

Aus der urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Die Wertigkeit des endorektalen MRT in der Diagnose des Prostatakarzinoms bei
Patienten mit persistierender PSA-Erhöhung und negativer systematischer
ultraschallgesteuerter transrektaler 12fach Biopsie**

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

Vorgelegt von
Ilona Weöres

aus
München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Siebels

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Reich
Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12. 2014

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese	1
1.4 Erkrankungen der Prostata	5
1.4.1 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	5
1.4.2 Die PIN-Neoplasie	6
1.4.3 Das Prostatakarzinom	7
1.4.4 Molekularbiologische Aspekte	8
1.4.5 Klinik des PCa	9
1.4.6 Tumorstadien	9
1.4.6.1 WHO-Grading.....	10
1.4.6.2 Gleason Score	10
1.4.6.3 Grading nach den Empfehlungen des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“	12
1.4.7 Staging	12
1.5 Screening und Diagnostik des Prostatakarzinoms	13
1.5.1 Screening	13
1.5.2 Diagnostik	15
1.5.2.1 Die digital rektale Untersuchung (DRU)	15
1.5.2.2 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	16
1.5.2.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	18
1.5.2.4 Prostatabiopsie.....	19
1.5.2.5 Erweiterte PCa Diagnostik.....	22
1.5.2.6 Magnetresonanztomographie (MRT)	24
2 Zielsetzung	27
3 Material und Methoden	28

3.1	Patientenkollektiv	28
3.2	Einschlusskriterien	28
3.3	Ausschlusskriterien	28
3.4	Endorektales MRT mit Phased-Array-Spule	29
3.5	Analyse der MRT-Bilder und die diagnostische Konsequenz	30
3.6	Statistik.....	32
4	Ergebnisse	34
4.1	Schlussfolgerung	38
5	Diskussion	39
6	Zusammenfassung	46
	Literaturverzeichnis	48
	Danksagung	60
	Eidesstattliche Versicherung	61

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alters-standardisierte Inzidenzrate in Asien	4
Abb. 2: Einengung der Urethra durch eine BPH.....	6
Abb. 3: Mikroskopische Histopathologie.....	8
Abb. 4: Histologische Differenzierungsgrade des Gleason.....	11
Abb. 5: Transrektale Tastuntersuchung der Prostata	16
Abb. 6. Transrektale Stanzbiopsie unter Sonografiekontrolle	20
Abb. 7: Rebiopsie-Algorithmus	22
Abb. 8: MR-Endorektalspule	29
Abb. 9: Sextantenmuster mit PCa in der peripheren Zone links.....	30
Abb. 10: Bildbeispiel einer positiven Tumordiagnose im MRT	35
Abb. 11: Bildbeispiel eines falsch-positiven Ergebnisses.....	36
Abb. 12: Bildbeispiel eines falsch-negativen MRT Ergebnisses	37
Abb. 13: Unterschiedliche Treffsicherheit der Radiologen (Reader)	38

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Relatives Risiko (RR) im Bezug auf familiäre Vorbelastung durch ein PCa	3
Tab. 2: Verteilung der prospektiven Befunderhebung	34
Tab. 3: Gegenüberstellung der Ergebnisse	35

Abkürzungsverzeichnis

AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
AUC	Area under the Receiver Operator characteristics curve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
cPSA	Komplexiertes Prostata-spezifisches Antigen
DCE-MRT	Dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI, DW-MRT	Diffusionsgewichtete MRT
ERSPC	European Randomized Study for Screening of Prostate
FoV	Field of View
fPSA	Freies Prostata-spezifisches Antigen
FSE	Fast- oder TurboSpin-Echo
HGPIN	High Grade PIN
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
LGPIN	Low Grade PIN
LR	Likelihood ratio
MRS(I)	MR-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NEX	Number of excitations
NNT	Number needed to treat
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PCa	Prostatakarzinom
PET-CT	Positronenemissions-Computertomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PPW	Positiv-prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen

PZ	Periphere Zone
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Receiver Operator characteristics
RR	Relatives Risiko
RTA	Radiologisch-technischer Assistent
RZM	Radiologisches Zentrum München
SE-Bilder	Spin-Echo-Bilder
TE	Echozeit, Zeit zw. Anregungspuls und Signalauslöse
TNM	Tumor Nodi Metastasen
tPSA	Totales Prostata-spezifisches Antigen
TR	Repetitionenzeit, Zeit zw. zwei Anregungspulsen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Prostataresektion
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization
WHO G	WHO Grad

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt inzwischen mit 25.4% die häufigste lebensbedrohliche Tumorerkrankung des Mannes in den westlichen Industrienationen dar.

Laut den aktuellen epidemiologischen Zahlen des Robert-Koch-Institutes (1), wurden in Deutschland 63.400 Neuerkrankungen und 12.134 Todesfälle für das Jahr 2008 gemeldet. Die Prognose des RKI für das Jahr 2012 zeigt tendenziell eine Steigerung auf 67.600 Neuerkrankungen. Mittlerweile steht das Prostatakarzinom bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern mit 10.1% an dritter Stelle [1].

Auch in den Vereinigten Staaten von Amerika ist das PCa der am häufigsten diagnostizierte Tumor (American Cancer Society, 2009). Mit einer geschätzten Zahl von 27.360 Todesfällen liegt die Neoplasie der Vorsteherdrüse dort auf Platz 2 der krebisbezogenen Todesursachen/Jahr. Für das Jahr 2013 schätzt die American Cancer Society einen Anstieg der Todesrate auf 29.720 pro Jahr, an Neudiagnosen liegt die Prognose bei 238.590 Fällen (2).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Alter gilt als größter Risikofaktor bei der Entstehung des PCa. Während das Erkrankungsrisiko bei 40-Jährigen bei 0.1% liegt, steigt es bei 70-Jährigen bereits auf 6.6% an. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt die Krankheit nur äußerst selten auf. Je früher sie jedoch auftritt, desto aggressiver ist das PCa.

Mit höherem Alter nimmt auch die Zahl an mikroskopisch nachweisbaren PCa's zu. Während bei den 60-Jährigen die Neuerkrankungsrate je 100.000 Männer bei ca. 50/100.000 liegt, sind es bei den 75- bis 85-Jährigen bereits 400/100.000 (3, 4).

Allerdings sei darauf hingewiesen, dass die Mehrzahl der Tumoren im Rahmen von Autopsiestudien entdeckt wurden. Dies bedeutet, dass ein Großteil davon die

Betroffenen weder in ihrer Lebensqualität noch in ihrer Lebenserwartung beeinträchtigt. Die Erkrankung nimmt also mit dem Alter zu, oft aber ohne klinische Relevanz.

Interessant ist, dass das PCa in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich häufig entsteht. Hierbei spielen sowohl genetische Faktoren, als auch Lebensgewohnheiten eine Rolle. Der Hormonstatus scheint ebenso eine wichtige Rolle einzunehmen.

Wie das American Cancer Institute in einer epidemiologischen Studie von 2008 veröffentlicht hat (5), erkranken von 100.000 Amerikanern jährlich 218 Afro-Amerikaner am PCa, während von der weißen Bevölkerung nur 134 betroffen sind. Die Sterberate ist bei den farbigen Amerikanern 2.4-fach höher als bei den Hellhäutigen. Asiaten weisen generell die niedrigste Erkrankungsrate auf. Eine Studie von *RK Ross et al* (6) attestiert sogar ein 25-fach erhöhtes Risiko für Afro-Amerikaner gegenüber Japanern. Eine Erklärung dafür könnte eine signifikant erhöhte Aktivität der 5-alpha-Reduktase bei den Farbigen sein, welche Testosteron in der Prostata in seinen potenten Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. Als ständiger Proliferationsreiz kann DHT folglich als Trigger für die Entstehung eines PCa wirken.

Eine positive Familienanamnese erhöht ebenso das Risiko für eine Entartung der Prostata. So bewies eine schwedische Metaanalyse (7), dass ein 2.4-fach erhöhtes Risiko bei dem Sohn eines an PCa-erkrankten Vaters besteht. Falls ein Bruder betroffen ist, steigt das Risiko auf 3.8%, während das Maximum bei einem erkrankten Vater und Bruder besteht (9.4%). Sind die betroffenen Verwandten vor dem 55 Lebensjahr erkrankt, steigt die Wahrscheinlichkeit signifikant noch höher an.

Tab. 1: Relatives Risiko (RR) im Bezug auf familiäre Vorbelastung durch ein PCa

Risikogruppe	RR für ein PCa (95% CI)
Bruder mit PCA altersunabhängig diagnostiziert	3.4 (3.0–3.8)
Vater mit PCa altersunabhängig diagnostiziert	2.2 (1.9–2.5)
Ein erstgradiger Verwandter altersunabhängig diagnostiziert	2.6 (2.3–2.8)
Ein zweitgradiger Verwandter altersunabhängig diagnostiziert	1.7 (1.1–2.6)
Betroffene erstgradige Verwandte im Alter <65 Jahre	3.3 (2.6–4.2)
Betroffene erstgradige Verwandte im Alter >65 Jahre	2.4 (1.7–3.6)
Zwei odere mehrere erstgradige Verwandte altersunabhängig diagnostiziert	5.1 (3.3–7.8)

CI = confidence interval; ^aAdapted from Zeegers et al. [40], 2003

Neben den genetischen Faktoren spielt auch die Umwelt eine Rolle. Dies zeigt sich am eindrucksvollsten am Beispiel von asiatischen Immigranten in den USA. Generell weisen Asiaten die niedrigsten Inzidenzen an PCa auf. Wandern sie jedoch aus, steigt nach jahrelanger Adaption an die fettreiche und bewegungsarme Lebensweise der Amerikaner die Zahl der an PCa-Erkrankten auf die gleiche Rate an wie die der endemischen Bevölkerung. Wie *Muir et al* (8) analysierten, weisen Chinesen auf dem Festland weltweit die niedrigste Inzidenz auf (1.3 pro 100.000), während in die USA immigrierte Chinesen eine 16mal höhere Rate haben. Die Adaptierung an den westlichen „Lifestyle“ lässt inzwischen auch auf dem asiatischen Kontinent die Inzidenz der PCa-Erkrankten signifikant ansteigen. Wie die Arbeitsgruppe um J.Cullen eindrucksvoll in einer aktuellen Studie (9) darlegt, explodieren die Inzidenzen bis auf das Achtfache in Asien von 1974 bis 2008 (Abb. 1). Dies trifft besonders auf Weltmetropolen wie Shanghai, Hong Kong und Singapur zu. Einen signifikanten Größenzuwachs weist dabei die japanische Präfektur Miyagi auf: dort ist die Zahl der PCa-Erkrankten von 3.8 auf 22/100.000 Bewohner gestiegen.

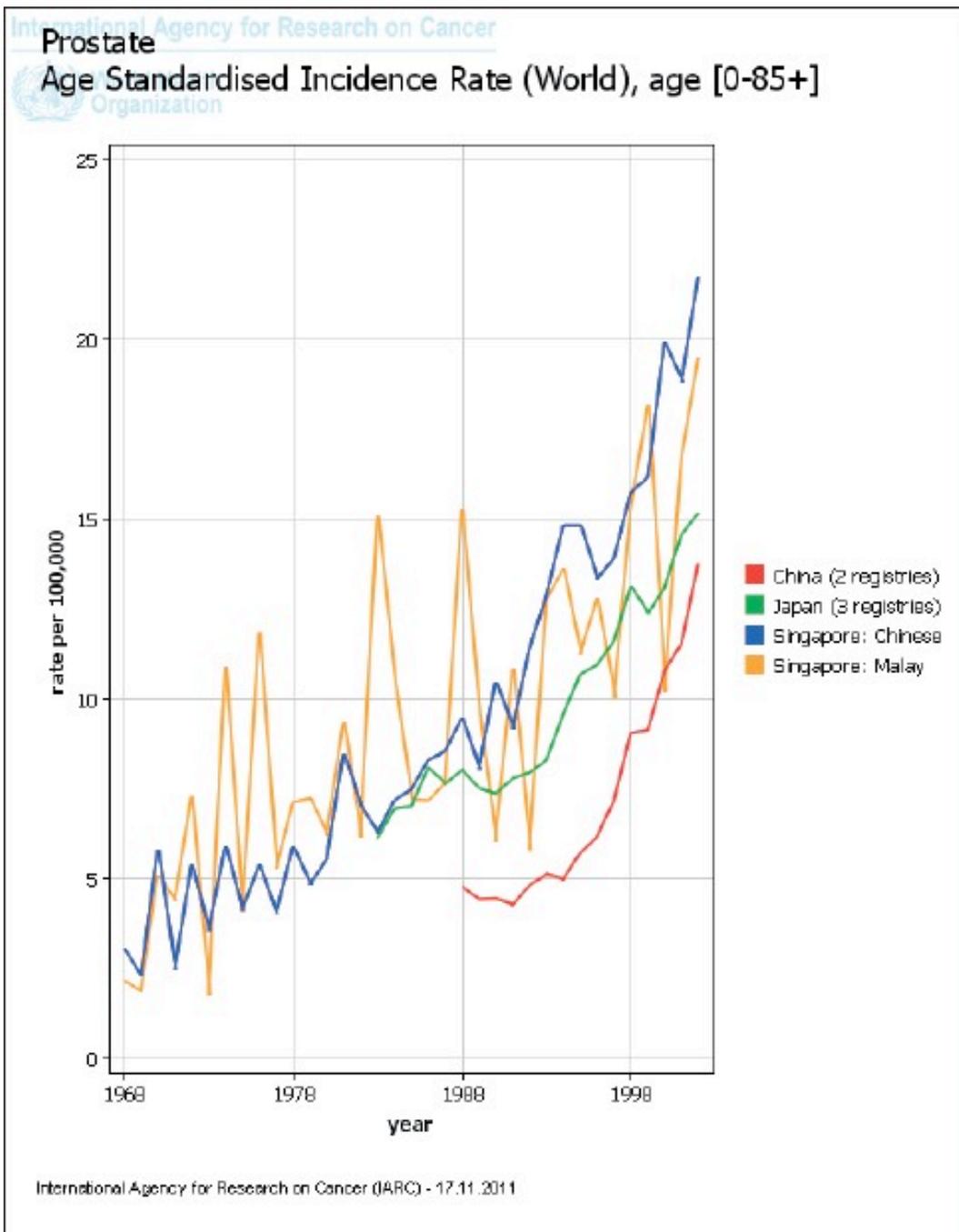


Abb. 1: Alters-standardisierte Inzidenzrate in Asien

In einer Veröffentlichung der Studiengruppe um SA Kenfield (10) wird auch der Nikotinabusus als Risikofaktor für ein PCa gedeutet. Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose erhöht starkes Rauchen das Risiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom, für ein Rezidiv (38% vs. 26%) und für einen Tod durch die Erkrankung (15,3/1000 vs. 9,6/1000 Personenjahre). Raucher mit über zehn Jahren

Abstinenz oder solche, die mehr als zehn Jahre aufgehört und weniger als 20 Pack Years geraucht haben, weisen die annähernd gleichen Mortalitätsraten wie Nichtraucher auf.

In den letzten Jahren lässt sich auch ein Zuwachs der PCa Inzidenzen in Deutschland verzeichnen. Am besten lässt sich dies mit der Einführung des PSA-Screenings in den Achtziger Jahren erklären. Seit die deutsche Urologenschaft die Vorsorge-Trias „PSA, digital-rektale Untersuchung und transrektaler Ultraschall“ als Standard empfohlen und eingeführt hat, werden deutlich höhere Raten an PCa's diagnostiziert.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich verbessert. Während sie 1998 noch bei 82% lag, konnte sechs Jahre später ein Zuwachs auf 87% erzielt werden. Heute wird das 5-Jahres-Überleben auf 92% geschätzt. Laut einem Bericht der American Cancer Society von 2013 [11] können 98% aller Patienten durch die hohe Heilungsrate beim PCa ab Diagnosestellung 10 Jahre und mehr überleben, 93% davon sogar mehr als 15 Jahre.

1.4 Erkrankungen der Prostata

1.4.1 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Die häufigste pathologische Veränderung der Vorsteherdrüse stellt die benigne Prostatahyperplasie (BPH) dar. Hierbei handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der Prostata, die durch numerische Zunahme von Muskel-, Bindegewebs- und Drüsenzellen entsteht. Die ursprünglich kastaniengroße Drüse kann dadurch ein Vielfaches ihrer Größe erreichen.

Die zwei Innenschichten um die Urethra, die zentrale Zone und Übergangszone, sind der Entstehungsort der BPH. Die äußere Schicht bildet die periphere Zone, dem häufigsten Lokalisationspunkt für die Entstehung eines PCa. Eine vermehrte Androgenrezeptorbildung, stimuliert durch einen relativen Überschuss an 17-beta-Östradiol in den periurethralen Drüsen, wird als pathogenetischer Faktor diskutiert.

Als Folge kann mehr DHT an eine größere Zahl von Rezeptoren binden, was zu einem erhöhten Wachstumsstimulus führt.

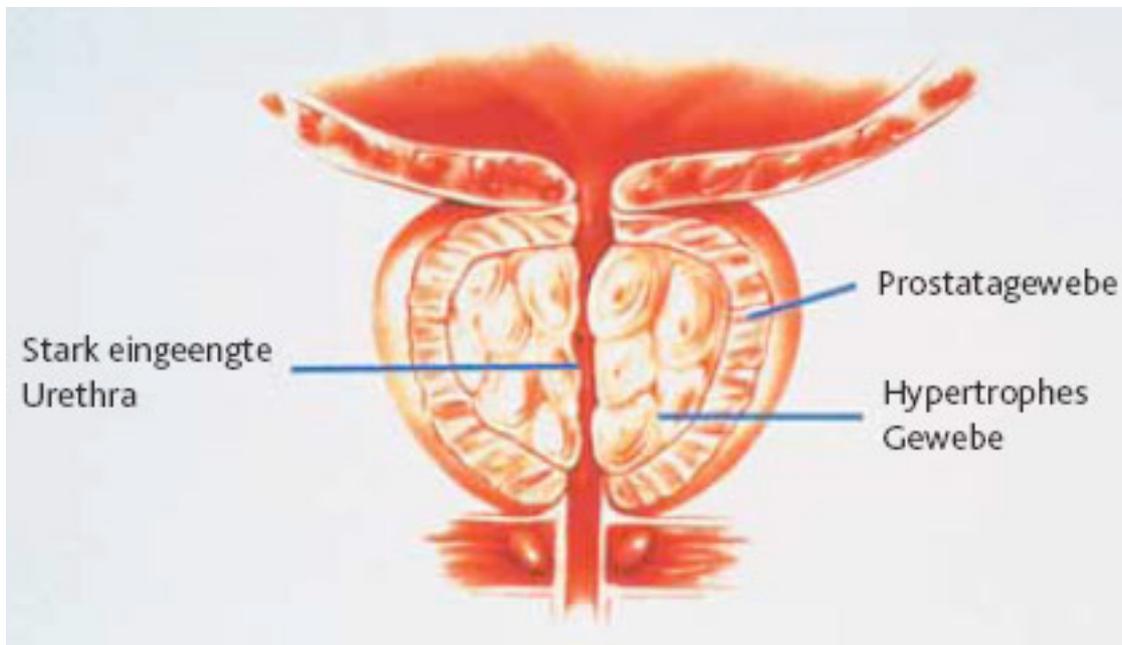


Abb. 2: Einengung der Urethra durch eine BPH

Quelle: © MMA, CliniCum urologie 4/2009

Durch Obstruktion der prostatistischen Harnröhre kommt es zur Behinderung des Harnflusses und zu einer unvollständigen Harnblasenentleerung (Abb. 6). Im Verlauf kann sich eine sogenannte „Balkenblase“ entwickeln – mit typischen Symptomen wie Pollakisurie, Dysurie, Nykturie, Startschwierigkeiten beim Harnlassen, Nachträufeln, Abschwächung des Harnstrahls sowie in ausgeprägten Fällen Harnverhalt. Nicht selten resultieren daraus untere und obere Harnwegsinfekte (Urethritis, Prostatitis, Zystitis und Pyelonephritis).

Etwa 50 % der Männer leiden im Laufe Ihres Lebens an einem dieser Symptome. Die Klinik kann jedoch auch für ein Prostatakarzinom sprechen, weshalb die differentialdiagnostische Abgrenzung beim Urologen für den Patienten von großer Bedeutung ist.

1.4.2 Die PIN-Neoplasie

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse

Hyperplasie (AAH) zählen zu den potentiell präkanzerösen Läsionen der Vorsteherdrüse. Das Auftreten einer der beiden Krankheitsformen wird gehäuft mit der Entstehung eines PCa vergesellschaftet. International konnte bisher jedoch noch kein wissenschaftlicher Konsens definiert werden, dass es sich bei PIN und AAH um obligate Präkanzerosen handelt.

Früher wurden diese Gewebsveränderungen noch als Dysplasie, Carcinoma in situ oder intraduktale Neoplasie bezeichnet. Erst mit *Bostwick und Brawer* im Jahr 1987 setzte sich der Begriff „PIN“ bei Urologen und Pathologen durch. Nach der Internationalen Konferenz der American Cancer Society (1989) wurde die Gradeinteilung in Low Grade PIN (LGPIN) und High Grade PIN (HGPIN) eingeführt. Die HGPIN kann nur histopathologisch festgestellt werden. Sie zeigt, ähnlich wie das Prostatakarzinom (PCA), eine Prädilektion für die nicht-hyperplastischen Drüsen- und Gangstrukturen der periphere Zone [12]. Nur etwa 20% der HGPIN-Läsionen entstehen in der Transitionalzone und finden sich deshalb dementsprechend selten im TUR-Material (1-5% der Fälle).

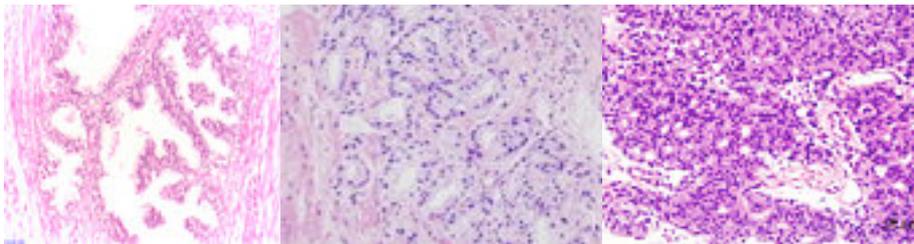
1.4.3 Das Prostatakarzinom

Als generell langsam wachsender Tumor breitet sich das Malignom der Vorsteherdrüse vorwiegend in den dorsalen Bereichen der peripheren Zone aus. So sind einige der fortgeschrittenen Tumoren bereits bei der rektalen Palpation des geübten Untersuchers zu ertasten. Zweithäufigster Entstehungsort ist die Transitionalzone.

Die Tumoren wachsen meist multifokal und sind in 97% der Fälle adenomatösen Ursprungs. Nach *Dhom, Müller und Helpap* [13] werden sie weiter in uniforme (44%) und pluriforme (53%) Zellmuster unterteilt. Beim pluriformen Typ können kribriiforme, solide und azinäre Zellarten nebeneinander vorliegen (*Abb. 7*).

Von den seltenen Formen nimmt das Urothelkarzinom mit 2% den größten Anteil ein. Kleinzellige Tumoren sind ebenfalls eine Rarität. Sie zeichnen sich durch eine endokrine Differenzierung aus und exprimieren Chromogranin, Bombesin, Parathormon, Somatotropin oder andere Hormone, die als Wachstumsfaktoren wirken können.

Der Unterschied zwischen peripheren und transitionalen Neoplasien liegt im Wachstumsmuster. Während Entartungen der Prostata im dorso-peripheren Bereich schneller und aggressiver wachsen und somit eine schlechtere Prognose mit sich bringen, werden solche in der Transitionalzone als weniger maligne gewertet.



Normal

Azinäres Ca

Entdifferenziertes Ca

Abb. 3: Mikroskopische Histopathologie

(Quelle: Wikipedia)

1.4.4 Molekularbiologische Aspekte

Wie alle Neoplasien liegt auch dem PCa die irreversible Veränderung des Erbgutes einer einzigen Zelle zugrunde. Alle Krebszellen sind Klone dieser mutierten Zelle. Anders als viele epitheliale Malignome hat das PCa keine typische Adenom-Karzinom-Sequenz und auch kein spezifisches Mutationsmuster. Stattdessen kommen sehr heterogene genomische Punktmutationen an verschiedenen

Stellen, Verluste von Allelen oder ganzen Chromosomen und zusätzliche Polyploidie vor. Auch bestimmte Gene, die für die Produktion von Testosteron kodieren, werden als möglicher Trigger diskutiert [14]. Im späteren, oft metastasierten Stadium, sind jedoch auch klassische Tumorsuppressorgene wie TP53 von Deletionen und Mutationen betroffen. Derzeit sind mindestens 17 genetisch verschiedene Zelllinien des PCa bekannt [15].

1.4.5 Klinik des PCa

In frühen Stadien ist das PCA nahezu immer symptomlos. Denn die Mehrzahl der Tumoren tritt in der peripheren Zone auf, deren Wachstum mehr nach außen in Richtung Kapsel infiltrierend gerichtet ist [16]. Erst bei größeren, fortgeschritteneren Tumoren wird die Urethra in Mitleidenschaft gezogen. Durch die auftretenden Beschwerden werden viele der Patienten dann erstmals beim Urologen vorstellig. Die Symptome, welche durch eine Irritation oder Obstruktion der ableitenden Harnwege ausgelöst werden, ähneln denen der BPH: Nykturie und Dranginkontinenz, abgeschwächter Harnstrahl, Nachtröpfeln und Startschwierigkeiten. Bei Beteiligung der Ductuli ejaculatorii oder der Samenblasen kann es zu Haemospermie und als Langzeitfolge zur Impotentia coeundi kommen. Für den Fachkundigen ist dies oft ein Hinweis für ein extrakapsuläres Wachstum und/oder eine Infiltration der neurovaskulären Bündel. Breitet sich der Tumor weiter aus, kann durch eine Beteiligung der Beckenlymphknoten ein Lymphstau in den unteren Extremitäten oder des Skrotums auftreten [17]. Metastasen beim PCa manifestieren sich zu 80% in den Knochen [22]. Ossäre Filiae, insbesondere in den Prädilektionsstellen Wirbelsäule, Thorax oder Becken, können zu starken Knochenschmerzen führen. In selteneren Fällen können in der Wirbelsäule dadurch auch komplexe neurologische Ausfälle durch Kompressionssyndrome auftreten (7% beim PCa) [100]. Weitere seltene, durch Metastasen verursachte Symptome, können retroperitoneale Fibrose, paraneoplastische ektope Hormonproduktion

oder disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) sein. In vielen Fällen wird erst durch klinische Symptome der Metastasen das PCa als Primarius diagnostiziert. Knochenabsiedelungen stellen dabei für die meisten Betroffenen die vorherrschende Manifestation der Erkrankung dar. Sie sind die hauptsächliche Ursache für die Morbidität und Mortalität des Prostatakrebses [18].

1.4.6 Tumorstadien

Für die Beurteilung des Malignitätsgrades existieren mehrere histo-pathologische Einteilungen. In Deutschland werden drei Systeme angewandt: das Grading nach

WHO, das Gleason-Grading und die Einteilung nach der Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.

1.4.6.1 WHO-Grading

Die von *Mostofi* aus dem Jahr 1975 [19] für das PCA getroffene Einteilung in drei Tumorgrade war bis vor wenigen Jahren das am meisten gebräuchliche Gradingssystem in Deutschland. Hierbei wird das entnommene Biopsat nach seinen biologischen Eigenschaften unter dem Mikroskop histopathologisch untersucht. Das spezifische Einordnungsschema „G“ (grading) unterscheidet, wie stark sich die Tumorzellen von normalen ausgereiften Zellen unterscheiden:

Gradingssystem nach Mostofi (1975)

Stadium	Beschreibung	GX	G0	Differenzierungsgrad
	kann nicht bestimmt werden			
G1	Gut differenziert			
G2	Mäßig differenziert			
G3-4	Schlecht bis undifferenziert			

1.4.6.2 Gleason Score

Aus Gründen der internationalen „Vergleichbarkeit“ wird mittlerweile in fast allen europäischen Ländern nahezu ausschließlich der Gleason-Score (benannt nach dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason) bestimmt [20]. Der „Gleason“ betrachtet jedoch nur den Grad der glandulären Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma bei geringer Vergrößerung. Zytologische Malignitätskriterien, wie beispielsweise nukleäre Anaplasie, werden dabei nicht berücksichtigt. Da viele Tumoren multifokal wachsen und verschiedene Grade aufweisen, werden die Grade des größten und zweitgrößten Tumorareals addiert und als kombinierte Gleason Summe angegeben. Ein steigendes Punktesystem

von Grad 2 (1 + 1) bis Grad 10 (5 + 5) dient hierbei zur Beurteilung der zunehmenden Abweichung von der originären Drüsenarchitektur (Abb. 8). An erster Stelle steht das prädominante Wachstumsmuster (Pattern), an zweiter ein weiterer vorkommender Strukturtyp mit abweichendem Muster.

Der Gleason bringt den Vorteil einer hohen prognostischen Aussagekraft bei mäßig differenzierten Neoplasien (Gleason 5 – 6 bzw. Grad 2).

WHO G1 = Gleason 2-4

WHO G2 = Gleason 5-6

WHO G3 = Gleason 7-10

Abb.: Die fünf Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Prostata nach dem modifizierten Gleason-Grading von 2005 (schematisiert nach D. F. Gleason, Human Pathology 1992 3:273-279, J. I. Epstein et al., Am. J. Surg. Pathol. 2005 29: 1228-1242, und B. Helpap et al., Urologe 2007 46:59-62)

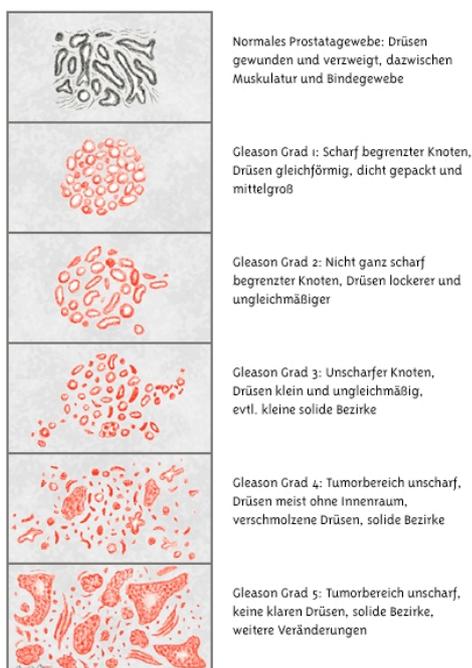


Abb. 4: Histologische Differenzierungsgrade des Gleason

1.4.6.3 Grading nach den Empfehlungen des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“

Diese Einteilung bewertet in einer Punkteskala das Ausmaß der Entartung der Zellen. Berücksichtigt werden dabei strukturelle Patterns (drüsig, kribriiforme bis zu soliden Karzinomanteilen) wie auch zytologische Kriterien (geringe, mäßige bis starke Kernaplasie). Die Graduierung reicht von Ia,b, II a,b bis hin zu III a,b. Auf Grund der fehlenden internationalen Vergleichbarkeit setzt sich dieses Grading jedoch zunehmend weniger durch.

1.4.7 Staging

Die Ausdehnung bzw. Ausbreitung des Malignoms wird wie auch bei vielen anderen Tumoren mittels der vom UICC vorgegebenen TNM-Klassifikation festgehalten. Das „T“ gibt dabei die Größe und lokale Ausdehnung des Tumors wieder. „N“ steht für „Nodi“ (lateinisch für Lymphknoten) und „M“ für Metastasen. An der Einordnung in das TNM-Schema orientiert sich die Behandlung. Auch die Prognose kann unter Hinzuziehung weiterer Parameter abgeschätzt werden.

Allein die Tumorgöße ist ein guter Prädiktor für die lokale Invasion der Nachbarstrukturen sowie die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung. Als kurativer Schwellenwert wird eine Tumorgöße bis 4 Kubikzentimeter betrachtet. Allerdings können bereits kleinere Tumoren fernmetastasiert sein und somit nicht kurativ behandelt werden [21]. Dagegen ist die Aussicht auf Heilung bei lokal begrenzten Karzinomen überwiegend gut: auf die Vorsteherdrüse begrenzte Neoplasien können zu fast 90%, die Organkapsel überschreitende zu etwa 50% vollständig geheilt werden [22].

Zur genaueren Abschätzung der Prognose können die sogenannten Partin-Tabellen dienen [23]. Hier wird eine Kombination aus PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium herangezogen. In Deutschland werden jedoch zumeist die Kattan-Nomogramme herangezogen. Hierbei kann die Wahrscheinlichkeit von Mikrometastasen zum Zeitpunkt der lokalen Therapie bestimmt werden. Als prognostische Faktoren dienen hierbei PSA-Wert, Gleason Score und klinisches

Stadium [102].

1.5 Screening und Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.5.1 Screening

Die besten Heilungsaussichten bei einem Prostatakarzinom bestehen vor dem Auftreten von Symptomen. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um ein organbegrenzt Stadium. Von einer kurativen Therapie profitieren insbesondere die Patienten, die eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, da das PCA unbehandelt meist einen langsamen natürlichen Verlauf hat. Treten Neoplasien in der Prostata vor dem 50. Lebensjahr auf, weisen sie ein aggressives und infiltratives Wachstum auf [25]. Umso wichtiger ist die frühzeitige Erkennung eines malignen Geschehens im kurablen Stadium. Ziel der Krebsvorsorge ist es deswegen, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Mindestlebenserwartung von 10 Jahren und mehr zu erkennen [22].

Die DGU empfiehlt deshalb in ihrer aktuellen S3-Leitlinie bei Männern ab mindestens 40 Jahren eine Aufklärung über die Möglichkeiten einer Früherkennung. Besteht nach der Aufklärung der Wunsch nach einer Frühuntersuchung, sollte die quantitative Bestimmung des PSA und eine DRU empfohlen werden. Ab dem 45. Lebensjahr rät der Expertenkreis zu einer jährlichen Krebsvorsorge mit DRU, TRUS und PSA-Kontrolle. Allerdings erstatten die gesetzlichen Gesundheitskassen bisher nur die DRU. Die Laborkosten für den PSA-Wert, die bei etwa 20 Euro liegen, müssen die Patienten selbst tragen. Der Medizinische Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. begründet diesen Entschluss mit der fehlenden Beweislage zum breiten Nutzen der PSA-Bestimmung: „Aus der Übersicht aller internationaler Studien (Evidenzlage) ergibt sich derzeit kein Vorteil aus dem PSA-Screening. Im Gegenteil könnte der Schaden größer sein als der Nutzen. Dies liegt vor allem an einer erheblichen und risikoreichen Überdiagnostik und Übertherapie.“

Aus urologischer Fachsicht dient die PSA-Bestimmung nach aktueller Studienlage

als unverzichtbare Maßnahme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dies trifft besonders auf das aggressive PCa bei Männern unter 55 Jahren zu. Denn bis dato gibt es kein validiertes Alternativverfahren, welches kostengünstig und effektiv als Krebsvorsorge zur Verfügung steht. Ein weiteres Argument für das Prostata-spezifische Antigen sowie den Nutzen einer Vorsorge ist das Ergebnis der großen randomisierten ERSPC-Studie [26] aus den Niederlanden. Hierbei wurden nach dem Zufallsprinzip 162.243 europäische Männer im Alter zwischen 55 und 69 Jahren je einer Testgruppe, in der ein PSA-Screening mindestens ein Mal in vier Jahren angeboten wurde, oder einer Kontrollgruppe ohne Screening zugeordnet. Die ERSPC-Studie begann im Jahr 1991 und endete am 31. Dezember 2006 .

Die Auswertung dieser Studie vom Oktober 2013 [27] konnte eine signifikante Reduktion der PCA-spezifischen Mortalität auf 32 % belegen. Bei 1000 Männern bedeutet das 9 Todesfälle durch ein PCa sowie 14 Palliativpatienten weniger (35%-ige Reduktion).

In Wirklichkeit ist die Senkung jedoch deutlich höher, wie eine aktuelle randomisierte Studie mit 34.833 Männern aus der Rotterdam Sektion der ERSPC Studie beweist [102]. Hierbei wurde nach Korrektur für Nichtteilnahme und Kontamination eine Senkung der Mortalität auf 51% dokumentiert. Die Arbeitsgruppe um Bokhorst et al hat hierbei all die Patienten identifiziert, die einer Einladung zum PSA Screening nicht gefolgt sind (Nichtteilnehmer) und solche, die im Kontrollarm unregistriert PSA-Kontrollen und teils Biopsien haben durchführen lassen (insgesamt 205 Teilnehmer des Kontrollarms). Zusammenfassend konnte in Subanalysen die niedrigste karzinomspezifische Mortalität in der Screeninggruppe festgestellt werden. Interessanter Weise resultierte die Korrektur in der Kontaminationsgruppe ebenfalls in einer Risikoreduktion von 0,49 (95% CI, 0,27 – 0,87) zum Vorteil des Screenings.

Dieses Phänomen könnte auch der Grund dafür sein, dass in der gleichzeitig publizierten amerikanischen PLCO-Longitudinalstudie [28] kein Sterblichkeitsunterschied nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der Popularität des PSA-Tests in der USA war der Anteil getesteter Patienten hier wesentlich höher. Allerdings geht das PSA-Screening mit einem substantiellen Risiko an Überdiagnosen und -therapien einher [26]. Bei genauer Ergebnisanalyse der

ERSPC-Studie zeigt sich an Hand der Zahlen auch kein besonderer Vorteil im Vergleich zu anderen Krebsvorsorge-Programmen: in der Testgruppe ergab sich eine kumulative Inzidenzrate eines PCa von 8.2% und 4.8% in der Kontrollgruppe. Die Todesfallrate durch ein PCa lag in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 0.80 (95% KI, 0.65 auf 0.98, P=0.04). Die absolute Risikodifferenz beträgt 0.71 Todesfälle pro 1000 Männer. Dies bedeutet, dass man 98 Männer einem Screening unterziehen und fünf PCa's diagnostizieren muss, um einen Todesfall durch ein PCa zu verhindern. Hiermit ist die Number Needed to Treat (NNT) mindestens genauso groß wie in Screening-Programmen für Brustkrebs. Um das von Kritikern aufgeführte Risiko einer Überdiagnose und -therapie zu begrenzen, weist die DGU in ihrer überarbeiteten S3-Leitlinie [22] präzise auf die ausführliche Beratung des Patienten über sämtliche Vor- und Nachteile der Krebsvorsorge und Therapiemöglichkeiten hin.

1.5.2 Diagnostik

1.5.2.1 Die digital rektale Untersuchung (DRU)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung spielt die digital-rektale Untersuchung eine wichtige Rolle bei der PCa-Vorsorge. Durch die DRU kann die Rate der früh diagnostizierten Neoplasien im heilbaren Stadium von 30 auf 60% gesteigert werden [34, 35]. Auch sogenannte „PSA-negative Tumoren“ können ertastet werden, die in der Laborkontrolle durch Normwerte kaschiert werden. Allerdings ist die DRU stark untersucherabhängig. Auf Grund der anatomischen Lage sind nur Tumoren in der äußeren Zone der Vorsteherdrüse palpabel (Abb. 9). Neoplasien in den vorderen Anteilen des Organs oder solche mit Indurationen < 7mm Durchmesser werden zum Großteil übersehen und oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [36]. Selbst von urologischer Hand ausgeführte Palpationen decken Tumoren < 4ng/ml nur zu durchschnittlich 12.5% auf [37]. Nachteilig ist zudem, dass bei suspekten Tastbefunden, unabhängig vom PSA-Wert, zwischen 40 bis 70% der Karzinome bereits organüberschreitend gewachsen sind und sich somit einem kurativen Therapieansatz entziehen [37, 38]. Die DRU allein erzeugt zu niedrige Sensitivitäten, in Kombination mit der PSA-Bestimmung lässt sich allein der

positive prädiktive Wert (PPW) auf ein fast Dreifaches im Gegensatz zur DRU allein erzielen (siehe Kapitel 1.5.4) [39, 40]

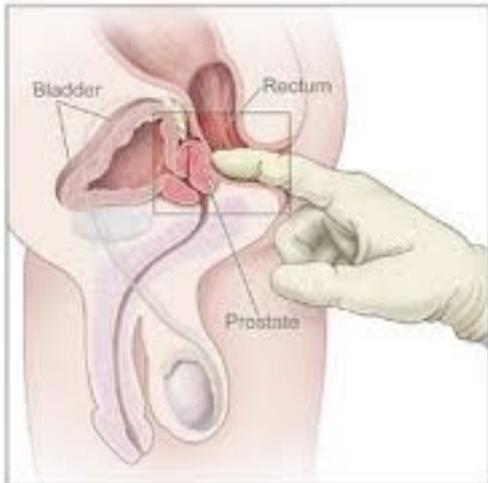


Abb. 5: Transrektale Tastuntersuchung der Prostata

Quelle: Finasterid-1mg.com

1.5.2.2 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist zum empfindlichsten Marker in der Urologie geworden [41, 42]. Die Serinprotease, die unter Androgenstimulation fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet wird, liegt in freier oder gebundener Form (komplexiert an Chymotrypsin, α 1-Antitrypsin und α 2-Makroglobulin) vor. Das Enzym dient der Verflüssigung des männlichen Samensekrets.

Das Prostata-spezifische Antigen lässt sich schnell und Untersucher unabhängig im Blutserum bestimmen. In der Routinekontrolle wird dabei das totale PSA (tPSA) bestimmt. Dieses errechnet sich aus dem Quotienten von freiem (f) und komplexiertem (c) PSA.

Per definitionem ist das PSA kein reiner Tumor-, sondern ein Gewebemarker. So können die PSA-Spiegel bei benigner Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis oder Stimulation der Prostata (Fahrradfahren, Biopsie, Prostatamassage) ebenso kritisch ansteigen wie beim Malignom. Falsch-negative Ergebnisse können nach einer

TURP oder Adenektomie sowie einer medikamentösen Therapie mit dem 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid resultieren. Nach einjähriger Gabe von 5mg Finasterid/d kann das Prostata-spezifische Antigen um bis zu 50% gesenkt werden [43].

Dennoch fand mit Beginn der PSA-Ära Ende der Achtziger Jahre eine bedeutende Diagnoseverbesserung statt. Besonders bei asymptomatischen oder jungen Männern mit aggressiven Tumoren, kann durch eine PSA-basierte Krebsvorsorge ein frühes, potenziell kurables Stadium entdeckt werden. Die Mortalität durch ein PCa kann mit bis zu 28% signifikant reduziert werden [44]. Durch die PSA-Messung ist die Findungsrate von organbegrenzten Tumoren von ein Drittel auf zwei Drittel gestiegen, während die Detektion von metastasierten PCA's von 33 auf 7% gesunken ist [45]. Inzwischen ist ein Plateau erreicht.

Der PSA-Spiegel gibt das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit höherer Sensitivität wieder als andere Methoden [22]. Allgemein gilt der Schwellenwert von 4,0 ng/ml als hinweisend für einen malignen Befund. Das Vorliegen eines stanzbioptisch gesicherten Karzinoms bei PSA-Werten zwischen 4 – 10 ng/ml schwankt zwischen 30 – 35%. Der positiv prädiktive Wert bei PSA-Spiegeln über 10 ng/ml liegt bei 50 - 80% [46, 47]. Bei Letzteren wird nur noch zu 1/3 ein organbegrenzt Stadium diagnostiziert [48].

Alarmierend ist, dass die Inzidenz eines PCa's zwischen 2,5 – 4 ng/ml mit 22 – 30% nur geringfügig unter denen der Cut-off-Linie von 4 ng/ml liegt. Selbst bei Werten < 2ng/ml konnte die Arbeitsgruppe um IM Thompson [46] ein 7-Jahres-Erkrankungsrisiko für ein PCa von 17% feststellen.

Dies stellt dauerhaft ein Problem dar, weil somit ein beträchtlicher Teil der pT2-Tumoren übersehen werden. Außerdem fehlt ein international standardisiertes Testsystem, welches einen Vergleich zwischen verschiedenen PSA-Werten sicher erlaubt. Daher sollte aus Sicht der urologischen Fachkreise zur Früherkennung des PCa insbesondere bei Männern < 60 Jahre der Schwellenwert auf 2,5 ng/ml gesenkt werden. Zudem ist es empfehlenswert, den PSA-Wert dynamisch und im Verlauf zu betrachten.

Die Arbeitsgruppe um HJ Luboldt bestätigte in einer multizentrischen Studie von 1999 [49] die Überlegenheit der Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU: während der positive prädiktive Wert (PPW) der DRU bei 16.7 und der des PSA bei 17.5% lag, steigt er bei der Kombination beider Verfahren auf 49%. Auch die Spezifität steigt deutlich an. Bei positiver DRU und einem PSA>10ng/ml wird zu 76% ein Karzinom diagnostiziert. Bei positiver DRU und einem PSA zw. 4,1 – 10 ng/ml liegt zu 42,6% ein positives Ergebnis vor [45].

Limitierend an der Teilnahme einer Früherkennung ist die Schambarriere an der digital-rektalen Untersuchung anzumerken. Nagler *et al* haben in einer Studie von 2005 [50] gezeigt, dass die Bereitschaft für eine solitäre PSA-Bestimmung bei 100% lag. Unter Hinzuziehung einer DRU stimmten nur noch 78% der Männer dem Screening zu.

Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass das PSA-Screening seit Jahren eine heftige Debatte auslöst. Besonders seit der Veröffentlichung der ERSPC- und PLCO-Studien sowie des „Göteborg Trials“ [44] wird das Prostata-spezifische Antigen kontrovers diskutiert. Dies begründet sich mit dem unterschiedlichen Einfluss auf die Mortalitätsraten als auch mit den häufigen Überdiagnosen und -behandlungen. Ergänzend wird die Rate an falsch-positiven Testergebnissen kritisiert, die laut der finnischen Wissenschaftsgruppe um TP Kilpeläinen [51] bei fast 20% liegt. Die amerikanische „U.S. Preventive Task Force“ wertet den psychologischen Schaden eines PSA-Screenings als signifikant. Im *New England Journal of Medicine* wurde hierzu 2012 eine Studie veröffentlicht, welche einen signifikanten Verlust an Lebensqualität durch die Krebsdiagnose und Therapie im Vergleich zum Gewinn an Lebensjahren verdeutlicht [52].

1.5.2.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Bei auffälligem Befund von PSA und/oder DRU, sollte sich stets eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) anschließen. Die Ergebnisse moderner, hochauflösender Sonographiegeräte mit bi- oder multiplanaren Sonden sind jedoch stark untersucherabhängig. Der geübte Diagnostiker kann damit suspektere Areale in der Prostata als inhomogen, meist echoarm, im Drüsengewebe darstellen. Auch Unregelmäßigkeiten an Prostatakapsel, periprostatischem

Fettgewebe, neurovaskulärem Bündel oder Blasenhal/Rektum können detektiert werden. Allerdings erlaubt die TRUS diesbezüglich keine sichere Beurteilung des endgültigen patho-histologischen Befundes [53].

Ein Prostatakarzinom stellt sich in der TRUS in Bezug auf die Gewebedichte zu 60–70 % als hypodens, zu 20–30 % als isodens dar [54]. Aus diesen Schwankungen resultiert eine zu niedrige Sensitivität und Spezifität des TRUS [55]. Somit ist der transrektale Ultraschall kein geeignetes Untersuchungsverfahren im Rahmen der Krebsvorsorge. Um die Leistungsfähigkeit des TRUS zu erhöhen, werden in den letzten Jahren vielversprechende Weiterentwicklungen in der Ultraschalltechnik angeboten: darunter farbkodierte Duplexsonographie, hochauflösende Dopplersonografie, kontrastmittel- oder computerunterstützter Ultraschall (Histoscanning), Ultraschall-Elastografie. Allerdings wird keine dieser Methoden von der DGU für die Primärdiagnose empfohlen [22].

Daher liegt die Bedeutung des TRUS nach wie vor in der Identifizierung suspekter Läsionen bei bestehendem Tumorverdacht. Zum anderen ist es heute Standard, die Prostatabiopsie TRUS gesteuert durchzuführen und damit die Treffersicherheit zu erhöhen [22, 53].

1.5.2.4 Prostatabiopsie

Nach auffälliger digital-rektaler Untersuchung und/oder nach unklarer PSA-Erhöhung ist laut S3-Leitlinie [22] eine stanzbiopsische Abklärung indiziert. Allerdings sollte dabei im Vorfeld überdacht werden, ob die Diagnosestellung hinsichtlich Lebenserwartung und –qualität zu therapeutischen Konsequenzen führt. Schlussendlich sichert nur das histologische Korrelat die pathologische Diagnose des Prostata malignoms.

Gemäß internationalem Standard wird in Deutschland vorwiegend die Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Die Feinnadelaspirationszytologie als weitere mögliche Methode wird auf Grund methodischer Schwierigkeiten kaum noch durchgeführt. Das „Herausstanzen“ von Gewebeproben hat sich auf Grund der problemlosen und raschen Durchführung zum Standardverfahren in den urologischen Facheinrichtungen manifestiert. Hierbei werden unter transrektaler, ultraschallgesteuerter Kontrolle (Abb. 10) gezielt das suspekte Areal und

Nachbarstrukturen untersucht.

Nachteil des transrektalen Zugangsweges ist die steigende postinterventionelle Prostatitis-Rate sowie der Zuwachs an Fluorchinolonresistenzen. Eine aktuelle Studie aus England [56] empfiehlt daher prophylaktische Rektalabstriche zur Antibioqrammerstellung im Vorfeld. Als Alternativverfahren wird dem infektionsarmen, transperinealen Zugang mehr Bedeutung zugemessen. In einem Paper der Gruppe um V. Scattoni von 2011 [57] wird die Detektionsrate eines Prostatamalignoms bei beiden Zugangswegen mit 28.6% als identisch beschrieben.

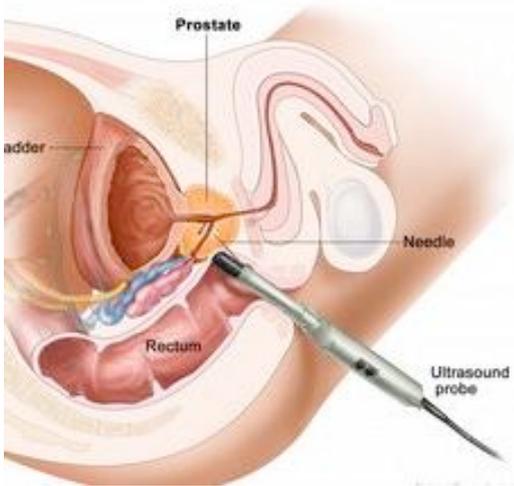


Abb. 6. Transrektale Stanzbiopsie unter Sonografiekontrolle

Quelle: Urologie-Klinik-Bochum.de

Als Goldstandard hat sich sowohl in der Literatur als auch in der Praxis die Sextanten basierte Biopsie (*Hodge, 1989, Stamey, 1995*) etabliert. Die Prostata wird hierbei in sechs Areale gegliedert (apikal, zentral, basal), jeweils für den rechten und linken Prostatalappen [45]. In der Praxis wird die Stanzbiopsie unter Anwendung eines topisch- analgetischen Gels (Prilocain-Lidocain) und eines bilateralen periprostatatischen Nervenblocks durchgeführt. Zur Infektionsprophylaxe werden am Morgen der Gewebsentnahme sowie an den folgenden drei Tagen eine Antibiose mit einem Fluorchinolon verabreicht.

Allerdings wird in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten nachgewiesen, dass die klassische Sextantenbiopsie nicht effektiv genug ist, um ein bereits diagnostiziertes oder okkultes Malignom mit der Biopsienadel sicher zu treffen. Die jüngste Studie

hierzu stammt aus Italien [58]. Hierbei wird gezeigt, dass mit mindestens zehn Gewebeproben die Trefferquote um fast 28% erhöht werden kann. Besonders das zusätzliche Biopsieren in den lateralen Anteilen und Transitionalzonen der Vorsteherdrüse, erhöht das Aufdecken eines PCa's signifikant. Die DGU empfiehlt

daher das zweifache Sextantenschema, also die Entnahme von insgesamt 12 Gewebeproben [22]. Erfahrung und Geschick des Untersuchers tragen ebenfalls entscheidend zur Trefferquote bei.

Bei Auffälligkeiten während der Krebsvorsorge empfiehlt die S3-Leitlinie folgende weitere Schritte:

Bei positivem Tastbefund und/oder auffälligem PSA-Wert sollte ein transrektaler Ultraschall (TRUS) folgen. Meist wird die TRUS in Kombination mit einer Stanzbiopsie durchgeführt.

Absolute Indikationen für eine Biopsie stellen [45]:

- ein suspekter Tastbefund
- PSA > 4ng/ml
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Testverfahrens)

Relative Indikationen [45]:

- Suspekter TRUS Befund
- PSA > 2ng/ml mit positiver Familienanamnese für ein PCa und einer PSA - Velocity > 0.75 ng/ml pro Jahr oder fPSA < 25%

Liegt ein suspekter Befund bei DRU, PSA und/oder TRUS bei negativer Biopsie vor, kann eine erneute Probenentnahme des Prostatagewebes indiziert sein. Die DGU empfiehlt hierzu einen Abstand von 6 Monaten. Allerdings hängt die Anordnung

zur Rebiopsie sehr oft von der Erfahrung und „Intuition“ des Untersuchers ab. Folgender Algorithmus hat sich hierbei bewährt:

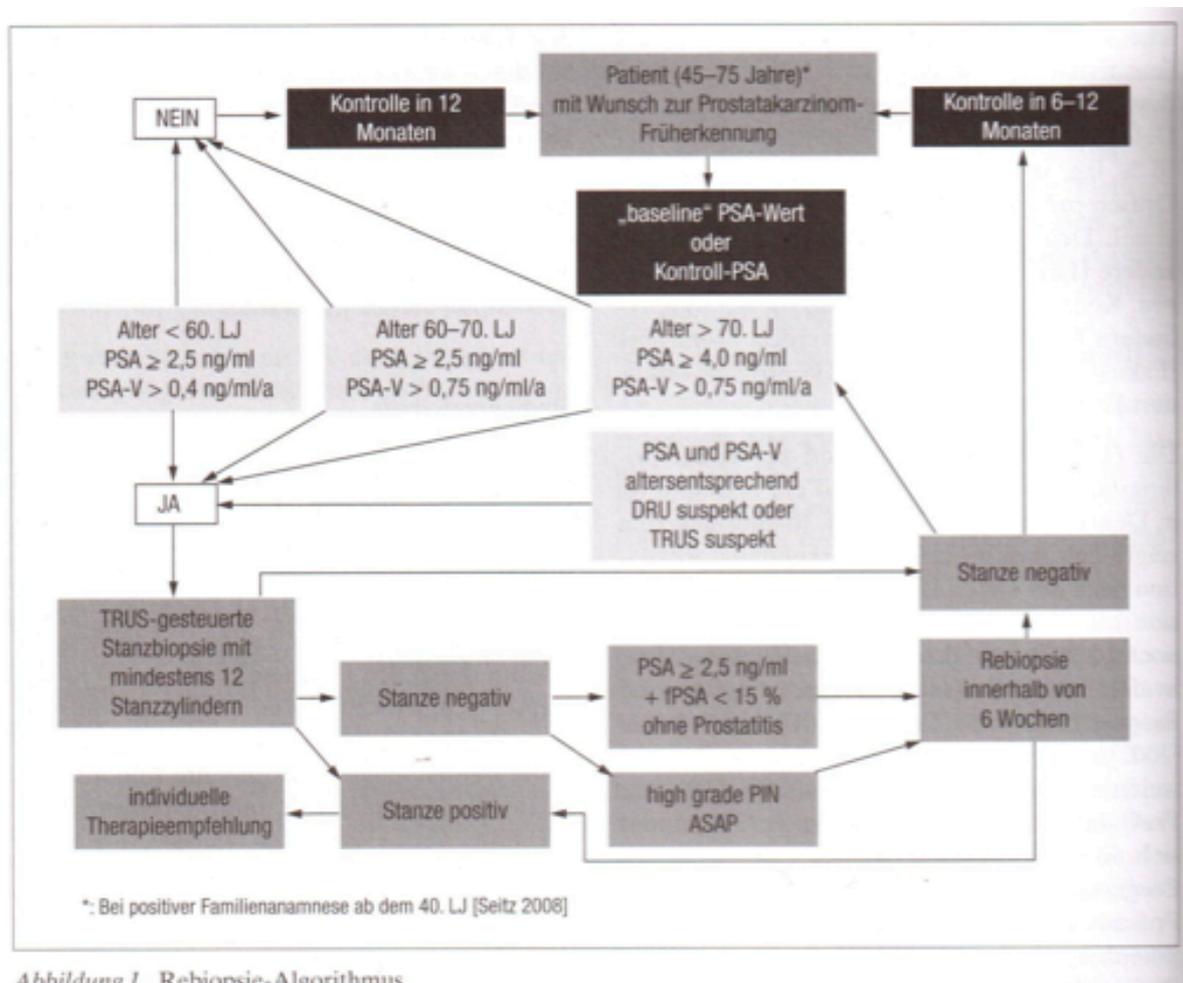


Abbildung 1. Rebiopsie-Algorithmus.

Abb. 7: Rebiopsie-Algorithmus

Quelle: Prof Stief/Tumormanual

1.5.2.5 Erweiterte PCa Diagnostik

In der erweiterten PCa-Diagnostik können zusätzliche Untersuchungstechniken in Betracht gezogen werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass diese Verfahren Kosten intensiv und aufwendig sind, weshalb sie nur von manchen privaten Krankenkassen erstattet werden. Gesetzlich Versicherte müssen diese Tests als sogenannte IGeL-Leistung (individuelle Gesundheitsleistung) selbst bezahlen. Das einfachste Verfahren ist der molekulargenetische „PCA3-Test“. Dieser wird aus

dem Urin gewonnen und gibt Aufschluss darüber, ob Prostatazellen das PCA3 Gen tragen. Ein erhöhter PCA3-Score gilt als Indikator für eine eventuelle positive Biopsie. In einer asiatischen Multicenter-Studie (n = 647 Männer) der Kyoto Prefectural University of Medicine in Japan [30] konnte signifikant bewiesen werden, dass die Höhe des Scores mit der Wahrscheinlichkeit einer positiven Stanzbiopsie korreliert: bei einem Score < 20 wiesen nur 16% und hingegen 60.6% bei einem Score > 50 ein positives Biopsieergebnis auf. Mit dem PCA3-Test kann auch eine Aussage über die Aggressivität eines möglichen Prostatamalignoms gegeben werden, als auch ein hoher prädiktiver Wert für das Outcome eines MRT. Es konnte allerdings bisher nicht durch Daten belegt werden, ob ein hoher PCA3-Score mit dem Gleason-Score korreliert [31, 32].

Weiterhin kann der Verdacht auf ein PCa mittels „Histoscanning“ geprüft werden. Bei dieser Methode werden Ultraschallwellen, welche Prostatagewebe reflektieren, computergestützt ausgewertet. Unter 3D-Hochauflösung kann der Computer dabei gutartiges von bösartigem Gewebe unterscheiden und farblich markiert darstellen. Alternativ bedient sich die „Ultraschall-Elastographie“ der unterschiedlichen Eindrückbarkeit bzw. Elastizität des Gewebes, welches bei Malignomen der Prostata schlechter komprimierbar ist. Vorteil der Elastographie Methode ist, dass parallel, praktisch in „real time“, eine Biopsie der Prostata durchgeführt werden kann.

Ferner helfen auch das „PET-CT“ (Positronenemissions-Computertomographie), die PSMA-MRT, die diffusionsgewichtete oder Kontrastmittel-verstärkte MRT oder die MR-Spektroskopie bei der Indikationsstellung für eine (erneute) Biopsie. Viele dieser additiven Verfahren erhöhen signifikant die Trefferquote bei der Detektion eines Prostatamalignoms [33]. Dennoch ist ihr Kosten-Nutzen-Effekt nicht aussagekräftig genug, um für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms empfohlen zu werden (siehe 1.5.6). Bislang wird nur das Kurzprotokoll eines endo-rektalen MRTs vom Expertengremium der DGU bei negativer Erstbiopsie mit dem Empfehlungsgrad 0 gewürdigt [22].

1.5.2.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

Der Stellenwert der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Prostatakarzinomdiagnostik unterliegt in der letzten Dekade einem positiven Wandel. Dies zeigt sich am Beispiel der neuen S3-Leitlinie von 2011, in der die MRT neuerdings für die Primärdiagnostik des PCa als Empfehlung ausgesprochen wird [22].

Bis vor einigen Jahren wurde das Kernspin noch als Goldstandard für das Staging eines bereits diagnostizierten Prostatakarzinoms und zu dessen adäquater Therapieplanung empfohlen. Mit der Einführung neuer, hochmoderner Geräte und Techniken hilft es heute jedoch zunehmend bei der Detektion auffälliger, nicht lokalisierbarer Tumorherde. Den größten, in der Literatur dokumentierten Erfolg, liefert die MRT bei Patienten mit suspekt erhöhtem PSA-Wert und negativer Stanzbiopsie. Insbesondere trifft dies auf Karzinome in der vorderen peripheren Zone oder der Übergangszone zu, die schwierig zu tasten bzw. zu biopsieren sind. Bei positivem Nachweis wird hierbei eine signifikant höhere Sensitivität als bei der TRUS und DRU erreicht [59]. Die Spezifität bleibt jedoch unbefriedigend, da andere Pathologien wie etwa die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN), Prostatitis, Narben oder Hämorrhagien ähnliche Veränderungen im Kernspin bewirken.

Die Spezifität lässt sich durch den Einsatz zusätzlicher multimodaler Techniken wie der MR-Spektroskopie oder der kontrastmittelverstärkten dynamischen MRT (DCE-MRT) signifikant verbessern. Durch die Kombination aus T2-gewichteter MRT und DCE-MRT (in T1) kann die Spezifität von 80 auf 96%, die Sensitivität von 69 auf 91% gesteigert werden [60].

Erste wissenschaftliche Arbeiten zur Wertigkeit der MRT tauchen bereits 1987 von H. Hricak und Kollegen auf [61]. Allerdings wurden die meisten Untersuchungen damals mit Beckenoberflächenspulen und einer Magnetfeldstärke von nur 0,35 Tesla durchgeführt. Schon damals konnte eine Sensitivität/Spezifität von 75 – 87%

erzielt werden. Nachteilig war, dass keine konkrete Differenzierung zwischen T2 und T3-Tumoren erwirkt werden konnte [62]. Erst mit der Einführung von Endorektal- und Phased Array-Oberflächenspulen und Signalstärken von 1,5 Tesla Anfang der Neunziger Jahre konnten die Sensitivitäten/Spezifitäten auf 80 – 95% gesteigert werden, bzw. auf 82 – 88% bei Kapselpenetrationen. Dies wurde vielfach in der Literatur belegt, darunter in der Metaanalyse von *Umbehr et al* [63] sowie in der Arbeit von *Seitz et al* [64].

Heute wird in der MRT vorwiegend die T2-(Ge)Wichtung eines malignen Prostatageschehens genützt. Auf Grund der unterschiedlichen Signalintensitäten in der T2-Bildgebung kann die Anatomie und zonale Gliederung der Vorsteherdrüse hervorragend beurteilt werden. Hierbei stellen sich wässrige Lösungen (Wasser, Zysten, Urin, Drüsengewebe) hyperintens und hell dar, während Muskel, Stroma oder wasserarmes Bindegewebe eher dunkel (hypointens) wirken. Tumoren stellen sich ebenfalls signalarm dar. Auch eine Kapselüberschreitung oder Infiltration der Samenblasen kann mittels T2-Wichtung mit einer Sensitivität von 82 bis 93% beurteilt werden [62].

Bei einem herkömmlichen kurzen MRT-Protokoll wird der Nachweis einer Neoplasie in der zentralen Zone oder Übergangszone schwierig, da diese sich in der T2-Wichtung genauso signalarm wie ein Karzinom darstellt. Hierzu bedarf es weitaus kosten- und zeitintensivere diagnostische Verfahren, die nur in vereinzelt Spezialzentren angeboten werden: Die DCE-MRT („dynamic contrast enhanced

MRT“) erzielt nach intravenöser Applikation von Gadolinum basiertem Kontrastmittel in der zeitlich hoch aufgelösten T1-Sequenz exzellente Ergebnisse. Eine erhöhte Mikrogefäß-Dichte der Karzinome korreliert mit der Kontrastmittelaufnahmekinetik; so kann gut zwischen gesundem und neoplastischem Gewebe differenziert werden [65].

Weiter dienen das Pet/PSMA-CT/MRT oder die MR-Spektroskopie (MRS) durch die Gabe der physiologischen Metaboliten Cholin und Citrat als wertvolle diagnostische Zusatzverfahren. Das diffusionsgewichtete MRT bietet eine vielversprechende Alternative. Zur Rezidivkontrolle post Radiatio oder Prostatektomie zeigt die diffusionsgewichtete MRT (DWI) viel versprechende

Ergebnisse.

Bei schwer zu lokalisierenden Foci oder persistierenden suspekten Befunden (steigender PSA und/oder negative TRUS-gesteuerte Biopsie) bietet sich die MRT-gesteuerte Prostatastanzbiopsie als Erfolgs versprechende Alternative an. Diese neue interdisziplinäre Untersuchungsmethode erlaubt eine zielsichere Gewebeprobenentnahme unter MR-Kontrolle. Hierbei belegen zahlreiche internationale Studien in den letzten Jahren eine signifikante Treffsicherheit bei klinisch relevanten Malignomen. Vorteilhaft bei der MR-Biopsie ist die Reduktion der Stanzproben von 12 auf 3,8 [66]. Sensitivitäten/Spezifitäten können dadurch auf 93%/94,4% erhöht werden [67]. Bemerkenswert ist auch die Reduktion an klinisch insignifikanten Karzinomen als auch der allgemeine Bedarf an Sättigungsbiopsien [68]. Als negativ zu bewerten sind der Personalaufwand zwischen einem Urologen, Radiologen und radiologisch-technischen Assistenten (RTA), als auch die hohen Kosten (ca 1.300,- Euro ohne Pathologie).

Zusammenfassend wird der Benefit der multiparametrischen MRT-Verfahren positiv in der Literatur beurteilt. Besonders in Kombination mit einer herkömmlichen MRT können signifikante Verbesserungen in der Tumordetektion, Beurteilung einer extrakapsulären Infiltration oder Tumoraggressivität erzielt werden. Dennoch ist bis dato keine der multimodalen Methoden für die klinische Routine geeignet [68, 33]. Aus diesem Grund rät die DGU von allen genannten Verfahren für die Primärdiagnostik des PCa ab (Empfehlungsgrad A). Trotz einer verbesserten Ergebnislage liegen immer noch nicht genügend Daten in der Literatur vor, um die MRT in die frühe Ausbreitungsdiagnostik mit einzubeziehen.

2 Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Dissertation war es, die Wertigkeit der endorektalen Magnetresonanztomographie (MRT) bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei Patienten mit persistierender PSA-Erhöhung und vorheriger negativer systematischer ultraschallgesteuerter transrektaler 12-fach-Biopsie zu ermitteln. Dabei wurde jeweils ein schnelles kostensparendes MRT-Protokoll bewertet. Bei ca. 20% der Patienten mit V.a. Prostatakarzinom ist die transrektale Biopsie falsch-negativ, sodass sich häufig die Notwendigkeit zur Re-Biopsie stellt. Es sollte in dieser wissenschaftlichen Arbeit geklärt werden, ob das schnelle MRT-Protokoll mit alternierenden, befundenen Radiologen die Selektion zur wiederholten Gewebeprobenentnahme verbessern kann. Und ob dadurch die Detektion eines suspekten Malignoms im potentiell kurablen Stadium erhöht werden kann. Außerdem sollte die Frage erörtert werden, ob auf eine Zweitbiopsie bei MRT-negativen Patienten verzichtet werden kann. Nach dem Kenntnisstand der Autorin liegt bis dato keine andere wissenschaftliche Arbeit zu diesem Thema vor.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für die Studie qualifizierten sich 115 Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2008 in der Gemeinschaftspraxis „Urologie Pasing“ (Dr. med. Michael Scharf und Prof. Dr. med. Michael Siebels) in München behandelt wurden. Jeder dieser Patienten erhielt während der Behandlungszeit mindestens ein diagnostisches MRT im Radiologischen Zentrum München-Pasing (RZM). Der jüngste Studienteilnehmer war zum Zeitpunkt zwischen MRT und Diagnosestellung 44 Jahre alt, der älteste war 79 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 66,4 Jahre.

3.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten wiesen mindestens eine Tumor-negative 12-fache Stanzbiopsie der Prostata unter TRUS-Kontrolle auf. Es bestand bei allen auf Grund von steigendem oder persistierend erhöhtem PSA oder suspekter freier-bis-totaler PSA-Ratio (<15%) der hochgradige Verdacht auf ein PCa. Die Patienten wiesen einen negativen Tastbefund auf, im TRUS konnte bei 80% der Teilnehmer eine suspekte Signalmindering festgestellt werden. Für das Vorliegen eines Tumors gab es nach DRU und TRUS jedoch keinen sicheren Beweis. Daraufhin wurden alle Studienteilnehmer mit einem Mindestintervall von 8 Wochen nach Biopsie zur Prostata-MRT (GE Signa Excite II) mit Endorektal/Phased-Array-Spule (Medrad) zugewiesen.

Bei Patienten, die eine Biopsie ablehnten oder solche, bei denen die Rebiopsie negativ war, fand mindestens ein klinisches Follow-up binnen 24 Monaten statt.

3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden ausgeschlossen: 1. Patienten, bei denen die Zeit zwischen negativer Histologie und MRT-Termin länger als 12 Monate betrug. 2. Patienten, bei denen die Zeit zwischen MRT und Re-Biopsie mehr als 12 Monate betrug. 3. Patienten mit einem eindeutig suspekten Tastbefund und bioptisch

gesichertem Karzinom.

3.4 Endorektales MRT mit Phased-Array-Spule

Für die MRT-Untersuchungen wurde ein 1,5 Tesla-Scanner der Firma GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, (GE Signa Excite II) benutzt. Es wurde die Kombination von Endorektalspule (Medrad Europe, Maastricht, Niederlande, Abb. 11) und Becken-phased array-Oberflächenspule eingesetzt.



Abb. 8: MR-Endorektalspule

Bildquelle: Medrad MR Innervu

Vor Platzierung der Endorektalspule wurde bei allen Patienten eine digital-rektale Untersuchung ausgeführt, um Erkrankungen des Rektums und Analkanals auszuschließen. Damit die Spule im Rektum nicht verrutscht und keine Bewegungsartefakte entstehen, wurde diese routinemäßig mittels eines Ballons mit 80ml Luft gefüllt („geblockt“).

Das MR-Protokoll bestand aus T2-gewichteten FSE-Bildern in transversaler und koronarer Sequenz (TR 4300ms, TE 105ms, 3mm Schichtdicke, 10 % gap, FoV 16cm, 256 x 224 Matrix, NEX = 3). Anschließend folgt die Akquisition einer T1 gewichteten transversalen SE-Bildgebung (TR 540ms, TE 8ms, 3mm Schichtdicke, 10% gap, FoV 16cm, 256 x 224 Matrix, NEX = 2). Die Datenerhebungszeit betrug 11 Minuten und 59 Sekunden.

3.5 Analyse der MRT-Bilder und die diagnostische Konsequenz

Die MRT-Bilder wurden prospektiv durch insgesamt acht Fachärzte für Radiologie aus dem RZM befundet. Der jeweilige diensthabende Radiologe evaluierte die Bilder und bewertete die Ergebnisse als tumorsuspekt („Tumor positiv“), nicht eindeutig tumorsuspekt oder nicht suspekt („Tumor negativ“). Als Goldstandard diente das Ergebnis einer 12-fachen Re-Biopsie oder PSA-Wert und klinischer Verlauf über mindestens ein Jahr für jeden Studienteilnehmer. Zusätzliche Informationen bezüglich der medizinischen Anamnese konnten die Radiologen während eines präinterventionellen Gesprächs mit dem Patienten gewinnen.

Um die nicht eindeutig oder klar tumorsuspekten Herde topographisch verifizieren zu können, wurde die Prostata in das klassische Sextantenmuster (Abb. 12) unterteilt. So konnten die verschiedenen Untersucher bei ihrer Befunderhebung klare und einheitliche Zuordnungen machen.

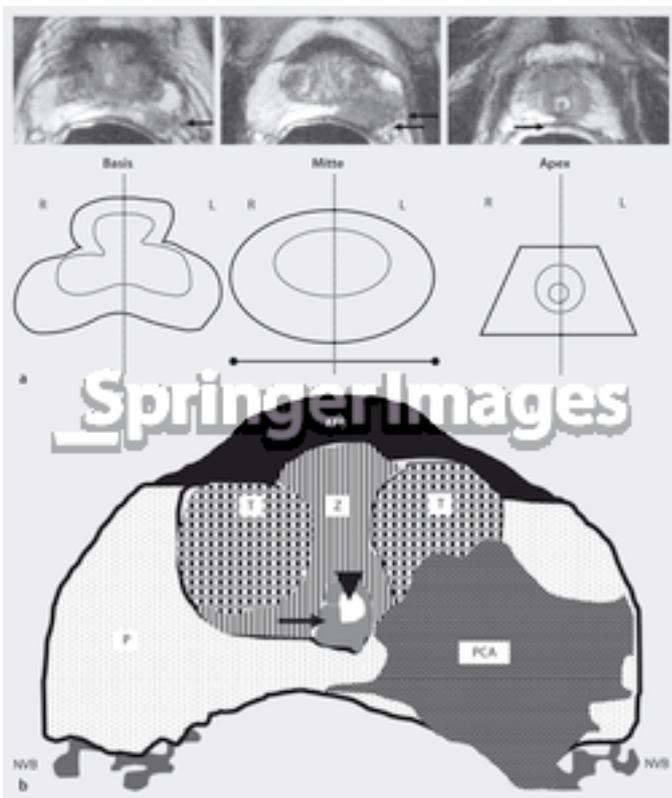


Abb. 9: Sextantenmuster mit PCa in der peripheren Zone links

Bildquelle: SpringerImages

Die Patientenbilder wurden zusätzlich retrospektiv von zwei Radiologen mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad in MR-Prostata-Bildgebung evaluiert. Die Zuordnung erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Befunder 1/Reader 1 ist ein radiologischer Facharzt mit Expertise von mehr als 10 Jahren in Prostata-MRTs, Befunder 2/Reader 2 ist ein MR-Radiologe mit fachärztlicher Weiterbildung in abdomineller Bildgebung ohne spezifische Prostata-MR-Ausbildung. Die beiden Befunder klassifizierten die Bilder auf einer Skala von 1 bis 5 (1 = kein Tumorverdacht, 2 = wahrscheinlich kein Tumor, 3 = eindeutige Hinweise, 4 = Tumor wahrscheinlich, 5 = Tumor) für jede Seite der Prostata ohne Vorkenntnisse von Biopsie-Ergebnissen oder Histologie.

Der Referenzstandard ergab sich wie folgt: Die Ergebnisse der MR-Bildgebung wurden mit denen der transrektalen Biopsien (n=61/115 Patienten) verglichen. Bei Patienten ohne Re-Biopsie (n=54/115) war der klinische Verlauf von mindestens zwei Jahren notwendig und der Patient musste als „Tumor-negativ“ vom zuweisenden Urologen bewertet werden. Die Korrelation für sowohl den prospektiven als auch den retrospektiven Teil der Studie basierte auf einem Seitenvergleich der beiden Prostatahälften.

Problematisch war die nicht immer exakte Beschreibung der Lokalisierung der Gewebeprobenentnahmen durch den Untersucher, womit detailliertere Korrelationen erzielt werden könnten.

Die Autorin dieser wissenschaftlichen Arbeit, die an der MR-Bildinterpretation nicht beteiligt war, identifizierte die Patienten, sammelte die spezifischen Daten der Studienteilnehmer für den Aufbau und die Verwaltung einer Datenbank (mittels Excell-Tabelle) von klinischen und pathologischen Informationen. Zum Schluss wurde ein Zusammenhang zwischen den MR-Bildgebungsbefunden und den Ergebnissen der Biopsien oder klinischen Verläufe hergestellt.

3.6 Statistik

Alle Daten der 115 konsekutiven Patienten wurden in einer Excell-Tabelle (Microsoft Excell für Mac, 2004) gesammelt und ausgewertet. Es ergaben sich insgesamt 18 Kategorien, in die die Daten jedes Studienteilnehmers eingespeist wurden (Subgruppierungen werden hierbei nicht hinzugezählt). Die Daten erschienen wie folgt: Patientennamen und Geburtsdatum, Tastbefund, Ergebnis des TRUS, Ergebnis der ersten Histologie, Datum des MRT und dazugehöriger Befund mit korrespondierender topographischer Lage des suspekten Areals. Rebiopsie (ja/nein) inklusive Datum und exakter topographischer Lokalisation des Stanzgebietes. Tumorlokalisation (rechts, links, basal, Mitte, apikal), Gleason-Score der Probeexzision, PSA Verlauf inklusive Follow-up und PSA-Quotient. PCA3-Test (ja/nein). Tumor (ja/nein), Lokalisation des Malignoms im nachgewiesenen OP-Präparat, genaue topographische Lage (Tumor rechts oder links, Mitte, Apex oder Basis) sowie post-operativer Gleason-Wert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher als auch durch die Doktorandin. Bei der Auswertung der Excell-Tabelle wurde eine automatische Statistikberechnung der Firma MedCalc bedient, welche die verschiedenen Daten der jeweiligen Patienten auf eine Übereinstimmung oder Abweichung überprüft. Auch die Berechnung der ROC – Kurve erfolgte computergestützt. Sie basierte auf einer Funktion, angelehnt an die Veröffentlichungen von Hanley und McNeil [69].

Deskriptive Statistiken beinhalteten Sensitivität, Spezifität, positive (PPV) und negative prädiktive Werte (NPV) für jeden Test.

Post-Test-Wahrscheinlichkeiten wurden mittels der Bayes Theorie (post-test odds = pre-test odds x Wahrscheinlichkeitsquotient) errechnet. Die Krankheitsprävalenz in der Studienpopulation (Prä-Test-Wahrscheinlichkeit) wurde in Prä-Test-Odds umgewandelt ($\text{odds} = \frac{p}{1 - p}$). Der Wahrscheinlichkeitsquotient (likelihood ratio = LR) für das Vorhandensein einer Krankheit bei Erhalt eines positiven (LR+) oder negativen (LR-) MR-Ergebnisses, wurde durch Anwendung der folgenden Formel

errechnet: $LR+ = \text{Sensitivität}/1\text{-Spezifität}$ und $LR- = 1\text{-Sensitivität}/\text{Spezifität}$. Post-Test-Odds wurden schließlich in Post-Test-Wahrscheinlichkeiten ($p = \text{odds}/(1 + \text{odds})$) für das Vorhandensein einer Krankheit im Fall eines positiven oder negativen MR-Befundes umgewandelt.

Eine Receiver operator characteristics (ROC) Analyse wurde angewandt, um die Ergebnisse der Reader 1 und 2 zu vergleichen. Die Methode nach Hanley & McNeil wurde für den gepaarten Signifikanztest für den Unterschied der Bereiche unterhalb der ROC-Kurven herangezogen, respektive der AUC (Area under the Receiver Operator Characteristics Curve).

4 Ergebnisse

Der durchschnittliche PSA-Wert aller Patienten zur Zeit der MR Bildgebung lag bei 6,62 ng/ml (Messbereich: 2,31 – 39.6 ng/ml). Der PSA-Durchschnitt der Patienten mit positivem Tumornachweis nach Re-Biopsie lag mit 7.83 ng/ml (Messbereich: 3.0 – 15.84 ng/ml) etwas höher.

Bei der ersten Auswertung von einem der acht Radiologen galt die MR-Bildgebung bei 63/115 Patienten als tumor-verdächtig und bei 52 Patienten als nicht verdächtig. 2/63 fielen aus der Studie heraus, da sie nicht für eine Rebiopsie einwilligten. 61 von 115 Patienten unterzogen sich daraufhin einer Rebiopsie. In dieser Gruppe wurden 47 Männer in der MR-Bildgebung als tumor-positiv und 14 als tumor-negativ diagnostiziert.

Tab. 2: Verteilung der prospektiven Befunderhebung

	MR positiv	MR negativ	Total
Re-Biopsie	47	14	61
Follow-up	16	38	54
Total	63	52	115

Verteilung der MRT-Ergebnisse der prospektiven Befundung (Patienten-basierend; MR positiv: MR tumorpositiv, MR negativ: MR tumornegativ) und nachfolgender Biopsie oder Follow-up.

Ein Prostatakarzinom wurde bei 20 Patienten während der Rebiopsie diagnostiziert. Unter diesen Patienten galt das MRT bei 17 Fällen als tumor-verdächtig und bei 3 als nicht suspekt.

Bei einem Seitenvergleich der beiden Prostatalappen, betrug die Sensitivität der MRT 83% (29/35; 95% CI: 78 – 88%), die Spezifität lag bei 69% (135/195; 95% CI: 63 –

75%), der positiv prädiktive Wert (PPV) betrug 33% (29/89; 95% CI: 27 – 39%), und der negativ prädiktive Wert (NPV) lag bei 96% (135/141; 95% CI: 93 – 98%)

Tab. 3: Gegenüberstellung der Ergebnisse

	MR positiv	MR negativ	Total
Re-Biopsie +	29	6	35
Re-Biopsie/Follow-up -	60	135	195
Total	89	141	230

Gegenüberstellung der Ergebnisse der prospektiven MR-Befundung und der Ergebnisse der Biopsie bzw. des follow-up (seitenbasierend; +: tumorpositiv, -: tumornegativ).

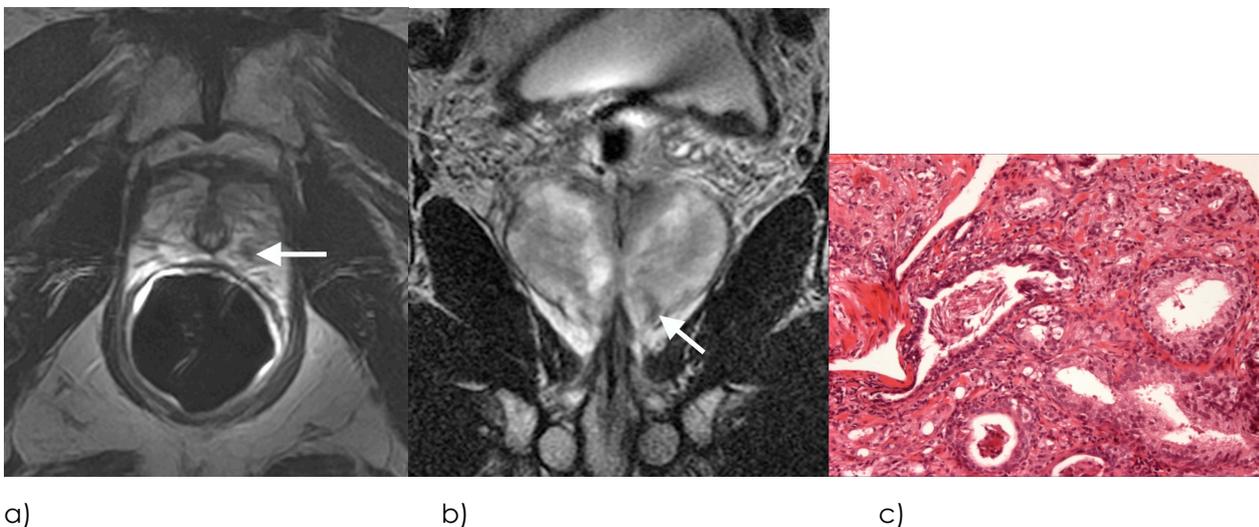
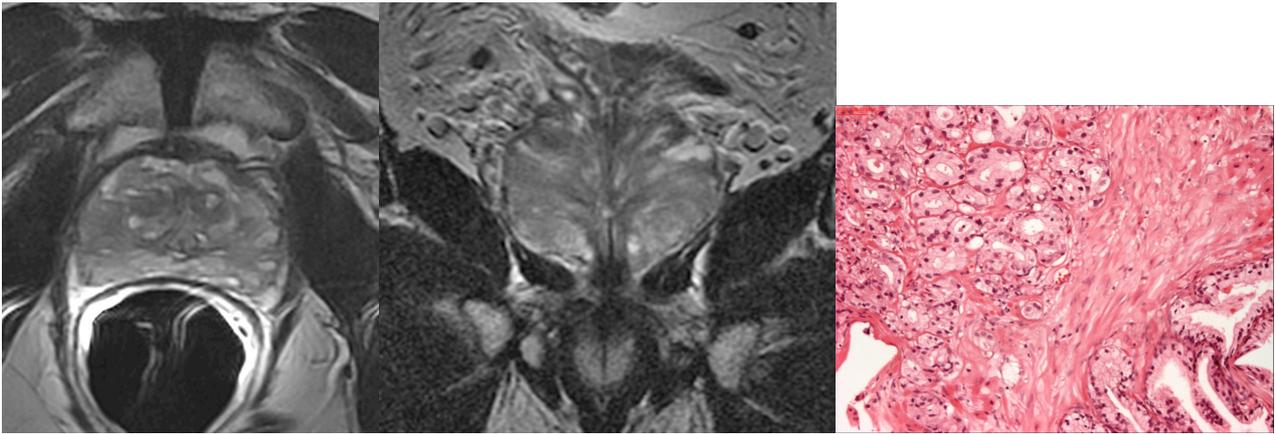


Abb. 10: Bildbeispiel einer positiven Tumordiagnose im MRT

72-jähriger Patient mit persistierender PSA-Erhöhung bis zu 6,2 ng/ml. Die Erstbiopsie zeigte Regionen mit einer prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN III). Auf den axialen **a** und koronaren **b** T2w-Bildern wurde eine kleiner tumor-suspekter Fokus am linken Apex erkannt (Pfeile), der sich im Rahmen der empfohlenen Re-Biopsie bestätigte **c** (Gleason 3 + 3).



a)

b)

c)

Abb. 12: Bildbeispiel eines falsch-negativen MRT Ergebnisses

a 55-jähriger Patient mit ansteigenden PSA-Werten. Die Erstbiopsie bei einem PSA von 7ng/ml zeigte bds. eine chronische Prostatitis, aber kein Karzinom. 9 Monate später erfolgte die MRT, da der PSA Wert zwischenzeitlich auf 18mg/dl angestiegen war. Die MRT mit bilateraler Signalminderung auf den axialen **a** und koronaren **b** T2w-Bildern wurde als passend zu einer chronischen Prostatitis interpretiert, eine Empfehlung zur Re-Biopsie jedoch nicht ausgesprochen. Die Re-Biopsie 4 Monate später offenbarte ein PCa rechts **c** mit einem Gleason von 4 + 4, sowie einen weiteren kleinen Tumorfokus links bei gleichzeitig vorhandenen entzündlichen Veränderungen.

Ausgehend von einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 17.4% im Studienkollektiv (Patientenkohorte), reduziert sich die Post-Test-Wahrscheinlichkeit für ein PCa bei Tumor-negativem MRT auf 5% (95% CI: 3,3 – 6,9%). Im Gegensatz hierzu erhöht ein Tumor-positiver MR-Befund die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa auf 36.2% (95% CI: 30.8 – 42.6%).

Die retrospektive Auswertung enthüllt einen signifikanten Unterschied in der Treffsicherheit zwischen dem Prostata-MR-Experten (Reader 1) und dem Radiologen mit der Spezialisierung auf Abdominal-Bildgebung (Reader 2). Die Fläche unter ROC wurde mit 0.88 für Reader 1 versus 0.66 für Reader 2 berechnet ($p < 0.001$).

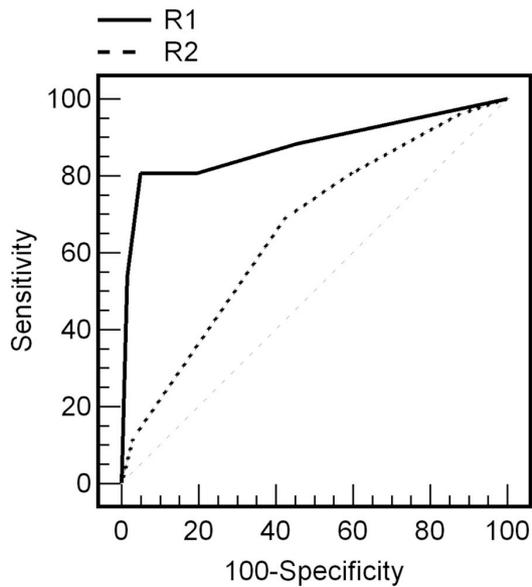


Abb. 13: Unterschiedliche Treffsicherheit der Radiologen (Reader)

Vergleich der ROC-Kurven von Radiologe 1 (Prostata MR-Experte) und Radiologe 2 (MR Radiologe mit durchschnittlicher Prostata-MR-Erfahrung). Rad. 1 erzielt eine signifikant bessere Treffsicherheit als Rad. 2 (Area (R1) = $0,88 \pm 0,05$, Area 2 (R2) = $0,66 \pm 0,06$; $p < 0,001$)

4.1 Schlussfolgerung

Als Ergebnis dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass mit einem schnellen kostensparenden MR-Protokoll bei tumor-negativer MRT eine Reduktion der Post-Test-Wahrscheinlichkeit auf 5% erreicht wird. Somit könnte auf eine erneute Biopsie häufig verzichtet werden. Spezielle Erfahrung des Radiologen in der Prostata-MRT verbessert die Treffsicherheit signifikant. Bislang bleibt nur die Spezifität der MRT unbefriedigend.

5 Diskussion

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste maligne Erkrankung des Mannes in Deutschland dar. Umso wichtiger ist die frühzeitige Detektion eines tumorösen Geschehens der Prostata, da die Heilungsrate bei einem niedrigen Gleason-Score (<7) und lokal begrenztem Wachstum bei 80 bis 99% [70] liegt. Sobald ein PCa metastasiert, sinkt die 5-Jahresüberlebensrate auf höchstens 35% [5].

Wie die DGU in ihrer aktuellen S3-Leitlinie von 2011 empfiehlt [22], kann das endorektale MRT als ergänzende bildgebende Diagnostik nach erfolgloser Erstbiopsie in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. Die Magnetresonanztomographie wurde in der S3-Leitlinie von 2009 bis dato nur für das Staging mit dem Evidenzgrad A empfohlen [71].

Die MR-Bildgebung wächst kontinuierlich in ihrer Bedeutsamkeit. Einer der Gründe dafür ist der weitverbreitete Gebrauch des PSA-Wertes, welcher in seiner Genauigkeit als diagnostischer Parameter nicht aussagekräftig genug für die Tumordiagnose ist.

Da bei den als Goldstandard empfohlenen Methoden DRU, TRUS und Stanzbiopsie die Rate an falsch-negativen Ergebnissen zu hoch ist, zieht man immer häufiger die MR-Bildgebung hinzu. Dadurch wird insbesondere die Sensitivität um über 30% angehoben [59].

Deswegen war es das Ziel dieser Dissertation, die Wertigkeit des endorektalen MRT bei der Diagnostik des Prostata-Malignoms weiter zu untersuchen. Es ist unbestritten, dass die MRT die Detektionsrate bei Verdacht auf ein klinisch relevantes Prostatakarzinom bei negativer Erstbiopsie und ansteigendem PSA optimiert. Hierzu erschienen in den letzten zehn Jahren einige kleinere Studien, beispielsweise von Beyersdorff et al [59], Müller-Lisse et al [64] oder Cirillo et al [72]. Allerdings war das Patientenkollektiv in diesen Studien jeweils sehr gering ($n < 60$).

Durch die vorliegende Arbeit ist es zum ersten Mal gelungen, mit einem großen Patientenkollektiv ($n = 115$) die Effizienz im Rahmen der PCa-Diagnostik durch die endorektale MRT zu beweisen. Nach unserer Kenntnis gibt es bis dato keine ähnliche Arbeit, die sich mit der ambulanten Versorgung von PCa-verdächtigen

Patienten und der konsekutiven prospektiven Befundung in einem externen radiologischen Fachzentrum beschäftigt. Ein grosser Vorteil dieser Studie ist die Durchführung an zwei im Routinebereich arbeitenden Praxen wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag gewährleistet ist.

In den vergangenen Jahren sind einige wissenschaftliche Veröffentlichungen zu den Vorteilen von aufwendigen MR-Protokollen wie MRSI, DW-MRT oder DCE-MRT erschienen [73, 74]. Mittels dieser Multisequenz-Verfahren konnten teilweise signifikant höhere Werte für die Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Für die tägliche Routinediagnostik spielen diese Verfahren jedoch auf Grund ihres hohen Zeit- und Kostenfaktors noch keine Rolle. Durch die Anwendung eines kurzen, kostensparenden MR-Protokolls konnten wir die zunehmende Bedeutung der MRT bei Patienten mit erhöhtem PSA, aber vorheriger negativer Stanzbiopsie, hervorheben.

In unserer Studie konnte bei 17 von 115 Patienten (20%) ein PCa nachgewiesen werden. Bei 14 von 17 positiven Patienten lag ein bioptisch gesicherter Gleason-Score von 7 oder weniger vor. Nur bei 3 Patienten lag der Gleason-Score zwischen 8 und 9. Insgesamt ergaben die Resultate der Studie eine hohe Sensitivität und Spezifität von 83% respektive 69% und einen hohen negativen Vorhersagewert von 96%.

Besonders hervorzuheben ist die Post-Test Wahrscheinlichkeit für ein PCa bei tumornegativer MRT: ausgehend von einer Krankheitsprävalenz von 17.4% in unserer Patientenkohorte (Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für ein PCa), konnte diese auf 5% gesenkt werden konnte. Ein tumor-positiver MR-Befund hingegen erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa auf 36.2% (95% CI: 30.8 – 42.6%).

Dies hat zum Wohl des Patienten zur Folge, dass eine Rebiopsie bei unauffälliger MRT nicht erforderlich ist. Dies ist auch als vorteilhaft für die Motivation von Patienten mit suspektem Befund aber negativem MRT-Ergebnis zu werten, nachdem bis zu 1/3 davon nach negativer erster Gewebsstanze eine erneute Biopsie generell verweigern [74].

In unserer Studie waren dies allerdings nur 2 Patienten.

Das Ergebnis dieser Studie belegt somit eindeutig, dass durch die MRT die Selektion zur wiederholten Gewebeprobenentnahme signifikant verbessert werden kann. Die niedrige Anzahl an falsch-negativen Befunden in unserer Studie impliziert, dass der Tumorausschluss durch ein schnelles MR-Protokoll in standardisierter T2-Wichtung eine zuverlässige Technik darstellt. Dies bestätigte sich, obwohl die mitwirkenden Radiologen unterschiedliche Erfahrung bei der Beurteilung von Prostata-MRT's aufweisen.

Die Biopsie ist nach wie vor Goldstandard in der Primärdiagnostik des Prostata-Karzinoms. Dennoch liegt ihr großer Nachteil in der hohen Rate an falsch-negativen Befunden. In der Literatur werden Zahlen zwischen 25% [75] und 38% [76] angegeben. Gründe für die Fehldiagnose können das „Vorbestehen“ an malignen Arealen, Krümmungs- und Fragmentierungsartefakte der Stanzzyylinder oder eine schlechte Schnittqualität sein [77, 78]. So konnte die Gruppe um J. Walz aus dem Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf in ihrer Studie von 2006 zeigen, dass bei der Zweit- oder einer Sättigungsbiopsie in 41% ein PCa nachweisbar war [79].

Nach negativer Erstbiopsie und persistierendem Verdacht auf ein PCa, kann das endorektale MRT hilfreich bei der Detektion eines Malignoms sein. Dies kommt besonders jüngeren Patienten (<55 Jahre) mit oft aggressivem Tumorwachstum zugute, wenn gezielt und ohne Zeitverlust therapiert werden kann.

Die verbesserten Detektionserfolge mittels MRT resultieren aus einer neuen Generation von technisch hoch entwickelten Phased-Array-Endorektaloberflächenspulen, die eine deutlich höhere Auflösungskraft bieten. So können in T2-gewichteten Bildern maligne Herde > 2cm in bis zu 90% [83, 84] radiologisch erfasst werden. Tumoren zwischen 0,5 und 1cm können allerdings nur noch zu 13% diagnostiziert werden, Herde < 3mm gar nicht mehr. Dies begründet sich mit der Schichtdicke der MRT-Bilder, die standardmäßig 3 mm beträgt. Der Tumor muss mindestens eine Schicht ausfüllen, um entdeckt zu werden. Berechnet man das Anschnittphänomen mit ein, liegt die Minimalgröße für die Erkennung einer Neoplasie bei mindestens 4 mm. Aus diesem Grund empfiehlt die DGU seit 2011 auch die zusätzliche Bilddarstellung in T1- oder protonendicht gewichteten

Turbo-Spin-Echosequenzen mit axialer Schichtführung mit 3-4 mm Schichtdicke (Bereich Prostata) und bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege und Aortenbifurkation [22].

Weiter hängt die Erkennungsrate vom Kontrast zwischen Normalgewebe und Karzinom ab. Dieser Kontrast ist umso schlechter, je ähnlicher der Tumor dem gesunden Gewebe ist. Dies betrifft insbesondere histologisch hoch differenzierte Tumoren. Innovative Methoden wie Histoscanning, farbcodierter Power Doppler Ultraschall oder Elastographie können hingegen kleinere Herde unter 4 mm aufdecken. Hinsichtlich der Sensitivität sind sie jedoch generell gegenüber der MRT unterlegen. Allerdings zeigt eine Reihe neuer Studien, dass durch die Verbesserung der Technik zunehmend gleiche Sensitivitäten und NNT's erreicht werden können [80]. Für eine Routinediagnostik sind sie jedoch auf Grund ihrer aufwendigen Durchführung, limitierten Verfügbarkeit und hohen Kosten noch nicht geeignet. Zudem bietet die derzeitige Studienlage zu kleine Fallzahlen ($n < 50$), um derzeit eine signifikante Aussage treffen zu können.

Generell stellt sich die Frage, ob Prostatakarzinome bis 5 mm überhaupt relevant für eine invasive Therapie sind. Da sich hierbei in den meisten Fällen ein niedriges Risikoprofil (Gleason Score < 6 , PSA $< 10\text{ng/ml}$, T1 bis T2a) verbirgt [81], spricht die DGU auch in ihrer neuen S3-Leitlinie von einem „Low risk“ - Tumor. Die Therapieempfehlung hierzu lautet nach wie vor „Active surveillance“ (deutsch: Aktive Überwachung).

Die MRT-Diagnostik des Prostatakarzinoms findet zumeist in der T2-Wichtung statt, da so die zonale Anatomie der Prostata und Binnenveränderungen gut beurteilt werden können. Hierbei hebt sich die periphere Zone, in der die meisten Neoplasien entstehen, deutlich durch ihre hyperintense Kontrastierung von der Zentral- und Transitionalzone (im Gesunden hypointens) ab. Liegt ein Karzinom jedoch in der zentralen Zone oder in der Übergangszone, wird es immer schwieriger mit der Detektion. Denn beide stellen sich als hypointense Areale dar, eine Differenzierung ist oft nicht möglich. So muss bei persistierendem Verdacht auf ein PCa häufig auf kosten- und zeitaufwendigere Methoden (MRS, Pet-CT, DCE-

MRT) zurückgegriffen werden. Auch die sehr teure und aufwendige MRT-gesteuerte Biopsie dient hierbei als Variante. Mit dieser Untersuchung konnten die Testgüteparameter, besonders die Spezifität, deutlich gesteigert werden [82].

Vielversprechende Ergebnisse bietet die Einführung einer höheren Feldstärke von 3,0 Tesla. Besonders unter Einsatz der Endorektalspule konnte die morphologische Darstellung signifikant gegenüber der standardisierten Feldstärke von 1.5 Tesla verbessert werden. Kapselinfiltrationen und -überschreitungen sind ebenfalls besser darstellbar [84-86].

Als vorteilhaft für den befundenden Radiologen hat sich eine detaillierte Vorkenntnis des Patienten mit klinischen Informationen wie PSA-Wert, Befunde von DRU, TRUS und Erstbiopsie, Alter des Patienten sowie gegebenenfalls eine zuvor erfolgte Hormonbehandlung oder Strahlentherapie bei anderen Tumoren ergeben. Hieraus resultiert eine zielgerichtete Befunderhebung mit signifikant erhöhtem Ergebnis [87].

Für das lokale Staging eines PCa ist die MRT nach wie vor der Goldstandard. Von allen bildgebenden Verfahren weist sie die besten Testgüteparameter auf [90, 103]. Die DGU validiert sie daher mit dem Empfehlungsgrad A. Die in der Literatur angegebenen Trefferquoten variieren je nach eingesetzter Technik mit einer Sensitivität und Spezifität von 76 bis 98 %. Die Schwankungen der Ergebnisse begründen sich mit der Erfahrung des Radiologen. Wie die Gruppe um *Mullerad et al* in ihrer Arbeit von 2004 präsentierte [91], gibt es deutliche Unterschiede zwischen allgemeinen und spezialisierten Urogenital-Radiologen. Mit der Expertise des Befunders steigt bzw. fällt die Sensitivität als auch die Spezifität. Die diagnostische Genauigkeit korreliert folglich unweigerlich mit dem Können und der Erfahrung des Untersuchers.

Diesen Umstand konnten wir auch in unserer Arbeit belegen. Das fehlerhafte Interpretieren des unerfahreneren Radiologen (Reader 2) hat das Studienergebnis merkbar verschlechtert. Während der Experte (Reader 1) in unserer Studie seit über 5 Jahren täglich Prostata-MRT's bewertet, weist Reader 2 nur durchschnittliche MRT-Routine in der Prostata-Diagnostik auf. Folglich erzielte Reader 1 eine signifikant höhere Treffsicherheit als Reader 2 (Fläche unter ROC 0.88 vs. 0.66, $p <$

0.001).

Die MRT bietet sich für die Therapieplanung in vielen Fällen als vorteilhaft an. So kann sie mitunter eine wertvolle Entscheidungshilfe für eine konservative oder operative Therapie sein. Ob vor einer radikalen Prostatektomie das neurovaskuläre Bündel erhalten oder reseziert werden muss, kann zum Teil auch durch die MRT festgestellt werden. Hierbei erhöht sich die Spezifität besonders signifikant (96%) durch den Einsatz von 3.0 Tesla-Geräten [82-86, 92].

Ein vielversprechendes Paper lieferte auch die Arbeitsgruppe um *DH. Clarke et al.* [94]: Hierbei wird die MRT-Bildgebung als wertvolle Entscheidungshilfe in der Patientenselektion und Therapieplanung für die Brachytherapie mit oder ohne perkutane Strahlentherapie empfohlen. Durch die endorektale MRT wurde bei 18% der 327 teilnehmenden Patienten mit vordiagnostiziertem PCa ein höheres T-Stadium mit exakter Tumorlokalisation festgestellt. Bei 183/327 wurde dabei eine umfangreiche Tumormasse oder extraprostatischem Befall diagnostiziert. Auf Grund des T3-Stadiums wurde hierbei meist eine kombinierte Brachytherapie mit externer Strahlentherapie empfohlen. Binnen 5 Jahren zeigte sich im Follow-up eine PSA Freedom-from-Progression-Rate (FFP) von 94%. Eine aktuelle radio-onkologische Studie aus Houston, Texas (n = 171) bestätigte diese Ergebnisse [95].

Exzellente Ergebnisse werden in der Literatur bei der Beurteilung der Samenblaseninfiltration und Kapselüberschreitung für die MRT angegeben. Wie die Studiengruppe um *Heuck und Scheidler et al.* in der Zeitschrift „Der Radiologe“ von 2003 präsentierte, variieren die Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 80-95% bzw. 82-93% [96].

Ein bestehendes Problem in der MRT-Befundung bleibt die Abgrenzung von nicht-malignen Geschehen. Deshalb lässt sich die Spezifität nach wie vor nur unbefriedigend anheben. Auch hier sind Erfahrung und Können für die heutige Diagnostik enorm wichtig. So ist beispielsweise die Differenzierung zwischen einer Prostatitis und einem Karzinom nur für geübte Radiologen möglich. Eine Blutung oder eine Narbe, die durch eine Biopsie aufgetreten sein können, kann das Detektieren eines PCa ebenso für den Befunder erschweren. Auch eine PIN, Fibrose

oder BPH können ein malignes Geschehen kaschieren. Dies kann in einer zu hohen Rate an falsch-positiven Befunden resultieren. Auch in unserer Arbeit hat sich dies mit einer Spezifität von nur 69% niedergeschlagen. Es ist evident, dass der Stellenwert des schnellen kostensparenden MR-Protokolls stark vom Know-How des Radiologen abhängt [97].

Bis dato lässt sich die Spezifität nur durch den Einsatz multimodaler MRT-Techniken wie der MR-Spektroskopie, der Diffusions-gewichteten MRT oder der Kontrastmittel unterstützenden dynamischen MRT signifikant anheben [98]. Bedauerlicher Weise sind diese MR-Verfahren nicht für alle ambulanten Patienten zugänglich. Limitierende Faktoren sind hierbei hohe Kosten, begrenzte Verfügbarkeit durch spezielle Zentren sowie lange Wartezeiten.

Ähnliche Limitationen gelten für das kurze MRT-Protokoll. Da für eine Experten-gerechte Untersuchung ein Hochfeldgerät mit mindestens 1,5 Tesla und Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule benötigt werden, bedarf es der Infrastruktur eines modernen radiologischen Zentrums oder einer Klinik. Es ist selbsterklärend, dass diese Institutionen meist nur in größeren Ballungszentren lokalisiert sind.

Trotz der Ergebnisse dieser Studie sollten weitere prospektive Studien mit noch größeren Fallzahlen durchgeführt werden, damit der Stellenwert der MR-Diagnostik beim Prostatakarzinom besser beurteilt werden kann.

Langfristig ist die Magnetresonanztomographie jedoch unserer Meinung nach aus einer zeitgemäßen Prostatakarzinom-Diagnostik nicht mehr wegzudenken.

6 Zusammenfassung

Ziel

Bei ca 20% der Patienten mit V.a. Prostatakarzinom ist die transrektale Biopsie falsch negativ. Ziel dieser Studie war es, ob die MRT in der ambulanten Praxis mit einem schnellen kostensparenden MR-Protokoll mit alternierenden befundenden Radiologen geeignet ist, um die Re-Biopsie Rate zu verbessern.

Material und Methoden

115 konsekutive Patienten mit V.a. Prostatakarzinom wegen persistierender PSA-Erhöpfung, negativer 12-fach Biopsie, fehlendem Tumornachweis in DRU und TRUS, wurde mit endorektaler MRT (T2w axial und koronar, T1w axial) zur PCa-Diagnose untersucht. Prospektiv wurde die MRT vom diensthabenden Radiologen als tumorsuspekt oder tumornegativ befundet. Zusätzlich erfolgte eine retrospektive Befundung durch einen Radiologen mit langjähriger und einen mit nur durchschnittlicher Prostata-MR-Erfahrung. Referenzstandard war das Ergebnis der Re-Biopsie (61 Patienten) oder der klinische Verlauf über mindestens zwei Jahre.

Ergebnisse

Die prospektive Beurteilung erbrachte für die MRT eine Sensitivität bzw. Spezifität von 83% respektive 69%; der positive und negative Vorhersagewert (PPW/NPW) betrug 33% bzw. 96%. Der Prostata-MR-Experte erzielte eine signifikant höhere Treffsicherheit als der Radiologe mit durchschnittlicher Prostata-MR-Erfahrung (Fläche unter ROC 0,88 vs 0,66, $p < 0,001$). Ausgehend von einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 17.4 % im Studienkollektiv, reduziert sich die Post-Test-Wahrscheinlichkeit für ein PCa bei tumornegativer MRT auf 5%.

Schlussfolgerung

Mit einem schnellen kostensparenden MRT-Protokoll lässt sich bei tumornegativer endorektaler MRT eine Reduktion der Post-Test-Wahrscheinlichkeit auf 5%

erreichen. Folglich könnte in diesen Fällen auf eine erneute Biopsie verzichtet werden. Spezielle Erfahrung des Radiologen in der Prostata-MRT verbessert die Treffsicherheit signifikant. Bislang bleibt nur die Spezifität der MRT unbefriedigend. Ein grosser Vorteil dieser Studie ist die Durchführung an zwei im Routinebereich arbeitenden Praxen wodurch die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag gewährleistet ist.

Literaturverzeichnis

1. www.rki.de/Krebs/DE/Content/.../Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html
2. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics>
3. Wirth A, Hölzel D, Brey F (2002) Untersuchung zur kleinräumigen Verteilung der Mortalität in München 1993. In: Cromm J, Scholz R (Hrsg) Regionale Sterblichkeit in Deutschland. WiSoMed, Göttingen, Augsburg.
4. Robert-Koch Institut, Statistisches Bundesamt, Heft 52, Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin, 2011.
5. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics>
6. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al.: 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 339 (8798): 887-9, 1992.
7. MP Zeegers, A Jellema, H Ostrer: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, April 2003, 97(8):1894-903.
8. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. *Acta Oncol.* The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. 1991;30(2):133-40.
9. Cullen J, Elsamanoudi S, Brassell SA, Chen Y, Colomo M, Srivastava A, McLeod DG: The burden of prostate cancer in Asian nations. *J Carcinog.* 2012;11:7. doi: 10.4103/1477-3163.94025. Epub 2012 Mar 19.
10. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. : Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* 2011 Jun 22;305(24):2548-55. doi: 10.1001/jama.2011.879.
11. www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates

12. Massmann J, Funk A, Altwein J, Praetorius M: Prostate carcinoma – an organ related specific pathological neoplasm, *Der Radiologe*, Juni 2003, 43(6)423-31
13. Helpab B, Böcking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA: Classification, histologic grading and regression grading of prostate cancer, *Der Urologe*, Mai 1985, 24(3):156-9
14. Schaid DJ: The complex genetic epidemiology of prostate cancer, *Human Molecular Genetics*, 2004 Apr 1;13 Spec No 1:R103-21. Epub 2004 Jan 28.
15. Van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL, Nordeen SK, Miller GJ, Lucia MS: Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *The Prostate*. 2003 Nov 1;57(3):205-25.
16. Quinlan DM, Partin AW, Walsh PC: Can aggressive prostatic carcinomas be identified and can their natural history be altered by treatment? *Urology*. 1995 Sep;46(3 Suppl A):77-82.
17. Dissertation Anno Graser: MRT der Prostata: Sextantenbasierte Lokalisationsdiagnostik und Staging des Prostatakarzinoms sowie MRT-gestützte PSA-Dichtebestimmung, 2006, LMU München
18. Apolo AB, Pandit-Taskar N, Morris MJ: Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008 Dec;49(12):2031-41. doi: 10.2967/jnumed.108.050658. Epub 2008 Nov 7.
19. Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1975 Jan-Feb;59(1):111-7.
20. Gleason DF, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *Journal of Urology*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):953-8;
21. Ronald J Zagoria, Glenn a Tung: *Genitourinary Radiology*, Mosby Elsevier, St. Louis, USA, 1997

22. Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011
23. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer, *Journal of Urology*. 1993 Jul;150(1):110-4.
24. Zagars GK, Geara FB, Pollack A, von Eschenbach AC: The T classification of clinically localized prostate cancer. An appraisal based on disease outcome after radiation therapy. *Cancer*. 1994 Apr 1;73(7):1904-12.
25. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, Myers RP, Zincke H, Blute ML: Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Journal of Urology*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):952-7.
26. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, Stenman UH, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis L, Recker F, Berenguer A, Ruutu M, Kujala P, Bangma CH, Aus G, Tammela TL, Villers A, Rebillard X, Moss SM, de Koning HJ, Hugosson J, Auvinen A: Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology*. 2009 Oct;56(4):584-91. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.018. Epub 2009 Jul 28.
27. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH, Kirkels WJ, Otto SJ, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schröder FH; ERSPC Rotterdam study group: Screening for prostate cancer: results of the rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *European Urology* 2013 Oct;64(4):530-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.030. Epub 2013 May 25.

28. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of National Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125-32. doi: 10.1093/jnci/djr500. Epub 2012 Jan 6.
29. Dr.med. Christof Börgermann, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Essen, cme.aerzteblatt.de/kompakt 2009 (2): 40a
30. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, Tomita K, Umekawa T, Uemura H, Miki T: Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int.* 2013 May;111(6):928-33. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11683.x. Epub 2013 Jan 18.
31. Leyten GH, Wierenga EA, Sedelaar JP, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, Schalken JA, Mulders PF: Value of PCA3 to Predict Biopsy Outcome and Its Potential Role in Selecting Patients for Multiparametric MRI. *International Journal of Molecular Science.* 2013 May 28;14(6):11347-55. doi: 10.3390/ijms140611347.
32. Filella X, Foj L, Milà M, Augé JM, Molina R, Jiménez W: PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biology.* 2013 Jun;34(3):1337-47. doi: 10.1007/s13277-013-0739-6. Epub 2013 Mar 16.
33. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT: Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):28-53.
34. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ: Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117-20.
35. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8. Epub 2008 Apr 8

36. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS: Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA*. 1994 Sep 14;272(10):773-80.
37. Luboldt HJ, Hüsing J, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Fornara P, Jöckel KH, Schalkhäuser K, Weissbach L, Wirth M, Rübber H: Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Urologe A*. 2000 Jul;39(4):330-3.
38. Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R: Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57: 83–90.
39. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917-29.
40. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101.
41. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H: Serum markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers. *Urologe A*. 2003 Sep;42(9):1172-87.
42. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *Journal of Urology* 1994 May;151 (5):1283-90.
43. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):627-36.
44. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2.

45. Manual Urogenitale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage 2008. Tumorzentrum München. ISBN: 978-3-88603-941-8
46. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004 May 27;350(22):2239-46.
47. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD: Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *Journal of Urology*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2239-44.
48. Kleer E, Oesterling JE: PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):695-704.
49. Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, Jöckel KH, Lübben G, Schalkhäuser K, Weissbach L, Wirth M, Rübber H: Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle. *Urologe A*. 1999 Mar;38(2):114-23.
50. Nagler HM, Gerber EW, Homel P, Wagner JR, Norton J, Lebovitch S, Phillips JL: Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology*. 2005 Jun;65(6):1137-40.
51. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Moss S, Mänttänen L, Auvinen A. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Dec;47(18):2698-705. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.055. Epub 2011 Jul 23.
52. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S; U.S. Preventive Services Task Force. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):192-9.

53. Seitz M, Stanislaus P, Stief C: Detection of prostate cancer. *MMW Fortschr Med.* 2008 Jul 31;150(28-31):39-41, 43.
54. Devonec M, Fendler JP, Monsallier M, Mouriquand P, Maquet JH, Mestas JL, Dutrieux-Berger N, Perrin P: The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *Journal of Urology.* 1990 Feb;143(2):316-9
55. Wijkstra H, Wink MH, de la Rosette JJ: Contrast specific imaging in the detection and localization of prostate cancer. *World J Urol.* 2004 Nov;22(5):346-50. Epub 2004 Oct 5.
56. Batura D, Gopal Rao G: The national burden of infections after prostate biopsy in England and Wales: a wake-up call for better prevention. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Feb;68(2):247-9. doi: 10.1093/jac/dks401. Epub 2012 Oct 9.
57. Abdollah F, Novara G, Briganti A, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, Suardi N, Gallina A, Artibani W, Ficarra V, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F: Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology.* 2011 Apr;77(4):921-5. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.048. Epub 2010 Dec 4.
58. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, Angiolilli D, Raber M, Rigatti P, Montorsi F. Systematic extended and saturation prostate biopsy: when and how. *Minerva Urol Nefrol.* 2010 Jun;62(2):179-92.
59. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, Hamm B: Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):701-6.
60. Hruby W: Die Bildgebung des Prostatakarzinoms aus urologischer Sicht. *Journal of Urol Urogynäkologie* 2010; 17 (Sonderheft 5)
61. Hricak H, Doms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA: Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology.* 1987 Feb;162(2):331-6.
62. Heuck A, Scheidler J, Sommer B, Graser A, Müller-Lisse UG, Massmann J: MR imaging of prostate cancer. *Radiologe.* 2003 Jun;43(6):464-73.

63. Umbehre M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, Kurhanewicz J, Steurer J: Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2009 Mar;55(3):575-90. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.019. Epub 2008 Oct 18.
64. Seitz M, Scher B, Scherr M, Tilki D, Schlenker B, Gratzke C, Schipf A, Stanislaus P, Müller-Lisse U, Reich O, Stief C: Imaging procedures to diagnose prostate cancer. *Urologe A.* 2007 Oct;46(10):W1435-46; quiz W1447-8.
65. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, Rabe J, van Kaick G: Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol.* 2004 Feb;14(2):309-17. Epub 2003 Oct 3.
66. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, Taneja SS, Emberton M: Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):125-40. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.004. Epub 2012 Jun 13.
67. Engehausen DG, Engelhard K, Schwab SA, Uder M, Wach S, Wullich B, Krause FS: Magnetic resonance image-guided biopsies with a high detection rate of prostate cancer. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:975971. doi: 10.1100/2012/975971. Epub 2012 Mar 12.
68. Barentsz J, Dickinson L, Sciarra A: Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol* 2011;59:495-7.
69. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982 Apr;143(1):29-36.
70. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI: 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):569-74.
71. http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf
72. Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P, Gallo T, Tartaglia V, Vestita E, Ferrando U,

- Regge D: Value of endorectal MRI and MRS in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative biopsies to localize peripheral zone tumours. *Clin Radiol.* 2008 Aug;63(8):871-9. doi: 10.1016/j.crad.2007.10.020.
73. Beyersdorff D, Lüdemann L, Dietz E, Galler D, Marchot P, Franiel T: Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: comparison of two different post-processing algorithms. *Rofo.* 2011 May;183(5):456-61. doi: 10.1055/s-0029-1246051. Epub 2011 Mar 25.
74. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, Kirkham A, van der Meulen J, Emberton M: Multiparametric MR Imaging for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Validation Cohort Study with Transperineal Template Prostate Mapping as the Reference Standard. *Radiology.* 2013 Sep;268(3):761-9. doi: 10.1148/radiol.13120641. Epub 2013 Apr 5.
75. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ: Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2435-9.
76. Shariat SF, Roehrborn CG: Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008 Fall;10(4):262-80.
77. Kommu S, Lau DH, Hadway P, Patel S, Persad RA, Watkin NA: Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1145.
78. H.Bonkhoff: Stellungnahme der modernen Pathologie in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Hessisches Ärzteblatt*, 2003, 9:454-459; Prognostic factors in prostate cancer. *Der Pathologe*, 2005
79. Bonkhoff H: Differential diagnosis of prostate cancer: impact of pattern analysis and immunohistochemistry. *Der Pathologe.* 2005 Nov;26(6):405-21.
80. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI: High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006 Sep;50(3):498-505. Epub 2006 Mar 29.

81. Aigner F, Pallwein L, Schocke M, Lebovici A, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, Horninger W, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F: Comparison of real-time sonoelastography with T2-weighted endorectal magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *J Ultrasound Med.* 2011 May;30(5):643-9.
82. Matthew R. Cooperberg, MD, MPH, David J. Pasta, MS, Eric P. Elkin, MPH, Mark S. Litwin, MD, MPH, David M. Latini, PhD, Janeen DuChane, PhD, and Peter R. Carroll, MD: The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 June; 173(6): 1938–1942.
83. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, Hoang AN, Walton-Diaz A, Shuch B, Weintraub M, Kruecker J, Amalou H, Turkbey B, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy Significantly Upgrades Prostate Cancer Versus Systematic 12-core Transrectal Ultrasound Biopsy. *Eur Urol.* 2013 Jun 12. pii: S0302-2838(13)00598-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.059.
84. http://apps.drg.de/data/DOWNLOADS/roentgenkongress-2009/Schlemmer_RKSP208_21mai09.pdf
85. Fütterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ, Klomp DW, van Dorsten FA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Heerschap A, Barentsz JO: Initial experience of 3 tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and 1H-spectroscopic imaging of the prostate. *Invest Radiol.* 2004 Nov;39(11):671-80.
86. Yakar D, Heijmink SW, Hulsbergen-van de Kaa CA, Huisman H, Barentsz JO, Fütterer JJ, Scheenen TW: Initial results of 3-dimensional 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging in the localization of prostate cancer at 3 Tesla: should we use an endorectal coil? *Invest Radiol.* 2011 May;46(5):301-6. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182007503.
87. Johnston R, Wong LM, Warren A, Shah N, Neal D. The role of 1.5 Tesla magnetic resonance imaging in staging prostate cancer. *ANZ J Surg.* 2013 Apr;83(4):234-8. doi: 10.1111/ans.12094. Epub 2013 Mar 6.

88. Dhingsa R, Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Carroll PR, Hricak H, Kurhanewicz J: Prostate cancer localization with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging: effect of clinical data on reader accuracy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):215-20.
89. Boesen L, Thomsen HS: Magnetic resonance imaging in management of prostate cancer. *Ugeskr Laeger*. 2013 Jun 3;175(23):1630-3.
90. Li L, Wang L, Feng Z, Hu Z, Wang G, Yuan X, Wang H, Hu D: Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg*. 2013 Apr;3(2):100-12. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.03.03.
91. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT: Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):140-6. Epub 2004 May 27.
92. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, Minisola F, Gentilucci A, Alfalone A, Ricciuti GP, Marcantonio A, Lisi D, Gentile V, Passariello R, Sciarra A: Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2012 Aug;9(8):2157-66. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02794.x. Epub 2012 May 29.
93. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW, Onyebuchi CN, Scardino PT: The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2655-63.
94. Clarke DH, Banks SJ, Wiederhorn AR, Klousia JW, Lissy JM, Miller M, Able AM, Artiles C, Hindle WV, Blair DN, Houk RR, Sheridan MJ: The role of endorectal coil MRI in patient selection and treatment planning for prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 15;52(4):903-10.
95. Pugh TJ, Frank SJ, Achim M, Kuban DA, Lee AK, Hoffman KE, McGuire SE, Swanson DA, Kudchadker R, Davis JW: Endorectal magnetic resonance imaging for predicting pathologic T3 disease in Gleason score 7 prostate cancer: implications for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013 May-Jun;12(3):204-9. doi: 10.1016/j.brachy.2011.12.013. Epub 2012 Jun 5.

96. Heuck A, Scheidler J, Sommer B, Graser A, Müller-Lisse UG, Massmann J: MR imaging of prostate cancer. *Radiologe*. 2003 Jun;43(6):464-73.
97. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO: Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):541-9.
98. Li L, Wang L, Feng Z, Hu Z, Wang G, Yuan X, Wang H, Hu D: Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg*. 2013 Apr;3(2):100-12. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.03.03.
99. Lefresne S1, Fairchild A, Bistriz A, Venner P, Yee D: A case of indirect cauda equina syndrome from metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Aug;3(4):E31-E35.
100. Zimmermann JS, Groß MW, Riegel T, Engenhardt-Cabillic R: Spinales Kompressionssyndrom. *Der Onkologe* 1999 5: 1054-1061, Springer Verlag
101. Swanson GP1, Yu C, Kattan MW, Hermans MR: Validation of postoperative nomograms in prostate cancer patients with long-term follow-up. *Urology*. 2011 Jul;78(1):105-9. doi: 10.1016/j.urology.2011.01.061. Epub 2011 Apr 19.
102. Bokhorst LP1, Bangma CH2, van Leenders GJ3, Lous JJ4, Moss SM5, Schröder FH2, Roobol MJ2: Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):329-36. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.005. Epub 2013 Aug 11.
103. Engelbrecht MR1, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO: Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002 Sep;12(9):2294-302. Epub 2002 Apr 19.

Danksagung

Mein tiefer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michel Siebels, für das Überlassen der vorliegenden Arbeit. Ich bin sehr dankbar für die fundierte, ausdauernde und kritisch-konstruktive Begleitung meiner Dissertation. Ohne viel Druck auszuüben hat es mein Doktorvater stets geschafft, mich zu motivieren und zu inspirieren. Für meine Situation als Mutter von drei Kindern hat mich Prof. Dr. Siebels sowohl während des Humanmedizinstudiums als auch während der neuen Phase als Assistenzärztin stets verständnisvoll unterstützt. Durch diese Dissertation habe ich nicht nur ein großes neues Vorbild gewonnen, sondern auch einen wunderbaren Freund. Danke, Michael!

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jürgen Scheidler aus dem Radiologischen Zentrum München bedanken. Dr. Scheidler hat mich sehr professionell in die urologische Fachdiagnostik der endorektalen MRT eingeführt. Seinem hohen Kenntnisstand sowie seiner Expertise gebührt mein höchster Respekt.

Größter Dank gilt auch meinen Eltern, Dr. med. Janos und Helmi Weöres. Ihr habt mich stets in vollsten Zügen unterstützt. Mir den Rücken freigehalten, indem ihr die Kinder während der Studiums, PJ's und jetzt während der Schichtdienste liebevoll betreut.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem lieben Mann Stefan, sowie meinen Kindern Milan, Lilia und Janos bedanken. Ich bin mir darüber bewusst, wie viel Entbehrung und Stress diese Dissertation für Euch bedeutet hat. Ich bin unendlich dankbar, dass ich durch Euch zur promovierten Ärztin werden darf.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Wertigkeit des endorektalen MRT in der Diagnose des Prostatakarzinoms bei Patienten mit persistierender PSA-Erhöhung und negativer systematischer ultraschallgesteuerter transrektaler 12fach Biopsie

selbständig verfasst, 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 des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 8.7.2014

Unterschrift Doktorandin