho KR, Epstein JI. Relationship of severe dysplasia to stage B
adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990;65:2328

77

Quint LE, Van Erp JS, Bland PH, Mandell SH, Del Buono EA, Grossman HB,
Glazer GM, Gikas PW: Carcinoma of the prostate: MR images obtained with body
coils do not accurately reflect tumor volume.
AJR Am J Roentgenol. 1991 Mar,156(3);511-6

78

Quint LE, van Erp JS, Bland PH, del Buono EA, Grossman HB, Glazer GM, Gikas PW:
carcinoma of the prostate: MR images obtained with body coils do not accurately
reflect tumor volume. AJR Am J Roentgenol 1991 Mar;156(3):511-6

79

Ramchandani P, Schnall MD, Li Volsi VA et al.: Senile amyloidosis of the seminal vesicles mimicking metastatic spread of prostatic carcinoma on MR images. Am J of Roentgenology 161:9, 1993

80

Ramon J, Leandro P, Rossignol G et al.: Urinary incontinence following radical retropubic prostatectomy Br J Urol 71:47, 1993

81

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al. : Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multiinstitutional cooperative trial. N Engl J Med 323:621, 1990

82

Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst 1986 Jan;76(1):45-8

83

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Crissman J, Pontes JE. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993 Aug;150:379-85

84

Schiebler ML, Schnall MD, Outwater E: MR imaging of mucinous adenocarcinoma of the prostate. J Comput Assist Tomogr 16:493, 1992

85

Schiebler ML, Schnall MD, Pollak'ck HM, et al.: Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. Radiology 189:339, 1993

86

Schiebler ML, Yakansas BC, Tempany C, et al.: MR imaging in adenocarcinoma of the Prostate: Interobserver variation and efficacy for determining stage C disease. Am J of Roentgenology 158:559, 1991

87

Schmeller N, Busch M, Weiss M, Gerl A, Schalhorn A: Prostatakarzinom. Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Urogenitale Tumoren, 2. Auflage, 1997

88

Schmidt S, Franke M, Lehmann J, Loch T, Stockle M, Weichert- Jacobsen K. Prostate specific antigen in female urine: a prospective study involving 217 women. Urology 2001 Apr;57(4):717-20

89

Sershon PD, Barry MF, Oesterling JE: Serum prostate specific antigen discriminates weekly between men with BPH and patients with organ confined prostate cancer. Eur Urol 25:281-287, 1994

90

Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 1991 Jun; 63(6): 963-6

91

Siddal JK, Shetty SD, Cooper EH (1986): Measurements of gamma-seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring of the prostate. Clin Chem 31: 2040

92

Soloway MS, Hackiya T, Civantos F, Murphy WM, Gomez CC, Rius HE (1994): Androgen deprivation prior to radical prostatectomy for T2b and T3 prostatic cancer. Urology 43 (Suppl): 52-56

93

Staeher G, Fabricius PG: Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie, Berlin 1990 Springer- Verlag

94

Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate specific antigen a a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 317: 909 (1987)

95

Tollon C, Soulie M, Aziza R, Escourrou G, Pontonnier F, Plante P. The use of MRI with a pelvic phased array antenna in the evaluation of the gland and tumor volume of clinically localized prostatic adenocarcinoma. Prog Urol 1998 Apr;8(2):223-31

96

Tsuda K, Yu KK, Coakley FV, Srivastav SK, Scheidler JE, Hricak H: Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI. J Comput Assist Tomogr 1999 Jan- Feb;23(1): 74-8

97

Turner Warwick: The spincter mechanisms of the male and the prevention of postprostatektomie incontinence Vol 6 dordrecht:nijhoff 1986:230)

98

Van Poppel H, de Ridder D, Goethuys H, Elgamal AA, Baert L: Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In carcinoma of the prostate, Innovations in Management, Z. Petrovich, L. Baert, L.W. Brady, Springer 1996

99

Van den Ouden D, Davidson PJT, Hoop W, Schröder FH (1994): Radical Prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. J Urol 151:646-651

100

Voogt HJ, Soloway MS, Altwein JE: Prostatakarzinom, Aktuelle Therapiemodalitäten. 1989, Behringwerke

101

Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy. in: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED jr. Campbell`s Urology, ed. 6, Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp2865-2886

102

Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function:anatomical and pathological considerations. Prostate 4:473, 1983

103

White SW, Hricak H, Forstner R, et al.: Prostate cancer: Effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. Radiology 195:385, 1995

104

Woolf SH: Screening for prostate cancer with prostate specific antigen: An examination of an evidence. New Eng J Med 333:1401-1405, 1995

13.) Danksagung

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Mayr, danke ich sehr für die Überlassung des Themas. Trotz der langen Zeit war er für mich jederzeit ansprechbar und stand mir bei jeglichen Problemen stets mit Geduld und Rat zur Seite.

Der urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherigen Brüder unter Chefarzt Prof. Dr. med. Altwein und meinem Vater Dr. med. G.M. Praetorius in seiner Funktion als Chefarzt der Urologischen Klinik Planegg bei München sage ich größten Dank für die Bereitstellung der Prostata- Präparate, ebenso der Pathologischen Praxis unter PD. Dr. med. Maßmann und Dr. med. Funk für die hervorragende Aufarbeitung der Prostata als Großflächenschnitte und für die viele Zeit, mich in die planimetrische Auswertung mittels Computer einzuarbeiten.

14.) Lebenslauf

Name: Manuel Wolfgang Praetorius
Geburtstag: 28.12.1971 in 82166 Gräfelfing
Adresse: Apianstr.5, 80796 München
Eltern: Dr. Brigitte Praetorius- Höh, Anästhesistin, Paracelsus- Klink, München, Deutschland
Dr. Georg- Michael Praetorius, Urologe, Starnberg bei München, Deutschland

Ausbildung: 1978- 1982 Grundschule Gräfelfing bei München
1982- 1991 Gymnasium Kurt- Huber, Gräfelfing bei München
1991 Abitur
1991-1993 Zivildienst in der Urologischen Klinik Planegg bei München

Universität:1993- 2000 Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians- Universität, München, Deutschland
1995 Physikum
1996 Erstes Staatsexamen
1996 Beginn der Doktorarbeit, Thema: Prostatakarzinom und endorektales MRT
1999 Zweites Staatsexamen
16.05.2000 Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr: 26.04.1999 Orthopödie, Schulthess- Klinik, Zürich, Schweiz
16.08.1999 Praktisches Jahr, Chirurgie, Krankenhaus Dritter Orden, München, Deutschland
..... 06.12.1999 Praktisches Jahr, Innere Medizin, Krankenhaus München- Neuperlach, Deutschland

Arzt im Praktikum: 08.08.2000 Arzt im Praktikum an der Ludwig-Maximilians- Universität, Abteilung Gefäßchirurgie, Prof. B. Steckmeier
08.08.2001 Arzt im Praktikum an der Urologischen Klinik Planegg bei München unter Chefarzt G.M. Praetorius
08.02.2002 Assistenzarzt an der Urologischen Klinik Planegg bei München; Chefärzte: Prof. Dr. med. M. Kriegmair, Dr. med. R. Oberneder

15.) Abkürzungsverzeichnis:

BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DE	Ductus ejaculatorii
DRU	Digitale rektale Untersuchung
eMRT	endorektale Magnetresonanztomographie
NVB	Neurovaskuläre Bündel
PAP	Prostataspezifische Phosphatase
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata