

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians- Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Diagnostische Wertigkeit der Magnet-Resonanztomographie  
in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms im Vergleich zur  
konventionellen Diagnostik in der Versorgungsrealität

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

vorgelegt von

Annette Hartig

aus Münster

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Michael Seitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Anno Graser

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2014

Danksagung

meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Aufgabenstellung.....	1
1.1 Epidemiologie und Altersverteilung.....	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.3 Lokalisation.....	3
1.4 Einteilung und Graduierung.....	4
1.4.1 Stadieneinteilung nach dem TNM-System.....	4
1.4.2 Graduierung nach Gleason.....	5
1.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	6
1.5.1 Digital-rektale Untersuchung.....	6
1.5.2 Prostata-spezifisches Antigen .....	7
1.5.3 Transrektaler Ultraschall.....	9
1.5.4 Transrektale Prostatastanzbiopsie.....	11
1.5.5 Magnet-Resonanz Tomographie und MR-Spektroskopie.....	17
2 Patienten und Methoden.....	19
2.1 Patienten und Datenerfassung.....	19
2.2 Methoden.....	21
2.2.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU).....	21
2.2.2 PSA-Wert Bestimmung.....	21
2.2.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	21
2.2.4 Transrektale ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie.....	22
2.2.5 Magnet-Resonanz-Tomographie- und MR-Spektroskopie.....	23
2.3 Statistik.....	24
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Gesamtkollektiv.....	25
3.2 Kontrollgruppe (Patienten ohne MRT/MRS).....	27
3.3 Hauptgruppe (Patienten mit MRT/MRS).....	29
3.4 Tumorlokalisation.....	32
3.5 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und TNM-System.....	33
3.6 Vergleichende Ergebnisse Kontroll- und Hauptgruppe.....	35
3.7 Ergebnisse für die Trefferquote pro Patient (per patient basis).....	38
3.8 Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS zu TRUS- gesteuerter Biopsie.....	42
4 Diskussion.....	44
4.1 Gesamtkollektiv.....	45

4.2 Kontrollgruppe.....	46
4.3 Hauptgruppe.....	47
4.4 Tumorlokalisation.....	47
4.5 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und TNM-System.....	49
4.6 Vergleich der Patienten mit Erst- bzw. Rebiopsie in der Kontroll- und Hauptgruppe ..	50
4.7 Ergebnisse für die Trefferquote in der Prostatastanzbiopsie .....	51
4.8 Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS zu TRUS gesteuerter Biopsie.....	53
5 Zusammenfassung.....	54
6 Abkürzungsverzeichnis.....	55
7 Literaturverzeichnis.....	56
8 Eidesstattliche Versicherung.....	65

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema nach Hodge et al. (Quelle: Scattoni et al. 2002).....	12
Abbildung 2: Wiener Nomogramm nach Djavan et al. (Quelle: Palisaar et al. 2003).....	13
Abbildung 3: Schema nach Prsesti et al. (Quelle: Scattoni et al. 2002).....	15
Abbildung 4: Schema nach Eskew et al. (Quelle: Scattoni et al. 2002).....	15
Abbildung 5: Schema nach Babaian et al. (Quelle: Scattoni et al.. 2002).....	16
Abbildung 6: Schema nach Scattoni et al. (Quelle: Scattoni et al. 2009).....	16
Abbildung 7: Biopsieschema im Klinikum Großhadern (Quelle: Seitz et. al. 2007).....	23

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010.....	4
Tabelle 2: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 3: Prozentuale Karzinomhäufigkeit basal, zentral und apikal in Gesamtkollektiv, Haupt- und Kontrollgruppe.....	31
Tabelle 4: Zusammenhang der Tumorlokalisation in Haupt- und Kontrollgruppe und bei Patienten ohne und mit Vorbiopsie mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und des $\chi^2$ -Tests	33
Tabelle 5: Vergleich der Gleason-Scores mit der Einteilung nach dem TNM-System mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher.....	34
Tabelle 6: Vergleich der postoperativen Gleason-Scores mit der Einteilung nach dem TNM-System mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher.....	35
Tabelle 7: Vergleich verschiedener Parameter in Haupt- und Kontrollgruppe mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests.....	36
Tabelle 8: Zusammenhang der Variablen DRU, TRUS und Karzinombefund zu den verschiedenen Gruppen mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und des $\chi^2$ -Tests.....	38
Tabelle 9: Ergebnisse für die Trefferquote des Gesamtkollektivs im Vergleich zu verschiedenen Parametern mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests .....	39
Tabelle 10: Vergleich verschiedener Parameter mit der Trefferquote in der Gruppe der Patienten mit und ohne MRT mittels Mann-Whitney-U Test.....	40
Tabelle 11: Vergleich verschiedener Parameter mit der Trefferquote bei Patienten mit und ohne Vorbiopsie mittels Mann-Whitney-U Test.....	41
Tabelle 12: Vergleich der Trefferquote der Patienten mit MRT/MRS und Vorbiopsie mit den	

Patienten ohne MRT/MRS und ohne Vorbiopsie mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests.....	42
Tabelle 13: Übereinstimmung der Befunde MRT/MRS zu den Befunden der TRUS- gesteuerten Biopsie bezogen auf die einzelnen Sextanten.....	42
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Übereinstimmung der Tumordetektion von MRT/MRS und TRUS-gesteuerter Biopsie bei Patienten ohne und mit Vorbiopsie mittels $\chi^2$ -Test.....	43

# 1 Einleitung und Aufgabenstellung

Das Prostatakarzinom stellt medizinisch eines der Hauptprobleme für die männliche Bevölkerung dar. Die Größe des Anstiegs in der Inzidenz des Prostatakarzinoms findet sich bei keiner anderen Tumorerkrankung des Menschen [1]. In Europa werden jährlich 2,6 Millionen neuer Karzinome diagnostiziert. 11% aller Karzinome bei Männern sind Prostatakarzinome [2]. Hierbei liegt die Mortalität bei ca. 10% der Erkrankten [3]. Die Gründe für den signifikanten Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms sind multifaktoriell und nicht endgültig geklärt.

## 1.1 Epidemiologie und Altersverteilung

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes werden pro Jahr über 58.000 Prostatakarzinome in Deutschland diagnostiziert. Somit ist das Prostatakarzinom mit 25,4% die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Es steht mit 10,1% an dritter Stelle der zum Tode führenden Krebserkrankungen [4]. Bei Männern in der Europäischen Union ist das Prostatakarzinom für annäherungsweise 11% aller Diagnosen von bösartigen Neubildungen und für 8% aller karzinombedingten Todesfälle verantwortlich [5].

Das Prostatakarzinom ist ein Tumor des höheren Lebensalters und es treten nur selten Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr auf. Somit stellt es angesichts der steigenden Lebenserwartung ein wachsendes Gesundheitsproblem dar. Das mittlere Erkrankungsalter für das Prostatakarzinom liegt bei ca. 69 Jahren und entspricht somit dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt [4]. Die demographische Entwicklung der nächsten 10 Jahre zeigt eine Zunahme der 55 bis 60 Jährigen. Daher wird es wahrscheinlich allgemein zu einer Zunahme der altersabhängigen Erkrankungen kommen und auch das Prostatakarzinom wird weiter an Bedeutung zunehmen [6] [7].

Keine andere Tumorerkrankung zeigt so stark ansteigende Inzidenzzahlen wie das Prostatakarzinom und es ist nicht wahrscheinlich, dass sich ein Anstieg der Inzidenz in dieser

Größenordnung für andere Malignome wiederholen wird [1].

Grundsätzlich findet sich in den westlichen Industrieländern eine höhere Inzidenz als in Entwicklungsländern und zusätzlich lässt sich in Europa ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit einer besonders hohen Inzidenz und Sterberate des Prostatakarzinoms in den skandinavischen Ländern feststellen. Asiatische Länder, z.B. Japan oder China, weisen weltweit die niedrigsten Inzidenzen auf. Die verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA zeigen ebenfalls eine sehr unterschiedliche Inzidenz des Prostatakarzinoms, mit den höchsten Raten für Afroamerikaner und den niedrigsten Raten für Amerikaner asiatischer Abstammung [8].

Wesentliche Gründe für diesen starken Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms sind zum einen sicherlich die veränderte demographische Entwicklung in den westlichen Industrieländern und zum anderen wahrscheinlich auch die immer besser werdenden Maßnahmen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Schließlich ist auch die unterschiedliche Qualität der medizinischen Versorgung in verschiedenen Staaten für die unterschiedlichen Anstiege der Inzidenzzahlen von Bedeutung.

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Es konnten einige Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms identifiziert werden. Hierzu zählen unter anderem Alter, Rasse und Herkunft [9].

Das Alter gilt als größter Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms, bei Patienten unter 40 Jahren ist es eine ausgesprochene Seltenheit. Mit zunehmendem Patientenalter steigt die Inzidenz rapide an [1].

Des Weiteren spielen die ethnische Zugehörigkeit und genetische Disposition eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung [10]. Männer, bei deren Vater oder Bruder ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, gelten als Risikopatienten mit etwa doppeltem Erkrankungsrisiko [11].

Neben dem familiären Prostatakarzinom beobachtet man eine Häufung des Tumors in den

westlichen Industrieländern. Verschiedene Ernährungs- und Umweltfaktoren werden hierfür verantwortlich gemacht [8]. Für den Einfluss eines veränderten Umfelds spricht zudem der deutliche Anstieg der Inzidenz bei Asiaten, die in den US-amerikanischen Kulturkreis migrieren. Da der genetische Hintergrund hierbei unverändert bleibt, liegt es nahe, dass das veränderte Umfeld einen Einfluss auf die Karzinogenese ausübt [1].

### 1.3 Lokalisation

Die periphere Zone (PZ) der Prostata ist morphologisch gekennzeichnet durch altersabhängige Atrophie, Sekretstauung und entzündliche Prozesse, aber nicht durch eine knotige Hyperplasie. In der Transitional- oder Übergangszone (TZ) hingegen entwickelt sich eine diffuse, meist kleinknotige benigne Prostatahyperplasie (BPH) [8].

In der peripheren Zone der Prostata finden sich ca. 68% der Prostatakarzinome, 24% sind in der Transitionalzone und 8% der Karzinome befinden sich in der zentralen Zone der Prostata [12]. Diese historischen Zahlen scheinen sich in der Screening-Population nicht zu bestätigen. Hier gelten ausschliesslich Tumoren der TZ bei der Prostatastanzbiopsie mit 1,8% und im Prostatektomiepräparat mit 0,6% als reine Rarität [13]. Nach Wise et al. sind ca. 83% der Prostatakarzinome multifokal wachsend [14].

Die Urethra wird im Verlauf der Erkrankung erst spät komprimiert. Dies erklärt die zu Beginn der Erkrankung geringe Symptomatik.

Das Prostatakarzinom hat eine großräumige Lymphabflussstrombahn, die erst kürzlich mit der Evaluation von Wächterlymphknoten (Sentinel) detektiert wurde. Dabei waren die Sentinel Lymphknoten in 38% in den Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca externa und Fossa obturatoria, in 25% in den Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca interna, in 16% in den Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca communis, in 12% im Bereich der Lymphknoten entlang der Vena Cava und Aorta und in 1% in den Lymphknoten im Leistenbereich lokalisiert [15].

## 1.4 Einteilung und Graduierung

### 1.4.1 Stadieneinteilung nach dem TNM-System

In Deutschland erfolgt die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System. Das TNM-System dient der Einteilung maligner Tumore, und wurde in den Jahren 1943–1952 durch den Franzosen Prof. Pierre Denoix entwickelt und durch die „Union internationale contre le cancer“ (UICC) seit 1950 weitergeführt und regelmäßig überarbeitet.

Bei der Klassifikation nach dem TNM-System werden der Primärtumor (T=Tumor), die regionären Lymphknoten (N=Nodi lymphatici) und die Fernmetastasen (M=Metastasen) unterschieden. Die Dokumentation nach dem TNM-System erfolgt einerseits prätherapeutisch mit Hilfe von klinischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren und wird als cTNM (clinical) bezeichnet. Andererseits postoperativ patho-histologisch nach Entfernung der Prostata beziehungsweise der regionalen Lymphknoten, diese wird als pTNM (pathological) bezeichnet. Die patho-histologische Klassifizierung ist für die Prognose der Erkrankung wesentlich [14]. Tabelle 1 zeigt die TNM- Klassifikation nach UICC 2010.

T-Stadium	
T X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor
T 1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, in bildgebenden Verfahren nicht darstellbar
T 1a	Inzidentieller Tumor in 5 % oder weniger des histologischen Resektionspräparates
T 1b	Inzidentieller Tumor in mehr als 5 % des histologischen Resektionspräparates
T 1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (z.B wegen erhöhtem PSA)
T 2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T 2a	Tumor infiltriert die Hälfte oder weniger des Seitenlappens
T 2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte des Seitenlappens
T 2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T 3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus
T 3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T 3b	Tumor infiltriert die Samenblasen
T 4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

N-Regionäre Lymphknoten	
N X	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N 0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N 1	Regionärer Lymphknotenbefall
M-Fernmetastasen	
M X	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M 0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen
M 1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M 1b	Knochenmetastasen
M 1c	Andere Manifestationen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010

### 1.4.2 Graduierung nach Gleason

Das Gleason-System ist das führende System zur Graduierung des Prostatakarzinoms weltweit.

Der Pathologe Dr. Donald F. Gleason entwickelte zusammen mit Mitgliedern der „Veterans Administration Cooperative Urological Research Group“ zwischen 1960 und 1975 den Gleason-Score für die Graduierung des Prostatakarzinoms. Der Gleason-Score gewinnt immer mehr an Bedeutung, zum einen im Hinblick auf die Abschätzung der Prognose für den Patienten und zum anderen auch im Hinblick auf die Wahl der Therapie [16] [17] [18].

Da Prostatakarzinome häufig multifokal wachsen basiert dieses System vollkommen auf der Einteilung der einzelnen histologischen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms und der Anordnung der Karzinomzellen in der H&E-Färbung. Dabei wird das primäre (vorherrschende) und sekundäre Wachstumsmuster eines Karzinoms klassifiziert, es werden Werte zwischen 1 und 5 vergeben. Anschließend wird der Wert des primären mit dem Wert des sekundären Entdifferenzierungsmusters addiert. Es ergeben sich somit Werte zwischen 1+1=2 und 5+5=10. Ein höherer Wert spricht für eine größere Entdifferenzierung des Gewebes [17].

Für die prognostische Aussagekraft des Gleason-Scores ist es wichtig, ihn nur auf primäre, unbehandelte Karzinome anzuwenden und nicht auf bereits behandelte Karzinome, da der

Score hier seine Aussagekraft verliert.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde nicht auf die Einteilung der „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) 2005 eingegangen. Diese war zu Anfang der Studie nicht in der Pathologie etabliert und wird teilweise uneinheitlich in den histopathologischen Befunden verwendet. Wurde in den Biopsiepräparaten und den postoperativen Befunden expressis verbis die ISUP-Klassifikation 2005 erwähnt, wurden diese bei der Auswertung ausgeschlossen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

## **1.5 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

### **1.5.1 Digital-rektale Untersuchung**

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist eine kostengünstige, einfach durchführbare und risikoarme Basisuntersuchung zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Sie wird im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung durch die gesetzlichen Krankenkassen ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich angeboten.

Bei der DRU können nur die dorsalen / peripheren Anteile der Prostata (P-Zone) beurteilt werden, hier befinden sich 70 bis 90 % der möglichen Prostatakarzinome, diese sind somit bei der DRU dem Untersucher zugänglich. Auch hängt die Beurteilung der Prostata und damit die diagnostische Wertigkeit der Untersuchung sehr von der Erfahrung der Untersuchers ab und ist nur schwer reproduzierbar. Des Weiteren können die Befunde verschiedener Untersucher bei einem Patienten variieren [1] [19].

Laut der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. ist die digital-rektale Untersuchung für die Diagnose eines Prostatakarzinoms allein nicht ausreichend und muss durch die Bestimmung des prostaatspezifischen Antigens (PSA) ergänzt werden. Durch die Kombination aus DRU und PSA-Bestimmung wird die Spezifität bei der Diagnosefindung des Prostatakarzinoms erhöht [20].

Nach Ang et al. [21] hat die digital-rektale Untersuchung bei der Diagnose des Prostatakarzinoms eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 92%. Hoogendam et al. [22] beschreiben in ihrer Meta-Analyse eine Sensitivität der DRU von 59% und eine

Spezifität von 94% und Issa et al. [23] geben eine Sensitivität von 59% und eine Spezifität von 46% an.

### **1.5.2 Prostata-spezifisches Antigen**

Im Jahr 1979 revolutionierte die Entdeckung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) durch Wang et al. die Früherkennung des Prostatakarzinoms [24]. Durch die Entdeckung dieses Tumormarkers und Verwendung zur Diagnostik des Prostatakarzinoms in Kombination mit der DRU kam es bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zu einem Anstieg der Inzidenz der organbegrenzten Tumore [25] [26].

Beim PSA handelt es sich um eine Glykoprotein-Serin Protease mit einem Molekulargewicht von 28430 Dalton, das von den Epithelzellen der Azini und Ductus der Prostata produziert wird [27].

Das PSA ist kein tumorspezifischer, sondern ein organspezifischer Wert, seine Serumkonzentration kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen unter anderem Pharmaka, andere prostatiche Erkrankungen und die urologische Manipulation der Prostata [28].

Heutzutage hat das PSA unter den Tumormarkern die größte klinische Bedeutung und ist der am meisten verbreitete onkologische Tumormarker. Neben der Verwendung bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms hat das PSA ebenfalls eine große Bedeutung in der Therapie des Prostatakarzinoms [29].

Inzwischen unterliegt die Verwendung des PSA-Wertes zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms einer kontroversen Diskussion:

Im Jahr 2009 wurden erste vorläufige Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien zum Thema PSA-Screening aus den USA und Europa veröffentlicht, „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) und „prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial“ (PLCO). In beiden Studien war einer Gruppe ein PSA-Screening in einem festgelegten Zeitintervall empfohlen worden und der anderen Gruppe wurde vorgeschlagen, sich nicht untersuchen zu lassen.

Schröder et al. beschreiben in Ihrer Studie (ERSPC) eine Reduktion der Mortalitätsrate um 20 % durch das PSA-basierte Screening. Allerdings beinhaltet ein PSA-Screening ein großes Risiko der Entdeckung von sogenannten latenten Prostatakarzinomen durch den PSA-Test und eine hieraus resultierende Übertherapie [30].

Die PLCO-Studie kommt zu dem Resultat, dass nach 7-10 Jahren des Follow-Ups die Rate der Todesfälle durch ein Prostatakarzinom sehr niedrig war und sich in beiden Studiengruppen kaum unterschied [31].

Eine weitere Studie aus dem „New England Journal of Medicine“ konnte bei den low-risk Prostatakarzinomen zeigen, dass die kumulative Inzidenz der Prostatakarzinommortalität bei 14,6% in der Prostatektomiegruppe lag, während in der Watchful-Waiting-Gruppe diese bei 20,7% lag. Darüber hinaus wurde bei den < 65-jährigen Männern die „number-to-treat“, um einen Todesfall zu vermeiden, mit sieben bestimmt [32].

Ein weiteres Problem des PSA-Screenings mittels PSA-Test stellt die geringe Tumorspezifität des PSA-Wertes dar. Da dieser auch bei Männern mit beginnender benigner Prostatahyperplasie ansteigt, kann dies zu einer hohen Rate an unnötigen Prostatastanzbiopsien führen [33].

Im Gegensatz zur DRU wird die Bestimmung des PSA-Wertes von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nicht erstattet und stellt eine „Individuelle Gesundheitsleistung“ dar, die vom Patienten bezahlt werden muss.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt in der aktuellen S3-Leitlinie, die PSA-Bestimmung im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms Männern ab dem 40. Lebensjahr und mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von über 10 Jahren anzubieten. Des Weiteren wird empfohlen, bei einem PSA-Wert von < 2ng/ml (Hybridtech-Kalibrierung) in einem Intervall von zwei Jahren oder länger erneut den PSA-Wert zu kontrollieren, bei Werten darüber sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr eingehalten werden [20].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Früherkennung darauf abzielen muss, nicht alle Prostatakarzinome zu finden, sondern jene, welche behandelt werden müssen [34] [35].

### 1.5.3 Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) hat sich seit seiner klinischen Erstbeschreibung im Jahr 1968 stetig weiterentwickelt und ist heutzutage die meist angewendete Bildgebung zur Darstellung der Prostata. Er ist hilfreich bei der Beurteilung der Größenbestimmung der Prostata (Prostatavolumen) und unverzichtbar bei der TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie [1] [8] [36] [37].

Beim TRUS existieren verschiedene Möglichkeiten der bildgebenden Darstellung, der zweidimensionale B-mode TRUS (2D-TRUS), der farbkodierte Doppler-TRUS, der dreidimensionale TRUS (3D-TRUS) und der kontrastmittelverstärkte CD- oder PD-TRUS [37].

Der sogenannte B-Mode TRUS (B für brightness modulation) ist der älteste Ultraschallmodus. Bei diesem wird die Darstellung der Information, die Echointensität in Helligkeit umgesetzt, und entsprechend der Amplitude des Echos ein Grauwert moduliert („grey-scale TRUS“) [37]. Prostatakarzinome können sich in verschiedenen Echomustern darstellen, als karzinomverdächtig gelten im B-Mode TRUS ein hypoechogenes Echobinnenmuster, Drüsenasymmetrien vor allem in der peripheren Zone der Prostata und gestaute Samenblasen. Allerdings ist Hypoechogenität kein prostatakarzinomspezifisches Zeichen und nicht alle echoarmen Areale sind histologisch maligne. Auch eine benigne Prostatahyperplasie, Gefäße, Fokus einer Prostatitis sowie Artefakte können sich echoarm darstellen [38]. Nach Lee et al. [39] waren 41% der hypoechogenen imponierenden Areale im TRUS tatsächlich Karzinome.

Mit dem dreidimensionalen TRUS (3D-TRUS) ist es dem Untersucher möglich, das zu untersuchende Organ in 3 Schnittebenen (Sagittal-, Transversal- und Koronarebene) darzustellen, es in die unterschiedlichsten Winkel zu kippen und dadurch einen Informationszuwachs durch die Möglichkeit der kompletten Darstellung des Organs zu erzielen [37] [40].

Beim 3D-TRUS, wie auch beim 2D-TRUS gelten, als Zeichen die den Verdacht auf ein Prostatakarzinom lenken: Hypoechogenität und Drüsenasymmetrie. Eine Unterbrechung der periprostatischen Schicht der Prostata gilt als Zeichen für eine extrakapsuläre Ausbreitung des Prostatakarzinoms [40].

Der 3D-TRUS scheint Vorteile bei der Prostatavolumenbestimmung gegenüber dem 2D-TRUS aufzuweisen [41].

Garg et al. wiesen in ihrer Studie eine Staginggenauigkeit für den 3D-TRUS von 94 % nach und Hamper et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die 3D-Technik das Potential dazu hat, eine Ergänzung im klinischen Alltag zum 2D-TRUS zu werden [42] [43]. Allerdings hatten diese beiden Studien mit 36 und 16 Patienten sehr geringe Fallzahlen.

Sedelaar et al. verglichen den 2D-TRUS mit dem 3D-TRUS bei der Diskriminierung zwischen BPH und Prostatakarzinom und kamen zu dem Ergebnis, dass 3D-TRUS zwar eine erhöhte Sensitivität (88% und 72%), allerdings eine verminderte Spezifität (42% und 54%) gegenüber dem 2D-TRUS in der Evaluation des Prostatakarzinoms aufweist. Allerdings konnte keine signifikante Verbesserung bei der Karzinom-Diagnostik für den 3D-TRUS dokumentiert werden. Sinnvoll sei er für die Steuerung von Prostatastanzbiopsien und für die Volumenbestimmung der Prostata [44].

Beim farbkodierten Doppler-TRUS (CD- und PD-TRUS) macht man sich das Wissen zu Nutze, dass Tumorwachstum mit einer Veränderung der lokalen Gefäßsituation einhergeht und Angio- und Vaskulogenese ein elementarer Baustein von Tumorwachstum und -Progression sind.

Hier wird die Bilddarstellung nach dem B-Mode mit der Dopplermethode kombiniert und man kann pathologische Flussmuster sichtbar machen und identifizieren [37].

Im Gegensatz zur Farbdopplersonographie (CDU) werden beim amplitudenkodierten Doppler (Powerdoppler PDU) nicht die Geschwindigkeit und die Richtung, sondern die Amplitude zur Darstellung des Dopplersignals genutzt [45].

In Studien zeigte sich, dass sich die Mehrzahl der Prostatakarzinome im farbkodierten Doppler und in der Powerdopplersonographie hypervaskulär darstellen [36].

In Bezug auf CDU und PDU zeigten erste Studien gute Ergebnisse in der Detektion des Prostatakarzinoms [46] [47], allerdings verflog die Euphorie rasch, da neuere Studien zeigen, dass sich mittels CDU und PDU und auch mit Hilfe des konventionellen B-Mode oft nicht ausreichend zwischen benigne und maligne unterscheiden lässt [46].

Ein unauffälliger Befund im PDU oder CDU schliesst die Notwendigkeit einer Biopsie nicht aus und kann sie nicht ersetzen. Allerdings kann laut Sauvain et al. die PDU die Genauigkeit

der Biopsie verbessern, wenn gezielt Areale mit abnormalem Blutfluss biopsiert werden, die im B-Mode iso- oder hyperechogen erscheinen [46] [48]. Kelly et al. beschreiben im Bezug auf die CDU eine Verbesserung der Detektion, allerdings ist die Sensitivität zu niedrig, um die konventionelle B-Bild geführte Prostatastanzbiopsie durch den Farbdoppler als Standarduntersuchung zu ersetzen [49] [50].

Nach Amiel et al. zeigen mehrere Studien eine Sensitivität und Spezifität des CDU, die zwischen 49 und 87% und 38 und 93% liegt [51].

Ein limitierender und nicht zu vernachlässigender Faktor des TRUS ist die mangelnde Spezifität, die sich vor allem bei geringer Erfahrung des Untersuchers mit der Methode zeigt [19].

Die klinische Wertigkeit des TRUS bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist seit Jahren stetig in der Diskussion, und es gibt verschiedene Studien dazu. Diese geben Sensitivitäten zwischen 17% und 57% und Spezifitäten zwischen 40% und 63% für die Wertigkeit des TRUS bei der Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms an [19].

Carter et al. [52] beschreiben in ihrer Studie eine Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) des TRUS von 52%, 68%, 54% und 66% bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms.

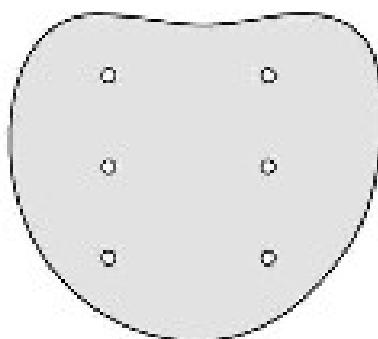
Nach Kuligowska et al. ist der TRUS, auch in Verbindung mit PDU oder CDU, keine adäquate Methode für das Screening des Prostatakarzinoms und sollte immer durch eine Biopsie ergänzt werden, da ohne die zusätzliche Biopsie die Sensitivität und Spezifität der alleinigen Ultraschalluntersuchung zu gering sind [53].

#### **1.5.4 Transrektale Prostatastanzbiopsie**

Die transrektale Prostatastanzbiopsie zur Gewinnung von histologischem Material bei der Diagnose des Prostatakarzinoms ist heute unbestritten der Goldstandard.

Die ersten Daten zur heute üblichen transrektalen ultraschallgesteuerten Sextantenbiopsie der Prostata lieferten im Jahr 1989 Hodge et al.. Das Protokoll von Hodge schlug 3 Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens parasagittal in Höhe des Apex, der Prostata mitte

und der Basis vor. Im Gegensatz zu früheren Biopsiestrategien, bei denen Biopsien, nur aus Karzinomverdächtigen Arealen entnommen worden waren, biopsierten Hodge et al. die Prostata nach einem festgelegten Schema und zeigten hiermit eine höhere Karzinomdetektionsrate. Allerdings zeigte sich, dass bei Patienten mit einer negativen Biopsie in 20% der Fälle bei einer zweiten Biopsie ein Karzinom gefunden wurde [54]. Abbildung 1 zeigt das Biopsieschema nach Hodge et al.



*Abbildung 1: Schema nach Hodge et al.  
(Quelle: Scattoni et al. 2002)*

Die Technik der Prostatastanzbiopsie hat sich seit Hodge et al. stark verändert. Heutzutage unterliegt die Durchführung einer „optimalen“ Prostatastanzbiopsie einer ständigen Weiterentwicklung und Diskussion, da man auf der einen Seite alle klinisch signifikanten Karzinome diagnostizieren will, aber latente Karzinome nicht aufgedeckt werden sollen [1]. Das Schema und die Anzahl der Biopsien werden ständig aktualisiert, um die Rate an entdeckten Tumoren zu optimieren, da diese Parameter die Detektionsrate des Prostatakarzinoms beeinflussen.

In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine transrektale Stanzbiopsie unter sonographischer Kontrolle und Antibiotikaschutz, bei der 10-12 Gewebeproben entnommen werden sollen, empfohlen. Finden sich palpatorisch auffällige Areale, so können diese zusätzlich gezielt biopsiert werden [20].

Die Empfehlung für eine Prostatastanzbiopsie soll, laut der S3-Leitlinie beim Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien ausgesprochen werden [20] :

- kontrollierter PSA-Wert von  $\geq 4\text{ng/ml}$  bei einer erstmaligen

### Früherkennungskonsultation

- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der DRU
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der individuellen Variabilität)

Die „European Association of Urology“ (EAU) [2] merkt in ihrer aktuellen Leitlinie an, dass die optimale Biopsieanzahl kontrovers diskutiert wird, annähernd alle Studien allerdings gezeigt haben, dass sich eine höhere Karzinomdetektionsrate mit Hilfe einer größeren Anzahl von Biopsien erreichen lässt. Die EAU bezieht sich hierbei auf Guichard et al. [55].

Für die Routinediagnostik des Prostatakarzinoms befürwortet die EAU die Entnahme von mindestens 10 Biopsien oder die Verwendung des Wiener Nomogramms nach [56], siehe auch Abbildung 2.

Alter [Jahre]	Prostatavolumen [ml]			
	<50	50–60	60–70	>70
20–29	6	8	8	8
30–39	6	8	10	12
40–49	8	10	12	14
50–59	10	12	14	16
60–69	12	14	16	–
>70	14	16	18	–

Abbildung 2: Wiener Nomogramm nach Djavan et al. (Quelle: Palisaar et al. 2003)

Die Indikation zur Biopsie sollte laut EAU bei einem PSA-Quotienten von  $< 0,20$  und einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von  $> 0,75$  ng/ml/yr gestellt werden, da diese Parameter mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen [2].

Für die Durchführung der Prostatastanzbiopsie existieren verschiedene Nomogramme, mit deren Hilfe die erforderliche Anzahl an Stanzzylinern bestimmt werden kann. Sie orientieren sich am Patientenalter, dem Prostatavolumen und dem PSA-Wert bzw. dessen Dynamik [57].

Bei der Entnahme der Biopsien sind die Proben aus der peripheren Zone der Prostata von besonderer Bedeutung, da hier die meisten Karzinome entstehen. Die Proben sollten möglichst dorsal und lateral in der peripheren Zone entnommen werden. In der Literatur wird keine routinemäßige Probenentnahme aus der Transitionalzone bei der Erstbiopsie empfohlen

[19]. Biopsien in der Transitionalzone haben laut Morote et al. eine Detektionsrate von  $\leq 2\%$  [58].

In den letzten Jahren gab es ein wachsendes Interesse für die Definition eines effizienteren Biopsieprotokolls zur Detektion des Prostatakarzinoms, da bei der Sextantenbiopsie nach Hodge et al. zwar die karzinomreiche periphere Zone parasagittal, basal, medial und apikal auf beiden Seiten der Prostata adäquat biopsiert wird, allerdings Probenentnahmen in der lateral peripheren Zone fehlen. Das hat zur Folge, dass das Schema nach Hodge et al. mehrfach modifiziert wurde [55].

Ein maximierter Biopsieerfolg bedeutet eine Verbesserung der Karzinomdetektion, NPV und die Vermeidung einer sogenannten Überdiagnostik von klinisch insignifikanten Karzinomen [59]. Es wurden mehrere Protokolle mit einer Biopsieanzahl zwischen 6 und 18 vorgeschlagen bis hin zur Sättigungsbiopsie der Prostata mit bis zu 45 Biopsien [60].

Stamey et al. modifizierten das Schema nach Hodge et al. als erste, indem sie die Entnahme von Proben aus dem lateralen Drittel jedes Prostatalappens vorschlugen, um die periphere Zone besser abzubilden [61].

Norberg et al. zeigten 1997 mit ihrem Modell, bei dem sie eine 10fach-Biopsie durchführten, dass durch die herkömmliche Sextantenbiopsie im Vergleich zu Biopsien mit mehr als sechs Probenentnahmen 15% der Karzinome nicht entdeckt werden [62].

Ein Schema mit 10 Biopsien stellten Presti et al. vor, dies ist in Abbildung 3 dargestellt. Sie führten bei Patienten mit suspektem Tastbefund zusätzliche Biopsien jeweils lateral in der peripheren Zone an der Basis und in der Mitte der Prostata durch. Die traditionelle Biopsie allein hätte 20% der Karzinome nicht entdeckt, und mit Hilfe der 10fach-Biopsie ließen sich 96% der Karzinome diagnostizieren, die fehlenden 4% wurden durch die Biopsie suspekter Areale oder Proben aus der Transitionalzone diagnostiziert. Biopsien aus der Transitionalzone wurden bei einem Prostatavolumen von  $>50\text{g}$  durchgeführt [63].

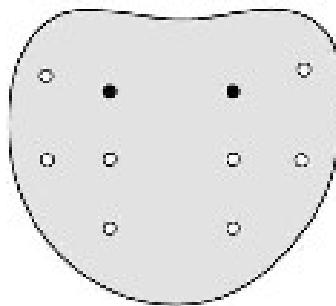


Abbildung 3: Schema nach Prseseti et al.  
(Quelle: Scattoni et al. 2002)

Eskew et al. entnahmen insgesamt je 13 Biopsien aus der Prostata bei 119 Patienten, hierfür unterteilten sie die Prostata in 5 Regionen („far lateral“ bds., „lateral“ bds. und „mid“), bei Prostatavolumina  $> 50\text{ml}$  erfolgte aus jeder Zone zusätzlich eine Biopsie. Mit diesem Schema wurden 35% der detektierten Karzinome außerhalb des klassischen Modells entdeckt und 83% dieser Karzinome wiesen einen Gleason-Score  $\geq 6$  auf [64]. Das Schema von Eskew et al. entspricht in etwa dem Modell von Presti et al., allerdings biopsierten Presti et al. nicht in der Mitte [65].

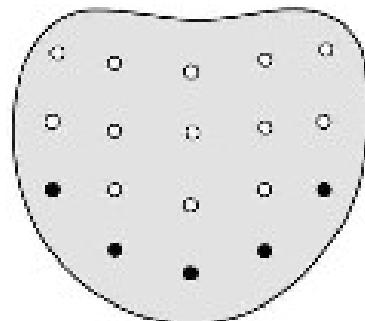


Abbildung 4: Schema nach Eskew et al.  
(Quelle: Scattoni et al. 2002)

Babaian et al. entwickelten ein Biopsieprotokoll mit 11 Biopsien bei 362 Patienten. Sie entnahmen zusätzlich zu den üblichen Zylindern jeweils eine laterale Biopsie, eine Biopsie aus der Übergangszone und einen Zylinder aus der Mitte und diagnostizierten 33% mehr Karzinome als mit dem klassischen Schema ohne die zusätzlichen Biopsien. Allerdings zeigte sich diese höhere Rate an Biopsien nur bei Patienten mit einer negativen Erstbiopsie, bei Patienten ohne vorangegangene Biopsie konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden [66].

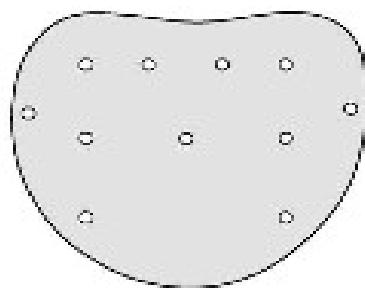


Abbildung 5: Schema nach Babaian et al.  
(Quelle: Scattoni et al.. 2002)

Guichard et al. Untersuchten 1.000 Patienten mit einer 21fachen Prostatastanzbiopsie und verglichen dieses Protokoll mit 6-, 12- und 18fachen Biopsie-Schemata. Hieraus resultierten Karzinomdetektionsraten von 31,7%, 38,7%, 41,5%, und 42,5% [55].

Scattoni et al. führten in ihrer Studie an 617 Patienten eine 24fache Biopsie durch und erreichten eine Detektionsrate von 46,8%. Des Weiteren errechneten sie die Detektionsraten für 8-, 10-, 12-, 14-, 16-, 18- und 20fache Biopsien in 255 verschiedenen Kombinationen. Es zeigten sich Detektionsraten von 36,3%, 38,7%, 40,6%, 42,2%, 43,5%, 44,6%, und 45,6% [67].

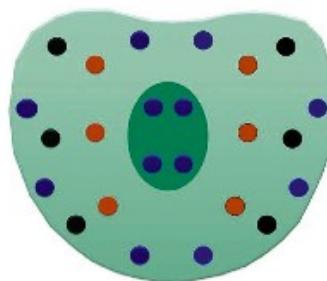


Abbildung 6: Schema nach Scattoni et al.  
(Quelle: Scattoni et al. 2009)

### 1.5.5 Magnet-Resonanz Tomographie und MR-Spektroskopie

Erste Ergebnisse von Untersuchungen der Prostata mit Hilfe der Magnet-Resonanz Tomographie (MRT) wurden 1987 publiziert [68]. Das MRT bot einen großen Vorteil gegenüber den bisherigen Untersuchungsverfahren wie TRUS und der Computertomographie (CT), zum ersten Mal war es möglich, die Prostata und ihre nähere Umgebung in hoher morphologischer Auflösung mit Hilfe des T2-gewichteten MRT-Bildes darzustellen [69].

Das MRT findet als nicht-invasive Methode beim Prostatakarzinom Anwendung in der Diagnostik für die Steuerung gezielter Prostatastanzbiopsien bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom und bisher negativem TRUS-gesteuertem Biopsiebefund, bei der Detektion, dem Staging und der Therapieplanung des Prostatakarzinoms, dem „Follow-Up“ und der Diagnose von Karzinomrezidiven nach Therapie [70] [71] [72].

Mit Hilfe des MRT lassen sich Unterschiede der Gewebezusammensetzung und Veränderungen innerhalb der Prostata gut darstellen, da die chemische Zusammensetzung des Gewebes die Signale bestimmt, die beim MRT erzeugt werden. Insbesondere auf T2-gewichteten Aufnahmen lassen sich die zonale Anatomie der Prostata mit Unterscheidung zwischen glandulären und nicht-glandulären Anteilen der Prostata und Binnenveränderungen gut darstellen. Wässrige Lösungen (Wasser, Urin, Zysteninhalt) und flüssigkeitsreiches Gewebe stellen sich in der T2-gewichteten Sequenz hyperintens (hell) dar, Muskel- und Stromagewebe erzeugen ein mittleres Signal und Bindegewebe mit wenig Wasser kommt hypointens (dunkel) zur Darstellung [37] [73].

Im T2-gewichteten MRT-Bild ist die Prostatakapsel als schmaler, hypointenser und organbegrenzender Streifen am peripheren Rand abgrenzbar. Eine gesunde PZ stellt sich hyperintens und weitgehend homogen dar, ähnlich dem umgebenden Fett- und Bindegewebe und wird durch eine dunkle Bande (Pseudokapsel) vom zentralen Drüsenanteil abgegrenzt. Die TZ hat ein zum Teil sehr heterogenes Erscheinungsbild.

Prostatakarzinome, die in der peripheren Zone entstehen, imponieren meist als hypointense fokale oder flächige Zonen und lassen sich gut von der Struktur der gesunden peripheren Zone abgrenzen [37] [72] [74] [75].

Differenzialdiagnostisch müssen bei einem hypochogenen Befund im T2-gewichteten MRT eine Prostatitis, eine BPH, Zustand nach einer Hormon- oder Strahlenbehandlung, frühere

Operationen, Kalzifikationen, Muskelhyperplasie und fibromuskuläre Hyperplasie ausgeschlossen werden [73] [76]. Auch eine postinterventionelle Hämorrhagie kann im T2-gewichteten MRT-Bild signalarm erscheinen und mit einem Karzinom verwechselt werden, daher sollte ein MRT im Anschluss an eine Prostatastanzbiopsie frühestens nach 3 bis 8 Wochen (je nach Anzahl der Biopsien) erfolgen, um diagnostische Probleme zu vermeiden [40] [72] [74] [77] [78].

Für die Lokalisation eines Primärtumors der Prostata eignet sich das MRT unter Verwendung einer endorektal platzierten Spule, kombiniert mit einer Phased-Array-Spule des Beckens [74] [70] [79]. Der alleinige Einsatz einer Endorektalspule ermöglicht eine hohe Bildqualität in den spulennahen dorsalen Bereichen der Prostata, hat aber den Nachteil, dass wegen des Signalabfalls mit zunehmendem Abstand von der Spule die vorderen Anteile der Prostata und benachbarte Strukturen schlecht darstellbar sind [73].

Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS/MR-Spektroskopie) ist die erste Weiterentwicklung des konventionellen MRT und ebenfalls ein nicht-invasives Verfahren, mit dessen Hilfe Stoffwechselveränderungen der Prostata dargestellt werden können. Auch hier arbeitet man mit einer Kombination aus einer endorektal platzierten Spule, kombiniert mit einer Phased-Array-Spule des Beckens.

Verschiedene Metaboliten (Zitrat, Cholin, Kreatin), die charakteristisch für die Prostata sind, können dargestellt und vermessen werden. Die klassischen Signale werden hier unterdrückt und die der Metaboliten verstärkt, so ist eine Differenzierung zwischen malignem und benignem Gewebe möglich [37]. In den Epithelzellen einer gesunden Prostata finden sich charakteristischerweise hohe Zitratkonzentrationen, in malignem entartetem Gewebe ist diese erniedrigt. In entartetem Gewebe der Prostata finden sich in höherer Dichte Zellmembranen, ein wesentlicher Bestandteil dieser sind cholinhaltige Moleküle. Durch erhöhten Zellumsatz in entartetem Gewebe kommt es zu einer Anhäufung dieser cholinhaltigen Moleküle im Zytosol und Interstitium. Da Kreatin- und Cholin- Peak in der Spektralanalyse sehr nah aneinander liegen und teilweise schwer zu trennen sind, verwendet man als Biomarker den Quotienten (Cholin+Kreatin)/Zitrat. Prostatabereiche, die karzinomatös entartet sind, weisen einen höheren Quotienten auf als gesunde Bereiche der Prostata und Bereiche mit beginnender BPH [37] [40] [80].

Durch den Einsatz der dynamischen Kontrastmittel-unterstützten MRT („dynamic contrast

enhanced“ MRT / DCE-MRT) ist es möglich, mikrovaskularisationsabhängige Gewebeparameter von Tumoren zu erfassen. Es gilt als erwiesen, dass Karzinome ein gesteigertes Gefäßwachstum und eine erhöhte Gefäßpermeabilität aufweisen. Diese erhöhte „micro vessel density“ korreliert sehr gut mit der Kontrastmittelaufnahmekinetik und so ist eine Differenzierung zwischen gesundem und neoplastischem Gewebe möglich. Nach Applikation von Kontrastmittel (Gadolinium-Chelat) werden in kurzen Intervallen T1-gewichtete Bilder aufgenommen und im Anschluss analysiert [72] [81] [82] [83].

Die Kombination von MRT und MRS in Form des endorektalen MRT/MRS ermöglicht die Visualisierung von anatomischen und metabolischen Kriterien in der Detektion des Prostatakarzinoms [74]. Perrotti et al. zeigten in einer Pilotstudie 1999 hoffnungsvolle Ergebnisse für die Detektion von Tumorfoci bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten und bisher negativen Stanzbiopsien. In ihrer Studie wurde nur eine Endorektalspule eingesetzt. Das MRT zeigte für die Erkennung von Tumoren eine Sensitivität von 85,7%. Bei Arealen, die in der Bildgebung unauffällig waren, ergab sich ein NPV von 94,4%. Im Anschluss an die MRT-Untersuchung erfolgte eine Biopsie [84].

In einer Studie untersuchten Akin et al. 986 Patienten mit einer kombinierten Endorektal-/Oberflächen-Phased-Array-Spule, die ein MRT vor einer radikalen Prostatektomie erhielten und ließen die Bilder von zwei unterschiedlichen Spezialisten befinden. Es ergaben sich so Sensitivitäten von 75% bzw. 80% und Spezifitäten von 87% bzw. 78% für die Erkennung eines Karzinoms [85].

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der diagnostischen Wertigkeit der MRT/MRS in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms im Vergleich zur konventionellen Diagnostik in der Versorgungsrealität. Hierfür wird das MRT/MRS hinsichtlich seiner diagnostischen Aussagekraft mit der konventionellen TRUS gesteuerten Biopsie verglichen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten und Datenerfassung

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Patientendaten entstammen den Patientenakten

der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München (Campus Großhadern).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten aller Patienten erfasst, die sich in den Jahren 2003 bis einschließlich erstes Halbjahr 2007 einer TRUS- gesteuerten Prostatastanzbiopsie in o.g. Klinik unterzogen haben.

Für die Datenerfassung wurden zunächst die histologischen Befunde des Pathologischen Instituts der Universität München von jedem Patienten in eine SPSS-Datei (SPSS Version 17) übertragen, aufgeschlüsselt nach Entnahmelokalisation (apikal, basal, zentral; jeweils links und rechts). Hierbei wurden die globalen Biopsiebefunde nach positivem oder negativem Befund unterschieden. Zusätzlich wurde jeder einzelne Prostatazylinder entsprechend seiner Dignität und bei Vorliegen eines Karzinoms der Gleason-Score dokumentiert.

Insgesamt wurden 865 Patienten erfasst. Bei diesen Patienten wurden im Rahmen der Prostatastanzbiopsie mindestens 5 Zylinder, aber höchstens 14 TRUS-gesteuerte Prostatastanzzyliner entnommen.

Wurde ein Patient einer radikalen Prostatektomie aufgrund eines bioptisch nachgewiesenen Prostatakarzinoms an der Urologischen Klinik und Poliklinik unterzogen, wurden auch die postoperativen Histologiebefunde in die Datenbank aufgenommen.

Ein weiterer Parameter der Datenerhebung ist der PSA-Wert, dieser wurde aus alten Arztbriefen EDV-gestützt oder den Patientenakten aus dem Zentral-Archiv des Klinikums Großhadern entnommen.

Die Daten der MRT-Untersuchung entstammen den MRT-Befundbögen des Institutes für klinische Radiologie der Universität München, hieraus ließ sich auch ersehen, ob bei den Patienten eine Vorbiopsie vorlag.

Alle Patienten, die sich keinem MRT/MRS im Vorfeld der Prostatastanzbiopsie unterzogen haben, wurden persönlich angerufen, um zu erfragen, ob eine Vorbiopsie vorliegt.

Des Weiteren wurde erfasst, ob bei den Patienten eine DRU oder/und TRUS vor der Stanzbiopsie durchgeführt wurde.

Für die Analyse der Daten wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die Hauptgruppe setzt sich aus allen Patienten zusammen, die sich im Vorfeld der Prostatastanzbiopsie einem MRT/MRS unterzogen hatten. Die Kontrollgruppe enthält alle

Patienten, bei denen keine Bildgebung im Sinne eines MRT/MRS durchgeführt worden war.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)**

Bei der DRU wurden Größe und Konsistenz, aber auch Indurationen oder eine Druckschmerhaftigkeit der Prostata beurteilt. Die DRU erfolgte immer nach der PSA-Bestimmung, um den PSA-Wert nicht durch eine vorher erfolgte Manipulation zu verfälschen. Für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit wurde nur „suspekt“ oder „nichtsuspekt“ festgehalten. Ein suspekter DRU-Befund stellte eine imperative Indikation zur Prostatastanzbiopsie dar. Aufgrund von Limitationen in der Patientendokumentation konnten retrospektiv die DRU-Befunde nicht bei allen Patienten erhoben werden.

### **2.2.2 PSA-Wert Bestimmung**

Bei jedem Patienten lag vor der Indikationsstellung zur Prostatastanzbiopsie der PSA-Wert vor. Bei der vorliegenden Studie wurden dabei alle z. Zt. verfügbaren Assays akzeptiert. Die PSA-Werte wurden suspekt gewertet, wenn in zwei aufeinander folgenden PSA-Bestimmungen der Wert von 4 ng/ml überschritten wurde, unabhängig von der Größe der Prostata und dem Alters des Patienten. Aufgrund von Limitationen in der Patientendokumentation können retrospektiv die PSA-Werte nicht bei allen Patienten erhoben werden.

### **2.2.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Die transrektale Ultraschall-Untersuchung wird während der Voruntersuchung zur Indikationsstellung für die Prostatastanzbiopsie oder unmittelbar davor durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war die Bestimmung des Prostatavolumens und hypo- oder hyperdenser karzinomverdächtiger Areale.

Der Patient befindet sich bei der Untersuchung routinemäßig in der Steinschnittlage. Alle Untersuchungen erfolgen mit dem Ultraschallgerät der Firma BK Medical (BK Medical Medizinische Systeme GmbH, Quickborn, Deutschland) mit der Ultraschallsonde der Firma BK Medical Nr. 8818 (4 - 12 MHz). Mit dieser biplanaren Ultraschallsonde kann simultan die Prostata im Sagittal- und Transversalschnitt dargestellt werden. Auch nach dieser Untersuchung wird der Befund als „nicht suspekt“ oder „suspekt“ dokumentiert.

## **2.2.4 Transrektale ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie**

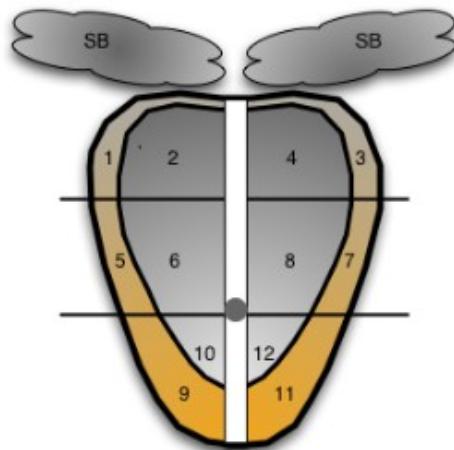
Die transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie dient der Gewinnung von Gewebeproben aus der Prostata, die im Anschluss an die Biopsie mikroskopisch untersucht werden.

Am Vorabend der Untersuchung und zwei weitere Tage erhält der Patient zur antibiotischen Prophylaxe einen Gyrasehemmer (Ciprofloxacin 500 mg). Die Prostatastanzbiopsie wird in Lokalanästhesie (Scandicain 1%, 20ml) ambulant durchgeführt.

Der Patient befindet sich bei der Untersuchung in Steinschnittlage. Der Untersucher führt den Ultraschallkopf, an dem sich die Hohlnadel zur Gewebeentnahme befindet, durch den Enddarm ein. Dann wird die Biopsienadel unter Ultraschallkontrolle durch die Rektumwand in die Prostata vorgeschoben. Durch die biplanare Ultraschallsonde kann eine komplette Darstellung der Prostata im Sagittal- und Transversalschnitt erfolgen. Zunächst wird mit einer 18G Nadel eine Lokalanästhesie an der Dorsalseite der Prostata ultraschallgesteuert, transrektal mit 20 ml 1% Scandicain durchgeführt. Im Anschluss werden mit einem Biopsieautomat der Größe 18G und der Zylinderlänge von 20 mm die Proben entnommen.

Biopsiert wird nach dem klassischen Schema nach Hodge et al., allerdings wird dieses Schema im Klinikum Großhadern jeweils um eine Biopsie noch lateral erweitert, so dass am Ende pro Patient 12 Biopsien entnommen werden, siehe hierzu Abbildung 7. Bei

vorangegangener MRT-Untersuchung der Prostata mit suspektem Befund wurden zusätzlich Biopsien in den Bereichen der Prostata entnommen, die im Befund des MRT „suspekt“ erschienen waren. [86]



*Abbildung 7: Biopsieschema im Klinikum Großhadern (Quelle: Seitz et. al. 2007)*

Im Anschluss an die Prostatastanzbiopsie wurden die entnommenen Gewebezyylinder im Pathologischen Institut der Universität München histologisch untersucht und der Gleason-Score angegeben.

## 2.2.5 Magnet-Resonanz-Tomographie- und MR-Spektroskopie

Grundsätzlich bestand zu keinem Zeitpunkt der Datenerhebung eine Indikation zur MRT-Diagnostik und MR-Spektroskopie. Eine fakultative Indikation gibt es erst seit der Einführung der S3-Leitlinien im Jahr 2009, also nach Abschluss der Datenerhebung. Daher wurden diese Untersuchungen auf Wunsch der Patienten durchgeführt, wenn dies ärztlich vertretbar erschien [20].

Die Magnet-Resonanz-Tomographie und MR-Spektroskopie erfolgten immer im Institut für klinische Radiologie der Universität München, stets durch zwei Untersucher (Prof. Dr. U.

Müller-Lisse, Dr. M. Scher). Die kombinierte MRT und MR-Spektroskopie mit Endorektal- und Phased-Array-Spulensystemen wurde nach einem standardisierten LMU-Protokoll durchgeführt [87]. Die hochauflösende MR-Spektroskopie (MRS) zur Untersuchung der Prostata basiert auf einer 3-dimensionalen spektroskopischen Protonenbildgebung, bei der eine simultane Aufzeichnung von Protonenspektren der Prostata aus multiplen Volumenelementen möglich ist.

Zur Anwendung kam hierbei der Siemens Symphony 1.5 T Generator.

Bei allen Patienten wurde vor Einführung der Endorektalspule eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt, um Erkrankungen des Analkanals und des Rektums auszuschliessen.

Die Befunde von MRT und MRS sind nach der zonalen Einteilung der Prostata von McNeal gegliedert, und es lässt sich entnehmen, in welchen Bereichen der Prostata (Basis, Mitte, Apex, rechts und links) eine Prostatakarzinom-typische Veränderung zu finden ist, und ob Zeichen der Kapselüberschreitung oder einer chronischen Prostatis in der peripheren Zone vorliegen. Mittels MRT-Befund wurde in der Radiologie die Größe und das Volumen der Prostata errechnet. Des Weiteren wurde festgehalten, ob und wieviele Vorbiopsien bei dem jeweiligen Patienten vorliegen.

## 2.3 Statistik

Zur Auflistung und statistischen Auswertung der Patientendaten wurde das Programm SPSS, Version 17.0 (SPSS IC. Chicago, IL, USA) verwendet.

Für die deskriptive Beschreibung der Daten wurde für die einzelnen Parameter des Gesamtkollektivs, der Haupt- und Kontrollgruppe, das Minimum, Maximum und der Median angegeben. Weitere Berechnungen wurden mit dem Mann-Whitney-U Test, dem Kruskal-Wallis Test, dem exakten Test nach Fisher und dem  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Die Darstellung der Daten erfolgte in Tabellenform. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 865 männlichen Patienten zusammen, die sich im Zeitraum 2004 bis 2007 einer ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsie unterzogen haben. Der jüngste Patient war 38, der älteste Patient 87 Jahre alt, der Median der Altersverteilung des Gesamtkollektivs beträgt 66 Jahre.

Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die Hauptgruppe enthält alle diejenigen Patienten, die im Vorfeld ihrer Prostatastanzbiopsie eine Bildgebung in Form eines MRT/MRS erhalten haben (N=96), die Kontrollgruppe beinhaltet alle Patienten ohne MRT/MRS (N=769) im Vorfeld der Prostatastanzbiopsie.

Bei 323 (37,3%) von 865 Patienten wurde im Vorfeld eine durchgeführte DRU dokumentiert, hiervon waren 232 (26,8% der Gesamtpatientenzahl) Befunde „nicht suspekt“ und 91 (10,5%) Befunde „suspekt“ und bei 542 (62,7%) ist der Befund der DRU nicht bekannt.

Eine TRUS (36,4%) wurde bei 315 von 865 Patienten dokumentiert. Bei 253 (29,2%) war der Befund „nicht suspekt“ und bei 62 (7,2%) Patienten zeigte sich ein „suspekter“ Befund, bei 550 (63,6%) der Patienten ist der Befund des TRUS nicht bekannt.

Der vor der Prostatastanzbiopsie bestimmte PSA-Wert lag bei 372 (42,5%) von 865 Patienten vor. Die einzelnen Werte lagen zwischen 0,3 und 1.224,0. Der Median der PSA-Werte beträgt 7,33.

Für die Auswertung der Daten wurden zwei Gruppen für den PSA-Wert bei den Patienten, bei denen PSA-Werte erhoben wurden, gebildet. PSA-Werte <10 lagen bei 263 (30,4%) Patienten vor, PSA-Werte >10 lagen bei 109 (12,6%) Patienten vor, bei 493 (57%) der Patienten war kein PSA dokumentiert.

Bei 290 (33,5%) von 865 Patienten wurde im Vorfeld der Prostatastanzbiopsie im Klinikum Großhadern bereits eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt, bei 197 (22,8%) der Patienten war die Biopsie im Klinikum Großhadern die erste Biopsie und bei 378 (43,7%) der Patienten war dies nicht bekannt.

Im Rahmen der Prostatastanzbiopsie wurden bei den einzelnen Patienten zwischen mindestens 5 und höchstens 14 Biopsien entnommen, der Mittelwert beträgt 12.

Die Trefferquote (Anzahl der positiven Biopsien pro Patient) nach den Befunden der Prostatastanzbiopsie pro Patient wurde für die Auswertung errechnet. Sie betrug im Gesamtkollektiv mindestens 1/14 und höchstens 14/14 Biopsien mit einem Mittelwert von 4,1.

Bei 291 (33,6%) von 865 Patienten wurde vom Pathologischen Institut der LMU München im Rahmen der histologischen Aufarbeitung der Biopsiepräparate ein Prostatakarzinom diagnostiziert und ein Gleason-Score angegeben, bei 574 (66,4%) der Patienten konnte kein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Von 291 positiv biopsierten Patienten wurden 121 (72,9%) in der Urologischen Klinik und Poliklinik einer radikalen Prostatektomie zugeführt.

Die Gleason-Scores der Biopsiepräparate lagen bei 287 von 291 (98,6%) Patienten vor. Bei vier Patienten konnte ein Gleason-Score aufgrund der geringen Größe des Präparates nicht ermittelt werden (persönliche Mitteilung, Frau Dr. med. Sabine Siegert, Institut für Pathologie, Klinikum der Universität München). Die nach histologischer Aufarbeitung der Biopsiepräparate errechneten Gleason-Scores lagen zwischen mindestens  $1 + 1 = 2$  und höchstens  $5 + 5 = 10$ . Der Mittelwert für die summierten Gleason-Scores ergibt 6,3.

Für weitere Berechnungen wurden die Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsien in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1    Gleason-Score 2 - 6    192 (66,9%)

Gruppe 2    Gleason-Score 7 - 10    95 (33,1%)

Nach operativer Entnahme der Prostata stand die definitive TNM-Klassifizierung bei 103 (85,1%) von 121 radikal prostatektomierten Patienten zur Verfügung. Dabei zeigte sich hinsichtlich der pT-Einteilung bei 79 Patienten (76,7%) ein lokal begrenztes Stadium (pT2) und bei 24 Patienten (23,3%) ein lokal fortgeschrittenes Stadium (pT3). Bei 18 Patienten fehlt die Dokumentation des T- Stadiums.

Beim Lymphknoten-Status (LK-Status) hatten 94 Patienten pN0 (91,2%), drei Patienten pN+ (3%) und bei sechs Patienten (5,8%) wurde auf Grund der low-risk Konstellation keine Lymphadenektomie gewünscht.

Die postoperativen Gleason-Scores im Gesamtkollektiv lagen bei 103 (85,1%) von 121 radikal prostatektomierten Patienten vor und ergaben Werte zwischen  $2 + 3 = 5$  und höchstens  $5 + 4 = 9$ , der Mittelwert für die summierten Gleason-Scores beträgt 6,5. Auch die postoperativen Gleason-Scores wurden in Gruppen unterteilt. 54 (52,4%) Patienten zeigten einen Gleason-Score zwischen 2 und 6, 49 (47,6%) Patienten wiesen einen Gleason-Score zwischen 7 und 10 auf.

### **3.2 Kontrollgruppe (Patienten ohne MRT/MRS)**

Die Kontrollgruppe beinhaltet alle diejenigen Patienten, bei denen keine Bildgebung in Form eines MRT/MRS der Prostatastanzbiopsie vorangehend durchgeführt wurde. Dies sind 769 (88,9%) von 865 Patienten.

In dieser Gruppe war der jüngste Patient 38, der älteste 87 Jahre alt, der Median beträgt 64 Jahre.

Bei 280 (36,4%) von 769 Patienten wurde ein PSA-Wert dokumentiert, bei 489 (63,3%) lag die Dokumentation der PSA-Werte nicht vor. Die dokumentierten PSA-Werte lagen zwischen 0,3 und 1.224,0 bei einem Median von 6,7.

Bei den 280 Patienten, bei denen PSA-Werte vorlagen, ergaben sich im Bereich  $<10$  205 (73,2%) PSA-Werte und im Bereich  $>10$  75 (26,8%) PSA-Werte.

Angaben zur DRU konnten bei 248 (32,2%) von 769 Patienten übernommen werden, hiervon waren 174 (22,6%) der Befunde „nicht suspekt“ und 74 (9,6%) der Befunde „suspekt“ und bei 521 (67,8%) der Patienten lag keine Dokumentation über die DRU vor.

Die Dokumentation der TRUS lag bei 242 (31,5%) von 769 Patienten vor, hiervon 191 (24,8%) Befunde „nicht suspekt“ und 51 (6,6%) „suspekt“. Bei 527 (68,5%) der Patienten fehlt die Dokumentation über die TRUS.

In dieser Gruppe hatten sich 213 (27,7%) von 769 Patienten einer Vorbiopsie unterzogen, bei 193 (25,1%) der Patienten war diese Biopsie die Erstbiopsie und bei 363 (47,2%) der Patienten ist dies nicht bekannt.

Der Mittelwert für die in dieser Gruppe entnommene Anzahl der entnommenen

Biopsiezyliner beträgt 11,9. Das Minimum lag bei 5, das Maximum bei 14.

Es wurde nach histologischer Aufarbeitung der einzelnen Biopsiepräparate in der Kontrollgruppe bei 257 (33,4%) Patienten ein Karzinom diagnostiziert und bei 512 (66,6%) ist der Karzinombefund negativ.

In der Kontrollgruppe zeigten mindestens ein Biopsiezyliner einen Karzinombefund und höchstens 14 Biopsiezyliner, der Mittelwert beträgt 4,3.

Nach der histologischen Aufarbeitung der Präparate wurden Gleason-Werte anhand des Biopsiebefundes errechnet, es lagen von 257 diagnostizierten Prostatakarzinomen 254 Gleason Werte vor. Drei Gleason-Werte waren nicht dokumentiert. Die vorhandenen Werte lagen zwischen mindestens  $1 + 1 = 2$  und höchstens  $5 + 5 = 10$ , der Mittelwert der summierten Gleason-Scores liegt bei 6,27.

Auch hier erfolgte für weitere Berechnungen die Einteilung der Gleason-Scores in zwei Gruppen, Gleason-Scores 2 - 6 wurden bei 168 (66,9%) der Patienten bestimmt und Scores 7 - 10 bei 86 (33,1%) Patienten.

Die Trefferquote pro Patient anhand der Biopsiebefunde betrug in der Kontrollgruppe mindestens 1/14 und höchstens 14/14, der Mittelwert beträgt 4,3.

Auch in dieser Gruppe wurden die Befunde der TNM-Klassifikation nach operativer Entnahme der Prostata übertragen. Von 257 Patienten erhielten 101 Patienten eine radikale Prostatektomie. Die TNM-Klassifikation war bei 84 Patienten dokumentiert, bei 17 Patienten lag keine Dokumentation über den TNM-Status vor. Es ergab sich bei 64 Patienten pT=2 (76,2%), bei 20 Patienten pT=3 (23,8%). Bei 75 Patienten konnte keine LK-Metastasierung nachgewiesen werden (96,2%), drei Patienten waren pN=+ (3,8%) und bei 6 Patienten wurde keine Lymphadenektomie aufgrund einer low-risk Konstellation vom Patienten gewünscht.

Die postoperativen Gleason-Scores lagen bei 84 (83,2%) von 101 radikal prostatektomierten Patienten vor, bei 16 Patienten fehlt die Dokumentation über den postoperativen Gleason-Score und ein Gleason-Score war nicht berechenbar. Es ergab sich in dieser Gruppe ein Minimum des Gleason-Scores von  $2 + 3 = 5$  und ein Maximum für den Gleason-Score von  $5 + 4 = 9$ , der Mittelwert ergibt 6,55.

Auch hier wurden für weitere Berechnungen Gruppen der Gleason-Scores gebildet, 42 (50%) Patienten hatten Gleason-Werte von 2-6 und 42 (50%) Patienten wiesen Werte zwischen 7

und 10 auf.

### **3.3 Hauptgruppe (Patienten mit MRT/MRS)**

Die Hauptgruppe setzt sich aus allen Patienten (N=96) zusammen, die im Vorfeld ihrer Prostatastanzbiopsie eine Bildgebung in Form eines MRT/MRS erhalten hatten.

Von den insgesamt 865 Patienten wurde bei 38 Patienten zusätzlich zur TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie eine Biopsie orientierend am MRT-Befund (Zylinder Nr. 13) entnommen, die bei 32 (84,3%) Patienten ein negatives und bei 6 (15,7%) ein positives Ergebnis zeigte. Bei 25 dieser Patienten wurde noch eine weitere Biopsie nach dem MRT-Befund (Zylinder Nr.14) entnommen, hiervon waren 21 (84%) Biopsien negativ und vier (16%) Biopsien positiv.

Diese Gruppe beinhaltet 96 (11,1%) Patienten des Gesamtkollektivs. Der jüngste Patient war 44, der älteste Patient 76 Jahre alt, der Median der Altersverteilung beträgt 64 Jahre.

Es wurden in der Hauptgruppe 92 PSA-Werte dokumentiert, diese lagen zwischen 1,2 und 54,0. Der Median der PSA-Werte liegt bei 8,2.

Für weitere Berechnungen wurden die einzelnen PSA-Werte in Gruppen eingeteilt. PSA-Werte im Bereich 0,0 bis 2,5 lagen bei 4 (4,2%), PSA-Werte von 2,5 bis 4,0 bei 4 (4,2%), 4,0 bis 10 bei 50 (52,1%), >10 bei 34 (35,4%) Patienten vor. Es zeigt sich dass die PSA-Werte überwiegend zwischen 4-10 lagen (50 Patienten).

Die Befunde der DRU wurden in der Hauptgruppe bei 75 Patienten dokumentiert, hiervon waren 58 (60,4%) Befunde „nicht suspekt“ und 17 (17,7%) Befunde „suspekt“.

Die Dokumentation des TRUS lag bei 73 Patienten vor, hiervon waren 62 (64,6%) Befunde „nicht suspekt“ und 11 (11,5%) der Befunde „suspekt“.

Im Vorfeld der aktuellen Prostatastanzbiopsie hatten sich 77 (80,2%) der Patienten einer Vorbiopsie unterzogen, bei 4 (4,2%) der Patienten war diese Biopsie die Erstbiopsie. Bei 15 (15,6%) der Patienten ist nicht bekannt, ob sie vor der aktuellen Biopsie jemals biopsiert worden sind.

In der Hauptgruppe wurden mindestens 12 Biopsiezyylinder und höchstens 14 Zylinder entnommen, der Mittelwert der entnommenen Biopsiezyylinder beträgt 13,3.

In der Hauptgruppe wurde bei 34 (35,4%) der Patienten nach histologischer Aufarbeitung der Gewebeproben ein Prostatakarzinom diagnostiziert, bei 62 (64,4%) Patienten war der Befund negativ.

Der Mittelwert der positiven Biopsiezyylinder in der Hauptgruppe der Patienten beträgt zwei. Es waren mindestens eine Biopsie und höchstens 13 Biopsien im Sinne eines Karzinombefundes positiv.

Die errechneten Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsien in der Hauptgruppe lagen bei 33 Patienten vor. Bei einem Patienten war der Gleason- Wert nicht dokumentiert. Es wurden Werte zwischen mindestens  $2 + 2 = 4$  und höchstens  $4 + 5 = 9$  angegeben, der Mittelwert für die Verteilung der summierten Gleason-Scores liegt bei 6,3.

Auch in der Hauptgruppe wurden für weitere Berechnungen die dokumentierten Gleason-Werte in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltet alle Gleason-Werte zwischen 2 und 6 und Gruppe 2 beinhaltet alle Gleason-Werte zwischen 7 und 10. Gleason-Werte der Gruppe 1 fanden sich bei 24 (72,7%) Patienten und Gleason-Werte 7-10 bei 9 (27,3%) Patienten.

Auch in dieser Gruppe wurde die Trefferquote pro Patient errechnet, sie betrug mindestens 1/14 und höchstens 13/14 entnommene Biopsien, bei einem Mittelwert von 3,12.

In dieser Gruppe wurde die radikale Prostatektomie bei 20 (89,8%) von 34 Patienten mit tumorbefallenen Biopsien durchgeführt. Die TNM-Klassifikation lag bei 19 Patienten vor und es ergaben sich: 15 Patienten mit  $pT = 2$  (78,9%), 4 Patienten mit  $pT = 3$  (21,1%), 19 Patienten mit  $pN=0$  (100%), kein Patient mit  $pN = +$  und kein Patient mit  $pN = x$ . Bei einem Patienten fehlte die Dokumentation des TNM-Stadiums.

Der postoperativ bestimmte Gleason-Score konnte bei 19 von 20 radikal prostatektomierten Patienten dokumentiert werden. Dieser lag in der Hauptgruppe zwischen mindestens  $3 + 3 = 6$  und höchstens  $4 + 3 = 7$ , der Mittelwert beträgt 6,37. Bei 12 (63,2%) Patienten wurden Gleason-Scores zwischen 2 und 6 und bei 7 (36,8%) Patienten Werte von 7 - 10 angegeben.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Häufigkeitsverteilungen der in dieser Arbeit erhobenen Daten des Gesamtkollektivs, der Haupt- und der Kontrollgruppe.

	<b>Gesamtkollektiv (N = 865 = 100%)</b>	<b>Patienten mit MRT/MRS ( N = 96 = 100%)</b>	<b>Patienten ohne MRT/MRS (N = 769 = 100%)</b>
Alter der Patienten			
Min.	38	45	38
Max.	87	78	87
Median	66	65	64
Vorbiopsie vorhanden	290 (33,5%)	77 (80,2%)	213 (27,7%)
keine Vorbiopsie vorhanden	197 (22,8%)	4 (4,2%)	193 (25,1%)
nicht bekannt	378 (43,7%)	15 (15,6%)	363 (47,2%)
PSA-Wert			
Min.	0,3	1,2	0,3
Max.	1224	54	1224
Median	7,33	8,2	6,7
DRU			
nicht suspekt	232 (26,8%)	58 (60,4%)	174 (22,6%)
suspekt	91 (10,5%)	17 (17,7%)	74 (9,6%)
nicht bekannt	544 (62,8%)	21 (21,9%)	521 (66,8%)
TRUS			
nicht suspekt	253 (29,2%)	62 ( 64,5%)	191 (24,8%)
suspekt	62 (7,2%)	11 (11,5%)	51 (6,6%)
nicht bekannt	550 (63,3%)	23 (24%)	527 (69,6%)
Anzahl der Biopsien			
Min.	5	12	5
Max.	14	14	14
Mittelwert	12	13,3	11,9
Anzahl der tumorbefallenen Biopsien			
Min.	1	1	1
Max.	14	13	14
Mittelwert	4,1	2	4,3
Anzahl der Karzinome			
Kein Ca	574 (66,4%)	62 (64,6%)	512 (66,6%)
Ca	291 (33,6%)	34 (35,4%)	257 (33,4%)
Trefferquote			
Min.	7,1 %	7,1 %	7,1 %
Max.	100 %	100 %	100 %
Median	25 %	15,4 %	25 %
Gleason-Score (post Biopsie)	2	4	2
Min.	10	9	10
Max.	6,3	6,3	6,3
Mittelwert			
Gleason-Score (postoperativ)	5	6	5
Min.	9	7	9
Max.	6,5	6,4	6,6
Mittelwert			
Gleason 2-6 (post Biopsie)	192 (66,9%)	24 (72,7%)	168 (66,9 %)

Gleason 7-10 (post Biopsie)	95 (33,1%)	9 (27,3 %)	86 (33,1 %)
Gleason 2-6 (postoperativ)	54 (52,4%)	11 (61,1%)	37 (49,3%)
Gleason 7-10 (postoperativ)	49 (47,6%)	7 (38,9%)	38 (50,3%)
pT2	72 (75%)	14 (77,8%)	58 (74%)
pT3	22 (23%)	4 (22,2%)	18 (23%)
pN0	87 (91%)	18 (100%)	69 (88%)
pN+	3 (3%)	0 (0%)	3 (4%)

Tabelle 2: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

### 3.4 Tumorlokalisierung

Die Gewebeproben wurden hinsichtlich ihres Entnahmestandorts bewertet.

In Tabelle 3 ist eine Übersicht der prozentualen Karzinomhäufigkeiten dargestellt.

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Patienten mit MRT/MRS</b>	<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>
<b>Basal</b>	179 (32,4%)	15 (27,8%)	164 (32,9%)
<b>Zentral</b>	212 (38,4%)	23 (42,6%)	189 (38%)
<b>Apikal</b>	161 (29,1%)	16 (29,2%)	145 (29,1%)

Tabelle 3: Prozentuale Karzinomhäufigkeit basal, zentral und apikal in Gesamtkollektiv, Haupt- und Kontrollgruppe

Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests wurde berechnet, ob es einen Zusammenhang zwischen Patienten mit MRT und ohne Bildgebung und Patienten ohne und mit Vorbiopsie und der Tumorlokalisierung (basal, zentral, apikal) gibt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang, vgl. Tabelle 4.

	<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>	<b>Patienten mit MRT/MRS</b>	<b>p-Wert</b>
Kein Ca Basal Ca Basal	605 (78,8%) 164 (21,3%)	81 (84,4%) 15 (15,6%)	0,194 (Chi <sup>2</sup> )
Kein Ca Zentral Ca Zentral	580 (75,4%) 189 (24,6%)	73 (76%) 23 (24%)	0,894 (Chi <sup>2</sup> )
Kein Ca Apikal Ca Apikal	624 (81,1%) 145 (18,9%)	80 (83,3%) 16 (16,7%)	0,603 (Chi <sup>2</sup> )
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>			
Kein Ca Basal Ca Basal	150 (77,7%) 43 (22,3%)	3 (75%) 1 (25%)	1,00 (Fisher)*
Kein Ca Zentral Ca Zentral	144 (74,6%) 49 (25,4%)	3 (75%) 1 (25%)	1,00 (Fisher)*
Kein Ca Apikal Ca Apikal	158 (81,9%) 35 (18,1%)	4 (100%) 0 (0%)	1,00 (Fisher)*
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>			
Kein Ca Basal Ca Basal	176 (82,6%) 37 (17,4%)	65 (84,4%) 12 (15,6%)	0,720 (Chi <sup>2</sup> )
Kein Ca Zentral Ca Zentral	168 (78,9%) 45 (21,1%)	56 (72,7%) 21 (27,3%)	0,270 (Chi <sup>2</sup> )
Kein Ca Apikal Ca Apikal	177 (83,1%) 36 (16,9%)	64 (83,1%) 13 (16,9%)	0,977 (Chi <sup>2</sup> )

Tabelle 4: Zusammenhang der Tumorlokalisation in Haupt- und Kontrollgruppe und bei Patienten ohne und mit Vorbiopsie mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und des  $\chi^2$ -Tests

\* Ein Parameter ist gleich Null, daher ist das Testergebnis nur eingeschränkt verwertbar

### 3.5 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und TNM-System

Vergleicht man die Gleason-Scores der Histologien der Prostatastanzbiopsien mit der postoperativen Stadieneinteilung durch das TNM-System im Gesamtkollektiv, bei Patienten mit MRT und Patienten ohne MRT mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher, so ergibt sich in zwei Konstellationen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gleason-Score und dem T-Stadium ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ). Innerhalb des Gesamtkollektivs und der Gruppe der Patienten mit MRT/MRS zeigen Patienten mit präoperativem Gleason-Score 2 - 6 signifikant häufiger ein pT2- als ein pT3-Stadium. Bei den Patienten mit MRT/MRS gab es keinen Patienten mit Gleason-Score Werten 2 - 6 und pN0, so dass diese Berechnung nicht

möglich war. In allen anderen Fällen besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gleason-Score und TNM-Einteilung (vgl. Tabelle 5). Der Vergleich der postoperativ angegebenen Gleason-Scores mit der TNM-Einteilung zeigt, dass innerhalb des Gesamtkollektivs und in der Gruppe der Patienten ohne MRT/MRS mit Gleason-Score 2 - 6 signifikant ( $p = 0,002$ ) häufiger Tumorgrad pT2 aufweisen.

Für die Berechnungen wurden die Gleason-Scores in zwei Gruppen eingeteilt und die TNM-Grade pT2 und pT3 bzw. pN0 und pN+ verwendet, vgl. Tabelle 5 .

	Gleason 2 - 6 (post Biopsie)	Gleason 7 - 10 (post Biopsie)	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>			
pN0	61 (98,4%)	24 (92,3%)	0,207*
pN+	1 (1,6%)	2 (7,7%)	
pT2	58 (87,9%)	12 (46,2%)	<b>0,001</b>
pT3	8 (12,1%)	14 (53,8%)	
<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>			
pN0	49 (98%)	19 (90,5%)	0,207*
pN+	1 (2%)	2 (9,5%)	
pT2	47 (87%)	10 (47,6%)	<b>0,001</b>
pT3	7 (13%)	11 (52,4%)	
<b>Patienten mit MRT/MRS</b>			
pN0	12 (100%)	5 (100%)	-**
pN+	0 (0%)	0 (0%)	
pT2	11 (91,7%)	2 (40%)	0,053 *
pT3	1 (8,3%)	3 (60%)	

Tabelle 5: Vergleich der Gleason-Scores mit der Einteilung nach dem TNM-System mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher

\* Einzelne Untergruppen sind sehr klein, daher ist das Testergebnis nur eingeschränkt verwertbar

\*\* Berechnung nicht möglich, da die Gruppe zu klein ist

	Gleason 2 - 6 (postoperativ)	Gleason 7 - 10 (postoperativ)	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>			
pN0	45 (100%)	41 (93,2%)	0,117 *
pN+	0 (0%)	3 (6,8%)	
pT2	43 (89,6%)	28 (62,2%)	<b>0,03</b>
pT3	5 (10,4%)	17 (37,8%)	
<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>			
pN0	34 (100%)	34 (91,9%)	0,241
pN+	0 (0%)	3 (8,1%)	
pT2	34 (91,9%)	23 (60,5%)	<b>0,002</b>
pT3	3 (8,1%)	15 (39,5%)	
<b>Patienten mit MRT/MRS</b>			
pN0	11 (100%)	7 (100%)	- **
pN+	0 (0%)	0 (0%)	
pT2	9 (81,8%)	5 (71,4%)	1,0
pT3	2 (18,2%)	2 (28,6%)	

Tabelle 6: Vergleich der postoperativen Gleason-Scores mit der Einteilung nach dem TNM-System mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher

\* Ein Parameter ist gleich Null, daher ist das Testergebnis nur eingeschränkt verwertbar

\*\* Berechnung nicht möglich, da die Gruppe zu klein ist

### 3.6 Vergleichende Ergebnisse Kontroll- und Hauptgruppe

Für den Vergleich der Parameter PSA-Wert, post Biopsie Gleason-Score, Anzahl der Biopsien und Anzahl der tumorbefallenen Biopsien wurde der Mann-Whitney-U Test angewendet. Für weitere Berechnungen wurden die Gruppen zusätzlich noch nach Patienten ohne und mit Vorbiopsie aufgeteilt.

Es zeigten sich signifikante Ergebnisse für den PSA-Wert. Bei den Patienten mit MRT/MRS wurden signifikant höhere PSA-Werte bestimmt ( $p = 0,016$ ) als bei Patienten ohne vorangegangenes MRT. Des Weiteren gibt es signifikante Unterschiede für die Anzahl der entnommenen Biopsien. Bei den Patienten mit MRT/MRS wurde eine signifikant höhere Anzahl an Biopsiezyldern entnommen ( $p < 0,001$ ) als bei Patienten ohne MRT. Auch bei den Patienten mit Vorbiopsie und MRT/MRS zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl der entnommenen Biopsieproben ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Ergebnisse für den PSA-Wert						
	N		Median	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	280		6,86	0,3	1224,0	<b>0,016</b>
Patienten mit MRT/MRS	92		8,24	1,2	54,0	
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	67		6,34	0,3	195,0	0,970
Patienten mit MRT/MRS	4		6,73	4,7	10,7	
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	136		6,98	0,41	1224	0,083
Patienten mit MRT/MRS	75		8,35	1,2	54,0	
Ergebnisse für den Gleason-Score						
	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	254	6,27	6,0	2	10	0,929
Patienten mit MRT/MRS	33	6,27	6,0	4	9	
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	64	6,25	6,0	3	9	0,803*
Patienten mit MRT/MRS	1	6	6	6	6	
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	62	6,02	6,0	4	9	0,321
Patienten mit MRT/MRS	28	6,25	6,0	4	9	
Ergebnisse für die Anzahl der entnommenen Biopsien						
	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	769	11,83	12,0	5	14	<b>&lt;0,001</b>
Patienten mit MRT/MRS	96	13,25	14,0	12	14	
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	193	11,53	12,0	5	14	0,137
Patienten mit MRT/MRS	4	12,5	12,0	12	14	
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	213	12,79	13,0	10	14	<b>&lt;0,001</b>
Patienten mit MRT/MRS	77	13,29	14,0	12	14	
Ergebnisse für die Anzahl der tumorbefallenen Biopsien (per lesion basis)						
	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Gesamtkollektiv</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	257	1,43	0,0	0	14	0,996
Patienten mit MRT/MRS	34	1,10	0,0	0	13	
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	66	4,05	3	1	12	0,503*

Patienten mit MRT/MRS	1	2	2	2	2	
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>						
Patienten ohne MRT/MRS	63	3,95	3	1	14	0,335
Patienten mit MRT/MRS	28	3,32	2	1	13	

Tabelle 7: Vergleich verschiedener Parameter in Haupt- und Kontrollgruppe mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests

\* Die Gruppen sind sehr klein, daher ist der Test nur eingeschränkt beurteilbar

Der  $\chi^2$ -Test bzw. der exakte Test nach Fisher wurden verwendet um zu berechnen, ob ein Zusammenhang zwischen den Variablen DRU, TRUS und Karzinombefund zu den verschiedenen Gruppen besteht.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit der Vorbiopsie bei Patienten mit und ohne MRT/MRS. Patienten mit MRT/MRS haben signifikant häufiger Vorbiopsien als Patienten ohne MRT/MRS ( $p < 0,001$ ). Für die anderen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (vgl. Tabelle 8)

	<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>	<b>Patienten mit MRT/MRS</b>	<b>p-Wert</b>
DRU nicht suspekt	174 (70,2%)	58 (77,3%)	0,226 (Chi2)
suspekt	74 (29,8%)	17 (82,7%)	
TRUS nicht suspekt	191 (78,9%)	62 (84,9%)	0,258 (Chi2)
suspekt	51 (21,2%)	11 (15,1%)	
Kein Karzinom	512 (66,6%)	62 (10,8%)	0,731 (Chi2)
Karzinom	257 (33,4%)	34 (11,7%)	
Keine Vorbiopsie	193 (47,5%)	4 (4,9%)	<
Vorbiopsie	213 (52,5%)	77 (95,1%)	<b>0,001(Chi2)</b>
<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>			
DRU nicht suspekt	34 (56,7%)	3 (100%)	0,261
suspekt	26 (43,3%)	0 (0%)	(Fisher)*
TRUS nicht suspekt	45 (72,6%)	3 (100%)	0,561
suspekt	17 (27,4%)	0 (0%)	(Fisher)*
Kein Karzinom	127 (65,8%)	3 (75%)	1,0 (Fisher)
Karzinom	66 (34,2%)	1 (25%)	
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>			
DRU nicht suspekt	89 (71,8%)	46 (34,1%)	0,858 (Chi2)
suspekt	35 (28,2%)	17 (32,7 %)	
TRUS nicht suspekt	92 (78,6%)	49 (81,7%)	0,635 (Chi2)
suspekt	25 (21,4%)	11 (18,3%)	
Kein Karzinom	150 (75,4%)	49 (63,6%)	0,271 (Chi2)
Karzinom	63 (69,2%)	28 (36,4%)	

Tabelle 8: Zusammenhang der Variablen DRU, TRUS und Karzinombefund zu den verschiedenen Gruppen mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und des  $\chi^2$ -Tests

\* Die Gruppen sind sehr klein, daher ist der Test nur eingeschränkt beurteilbar

### 3.7 Ergebnisse für die Trefferquote pro Patient (per patient basis)

Im Folgenden werden die Trefferquoten (Anzahl der positiven Biopsien pro Patient) der Prostatastanzbiopsien der Patienten mit verschiedenen Parametern in unterschiedlichen Gruppen verglichen. Angewandt wurde hierzu der Mann-Whitney-U Test.

Der Vergleich der Trefferquote im Gesamtkollektiv mit den Parametern MRT/MRS, TNM-Einteilung, Gleason-Score, Vorbiopsie und PSA-Wert liefert folgende Ergebnisse:

Es zeigt sich, dass sich die Trefferquote zwischen Patienten mit MRT/MRS und ohne MRT/MRS signifikant unterscheidet. Patienten ohne MRT/MRS haben eine signifikant

höhere Trefferquote

( $p = 0,005$ ). Des Weiteren zeigt sich in den Berechnungen ein signifikanter Unterschied in der lokalen Tumorausbreitung. Patienten mit einem pT3-Tumor haben eine signifikant höhere Trefferquote, als Patienten mit Tumorgrad pT2 ( $p = 0,001$ ). Patienten mit Gleason-Score 7-10 haben eine signifikant höhere Trefferquote als Patienten mit Gleason-Werten 2 - 6 ( $p < 0,001$ ). Siehe hierzu Tabelle 9.

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
Patienten ohne MRT/MRS	257	36,47	25,0	<b>0,005</b>
Patienten mit MRT/MRS	34	25,59	15,39	
pN0	87	28,48	16,67	0,627
pN+	3	44,44	25,0	
pT2	72	23,06	16,67	<b>0,001</b>
pT3	22	49,58	37,5	
Gleason 2 - 6	192	23,83	16,67	<b>&lt;0,001</b>
Gleason 7 - 10	95	57,41	50	
Patienten mit Vorbiose	67	34,57	25,0	0,117
Patienten ohne Vorbiose	91	38,95	20,0	
PSA < 10	75	24,26	16,67	0,253
PSA > 10	55	37,68	23,03	

Tabelle 9: Ergebnisse für die Trefferquote des Gesamtkollektivs im Vergleich zu verschiedenen Parametern mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests

N = Anzahl der Patienten, Mittelwert und Median der prozentualen Tumoranteile/Patient

Des Weiteren wurden die Trefferquoten innerhalb der Untergruppen mit und ohne MRT mit den Parametern TNM-Einteilung, Gleason-Score, Vorbiose und PSA-Wert verglichen. In der Gruppe der Patienten ohne MRT zeigte sich ein signifikanter Unterschied des prozentualen Tumoranteils der Patienten im Bezug auf pT2 und pT3 ( $p < 0,001$ ) und Gleason 2 - 6 und 7 - 10 ( $p < 0,001$ ). Patienten mit TNM-Grad pT3 und/oder Gleason-Score Werten zwischen 7 und 10 haben eine signifikant höhere Trefferquote als Patienten mit TNM-Grad pT2 und/oder Gleason-Scores zwischen 2 und 6.

Für die Patienten mit MRT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede und der Vergleich der Trefferquote mit pN0 und pN+ war nicht möglich, da der Anteil der Patienten mit pN+ in der Gruppe mit MRT/MRS gleich 0 ist.

Für diese Berechnungen wurde der Mann-Whitney-U Test angewendet (vgl. Tabelle 10).

<b>Patienten ohne MRT/MRS</b>				
	N	Mittelwert	Median	p-Wert
pN0	69	30,22	20,0	0,659
pN+	3	44,45	25,0	
pT2	58	23,32	16,67	<b>&lt; 0,001</b>
pT3	18	55,87	42,26	
Gleason 2 - 6	168	23,957	16,67	<b>&lt; 0,001</b>
Gleason 7 - 10	86	60,743	50	
Patienten ohne Vorbiopsie	66	34,84	25,0	0,281
Patienten mit Vorbiopsie	63	30,56	21,43	
PSA < 10	57	25,43	21,42	0,222
PSA > 10	41	41,17	23,07	
<b>Patienten mit MRT/MRS</b>				
pN0	18	21,84	15,38	-**
pN+	0	0	0	
pT2	14	22	15,0	0,707
pT3	4	21,2	22,0	
Gleason 2 - 6	24	22,936	14,29	0,297
Gleason 7 - 10	9	25,56	28,58	
Patienten ohne Vorbiopsie	1	16,7	16,7	0,856*
Patienten mit Vorbiopsie	28	25,0	15,39	
PSA < 10	18	20,42	15,39	0,744
PSA > 10	14	27,45	21,43	

Tabelle 10: Vergleich verschiedener Parameter mit der Trefferquote in der Gruppe der Patienten mit und ohne MRT mittels Mann-Whitney-U Test

\*Die Gruppen sind sehr klein, daher ist der Test nur eingeschränkt beurteilbar

\*\* Ein Parameter ist gleich Null, daher ist eine Berechnung nicht möglich

Des Weiteren wurden oben genannte Parameter noch innerhalb der Gruppen der Patienten mit und ohne Vorbiopsie mit der Trefferquote verglichen.

Bei den Patienten ohne Vorbiopsie ergaben sich signifikante Unterschiede für die Trefferquote für pT2 und pT3 ( $p = 0,015$ ) und Gleason 2 - 6 und 7 - 10 ( $p = 0,01$ ). Patienten mit TNM-Grad pT3 und/oder Gleason-Scores zwischen 7 und 10 haben eine signifikant höhere Trefferquote als Patienten mit TNM-Grad pT2 und/oder Gleason-Score Werten zwischen 2 und 6. In der Gruppe der Patienten mit Vorbiopsie zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bei den Gleason-Werten ( $p = 0,001$ ). Patienten mit Gleason-Score Werten zwischen 7 und 10 haben eine signifikant höhere Trefferquote als Patienten mit Gleason-

Scores zwischen 2 und 6. Auch für diese Berechnungen wurde der Mann-Whitney-U Test angewendet, siehe hierzu Tabelle 11.

<b>Patienten ohne Vorbiopsie</b>				
	N	Mittelwert	Median	p-Wert
pN0	21	26,89	16,67	
pN+	1	25	25	0,688*
pT2	19	22,27	16,67	
pT3	4	56,25	50,0	<b>0,015</b>
Gleason 2 - 6	41	25,74	16,67	
Gleason 7 - 10	24	51,51	41,67	<b>0,01</b>
Patienten ohne MRT/MRS	66	34,84	25,0	
Patienten mit MRT	1	16,67	16,67	0,531*
PSA <10	16	25,843	19,87	
PSA > 10	13	45,09	25,0	0,269
<b>Patienten mit Vorbiopsie</b>				
pN0	34	28,81	19,05	
pN+	1	8,3	8,3	0,233*
pT2	26	25,29	16,67	
pT3	10	35,38	23,08	0,435
Gleason 2 -6	68	22,95	16,67	
Gleason 7 - 10	22	44,28	35,9	<b>0,001</b>
Patienten ohne MRT/MRS	63	30,6	21,43	
Patienten mit MRT/MRS	28	25,24	15,39	0,232
PSA < 10	20	24,56	21,42	
PSA > 10	39	32,97	21,53	0,866

Tabelle 11: Vergleich verschiedener Parameter mit der Trefferquote bei Patienten mit und ohne Vorbiopsie mittels Mann-Whitney-U Test

\*Die Gruppen sind sehr klein, daher ist der Test nur eingeschränkt beurteilbar

Vergleicht man die Trefferquote der Gruppe der Patienten mit MRT/MRS und bereits durchgeführter Biopsie mit dem Rest der Patienten (kein MRT und keine Vorbiopsie), so ergibt sich hier ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,034$ ). Patienten ohne Vorbiopsie und ohne MRT/MRS haben eine signifikant höhere Trefferquote, vgl. Tabelle 12.

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>p-Wert</b>
MRT/MRS + Vorbiopsie	28	25,24	15,39	7,1	100	<b>0,034</b>
Kein MRT/MRS + keine Vorbiopsie	263	36	25	7,1	100	

Tabelle 12: Vergleich der Trefferquote der Patienten mit MRT/MRS und Vorbiopsie mit den Patienten ohne MRT/MRS und ohne Vorbiopsie mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests

### 3.8 Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS zu TRUS-gesteuerter Biopsie

Bei der Befundung des MRT/MRS wird analog zur TRUS-gesteuerten Biopsie das gleiche Sextanten-Schema (basal rechts, basal links, zentral rechts, zentral links, apikal rechts und apikal links) angewendet.

Somit ist ein direkter Vergleich der Befunde von MRT/MRS mit den Befunden der TRUS-gesteuerten Biopsie möglich. In Tabelle 13 ist die Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS und Biopsie wiedergegeben. „Übereinstimmung“ bedeutet MRT/MRS und Biopsie zeigen den selben Befund (MRT/MRS positiv und Stanze positiv oder MRT/MRS negativ und Stanze negativ). „Keine Übereinstimmung“ bedeutet, dass sich die Befunde von MRT/MRS und Biopsie nicht gleichen, sondern unterschiedlich ausfallen (MRT/MRS negativ und Stanze positiv oder MRT/MRS positiv und Stanze negativ).

	<b>Übereinstimmung MRT/Biopsie N (%)</b>	<b>Keine Übereinstimmung MRT/Biopsie N (%)</b>
basal rechts	65 (74,7%)	22 (25,6%)
basal links	63 (72,4%)	25 (27,6%)
zentral rechts	50 (57,5%)	37 (42,5%)
zentral links	47 (54%)	40 (46%)
apikal rechts	59 (67,8%)	28 (32,2%)
apikal links	54 (62%)	33 (38%)

Tabelle 13: Übereinstimmung der Befunde MRT/MRS zu den Befunden der TRUS-gesteuerten Biopsie bezogen auf die einzelnen Sextanten

Der Vergleich der Übereinstimmung der Befunde der Tumordetektion von MRT/MRS und TRUS- gesteuerter Biopsie bei Patienten ohne und mit Vorbiopsie bezogen auf die einzelnen Sextanten mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests ergab keine signifikanten Ergebnisse, siehe hierzu Tabelle 14.

	Patienten ohne Vorbiopsie	Patienten mit Vorbiopsie	p-Wert (Chi <sup>2</sup> )
<b>Basal rechts:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	7 (46,7%)	15 (20,8%)	0,36
<b>Übereinstimmung</b>	8 (53,3%)	57 (79,2%)	
<b>Basal links:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	3 (20%)	21 (29,2%)	0,47
<b>Übereinstimmung</b>	12 (80%)	51 (70,8%)	
<b>Zentral rechts:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	8 (53,3%)	29 (40,3%)	0,325
<b>Übereinstimmung</b>	7 (46,7%)	43 (59,7%)	
<b>Zentral links:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	4 (46,7%)	24 (45,8%)	0,953
<b>Übereinstimmung</b>	11 (53,3%)	48 (66,7%)	
<b>Apikal rechts:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	4 (26,7%)	24 (33,3%)	0,615
<b>Übereinstimmung</b>	11 (53,3%)	48 (66,7%)	
<b>Apikal links:</b>			
<b>keine Übereinstimmung</b>	6 (40%)	27 (37,5%)	0,856
<b>Übereinstimmung</b>	9 (60%)	45 (62,5%)	

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Übereinstimmung der Tumordetektion von MRT/MRS und TRUS- gesteuerter Biopsie bei Patienten ohne und mit Vorbiopsie mittels  $\chi^2$ -Test

## 4 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts mit 24,5% aller diagnostizierten Karzinome die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der BRD und steht bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen in Deutschland an dritter Stelle [4]. Es kommt insbesondere zu einem Anstieg der frühen Stadien, diese Stadienverschiebung wird auf die Einführung des PSA-Wertes in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zurückgeführt [88].

Umso wichtiger ist die frühzeitige risiko- und nebenwirkungsarme Diagnose dieses Tumors. Nur durch eine frühzeitige Diagnostik ist es möglich, Karzinome in noch frühen Stadien zu erfassen und so dem Patienten eine kurative Behandlung zu ermöglichen. Allerdings kann die Frage, welcher Patient mit einem Prostatakarzinom welcher für ihn optimalen Behandlung zugeführt werden sollte, bis heute nicht in jedem Fall optimal beantwortet werden, und es ergeben sich immer wieder Unsicherheiten [89]. Das bedeutet, dass die wesentliche Aufgabe der Urologen heutzutage darin bestehen sollte, die Qualität und die Sicherheit der prätherapeutischen Diagnostik zu erhöhen, um so eine möglichst genaue Vorhersage über den lokalen und systematischen Tumorstatus machen zu können. Denn je zuverlässiger das aktuelle Stadium des Karzinoms bestimmt werden kann, desto sicherer kann die Entscheidung über das weitere Vorgehen bei dem jeweiligen Patienten getroffen werden [90] [91].

Aktuell ist die TRUS-gesteuerte Sextantenbiopsie der Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, dies wurde 2009 mit Etablierung der S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom verbindlich festgehalten. Allerdings gewinnt das MRT als nicht-invasives Untersuchungsverfahren für die Detektion dieses Tumors immer mehr an Bedeutung [20] [72] [92]. Gerade für Patienten mit wiederholt negativen Prostatastanzbiopsien und ansteigenden PSA-Werten ist das MRT das beste bildgebende Verfahren und stellt für den Patienten eine gute Alternative zu einer erneuten Biopsie dar. Allerdings kann das MRT die Prostatastanzbiopsie aufgrund einer Sensitivität von unter 90% bisher nicht vollständig ersetzen [69] [20].

Gerade für Patienten mit wiederholt negativen Prostatastanzbiopsien und ansteigenden PSA-Werten ist das MRT das vermutlich beste bildgebende Verfahren und stellt für den Patienten

zwar keine Alternative zu einer erneuten Biopsie dar, kann aber mögliche suspekte Areale identifizieren, die anschließend läsions-gezielt biopsiert werden können. In der Literatur werden im selektionierten Patientengut Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 90% beschrieben, insbesondere wenn das MRT mit zusätzlichen Untersuchungen wie z.B. der MR-Spektroskopie kombiniert werden.

In der vorliegenden Arbeit soll die diagnostische Wertigkeit des MRT/MRS in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms im Vergleich zur konventionellen Diagnostik in der Versorgungsrealität diskutiert werden.

## 4.1 Gesamtkollektiv

Zur Datenerhebung wurden alle Patienten im Zeitraum zwischen 2004 und 2007, die sich in der Urologischen Klinik und Poliklinik mit einer PSA-Erhöhung vorstellten, eingeschlossen.

Die Datenerfassung des gesamten Kollektivs erfolgte aus „real life“ Daten aus Patientenakten retrospektiv, und die einzelnen Gruppen wurden nicht randomisiert. Dies ist mit Sicherheit ein Nachteil der Studie und auch ein Grund dafür, dass die korrekte Erfassung der Daten nicht in jedem Fall möglich war, und häufig große Datenmengen fehlen. Es handelt sich hierbei vor allem um die Angaben zu DRU, TRUS, Vorbiopsie, Gleason-Score und PSA-Werten. Diese Daten wurden nicht in allen Fällen in der Patientenakte dokumentiert, so dass sie nicht bei allen Patienten vorliegen. Die gebildeten Gruppen sind bezüglich Altersverteilung, DRU und TRUS Befunden miteinander vergleichbar, es zeigten sich keine Unterschiede in der Verteilung zwischen Haupt- und Kontrollgruppe. Des Weiteren entstammen alle dem Klinikum Großhadern und wurden somit von denselben Ärzten betreut, alle Prostatastanzbiopsien wurden im Klinikum Großhadern nach demselben Schema und denselben Standards durchgeführt und auch alle Histologie-Befunde stammen aus demselben Pathologischen Institut. Hier wurden auch die prä- und postoperativen Gleason-Werte bestimmt, so dass diese Angaben für die Auswertung der erfassten Daten gut miteinander zu vergleichen sind. Allerdings konnten die Gleason-Scores nicht bei allen Patienten errechnet werden, da das Präparat das nicht immer zuließ.

Da nicht alle Patienten mit der Diagnose eines Prostatakarzinom in der Biopsie eine radikale

Prostatektomie erhalten haben oder sich nicht im Klinikum Großhadern der Operation unterzogen haben, liegt der postoperative Gleason-Wert nicht bei allen Patienten mit Karzinombefund vor.

Bei den Patienten, die sich einer MRT/MRS-Untersuchung unterzogen hatten, wurde in 81 Fällen in den Befundbögen festgehalten, ob diese Patienten schon vorbiopsiert waren, bei 15 Patienten fehlte diese Angabe. In der Kontrollgruppe war dies in der Patientenakte nicht notiert worden, so dass alle Patienten persönlich kontaktiert werden mussten, und man die Aussagen der einzelnen Patienten in die Datenerfassung mit augenommen werden musste.

Bei einer prospektiven Studie gäbe es viele der Probleme, die sich bei einer retrospektiven Studie automatisch ergeben, sicherlich nicht, da man die Datenerfassung besser strukturieren und standardisieren kann. Allerdings hat man bei einer retrospektiven Studie mit der Erhebung von „real-life“ Daten die Möglichkeit, Einblicke in die reale Situation des Klinikalltags und der Organisation zu bekommen und kann so eventuelle Mängel aufdecken und Abläufe des Klinikalltags optimieren.

Dennoch muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass die Dokumentation in der Hauptgruppe wesentlich ausführlicher durchgeführt wurde als in der Kontrollgruppe. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, dass die MRT-Patienten über die Prostata-Sprechstunde dokumentiert wurden, und ein Großteil der Patienten des Gesamtkollektivs über die Allgemeinsprechstunde dokumentiert wurde.

Die PSA-Verteilung und die Anzahl der Stanzzyliner entspricht der, wie sie in verschiedenen Publikationen bereits in europaweiten Studien vorbeschrieben wurde. Die Detektionsrate von 33,6% ist vergleichbar mit multiplen Studien aus der Literatur. Auch ein Up- und Downstaging der Ergebnisse der Prostatastanzbiopsien nach radikaler Prostatektomie ist ein häufig zitiertes Phänomen im Schrifttum [67] [93] [94] [95].

## 4.2 Kontrollgruppe

Die Zusammenhänge in 4.1 treffen gleichermaßen für die Kontrollgruppe zu.

### 4.3 Hauptgruppe

Die Gruppe der Patienten, die vor einer Biopsie oder Rebiopsie ein bildgebendes Verfahren gefordert oder erhalten haben entspricht einem selektierten Patientenkollektiv. Zum einen wurden im vorliegenden Patientengut, wie oben beschrieben, die Patienten nicht randomisiert einer präinterventionellen Kernspinuntersuchung zugeteilt, zum anderen wurde von indikatorischer Seite insbesondere dann eine Bildgebung gefordert, wenn bereits negative Biopsien aus der Anamnese zu entnehmen waren, hiermit lässt sich auch der signifikant höhere PSA-Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe erklären. Darüber hinaus erhielten auch gut informierte Patienten auf Nachfrage eine MRT-Untersuchung.

Dieser Zusammenhang führt unweigerlich zu einem Bias, lässt sich jedoch im klinischen Setting und im hier gewählten Studiendesign nicht ändern, letztlich werden auch in der Versorgungsrealität keine standardisierten Patienten behandelt.

Bezüglich des Medians des Alters unterscheiden sich die Hauptgruppe und die Kontrollgruppe nicht (64 Jahre vs. 64 Jahre).

### 4.4 Tumorlokalisierung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte u.a. herausgearbeitet werden, ob die Tumorlokalisierung einen Einfluss auf die Detektion des Prostatakarzinoms haben kann, oder ob gerade das Verteilungsmuster der Karzinome in den Segmenten basal/zentral/apikal Unterschiede aufweist. Wefer und Kollegen untersuchten mit dieser Fragestellung 47 Patienten, die nach kombinierter MRT/MRS mit anschliessender Prostatastanzbiopsie einer radikalen Prostatektomie zugeführt wurden. Dabei erwies sich die MRT/MRS sensitiver bei der Detektion des Prostatakarzinoms als die Biopsie. Bei der Spezifität ergaben sich allerdings Vorteile für die Prostatastanzbiopsie. Insbesondere zeigte sich eine signifikant schlechtere Sensitivität bei der Sextantenbiopsie im Bereich der Apex. Hier schnitten die alleinige MRT und die Kombination aus MRT und MRS bezüglich Sensitivität und Spezifität bei der Detektion des Prostatakarzinoms besser ab als die Sextantenbiopsie [96].

Mullerad et al. vergleichen die Exaktheit der Tumordetektion bezogen auf die Lokalisation

für MRT, TRUS-gesteuerte Biopsie und DRU bei 106 Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom, die im Vorfeld einer radikalen Prostatektomie ein MRT erhalten hatten. Die „area under the curve ROC“ war höher für MRT als für TRUS-Biopsie in den zentralen und basalen Bereichen der Prostata (0,75 vs. 0,68 und 0,81 vs. 0,61). Im apikalen Bereich konnte Mullerad diesen Zusammenhang nicht feststellen (0,67 vs. 0,70). Die Tumordetektion mittels MRT war aber in ihrer diagnostischen Wertigkeit im Vergleich zum konventionellen TRUS und der digital-rektalen Untersuchung signifikant überlegen ( $p = 0,0001$ ) [97].

Im Gegensatz zu den widersprüchlichen Aussagen aus der beschriebenen Literatur zeigten unsere Ergebnisse, dass in allen Gruppen die Karzinome häufiger zentral lokalisiert sind, wenn als Referenzstandard die Prostatastanzbiopsie verwendet wird. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant. Patienten ohne MRT/MRS haben nicht signifikant häufiger ein Karzinom zentral, basal oder apikal als in der Kontrollgruppe. Gleches gilt im Rebiopsie-Setting.

Aus der klinischen Erfahrung heraus (ohne Publikations-Untermauerung) stellt der apikale Teil gerade bei der transrektalen Biopsie eine Problemzone dar. Bei den sog. Endfire-Transrektalsonden muss in der Steinschnittlage des Patienten der Apex der Prostata durch eine extreme Dorsalwendung der Ultraschallsonde eingestellt werden, was die anschliessende Karzinom-Trefferwahrscheinlichkeit reduziert. Zusätzlich lässt sich apikal die Grenze der Prostata wesentlich schlechter darstellen als im basalen und zentralen Anteil der Prostata (im Übrigen auch im MRT). Mit den sog. biplanaren – hier verwendeten – Ultraschallsonden lässt sich dagegen der apikale Anteil vergleichsweise besser einstellen. Hier besteht allerdings das Problem, dass die Punktionsrichtung im spitzen Winkel zur Prostataachse verläuft und somit der ventrale Anteil des Prostataapex schlechter biopsiert werden kann. Dieser Zusammenhang kann als Erklärungsversuch herangezogen werden, warum die Trefferquote im apikalen Anteil der Prostata geringer ist.

Der basale Prostatabereich lässt sich mit beiden Ultraschallsonden sehr gut einstellen, hier scheint das deutlich größere Zielvolumen für die geringere Trefferquote ursächlich zu sein.

Im zentralen Prostatabereich scheinen die gute Einstellbarkeit sowie das günstige Zielvolumen im besten Verhältnis zu stehen und könnten die höhere Trefferquote im zentralen Bereich erklären.

## 4.5 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und TNM-System

Im Rahmen der Datenauswertung der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhielten, der prä- und postoperative Gleason-Score verglichen und nach einem Zusammenhang zwischen dem Haupt- und Kontrollkollektiv gesucht. Insgesamt wurden dabei N=103 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Der signifikante Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium (TNM) und dem präoperativen Gleason-Score aus der Biopsie ist aus der Literatur hinlänglich bekannt. Je weniger aggressiv das Karzinom, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit eines T2-Stadiums sowie das Fehlen einer LK-Metastasierung. Dieser Zusammenhang ist allerdings nur im Kollektiv ohne vorangegangene Bildgebung signifikant. Die Frage, warum diese Konstellation in der Bildgebungsgruppe verloren geht, ist schwer zu beantworten. Die Gründe hierfür könnten sich zum einen aus der geringeren Größe des Kollektivs ergeben, wenngleich der exakte Test nach Fisher keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang stellt. Zum anderen könnte es an einer Selektion kleinerer Karzinome in der Bildgebungsgruppe liegen. Tatsächlich ist es so, dass kein einziger Patient aus der Hauptgruppe eine LK-Metastasierung aufweist, was die beschriebene These unterstützt. In der Tat könnte es sein, dass die Patienten der Hauptgruppe durch intensiveres Screening und durch vorangegangene negative Biopsien eine Negativselektion darstellen, bei denen letztlich nur ein „kleines“ Karzinom frühzeitig festgestellt worden ist. Im Übrigen besteht die gleiche Konstellation, wenn der postoperative Gleason-Score als Kriterium verwendet wird. Auch hier wird die Wahrscheinlichkeit größer, mit steigendem Gleason-Score eine fortgeschrittene Erkrankung vorliegen zu haben. In Analogie zu oben geht dieser Zusammenhang in der Bildgebungsgruppe verloren, eine LK-Metastasierung liegt in keinem der Fälle vor [2]. Die Theorie, dass es sich um eine Selektion des Patientenguts handelt, ist begründet in der Tatsache, dass trotz eines Gleason-Scores von > 7 noch 71,4% der Patienten ein lokal begrenztes Tumorstadium (pT2, pN0) haben, während in der Kontrollgruppe dieser Anteil nur noch bei 60,5% liegt. Damit scheint in diesem selektierten Patientengut eine Früherkennung im Sinne pT2pN0- Stadiums gegriffen zu haben. Auf der anderen Seite könnte dieser Zusammenhang auch in der geringeren Fallzahl begründet sein.

Der Vergleich der Mittelwerte der prä- und postoperativ bestimmten Gleason-Scores zeigt in

der Gruppe der Patienten ohne Bildgebung einen höheren Mittelwert der postoperativen Gleason-Scores (6,27 vs. 6,55), es ist also nach der Operation eine insgesamt schlechtere Differenzierung des Tumors zu sehen. Dies zeigt sich auch in der Gruppe der Patienten mit MRT/MRT (6,27 vs. 6,37) in wesentlich geringerem Maße, wenn auch nicht signifikant. Dennoch liegt also postoperativ eine stärkere Entdifferenzierung der Karzinome in der Kontrollgruppe vor. Damit scheinen Patienten aus der Hauptgruppe nicht nur ein günstigeres Tumorstadium, sondern auch weniger aggressive Tumoren aufzuweisen. Dieser Zusammenhang ergibt sich vermutlich durch die bereits erwähnte Patientenselektion oder aufgrund der geringeren Fallzahl der Hauptgruppe. Die generelle Aussage, dass es zu einem Upgrading im postoperativem Gleason-Score kommt, wurde in der Literatur weithin beschrieben [98].

Das geringere Upgrading der selektierten Patienten, in der vorliegenden Arbeit als MRT- oder Hauptgruppe deklariert, ist bisher in der Weltliteratur nicht beschrieben worden. Zusätzlich erscheint es, dass die selektierten Patienten mit Karzinomen in der Bildgebungsgruppe durch ihre günstigeren histologischen Prognosefaktoren (weniger Upgrading, höherer Anteil von T2N0- Karzinomen) bessere Kandidaten für ein Active Surveillance (AS) Programm darstellen, wenn die generellen Einschlusskriterien für das AS erfüllt sind.

#### **4.6 Vergleich der Patienten mit Erst- bzw. Rebiopsie in der Kontroll- und Hauptgruppe**

Patienten, die keine Bildgebung vor der Biopsie erhalten haben, gehörten signifikant häufiger zur Erstbiopsie-Gruppe als Patienten mit MRT/MRS. Dies ist zum einen dadurch zu erklären, dass die Kernspintomographie bei der Detektion des Prostatakarzinoms in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in ihrer S3-Leitlinie 2009 / Update 2011 keinen Stellenwert hat und zum anderen in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München eine Kernspintomographie erst nach vorangegangener negativer Biopsie empfohlen wurde [20]. Dennoch erhielten einige der Patienten auf ausdrücklichen Wunsch eine MRT/MRS im Erstbiopsie-Setting.

Für die Anzahl der entnommenen Biopsien ergibt sich, dass rebiopsierte Patienten mit MRT/MRS eine signifikant höhere Anzahl an Biopsiezylin dern aufweisen als rebiopsierte Patienten ohne MRT/MRS. Dieser Sachverhalt ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass suspekte Befunde aus MRT/MRS in der darauffolgenden Biopsie gezielt (Zusatz-Biopsiezylin dern) untersucht wurden und sich so die höhere Anzahl an entnommenen Biopsiezylin dern erklären lässt. Allerdings zeigt sich bei rebiopsierten Patienten mit MRT/MRS keine signifikant höhere Anzahl an tumorbefallenen Biopsiezylin dern im Vergleich zu Patienten ohne MRT/MRS, obwohl Patienten mit MRT/MRS eine signifikant größere Anzahl an Biopsiezylin dern aufweisen und einen signifikant höheren PSA-Wert hatten. Gründe hierfür könnten sein, dass es zum einen nicht mehr Karzinome gibt, zum anderen die Tumore zu klein sind und nicht getroffen werden, oder in der MRT-Untersuchung durch Artefakte „falsch positive“ Befunde detektiert werden.

Verschiedene Publikationen beschreiben den Sachverhalt, dass Karzinome mit niedrigen Gleason-Scores und nicht signifikante Tumorvolumen im MRT/MRS schlecht oder gar nicht zu sehen sind. Allerdings zeigen sich keine signifikant höheren Gleason-Scores bei Patienten mit Vorbiopsie ohne MRT/MRS im Vergleich zu Patienten ohne Vorbiopsie ohne MRT/MRS. Das Tumorvolumen wurde in unserer Studie nicht untersucht, daher kann hierzu keine Aussage gemacht werden. In einer aktuellen, groß angelegten Studie zeigte sich bei MRT-geführten Biopsien lediglich eine Karzinomtrefferquote von 33% und das bei Befunden, die eindeutig als Karzinom befundet wurden. Daher können wie oben erwähnt in der Tat falsch positive Befunde für vermeintlich niedrigere Trefferquoten ursächlich sein [99] [100].

## 4.7 Ergebnisse für die Trefferquote in der Prostatastanzbiopsie

In den letzten Jahren zeigten eine Vielzahl von Studien eine potentiell hohe Zuverlässigkeit des MRTs für den Nachweis eines Prostatakarzinoms und die jüngste S3-Leitlinie gibt erstmals eine „Kann-Empfehlung“ für die endorektale MRT als ergänzende Diagnostik nach negativer Biopsie heraus (EG 0 sowie LOE 1+ bis 3) [20]. Das MRT der Prostata erfordert einen hohen zeitlichen und Geräteaufwand. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Studien veröffentlicht, die der Frage nachgehen, wie zuverlässig ein Prostatakarzinom mittels MRT nachzuweisen ist. Daten zeigen, dass ein Prostatakarzinom mit Hilfe eines MRT mit

T2-Gewichtung mit einer mittleren Treffsicherheit von etwa 0,7 (0,61 - 0,83) abzugrenzen war [20] [101]. Die Rolle der Tumordetektion mit alleiniger TRUS-gesteuerter Biopsie zeigt eine Rate von 30% nicht entdeckten Tumoren bei einer 10 bis 12 fachen Nadelbiopsie [102].

In unserem Kollektiv zeigt sich überraschenderweise, dass bei Patienten ohne MRT/MRS überraschender eine signifikant höhere Trefferquote, als bei Patienten mit MRT/MRS vorliegt. Das muss offensichtlich die Folge einer Patientenselektion sein, zumal die Tumore in dieser Gruppe kleiner und weniger aggressiv sind als in der Gruppe der Patienten ohne MRT/MRS. Hier scheint die Patientenselektion dergestalt zu sein, dass Patienten, die ein MRT/MRS erhielten, häufig Patienten sind, die schon mehrfach negativ vorbiopsiert sind und immer wieder ansteigende PSA-Werte aufweisen. Dabei handelt es sich um engmaschig urologisch angebundene Patienten mit einem ausgesprochenen Vorsorge- und Früherkennungswunsch. Dies könnte auch erklären, dass es keinen Unterschied in der Trefferquote zwischen rebiopsierten Patienten mit MRT/MRS und rebiopsierten Patienten ohne MRT/MRS gibt. Ferner hatten Patienten ohne Vorbiopsie signifikant häufiger Stadium pT3 als Stadium pT2 und auch signifikant häufiger Gleason-Score 7 - 10 als Gleason- Score 2 - 6. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass aus einem Pool von Patienten, die bisher noch keine biotische Abklärung hatten, noch keine Vorselektion stattgefunden hatte.

Bezüglich der PSA-Werte zeigen sich in den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die Trefferquote. Die PSA-Werte wurden zunächst in vier Gruppen unterteilt (PSA 0 – 2,5; 2,5 - 4; 4 - 10 und > 10). Da sich hier keine signifikanten Unterschiede zeigten, erfolgte eine Unterteilung in zwei Untergruppen ( PSA < 10 und > 10), allerdings zeigten sich auch in diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Trefferquote. Dieser Zusammenhang ist unklar, könnte auch an der Patientenselektion liegen, widerspricht aber der gängigen Meinung aus der Literatur.

Ganz allgemein betrachtet haben Patienten ohne MRT/MRS eine signifikant höhere Trefferquote in der Prostatastanzbiopsie gegenüber Patienten mit MRT/MRS, obwohl Patienten mit MRT/MRS eine signifikant höhere Anzahl an Biopsiezylin dern aufweisen. Dieser Zusammenhang untermauert, dass die Patientenselektion einen entscheidenden Einfluss auf das Biopsieergebnis hat. Theoretisch wäre denkbar, dass mehrfach negativ biopsierte Patienten, die keinen Nachweis eines Karzinoms im MRT aufweisen, mittels MRT (also ohne Biopsie) kontrolliert werden.

## 4.8 Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS zu TRUS gesteuerter Biopsie

Ein Problem in der Diagnostik des Prostatakarzinoms mittels MRT sind falsch positive MRT-Befunde durch BPH, Prostatitiden oder andere Ursachen. Ferner ist aus der Literatur bekannt, dass Tumoren mit niedrigen Gleason-Scores und sehr kleine Tumoren mit Hilfe des MRT schwer diagnostiziert werden können. Darüber hinaus stellt sich das Problem, dass der Biopseur MRT- Bilder kognitiv mit TRUS-Bildern fusionieren muss und subjektiv die Biopsie im TRUS so nah wie möglich an den MRT-Befund „gedanklich“ anpassen muss, um dann den mutmaßlichen Befund aus dem MRT zu treffen [91].

Wefer et al. zeigten in ihrer Studie eine äquivalente Accuracy des MRT/MRS zur TRUS-Biopsie für die intraprostatische Lokalisation des Prostatakarzinoms und MRT/MRS ist dem TRUS besonders im apikalen Bereich der Prostata überlegen [96].

Der direkte Vergleich der Übereinstimmung der Befunde von MRT/MRS und TRUS gesteuerter Biopsie ergab die größte Übereinstimmung für die Diagnosemethoden in den basalen Prostatabereichen und die geringste Übereinstimmung in den zentralen Prostatabereichen. Ein Grund hierfür könnte die bessere Darstellbarkeit des apikalen Bereiches der Prostata in der TRUS gegenüber der schlechteren Darstellbarkeit des basalen Bereiches sein.

In einer aktuellen Studie von Hoeks konnte sogar gezeigt werden, dass nur 33% der Befunde, die im MRT als Karzinom eingestuft wurden, bei einer rein MRT-geführten Prostatastanzbiopsie auch histologisch einem Karzinom entsprachen. Auf die unterschiedlichen Lokalisationen wurde in dieser Arbeit nicht eingegangen [100].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine maximale Übereinstimmung zwischen MRT und Biopsie im rechts basalen Anteil mit knapp 75%, die geringste Übereinstimmung trat links im zentralen Bereich mit 54% auf. Die möglichen Ursachen für die Streuung bleiben unklar. Letztlich zeigten sich in der Auswertung (Tab. 14) bei erst- und rebiopsierten Patienten keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Prostatabereiche Basis, Zentrum und Apex.

## 5 Zusammenfassung

Trotz fehlender Randomisierung zeigten sich die beiden Patientenkollektive (Patienten mit MRT/MRS und Patienten ohne MRT/MRS) bezüglich ihrer klinischen Parameter vergleichbar. Dennoch muss festgehalten werden, dass es aufgrund des Studiendesigns (fehlende Randomisierung) zu einem erheblichen Bias gekommen ist. Allerdings kann dem vorliegenden Studiendesign zugute gehalten werden, dass es sich bei den erhobenen Daten um sog. „real-world“ - Daten handelt und somit die Patienten in der urologischen Versorgungsrealität darstellen.

Bezüglich der Tumorlokalisation ergaben unsere Daten die häufigste Karzinomstelle im Bereich der peripheren Zone des zentralen Drüsenabschnittes. Der signifikante Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium (TNM) und dem präoperativen Gleason-Score aus der Biopsie konnte bestätigt werden. Dies trifft auch auf die postoperative Histologie zu. Je weniger aggressiver das Karzinom, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit eines T2-Stadiums sowie ein Fehlen einer LK-Metastasierung. Erstmalig konnte bei dieser Arbeit festgestellt werden, dass dieser Zusammenhang in der Hauptgruppe nicht zutrifft. Hier ist ein geringeres postoperatives Tumor-Upgrading der selektierten Patienten beschrieben worden, und es wäre denkbar, diese Erkenntnis zu nutzen und das MRT/MRS in die Active Surveillance (AS) zu integrieren. Weiterhin ist die Empfehlung der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom zu hinterfragen, bei der das MRT bei wiederholt negativen Prostatastanzbiopsien empfohlen wird. Die vorliegende Arbeit ergab trotz Erhöhung der Biopsiezylinder bei rebiopsierten Patienten bei den MRT-gestützten Biopsien eine geringere Nachweisquote als bei rebiopsierten Patienten ohne MRT. Generell liegt aber eine mäßige Übereinstimmung (54% bis 75%) bzgl. der Tumorlokalisation vor, wenn Biopsie und MRT positiv waren.

Abschließend lässt sich festhalten, dass eine generelle Empfehlung zum MRT im Rebiopsie-Setting bei der Verdachtsdiagnose „Prostatakarzinom“ auf der Grundlage dieser Arbeit nicht empfohlen werden kann.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

- BPH - benigne Prostatahyperplasie
- CDU - Farbdopplersonographie
- CT - Computertomographie
- DRU - digital-rektale Untersuchung
- EAU - European Assisation of Urology
- ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
- ISUP - International Society of Urological Pathology
- LK - Lymphknoten
- MRS - Magnet-Resonanz-Spektroskopie
- MRT - Magnet-Resonanz-Tomographie
- NPV - negativ prädiktiver Wert
- PDU - Powerdoppler
- PLCO - prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial
- PPV - postitiv prädiktiver Wert
- PSA - prostata-spezifisches Antigen
- PZ - periphere Zone der Prostata
- TNM-System - T = Tumor, M = Metastase, N = Nodi lymphatici
- cTNM - clinical
- pTNM - pathological
- TRUS - transrektaler Ultraschall
- TZ - Transitonial- oder Übergangszone
- UICC - Union internationale contre le cancer
- z.B. - zum Beispiel

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] C. Börgermann, F. Chun, P. Fornara, M. Graefen, A. Haese, O. Hakenberg, P. Hammerer, K. Heine, H. Huland, H. Loertzer, H. Luboldt, K. Miller, H. Rübben, T. Schlomm, M. Schrader, F. Schröder, M. Schostak, R. Schwarz, M. Wirth, und J. Wolff, "Prostatakarzinom", *Uroonkologie*, Springer Berlin Heidelberg, 2007, S. 381-519.
- [2] A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla, S. Joniau, V.B. Matveev, H.P. Schmid, und F. Zattoni, "EAU Guidelines on Prostate Cancer", *European Urology*, vol. 53, Jan. 2008, S. 68-80.
- [3] S.N. Reske, "Nuclear imaging of prostate cancer: current status", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 46, Nov. 2007, S. 1485-1499.
- [4] Robert-Koch-Institut (RKI), „Krebs in Deutschland 2012 Häufigkeiten und Trends“, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012.
- [5] F. Bray, R. Sankila, J. Ferlay, und D.M. Parkin, "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995", *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 38, Jan. 2002, S. 99-166.
- [6] B. Arndt, M. Kwiatkowski, und F. Recker, "Status of care for prostate cancer in 2008", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 47, Aug. 2008, S. 969-974.
- [7] F. Beske, E. Becker, A. Katalinic, C. Krauss, und R. Pritzkuleit, "Gesundheitsversorgung 2050 Herausforderung einer alternden Gesellschaft-Eine Prognose", *Arzt und Krankenhaus*, Nov. 2007.
- [8] U. Müller-Lisse und U. Müller-Lisse, "Prostatakarzinom", *Radiologische Diagnostik in der Onkologie*, Springer Berlin Heidelberg, 2008, S. 219-253.
- [9] A.W. Meikle und J.A. Smith, "Epidemiology of prostate cancer", *The Urologic Clinics of North America*, vol. 17, Nov. 1990, S. 709-718.
- [10] G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, und O. Cussenot, "Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology", *Annales D'urologie*, vol. 38, Okt. 2004, S. 187-206.
- [11] G.D. Steinberg, B.S. Carter, T.H. Beaty, B. Childs, und P.C. Walsh, "Family history and the risk of prostate cancer", *The Prostate*, vol. 17, 1990, S. 337-347.
- [12] J. McNeal, E. Redwine, F. Freiha, und T. Stamey, "Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread.", *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 12, Dez. 1988, S. 897-906.
- [13] A. Pelzer, J. Bektic, A.P. Berger, E.J. Halpern, F. Koppelstaetter, A. Klauser, P. Rehder, W. Horninger, G. Bartsch und F. Frauscher, "Are transition zone biopsies still

- necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project“, *European Urology*, vol. 48, 2005, S. 916-21.
- [14] A. Wise, T. Stamey, J. McNeal und J. Clayton, “Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens.”, *Urology*, vol. 60, Aug. 2002, S. 264-269.
- [15] A. Mattei, F. Fuechsel, N. Bhatta Dhar, S. Warncke, G. Thalmann, T. Krause und U. Studer, “The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study”, *European Urology*, vol. 53, Jan. 2008, S. 118-125.
- [16] D.F. Gleason und G.T. Mellinger, “Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.”, *The Journal of Urology*, vol. 167, Feb. 2002, S. 953-958; discussion 959.
- [17] P.A. Humphrey, “Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate”, *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, vol. 17, März. 2004, S. 292-306.
- [18] H. Bonkhoff, “Gleason grading: diagnostic criteria and clinical implications” ,*Der Pathologe*, vol. 26, Nov. 2005, S. 422-432.
- [19] U.L. Müller-Lisse und A. Hofstetter, “Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms ”, *Der Radiologe*, vol. 43, Juni. 2003, S. M432-M440.
- [20] Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Deutsche Krebshilfe e.V., “Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 1.03 ”, 2011.
- [21] C.W. Ang, R. Dawson, C. Hall und M. Farmer, “The diagnostic value of digital rectal examination in primary care for palpable rectal tumour“, *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, vol. 10, Okt. 2008, S. 789-792.
- [22] A. Hoogendam, F. Buntinx und H.C. de Vet, “The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis ”, *Family Practice*, vol. 16, Dez. 1999, S. 621-626.
- [23] M.M. Issa, W. Zasada, K. Ward, J.A. Hall, J.A. Petros, C.W.M. Ritenour, M. Goodman, D. Kleinbaum, J. Mandel und F.F. Marshall, “The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy,” *Cancer Detection and Prevention*, vol. 30, 2006, S. 269-275.
- [24] M. Wang, L. Valenzuela, G. Murphy, und T. Chu, “Purification of a human prostate specific antigen”, *Investigative Urology*, vol. 17, Sep. 1979, S. 159-163.
- [25] R.F. Hoedemaeker, J.B. Rietbergen, R. Kranse, F.H. Schröder und T.H. van der Kwast,

- “Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening”, *The Journal of Urology*, vol. 164, Aug. 2000, S. 411-415.
- [26] M. Han, P.H. Gann und W.J. Catalona, “Prostate-specific antigen and screening for prostate cancer”, *The Medical Clinics of North America*, vol. 88, März. 2004, S. 245-265, ix.
  - [27] H. Lilja, “A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 76, Nov. 1985, S. 1899-1903.
  - [28] C.P. Price, J. Allard, G. Davies, A. Dawnay, M.J. Duffy, M. France, G. Mandarino, A.M. Ward, B. Patel, P. Sibley und C. Sturgeon, “Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer”, *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 38, Mai. 2001, S. 188-216.
  - [29] M. Kwiatkowski, P. Stieber, A.R. Huber und F. Recker, “Selective application of tumor markers PSA”, *Therapeutische Umschau. Revue Thérapeutique*, vol. 65, Sep. 2008, S. 493-501.
  - [30] F.H. Schröder, J. Hugosson, M.J. Roobol, T.L.J. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L.J. Denis, F. Recker, A. Berenguer, L. Määttänen, C.H. Bangma, G. Aus, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, B.G. Blijenberg, S.M. Moss, H.J. de Koning und A. Auvinen, “Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study“, *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, März 2009, S. 1320-1328.
  - [31] G.L. Andriole, E.D. Crawford, R.L. Grubb, S.S. Buys, D. Chia, T.R. Church, M.N. Fouad, E.P. Gelmann, P.A. Kvale, D.J. Reding, J.L. Weissfeld, L.A. Yokochi, B. O'Brien, J.D. Clapp, J.M. Rathmell, T.L. Riley, R.B. Hayes, B.S. Kramer, G. Izmirlian, A.B. Miller, P.F. Pinsky, P.C. Prorok, J.K. Gohagan und C.D. Berg, “Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial“, *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, März 2009, S. 1310-1319.
  - [32] A. Bill-Axelson, L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haeggman, S. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steinbeck, H. Adam und J. Johansson, “Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.”, *N Engl J Med.*, vol. 364, 2011, S. 1708-17.
  - [33] P. Tenke, J. Horti, P. Balint und B. Kovacs, “Prostate cancer screening”, *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, vol. 175, 2007, S. 65-81.
  - [34] A.L. Barratt und M.R. Stockler, “Screening for prostate cancer: explaining new trial results and their implications to patients”, *The Medical Journal of Australia*, vol. 191, Aug. 2009, S. 226-229.

- [35] C. Börgermann, H. Loertzer, P. Hammerer, P. Fornara, M. Graefen und H. Rübben, "Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 49, Feb. 2010, S. 181-189.
- [36] L. Rinnab, R. Küfer, R.E. Hautmann, B.G. Volkmer, M. Straub, N.M. Blumstein und H.W. Gottfried, "Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 44, Nov. 2005, S. 1262, 1264-1266, 1268-1270, 1272-1275.
- [37] M. Seitz, B. Scher, M. Scherr, D. Tilki, B. Schlenker, C. Gratzke, A. Schipf, P. Stanislaus, U. Müller-Lisse, O. Reich und C. Stief, "Imaging procedures to diagnose prostate cancer", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 46, Okt. 2007, S. W1435-1446; quiz W1447-1448.
- [38] T. Loch, H. Bertermann und M. Stöckle, "Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls", *Der Urologe. Ausg. B*, vol. 40, Okt. 2000, S. 475-483.
- [39] F. Lee, S.T. Torp-Pedersen, und D.B. Siders, "The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 39, Dez. 1989, S. 337-360.
- [40] L. Rinnab, R. Küfer, R.E. Hautmann, B.G. Volkmer, M. Straub, N.M. Blumstein und H.W. Gottfried, "Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 44, Nov. 2005, S. 1262, 1264-1266, 1268-1270, 1272-1275.
- [41] S. Tong, H.N. Cardinal, R.F. McLoughlin, D.B. Downey und A. Fenster, "Intra- and inter-observer variability and reliability of prostate volume measurement via two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging", *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, Juni. 1998, S. 673-681.
- [42] S. Garg, B. Fortling, D. Chadwick, M.C. Robinson und F.C. Hamdy, "Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: a pilot study", *The Journal of Urology*, vol. 162, Okt. 1999, S. 1318-1321.
- [43] U.M. Hamper, V. Trapanotto, M.R. DeJong, S. Sheth und C.I. Caskey, "Three-dimensional US of the prostate: early experience", *Radiology*, vol. 212, Sep. 1999, S. 719-723.
- [44] J.P. Sedelaar, J.G. van Roermund, G.L. van Leenders, C.A. Hulsbergen-van de Kaa, H. Wijkstra und J.J. de la Rosette, "Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia", *Urology*, vol. 57, Mai. 2001, S. 914-920.
- [45] J. Kiefer und I. Kiefer, *Allgemeine Radiologie: Strahlenanwendung, Strahlenwirkung, Strahlenschutz*, Blackwell Verlag GmbH, 2003.
- [46] E.J. Halpern und S.E. Strup, "Using gray-scale and color and power Doppler

- sonography to detect prostatic cancer”, *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 174, März 2000, S. 623-627.
- [47] M.D. Rifkin, A.A. Alexander, T.G. Helinek und D.A. Merton, “Color Doppler as an adjunct to prostate ultrasound”, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum*, vol. 137, 1991, S. 85-89.
- [48] J.L. Sauvain, P. Palascak, D. Bourscheid, C. Chabi, A. Atassi, J.M. Bremon und R. Palascak, “Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer”, *European Urology*, vol. 44, Juli. 2003, S. 21-30; discussion 30-31.
- [49] F. Frauscher, A. Klauser, A.P. Berger, E.J. Halpern, G. Feuchtner, F. Koppelstaetter, L. Pallwein, G.M. Pinggera, H. Weirich, W. Horninger, G. Bartsch und D. zur Nedden, “The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer”, *Der Radiologe*, vol. 43, Juni. 2003, S. 455-463.
- [50] I.M. Kelly, W.R. Lees und D. Rickards, “Prostate cancer and the role of color Doppler US”, *Radiology*, vol. 189, Okt. 1993, S. 153-156.
- [51] G.E. Amiel und K.M. Slawin, “Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate”, *The Urologic Clinics of North America*, vol. 33, Aug. 2006, S. 329-337.
- [52] H.B. Carter, U.M. Hamper, S. Sheth, R.C. Sanders, J.I. Epstein und P.C. Walsh, “Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer”, *The Journal of Urology*, vol. 142, Okt. 1989, S. 1008-1010.
- [53] E. Kuligowska, M.A. Barish, H.M. Fenlon und M. Blake, “Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers”, *Radiology*, vol. 220, Sep. 2001, S. 757-764.
- [54] K.K. Hodge, J.E. McNeal, M.K. Terris und T.A. Stamey, “Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate”, *The Journal of Urology*, vol. 142, Juli. 1989, S. 71-74; discussion 74-75.
- [55] G. Guichard, S. Larré, A. Gallina, A. Lazar, H. Faucon, S. Chemama, Y. Allory, J. Patard, D. Vordos, A. Hoznek, R. Yiou, L. Salomon, C.C. Abbou und A. de la Taille, “Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients”, *European Urology*, vol. 52, Aug. 2007, S. 430-435.
- [56] B. Djavan, M. Remzi und M. Marberger, “When to biopsy and when to stop biopsying”, *The Urologic Clinics of North America*, vol. 30, Mai. 2003, S. 253-262, viii.
- [57] C. Börgermann, G. Schatzl, H. Rübben und H. Steiner, “Prostatakarzinom”, *Chirurgische Onkologie*, Vienna: Springer Vienna, S. 365-373.

- [58] J. Morote, M. López, G. Encabo und I. de Torres, "Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time", *European Urology*, vol. 35, Apr. 1999, S. 294-297.
- [59] S.S. Taneja, "Prostate biopsy: targeting cancer for detection and therapy", *Reviews in Urology*, vol. 8, 2006, S. 173-182.
- [60] J. Palisaar, T. Eggert, M. Graefen, A. Haese und H. Huland, "Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results, and complications", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 42, Sep. 2003, S. 1188-1195.
- [61] T.A. Stamey, "Making the most out of six systematic sextant biopsies", *Urology*, vol. 45, Jan. 1995, S. 2-12.
- [62] M. Norberg, L. Egevad, L. Holmberg, P. Sparén, B.J. Norlén und C. Busch, "The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer", *Urology*, vol. 50, Okt. 1997, S. 562-566.
- [63] J.C. Presti, J.J. Chang, V. Bhargava und K. Shinohara, "The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial", *The Journal of Urology*, vol. 163, Jan. 2000, S. 163-166; discussion 166-167.
- [64] L.A. Eskew, R.L. Bare und D.L. McCullough, "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate", *The Journal of Urology*, vol. 157, Jan. 1997, S. 199-202; discussion 202-203.
- [65] V. Scattoni, A.R. Zlotta, L. Nava, M. Roscigno, F. Montorsi und P. Rigatti, "Prostatic Transrectal Ultrasound (TRUS) Guided Biopsy Schemes and TRUS Prostatic Lesion-Guided Biopsies", *European Urology Supplements*, vol. 1, Sep. 2002, S. 28-34.
- [66] R.J. Babaian, A. Toi, K. Kamoi, P. Troncoso, J. Sweet, R. Evans, D. Johnston und M. Chen, "A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy", *The Journal of Urology*, vol. 163, Jan. 2000, S. 152-157.
- [67] V. Scattoni, M. Raber, F. Abdollah, M. Roscigno, F. Dehò, D. Angiolilli, C. Maccagnano, A. Gallina, U. Capitanio, M. Freschi, C. Doglioni, P. Rigatti und F. Montorsi, "Biopsy Schemes with the Fewest Cores for Detecting 95% of the Prostate Cancers Detected by a 24-Core Biopsy", *European Urology*, Aug. 2009.
- [68] C.L. Carroll, F.G. Sommer, J.E. McNeal und T.A. Stamey, "The abnormal prostate: MR imaging at 1.5 T with histopathologic correlation", *Radiology*, vol. 163, Mai. 1987, S. 521-525.
- [69] C. Tempany, S. Straus, N. Hata und S. Haker, "MR-guided prostate interventions", *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, vol. 27, Feb. 2008, S. 356-367.
- [70] H. Hricak, P.L. Choyke, S.C. Eberhardt, S.A. Leibel und P.T. Scardino, "Imaging

- prostate cancer: a multidisciplinary perspective”, *Radiology*, vol. 243, Apr. 2007, S. 28-53.
- [71] Y. Mazaheri, A. Shukla-Dave, A. Muellner und H. Hricak, “MR imaging of the prostate in clinical practice”, *Magma (New York, N.Y.)*, vol. 21, Nov. 2008, S. 379-392.
- [72] J.J. Fütterer, J. Barentsz, und S.T. Heijmijnk, “Imaging modalities for prostate cancer”, *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 9, Juli. 2009, S. 923-937.
- [73] A. Heuck, J. Scheidler, B. Sommer, A. Graser, U.G. Müller-Lisse und J. Massmann, “MR imaging of prostate cancer”, *Der Radiologe*, vol. 43, Juni. 2003, S. 464-473.
- [74] P.R. Carroll, F.V. Coakley und J. Kurhanewicz, “Magnetic resonance imaging and spectroscopy of prostate cancer”, *Reviews in Urology*, vol. 8 Suppl 1, 2006, S. S4-S10.
- [75] H. Hricak, G.C. Dooms, J.E. McNeal, A.S. Mark, M. Marotti, A. Avallone, M. Pelzer, E.C. Proctor, und E.A. Tanagho, “MR imaging of the prostate gland: normal anatomy”, *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 148, Jan. 1987, S. 51-58.
- [76] M.L. Schiebler, M.D. Schnall, H.M. Pollack, R.E. Lenkinski, J.E. Tomaszewski, A.J. Wein, R. Whittington, W. Rauschning und H.Y. Kressel, “Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate”, *Radiology*, vol. 189, Nov. 1993, S. 339-352.
- [77] S. Reske, “Bildgebung des Prostatakarzinoms”, *Der Onkologe*, vol. 13, 2007, S. 677-690.
- [78] T.M. Wheeler, “Anatomic considerations in carcinoma of the prostate”, *The Urologic Clinics of North America*, vol. 16, Nov. 1989, S. 623-634.
- [79] U.G. Mueller-Lisse, D.B. Vigneron, H. Hricak, M.G. Swanson, P.R. Carroll, A. Bessette, J. Scheidler, A. Srivastava, R.G. Males, I. Cha und J. Kurhanewicz, “Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional 1H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study”, *Radiology*, vol. 221, Nov. 2001, S. 380-390.
- [80] H. Hricak, “MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer”, *The British Journal of Radiology*, vol. 78 Spec No 2, 2005, S. S103-111.
- [81] P.L. Choyke, “Contrast agents for imaging tumor angiogenesis: is bigger better?”, *Radiology*, vol. 235, Apr. 2005, S. 1-2.
- [82] H. Schlemmer, J. Merkle, R. Grobholz, T. Jaeger, M.S. Michel, A. Werner, J. Rabe und G. van Kaick, “Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens?”, *European Radiology*, vol. 14, Feb. 2004, S. 309-317.

- [83] M.V. Knopp, F.L. Giesel, H. Marcos, H. von Tengg-Kobligk und P. Choyke, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology", *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, vol. 12, Aug. 2001, S. 301-308.
- [84] M. Perrotti, K.R. Han, R.E. Epstein, E.C. Kennedy, F. Rabbani, K. Badani, A.J. Pantuck, R.E. Weiss und K.B. Cummings, "Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study", *The Journal of Urology*, vol. 162, Okt. 1999, S. 1314-1317.
- [85] O. Akin, E. Sala, C.S. Moskowitz, K. Kuroiwa, N.M. Ishill, D. Pucar, P.T. Scardino und H. Hricak, "Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging", *Radiology*, vol. 239, Juni 2006, S. 784-792.
- [86] M. Seitz, B. Schlenker, C. Gratzke, P. Weidlich, C.G. Stief und O. Reich "Standards for the punch biopsy of the prostate", *MMV Fortschritte der Medizin*, vol. 46, Jan. 2007 S. 35-36
- [87] H. Scheffel, H. Alkadhi, A. Boss, E. Merkle, U. Mueller-Lisse, M. Scherr, M. Seitz und U. Müller-Lisse, "Prostata und Samenblasen", *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*, Springer Verlag, 2012.
- [88] S. Bott, A. Birtle, C. Taylor und R. Kirby, "Prostate cancer management: (1) an update on localised disease", *Postgraduate medical journal*, vol. 79, Okt. 2003, S. 575-580.
- [89] J.W. Moul und F. Saad, "Low-risk prostate cancer patient: active treatment", *The Canadian Journal of Urology*, vol. 2, Juni 2005, S. 25-27.
- [90] C. Song, T. Kang, J. Ro, C. Kim und H. Ahn, "Nomograms for the Prediction of Pathologic Stage of Clinically Localized Prostate Cancer in Korean Men", *Journal of Korean Medicine Science*, vol. 20, Apr. 2005, S. 256-261.
- [91] M. Seitz, A. Shukla-Dave, A. Bjartell, K. Touijer, A. Sciarra, P.J. Bastian, C. Stief, H. Hricak und A. Graser, "Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer", *European Urology*, vol. 55, Apr. 2009, S. 801-814.
- [92] A. Zaheer, S.Y. Cho und M.G. Pomper, "New agents and techniques for imaging prostate cancer", *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 50, Sep. 2009, S. 1387-1390.
- [93] F.H. Schröder, "Detection of prostate cancer: the impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)", *The Canadian Journal of Urology*, vol. 12 Suppl 1, Feb. 2005, S. 2-6; discussion 92-93.
- [94] G. Ploussard, L. Salomon, E. Xylinas, Y. Allory, D. Vordos, A. Hoznek, C.C. Abbou und A. de la Taille, "Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance--does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria?", *The Journal of Urology*, vol. 183, Dez. 2009, S. 539-44.

- [95] L. Richstone, F. Bianco, H. Shah, M. Kattan, J. Eastham, P.T. Scardino und D. Scherr, "Radical prostatectomy in men aged > or = 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram", *BJU International*, vol. 101, März 2008, S. 541-6.
- [96] A.E. Wefer, H. Hricak, D.B. Vigner, F.V. Coakley, Y. Lu, J. Wefer, U. Mueller-Lisse, P.R. Carroll und J. Kurhanewicz, "Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology", *The Journal of Urology*, vol. 164, Aug. 2000, S. 400-404.
- [97] M. Mullerad, H. Hricak, K. Kuroiwa, D. Pucar, H. Chen, M. Kattan und P.T. Scardino, "Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer", *The Journal of Urology*, vol. 174, Dez. 2005, S. 2158-2163.
- [98] B. Helpap und L. Egevad, "The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics", *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 46, Jan. 2007, S. 59-62.
- [99] M.K. Scherr, M. Seitz, U.G. Mueller-Lisse, M. Ingrisch, M.F. Reiser und U.L. Mueller-Lisse "MR-perfusion (MRP) and diffusion-weighted imaging (DWI) in prostate cancer: quantitative and model-based gadobenate dimeglumine MRP parameters in detection of prostate cancer", *European Urology* vol. 76, Dez. 2010 S. 359-366.
- [100] C.M. Hoeks, E.K. Vos, J.G. Bomers, J.O. Barentsz, C.A. Hulsbergen van de Kaa und T.W. Scheenen "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the prostate transition zone: histopathological validation using magnetic resonance-guided biopsy specimens", *Investigative Radiologie*, vol. 48, Okt. 2013 S. 693-701.
- [101] J. Stattaus und M. Forsting, "The relevance of magnetic resonance imaging (MRI) for the detection and exclusion of prostate cancer," *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 49, März. 2010, S. 351-355.
- [102] M. Umbehr, L.M. Bachmann, U. Held, T.M. Kessler, T. Sulser, D. Weishaupt, J. Kurhanewicz und J. Steurer, "Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis", *European Urology*, vol. 55, März. 2009, S. 575-590.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

Hartig, Annette

Ich erkläre hiermit Eides statt,  
dass ich die Dissertation mit dem Thema

„Diagnostische Wertigkeit der Magnet-Resonanztomographie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms im Vergleich zur konventionellen Diagnostik in der Versorgungsrealität“

selbstständig verfasst habe, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre im Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form die einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand