

AUS DEM RADIOLOGISCHEN ZENTRUM MÜNCHEN-PASING

DRES. MED. SOMMER, BAENISCH, RIBKA, ZEITLER, SCHUBERT,
KUSZLIK, PROF. DR. MED. HEUCK, PD DR. MED. SCHEIDLER,
PD DR. MED. KRAUS, PD DR. MED. BAUER

**MRT DER PROSTATA:
SEXTANTENBASIERTE
LOKALISATIONS DIAGNOSTIK UND STAGING DES
PROSTATAKARZINOMS SOWIE
MRT-GESTÜTZTE PSA-DICHTEBESTIMMUNG**

DISSERTATION

ZUM ERWEB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

ANNO GRASER
AUS BOBINGEN

2006

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Heuck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. Stief
Prof. Dr. med. A. Gebauer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2006

I. Zusammenfassung	5
II. Einleitung.....	8
II.1 EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK.....	8
II.2 ZIELSETZUNG	13
III. Die Prostata	14
III.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE	14
<i>III.1.1 Makroskopische Anatomie</i>	<i>14</i>
<i>III.1.2 Mikroskopische Anatomie und Physiologie</i>	<i>19</i>
<i>III.1.3 Chirurgische Anatomie</i>	<i>23</i>
<i>III.1.4 Kernspintomographische Anatomie.....</i>	<i>28</i>
III.2 BENIGNE ERKRANKUNGEN DER PROSTATATA – BPH UND PROSTATITIS.....	29
III.3 THERAPIE DER BPH	31
IV. Das Prostatakarzinom	32
IV.1 EPIDEMIOLOGIE	32
IV.2 DIAGNOSTIK UND SCREENING.....	37
IV.3 BIOCHEMIE UND KLINISCHE RELEVANZ DES PROSTATATA-SPEZIFISCHEN ANTIGENS (PSA) UND DES TRANSREKTALEN ULTRASCHALLS (TRUS)	40
IV.4 HISTOPATHOLOGIE DES PROSTATAKARZINOMS.....	44
IV.5 THERAPIE.....	44
<i>IV.5.1 Radikale Prostatektomie</i>	<i>45</i>
<i>IV.5.2 Technik der radikalen Prostatektomie</i>	<i>46</i>
<i>IV.5.3 Radiotherapie des Prostatakarzinoms</i>	<i>54</i>
V. Die Magnetresonanztomographie (MRT)	56
V.1 GESCHICHTE UND TECHNISCHE GRUNDLAGEN	56
V.2 UNTERSUCHUNG DER PROSTATATA MITTELS MRT UND UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL.....	58

VI. Sextantenbasierte Lokalisation und Staging des Prostatakarzinoms mittels MRT bei 106 Patienten.....	62
VI.1 EINFÜHRUNG.....	62
VI.2 MATERIAL UND METHODEN	63
VI.2.1 <i>Patientenkollektiv</i>	64
VI.2.2 <i>Radikale Prostatektomie und histopathologische Aufarbeitung</i>	65
VI.2.3 <i>Technik der MR-Bildgebung</i>	67
VI.2.4 <i>Analyse der MRT-Bilder</i>	69
VI.2.5 <i>Statistische Verfahren</i>	71
VI.3 ERGEBNISSE.....	73
VI.4 ILLUSTRIERTE FALLBEISPIELE.....	83
VI.5 DISKUSSION	89
VII. MRT-basierte PSA-Dichtebestimmung zur Abschätzung des Gradings von Prostatakarzinomen	99
VII.1 EINFÜHRUNG.....	99
VII.2 MATERIAL UND METHODEN	102
VII.3 ERGEBNISSE.....	107
VII.4 DISKUSSION	112
VIII. Lebenslauf Anno Graser.....	117
IX. Danksagungen	120
X. Literaturverzeichnis.....	122

I. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wird die Wertigkeit der MRT bei 1,5 Tesla unter Verwendung einer Kombination aus Endorektalspule und Phased-Array-Oberflächenspule in der Bildgebung des Prostatakarzinoms (PCA) untersucht. Es werden zwei unterschiedliche Fragestellungen bearbeitet: Einerseits wird die sextantenbasierte Lokalisationsdiagnostik des Prostatakarzinoms beleuchtet (Kapitel VI), andererseits die MRT-basierte PSA-Dichtemessung für das präoperative Grading des Prostatakarzinoms (Kapitel VII).

In der Lokalisationsdiagnostik des Prostatakarzinoms erlaubt das neu entwickelte Sextantenmodell eine exakte Zuordnung jedes Tumorherdes zur linken oder rechten Basis, Mitteldrüse und Apex der Prostata und damit eine genaue Korrelation mit dem histopathologischen Befund. Um diese Korrelation möglichst fehlerfrei durchzuführen, wurden die Prostatektomiepräparate aller 106 in diese Studie eingeschlossenen Patienten in Form von analog zu den MRT-Bildern durchgeführten Großflächenschnitten aufgearbeitet, die digitalisiert und auf einem Monitor neben dem MRT-Bild angezeigt wurden. Um eine objektive Aussage über die Genauigkeit der MRT zu erhalten, wurden die Untersuchungen der eingeschlossenen Patienten von drei verschiedenen erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander befundet und die Befunde in einem standardisierten Auswertebogen festgehalten. Zur Berechnung von „Receiver Operator Characteristics“ (ROC)-Kurven erfolgte die Beurteilung des Vorliegens von Prostatakarzinom-typischen Veränderungen und extrakapsulärer Ausdehnung für jeden einzelnen Sextanten auf einer Fünf-Punkt-Skala. Durch Dichotomisierung dieser Werte und Auftragen der Ergebnisse in Vierfeldertafeln wurden Sensitivitäten, Spezifitäten, Treffsicherheiten („Accuracies“) sowie positive und negative prädiktive Werte berechnet. Der Grad der Übereinstimmung zwischen den einzelnen Befundern wurde mit Hilfe der Kappa-Statistik analysiert.

Die Ergebnisse zeigen eine Staginggenauigkeit der MRT mit Endorektalspule von 83-92% bei Sensitivitäten für die Detektion eines Tumorbefalls einzelner Sextanten von 71-82% und einer Sensitivität für die Detektion eines kapselüberschreitenden Tumorwachstums (ECE) von 71-81%. Die jeweiligen Spezifitäten liegen zwischen 65-79% bzw. 80-89%. Die Flächen unter der ROC-Kurve (AUC, „area under the curve“) betragen 0,78-0,83 für PCA-Lokalisation und 0,79-0,81 für die Detektion einer extrakapsulären Ausdehnung. Für die PCA-Lokalisation betragen die Kappa-Werte 0,53-0,57, entsprechend einer moderaten Übereinstimmung, für die Detektion einer ECE liegen die Werte auf einem gutem Niveau ($\kappa=0,75-0,78$). Insgesamt liegt die Staginggenauigkeit („Accuracy“) der drei Befunder mit 83-92% im oberen Bereich der in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse.

Die MRT-gestützte Bestimmung der PSA-Dichte basiert auf der Volumetrie der Prostata mittels MRT. Die Einzelschichten der Prostata wurden für die vorliegende Studie in der MRT planimetriert und daraus Organvolumina berechnet. Der Quotient aus Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen ergibt die PSA-Dichte. Diese wurde für eine präoperative Vorhersage des Malignitätsgrades, ausgedrückt durch den Gleason-Score, verwendet. Es ist bekannt, daß bei Tumoren mit einem Gleason-Score von 7 und darüber ein signifikant höheres Rezidivrisiko vorliegt als bei Tumoren mit einem Gleason-Score von 6 und darunter. Daher wird in der vorliegenden Arbeit bei einem Unterkollektiv von 61 Patienten ein optimaler Cutoff-Wert für die PSAD bestimmt, um eine präoperative Zuordnung von Patienten zu Gruppen mit Gleason-Score 6 und darunter (G6-) bzw. 7 und darüber (G7+) zu ermöglichen. Bei dem berechneten Cutoff-Wert von $0,23 \text{ ng/ml/cm}^3$ wurden 79% aller Patienten mittels PSAD korrekt zugeordnet (Odds ratio=13,7). Es zeigen sich signifikant unterschiedliche PSA-Dichtewerte zwischen den beiden Patientengruppen ($0,19 \pm 0,18 \text{ ng/ml/cm}^3$ gegenüber $0,53 \pm 0,43 \text{ ng/ml/cm}^3$, $p < 0,0001$). Allerdings erwies sich die MRT-basierte PSAD dem PSA-Wert alleine und der PSA-Dichte der Transitionalzone (PSAT) nur ebenbürtig und nicht überlegen. Die Berechnung des Prostatavolumens ermöglicht nur in

Einzelfällen eine besseres präoperatives Grading als der PSA-Wert allein. Daher ist ein breiter Einsatz dieser Methode in der MRT des Prostatakarzinoms aufgrund des hohen Zeitaufwands nicht gerechtfertigt.

II. Einleitung

II.1 Einführung in die Problematik

Das Prostatakarzinom nahm nach den neuesten Zahlen der American Cancer Society (American Cancer Society 2003; American Cancer Society 2004) mit 198.000 Erkrankungsfällen im Jahr 2004 in den USA unverändert den ersten Platz in der Rangliste der jährlichen Krebsneuerkrankungen beim männlichen Geschlecht ein, was einem Anteil von 31% aller neu auftretenden Krebserkrankungen (insgesamt 643.000) beim Mann entspricht. Bei den krebsbedingten jährlichen Todesfällen stand es mit einer Zahl von 31.500 an zweiter Stelle hinter den Neoplasien des Respirationstraktes und machte damit 11% aller jährlichen Todesfälle (2003: 286.100) infolge von Malignomen aus. Im Bereich des männlichen Urogenitaltraktes stellten bösartige Neubildungen der Prostata mit über 96% aller Neoplasien (198.000 von 206.500 Neuerkrankungen) den größten Teil aller malignen Erkrankungen dar. Nach einem dramatischen Anstieg der Inzidenzraten in den Jahren 1988–1992, der auf einen verstärkten Einsatz des neuentwickelten Serum-PSA-Tests im Screeningprogramm zurückzuführen war, zeichnet sich in den letzten Jahren ein Rückgang der Neuerkrankungsraten ab (siehe III.1 Epidemiologie). Die Fünfjahres-Überlebensraten von Prostatakarzinompatienten haben sich in den letzten 20 Jahren mit einem Anstieg von 67% auf 93% dramatisch verbessert, wobei 72% aller Patienten ab Diagnosestellung 10 Jahre und mehr überleben, 53% sogar mehr als 15 Jahre (American Cancer Society 2003).

Das Prostatakarzinom ist eine organspezifische Neoplasie, die sich gegenüber den Karzinomen anderer Organe durch Charakteristika auszeichnet, die es zu einem der am besten therapierbaren Tumoren machen. Dies eröffnet der modernen Medizin hervorragende Möglichkeiten, birgt aber auch die Gefahr der Unterschätzung der Bedrohung des Patienten durch das Tumorgeschehen. So weist das Prostatakarzinom eine sehr lange Induktionszeit auf,

in der sich der Tumor entwickelt. Der Differenzierungsgrad und die anatomische Lage des Tumors haben große prognostische Bedeutung und stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Der Tumor ist oft schon primär multifokal lokalisiert und weist eine spezifische Architektur auf, nämlich entweder ein primär mikro- oder ein makroazinäres Muster. Malignome der Prostata führen normalerweise nicht zu einer wesentlichen Stromareaktion des umgebenden Gewebes. Aufgrund dieser Eigenschaften ergibt sich bei den hochdifferenzierten und mittelgradig differenzierten Tumoren mit einem Gleason-Score von 2-6 eine besonders günstige Prognose, die wiederum eine Früherkennung und exakte Diagnostik des Prostatakarzinoms nötig macht.

Die Diagnostik und das Staging des Prostatakarzinoms haben in den letzten Jahren besonders durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der MRT wesentliche Fortschritte erfahren (Chelsky et al. 1993; D'Amico 1996; Silverman et al. 1997). Die Diagnose wird nach wie vor am einfachsten und kosteneffektivsten durch die Kombination von Messung des Serumwertes des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), digitaler rektaler Untersuchung (DRE) und durch transrektalen Ultraschall (TRUS) gesteuerter Biopsie gestellt (Presti, Jr. 2000). Mit Hilfe der histologischen Untersuchung von Biopsiematerial kann sowohl die Ausdehnung des neoplastischen Prozesses als auch der Malignitätsgrad des Karzinoms durch Ermittlung des sogenannten Gleason-Scores (siehe Kap. IV.4) abgeschätzt werden.

Im Gegensatz zu diesen klaren diagnostischen Richtlinien wird die Auswahl des Therapieverfahrens nach wie vor kontrovers diskutiert, da die Erkrankung einen langsamen, subklinischen Verlauf nehmen kann und weil keine eindeutigen Richtlinien über das dem jeweiligen Karzinomstadium angemessene Therapieverfahren existieren. Das Spektrum reicht von Zuwarten („watchful waiting“) über Bestrahlung oder Brachytherapie, Kryotherapie und antiandrogene Hormonentzugstherapie bis zur radikalen Prostatovesikulektomie, wobei auch Kombinationen der einzelnen Therapiemodalitäten zum Einsatz kommen (Chodak et al. 1994; Fair et al. 1993; Garfinkel et al. 1994; Scheidler et al. 1998). Wie im Einzelfall therapiert

wird, ist eine wichtige, auf empirischen Werten beruhende Entscheidung und hängt vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten ebenso ab wie vom Serum-PSA-Wert, dem bioptisch erfaßten Gleason-Score und nicht zuletzt den Vorlieben des Patienten und des behandelnden Arztes.

Eine herausragende Rolle bei der Therapieentscheidung spielt das zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegende Karzinomstadium, da davon abhängt, ob ein kurativer Therapieansatz möglich ist oder nur palliative Maßnahmen angewandt werden können. Daher muß im Rahmen des Stagings sowohl die lokale Tumorausdehnung als auch das eventuelle Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen erfaßt werden. Letzteres kann in der diagnostischen Routine durch eine Computertomographie des Thorax und Abdomens sowie eine Knochenszintigraphie abgeklärt werden. Durch diese beiden Untersuchungen läßt sich das Vorliegen von Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen schnell, genau und effektiv sowie mit einer hohen Treffsicherheit beurteilen. In Einzelfällen kann eine kombinierte PET/CT-Untersuchung indiziert sein, die mithilfe von radioaktiv markiertem ^{11}C -Cholin den Stoffwechsel des Prostatakarzinoms und seiner Metastasen nachweist und beim Staging eine noch höhere Genauigkeit erreicht (de Jong et al. 2003). Beim Lokalbefund ist es von entscheidender Bedeutung, ob das Karzinom auf die Prostata begrenzt ist (TNM-Stadien T1 und T2) oder bereits die Organkapsel überschritten hat (Stadien T3 und T4, letzteres mit Infiltration von Nachbarorganen). Des weiteren ist eine möglichst genaue Abschätzung des Tumolvolumens für die Therapieentscheidung von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, daß die Fünfjahresüberlebensraten von Patienten mit Prostatakarzinom auch von der Tumorgöße abhängt (McNeal et al. 1988; Stamey et al. 1987). Ein weiterer prognostisch wichtiger Faktor ist das häufig langsame Wachstum und die meist relativ spät auftretende Metastasierung, die wiederum mit der Größe des Primärtumors korreliert. Im Falle eines auf das Organ begrenzten Karzinoms wird überwiegend die radikale Prostatovesikulektomie (rPVE) als kurative Methode der Wahl angesehen, während bei Vorliegen einer

extrakapsulären Ausbreitung (extracapsular extension, ECE) oder Samenblaseninfiltration (seminal vesicle invasion, SVI) der nichtoperativen Therapie der Vorzug gegeben werden sollte. Wie von Epstein et al. gezeigt wurde (Epstein et al. 1993a), haben Patienten mit organüberschreitenden Karzinomen signifikant höhere Rezidivraten, und das karzinomfreie Zeitintervall hängt wesentlich vom Status der chirurgischen Resektionsränder (im Gesunden oder nicht) ab (Epstein et al. 1993b). Auch die allgemeinen und speziellen Risiken der Operation (siehe Kapitel III.4) müssen vor jedem Eingriff abgewogen werden, wobei besonders die Komplikationen der Harninkontinenz und der erektilen Dysfunktion in ihrer Tragweite für den Patienten nicht unterschätzt werden sollten.

Da ein rein klinisches Erfassen des Karzinomstadiums ungenau ist und bei 30–72% der Patienten zu einem Understaging führt (Carter et al. 1988; D'Amico et al. 1995; Mukamel et al. 1987; Richie 1994), ist der Einsatz bildgebender Verfahren für ein korrektes prätherapeutisches Erfassen des Tumorstadiums unerlässlich. Nachdem in mehreren Studien gezeigt wurde, daß mit TRUS allein im Hinblick auf die wichtigen Parameter ECE und SVI mit Sensitivitäten von 25% bzw. 49% keine ausreichende diagnostische Genauigkeit erzielt werden kann (Rifkin et al. 1990; Salo et al. 1987), führte der Einsatz der MRT, insbesondere unter Verwendung der Endorektalspule, zu einer deutlichen Verbesserung dieser Werte (Hricak et al. 1994). Zudem ermöglicht die MRT eine exakte Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata, wie sie von McNeal beschrieben wurde (siehe Kap. II.1.1) (Hricak et al. 1987b; McNeal 1981b). Die genaueste Darstellung der anatomischen Verhältnisse und pathologischer Veränderungen gelingt durch den Einsatz einer Kombination von Endorektal- und Phased-Array-Oberflächenspule, wie sie auch für die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie verwandt wurde (Yu et al. 1997; Yu et al. 2000). Es konnte gezeigt werden, daß diese Spulenkombination vor allem im ventralen Bereich der Prostata sowie an Basis und Apex des Organs mehr Signal erbringt als die Endorektalspule allein, wodurch sich

bei der Festlegung des T-Stadiums Treffsicherheiten von 80–90% erreichen lassen (Huch Boni et al. 1995a; Presti, Jr. et al. 1996).

Ein exaktes Staging des Prostatakarzinoms ist für eine Therapieentscheidung unerlässlich, da davon abhängt, ob eine kurative radikale Prostatektomie durchgeführt werden kann oder nicht. Nach durchgeführter Prostatektomie haben Patienten mit T1- oder T2-Stadium gegenüber der Normalbevölkerung keine verringerte Lebenserwartung, sofern die Resektionsränder allseits im Gesunden liegen (Epstein et al. 1993b). Daraus folgt, daß besonders diejenigen Patienten von einer kernspintomographischen Untersuchung profitieren, bei denen durch die Kombination der Stagingmodalitäten DRE, TRUS und transrektaler Sextantenbiopsie mit Ermittlung des Gleason-Scores eine extrakapsuläre Tumorausbreitung oder Beteiligung der Samenblasen nicht ausreichend beurteilt werden kann (Fair et al. 1993).

Insgesamt muß allerdings angemerkt werden, daß die Genauigkeit der Kernspintomographie beim Staging des Prostatakarzinoms relativ großen Schwankungen unterliegt, die hauptsächlich von den Unterschieden in der Bildqualität, der Technik der Bildakquisition und der Erfahrung des befundenden Arztes abhängt. Die Werte der Treffsicherheit (Accuracy) reichen in verschiedenen Studien von 54% (Tempany et al. 1994) bis 82% (Bartolozzi et al. 1996; Huch Boni et al. 1995b) respektive 88% (Bartolozzi et al. 1995).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die TRUS mit Biopsieentnahme eine Hauptrolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms spielt, beim lokalen Staging jedoch die MRT einen entscheidenden Beitrag zur Beantwortung der Frage leisten kann, ob ein Karzinom auf die Prostata beschränkt ist oder die Organgrenzen bereits überschritten hat. Das Wohl von Patienten mit unklarem klinischen Befund kann also wesentlich vom korrekten und rechtzeitigen Einsatz der Magnetresonanztomographie abhängen, die beim Staging des Prostatakarzinoms die höchste Genauigkeit aller Untersuchungsmodalitäten bietet, wenn sie

mit hoher Bildqualität durchgeführt wird und die Befundung der Bilder durch einen erfahrenen Radiologen erfolgt.

In der bisher vorliegenden Literatur ist die MRT der Prostata vor allem auf ihre Genauigkeit beim Staging untersucht worden. Hierzu wurde die Fähigkeit der Erkennung einer Kapselüberschreitung oder Samenblaseninfiltration geprüft und daraus das lokoregionäre Tumorstadium bestimmt (Bartolozzi et al. 1996; Cruz et al. 2002; Langlotz et al. 1995; Yu et al. 1999). Es erfolgte weit überwiegend der Vergleich mit konventionell aufgearbeiteten histologischen Schnitten. Wenige Arbeiten stützen sich für diese Korrelation auf die genaueren Großflächenschnitte (Bartolozzi et al. 1996), die eine exakte Lokalisation einzelner Tumorfoci ermöglichen (Chen et al. 2000). Bisher ist jedoch in keiner größeren Studie eine Korrelation von sextantenbasierten MRT-Befunden zu Großflächenschnitten durchgeführt worden. Es ist bekannt, daß das Sextantenmodell für die Biopsie- und Therapieplanung eine große Bedeutung hat (Chen et al. 1997). Diese Lücke in der Literatur zur Bildgebung des Prostatakarzinoms versucht die vorliegende Arbeit zu schließen.

II.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der Wertigkeit der MRT bei der sextantenbasierten Lokalisationsdiagnostik und dem Staging des Prostatakarzinoms sowie die Durchführung einer magnetresonanztomographischen Volumetrie des Organs zur Berechnung der PSA-Dichte. Bisher liegt nach dem Kenntnisstand des Autors keine Arbeit vor, die die Eignung der MRT zur sextantenbasierten Lokalisation einzelner Tumorfoci untersucht. Das Sextantenmodell ist die bei Urologen regelmäßig verwandte Einteilung der Prostata für die Biopsie- und Therapieplanung. Daher ist die Übermittlung von Befunden in der MRT nach diesem Schema sinnvoll und kann beispielsweise für gezielte Biopsien und Planung der Seed-Implantation bei Brachytherapie herangezogen werden. Die MRT-basierte PSA-Dichte, das Verhältnis von Prostatavolumen zu Serum-PSA-Spiegel, wird auf ihre Eignung zum präoperativen Grading des Prostatakarzinoms geprüft.

III. Die Prostata

III.1 Anatomie und Physiologie

III.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Prostata, zu deutsch Vorsteherdrüse (griech. Prostátēs = Vorsteher), gehört wie die paarige Vesicula seminalis (Samenblase oder besser Bläschendrüse) und die ebenfalls paarig angelegte Glandula bulbourethralis (Cowpersche Drüse) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen und ist mit einem Gewicht von ca. 20 g deren größte (Benninghoff 1994). Sie ist eine rein exokrine Drüse, hat etwa die Größe einer Kastanie und die Form einer auf der Spitze stehenden Pyramide und liegt posterior der Symphysis pubica kaudal der Blase, mit deren Boden sie an ihrer Basis verwachsen ist. Sie wird von einer Faszie eingefasst, die aus Kollagen, Elastin und glatter Muskulatur besteht. Diese Faszie hat posterior und lateral eine Dicke von etwa 0,5 mm. Die Facies anterior der Prostata ist durch das Ligamentum puboprostaticum am Schambein fixiert, die Facies posterior liegt der Ampulla recti an, von der sie durch ein rektovesikales Septum getrennt wird. Die Urethra wird zu Beginn ihres Verlaufs durch das Becken zwischen Blasenhalshals und Diaphragma urogenitale von der Prostata eingefasst und deswegen in diesem Bereich als Urethra prostatica bezeichnet. Die kraniokaudale Ausdehnung des Organs beträgt etwa 3 cm, wobei der größte Transversaldurchmesser von ca. 2 x 4 cm oberhalb der Organmitte besteht, was für die Einteilung des Organs in die Bereiche Basis, Mitteldrüse und Apex wichtig ist (siehe Kapitel VI.2.4). Nach kaudal verjüngt sich die Prostata, um mit ihrer Apex mit dem Diaphragma urogenitale in Kontakt zu treten. Ventral zwischen Symphyse und Prostata finden sich die periprostatiche Faszie, Fettgewebe und der Santorinsche Plexus, der vordere Anteil des periprostatichen Venenplexus (Banson 1996). Dorsal zwischen Prostata und Rektum ist die Denonvillierssche Faszie lokalisiert, die diese beiden Strukturen voneinander trennt (Maio et al. 1995; Rifkin 1990). Die lateralen Begrenzungen sind kranial der Musculus obturator

internus und kaudal der Musculus levator ani. Posterolateral sind bei etwa fünf und sieben Uhr bei Ansicht in Steinschnittlage die neurovaskulären Bündel zu finden, Verbände von Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nervenbahnen, die die Prostatakapsel mikroskopisch penetrieren und Nerven enthalten, die sowohl für die erektile Funktion als auch die Kontinenz durch Innervation des Musculus sphincter urethrae externus von entscheidender Bedeutung sind (Huch Boni et al. 1995b). Die Pars prostatica urethrae verläuft zentral durch die Prostata und bildet zusammen mit den Ductus ejaculatorii in der Mitte der Drüse das Verumontanum, den Samenhügel (Colliculus seminalis).

Die Prostata weist eine zonale anatomische Gliederung auf, die von McNeal beschrieben wurde (McNeal 1981b). Es lassen sich die drei Anteile periphere Zone, zentrale Zone und Übergangszone unterscheiden. Die ventrale Portion besteht aus dem anterioren fibromuskulären Stroma, das im vorderen Bereich stark ausgeprägt ist und sich nach lateral verdünnt, um hier die Prostatakapsel zu bilden. Das anteriore fibromuskuläre Stroma enthält kein Drüsengewebe, sondern Bindegewebe und glatte Muskulatur, wie in Kapitel III.1.2 näher ausgeführt wird (Banson 1996; Benninghoff 1994).

Die glandulären Anteile der Prostata lassen sich in einen äußeren und einen inneren Bereich unterteilen. Die zentrale Drüse besteht aus der Urethra anliegender glatter Muskulatur, dem sogenannten präprostatistischen Sphinkter, periurethralem Drüsengewebe und der Übergangszone (Coakley et al. 2000). Die äußere oder periphere Drüse weist die Untereinheiten zentrale Zone und periphere Zone auf. Die Zonen können aufgrund ihrer Lagebeziehungen zu den Ductuli ejaculatorii und der Urethra identifiziert werden, weisen aber darüber hinaus histologische, embryologische und klinisch-pathologische Unterschiede auf (siehe Kapitel III.1.2). Die zentrale Zone ist an der Basis bzw. der kranialen Portion der Prostata lokalisiert und umgibt die Ejakulationsgänge. Sie hat die Form eines Trichters und macht den größten Teil der Basis aus. Nach kaudal hin verjüngt sie sich und erreicht mit ihrer Spitze die Ebene des Verumontanums. Distal dieser Struktur wird die Urethra von der

peripheren Zone eingeschlossen, die den Großteil der Apex ausmacht und nach kranial der zentralen Zone anliegt, wodurch sie die laterodorsale Zirkumferenz des Organs stellt. Die Übergangszone, ein Teil der zentralen Drüse, umgibt den proximalen Anteil der Urethra oberhalb des Verumontanums und ist in der Mitteldrüse anterior lokalisiert.

Für das Verständnis der zonalen Anatomie der Prostata ist der Verlauf der Urethra prostatica von entscheidender Wichtigkeit. Diese wird durch das Verumontanum, das in der Mitte zwischen Blasen Hals und Apex der Prostata liegt, in einen proximalen und einen distalen Abschnitt unterteilt. Im Bereich des Verumontanums beschreibt die Urethra einen Knick von etwa 35 Grad nach anterior (siehe Abb. 1a). In die Urethra münden die Ausführungsgänge des prostatistischen Drüsengewebes.

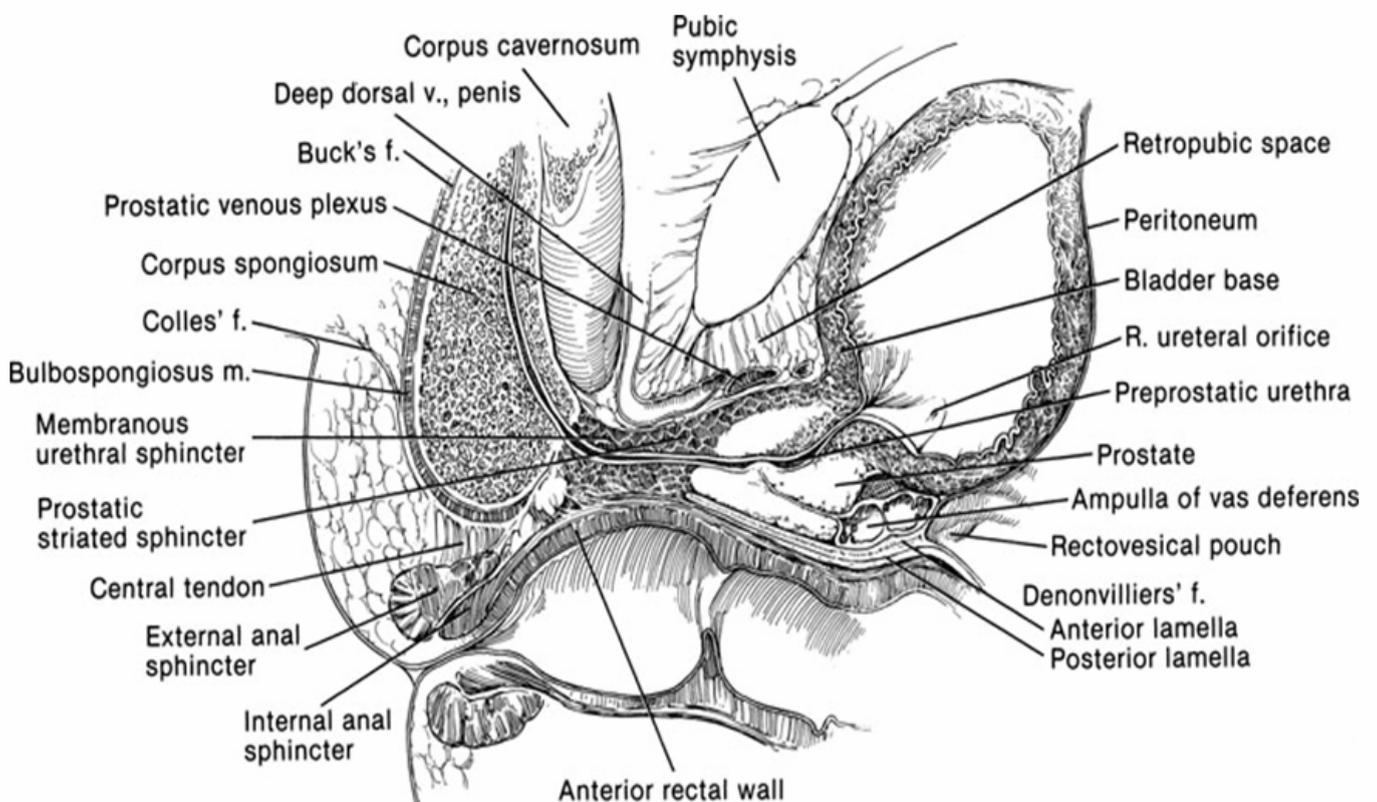


Abbildung 1a. Sagittalschnitt durch die prostatiche und membranöse Urethra mit Darstellung der Beziehung der Strukturen des Beckens in der Mittellinie (aus Hinman F. Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, S. 356)

Beim jungen Mann macht die periphere Zone etwa 70%, die zentrale Zone rund 25% und die Übergangszone zusammen mit den periurethralen Drüsen nur 5% des Volumens der Prostata aus (Coakley et al. 2000).

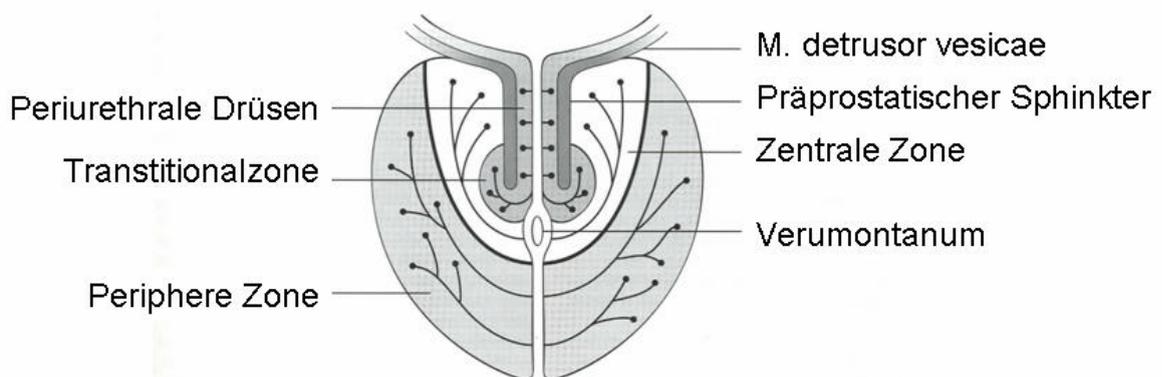


Abbildung 1. Zonale Anatomie der Prostata im Frontalschnitt. Aus Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. Radiol Clin North Am 2000;38:15-30

Zu Samenblasen und Samenleiter hat die Prostata enge topographische und funktionelle Beziehungen, die auch für das Verständnis der später dargestellten pathologischen Veränderungen von Bedeutung sind. Der Samenleiter, Ductus deferens, verbindet den Nebenhoden mit der Harnröhre. Er hat eine Gesamtlänge von 35–40 cm und verläuft nach Verlassen des Nebenhodens (Pars epididymica) mit dem Samenstrang (Pars funiculi spermatici) zum Leistenkanal, den seine Pars inguinalis durchzieht. (Benninghoff 1994) Nach Passieren des Leistenkanals legt sich der Ductus deferens mit seiner Pars pelvina im Retroperitonealraum der lateralen Beckenwand an, von wo aus er von dorsolateral nach ventromedial über das Blasendach zur Prostata zieht. Vor der Einmündung in die Vorsteherdrüse erweitert sich der Gang zur Ampulla ductus deferentis, an deren distalem Ende die Einmündung des Ausführungsganges der Vesicula seminalis zu finden ist. Die beiden Samenblasen oder Bläschendrüsen liegen lateral der Ampulle. Im folgenden, etwa

einen Zentimeter langen Abschnitt zwischen Prostatarand und Colliculus seminalis (Verumontanum) trägt der Gang die Bezeichnung Ductus ejaculatorius. Dieser führt also sowohl das Sekret des Hodens und Nebenhodens als auch das der Bläschendrüsen. Diese Drüsen werden im internationalen Schrifttum oft synonym als Samenblasen bezeichnet, enthalten aber keine Samenzellen, sondern vielmehr ein von der Drüse gebildetes Sekret, das der Samenflüssigkeit beigemischt wird. Sie liegen hinter der Harnblase kranial der Prostata lateral der Ampulla ductus deferentis und haben eine ovale, abgeflachte Form mit einer Länge von ca. 5 cm und einer Dicke und Breite von je 1 cm. Die Vesiculae seminales sind am Blasengrund von außen angewachsen und haben nach dorsal eine enge Lagebeziehung zum Rektum, von wo aus sie auch palpiert werden können. Die Drüsen selbst bestehen aus einem etwa 15 cm langen Gang, der stark gewunden und von einer bindegewebigen Kapsel umgeben ist. Seine Wand weist wie auch die des Ductus deferens eine kräftige Muskulatur auf. Das hochprismatische Epithel gleicht dem der Ampulla ductus deferentis und des Ductus ejaculatorius und zeigt eine starke sekretorische Aktivität (siehe III.1.2). Die Lagebeziehungen von Prostata und Samenblasen zur umgebenden Muskulatur und der Blase siehe Abbildung 2.

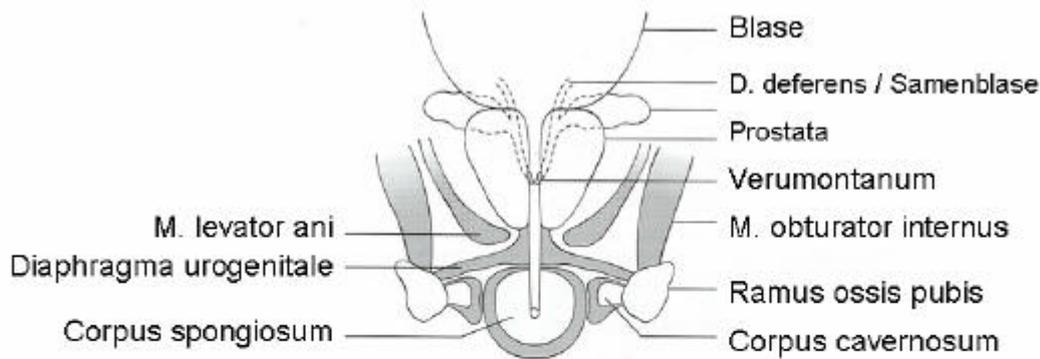


Abbildung 2. Frontalschnitt durch das kleine Becken. Aus Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. Radiol Clin North Am 2000;38:15-30

III.1.2 Mikroskopische Anatomie und Physiologie

Mikroskopisch besteht die Vorsteherdrüse aus etwas 30–50 Einzeldrüsen, die in fibromuskuläres Stroma eingebettet sind und deren Ausführungsgänge in die Urethra prostatica münden. Das Drüsensekret ist farblos, von geringer Viskosität und weist einen sauren pH-Wert (etwa 6,4) auf. Es enthält Zitronensäure (4 mg/ml), Zink (150 µg/ml), Prostaglandine (200 µg/ml), Spermin (3 mg/ml) sowie Immunglobuline, Proteasen und saure Phosphatasen (Benninghoff 1994). Die Hauptfunktionen des Prostatasekrets, das zusammen mit dem Sekret der Bläschendrüsen (Samenblasen) den Großteil des Gesamtejakulates von etwa 3 ml ausmacht, sind Gelierung, Koagulation und Befeuchtung des Samens (Aumuller et al. 1990). Des weiteren fördert es die Motilität und verlängert die Überlebenszeit der Spermatozoen. Sekretorische Proteine sind an deren Uncoating beteiligt und interagieren mit dem Zervikalsekret der Frau.

Die tubuloalveolären Drüsen der Prostata haben ein zwei- bis mehrreihiges Epithel, wobei die Form der Einzelzellen von ihrer sekretorischen Aktivität, der hormonellen Stimulation und dem Alter des Mannes abhängt. Die eigentlichen Drüsenzellen sind hochprismatisch und enthalten Sekretgranula, die luminalseitig sezerniert werden. Das Prostatagewebe regeneriert sich durch Proliferation der Basalzellen, die der Basalmembran unmittelbar aufliegen (Hayward et al. 2000).

Die histologische Differenzierung der in Kap. III.1.1 vorgestellten drei Zonen der Prostata soll im folgenden erläutert werden. In der peripheren Zone sind die Ausführungsgänge schmal und enden an einfach gebauten runden Azini (McNeal 1981a; Rifkin 1997). Die azinären Epithelzellen haben deutliche Grenzen, ein helles Zytoplasma und kleine, dunkle, basal lokalisierte Kerne. Das Stroma enthält lockere glatte Muskulatur. In der zentralen Zone sind die Ausführungsgänge dagegen von größerem Kaliber und enden in großen, unregelmäßigen Acini mit deutlichen Stromaanteilen. Die Epithelzellen der Azini haben unscharfe Grenzen, ein granuläres Zytoplasma und große, helle Zellkerne, die innerhalb der Zellen auf unterschiedlicher Höhe liegen. Das Stroma enthält viel dicht angeordnete glatte Muskulatur. Diese Kriterien weisen darauf hin, daß die Zonen unterschiedliche Funktion haben, was auch durch die Tatsache unterstrichen wird, daß die Zellen der zentrale Zone Pepsinogen II und Gewebsplasminogenaktivator (tPA, tissue plasminogen activator) sezernieren, eine Substanz, die an keiner anderen Stelle in der Prostata zu finden ist. Histologisch ähnelt die Übergangszone der peripheren Zone.

Die hauptsächliche Bedeutung der zonalen Einteilung liegt in der Zuordnung von pathologischen Veränderungen zum Ursprungsgewebe: Die benigne Prostatahyperplasie geht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von der Übergangszone aus, während das Karzinom zu 70% in der peripheren Zone, zu 20% in der Übergangszone und nur zu 10% in der zentralen Zone entsteht (Massmann et al. 2003; McNeal 1981a).

Die mikroskopische Untersuchung der Ductuli ejaculatorii, der Ampulla ductus deferentis und der Samenblasen ergibt ein zweireihiges hochprismatisches Epithel, dessen starke sekretorische Aktivität an einem gut entwickelten rauhen endoplasmatischen Retikulum und Golgiapparat zu erkennen ist. Regelmäßig kommen in den Epithelzellen auch Lipofuszingranula als Zeichen abgelaufener hoher Stoffwechsellleistungen vor (Benninghoff 1994). Das Sekret der Bläschendrüsen, das etwa 50–80% des Ejakulates ausmacht, hat eine gelatinöse Konsistenz, ist gelblich gefärbt und besteht vorwiegend aus Proteinen. Sein pH-Wert ist mit 7,2? 7,6 leicht alkalisch. An spezifischen Substanzen enthält es Fruktose, die den Spermien als Energielieferant dient, und Prostaglandine, die durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur des weiblichen Genitaltraktes die Wanderung der Spermatozoen von der Scheide in den Uterus und die Tuba uterina erleichtern. Des weiteren gehören Seminogelin, Fibronectin und Laktoferrin zu den spezifischen Bestandteilen des Sekrets, wobei die beiden ersteren Substanzen wesentlich an der postejakulatorischen Koagulation des Samens beteiligt sind (Lilja et al. 1984; Lilja et al. 1989).

In der Entwicklung und Funktion der Prostata spielen die männlichen Sexualhormone eine entscheidende Rolle, allen voran das Testosteron. Die Anwesenheit von Androgenen ist bereits für die Entwicklung der Prostata unerlässlich (Price et al. 1965), da die Differenzierung des urogenitalen Sinusmesenchyms zu Prostatagewebe nicht durch das genetische Geschlecht des Embryos, sondern allein durch die Wirkung von männlichen Geschlechtshormonen determiniert wird (siehe Kap. II.2 Allgemeine Pathologie). Im Tierexperiment ließ sich zeigen, daß die Urogenitalsinus sowohl weiblicher als auch männlicher Feten funktionstüchtiges Prostatagewebe bilden, wenn sie in der entsprechenden Entwicklungsphase durch hohe Androgenspiegel stimuliert werden (Takeda et al. 1986). Dabei ist die hormonelle Stimulation für die Bildung von Drüsen und Ausführungsgängen ebenso wichtig wie für die Zelldifferenzierung in basale und lumbale Epithelzellen (Cunha et al. 1992). Das Epithel wiederum steuert die Differenzierung von Zellsubpopulationen zu glatter Muskulatur, woraus

folgt, daß sich Drüsengewebe und glatte Muskulatur der Prostata nur gemeinsam entwickeln können (Hayward et al. 1998).

Die menschliche Prostata ist in der Kindheit mit einem Gewicht von 2 g klein und zeigt in der Pubertät analog zu den steigenden Androgenspiegeln einen Wachstumsschub, im Laufe dessen sie ein Endgewicht von etwa 20 g erreicht (Hayward et al. 2000). Bis zum Ende der dritten Lebensdekade bleibt das Prostatagewicht annähernd konstant; danach steigt es kontinuierlich an (Berry et al. 1984). Dieser Anstieg ist eine Folge der Organvergrößerung durch die benigne Prostatahyperplasie und erfolgt mit sehr geringer Geschwindigkeit.

Generell ist die Prostata ein sehr langsam wachsendes Organ, das sogar in der Zeit des maximalen Organwachstums in der Pubertät im Mittel 2,76 Jahre benötigt, um sein Gewicht zu verdoppeln. Die Veränderungen durch BPH führen sogar erst nach 4,5 Jahren zu einem Erreichen des doppelten Organgewichts (Coffey et al. 1987). Dieses langsame Wachstum wird durch eine sehr geringe Apoptoserate im Organ ausgeglichen, was in der Summe dazu führt, daß die Prostata ein Organ mit geringem Gewebeumsatz ist (Isaacs et al. 1994).

In der Prostata ist das biologisch aktive Androgen 5α -Dihydrotestosteron (DHT), das durch die örtliche Reduktion von in den Hoden produziertem Testosteron durch das Enzym δ -3-Ketosteroid- 5α -Reduktase (5α -Reduktase) entsteht. Die aktive Form der 5α -Reduktase, von der zwei Untergruppen beschrieben wurden (Andersson et al. 1990), ist im Genitaltrakt die Typ 2- 5α -Reduktase, die bei juvenilen und adulten Prostaten sowohl im Stroma als auch in den Epithelzellen zu finden ist.

Die hormonellen Interaktionen zwischen Testes und Prostata sind schon seit vielen Jahren bekannt und führten zu therapeutischen Ansätzen, die mittlerweile regelmäßig zur Behandlung fortgeschrittener Tumorstadien zum Einsatz kommen (siehe Kap. III.5). Androgenentzug führt beim Erwachsenen zu einem Verlust der sekretorischen Funktion und Größenabnahme der Drüse, was durch Apoptose bewirkt wird, die vor allem die distalen Anteile der Drüsengänge betrifft (Sugimura et al. 1986). Da in der Prostata sowohl epitheliale

als auch stromale Androgenrezeptoren vorhanden sind, treten Folgen einer Kastration an beiden Gewebstypen auf, wobei unklar ist, ob Apoptosevorgänge im Epithel durch fehlende Androgenwirkung am epithelialen Androgenrezeptor oder durch parakrine Interaktionen mit stromalen Rezeptoren hervorgerufen werden. Werden nach Kastration wieder Androgene zugeführt, reagiert das Prostatagewebe mit Proliferation und Wiederaufnahme der sekretorischen Aktivität. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Prostata bei physiologisch hohen Androgenspiegeln ein sekretorisches Organ mit geringem Zellumsatz ist. Unter Androgenentzug tritt vor allem eine apoptotische Involution der Epithelzellen ein, die bei wieder ansteigendem Androgenspiegel vollständig reversibel ist.

III.1.3 Chirurgische Anatomie

Für die radikale retropubische Prostatektomie (siehe Kap. IV.5 Therapie) ist eine exakte Kenntnis der Anatomie des kleinen Beckens unerlässlich, um schwerwiegende Komplikationen wie erektile Dysfunktion und lebensgefährliche Blutungen zu vermeiden. Die Lagebeziehungen von die Prostata umgebenden empfindlichen Strukturen wie Rektum, Diaphragma urogenitale und Plexus Santorini zur Drüse müssen dem Operateur vertraut sein, um eine Verletzung dieser Strukturen zu vermeiden. Die Kenntnis der chirurgischen Anatomie der Prostata und ihrer Umgebungsstrukturen erleichtert dem Radiologen die Beurteilung einer magnetresonanztomographischen Untersuchung dieser Region, da sie das Verständnis für die topographischen Lagebeziehungen fördert.

III.1.3.1 Vaskuläre Anatomie

Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt über die A. vesicalis inferior. Diese gibt Äste an die Samenblasen und den basalen Teil der Blase und Prostata ab, bevor sie sich in zwei große Gefäßgruppen aufteilt, nämlich die urethrale und die kapsuläre Gruppe. Die

urethralen Äste versorgen den Blasenhalss und die periurethralen Gebiete der Prostata, die kapsulären sind für die arterielle Blutzufuhr der peripheren Prostata verantwortlich. Die letzteren Gefäße werden von einem dichten, mikroskopisch nachgewiesenen Netz von Nerven begleitet und dienen zusammen mit den sie begleitenden Venen als makroskopisch-anatomische Leitstruktur bei der Identifikation der mikroskopischen Äste des Plexus pelvinus, der die Corpora cavernosa innerviert und damit für die Potenz von entscheidender Bedeutung ist (Lepor et al. 1985).

Die venöse Drainage der Prostata erfolgt durch den Santorinschen Plexus. Besonders bei der Präparation der Apex ist eine exakte Kenntnis dieses Venengeflechts vonnöten, um exzessive Blutungen zu vermeiden und ein möglichst blutarmes Operationsgebiet zu erreichen. Der Santorinsche Plexus entsteht aus der sich in drei Äste verzweigenden V. dorsalis penis (siehe Abbildung 3). Der kraniale Ast, der zwischen den puboprostaticischen Bändern verläuft, bildet die zentrale Vene, die dem Blasenhalss und der Prostata aufliegt. Sie

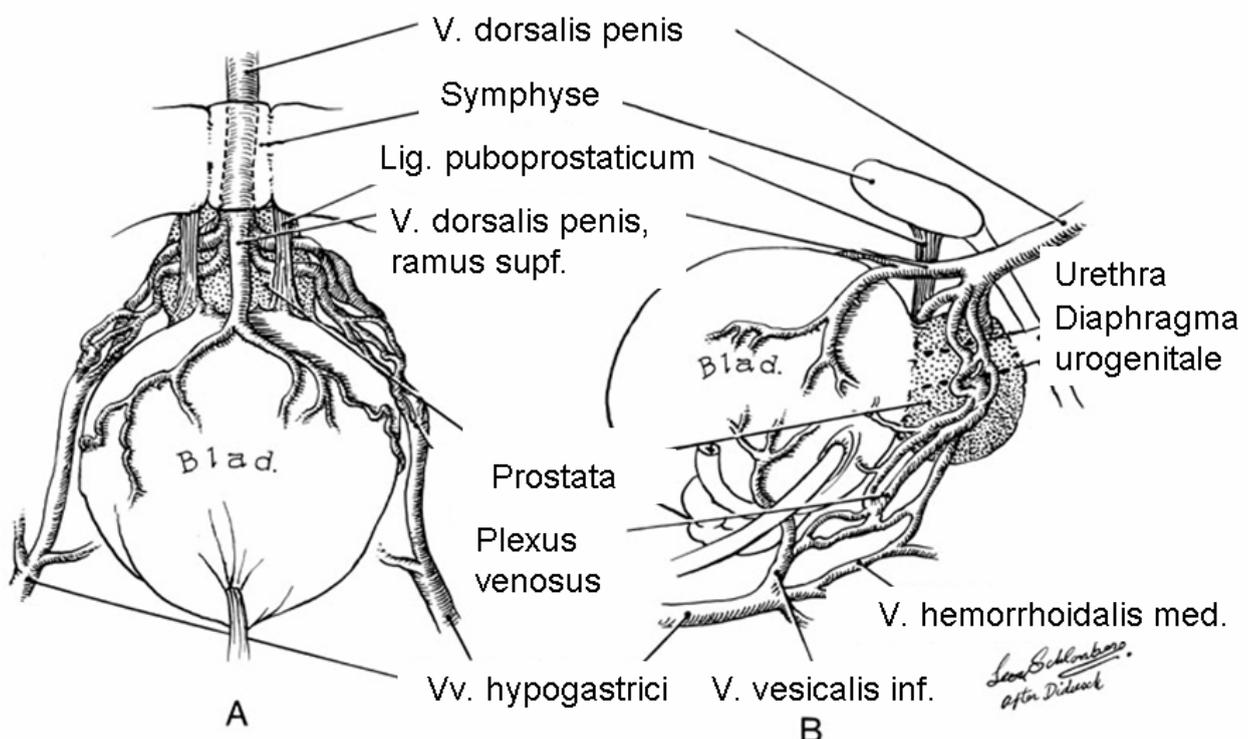


Abbildung 3. Anatomie des periprostaticen Venenplexus. Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003

liegt im Gegensatz zu den beiden lateralen Ästen außerhalb der Fascia endopelvica. Diese Äste verlaufen posterolateral der Prostata und stehen in Verbindung mit den Plexus vesicalis, pudendus und obturatorius, die sich zur V. vesicalis inferior vereinigen, die in die V. iliaca interna mündet. Da diese vaskulären Strukturen untereinander kommunizieren und das gesamte kleine Becken drainieren, führt eine Verletzung zu beträchtlichen Blutungen.

III.1.3.2 Neuroanatomie

Die autonome Innervation der Beckenorgane und des äußeren Genitale erfolgt durch den Plexus pelvinus, der durch präganglionäre viszerale Efferenzen der sakralen Segmente S2 bis S4 und sympathische Fasern aus den thorakolumbaren Segmenten Th1 bis L2 gebildet wird (Lepor et al. 1985; Schlegel et al. 1987; Walsh et al. 2002). Der Plexus pelvinus liegt etwa 5–11 cm abanal retroperitoneal neben dem Rektum und bildet ein sagittal ausgerichtetes Netzwerk, dessen Zentrum auf Höhe der Samenblasenspitze sitzt. Die die Prostata versorgenden Äste der A. und V. vesicalis inferior perforieren den Plexus, weswegen eine Ligatur des sogenannten lateralen Pedikels nicht nur die Gefäßversorgung unterbindet, sondern auch die nervale Versorgung von Prostata, Urethra und Corpora cavernosa unterbricht. Der Plexus pelvinus enthält auch viszerale Efferenzen, die die Blase, Samenblasen, Prostata, das Rektum, die membranöse Urethra und die Corpora cavernosa innervieren. Motorische Efferenzen versorgen den M. levator ani, den M. coccygeus und die quergestreifte Muskulatur der Urethra.

Die Äste zu den Corpora cavernosa und der membranösen Urethra verlaufen außerhalb der Prostatakapsel dorsolateral in der Fascia pelvina lateralis zwischen Prostata und Rektum. Nach Passieren des Diaphragma urogenitale ziehen sie hinter der A. und V. dorsalis penis vorbei, um im weiteren Verlauf in die Corpora cavernosa einzutreten. Obwohl diese Nerven von mikroskopischer Größe sind, kann ihre anatomische Lage intraoperativ durch die sie begleitenden kapsulären Gefäße zuverlässig abgeschätzt werden (siehe Abbildung 4). Dieser Gefäß-Nerven-Verbund wird in der Literatur allgemein als neurovaskuläres Bündel bezeichnet (Walsh 1987).

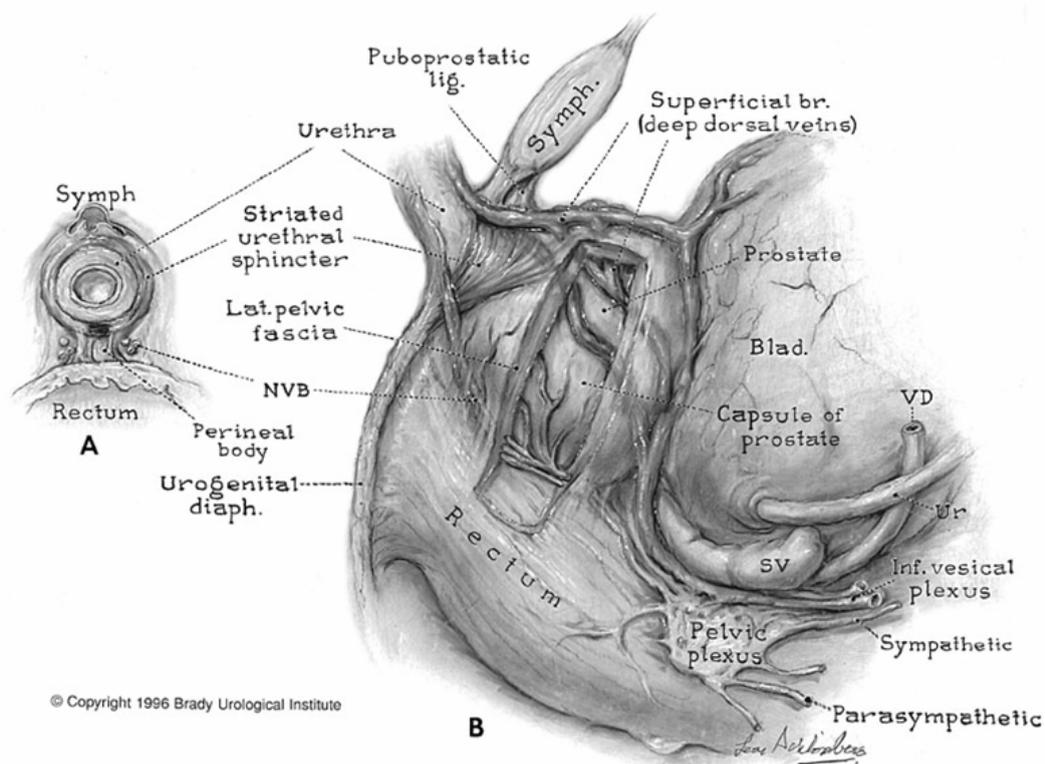


Abbildung 4. Lagebeziehung der Prostata zu den Beckenfazien und Nervenplexus. Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003

III.1.3.3 Fascia pelvina und quergestreifte Muskulatur der Urethra

Die Prostata wird von zwei separaten Faszien-schichten bedeckt: der Denonvilliersschen Faszie und der Fascia pelvina lateralis, die auch als Fascia prostatica bezeichnet wird. Die Denonvillierssche Faszie ist eine zarte, bindegewebige Struktur, die zwischen der Prostata und dem Rektum lokalisiert ist. Diese Bindegewebsschicht erstreckt sich nach kranial bis auf die Höhe der Samenblasen, deren posteriorer Wand sie unmittelbar anliegt. Sie ist in der Nähe der Prostatabasis am dicksten und verjüngt sich nach kaudal in Richtung des M. sphincter urethrae internus, an dem sie endet. Da sich auch mikroskopisch keine anteriore und posteriore Schicht der Faszie diskriminieren läßt, muß sie intraoperativ komplett entfernt werden, um einen tumorfreien chirurgischen Rand zu erreichen.

Neben der Denonvilliersschen Faszie wird die Prostata von einer weiteren wichtigen Faszien-schicht, der lateralen Beckenfazie, umhüllt. Diese bedeckt die Beckenmuskulatur und wird auch als Fascia prostatica bezeichnet. Im anterolateralen Bereich liegt sie der Prostatakapsel unmittelbar an und umfaßt auch die in ihr verlaufenden Hauptzuflüsse der A. dorsalis penis und des Santorinschen Plexus. Da die Prostata bei der radikalen retropubischen Prostatektomie von ventral angegangen wird, muß die laterale Beckenfazie im Verlauf der Operation gespalten und der dorsale Venenplexus ligiert werden.

Kaudal des Apex prostatae befindet sich direkt ventral der Denonvilliersschen Faszie der M. sphincter urethrae externus, eine tubuläre Muskelstruktur, deren Fasern entgegen früheren Meinungen vorwiegend vertikal verlaufen. Diese anatomischen Charakteristika sind wichtig für die Rekonstruktion der Urethra und den postoperativen Erhalt der Kontinenz (Walsh et al. 1990).

III.1.4 Kernspintomographische Anatomie

Wie bereits erwähnt, stellt die MRT das bildgebende Verfahren mit der höchsten Ortsauflösung und dem größten Weichteilkontrast für die Untersuchung der Prostata dar. Zur genauen Darstellung sind dabei sowohl T1- als auch T2-gewichtete Meßsequenzen erforderlich (siehe Kap. V.2), wobei die zonale Gliederung des Organs nur im T2-gewichteten Bild zur Darstellung kommt. In der T1-Gewichtung zeigt die Prostata hingegen eine homogene mittlere Signalintensität (Schnall et al. 1990; Sommer et al. 1993). Im T2-gewichteten Bild weist die normale periphere Zone ein gleichmäßig hohes Signal auf, das dem des umgebenden Fettgewebes ähnlich ist oder sogar darüber liegt. Die nach kaudal konisch zulaufende zentrale Zone hat ein homogen niedrigeres Signalniveau und ist in allen Wichtungen nicht eindeutig von der Übergangszone zu unterscheiden. Nur aufgrund anatomischer Kenntnisse läßt sich die Übergangszone lokalisieren. Neben dem Drüsengewebe kommen auch die nicht-drüsigen Anteile, das anteriore fibromuskuläre Stroma, die Urethra und die Prostatakapsel, zur Darstellung. Das anteriore fibromuskuläre Stroma ist sowohl im T1- als auch im T2-gewichteten Bild von geringer Signalintensität (Hricak et al. 1987b). Die distale prostatiche Urethra kann im T2-gewichteten Bild identifiziert werden; charakteristisch ist die Hufeisenform mit der außenliegenden Muscularis, die ein niedriges Signal zeigt. Die etwa 1 mm dicke Prostatakapsel besteht ebenso wie die chirurgische Pseudokapsel zwischen zentraler und peripherer Drüse aus fibromuskulärem Gewebe und kommt deshalb in der T2-Wichtung dunkel, also signalarm, zur Darstellung. Bei intraveöser Gabe von Gadolinium zeigt die Prostata in der peripheren Zone eine stärkere KM-Aufnahme als in der Übergangszone und der zentralen Zone. Prostatakarzinome sind meist hypervaskularisiert, was man sich bei kontrastverstärkten Perfusionssequenzen zunutze macht.

Die Samenblasen lassen sich am besten in der T2-Wichtung beurteilen, in der sie aufgrund des hohen Flüssigkeitsgehalts überwiegend hell erscheinen. Die hellen Lumina sind von dunklen Wandstrukturen umgeben, wodurch sich ein charakteristisches traubenartiges Aussehen ergibt. Normale Samenblasen sollten ein annähernd homogenes Signalverhalten demonstrieren und in der T1-Wichtung etwa die gleiche Signalintensität wie die benachbarte Beckenmuskulatur aufweisen. Die i.v.-Gabe von Gadolinium-DTPA führt in der T1-Wichtung zu einer Signalanhebung der Wandstrukturen der Samenblasen bei gleichbleibend intermediärem Signal des Lumens und kann somit zur genaueren Beurteilung der Wand herangezogen werden (Secaf et al. 1991). Die Samenblasen unterliegen in Größe und Flüssigkeitsgehalt hormonabhängigen Schwankungen, wobei die größte Ausdehnung bei großer Schwankungsbreite im Mittel in der fünften und sechsten Lebensdekade erreicht wird.

III.2 Benigne Erkrankungen der Prostata – BPH und Prostatitis

Zum Verständnis der pathologischen Veränderungen, die in der Prostata auftreten, sind Kenntnisse einiger grundlegender embryologischer Prinzipien der Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen vonnöten. Die Nebenhoden, Samenleiter, Samenblasen und Ductus ejaculatorii entwickeln sich aus den Wolffschen Gängen. Dieser Prozeß unterliegt einer Stimulation durch embryonales Testosteron und ist in der 13. Schwangerschaftswoche (SSW) abgeschlossen. Im Gegensatz dazu differenziert sich die Prostata ab dem dritten Monat der Fetalentwicklung aus dem Urogenitalsinus. Die Steuerung dieses Vorganges erfolgt über Dihydrotestosteron, das wie in der Prostata des Erwachsenen durch das im Urogenitalsinus lokalisierte Enzym 5 α -Reduktase aus Testosteron gebildet wird. Im Laufe der Entwicklung bilden sich zwei konzentrische Gewebeschichten um die embryonale Urethra. Die innere Schicht ist mesodermalen Ursprungs und differenziert sich zur zentralen Zone und zur Übergangszone und damit dem Ort der Entstehung der BPH, während die äußere Schicht

endodermalen Ursprungs ist und die periphere Zone bildet, in der die meisten Malignome der Prostata entstehen (Tisell et al. 1984).

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist histologisch durch eine Steigerung der Dichte an Epithel- und Stromazellen in der periurethralen Übergangszone charakterisiert. Dieser Prozeß wird durch die Anwesenheit der erwähnten Androgene stimuliert, unter deren Entzug keine BPH entstehen kann, was an im jugendlichen Alter kastrierten Patienten gezeigt wurde.

Die benigne Prostatahyperplasie ist auch im Hinblick auf die Diagnostik des Prostatakarzinoms von großer Bedeutung, da sie die häufigste Erkrankung ist, die den Patienten zum ersten Mal zum Urologen führt. Etwa 50% aller Männer leiden im Laufe ihres Lebens irgendwann einmal an Symptomen, die durch eine benigne Prostatahyperplasie verursacht werden. Dieser Symptomenkomplex wird als „lower urinary tract symptoms“ (LUTS), also Symptome des unteren Harntraktes, bezeichnet und beim älteren Mann in der Mehrzahl der Fälle durch BPH ausgelöst. Die häufigsten Symptome sind Polyurie, Dranginkontinenz, Nachtröpfeln, Abschwächung des Harnstrahls, unvollständige Blasenentleerung und mehrzeitige Miktion sowie Startschwierigkeiten. Diese Symptome können auch bei Patienten mit Prostatakarzinom auftreten, und die Detektion des Malignoms kann durch Unterlassung der notwendigen diagnostischen Schritte verzögert werden, wenn die Symptome in erster Linie an eine benigne Prostatahyperplasie denken lassen. In die differentialdiagnostischen Überlegungen müssen beim Auftreten von LUTS auch neurologische Erkrankungen wie zerebrale Ischämie und M. Parkinson, aber auch der Diabetes mellitus mit einbezogen werden. Durch die Durchführung einer Urinanalyse kann eine signifikante Bakteriurie und Hämaturie ausgeschlossen werden, die auf eine Infektion des Harntraktes bzw. auf ein Urothelkarzinom hindeuten. Auch diese Erkrankungen können dieselbe Symptomatik aufweisen wie die BPH.

Eine weitere benigne Erkrankung der Prostata stellt die Prostatitis dar. Im jüngeren Alter und bei sexuell aktiven Patienten tritt meist die akute Form der Prostataentzündung auf, die zu allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber, perinealen und rektalen Mißempfindungen, Dranginkontinenz und Dysurie führt. Bei der chronischen Prostatitis des meist älteren Patienten können Symptome ganz fehlen oder als LUTS in erster Linie an eine benigne Prostatahyperplasie denken lassen. Bei Auftreten von LUTS sollte daher außer einer DRE auch eine Bestimmung des Serum-PSA-Levels erfolgen, da durch die Kombination dieser beiden Untersuchungen eine höhere Sensitivität für die Erkennung eines Prostatakarzinoms erreicht wird als durch die DRE alleine.

III.3 Therapie der BPH

Zur Behandlung der BPH stehen grundsätzlich chirurgische und konservative Therapieansätze zur Verfügung. Die chirurgische Therapie ist indiziert, wenn der Patient unter rezidivierenden Harnverhalten oder eindeutig durch BPH verursachten Symptomen wie rezidivierenden Harnwegsinfekten, rezidivierender Makrohämaturie, Blasensteinen, Blasendivertikeln oder einer Niereninsuffizienz leiden. Zur weiteren diagnostischen Abklärung können eine Uroflowmetrie sowie eine sonographische Bestimmung des Restharnvolumens hilfreich sein. Ist die Indikation zur Operation gestellt, wird in der Mehrzahl der Fälle eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt. Dieser Eingriff dient zur Erweiterung der prostatichen Urethra und vermindert damit den Abflußwiderstand. Vor Durchführung einer TURP sollte ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden, da bei diesem die transurethrale Resektion kontraindiziert ist. Das bei der TURP resezierte Gewebe wird pathohistologisch aufgearbeitet, und bei Vorliegen von malignomtypischen Zellen (meist im Sinne eines inzidentellen Prostatakarzinoms im Stadium T1a) ist eine weitere diagnostische Abklärung erforderlich. Bei sehr großer Drüse (Resektionsgewicht über 75 g) kann eine offene Adenomektomie nach Millin indiziert sein.

Minimal-invasive Techniken sind die intraprostatiche Stentimplantation, die transurethrale Nadelablation der Prostata (Radiofrequenzablation), die transurethrale Mikrowellentherapie und die Nd:YAG-Laser-Ablation. Wenn der Patient unter großem Leidensdruck durch Ausflußtraktobstruktion steht, wird meist die TURP oder auch die offene Operation die Methode der Wahl sein. Die minimal-invasiven Verfahren kommen eher bei weniger ausgeprägter Symptomatik zum Einsatz und gehen mit einer höheren Rezidivrate einher. Bei der TURP besteht neben dem allgemeinen Operationsrisiko zusätzlich das Risiko einer Verdünnungshyponatriämie durch Resorption der Spüllösung, auch als TURP-Syndrom bezeichnet. Die offene Adenomektomie, die mittels eines retropubischen oder suprapubischen Zuganges durchgeführt werden kann, hat den Vorteil einer kompletteren Resektion des Adenoms unter Sicht; nachteilig ist die längere Hospitalisationsdauer und die längere Rekonvaleszenzzeit. Auch das Blutungsrisiko ist erhöht. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der offenen retro- oder suprapubischen Prostatektomie der Vorzug gegeben werden sollte, wenn das Resektionsgewicht der Drüse über 75 g liegt, wenn in gleicher Sitzung Erkrankungen der Blase wie z. B. Divertikel mitversorgt werden sollen und wenn der Patient aufgrund orthopädischer Probleme wie Coxarthrose nicht in der Lithotomieposition gelagert werden kann. Heute stellt die transurethrale Resektion den Goldstandard der BPH-Therapie dar, wohingegen die oben erwähnten minimal invasiven Alternativverfahren universitären Zentren und selektierten Patienten vorbehalten bleiben.

IV. Das Prostatakarzinom

IV.1 Epidemiologie

Auf die Bedeutung des Prostatakarzinoms in den USA wurde bereits in der Einleitung eingegangen. Da für die Bundesrepublik Deutschland keine vergleichbaren Daten erhältlich sind und sich in regionalen Tumorregistern wie z. B. im Saarland vergleichbare Inzidenzen

zeigen, werden im folgenden die Daten des „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)“-Programms des „National Cancer Institute“ zugrunde gelegt. In Deutschland sind nach den Daten des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2001 10.483 Männer am Prostatakarzinom verstorben, was einem Anteil von 2,7 % aller Todesfälle entspricht. Damit ist das Prostatakarzinom die siebthäufigste Todesursache bei Männern in Deutschland. Die Anzahl der jährlichen Sterbefälle lag bei 29,97 je 100.000 Männer, die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen bei 65,00 je 100.000 Männer und die geschätzte jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland bei 26.000 Fällen (Statistisches Bundesamt 2002). In München traten im Jahr 2001 560 neue Prostatakarzinomfälle auf, 222 Patienten verstarben an der Erkrankung (2004).

Die Entwicklung der Inzidenzen in den letzten 30 Jahren läßt sich an amerikanischen Daten ablesen, die einen Anstieg von etwa 2,3 % jährlich zwischen 1975 und 1985 verzeichneten. In den Jahren 1985 bis 1989 stieg die jährliche Inzidenz um 6%, zwischen 1989 und 1992 um 18%, was auf die Einführung der ersten PSA-Tests zurückzuführen ist, da 1992 bis 1995 ein Rückgang der Neuerkrankungen um 14 % jährlich zu verzeichnen war (Hankey et al. 1999). Durchschnittlich erkrankten in den USA 110 pro 100.000 Männer jährlich am Prostatakarzinom (siehe Diagramm 1: Altersbezogene Prostatakarzinominzidenzen in den USA 1970-1995, aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003).

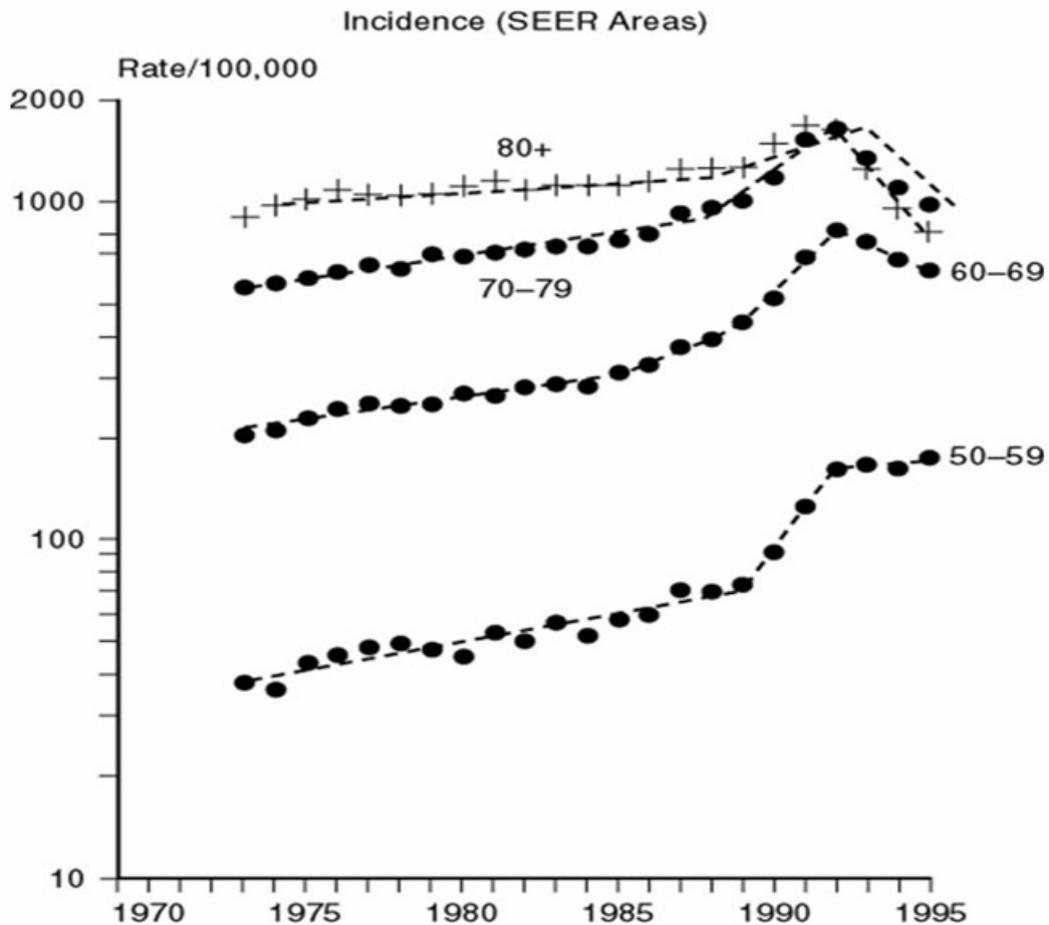


Diagramm 1. Altersbezogene Inzidenzen des Prostatakarzinoms in den USA 1970-1995. Aus Campbell's Urology, 8. Auflage

Weltweit zeigen sich deutliche Unterschiede in der Inzidenz des Prostatakarzinoms zwischen nord- und südeuropäischen Ländern sowie zwischen den westlichen Industrienationen und den „Entwicklungsländern“. Generell haben hochentwickelte Länder höhere Inzidenzen und Mortalitätsraten als weniger entwickelte, und in Europa herrscht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit einer fast doppelt so hohen Mortalität in Norwegen (24/100.000) wie in Spanien (13/100.000) (Landis et al. 1999). Im asiatischen Raum, besonders in Japan und China, sind die Inzidenzraten unterdurchschnittlich niedrig (Japan: 4/100.000). Des weiteren sind deutliche Inzidenzunterschiede bei verschiedenen ethnischen Gruppen zu beobachten, wobei Afroamerikaner das höchste Risiko haben, gefolgt von Weißen, Latinos und Asiaten.

Es werden vielfältige komplexe Gründe für diese geographischen und ethnischen Unterschiede angenommen, wobei genetische Faktoren und Umwelteinflüsse gleichermaßen von Bedeutung sein dürften. Es konnte beispielsweise in amerikanischen Studien gezeigt werden, daß afroamerikanische Männer unabhängig von der Umgebung ein erhöhtes Risiko haben, am Prostatakarzinom zu erkranken (Glover, Jr. et al. 1998b; Glover, Jr. et al. 1998a). Aus den Ergebnissen dieser und anderer Studien wurde geschlossen, daß Amerikaner afrikanischer Herkunft eine genetische Prädisposition für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms aufweisen.

Bei Betrachtung der altersbezogenen Inzidenz des Prostatakarzinoms (siehe Diagramm 1 oben) wird deutlich, daß es sich um eine Erkrankung des älteren Mannes handelt. Die Inzidenz in der Altersgruppe der 50-59 jährigen ist jedoch seit den Siebzigerjahren kontinuierlich angestiegen. Außer dem bereits erwähnten Screeningeffekt, der auf die Einführung der PSA-Tests zurückzuführen ist, ist hierfür auch eine Verschiebung des Erkrankungsalters nach vorne, hin zum mittleren Lebensabschnitt, verantwortlich. Es ist also anzunehmen, daß beim Prostatakarzinom eine ähnliche Verschiebung wie beim Mammakarzinom auftreten wird.

Nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Verteilung der verschiedenen Tumorstadien bei Diagnosestellung hat sich in den letzten 30 Jahren dramatisch verändert. Seit der Einführung des PSA-Screenings hat die Inzidenz von auf die Prostata beschränkten Tumoren zugenommen, während die Anzahl der Fälle mit Lymphknotenbefall oder gar Fernmetastasen abgenommen hat (Newcomer et al. 1997). In einer großen amerikanischen Studie mit fast 900 Patienten zeigte sich in den Jahren 1988 bis 1996 ein Anstieg der auf das Organ begrenzten Tumoren (Stadium T1 oder T2) von 40 auf 75%, wohingegen die Inzidenz von positiven Resektionsrändern von 30% auf 14% und die der Samenblaseninfiltration von 18% auf 5% abnahm (Stamey et al. 1998). Man vergleiche hierzu auch unten Diagramm 2, aus dem die

Verschiebung hin zu den organbeschränkten Stadien ersichtlich ist. Die Abhängigkeit des Überlebens vom Stadium bei Diagnosestellung ist aus dem Diagramm 3 ersichtlich.

Die Anzahl der Prostatakarzinom-bedingten Todesfälle in den USA lag 1992 bei 41.000, 1999 bei 37.500 und 2001 nur noch bei 31.500. Das bedeutet einen Rückgang um 25%. Dabei geht man heute in Anlehnung an die Ergebnisse mehrerer großer Studien davon aus, daß konsequentes Screening und aggressive Therapie für diese Verschiebung verantwortlich sind (Feuer et al. 1999; Merrill et al. 2000; Quinn et al. 2002).

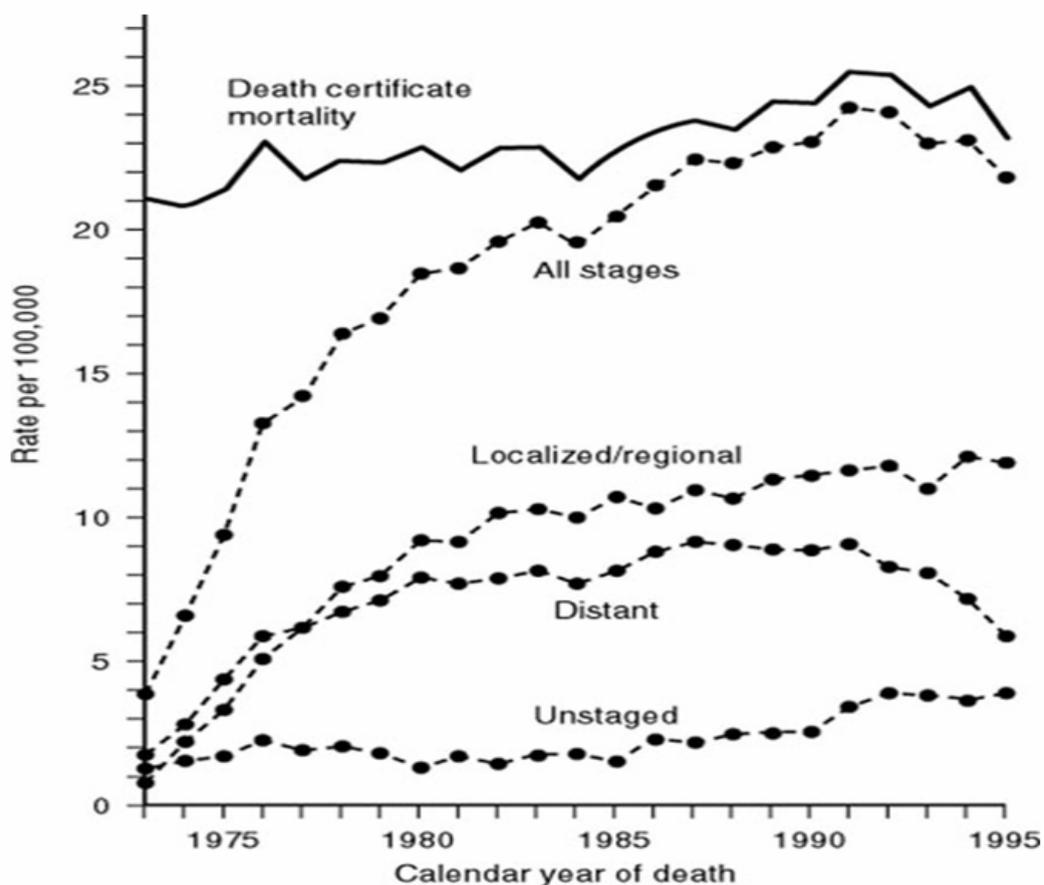


Diagramm 2. Stadienverschiebung beim Prostatakarzinom. Deutliche Abnahme der Inzidenz der metastasierten Karzinome („distant“) zugunsten der organbeschränkten Tumoren („localized/regional“). Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003

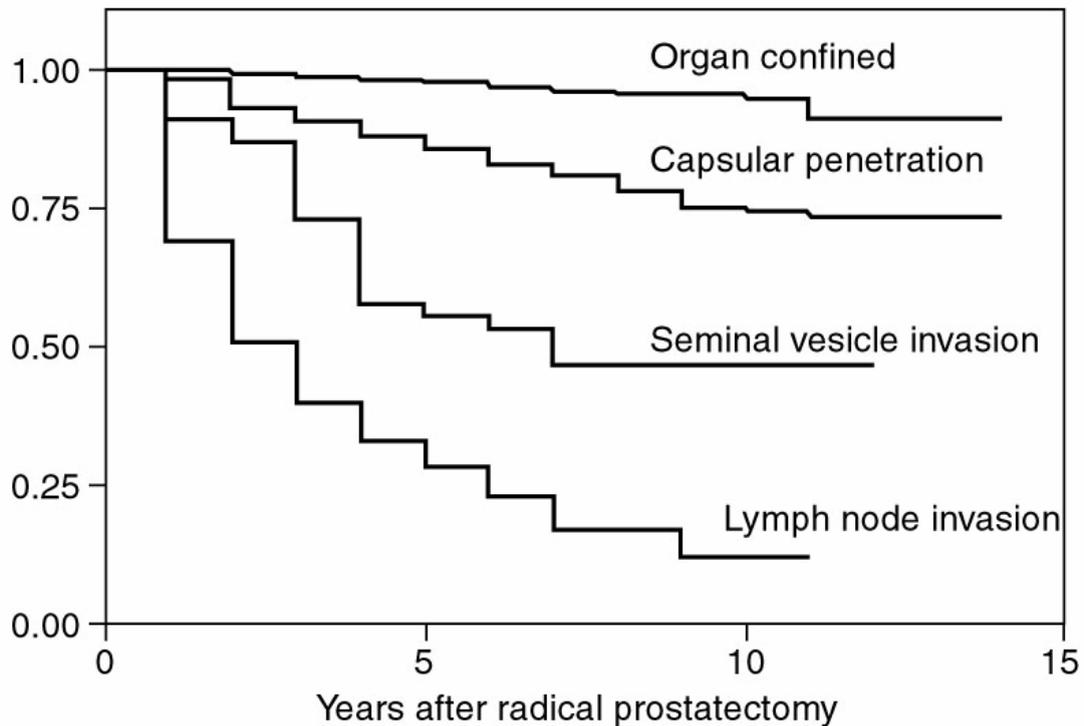


Diagramm 3. Abhängigkeit des Überlebens vom Stadium des Prostatakarzinoms bei Diagnosestellung. Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003

IV.2 Diagnostik und Screening

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel I.1) angedeutet, hat sich die Diagnostik des Prostatakarzinoms in den letzten 20 Jahren grundlegend geändert. Die Fortschritte auf diesem Gebiet sind vor allem auf die Entdeckung des Prostata-spezifischen Antigens und die flächendeckende Verfügbarkeit des PSA-Tests zurückzuführen. Der PSA-Test wurde im Jahre 1981 von Nadji und Kollegen entwickelt und führte ebenso wie die Fortschritte auf dem Gebiet der radikalen Prostatektomie zu neuen Bestrebungen, das Prostatakarzinom als potentiell heilbare Neoplasie frühestmöglich zu erkennen (Nadji et al. 1981). Der daraus resultierende Bedarf an TRUS-gesteuerten Prostatabiopsien konnte nur durch die

Entwicklung von Hochfrequenzschallköpfen mit hoher Ortsauflösung, einer automatischen Biopsiepistole und der Systematik der Sextantenbiopsie gedeckt werden.

In der Diagnostik und dem Screening der Prostataerkrankungen nehmen die einfachen und kostengünstigen Methoden eine wichtige Stellung ein. Zu Beginn ist jeder Patient genau zu anamnestizieren, wobei insbesondere die Symptome des unteren Harntrakts (LUTS, siehe Kap. III.2) abzufragen sind. In der anschließenden körperlichen Untersuchung spielt die digitale rektale Untersuchung („digital rectal examination“, DRE) eine besondere Rolle. Sie sollte bei jedem Mann über 40 Jahre und bei jedem sich zur urologischen Evaluation vorstellenden Patienten durchgeführt werden. Wichtig ist, daß sich der Patient in Ruhe auf diesen Teil der Untersuchung vorbereiten kann. Bevorzugt wird die DRE am stehenden, vornübergebeugten Patienten durchgeführt. Zu Beginn sollte der Analbereich inspiziert werden. Um den Tonus des M. sphincter ani zu überprüfen und den initialen Widerstand zu überwinden, wird zunächst nur die distale Phalanx des Zeigefingers eingeführt. Nach wenigen Sekunden kommt es meist zu einer Entspannung des Schließmuskels, woraufhin der Finger vollständig eingeführt werden kann. Im folgenden soll die gesamte Zirkumferenz des Rektums zum Ausschluß eines Rektumkarzinoms abgetastet werden. Die dorsale Zirkumferenz der Prostata ist der Palpation gut zugänglich, und die Drüse hat im Normalfall in etwa die Konsistenz der angespannten Hypothenarmuskulatur und ist homogen. Im Falle einer entzündlichen Erkrankung sollte die DRE mit großer Vorsicht durchgeführt werden, da die Patienten oftmals starke Schmerzen bei Berührung der Drüse haben. Schwellung der Prostata und fluktuierende Konsistenz sollten immer an eine akute Prostatitis oder an einen Prostataabszeß denken lassen.

Bei der BPH ist die Prostata bei regelrechter Konsistenz vergrößert. Dies ist bei über 50% der über 50-jährigen Männer der Fall und per se kein Grund für eine weiterführende urologische Diagnostik. Finden sich jedoch in der Prostata indurierte, knotige Bezirke, muß die Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom gestellt werden. Weitere Erkrankungen, die zu

verhärteten Bezirken in der Prostata führen können, sind die fibröse BPH und Infarkte neben Verkalkungen, die im Tastbefund allerdings noch härter imponieren als ein maligner Tumor.

Da die Mehrzahl aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone und damit relativ weit entfernt von der Urethra entstehen, treten selten Symptome auf (Quinlan et al. 1995). Tumorbedingte Symptome müssen immer den Verdacht auf einen lokal fortgeschrittenen Befund oder gar auf ein bereits metastasiertes Karzinom lenken. Symptome, die im Rahmen der Prostatakarzinomerkrankung auftreten können, sind überwiegend durch die Irritation oder Obstruktion der ableitenden Harnwege bedingt. Es treten Nykturie und Dranginkontinenz ebenso auf wie Abschwächung des Harnstrahls, Nachtröpfeln und „Startschwierigkeiten“ (vgl. Kap. III.2). Die pathoanatomische Ursache für diese Symptome ist ein Einwachsen des Tumorgewebes in die Urethra oder den Blasen Hals. Bei Beteiligung der Samenblasen oder der Ductuli ejaculatorii kommt es zu Haemospermie. Sich langsam entwickelnde Impotentia coeundi kann ein Hinweis auf extrakapsuläre Ausbreitung des Primärtumors und Infiltration der neurovaskulären Bündel sein. Im noch weiter fortgeschrittenen Tumorstadium kann sich eine Metastasierung in die Beckenlymphknoten durch ein Lymphödem der unteren Extremitäten äußern. Ossäre Filiae führen zu Knochenschmerzen. Seltene durch Metastasierung verursachte Befunde sind retroperitoneale Fibrose, paraneoplastische Symptome durch ektope Hormonproduktion und die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC).

Da das Prostatakarzinom jedoch in der Mehrzahl der Fälle bis zum Auftreten von Fernmetastasen entweder nur unspezifische Symptome verursacht oder ganz asymptomatisch bleibt, wird die Verdachtsdiagnose meist aufgrund eines auffälligen rektalen Tastbefundes oder eines erhöhten PSA-Wertes gestellt. In mehreren Studien wurde gezeigt, daß die Kombination von digitaler rektaler Untersuchung und PSA-Test am besten geeignet ist, um das individuelle Risiko eines Patienten zu determinieren, am Prostatakarzinom zu erkranken (Catalona et al. 1994a; Littrup et al. 1994). Die TRUS wird wegen ihrer hohen Kosten, der

Nebenwirkungen (z. B. PSA-Erhöpfung durch Prostatamanipulation) und des geringen positiven prädiktiven Wertes nicht als Früherkennungsmethode empfohlen.

IV.3 Biochemie und klinische Relevanz des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) und des transrektalen Ultraschalls (TRUS)

PSA, das Prostata-spezifische Antigen, ist eine Serumprotease aus der Kallikreinfamilie, zu der auch das humane Kallikrein I (hK1), das in den Nieren und im Pankreas gebildet wird, gehört. Im Prostataepithel wird neben dem PSA auch das hK2 synthetisiert, das jedoch in etwa 300-fach niedrigerer Konzentration im Serum vorliegt und daher zur Diagnostik nicht in gleicher Weise herangezogen werden kann. Beide Proteasen werden unter Androgeneinfluß gebildet und können Komplexe mit endogenen Proteaseinhibitoren wie α_2 -Makroglobulin und α_1 -Antichymotrypsin eingehen. Da hK2 in gering differenzierten Karzinomen in größerer Menge gebildet wird als PSA, gilt es als brauchbarer Tumormarker bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinomstadium.

PSA selbst wird in geringen Konzentrationen (im ng/ml-Bereich) im Serum gefunden und in sehr hoher Konzentration in die Samenflüssigkeit ausgeschieden (mehrere mg/ml). Ein Großteil des PSAs im Serum liegt an die o. g. Proteaseinhibitoren gebundener und damit inaktiver Form vor, kann jedoch dennoch von den gängigen Immunoassays detektiert werden (Christensson et al. 1990). Ein kleinerer Teil des PSAs im Serum liegt in freier, nicht an Proteaseinhibitoren gebundener Form vor. Dieses freie PSA wird wahrscheinlich vor seiner Sekretion in den Prostataepithelzellen inaktiviert. Im ganzen liegen etwa 10-35 % des PSAs in freier und 65-90 % in gebundener Form vor (Lilja et al. 1991). Man nimmt an, daß PSA eine Serumhalbwertszeit von 2-3 Tagen hat, weswegen es mehrere Wochen dauern kann, bis nach einer radikalen Prostatektomie kein PSA mehr nachweisbar ist (Stamey et al. 1987).

Der Serum-PSA-Spiegel wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, die man kennen muß, um den PSA-Wert eines Patienten richtig zu interpretieren. Die wichtigsten Faktoren –

außer prostatistischen Malignomen – sind das Alter des Patienten, das Prostatagewicht und der Androgenspiegel. Bei Männern ohne BPH nimmt der Serum-PSA-Wert um 0,04 ng/ml pro Jahr zu, wohingegen die jährliche Steigerung bei Männern mit BPH 0,07-0,27 ng/ml beträgt (Carter et al. 1992). Eine Erhöhung des PSA-Wertes erfolgt bei Störung der prostatistischen Architektur, die zu einer Diffusion von PSA in das Prostatagewebe und damit in den Blutkreislauf führt. Dies kann durch Prostatitis, BPH oder ein Prostatakarzinom ebenso bedingt sein wie durch eine Manipulation des Organs (Prostatamassage). Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann auf eine Erkrankung der Prostata hinweisen, aber nicht alle Patienten mit Prostataerkrankungen haben einen erhöhten PSA-Wert. Des weiteren ist eine PSA-Erhöhung nicht spezifisch für ein Prostatakarzinom. Der PSA-Wert kann durch die Behandlung einer Prostataerkrankung sinken. Therapeutische Veränderung des Androgenspiegels durch Orchiektomie oder Gabe von LHRH-Analoga und α -Reduktasehemmer (Finasterid) kommen hier ebenso zum Tragen wie eine Verminderung des Prostatagewebes durch Prostatektomie, TURP und perkutane Radiatio oder Brachytherapie. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß eine einjährige Gabe von 5 mg Finasterid/die zu einer Senkung des PSA-Wertes um 50% führt (Guess et al. 1993).

Die ersten kommerziell erhältlichen PSA-Assays detektierten immer sowohl das freie als auch das an Proteaseninhibitoren gebundene PSA. In den Jahren 1994-2000 wurden PSA-Tests entwickelt, die freies und gebundenes PSA selektiv nachweisen können (Brawer et al. 2000; Catalona et al. 1995). Die diagnostische Überlegenheit über die sogenannten Tandem-Assays mit einem Referenzwert von 0-3,99 ng/ml ist jedoch gering, und die meisten publizierten Studien wurden, wie auch die hier vorliegende Arbeit, unter Verwendung der letzteren Art des PSA-Tests durchgeführt. Obwohl auch eine signifikante BPH zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führt, konnte gezeigt werden, daß die Bestimmung des Serum-PSA-Wertes zur Beurteilung des Risikos für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nützlich ist (Catalona et al. 1994a; Ellis et al. 1994; Kranse et al. 1999). Der routinemäßige Einsatz des

PSA-Tests führt zu einer höheren Sensitivität bei der Erkennung eines Prostatakarzinoms als die DRE allein, und die Kombination der beiden diagnostischen Modalitäten findet mehr auf das Organ beschränkte Karzinome, die eine therapeutisch signifikante Größe haben. Zudem ist PSA der Einzeltest mit dem höchsten positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Bei einem PSA-Wert $> 4,0$ ng/ml haben mehr Patienten ein Karzinom als bei suspektem digital-rektalem Tastbefund oder Karzinom- verdächtigem TRUS-Befund (Foster et al. 2000; Halpern et al. 2000). Zudem ist der PSA-Wert ein Untersucher-unabhängiger Screeningparameter, was bei DRE und TRUS nicht der Fall ist. Der Einsatz des PSA-Tests ohne Durchführung einer DRE ist jedoch nicht empfehlenswert, weil 25% aller Männer mit Prostatakarzinom einen PSA-Wert $< 4,0$ ng/ml haben.

Die effektivste Methode zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist also die Kombination aus DRE und Serum-PSA-Levelbestimmung. In einer großen Screeningstudie mit 6630 Patienten, in der 264 Prostatakarzinome entdeckt wurden, wären 18% aller Karzinome bei alleiniger PSA-Testung nicht gefunden worden, bei alleiniger DRE 45% (Catalona et al. 1994a; Halpern et al. 2000). Der PSA-Schwellenwert von 4 ng/ml ist ein empirischer Wert, der zu einer Detektion der meisten klinisch signifikanten Karzinome führt. Ein niedrigerer Wert erhöht die Sensitivität, erniedrigt jedoch die Spezifität. Höhere Schwellenwerte erscheinen wegen zu geringer Sensitivität nicht sinnvoll, da schon bei einem Grenzwert von 4 ng/ml klinisch relevante Karzinome unentdeckt bleiben können.

Zur Bestätigung des Verdachts auf Prostatakarzinom muß eine Stanzbiopsie des Organs durchgeführt werden, die zur Erfassung aller Anteile der Drüse mindestens als Sextantenbiopsie angelegt sein sollte. Meist werden sogar 8? 10 Biopsien entnommen. Die meisten Urologen führen die Biopsie transrektal und TRUS-gesteuert durch, um pathologische Areale während der Probenentnahme zu erkennen und gezielt zu punktieren. Der Schallkopf hat dabei eine Frequenz von 4? 7 MHz, wobei letzterer die beste Auflösung in einer Entfernung von 1? 4 cm liefert. Die Biopsienadel weist einen Durchmesser von 18

Gauge auf und entnimmt in 0,5 cm Entfernung von der Sonde einen 2 cm langen Gewebszylinder. Zur Vorbereitung auf die Prozedur sollte beim Patienten eine Darmreinigung durchgeführt und eine Antibiotikaprophylaxe eingeleitet werden. Normalerweise wird die Prostata sonographisch sowohl axial als auch sagittal abgebildet, wobei die axialen Schnitte für die Biopsieentnahme verwendet werden. Abbildung 5 zeigt die Position des transrektalen Schallkopfes und die Schnittebene des resultierenden Bildes.

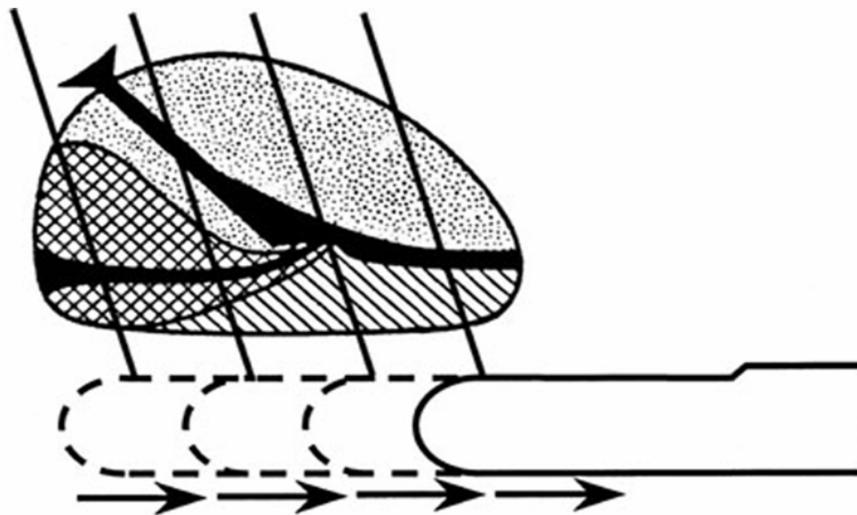


Abbildung 5. Schallkopf für die TRUS und Schnittebene des resultierenden Bildes. Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003.

Um die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung in der Erkennung des Prostatakarzinoms zu verbessern, wurde auch die Dopplersonographie und seit neuestem der Einsatz von Kontrastmitteln in der TRUS erprobt. Dabei zeigte sich eine geringfügige Verbesserung der Sensitivität, jedoch keine wesentliche Zunahme der Spezifität, da entzündliche Veränderungen im Rahmen der Prostatitis und die Gewebeveränderungen bei

der BPH ebenfalls zu hyperdensen Arealen in der peripheren Zone der Prostata führen (Halpern et al. 2000).

IV.4 Histopathologie des Prostatakarzinoms

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß das Prostatakarzinom in einem Großteil der Fälle aus dysplastischen Vorläuferveränderungen, der sogenannten prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN), hervorgeht. Diese wird in drei Grade, die PIN I-III, eingeteilt, wobei der Grad der zytologischen Dysplasie für die Zuordnung zu einem der Grade entscheidend ist. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie mit schwerer Dysplasie (PIN III) ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Vorläuferläsion des Prostatakarzinoms der peripheren Zone (Massmann et al. 2003). Für das häufiger gut differenzierte PC der Transitionalzone wird hingegen die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) als Vorläufer vermutet (Foster et al. 2000). Das Vorliegen einer AAH im Resektionsmaterial der TURP hat jedoch meist keine therapeutische Konsequenz, während die PIN III als Befund im bioptisch gewonnenen Stanzzyylinder eine engmaschige Kontrolle mittels PSA-Wertbestimmung und Folgebiopsien indiziert. Bisher liegen noch keine sicheren Ergebnisse über den Zeitraum vor, in dem ein invasives Karzinom aus den dysplastischen Vorläufern entsteht. In autoptischen Serien wurden erste PIN III-Herde bereits in der dritten Lebensdekade gefunden (Sakr et al. 1993; Scardino et al. 1992).

IV.5 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms umfaßt, wie bereits in der Einleitung angedeutet, verschiedene Modalitäten, darunter Androgenablation, Strahlentherapie, Kryotherapie und Prostatektomie. Bei letzterer lassen sich die radikale perineale und die radikale retropubische Prostatektomie unterscheiden, wobei im folgenden nur auf die radikale retropubische

Operation eingegangen werden soll, da diese einerseits bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten zur Anwendung kam und andererseits die weitaus überwiegend angewandte Operationsmethode darstellt (siehe Kapitel IV.5.1 und IV.5.2). Da die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in den letzten zehn Jahren durch technische Neuerungen wie dynamische Bestrahlungsfelder und daraus folgende verbesserte lokale Dosisescalation bei Schonung strahlensensibler Nachbarstrukturen an Bedeutung gewonnen hat, wird sie im Kapitel III.4.3 näher erläutert.

IV.5.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie, genaugenommen eine Operationsmethode zur Entfernung der Prostata und der Samenblasen und deshalb im folgenden mit rPVE (radikale Prostatovesikulektomie) abgekürzt, wird seit über 100 Jahren zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt. Ursprünglich über den perinealen Zugang ausgeführt, erprobte Millin 1947 erstmalig den retropubischen Weg, und seine Erfolge mit der neuartigen Operationsmethode führten zu ihrer schnellen Verbreitung unter den Urologen und Chirurgen (Ansell und Campbell 1959; Chute 1954; Memmelaar 1949 etc.). Die Beliebtheit der radikalen retropubischen Prostatektomie erklärt sich durch die übersichtlichere Anatomie und die geringere Anzahl an ernsten Komplikationen wie z. B. Verletzung des Rektums oder totale Harninkontinenz (das Diaphragma urogenitale wird im Gegensatz zum perinealen Vorgehen nicht angetastet). Im Laufe der letzten 25 Jahre wurde das Verfahren durch präzisere anatomische Kenntnisse entscheidend verbessert, die besonders den Bereich der Blutungskomplikationen durch Beschreibung des dorsalen Venenplexus und die erektionsprotektive Operation durch Erforschung der Nerven des Plexus pelvinus und die Entdeckung der neurovaskulären Bündel betreffen. Die Mortalität der Operation konnte durch dieses Wissen minimiert werden.

IV.5.2 Technik der radikalen Prostatektomie

IV.5.2.2 Praeoperative Patientenvorbereitung

Wie bei jedem chirurgischen Eingriff sollte auch vor einer radikalen Prostatovesikulektomie eine umfassende Aufklärung des Patienten über die Risiken und Komplikationen der Operation erfolgen, wobei neben den allgemeinen Gefahren der Infektion, Blutung, Nachblutung, Wundheilungsstörung und Verletzung von Nachbarstrukturen besonders auf die mit diesem Eingriff einhergehenden speziellen Komplikationen eingegangen werden muß. An erster Stelle stehen hier die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion, die nach radikalen Prostataentfernungen in 8? 31% der Fälle auftreten, wobei die Inzidenz der Inkontinenz in urologischen Zentren weitaus niedriger liegt als der Impotenz. Ein intaktes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient kann nur auf der Basis lückenloser Information und Aufklärung des Patienten entstehen, und die psychologische Belastung, die sich durch die Kombination von Malignomerkrankung und möglichen Verlust an Lebensqualität durch Operationskomplikationen ergibt, darf auf keinen Fall unterschätzt werden. Besonders ist hier der Bereich der Sexualfunktionsstörungen mit dem Patienten zu diskutieren, und Operateure mit der nötigen Erfahrung sollten immer auf die Möglichkeit der erektionsprotektiven Operation hinweisen, wenn das durch die Stagingmodalitäten bestimmte Karzinomstadium dies zuläßt. Bei diesem Verfahren wird uni- oder bilateral das neurovaskuläre Bündel geschont, um die Innervation der Corpora cavernosa und des Corpus spongiosum penis zu erhalten.

Im Regelfall sollten zwischen perinealer oder transrektaler Biopsie der Prostata und der Operation sechs bis acht Wochen liegen, nach vorherigem transurethralem Eingriff ist ein Zuwarten von zwölf Wochen ratsam. Dadurch wird erreicht, daß die anatomischen Verhältnisse höchstens noch minimal durch inflammatorische Veränderungen oder residuale

Hämatome alteriert sind. Von besonderer Bedeutung ist dies, wenn ein Erhalt der neurovaskulären Bündel geplant ist. Zudem wird das Risiko einer Verletzung des Rektums gesenkt. Da der intraoperative Blutverlust in der Mehrzahl der Fälle eine perioperative Transfusion erforderlich macht, sollte der Patient in den Wochen vor der Operation bis zu drei Einheiten Blut spenden, um eine Autotransfusion zu ermöglichen. Spätestens am Vortag der Operation erfolgt die stationäre Aufnahme, um die routinemäßigen Vorbereitungsuntersuchungen durchzuführen und den Darm zu reinigen. Selbstverständlich muß der Patient salicylathaltige Antikoagulantien und nichtsteroidale Antirheumatika, die die Thrombozytenaggregation hemmen, rechtzeitig absetzen.

IV.5.2.3 Operationstechnik

Die radikale rPVE kann in Spinal-, Epidural- und Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Der Patient wird auf dem OP-Tisch in Rückenlage in der Trendelenburgposition gelagert. Ein 22 Charier-Foleykatheter wird in die Blase eingebracht und mit 20 ml geblockt. Die Inzision erfolgt als Unterbauchmedianschnitt vom Nabel bis zur Symphyse und gibt den Blick auf Unterhautfettgewebe und die Rektusmuskulatur frei. Um die pelvine Lymphadenektomie in der Fossa obturatoria durchführen zu können, muß das Peritoneum von den Iliakalgefäßen abpräpariert und mit Haken nach medial gehalten werden, wobei neben dem Ductus deferens besonders der N. obturatorius aufzusuchen und zu schonen ist. Die Lymphadenektomie und Durchführung eines intraoperativen Schnellschnittes ist keine therapeutische Maßnahme, sondern dient viel mehr dem Staging, da bei positivem Befund Patienten mit bereits metastasierendem Prostatakarzinom eine Prostatektomie erspart werden kann. Die kraniale Grenze der Lymphadenektomie stellt die Bifurkation der Iliakalgefäße dar.

Im folgenden wird die Fascia endopelvica eröffnet, nachdem die Blase nach kranialwärts luxiert und das die Prostata bedeckende Fett-Bindegewebe vorsichtig abpräpariert wurde. Die Inzision in die Faszie erfolgt möglichst weit lateral, in sicherer

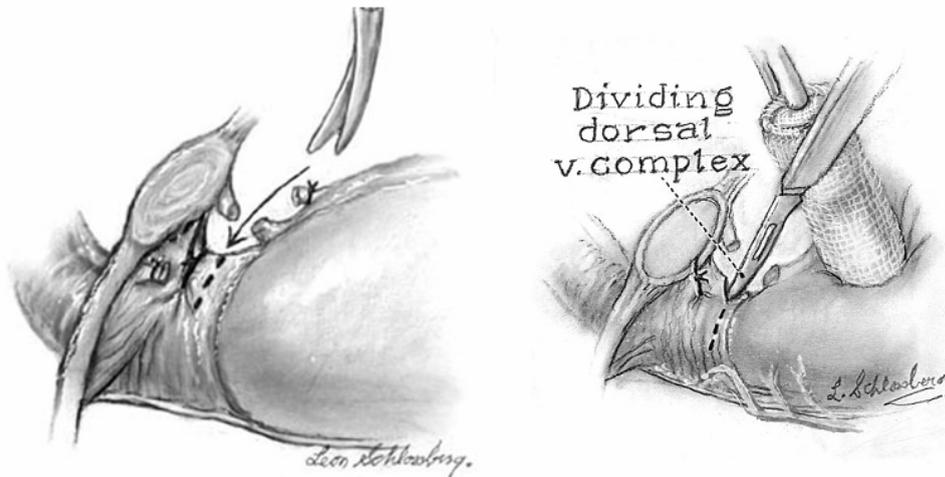


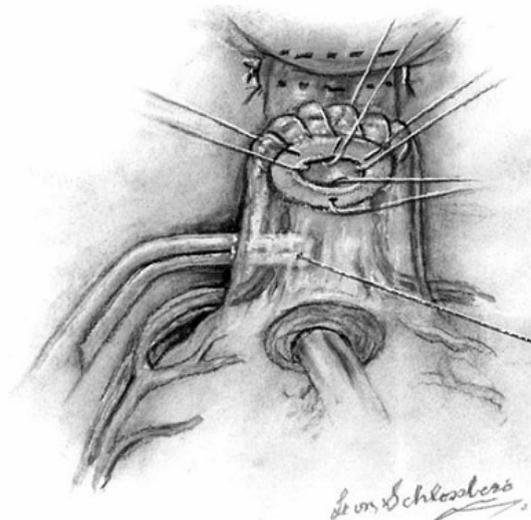
Abbildung 6. Durchtrennung des dorsalen Venenplexus mit Metzenbaum-Schere und Skalpell - Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003

Entfernung zur Prostata und zum Blasen Hals, um nicht den lateralen Venenplexus zu verletzen, was zu massivem Blutverlust Anlaß geben kann. Im folgenden wird der Schnitt bogenförmig in Richtung auf die Symphyse und die Ligamenta puboprostatica erweitert, um die laterale Portion der Prostata freizulegen, die nun mit dem Präpariertupfer nach dorsal gehalten wird. Dann könne die Ligamenta unter Schonung der medial davon verlaufenden V. dorsalis penis scharf durchtrennt werden. Die Schnitte sollten weit genug in die Tiefe geführt werden, um den Bereich darzustellen, in dem die ventrale Oberfläche der Prostata mit dem dorsalen Venenplexus verbunden ist.

Dieser wird nun vor der Urethra aufgesucht. Seine Durchtrennung stellt einen wichtigen Schritt im Ablauf der Operation dar, wobei die beiden Hauptziele möglichst geringer Blutverlust und Schonung des M. sphincter urethrae sind. Deswegen wird der Venenplexus vor seiner Durchtrennung distal der Apex prostatae mit einer umlaufenden Naht ligiert. Der Schnitt wird mit der Metzenbaum-Schere oder dem Skalpell geführt (Abbildung 6 oben).

Da die neurovaskulären Bündel dorsal der Urethra verlaufen, können sie bei diesem Manöver nicht verletzt werden. Die sorgfältige Ligatur des Venenplexus ist für die Blutarmut des Operationsfeldes im weiteren Ablauf von entscheidender Bedeutung. Normalerweise tritt aus den proximalen Venenstümpfen aufgrund des Klappensystems kein Blut aus; sollte dies doch der Fall sein, können die Stümpfe ligiert werden.

Die Durchtrennung der Urethra am prostatourethralen Übergang stellt den nächsten Operationsschritt dar. Dazu muß die Prostata mit einem Präpariertupfer nach distal gehalten und die Urethra zunächst sorgfältig dargestellt werden. Nach der Inzision in die Vorderwand kann der Foleykatheter herausgezogen werden. Die dorsale Wand der Urethra wird



**Abbildung 7. Situs nach Durchtrennung der dorsalen Wand der Urethra.
Aus Campbell's Urology, 8. Auflage 2003**

durchtrennt und gibt den Blick auf die dorsalen Anteile des M. sphincter urethrae externus frei – siehe obenstehende Abbildung 7. Der entsprechende intraoperative Situs ist in Abbildung 7a zu erkennen.

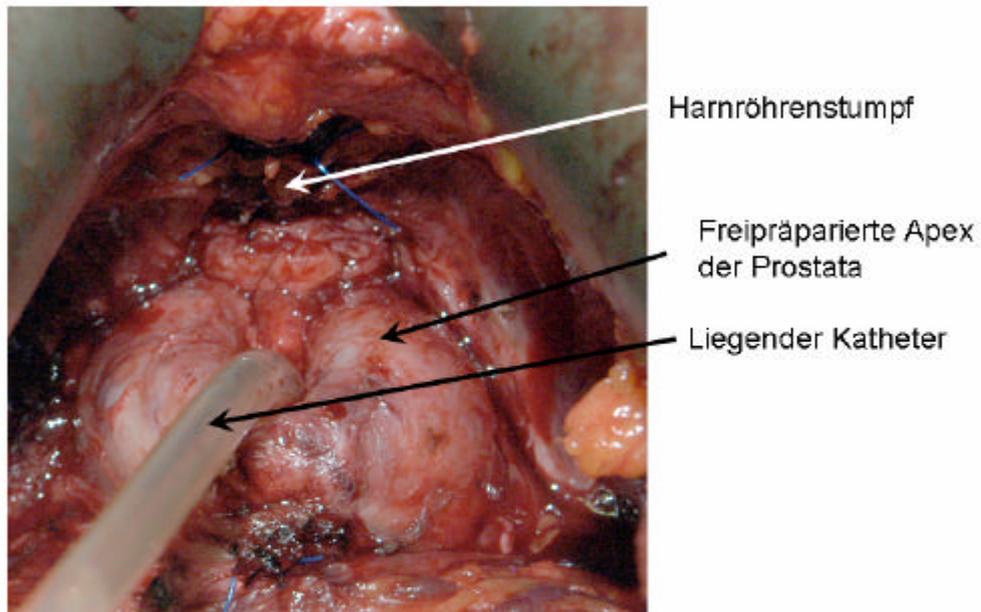


Abbildung 7a. Intraoperativer Situs, Blick auf die Apex der Prostata mit liegendem Katheter. Aufgenommen im Klinikum Großhadern im April 2005, Operateur PD Dr. A. Becker.

Dessen quergestreifte Fasern liegen den neurovaskulären Bündeln unmittelbar an, weswegen bei der Präparation und Spaltung der Muskulatur große Vorsicht nötig ist. Die distalen Muskelanteile werden durch Haltenähte gefaßt, damit sie bei der späteren Anastomose verwendet werden können. Die exakte Identifikation und präzise Durchtrennung dieses Muskelkomplexes ist aus mehreren Gründen von entscheidender Bedeutung, und zwar erstens, um an der Prostata einen sauberen apikalen Resektionsrand zu erhalten, zweitens zur Identifikation der Rektumvorderwand (und damit zur Sicherstellung, daß alle Lagen der Denonvilliersschen Faszie reseziert wurden), drittens, um unabsichtliche Verletzung der neurovaskulären Bündel auszuschließen, und viertens für den Erhalt der Harnkontinenz.

Um die neurovaskulären Bündel schonen zu können, wird während der Durchtrennung des M. sphincter urethrae eine rechtwinklige Klemme unter der Urethra hindurchgeführt, hinter der die Bündel sicher zu liegen kommen.

Als nächstes wird die Ebene zwischen der Rektumvorderwand und der Prostata mit der sie bedeckenden Denonvilliersschen Faszie präpariert. In diesem Gebiet befinden sich

dorsolateral der Prostata unter der Fascia pelvica superficialis lateralis die neurovaskulären Bündel. In der Vergangenheit wurde diese Faszie meist scharf durchtrennt, ohne auf die Anatomie der neurovaskulären Bündel Rücksicht zu nehmen, die in die tieferen Blätter der lateralen Beckenfaszie eingebettet und durch kleine Gefäße mit der Prostata verbunden sind und dann meist stark beschädigt waren, obwohl sie nicht mit der Prostata entfernt wurden. Die Faszie wird, beginnend an der Apex prostatae, vorsichtig mobilisiert und der Verlauf der neurovaskulären Bündel dargestellt. Die zur Prostata führenden Gefäßverbindungen, die besonders im Bereich der Mitteldrüse und der Apex ausgeprägt sind, sollten individuell ligiert werden, um eine unbeabsichtigte Unterbindung der Bündel zu verhindern. Im Bereich der Basis verlaufen die Bündel weiter dorsal und lassen sich so leichter schonen.

Besteht palpatorisch der Verdacht auf eine Tumorextension bis in den Bereich der neurovaskulären Bündel, muß das Bündel auf der Seite der verdächtigen Induration auf jeden Fall entfernt werden, da die vollständige Tumoresektion das wichtigste Ziel der Operation ist. Zudem ist das Belassen der neurovaskulären Bündel einer Seite für den Erhalt der Potenz bei den meisten Patienten ausreichend. Sollte bereits präoperativ der Verdacht auf ein beidseitig kapselüberschreitendes Tumorwachstum bestehen, ist ein Potenserhalt nicht möglich, da die Radikalität der Operation die Exzision der neurovaskulären Bündel verlangt. In diesem Fall ist der Patient besonders gut aufzuklären und auf den postoperativen Potenzverlust hinzuweisen. Da die Bündel im Bereich der Apex wesentlich dichter an der Prostata anliegen als basal, ist eine Exzision bei Patienten mit apikalen Tumoren und palpablen Indurationen im lateralen Sulcus häufiger nötig als bei Patienten mit basalen Karzinomen. Natürlich ist eine Schonung der neurovaskulären Bündel bei bereits präoperativ impotenten Patienten nicht indiziert.

Im Falle einer einseitigen Resektion ist zuerst das kontralaterale, zu schonende Bündel im Bereich der Apex von der Prostata abzupräparieren, um zu verhindern, daß es durch anschließende Traktion beschädigt wird.

Zu diesem Zeitpunkt ist die Prostata bereits nahezu vollständig mobilisiert. Es erfolgt jetzt eine Inzision in den Blasenhalshals, wobei Tumorgewebe in diesem Bereich so gut wie nie zu finden ist, da das anteriore fibromuskuläre Stroma sehr wenig oder kein Drüsengewebe enthält. Nach Eröffnung der ventralen Blasenwand wird der Foleykatheter entblockt und seine beiden Enden werden zusammengeklemmt. Unter genauer Beachtung der Lage des Trigonum vesicae und damit der Ostien der beiden Uretheren wird dann die dorsale Blasenwand gespalten und die Blase nach kranial luxiert. Nach Präparation der Samenblasen und vollständiger Separation der Prostata vom verbleibenden Bindegewebe kann das Präparat entnommen und sorgfältig inspiziert werden. Hierbei sollte auch eine nochmalige Palpation des tumorverdächtigen Areals erfolgen, um eine eventuelle extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors zu erfassen. Ein repräsentatives Präparat ist in Abbildung 7b und c zu sehen.

Im folgenden wird der Blasenhalshals wieder verschlossen, wobei besonders auf die Adaptation der Muscularis, also im wesentlichen des M. detrusor vesicae, und die Schonung der Ureteren geachtet werden sollte. Daneben sind Blutstillung und Flüssigkeitsundurchlässigkeit der Anastomose anzustreben. Zur Vereinfachung der Prozedur können die Ureteren geschient werden. Beim Anfertigen der Mucosanaht sollte die Schleimhaut evertiert werden, um die Adaptation mit dem Harnröhrenstumpf zu erleichtern. Dazu wird die Auslaßöffnung am Blasenhalshals sukzessive bis auf den Durchmesser des Foleykatheters reduziert. Die Anastomose selbst wird nun durch jeweils vier Nähte bei drei, sechs, neun und zwölf Uhr sowohl am Harnröhrenstumpf als auch am Blasenhalshals vorbereitet. Vor dem Knüpfen der Knoten wird erneut ein Blasenkatheeter eingebracht und mit 15 ml geblockt. Durch abschließendes Spülen des Katheters wird die Dichte der Anastomose überprüft. Der Wundverschluß erfolgt schichtweise, wobei Muskulatur und Subkutangewebe separat genäht werden, um die mechanische Belastbarkeit sicherzustellen.

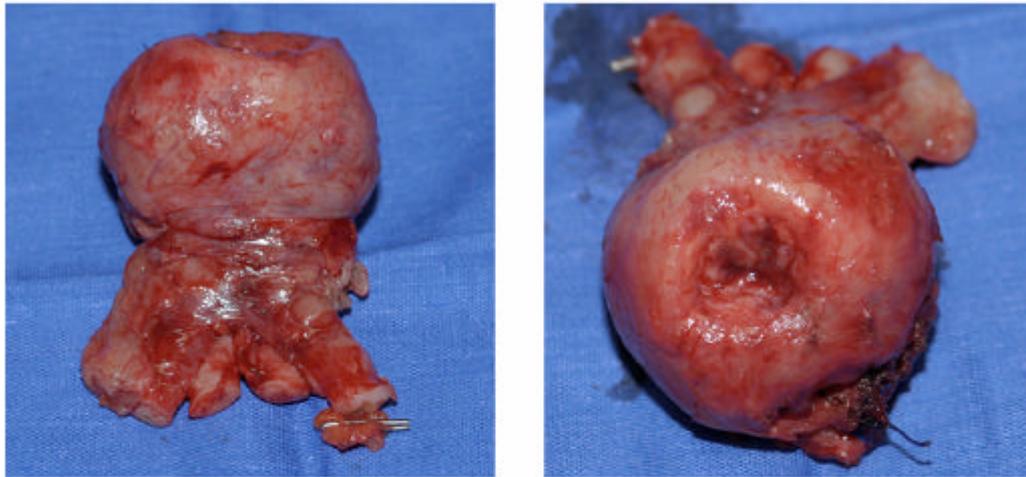


Abbildung 7b und 7c. Blick auf die Basis (links) mit anhängenden Samenblasen und Ductus deferentes sowie Blick auf die Apex (rechts) der Prostata nach rPVE. Aufgenommen im Klinikum Großhadern im April 2005, Operateur PD Dr. A. Becker.

IV.5.2.4 Postoperatives Patientenmanagement

Nach radikaler Prostatektomie ist ein stationärer Aufenthalt des Patienten bis zur Entfernung der Fäden, also bis mindestens zum 11. postoperativen Tag, obligatorisch. Der während der Operation eingelegte Blasenkatheter verbleibt in der Regel einige Tage, mindestens jedoch, bis der Urin klar und makroskopisch blutfrei ist. Nach Ziehen des Katheters benötigen die meisten Patienten nur wenige Tage bis zum Wiedererlangen der vollständigen Harnkontinenz. Bei regelrechtem Heilungsverlauf kann die Mehrzahl der Patienten nach durchschnittlich zwei Wochen Krankenhausaufenthalt in die ambulante Weiterbehandlung durch niedergelassene Kollegen bzw. in die Anschlußheilbehandlung entlassen werden.

IV.5.3 Radiotherapie des Prostatakarzinoms

Die Strahlentherapie konnte sich aufgrund technischer Fortschritte und positiver Ergebnisse klinischer Studien in der Therapie des lokalisierten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms fest etablieren. Sie stellt die wichtigste nichtoperative Alternative zur radikalen Prostatektomie dar. Es konnte eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden: Bei Strahlendosen über 70 Gy ist die Wahrscheinlichkeit des PSA-freien Fünf-Jahres-Überlebens signifikant höher, dafür treten wesentlich mehr strahlenbedingte Nebenwirkungen am Rektum (chronische Proktitis) auf (Lawton et al. 1991). Das Hauptziel einer modernen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist daher eine lokale Dosisescalation bei möglichst guter Abschirmung der strahlensensiblen Nachbarstrukturen wie Rektum und Harnblase. Bei der extrakorporalen Photonentherapie wird dies durch die Verwendung mehrerer Strahlrichtungen und individuelle Formung des Strahlportals erreicht, bei der interstitiellen Brachytherapie durch Kontaktbestrahlung, indem die radioaktiven Seeds direkt in das Prostatagewebe eingebracht werden. Als technischer Standard gilt bei der extrakorporalen Bestrahlung heute die Konformationsstrahlentherapie, bei der die Planung an CT-Bildern des kleinen Beckens des Patienten durchgeführt wird. Hierbei wird eine virtuelle Darstellung des Zielvolumens und der Nachbarorgane angestrebt, um dann bei der eigentlichen Therapie mit Hilfe von sogenannten „Multi-leaf“-Kollimatoren eine möglichst zielgenaue Bestrahlung zu erreichen (3D-CRT = three-dimensional conformal radiotherapy) (Hoss et al. 1995). Mit Hilfe der Computersoftware kann auf jeder axialen CT-Schicht ein genaues Abbild der späteren Dosisverteilung im Patienten in Form von Isodosen erlangt werden. Eine ständige Verfeinerung des Bestrahlungsplanes während des Fortschreitens der mehrzeitigen Therapie kann so problemlos erfolgen. Die sichere Applikation der so ermittelten und geplanten Dosis stellt hohe Ansprüche an die tägliche Patientenrepositionierung.

Eine weitere Verfeinerung der Bestrahlungstechnik und damit Schonung der strahlensensiblen Nachbarorgane der Prostata ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), bei der jedes einzelne Bestrahlungsfeld gezielt inhomogen gestaltet wird, um in der Summe aller Bestrahlungsfelder eine kompliziert geformte konkave Dosisverteilung zu erzielen. Dies dient besonders zur Schonung des Rektums.

Neben der extrakorporalen Radiotherapie ist in der strahlentherapeutischen Behandlung des Prostatakarzinoms die interstitielle Therapie mit permanenten bzw. temporären radioaktiven Strahlen von Bedeutung. Diese sogenannte Brachytherapie basiert auf der Einbringung radioaktiver Quellen, den sogenannten Seeds, in die Prostata, um dort eine möglichst hohe wirksame Dosis zu konzentrieren. Bei dieser Therapie ist die korrekte Platzierung der Seeds von großer Wichtigkeit. Daher wird zunehmend eine Steuerung der Seedimplantation mit TRUS, CT oder in Pilotstudien mit MRT angestrebt. Für eine vollständige Erfassung des Prostatavolumens sind oft bis zu 100 Seeds nötig, die als Radioisotope vor allem Jod-125, Palladium-103 und Gold-198 enthalten.

Ein wesentlicher Vorteil der interstitiellen Therapie mittels Seedimplantation liegt in der kurzen Verweildauer der Patienten im Krankenhaus, was bei Einführung der Modalität zu einer sehr hohen Akzeptanz geführt hat. Ergebnisse zum Langzeitüberleben waren jedoch in ersten großen Studien relativ enttäuschend; erst nachdem der transperineale Zugangsweg für die Seedimplantation und die transrektale Ultraschallkontrolle in Studienprotokolle aufgenommen wurden, konnten PSA-freie Fünfjahresüberlebensraten erreicht werden, die mit der „konventionellen“ Bestrahlung vergleichbar waren (Zelevsky et al. 1997; Zelevsky et al. 2000).

Ein weiteres Verfahren, das auf dem interstitiellen Therapieansatz beruht, ist die temporäre HDR (high dose rate)-Brachytherapie, das sogenannte Afterloading. Hierbei werden meist in Ergänzung zu einer perkutanen Strahlentherapie vorübergehend hochradioaktive Strahlenquellen mit dem Radioisotop Iridium-192 in die Prostata

eingbracht. Die Strahlenquellen werden über zuvor US-gesteuert platzierte Hohlnadeln aus einem abgeschirmten Tresor in das tumorbefallene Organ „geladen“, um so kurzfristig sehr hohe Ortsdosen zu erreichen. Dieses Verfahren zeigte in ersten Studien eine signifikante Steigerung der tumorfreien Fünfjahresüberlebensraten (Kestin et al. 2000).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in den letzten 15 Jahren in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms entscheidende Fortschritte erzielt werden konnten und daß die individuelle Auswahl des richtigen Therapieverfahrens in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der individuellen Krankheitsgeschichte des Patienten von großer Bedeutung ist. In den frühen Tumorstadien sind die Tumorkontrollraten mit denen der operativen Therapie vergleichbar, bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann mit den obengenannten Techniken ein deutlich besseres Ergebnis erzielt werden. Generell ist der Kontinenz- und Potenserhalt bei primärer Radiotherapie höher als bei der Operation.

V. Die Magnetresonanztomographie (MRT)

V.1 Geschichte und technische Grundlagen

Bereits im Jahre 1946 wurde die kernmagnetische Resonanz von Bloch und Purcell unabhängig voneinander entdeckt, wobei jedoch erst im Jahre 1973 durch Paul C. Lauterbur (Nobelpreis für Medizin 2003 zusammen mit Sir Peter Mansfield) erstmalig der Versuch eines Einsatzes dieser Technik in der Bildgebung unternommen wurde. Die ersten Bilder des menschlichen Organismus konnten im Jahr 1977 akquiriert werden. Beim Kernspinverfahren, im angelsächsischen Schrifttum „Nuclear Magnetic Resonance“ (NMR) und später „Magnetic Resonance“ (MR) genannt, werden Atomkerne mit einem magnetischen Moment einem sehr starken äußeren Magnetfeld B_0 , das in der klinischen Routine eine Stärke von 1,0-3,0 Tesla besitzt, ausgesetzt. Die Atomkerne des Wasserstoffs, die Protonen, und alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen oder Neutronen besitzen ein eigenes magnetisches Feld

mit willkürlicher Ausrichtung und einen Drehimpuls, den sogenannten Spin. Die Frequenz dieses Drehimpulses, die Präzessionsfrequenz, hängt von der Stärke des von außen einwirkenden Magnetfeldes ab und beträgt beispielsweise bei 1,0 Tesla 42,6 Megahertz.

Durch das äußere Magnetfeld erfahren die Wasserstoffkerne der Gewebe eine Längsmagnetisierung M_z . Strahlt man in dieser Situation einen geeigneten Hochfrequenzpuls in das Gewebe ein, z. B. den sogenannten 90-Grad-Puls, wird für die Dauer der Einwirkung des Pulses eine Veränderung der Ausrichtung der eigenen Magnetfelder der Wasserstoffkerne bewirkt. Diese veränderte Magnetisierung ist als sogenannte Quermagnetisierung M_{xy} meßbar. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses richten sich die Magnetfelder der Wasserstoffkerne wieder parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld M_z aus, wobei die Quermagnetisierung nur für einen bestimmten Zeitraum, free induction decay (FID) genannt, meßbar bleibt. Dieser Zeitraum hängt von der Homogenität des äußeren Magnetfeldes und von der Gewebeart ab und wird als effektive T_2 -Zeit oder T_2^* bezeichnet. Wird in dieser Situation ein weiterer geeigneter Hochfrequenzradiowellenimpuls, der 180-Grad-Puls, eingestrahlt, so lassen sich weitere Signale erzeugen, die Spinechos (SE). Der für die Intensitätsabnahme dieser SE-Signale charakteristische Zeitraum wird Spin-Spin- oder T_2 -Relaxationszeit genannt. Der Zeitraum, nach dem die volle Längsmagnetisierung wieder erreicht ist, ist ebenfalls für verschiedene Gewebe unterschiedlich. Er wird als Spin-Gitter- oder T_1 -Relaxationszeit bezeichnet. Die parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichteten Wasserstoffkerne induzieren in geeigneten Meßvorrichtungen ein registrierbares Hochfrequenzsignal, die Magnetresonanz. Die Stärke dieses Signals hängt bei unterschiedlichen Geweben außer von den Relaxationszeiten auch von der Anzahl der Kerne pro Gewebevolumen, der Protonendichte, ab. Die räumliche Zuordnung der so gewonnenen Signale erfolgt über eine Frequenz- und Phasenkodierung. Durch diese räumliche Zuordnung kann letztendlich nach Auslesen des sogenannten K-Raumes ein grauwertkodierte Matrizenbild erstellt werden.

In der Magnetresonanztomographie kommen unterschiedliche Meßsequenzen zum Einsatz, die je nach Fragestellung die verschiedenen Relaxationszeiten oder die Protonendichte unterschiedlich stark betonen. Ist eine Sequenz z. B. sensitiv für den Nachweis unterschiedlicher T_1 -Relaxationszeiten, spricht man von einer T_1 -gewichteten Sequenz, bei Sensitivität gegenüber unterschiedlichen T_2 -Relaxationszeiten heißt die Sequenz T_2 -gewichtet.

Im folgenden soll auf den Einsatz der MRT bei der Untersuchung der Prostata sowie auf die hierfür wichtigen Sequenzen und technischen Voraussetzungen näher eingegangen werden.

V.2 Untersuchung der Prostata mittels MRT und Untersuchungsprotokoll

Ergebnisse von Untersuchungen der Prostata mit Hilfe der Magnetresonanztomographie wurden erstmals 1987 publiziert (Carrol et al. 1987), und in diesem Jahr wurde die neue Staging-Untersuchungsmethode auch mit den existierenden Methoden CT und klinische Stadieneinteilung verglichen (Hricak et al. 1987a). Bereits in diesen frühen Studien wurde z. B. von Hricak und Kollegen von einer über 80-prozentigen Treffsicherheit der MRT beim Staging des Prostatakarzinoms berichtet. In Anbetracht der Tatsache, daß die Untersuchungen auf einem Magneten mit einer Feldstärke von nur 0,35 T, ohne Endorektalspule und mit Schichtdicken von 7 mm bis 1 cm durchgeführt wurden, erscheinen diese Ergebnisse aus heutiger Sicht zu optimistisch.

Im Jahre 1988 wurde erstmals von der Entwicklung einer Endorektalspule für die Untersuchung der Prostata berichtet (Martin et al. 1988). Diese Spule wurde im Jahre 1991 erstmals zur Untersuchung von Patienten mit der Möglichkeit, die Prostata in hervorragender Ortsauflösung darzustellen, eingesetzt (Schnall et al. 1989). Größere Patientenkollektive wurden erstmals 1994 untersucht und die Ergebnisse dieser Studien besagen

übereinstimmend, daß sich mit der Kombination von Endorektal- und phased-array-Oberflächenspule die höchste Abbildungsqualität und daraus resultierend die größte Sensitivität und Spezifität für das Staging des Prostatakarzinoms erreichen läßt (Harris et al. 1995; Hricak et al. 1994). Untersuchungen mit intravenöser Gadolinium-Gabe erfolgten ab 1993, wobei schnell evident wurde, daß die Gabe von Kontrastmittel bei der Untersuchung der Prostata keinen wesentlichen diagnostischen Vorteil bringt, obwohl anfangs eine Verbesserung der Detektion extrakapsulärer Tumoranteile und der Samenblaseninvasion berichtet wurde (Mirowitz et al. 1993). Aktuelle Studien zeigen, daß dynamische 3D-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe dazu geeignet sind, Prostatakarzinome von physiologischem Gewebe der peripheren Zone zu differenzieren (Buckley et al. 2004). Hierzu erwiesen sich sowohl der mittlere Blutfluß als auch das mittlere interstitielle Verteilungsvolumen als nützlich. Im Jahr 1992 wurde erstmals die Kombination aus Endorektalspule und phased array-Oberflächenspule zur Untersuchung der Prostata eingesetzt und ihre überlegene Bildqualität dokumentiert (Schnall et al. 1992).

Nach den euphorischen Ergebnissen der ersten fünf Jahre der MRT der Prostata wurden zurückhaltendere Ergebnisse mit Treffsicherheiten beim Staging von nur knapp über 60 % publiziert (Tempany et al. 1994).

Die MR-Spektroskopie kam 1996 erstmals in einem größeren Patientenkollektiv zum Einsatz und wurde in den folgenden Jahren im Rahmen von Studien eingesetzt (Kurhanewicz et al. 1996). Es stellte sich heraus, daß die Magnetresonanzspektroskopie nicht nur für die Identifikation von tumorbefallenen Arealen in der peripheren Zone der Prostata eingesetzt werden kann, sondern auch für die Erkennung und Quantifizierung tumortypischer Veränderungen nach hormonablativer Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom (Mueller-Lisse et al. 2001b).

Die Magnetresonanztomographie der Prostata verbindet kräftigen Gewebekontrast und die Möglichkeit der multiplanaren Darstellung des Organs mit hoher Auflösung und

volumetrischer Genauigkeit. Zudem ist sie die Untersuchungsmethode mit dem größten Weichteilkontrast. Ein weiterer Vorteil der MRT ist das Fehlen von ionisierender Strahlung. Außerdem wird kein jodhaltiges Kontrastmittel benötigt. Auf der anderen Seite sind die in der MRT zu beobachtenden Signalalterationen in der Prostata nicht spezifisch, weswegen die Unterscheidung von entzündlichen und neoplastischen Prozessen nach wie vor ein differentialdiagnostisches Problem darstellt. Hier spielt die Erfahrung des interpretierenden Radiologen eine große Rolle (Chelsky et al. 1993; Tempany et al. 1994; Yu et al. 1997).

Zur Evaluation der Prostata und der Samenblasen sind sowohl T_1 - als auch T_2 -gewichtete Sequenzen erforderlich. In der T_1 -Wichtung hat die Prostata ein homogen niedriges Signal, weshalb die Sequenz vor allem der Unterscheidung von Flüssigkeiten und Fett sowie der Erkennung von Blutungen dient, die infolge vorangegangener Biopsien auftreten. Des Weiteren ist die T_1 -gewichtete Sequenz wichtig für die Beurteilung des Lymphknotenstatus und wird daher in unserer Institution mit einem großen Field of View (FOV) von 22 cm von der Aortenbifurkation bis zur Symphysis pubis eingesetzt. Zur Darstellung der zonalen Anatomie und der pathologischen Veränderungen der Prostata ist eine T_2 -gewichtete Sequenz erforderlich. Sie zeigt die Gliederung des Organs in periphere und zentrale Drüsenanteile sowie fokale Pathologien in diesen beiden Regionen. Weiterhin lassen sich die neurovaskulären Bündel in dieser Meßsequenz abgrenzen, und die exakte Darstellung der Prostatakapsel erlaubt eine Unterscheidung der Tumorstadien T2 und T3. Die Samenblasen kommen, ebenso wie die periphere Zone, signalreich zur Darstellung. Es konnte gezeigt werden, daß weder die Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit Akquisition statischer Sequenzen (Mirowitz et al. 1993; Sommer et al. 1993) noch die Verwendung von fettsupprimierten Sequenzen die diagnostische Treffsicherheit der Kernspintomographie beim Staging des Prostatakarzinoms erhöht (Mirowitz et al. 1994). Hingegen machen Arbeiten der jüngeren Vergangenheit deutlich, daß die Kombination der MRT mit der Magnetresonanzspektroskopie die Genauigkeit beim Staging des Prostatakarzinoms erhöhen

kann und in der Unterscheidung von entzündlichen und malignen Veränderungen der peripheren Zone hilfreich ist. Bei mehrfach negativ biopsierten Patienten mit steigendem PSA und Karzinomverdacht kann die Spektroskopie zur Lokalisation des vermuteten Tumors entscheidende Hilfestellung liefern und eine Planung weiterer Biopsien erleichtern (Beyersdorff et al. 2002).

VI. Sextantenbasierte Lokalisation und Staging des Prostatakarzinoms mittels MRT bei 106 Patienten

Dieser Arbeit liegen zwei verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen zugrunde, deren erste die sextantenbasierte Lokalisation und das Staging des Prostatakarzinoms ist. In einem zweiten Ansatz wurde die Verwendung der PSA-Dichte als Parameter zur Vorhersage des Gleason-Scores eines Prostatakarzinoms untersucht. Im folgenden soll zuerst auf die sextantengestützte Lokalisationsdiagnostik und das Staging des Prostatakarzinoms eingegangen werden, in Kapitel VII folgt dann die Betrachtung der MRT-gestützten PSA-Dichtemessung zur Vorhersage des Malignitätsgrades beim Prostatakarzinom.

VI.1 Einführung

Die Einteilung der Prostata in Sextanten, also linke und rechte Basis, Mitteldrüse und Apex, ist eine praktikable, reproduzierbare und genaue Methode zur Beschreibung von pathologischen Befunden in der MRT. Sie entspricht der anatomischen Einteilung, die bei Prostatabiopsien zu Grunde gelegt wird, selbst wenn oftmals mehr als sechs Biopsiezylinder entnommen werden. Es konnte gezeigt werden, daß die MRT der Prostata bei unbehandelten Patienten bei der Suche des Tumors für eine nachgeschaltete gezielte Biopsie hilfreich ist (Cruz et al. 2002; Mullerad et al. 2004; White et al. 1995). Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Prostatakarzinom und vorangegangenen negativen Biopsien kann die MRT darüber hinaus zur Tumorlokalisation und damit zur gezielten Planung einer erneuten Biopsie verwandt werden (Beyersdorff et al. 2002; Yuen et al. 2004).

Zudem ist die MRT bei der Verlaufskontrolle konservativ behandelter Patienten mit Prostatakarzinom von großem Nutzen sein, um den Therapieerfolg einer Hormonablation (Chen et al. 1996; Mueller-Lisse et al. 2001a), Kryochirurgie (Parivar et al. 1996) oder

Bestrahlung (Beyersdorff et al. 2002; Chan et al. 1991; Kalbhen et al. 1996) zu zeigen. In den meisten bisher publizierten Arbeiten wurde die MRT der Prostata allerdings vorwiegend zum Staging des Prostatakarzinoms und nicht für die exakte Lokalisation einzelner Tumorherde eingesetzt (Bartolozzi et al. 1996; Cruz et al. 2002; Langlotz et al. 1995; Yu et al. 1999).

Nach wie vor bleibt die Interpretation von magnetresonanztomographischen Bildern der Prostata subjektiv, obwohl sie festgelegten Kriterien folgt (Bartolozzi et al. 1996; Langlotz et al. 1995; Wefer et al. 2000). Dies konnte auch in der Arbeit von Scheidler et al. gezeigt werden, in der bei der Erkennung von Prostatakarzinom-typischen Veränderungen in der peripheren Zone nur eine geringe Übereinstimmung zwischen zwei unabhängigen Befundern erreicht wurde (Scheidler et al. 1999). Daher wurde die Übereinstimmung der Ergebnisse der einzelnen Befunder in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Nach dem Kenntnisstand des Autors wurde die Treffsicherheit der MRT bei der sextantenbezogenen Lokalisation einzelner Tumorfoci bisher an keinem großen operativ korrelierten Patientenkollektiv untersucht. Die Lokalisation einzelner Tumorfoci und damit die Beurteilung der Tumorlast führt zu einem optimierten Patientenmanagement, da nicht nur die Frage der Operabilität geklärt werden kann, sondern auch bei geplantem Nervenerhalt die Festlegung der zu schonenden Seite erfolgen kann. Eine genaue Untersuchung der Sensitivität der MRT ist reproduzierbar nur unter Verwendung einer standardisierten anatomischen Einteilung möglich. Daher wurde dieser Arbeit das erst kürzlich in die MRT-Diagnostik des Prostatakarzinoms eingeführte Sextantenschema zugrunde gelegt.

VI.2 Material und Methoden

VI.2.1 Patientenkollektiv

Im Radiologischen Zentrum München-Pasing (RZM) erhielten von April 1995 bis Dezember 2002 890 Patienten eine MRT der Prostata. Alle Untersuchungen wurden mit der Kombination aus Endorektalspule (MRInnervu, Medrad Medical Systems, Maastricht, Niederlande) und Becken-Phased-array-Oberflächenspule in einem 1,5 T-System (GE Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt. Die Patienten, die vor Oktober 1998 untersucht wurden, wurden über die Durchsicht der am Gerät geführten Logbücher, die neben den Patientendaten das Protokoll der durchgeführten Untersuchungen enthalten, identifiziert. Die nach 1998 untersuchten Patienten konnten mittels einer computergestützten Suche im RIS (Radiologie Informationssystem, Medavis GmbH, Karlsruhe) identifiziert werden. Die mit den Patientennamen und Daten der Untersuchungen erstellte Datenbank wurde um die Namen der urologischen Überweiser ergänzt. Im folgenden wurden sämtliche von diesen Patienten erhältlichen klinischen Daten bei den überweisenden urologischen Kollegen gesammelt und es wurde eine Subpopulation von Patienten identifiziert, die ein stanzbiologisch gesichertes Prostatakarzinom hatten und sich nach der MRT der Prostata einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Bei diesen Patienten wurden klinische Parameter wie prä- und postoperativer PSA-Wert, digital rektaler Tastbefund und Ergebnis der im Rahmen des Stagings durchgeführten Knochenszintigraphie dokumentiert. Insgesamt konnten auf diese Weise 186 Patienten identifiziert werden, die die oben genannten Bedingungen erfüllten.

Eine Durchsicht der bis Ende 2003 veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten, die auf einer Medline-Recherche mit den Suchbegriffen „Prostate“, „MRI“ und „endorectal coil“ basierte, ergab, daß die genaueste Korrelation von kernspintomographischen Bildern der Prostata mit histopathologischen Präparaten unter Verwendung von histopathologischen Großflächenschnitten möglich ist. Daher wurden 80 Patienten ausgeschlossen, die zwar

radikal prostatektomiert wurden, bei denen aber die histopathologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates auf konventionelle Weise, also durch Teilung der fixierten Prostata in einzelne Blöcke und eine alleinige Aufarbeitung tumorsuspekter Areale, erfolgte.

Die verbleibenden 106 Patienten, bei denen das Prostatapräparat in Großflächenschnitten aufgearbeitet wurde, bildeten das Kollektiv dieser Arbeit. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung betrug 63,0 Jahre, die Standardabweichung 6,8 Jahre. Der mittlere PSA-Wert zum Untersuchungszeitpunkt betrug 18,79 ng/ml mit einer Standardabweichung von 29,61 ng/ml. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen der MRT und der radikalen Prostatektomie betrug $38,4 \pm 23,5$ Tage.

VI.2.2 Radikale Prostatektomie und histopathologische Aufarbeitung

Die radikalen Prostatektomien wurden in der Urologischen Klinik Planegg durchgeführt, die histopathologische Aufarbeitung erfolgte in der Pathologie Lachnerstrasse (Pathologische Gemeinschaftspraxis PD Dr. Maßmann, Dr. Funk, Dr. Dettmar, München). In der Urologischen Klinik Planegg wurden zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie etwa 400 radikale Prostatektomien pro Jahr durchgeführt, davon ein Großteil unter Schonung der neurovaskulären Bündel. Damit ist die Klinik ein Zentrum für diesen Eingriff im süddeutschen Raum.

Bereits im Operationssaal wurden die Prostatektomiepräparate zur Anfärbung der Resektionsränder in Tusche getaucht und in Formalin fixiert. Zur Simulation des Situs der Prostata in vivo wurden die Präparate auf eine aufgerollte elastische Binde gebunden, um die Position des Organs ventral des Rektums darzustellen. Der präoperativ eingelegte Blasenkatheter wurde im Präparat belassen, um die Orientierung zu vereinfachen und ein Kollabieren der intraprostatistischen Urethra zu verhindern. Das Präparat wurde im folgenden in einen Transportbehälter verpackt und zur Pathologischen Praxis Lachnerstraße gebracht. Die

pathologische Aufarbeitung wurde dort nach einem standardisierten Schema durchgeführt. Im ersten Schritt wurden die Samenblasen von der Prostatabasis abgetrennt. Die Samenblasen wurden in mehrere axiale Schichten geschnitten und auf Objektträger aufgebracht. Nach dem Abtrennen der Samenblasen wurde die Prostata in kraniokaudaler, anteroposteriorer und rechts-links-Richtung vermessen und gewogen und die Ergebnisse dokumentiert. Bereits zu diesem Zeitpunkt sichtbare makroskopische pathologische Veränderungen wurden beschrieben und im Befund vermerkt. Im zweiten Schritt erfolgte das Abtrennen der Blasenhalregion, von der ebenfalls axiale Schnitte auf Objektträger aufgetragen wurden. Als nächstes wurde die Apex der Prostata mit einem senkrecht zur Rückfläche des Organs geführten Schnitt von der übrigen Prostata separiert. Das resultierende Gewebstück wurde senkrecht zu seiner Längsachse in Scheiben geschnitten und diese sagittal zur Prostatalängsachse orientierten Schnitte auf Objektträger gebracht. Das verbleibende Organ wurde nun in Abständen von 3 mm transversal aufgearbeitet, um Großflächenschnitte zu erhalten, die analog zu den axialen kernspintomographischen Schichten verlaufen. Nach Beendigung der histopathologischen Aufarbeitung wurde ein Untersuchungsbefund erstellt, der der Urologischen Klinik Planegg sowie dem behandelnden niedergelassenen Urologen des jeweiligen Patienten übersandt wurde.

In einem zweiten Arbeitsgang wurden die Objektträger mit den Großflächenschnitten der Prostatektomiepräparate mit einem handelsüblichen Flachbettscanner (Mustek ProScan) digitalisiert. Die Fläche der Gesamtschnitte und eventuell vorhandener Karzinombezirke wurden vorher mit einem wasserfesten Stift markiert, wobei die Umrandung der Gesamtschicht in schwarz, der Urethra in gelb, der Prostatakarzinomherde in grün und der Bezirke mit extrakapsulärer Ausdehnung des Karzinoms in rot gekennzeichnet wurden. Sowohl die Fläche jedes Großflächenschnittes als auch die Fläche der prostatistischen Urethra und der Karzinomherde wurde mit einem handelsüblichen Softwareprogramm planimetriert und die Daten in einer den Bildern beigefügten Textdatei gespeichert. Die fertigen digitalen

Bilddateien wurden auf kennwortgeschützten Festplattenabschnitten eines PC gespeichert. Von den Prostatadaten wird in der Pathologischen Praxis Lachnerstrasse eine Kopie in einem Tresor gelagert, um maximale Datensicherheit zu gewährleisten. Die Großflächenschnitte der Patienten der Studienpopulation wurden vom Autor auf dem Computer der Pathologie Lachnerstraße zusammengesucht und auf Sicherungs-CDs gebrannt. Die CDs wurden anschließend wieder im Tresor gelagert und nur zum Zweck der Korrelation ins Radiologische Zentrum München-Pasing gebracht.

Die Aufarbeitung der pathologischen Präparate als Großflächenschnitte erlaubte eine besonders genaue Korrelation der Befunde mit den MRT-Bildern, da die eingescannten Präparate auf dem Monitor eines Notebooks direkt neben das MRT-Bild auf dem PACS gebracht werden konnten. Auf diese Weise waren Fehlinterpretationen eines vom Pathologen formulierten Befundes von vornherein ausgeschlossen und die Möglichkeit des Auftretens systematischer Fehler minimiert.

VI.2.3 Technik der MR-Bildgebung

Alle MRT-Untersuchungen wurden am selben 1,5 Tesla-Scanner (Signa 1,5 T, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) durchgeführt. Es wurde die Kombination von Endorektalspule (MRInnervu, Medrad Europe, Maastricht, Niederlande) und Becken-phased array-Oberflächenspule eingesetzt. Die Patienten wurden zusätzlich für die Untersuchung auf eine Dreielement-Wirbelsäulenspule („Spine Array“) gelagert. Der Ballon der Endorektalspule wurde für die Untersuchungen mit 80-100 ml Luft geblockt, um eine gute Fixierung der Spule im Rektum zu erreichen und etwaige Artefakte durch Peristaltik zu minimieren (deSouza et al. 1996). Vor Platzierung der Endorektalspule wurde bei allen Patienten eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt, um Erkrankungen des Analkanals und Rektums auszuschließen. Der Ballon der Endorektalspule wurde routinemäßig mit einem

Volumen von 80-100 ml Luft gefüllt, um einen guten Halt der Spule im Rektum zu gewährleisten und Bewegungsartefakte durch Peristaltik zu minimieren.

Das dieser Studie zugrundeliegende Untersuchungsprotokoll enthält neben einem 3D-Localizer, der auch zur Kontrolle der korrekten Position der Endorektalspule diente, als erstes eine axiale T₂-gewichtete Meßsequenz, die den Bereich von kaudal der prostatistischen Apex bis kranial der Samenblasen abdeckt. Anschließend folgt die Akquisition einer T₁-gewichteten axialen Sequenz vom Unterrand der Prostata bis zur Aortenbifurkation, um Einblutungen in der Prostata und pathologisch vergrößerte lokoregionäre Lymphknoten zu beurteilen. Im Anschluß folgt die koronare T₂-gewichtete Sequenz über die gesamte Prostata und die Samenblasen. Eine Übersicht über die technischen Parameter der Sequenzen gibt die untenstehende Tabelle.

Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	Matrix	FOV [cm]	NEX	Schichten	SD [mm]	Meßzeit [min]
Ax T1w	480	12	384x256	32	3	40	4	4:15
Ax T2w	5500	111	256x224	16	4	25	3	4:00
Ax T1w	500	10	256x160	16	4	25	3	3:55
Cor T2w	4400	111	256x224	16	4	25-30	3	4:21

Tabelle 1. Technische Parameter der Meßsequenzen für die MRT der Prostata im Radiologischen Zentrum München-Pasing.

Insgesamt resultiert aus dem obenstehenden Untersuchungsprotokoll eine Meßzeit inklusive Sequenzplanung von etwa 25 Minuten, so daß die gesamte Untersuchung mit

Patientenaufklärung und –vorbereitung sowie digital rektaler Untersuchung und Plazierung der Endorektalspule etwa 40 Minuten in Anspruch nimmt.

VI.2.4 Analyse der MRT-Bilder

Die MRT-Bilder aller 106 Patienten wurden retrospektiv von drei unabhängigen Befundern (U. M.-L., A. F. H., B. S.) in Unkenntnis der klinischen Befunde (PSA, Ergebnis der DRE, Lokalisation und Anzahl der positiven Stanzbiopsien) ausgewertet. Die Radiologen wußten lediglich, daß es sich um Patienten mit stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom handelte. Die Befunder hatten zum Zeitpunkt der Auswertung 10, 8 und 7 Jahre Erfahrung mit der Kernspintomographie der Prostata.

Um einen direkten Vergleich der MRT-Bilder mit den digitalisierten Großflächenschnitten zu ermöglichen, wurde ein standardisierter Befundungsbogen in Anlehnung an Studien von Scheidler et al. und Müller-Lisse et al. entwickelt (Mueller-Lisse et al. 2001b; Scheidler et al. 1999).

Um die Lokalisation eines Befundes zweifelsfrei zu ermöglichen, erfolgte in einem ersten Schritt die Einteilung der Prostata in Sextanten. Dazu wurde die Drüse zunächst entlang der Mittellinie in eine rechte und linke Hälfte geteilt. Danach wurde der kraniale Anteil der Prostata vom Blasenboden bis zur Schicht mit der größten axialen Fläche als Basis eingeordnet, der Drüsenanteil kaudal dieser Schicht bis zur Mündung der Ductuli ejaculatorii am Verumontanum als Mitteldrüse und der Drüsenanteil kaudal des Verumontanums als Apex. Die dabei erhobenen Schichtpositionen wurden in den Befundungs- und Auswertebogen eingetragen. Um die Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens sicherzustellen, wurden die Einteilungen der drei Radiologen miteinander verglichen. Jüngste Ergebnisse aus unserer Forschungsgruppe zeigen, daß die Reproduzierbarkeit dieser Sextanteneinteilung

durch denselben Auswerter in einer zweiten Sitzung sehr gut ist, und daß auch die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Auswertern hoch ist (Mueller-Lisse et al. 2005).

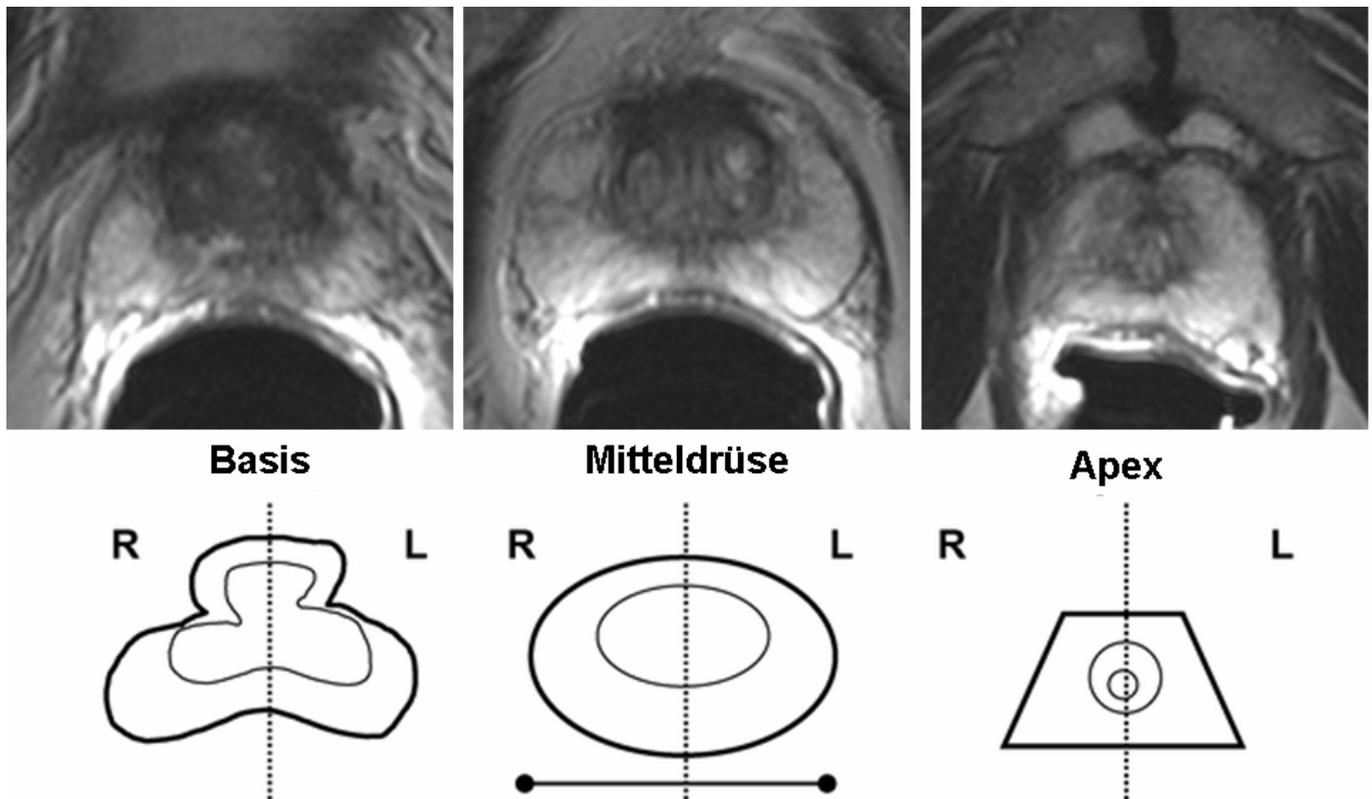


Abbildung 7d. Einteilung der Prostata in Sextanten. Axiale T₂-gewichtete MR-Bilder zeigen linke und rechte Basis, Mitteldrüse und Apex. Beachte die Kleeblattform der Basis, die elliptische Form der Mitteldrüse und die Trapezform der Apex, die die Identifikation der entsprechenden Schichtposition erleichtern.

Im folgenden wurde jeder einzelne Sextant beurteilt und die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Prostatakarzinom-typischen Veränderungen in den T₂-gewichteten Sequenzen auf einer Fünf-Punkt-Skala angegeben. Dabei bedeutete 1 „sicher kein Tumor“, 2 „wahrscheinlich kein Tumor“, 3 „unsicher“, 4 „wahrscheinlich Tumor“ und 5 „sicher Tumor“. Dieselbe Bewertungsskala wurde im nächsten Schritt für das Vorliegen einer extrakapsulären Ausbreitung (ECE) des Prostatakarzinoms verwandt, wobei ein Sextant, der im ersten Schritt die Bewertung „sicher kein Tumor“, also 1, erhalten hatte, automatisch in

Tabellenabschnitt ECE die 1 zugewiesen bekam, da ein Sextant ohne tumortypisches Signal keine ECE enthalten kann.

Im nächsten Schritt wurde jeder Sextant auf das Vorliegen einer Einblutung untersucht, wobei die axiale T₁-gewichtete Meßsequenz zugrundegelegt wurde. Die Zahlen 1, 2 und 3 wurden in die entsprechenden Felder der Befundungstabelle eingetragen und bedeuteten „keine Einblutung“, „Einblutung in <50% des Sextanten nachweisbar“ bzw. „Einblutung in >50% des Sextanten nachweisbar“.

Als Prostatakarzinom-typische Signalveränderungen wurden hypointense Areale in der ansonsten signalreichen peripheren Zone gewertet, die einen raumfordernden Effekt zeigten, eine irreguläre Begrenzung aufwiesen oder eine Hypointensität in einer der von Müller-Lisse als malignomtypisch definierten Formen enthielten (Mueller-Lisse et al. 2004). Im Anschluß erfolgte die Beurteilung des Vorliegens einer extrakapsulären Ausbreitung des Prostatakarzinoms. Dazu wurden neben der persönlichen Erfahrung der Auswerter auch vorbeschriebene diagnostische Kriterien wie Vorwölbung der Kapsel, breiter Kontakt einer Hypointensität in der peripheren Zone zur Prostatakapsel, Nachweis von weichteilisointensem Signal im rektoprostatishen Winkel und Asymmetrie der neurovaskuläre Bündel herangezogen (Yu et al. 1997).

VI.2.5 Statistische Verfahren

Insgesamt konnten 636 Sextanten ausgewertet werden. Es mußten keine Sextanten aufgrund nicht ausreichender Bildqualität ausgeschlossen werden. Um eine Berechnung von Sensitivitäten und Spezifitäten sowie Kappa-Werten zu ermöglichen, wurden die im Fünf-Punkt-Schema vergebenen Wahrscheinlichkeiten in ein ja-nein-Schema umgewandelt und mit dem Goldstandard, den histopathologischen Großflächenschnitten, korreliert. Dabei wurden „1“, „2“ oder „3“ als negativ, also als tumorfreie Sextanten, gewertet, „4“ und „5“ als positiv.

Jeder einzelne Sextant wurde mit der entsprechenden Region des zugehörigen Großflächenschnittes verglichen. Die für die Auswertung verwendete Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2003) wurde so programmiert, daß die Überprüfung auf eine Übereinstimmung mit dem oder Abweichung vom histopathologischen Befund automatisch erfolgte. Auch die Berechnung der Fläche unter der „Receiver operating characteristics“ (ROC) - Kurve erfolgte computergestützt, so daß eine weitere Eingabe der Daten von Hand nicht nötig war. Diese Funktion war von PD Dr. Müller-Lisse nach den Veröffentlichungen von Hanley und McNeil (Hanley et al. 1982) entwickelt und in die Excel-Tabelle programmiert worden. Diese Tabelle wurde dem Author zur Verfügung gestellt.

Die Sensitivität und Spezifität sowie Treffsicherheit der MRT der Prostata für die Tumorlokalisierung wurden berechnet, indem die richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Sextanten in eine Vierfeldertafel eingetragen wurden. Anhand dieser Vierfeldertafel konnten die entsprechenden Werte kalkuliert werden, wobei die Sensitivität der Anteil der richtig als Tumor enthaltenden an allen tumorbefallenen Sextanten [$\text{richtig positiv} : (\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})$] und die Spezifität der Anteil der richtig als tumorfrei erkannten an allen tumorfreien Sextanten [$\text{richtig negativ} : (\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv})$] ist. Die Treffsicherheit ist die Anzahl aller richtig als tumorfrei oder befallen erkannten Sextanten an der Gesamtzahl der betrachteten Sextanten. Des weiteren konnten anhand der Vierfeldertafel der negative und positive prädiktive Wert berechnet werden. Dieselben Werte wurden auf die gleiche Weise für das Erkennen einer extrakapsulären Ausbreitung des Prostatakarzinoms berechnet.

Unter Verwendung der Resultate der Fünf-Punkt-Skala konnten Receiver-Operator-Charakteristiken und damit die „Area under the Receiver Operator Characteristics Curve“ berechnet werden, wie sie in den Arbeiten von Hanley und McNeil beschrieben wurde (Hanley et al. 1982; McNeil et al. 1984). Diese Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit der ein zufällig ausgewähltes

Studienobjekt, in diesem Fall also ein Prostatasextant, korrekt als krank erkannt oder mit größerer Wahrscheinlichkeit für krank gehalten wird als ein zufällig ausgewähltes gesundes Objekt. Als Objekte wurden in der vorliegenden Studie die 636 prostatistischen Sextanten betrachtet.

Im folgenden wurden das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den AUCs der einzelnen ROC-Kurven berechnet. Dies erfolgte nach dem von Hanley und McNeil beschriebenen Verfahren (Hanley et al. 1983). Die Übereinstimmung zwischen den einzelnen Befunden wurde mithilfe der Kappa-Statistik berechnet. Kappa-Werte von 0–0.19 wurden als schlechte, 0.20–0.39 als akzeptable, 0.40–0.59 als moderate, 0.60–0.79 als gute und 0.80–1.00 als hervorragende Übereinstimmung gewertet.

VI.3 Ergebnisse

Alle 106 Untersuchungen waren von diagnostischer Qualität. Die Auswertung der 636 Sextanten aus den 106 Prostatektomie-Präparaten erfolgte zunächst zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung Prostatakarzinom-typischer Signalabsenkungen in der peripheren Zone. Dazu wurden Vierfeldertafeln verwendet. Zur genauen Korrelation wurden die Großflächenschnitte herangezogen, um eine exakte Lokalisation der Karzinomherde zu ermöglichen. Diese Technik der Korrelation schließt Fehler bei der Lokalisation eines Befundes weitgehend aus, da eine unmittelbare optische Korrelation eines Befundes im MRT-Bild mit dem entsprechenden Großflächenschnitt möglich ist.

41 Patienten hatten ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum (Stadium T3a und T3b), 65 Patienten hatten einen auf die Prostata beschränkten Tumor (Stadium T2a-c). Die Sensitivität für das sextantenunabhängige, patientenbezogene Erkennen des Tumorstadiums T3 lag bei 91,0% für R1, 84,5% für R2 und 88,2% für R3, die entsprechenden Spezifitäten lagen bei 78,2% für R1, 83,2% für R2 und 80,5% für R3. Die Staginggenauigkeit („Accuracy“) der drei Befunder für die Unterscheidung der Tumorstadien T2 versus T3 lag

bei 92,4%, 85,9% und 83,0%. Diese Ergebnisse liegen auf dem hohen Niveau guter in der Literatur publizierter Resultate.

Untenstehende Tabelle zeigt die Reproduzierbarkeit der ersten Schichtposition der Mitteldrüse und der Apex im Vergleich zwischen den einzelnen Befundern. In nahezu 90 % der Fälle wurden dieselben Schichtpositionen bestimmt. Diese Teilergebnisse belegen, daß die Sextanteneinteilung der Prostata anhand der definierten anatomischen Landmarken von den verschiedenen Befundern in mehr als 75% (ersten Schicht der Mitteldrüse) bzw. mehr als 85% (erste Schicht der Apex) der Fälle in gleicher Weise vorgenommen wurde. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für den klinischen Einsatz des Sextantenmodells. Die Einteilung konnte während der Auswertung der Studienuntersuchungen im Zuge der Befundung durchgeführt werden, ohne daß dadurch ein wesentlicher Zeitverlust entstand.

Interpretation	Abweichung 0	Abweichung ±1 Schicht	Abweichung >1 Schicht	Gesamtzahl
(A) Erste Schicht der Mitteldrüse				
R1 versus R2	81 (76.4%)	22 (20.8%)	3 (2.8%)	106
R2 versus R3	87 (82.1%)	18 (17.0%)	1 (0.9%)	106
R1 versus R3	83 (78.3%)	20 (18.9%)	3 (2.8%)	106
(B) Erste Schicht der Apex				
R1 versus R2	91 (85.8%)	10 (9.4%)	5 (4.7%)	106
R2 versus R3	93 (87.7%)	9 (8.5%)	2 (1.9%)	106
R1 versus R3	89 (84.0%)	12 (11.3%)	5 (4.7%)	106

Tabelle 2. Reproduzierbarkeit der ersten Schichtposition der Mitteldrüse und der Apex zwischen den einzelnen Auswertern (R1, R2 und R3) im axialen T₂-gewichteten MRT-Bild.

Die untenstehenden Tabellen 3, 4 und 5 geben die Ergebnisse der drei Befunder (R1, R2 und R3) für die sextantenbezogene Lokalisation prostatakarzinomtypischer Veränderungen in der peripheren Zone (Tabelle 3a, 4a und 5a) und für die Erkennung einer extrakapsulären Ausdehnung (Tabelle 3b, 4b und 5b) im einzelnen wieder.

Die Sensitivität für die Erkennung Prostatakarzinom-typischer Veränderungen in den einzelnen Sextanten lag bei 82,3 % für R1 (343/417 Sextanten), 78,7% für R2 (328/417 Sextanten) und 71,2% für R3 (297/417 Sextanten). Die Spezifität lag bei 70,3% für R1 (154/219 Sextanten), 65,8% für R2 (144/219 Sextanten) und 79,5% für R3 (174/219 Sextanten). Die Werte für die Treffsicherheit („Accuracy“), also das richtige Erkennen von befallenen und tumorfreien Sextanten, sowie der positive und negative prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV und „negative predictive Value“, NPV) lagen bei 78,1%, 84,1% und 67,5% für R1, 74,2%, 81,4% und 61,8% für R2 sowie 74,0%, 86,8% und 59,2% für R3.

Für die Detektion einer extrakapsulären Ausdehnung lag die Sensitivität bei 71,1 % für R1 (96/135 Sextanten), 81,5% für R2 (110/135 Sextanten) und 78,2% für R3 (106/135 Sextanten). Die Spezifität lag bei 89,8% für R1 (450/501 Sextanten), 80,2% für R2 (402/501 Sextanten) und 81,4% für R3 (408/501 Sextanten). Die Werte für die Treffsicherheit („Accuracy“), also das richtige Erkennen von Sextanten mit und ohne ECE, sowie der positive und negative prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV und „negative predictive Value“, NPV) lagen bei 85,9%, 65,3% und 92,0% für R1, 80,5%, 52,6% und 94,2% für R2 sowie 80,8%, 53,3% und 93,4% für R3.

Tabellen 3a und 3b. PCA-Lokalisation und extrakapsuläre Ausdehnung (ECE)?

Ergebnisse für Auswerter 1 (R1). In der Vierfeldertafel sind Sextanten mit positivem und negativem Befund in der MRT (MRT + und MRT -) sowie in der Histopathologie (Patho + und Patho-) aufgetragen. Daraus wurden Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit („Accuracy“), positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV und NPV) berechnet.

R1 (UML)	PCA Lokalisation		
	Patho +	Patho -	
MRT +	343	65	408
MRT -	74	154	228
ges	417	219	636
Sensitivität für PCA (%)		82,25	
Spezifität für PCA (%)		70,32	
PPV (%)		84,07	
NPV (%)		67,54	
Accuracy (%)		78,14	

Tabelle 3a

R1 (UML)	ECE		
	Patho +	Patho -	
MRT +	96	51	147
MRT -	39	450	489
ges	135	501	636
Sensitivität für ECE (%)		71,11	
Spezifität für ECE (%)		89,82	
PPV (%)		65,31	
NPV (%)		92,02	
Accuracy (%)		85,85	

Tabelle 3b

Tabellen 4a und 4b. PCA-Lokalisation und extrakapsuläre Ausdehnung (ECE)?

Ergebnisse für Auswerter 2 (R2). In der Vierfeldertafel sind Sextanten mit positivem und negativem Befund in der MRT (MRT + und MRT -) sowie in der Histopathologie (Patho + und Patho-) aufgetragen. Daraus wurden Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit („Accuracy“), positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV und NPV) berechnet.

R2 (BS)	PCA-Lokalisation		
	Patho +	Patho -	
MRT +	328	75	403
MRT -	89	144	233
ges	417	219	636
Sensitivität für PCA (%)		78,66	
Spezifität für PCA (%)		65,75	
PPV (%)		81,39	
NPV (%)		61,80	
Accuracy (%)		74,21	

Tabelle 4a

R2 (BS)	ECE		
	Patho +	Patho -	
MRT +	110	99	209
MRT -	25	402	427
ges	135	501	636
Sensitivität für ECE (%)		81,48	
Spezifität für ECE (%)		80,24	
PPV (%)		52,63	
NPV (%)		94,15	
Accuracy (%)		80,50	

Tabelle 4b

Tabellen 5a und 5b. PCA-Lokalisation und extrakapsuläre Ausdehnung (ECE)?

Ergebnisse für Auswerter 3 (R3). In der Vierfeldertafel sind Sextanten mit positivem und negativem Befund in der MRT (MRT + und MRT -) sowie in der Histopathologie (Patho + und Patho-) aufgetragen. Daraus wurden Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit („Accuracy“), positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV und NPV) berechnet.

Reader 3 (AH)	PCA-Lokalisation		
	Patho +	Patho -	
MRT +	297	45	342
MRT -	120	174	294
ges	417	219	636
Sensitivität für PCA (%)		71,22	
Spezifität für PCA (%)		79,45	
PPV (%)		86,84	
NPV (%)		59,18	
Accuracy (%)		74,0	

Tabelle 5a

Reader 3 (AH)	ECE		
	Patho +	Patho -	
MRT +	106	93	199
MRT -	29	408	437
ges	135	501	636
Sensitivität für ECE (%)		78,52	
Spezifität für ECE (%)		81,44	
PPV (%)		53,27	
NPV (%)		93,36	
Accuracy (%)		80,82	

Tabelle 5b

Da die Auswertung für die Lokalisation der Prostatakarzinom-typischen Veränderungen und für die Lokalisation der ECE auf einer Fünf-Punkt-Skala erfolgte, konnten „Receiver operating characteristics curves“ mit ihrer entsprechenden „Area under the curve“ (AUC) berechnet werden. Bei diesem statistischen Verfahren bedeutet eine größere Fläche unter der Kurve, also eine Annäherung des Wertes $A_z=AUC$ an 1, ein besseres diagnostisches Ergebnis. Für die Lokalisation von Prostatakarzinom-typischen Veränderungen ergaben sich die in Abbildung 8a-c dargestellten Ergebnisse für die drei Befunder mit AUC=0,83 (95%-Konfidenzintervall 0,76-0,87) für R1, AUC=0,80 (95%-Konfidenzintervall 0,76-0,85) für R2 und AUC=0,78 (95%-Konfidenzintervall 0,73-0,83) für R3. Für die Lokalisation der extrakapsulären Ausdehnung lagen die Ergebnisse der ROC-Analyse bei AUC=0,79 (95%-Konfidenzintervall 0,73-0,86) für R1, AUC=0,81 (95%-Konfidenzintervall 0,74-0,88) für R2 und AUC=0,80 (95%-Konfidenzintervall 0,73-0,88) für R3.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mithilfe der χ^2 -Statistik ergibt die im folgenden dargestellten Übereinstimmungen zwischen den drei Befundern. Die Übereinstimmung auf der Basis prostatistischer Sextanten war signifikant niedriger ($p<0.001$) für die Lokalisation Prostatakarzinom-typischer Veränderungen (R1 gegen R2, 499/636 Sextanten, 78,5%, kappa=0,57; R2 gegen R3, 488/636 Sextanten, 76,6%, kappa=0,55; R1 gegen R3, 475/636 Sextanten, 74,7%, kappa=0,53) als für die Detektion der extrakapsulären Ausdehnung (R1 gegen R2, 568/636 Sextanten, 89,3%, kappa=0,77; R2 gegen R3, 543/636 Sextanten, 85,4%, kappa=0,75; R1 gegen R3, 552/636 Sextanten, 86,8%, kappa=0,78). Werte zwischen 0 und 0,19 entsprechen einer schlechten, 0,20-0,39 einer niedrigen, 0,40-0,59 einer moderaten, 0,60-0,79 einer guten und 0,80-1,00 einer hervorragenden Übereinstimmung zwischen zwei verschiedenen Beobachtern. Bezüglich der PCA-Lokalisation liegt also ein moderates und bei der Erkennung der ECE ein gutes Übereinstimmungsniveau vor.

Beispielhaft sind auf den folgenden beiden Seiten die ROC-Kurven für die PCA-Lokalisation abgebildet (Abbildung 8a-c).

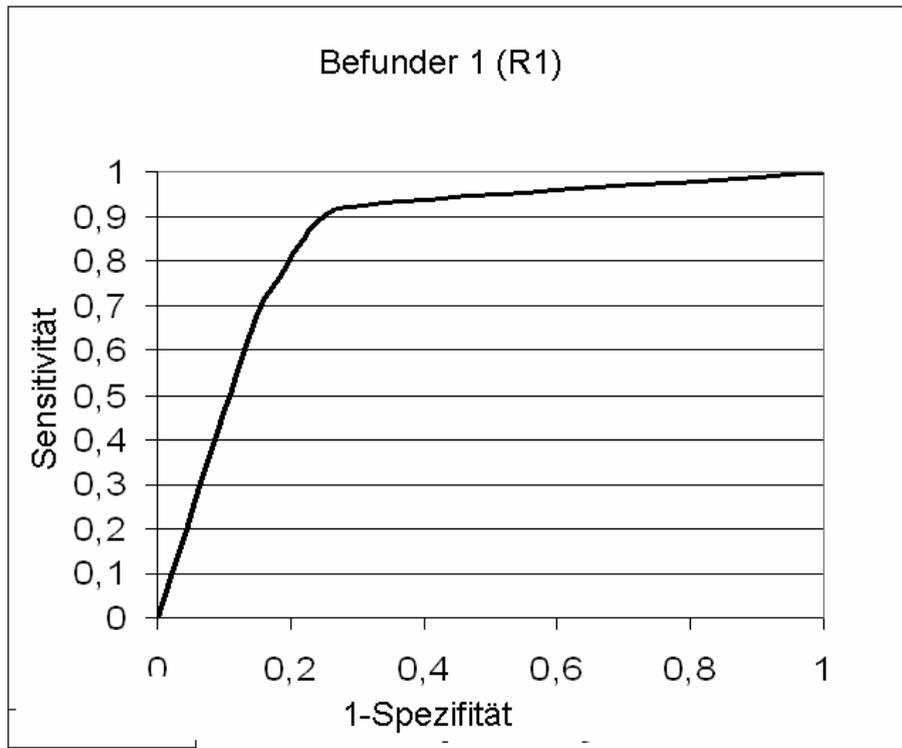


Abbildung 8a. ROC-Kurve für Befunder 1. AUC=0,8323, 95%-Konfidenzintervall 0,7649-0,8732, symmetrisches 95%-Konfidenzintervall 0,0439. Aufgetragen sind Sensitivität (y-Achse) und 1-Spezifität (x-Achse).

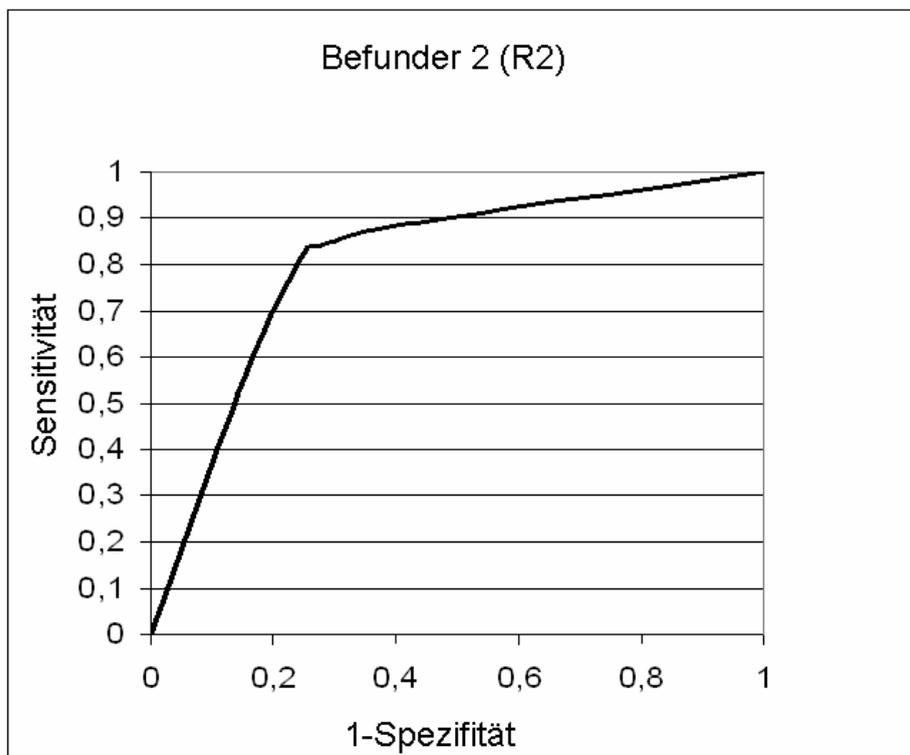


Abbildung 8b. ROC-Kurve für Befunder 2. AUC=0,8016, 95%-Konfidenzintervall 0,7571-0,8477, symmetrisches 95%-Konfidenzintervall 0,0453. Aufgetragen sind Sensitivität (y-Achse) und 1-Spezifität (x-Achse).

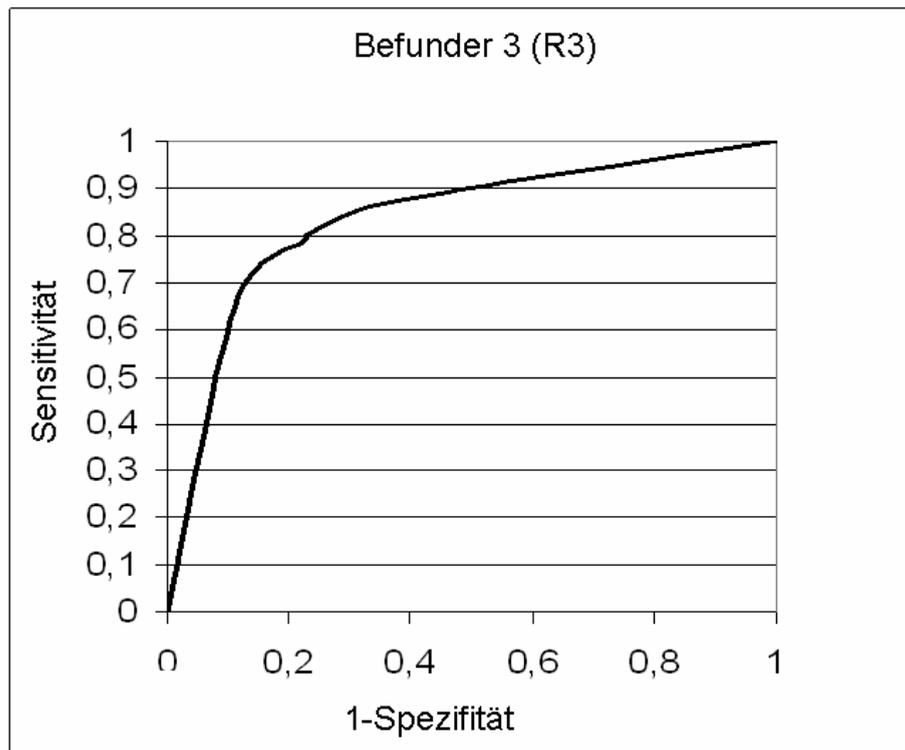


Abbildung 8c. ROC-Kurve für Befunder 3. $AUC=0,7766$, 95%-Konfidenzintervall 0,7269-0,8264, symmetrisches 95%-Konfidenzintervall 0,0497. Aufgetragen sind Sensitivität (y-Achse) und 1-Spezifität (x-Achse).

VL4 Illustrierte Fallbeispiele

In diesem Kapitel soll an exemplarischen Fällen gezeigt werden, wie die Korrelation der MRT-Bilder mit den histopathologischen Großflächenschnitten durchgeführt wurde und welche spezifischen Problemfälle von allen Befundern gleichermaßen falsch oder richtig interpretiert wurden. Da es sich bei allen drei Auswertern um in der MRT der Prostata erfahrene Radiologen handelt, sind die Unterschiede statistisch gesehen nicht sehr groß, was sich auch an den ähnlichen AUC-Werten in der ROC-Analyse erkennen läßt. Im Laufe der Auswertung wurde jedoch offensichtlich, daß es Patienten gab, deren Tumorstadium von allen drei Auswertern falsch bestimmt wurde. Dies war besonders bei der minimalen ECE der Fall, die in der MRT der Prostata nicht zu erkennen ist, sich aber auf dem histopathologischen Großflächenschnitt sicher nachweisen läßt. Da es sich bei der ECE um einen prognostisch sehr wichtigen Parameter handelt, ist eine hohe Sensitivität von Bedeutung. Andererseits ist auch eine hohe Spezifität wünschenswert, um nicht durch falsch positive Befunde Patienten einen kurativen Therapieansatz vorzuenthalten.

Zunächst werden drei repräsentative axiale Bilder der Prostata eines Patienten ohne Prostatakarzinom gezeigt, anhand derer die dieser Studie zugrundeliegende Einteilung des Organs in Apex, Mitteldrüse und Basis nachvollzogen werden kann (siehe Abbildung 9a-c).

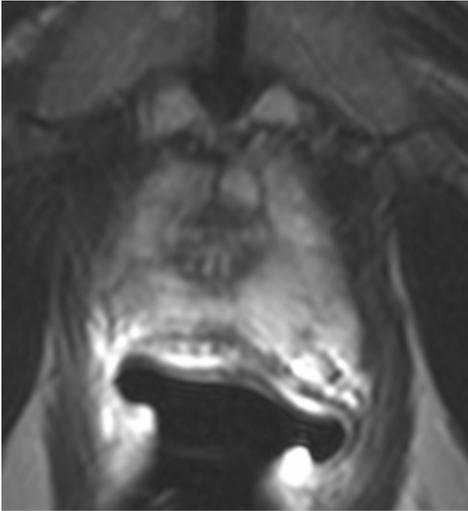


Abbildung 9a. Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild der Prostata: Apex.

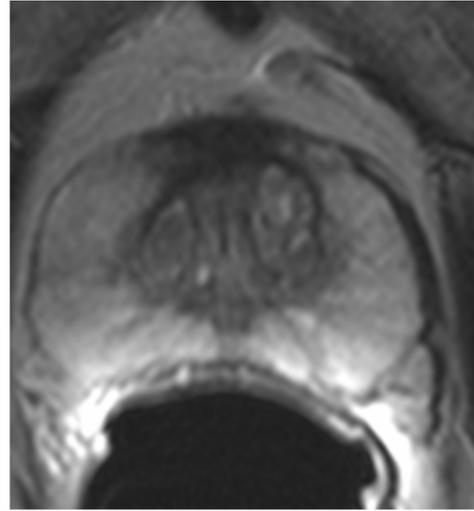


Abbildung 9b . Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild der Prostata: Mitteldrüse.

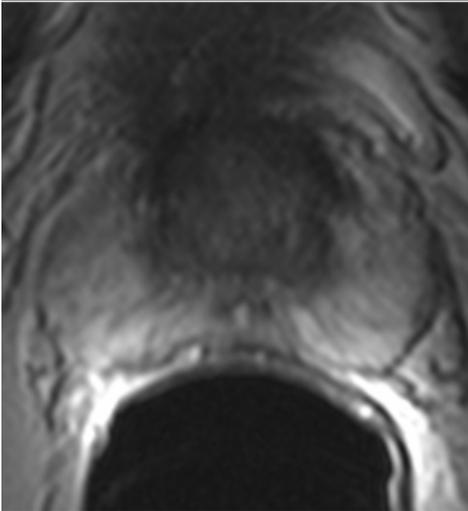


Abbildung 9c. Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild der Prostata: Basis.

Die folgenden Bilder (Abbildung 10) stammen von einem 61jährigen Patienten mit seit 1,5 Jahren steigendem PSA-Wert. Zum Zeitpunkt der MRT lag er bei 7,8 ng/ml. Bei stanziobiologisch gesichertem Prostatakarzinom zeigten MRT und histopathologischer Großflächenschnitt übereinstimmend ein Tumorstadium T2b, also einen Befall beider Prostataseitenlappen, aber keine extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors. Es sei besonders auf die exakte Darstellung der einzelnen Tumorherde in der MRT hingewiesen.

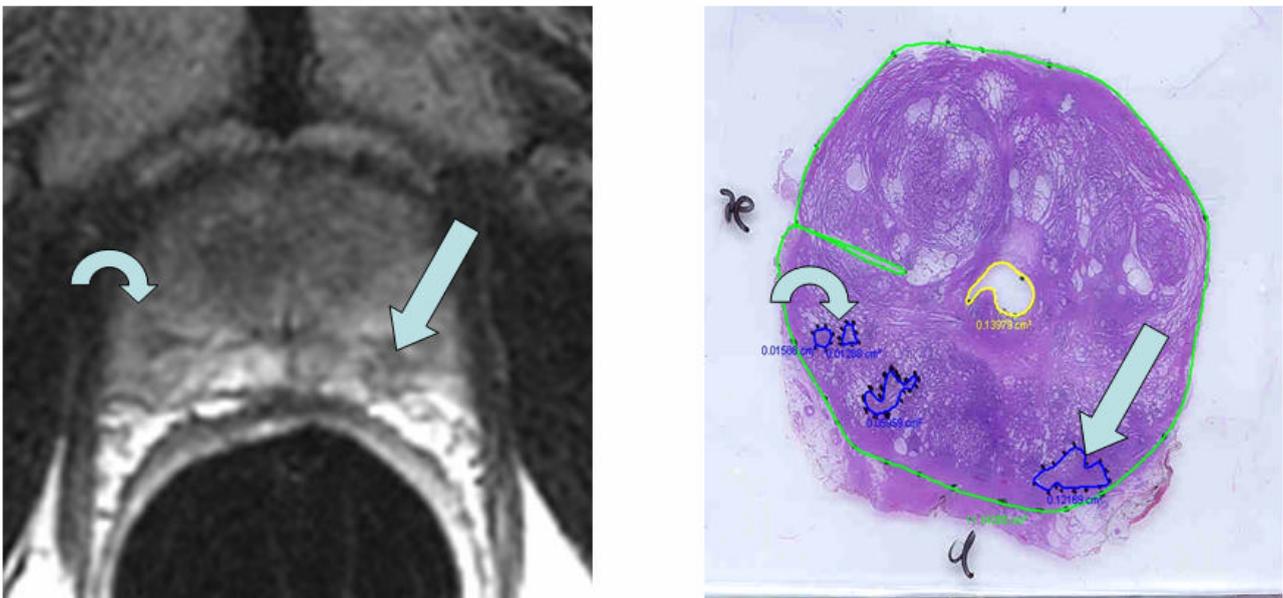


Abbildung 10. Korrelation von MRT und Großflächenschnitt bei einem Patienten mit PCA der peripheren Zone beidseits. Übereinstimmend sind in der Mitteldrüse ein größerer Tumorherd (gerader Pfeil) in der linken PZ sowie kleinere Foci (gebogener Pfeil) in der rechten PZ zu erkennen.

Das nächste Beispiel (Abbildung 11) zeigt die Prostata eines Patienten, der bereits zweifach negativ biopsiert worden war. Die MRT macht deutlich, daß sich der Tumor anterior in der rechten peripheren Zone apikal und in der Mitteldrüse befindet. Diese Lokalisation wird im Rahmen einer Routine-Sextantenbiopsie leicht verfehlt. Nach der MRT-Untersuchung erbrachte die gezielte Biopsie den Nachweis eines Prostatakarzinoms Gleason-Score 6 rechts.

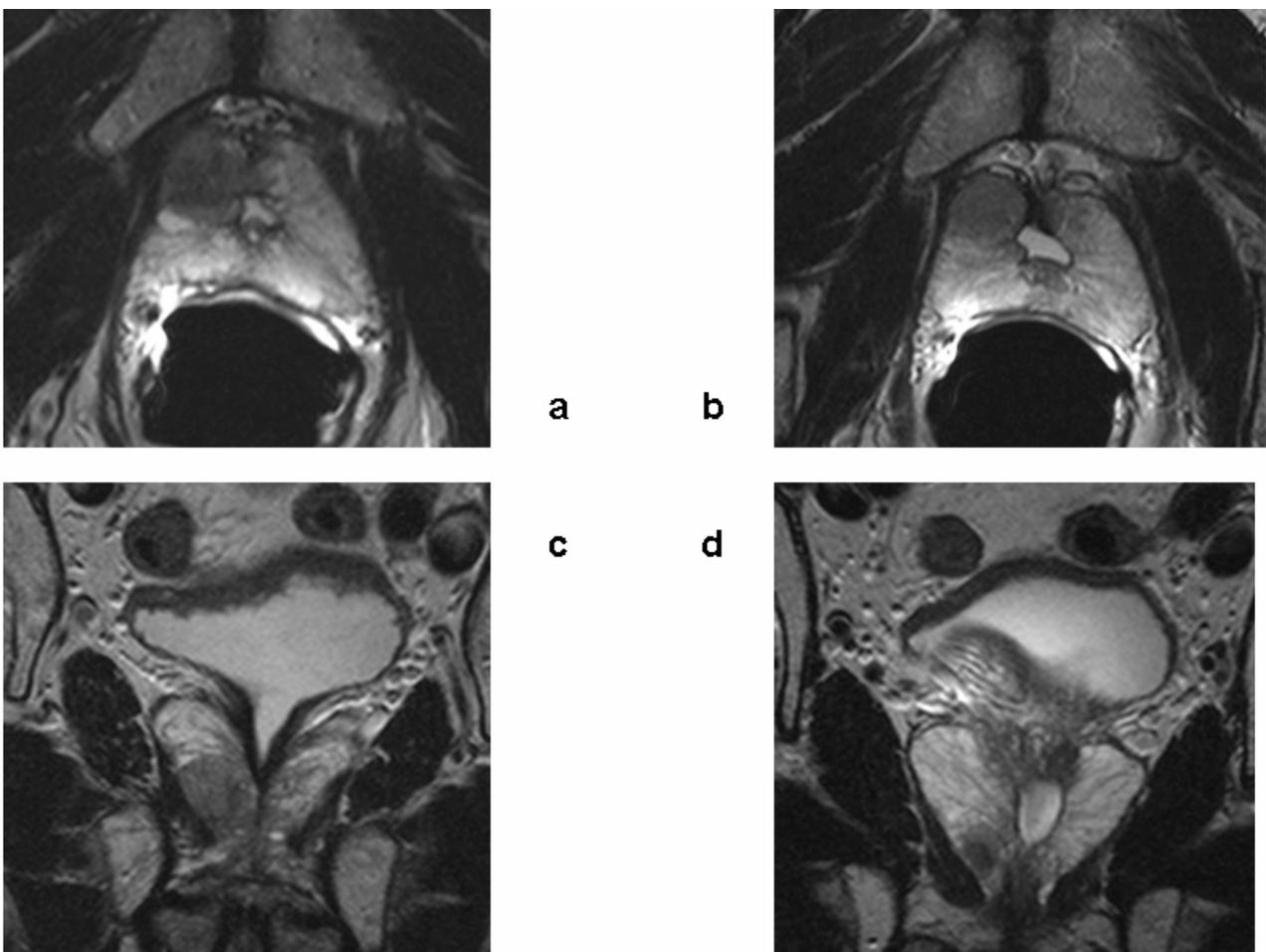


Abb. 11a-d. Axiale und coronare MRT-Bilder der Prostata in T2-Wichtung zeigen ein PCA der Apex und Mitteldrüse anterior rechts.

Der PSA-Wert des folgenden Patienten lag zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bei 17,5 ng/ml, und es bestand bereits klinisch der Verdacht auf ECE. Auch dieser Befund ist im MR-Bild der Prostata mit Endorektalspule gut zu erkennen und wird durch den Großflächenschnitt bestätigt (Abbildung 12). Man beachte besonders die Unschärfe der Kapsel links dorsolateral mit hypointensem Signal im Bereich des neurovaskulären Bündels linksseitig. Die chirurgischen Abtragungsränder lagen allseits im Gesunden. Der Patient hatte bei der letzten Verlaufskontrolle zwei Jahre nach der Operation noch immer ein nicht nachweisbares PSA und kann somit als tumorfrei angesehen werden. Nebenbefundlich zeigt sich eine ausgeprägte BPH mit inhomogener Signalgebung der Transitionalzone.

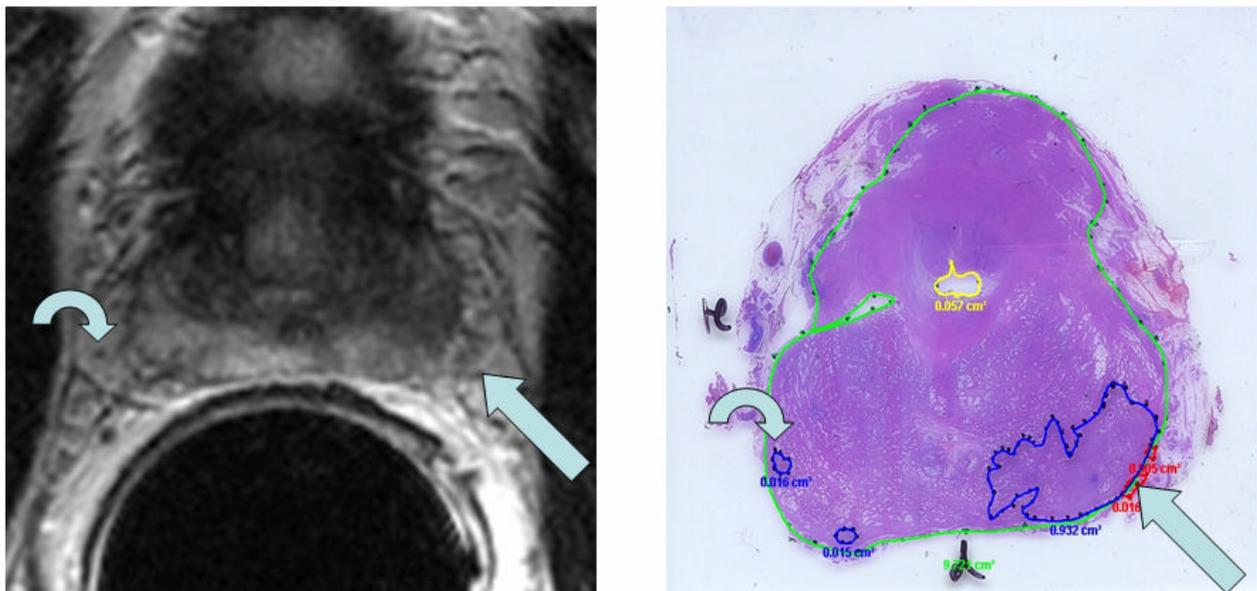


Abbildung 12. Prostatakarzinom Stadium T3a mit ECE an der Basis links. Man erkennt einen großen Tumorherd an der linken Basis mit geringer Kapselüberschreitung, die zu einer Unschärfe der signalarmen Kapsel in der MRT führt (gerader Pfeil). Kleinere Tumorherde der PZ rechts (gebogener Pfeil).

Die folgende Abbildung 13 zeigt MRT-Bilder eines Patienten, bei dem die Operationsentscheidung wesentlich durch die präoperative Bildgebung beeinflusst wurde. Da der Tumor in der rechten peripheren Zone anterior gelegen ist und die dorsale periphere Zone sowie die neurovaskulären Bündel beidseits tumorfrei zur Darstellung kommen, konnte ein erektionsprotektives Vorgehen unter Schonung der NVB beidseits gewählt werden.

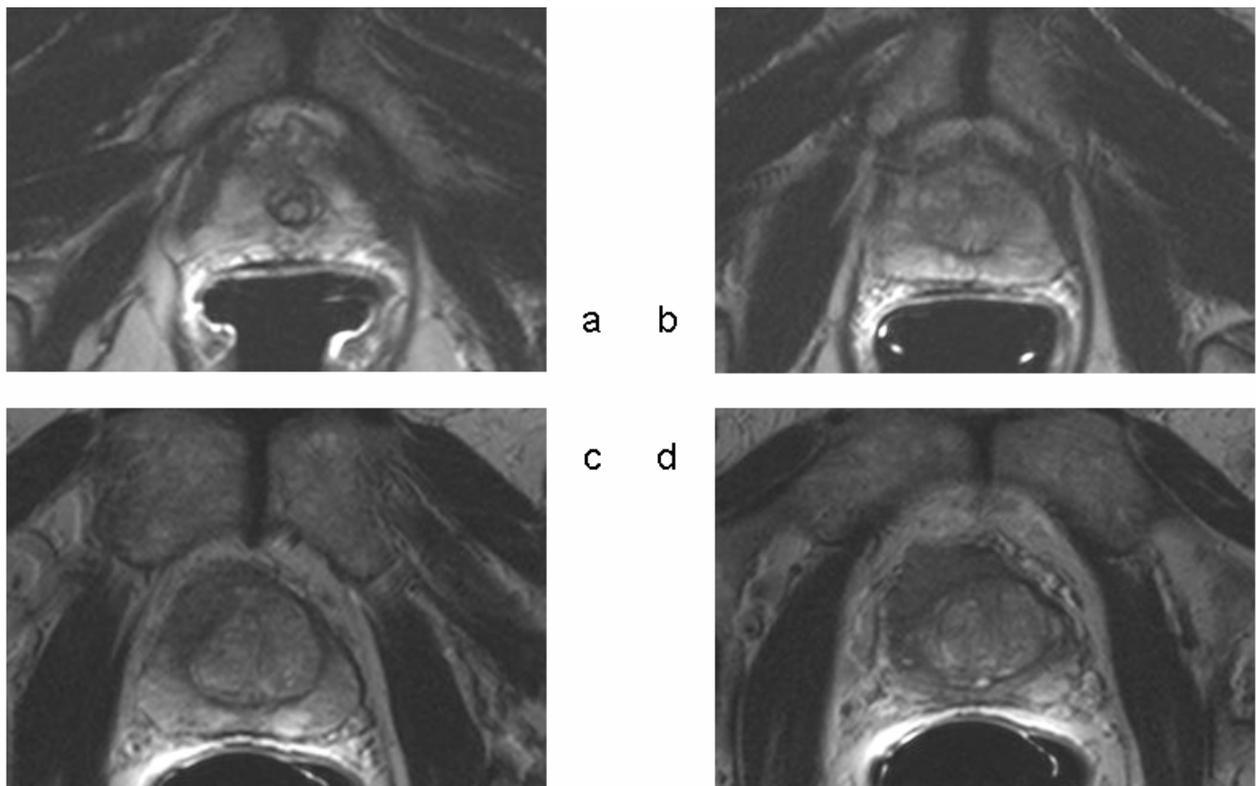


Abbildung 13 a-d. Prostatakarzinom der PZ anterior rechts. Die Apex (a) ist nicht betroffen, in der Mitteldrüse (b, c) zeigen sich typische hypointense Tumorherde. Die Basis (d) ist tumorfrei. Aufgrund der MRT-Bilder wurde bei diesem Patienten eine erektionsprotektive Operation durchgeführt, da die dorsale PZ beidseits tumorfrei zur Darstellung kommt.

VL5 Diskussion

Es ist aus Studien bekannt, daß das Prostatakarzinom eine primär multifokale und multizonale Neoplasie ist (Chen et al. 2000). Die Behandlung hängt in hohem Maße vom lokalen Tumorstadium, dem Gleason-Score und dem Vorhandensein von Fernmetastasen ab. Die lokale Tumorausdehnung ist ein unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich des Risikos des Auftretens eines Lokalrezidivs (Kikuchi et al. 2004). Bei der Auswahl der Patienten, die einer primär kurativen Resektion zugeführt werden können, ist die präoperative Beurteilung der Tumorausdehnung mittels klinischer Untersuchung, Serum-PSA-Wert, stanziobiologisch ermitteltem Gleason-Score und MRT-Untersuchung von entscheidender Bedeutung. Unbestritten ist die MRT die bildgebende Modalität, die die genaueste Darstellung der Tumorausdehnung bei gesichertem Prostatakarzinom ermöglicht (Coakley et al. 2003), besonders wenn Hochfeldscanner und eine Kombination von Endorektalspule und Phased-array-Oberflächenspule verwendet werden (Hricak et al. 1994). Die MRT ist dem transrektalen Ultraschall (TRUS) in der Detektion einer Samenblaseninfiltration und einer frühen extrakapsulären Ausdehnung überlegen (Presti, Jr. et al. 1996).

Obwohl die lokale Tumorausdehnung beim Prostatakarzinom die Prognose beeinflusst, wurde bisher in den meisten Studien nur die Staginggenauigkeit der MRT untersucht und nicht die Genauigkeit in der Lokalisation einzelner Tumorfoci (Bartolozzi et al. 1996; Chelsky et al. 1993; Hricak et al. 1994; Ikonen et al. 1998; Jager et al. 1996; Tempany et al. 1994). In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine Korrelation von MRT-Befunden mit histopathologischen Großflächenschnitten vorgenommen. Die Aufarbeitung in Großflächenschnitten erlaubt eine exaktere Lokalisation von Befunden und darüber hinaus eine Beurteilung der Größe von Karzinomherden. Des Weiteren wurden in Patientenserien, deren Prostatektomiepräparate in Großflächenschnitten aufgearbeitet wurden, höhere Inzidenzen von T3-Tumoren gefunden (Donahue et al. 1991) als in Kollektiven, deren Präparate nach Standardverfahren aufgearbeitet wurden (Middleton et al. 1986). Bei

konventioneller Aufarbeitung können demzufolge Bezirke mit kapselüberschreitendem Tumorwachstum übersehen werden, wenn sie nicht in einem aufgearbeiteten Bereich liegen. In Anbetracht der großen prognostischen Bedeutung des Tumorstadiums ist also die aufwendige Aufarbeitung in Großflächenschnitten klinisch außerordentlich sinnvoll. Da anhand der Form der einzelnen Schnitte die exakte Höhenlokalisierung eines Befundes möglich war, konnte durch den direkten Vergleich der MRT-Schichten mit den histopathologischen Großflächenschnitten in der vorliegenden Studie eine tatsächliche, lokalisationsbezogene Korrelation erreicht werden. Dies führt zu einer exakten Bestimmung von richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Befunden. Damit wurden mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation eines pathologischen Befundes von vornherein eliminiert.

Eine Unterteilung der Prostata in Sextanten, nämlich linke und rechte Basis, Mitteldrüse und Apex, auf der Basis morphologischer und anatomischer Kriterien kann einer exakten Beschreibung der Lokalisation eines pathologischen Befundes in der peripheren Zone des Organs zu Grunde gelegt werden. Dieses Sextantenmodell korreliert mit der Sextanteneinteilung, die in der Urologie für die Durchführung von transrektalen Prostatabiopsien verwendet wird (Mueller-Lisse et al. 2005; Mueller-Lisse et al. 2001b; Scheidler et al. 1999). Auch wenn häufig mehr als sechs Stanzbiopsien entnommen werden, wird die Lokalisation der Stanzzyylinder immer noch nach dem Sextantenschema beschrieben. Es war ein Ziel der vorliegenden Studie zu zeigen, daß Prostatabasis, Mitteldrüse und Apex zuverlässig und reproduzierbar von verschiedenen Befundern identifiziert werden können. Bei über 95% der 106 ausgewerteten Untersuchungen ergaben sich Unterschiede von weniger als einer MRT-Schicht, also 3 mm. Da die Anatomischen Leitstrukturen für die Sextanteneinteilung auf MRT-Bildern der Prostata leicht identifiziert werden können, findet dieses Schema in unserer Institution auch in der klinischen Routinebefundung Verwendung. In einer Studie aus dem Jahr 2004 wurde eine Beschreibung von Prostatakarzinom-typischen Veränderungen in der MRT anhand einzelner Tumorherde anstatt anhand des

Sextantenschemas durchgeführt. Bisher konnte allerdings nicht gezeigt werden, daß mithilfe dieses Systems eine höhere Reproduzierbarkeit ermöglicht als das Sextantenschema (Dhingsa et al. 2004). In derselben Studie konnte keine Steigerung der Sensitivität und Spezifität auf der Basis einer Tumorherd-bezogenen Befundung („per nodule“-Befundung) gegenüber der sextantenbezogenen Befundung nachgewiesen werden.

Bei Verwendung eines Standarduntersuchungsprotokolls für die MRT der Prostata basiert die Befundung im wesentlichen auf der axialen und koronaren T₂-gewichteten Sequenz (Engelbrecht et al. 2002; Heuck et al. 2003). Auf T₂-gewichteten Bildern zeigt die periphere Zone ein homogen helles Signal, das mit der dünnen außenliegenden signalarmen Prostatakapsel kontrastiert. Nach innen ist eine Abgrenzung zur in gemischter Signalintensität dargestellten Pseudokapsel, der zentralen Zone und der Übergangszone möglich (Heuck et al. 2003; Hricak et al. 1994; Mueller-Lisse et al. 1996). In 70-80% aller Fälle entsteht das Prostatakarzinom in der peripheren Zone (Engelbrecht et al. 2002; Heuck et al. 2003; Massmann et al. 2003; White et al. 1995) und führt in der MRT zu einer charakteristischen Signalabsenkung (Engelbrecht et al. 2002). Prostatakarzinomherde von weniger als 4 mm Größe können in der MRT auch mit Endorektalspule nicht zuverlässig erkannt werden (Schiebler et al. 1993), und andere Krankheitsprozesse können Prostatakarzinom-ähnliche Veränderungen in der peripheren Zone hervorrufen, da sie ebenfalls zu Signalabsenkungen führen (Kahn et al. 1989). In diesem Zusammenhang ist die chronische granulomatöse Prostatitis ebenso zu nennen wie BPH-Knoten in der periphere Zone oder eingeblutete bzw. narbig veränderte Bezirke bei Zustand nach Prostatabiopsie (Heuck et al. 2003; Kahn et al. 1989), (Engelbrecht et al. 2002; Heuck et al. 2003; White et al. 1995). Außer in Fällen mit eindeutiger makroskopischer Kapselüberschreitung, die in der MRT zweifelsfrei identifiziert werden kann, bleibt die Interpretation einer signalabgesenkten Läsion in der peripheren Zone also in gewissem Maße subjektiv. Diese Unsicherheit führt nicht nur zu einer Verminderung der Sensitivität und Spezifität der MRT, sondern auch zu einer geringeren Inter- und

Intraobserver-Variabilität und damit zu einer Verminderung der Reproduzierbarkeit von Befunden.

In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, daß die Reproduzierbarkeit einer sextantenbasierten Lokalisationsdiagnostik des Prostatakarzinoms mittels MRT und MR-Spektroskopie nur moderat ist (Scheidler et al. 1999). Die Kappa-Werte liegen in der hier vorliegenden Studie zwischen 0,49 und 0,60, was für eine moderate bis gute Reproduzierbarkeit spricht. Etwas höhere Kappa-Werte konnten für die Lokalisation einer extrakapsulären Ausdehnung erreicht werden ($\kappa=0.59-0.67$). Insgesamt war die Übereinstimmung bezüglich der PCA-Lokalisation signifikant geringer als bei der ECE-Detektion.

Alle drei Befunder erreichten mit 83,0-92,4% vergleichbare sextantenunabhängige Staginggenauigkeiten bei der Erkennung des Tumorstadiums T2 oder T3. Diese Werte entsprechen guten Ergebnissen aus der Literatur, die mit ähnlicher Untersuchungstechnik erzielt wurden (Chefchaoui et al. 1996; Chelsky et al. 1993; Ikonen et al. 1998; Jager et al. 1996; Quinn et al. 1994; Schnall et al. 1992) und geben zudem in Übereinstimmung mit einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000, in der 146 Publikationen betrachtet wurden, die Staginggenauigkeit der MRT mit Endorektalspule wieder, wobei die Ergebnisse für eine Studienpopulation von 106 Patienten etwas über dem Durchschnitt bisher veröffentlichter Arbeiten liegen. Dies ist in erster Linie auf die konstant hohe Qualität der Untersuchungen und auf die Erfahrung der Befunder zurückzuführen.

Die Analyse aller betrachteten 636 Sextanten zeigte, daß einzelne Karzinomherde in einigen Sextanten von keinem der Befunder erkannt wurden. Eine retrospektive Analyse dieser Sextanten ließ nur sehr gering ausgeprägte Signalabsenkungen oder ein normal hohes Signal erkennen. Besonders bei Vorliegen von chronisch-entzündlichen Veränderungen sinkt die Sensitivität der MRT für die Erkennung von Prostatakarzinomen (Bartolozzi et al. 2001). Die verhältnismäßig niedrigen Kappa-Werte belegen eine deutliche Variabilität in der

individuellen Interpretation von Signalabsenkungen in der peripheren Zone der Prostata. In Sextanten mit auffällig niedrigem, aber inhomogenem Signal traten öfter unterschiedliche Bewertungen durch die Befunder auf als in Sextanten mit homogen abgesenktem oder homogen hohem Signal. In den erstgenannten Sextanten wurden öfter die Bewertungen „wahrscheinlich kein Tumor“ (2), „unklar“ (3) und „wahrscheinlich Tumor“ (4) der Fünf-Punkt-Skala vergeben. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß die vorbeschriebenen Zeichen, die für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in der peripheren Zone sprechen (Bartolozzi et al. 2001; Cruz et al. 2002; Heuck et al. 2003; Hricak et al. 1994; Schiebler et al. 1989), individuell unterschiedlich interpretiert werden.

In ähnlicher Weise wurde in einzelnen Sextanten das Vorliegen einer ECE von keinem Befunder richtig erkannt. Eine erneute Betrachtung dieser Sextanten zeigte, daß in diesen Fällen im histopathologischen Großflächenschnitt nur eine minimale, teilweise unter 1 mm messende extrakapsuläre Tumorkomponente abgrenzbar war, die in der MRT aufgrund der zu geringen Auflösung nicht zuverlässig erkannt werden kann. Einzelne Sextanten mit minimaler ECE wurden von den Befundern richtig erkannt; hier lagen jedoch Befunde im MRT-Bild vor, die einer makroskopischen ECE entsprechen und vom Pathologen nicht nachvollzogen werden konnten. Extrakapsuläre Ausdehnung eines Tumors wurde besonders häufig bei großen Tumoren gefunden, die einen langstreckigen Kontakt zur Prostata kapsel hatten. Die Kapsel selbst war allerdings nicht in allen Fällen genau abzugrenzen, obwohl keine Kapselüberschreitung vorlag, und war andererseits bei Patienten vollständig darstellbar, die einen organüberschreitenden Tumor hatten. Dieses Phänomen wurde bereits von Quinn et al. beschrieben (Quinn et al. 1994). In dieser Arbeit wurde auch berichtet, daß apikal gelegene Tumoren häufiger kapselüberschreitend wachsen als solche in der Mitteldrüse und an der Basis, was in unserem Kollektiv allerdings nicht der Fall war. Hier lag vielmehr in der Mehrzahl der Fälle eine Kapselüberschreitung an der Basis oder in der Mitteldrüse vor. Bei der Beurteilung der ECE wurden die Kriterien von Outwater und Yu verwendet, die zeigen

konnte, daß eine Kapselvorwölbung, eine Retraktion oder eine Verdickung der Kapsel sowie der direkte Nachweis eines extraprostatatischen Tumorwachstums und eine Asymmetrie der neurovaskulären Bündel einen hohen positiven prädiktiven Wert bezüglich einer tatsächlichen Kapselüberschreitung haben (Outwater et al. 1994; Yu et al. 1997).

Um eine exakte Korrelation der Befunde in der Bildgebung zu ermöglichen, wurden die Tumorherde vom Pathologen auf den Großflächenschnitten mit blauer Farbe umrandet. 98 von 106 Patienten hatten ein multifokales Prostatakarzinom, und in keinem Fall wurde ein nur auf die Transitionalzone beschränkter Tumor gefunden. In vielen dieser Fälle wurden neben großen, gut in der Bildgebung detektierbaren Tumorherden mikroskopisch kleine Karzinomfoci gefunden. Dies legt nahe, daß in anderen Studien, in denen die Prostatektomiepräparate nicht in Großflächenschnitten aufgearbeitet wurden, kleine Tumorherde durch „sampling error“ übersehen wurden. Dies unterstreicht, daß nur die vollständige histopathologische Aufarbeitung von Präparaten eine exakte Korrelation mit der Bildgebung ermöglicht.

Bei 21 Patienten lag eine Tumorausdehnung per continuitatem in die Transitionalzone vor. Bei 18 Patienten konnte dieser Befund retrospektiv im MRT-Bild detektiert werden. Nachdem nur Befunde in der peripheren Zone in die Auswertung eingingen, konnten diese Befallsmuster nicht statistisch erfaßt werden. Es gab allerdings in der dieser Studie zugrundeliegenden Patientenpopulation keinen Fall, in dem ein nur auf die zentralen Drüsenanteile beschränkter Tumor vorlag. Derartige Tumorbefallsmuster sind in der MRT aufgrund der gemischten Signalintensität der Transitionalzone, insbesondere bei Vorliegen einer BPH, nur sehr schwer zu erkennen. Möglicherweise ist hier der Einsatz von i.v.-Kontrastmittel und der MR-Spektroskopie von Nutzen (Engelbrecht et al. 2003; Yuen et al. 2004). In einer Studie aus dem Jahr 2003 ließ sich eine größere Fläche unter der „Receiver operating characteristics curve“ (ROC) bei Verwendung kontrastverstärkter dynamischer MRT-Sequenzen nachweisen als bei der nativen Untersuchungstechnik (Engelbrecht et al.

2003). Generell wird jedoch die Verwendung von Gadolinium i. v. zur Untersuchung der Prostata nicht empfohlen, da sie keine höhere Sensitivität und Spezifität erbringt als die Untersuchung ohne Kontrastmittel. Die hohen Kosten des Kontrastmittels sind also nicht gerechtfertigt.

Die Technik der MR-Bildgebung hat sich seit den ersten Untersuchungen von Patienten mit Prostatakarzinom kontinuierlich verbessert. So sorgen schnellere Gradienten und die Einführung von schnellen Spinecho-Sequenzen für eine Reduktion von Bewegungsartefakten, und Systeme mit 4 und mehr Empfangskanälen können mehr Zeilen des k-Raumes simultan auslesen und somit eine höhere Matrix in geringerer Zeit akquirieren. Die empfohlene Wartezeit zwischen transrektaler Biopsie der Prostata und MRT-Untersuchung ist inzwischen auf mindestens sechs Wochen angehoben worden. Dies ist den zuweisenden Urologen zunehmend bekannt, so daß in einigen Fällen die MRT sogar vor der Biopsie durchgeführt wurde. Entsprechend waren Einschränkungen der Bildqualität durch deutliche Einblutungen in die periphere Zone der Prostata in unserem Patientenkollektiv nur in 3 Fällen zu verzeichnen.

Auch die Operationstechnik der radikalen Prostatektomie hat in den letzten Jahren Fortschritte gemacht, so daß die Inzidenz von positiven Resektionsrändern stetig sinkt. Ein mit positivem Rand resezierter Tumor muß bei der Korrelation mit dem magnetresonanztomographischen Bild als kapselüberschreitender Befund gewertet werden, da in diesem Falle in den meisten dieser Fälle die Organkapsel im Präparat nicht abgrenzbar ist. Dies kann zu Schwierigkeiten beim Staging führen, da es sich theoretisch auch um einen T2-Tumor handeln könnte, der nicht in toto reseziert wurde. Eine Resektion nicht im Gesunden war in unserem Kollektiv nur in 5 Fällen zu verzeichnen, und in allen diesen Fällen handelte es sich um Tumoren im Stadium T3 oder gar T4 (Blaseninfiltration, n=2). Die positiven Resektionsränder waren in den 3 Fällen mit Stadium T3 an der Apex der Prostata lokalisiert, was mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen übereinstimmt (Villers et al. 1989). Der

Goldstandard, also der histopathologische Großflächenschnitt, ist also seinerseits nicht perfekt und kann eine falsche Stadieneinteilung liefern (Quinn et al. 1994).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der sextantengebundenen Lokalisation des Prostatakarzinoms. Die Lokalisation eines Tumors ist neben dem histopathologischen Tumorgrad und dem Tumolvolumen ein prognostisch wichtiger Parameter (Greene et al. 1991b; Greene et al. 1991a; Johansson et al. 1989; McNeal et al. 1990), da die Rezidivhäufigkeit und das Auftreten von positiven Resektionsrändern wesentlich von der Lokalisation abhängt.

Ein weiterer wichtiger Parameter bei der Prognose prostatistischer Tumoren ist die Samenblaseninfiltration (SVI). Da beim Sextantenmodell nur die Drüse selbst betrachtet wird, war die Diagnostik der Samenblaseninfiltration nicht Hauptthema dieser Arbeit. Eine SVI lag in 20 der 106 Fälle vor, und sie wurde in 10 Fällen von allen drei, in 4 Fällen von zwei und in 4 Fällen von nur einem der Befunder richtig erkannt. In zwei Fällen wurde die Samenblaseninfiltration im MRT von keinem der Auswerter erkannt. Bei Betrachtung der Großflächenschnitte wurde offensichtlich, daß in diesen beiden Fällen kleine metastatische Absiedlungen in den Samenblasen vorlagen und nicht eine Invasion per continuitatem. Wahrscheinlich ist diese Art der Metastasierung besonders schwierig zu erkennen, was aber noch anhand großer Kollektive untersucht werden muß.

Der Einsatz der Magnetresonanztomographie beim Staging des Prostatakarzinoms kann in Anbetracht der hohen Kosten des Untersuchungsverfahrens nur gerechtfertigt werden, wenn die Ergebnisse der Untersuchung einen positiven Effekt auf die Therapieerfolge bei dieser Neoplasie haben. Nachdem die radikale Prostatektomie per se kein perfektes Therapieverfahren ist, kann auch die Korrelation mit Großflächenschnitten mit Fehlern behaftet sein; sie ist aber sicherlich das genaueste Korrelationsverfahren, das derzeit zur Verfügung steht. Bei radikal prostatektomierten Patienten können in der R0-Situation mittlerweile 5-Jahres-Überlebensraten von über 90% erreicht werden. Die Auswahl der

Patienten, die voraussichtlich von dieser invasiven und nebenwirkungsbehafteten Therapie profitieren werden, ist also von wachsender Bedeutung, und der Einsatz des bestmöglichen bildgebenden Verfahrens scheint vor diesem Hintergrund gerechtfertigt. Unsere Ergebnisse unterstreichen das diagnostische Potential der MRT der Prostata, sofern sie mit einer „state of the art“-Geräteausstattung und mit erfahrenen Befundern durchgeführt wird.

Die Erfahrung der befundenden Radiologen wurde schon in früheren Publikation als wichtiger Parameter hervorgehoben, so zum Beispiel in einer Multicenter-Studie aus dem Jahre 1994 (Tempany et al. 1994), wo neun verschiedene Befunder Genauigkeiten zwischen 69 und 79% beim Staging des Prostatakarzinoms erreichten. In der hier vorliegenden Arbeit gab es keine derart großen Schwankungen zwischen den drei Befundern, was am ehesten auf die ähnlich lange Erfahrung zurückzuführen ist. Dennoch bleiben diagnostische Problemstellungen, die auch mit langer Erfahrung nicht zu lösen und demzufolge eine Limitation der hier getesteten Untersuchungsmodalität sind. Die minimale extrakapsuläre Ausdehnung, in der Literatur auch als Kapselinfiltration bezeichnet (Quinn et al. 1994; Tempany et al. 1994), kann in der MRT der Prostata nicht dargestellt werden. Allerdings wurde berichtet, daß Patienten mit einer minimalen Kapselüberschreitung erfolgreich kurativ operiert werden können und daß sich ihr 5-Jahres-Überleben nicht signifikant von Patienten mit organbeschränkten Tumoren unterscheidet (Schiebler et al. 1993; Walsh 1987; Zincke et al. 1986). Das Ausmaß der ECE ist darüber hinaus wichtig für die Entscheidung über den Nervenerhalt bei der radikalen Prostatektomie. Die MRT kann hier eine Hilfestellung bei der Festlegung der zu schonenden Seite sein. Eine Überschreitung der Prostatakapsel um 1 mm oder mehr wurde in der Literatur als Schwellenwert für die Definition einer Tumorinvasion in die neurovaskulären Bündel verwendet (Tempany et al. 1991).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die hohe diagnostische Genauigkeit der MRT der Prostata bei Verwendung einer Kombination von Endorektalspule und Phased-array-Oberflächenspule und Befundung der Untersuchung durch erfahrene

Radiologen. Eine Einteilung der Prostata in Sextanten erlaubt eine exakte und zuverlässige Kommunikation der Befunde an den überweisenden Urologen und stellt ein reproduzierbares System für eine Zuordnung von Tumorherden zur Prostataanatomie dar.

VII. MRT-basierte PSA-Dichtebestimmung zur Abschätzung des Gradings von Prostatakarzinomen

VII.1 Einführung

Der Gleason-Score eines Prostatakarzinoms ist neben dem lokalen Tumorstadium und dem Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen der wichtigste prognostische Faktor. Das von Gleason beschriebene Gradingssystem basiert auf einer Beschreibung der architektonischen Kriterien eines Karzinoms unter dem Mikroskop bei Verwendung einer schwachen Vergrößerung. Der Gleason-Grad wird mit einer Zahl zwischen eins und fünf nummeriert, wobei Grad 1 einem gut differenzierten Tumor entspricht und Grad 5 einem entdifferenzierten anaplastischen Karzinom. Das Malignitätsmuster, welches am häufigsten anzutreffen ist, wird zum zweithäufigsten Muster addiert. Die Summe dieser zwei Malignitätsgrade wird Gleason-Score genannt und kann Werte zwischen 2 und 10 annehmen, wobei der höchstmögliche Gleason-Score von 10 ein hochmalignes, entdifferenziertes Karzinom beschreibt. Das Gradingssystem nach Gleason wird mittlerweile in der Uro-pathologie weltweit standardmäßig eingesetzt.

Patienten mit einem Gleason-Score von $2 \leq 6$ haben ein signifikant niedrigeres postoperatives Rezidivrisiko als Patienten mit einem Gleason-Score über 7; dies gilt insbesondere dann, wenn der primäre Grad eines Tumors 4 ist, also sich der Gleason-Score 7 aus $4+3$ und nicht $3+4$ zusammensetzt (D'Amico et al. 2000).

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist der wichtigste Tumormarker für die Detektion und die Verlaufskontrolle unter und nach Therapie beim Prostatakarzinom (Polascik et al. 1999). Der PSA-Wert ist allerdings nicht ausreichend genau, um die

individuelle Tumorlast eines Patienten oder gar das Tumorstadium vorauszusagen, da eine Erhöhung des PSA-Wertes auch durch eine akute oder chronische Prostatitis, einen akuten Harnverhalt oder durch eine Ischämie der Prostata ausgelöst werden kann (Oesterling et al. 1988; Partin et al. 1990). Darüber hinaus ist der Anteil des PSAs, der bei Patienten mit BPH von der hypertrophierten Übergangszone der Prostata zum Gesamt-PSA beigetragen wird, schwer vorhersagbar.

Um diese Problematik zu überwinden, wurde die PSA-Dichte als Zusatzparameter eingeführt. Die PSA-Dichte errechnet sich aus dem Verhältnis des PSA-Serumspiegels zum Prostatavolumen. Zunächst wurde die Messung des Prostatavolumens mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) durchgeführt. Die Ergebnisse von TRUS-basierten PSA-Dichteberechnungen der gesamten Prostata und der Übergangszone werden allerdings kontrovers diskutiert, da die ultraschallbasierte Volumenmessung eine hohe Ungenauigkeit aufweist (Catalona et al. 1994b; Lin et al. 1998; Partin et al. 1990; Tewari et al. 1996). MRT-basierte Volumenmessungen zeigen dagegen eine bessere interindividuelle Wiederholbarkeit und Korrelation mit Resektionsgewichten der Prostatektomiepräparate (Tong et al. 1998). Für die MRT-basierte Volumenmessung der Prostata ist lediglich eine axiale, T2-gewichtete Sequenz erforderlich (Mueller-Lisse et al. 2002; Rahmouni et al. 1992).

Aufgrund der geringen Spezifität des PSA-Wertes im sogenannten Graubereich (4,1-10,0 ng/ml) haben verschiedene Forschungsgruppen versucht, präoperative Befunde wie DRE, Gleason-Score des Biopsiematerials und PSA-Wert zu kombinieren, um das T-Stadium von Patienten mit Prostatakarzinom vorherzusagen. Partin und Kollegen berichten, daß die Kombination klinischer Befunde (DRE), des PSA-Wertes und des Biopsie-Gleason-Scores eine höhere Treffsicherheit aufweist als jeder einzelne der Parameter für sich genommen (Partin et al. 1993). Zur weiteren Steigerung der Treffsicherheit wurden diverse PSA-basierte Werte untersucht, um eine Unterscheidung von benignen und malignen Erkrankungen der Prostata zu ermöglichen. Zu den Werten, die sich als nützlich erwiesen haben, gehören der

Anteil an freiem PSA, die PSA-Dichte (PSAD), die PSA-Dichte der Übergangszone (PSAT) und das PSA-a1-Antichymotrypsin (PSA-ACT, komplexiertes PSA oder cPSA) sowie die PSA-Velocity und die PSA-Dichte basierend auf dem komplexierten PSA (cPSA) (Djavan et al. 2002; Saika et al. 2002). Außer für die Früherkennung des Prostatakarzinoms sind diese Parameter teilweise auch bei der Erkennung der ECE von Nutzen (Kurita et al. 1998; Saika et al. 2002). In den bisher publizierten Studien wurden diese PSA-basierten Parameter vornehmlich dazu eingesetzt, bei Patienten mit gemessene m PSA-Wert zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml eine Unterscheidung zwischen der benignen Prostatahyperplasie und dem Prostatakarzinom zu ermöglichen. Die Ergebnisse der Studien sind besonders im Hinblick auf das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA (f/t-PSA Ratio), Anteil des komplexierten PSAs (cPSA) und die PSA-Dichte ermutigend, da die Berechnung dieser Werte zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit und insbesondere der Spezifität bei der Erkennung des Prostatakarzinoms führten. Das Ziel ist es dabei, unnötige Biopsien zu vermeiden. Zudem kann die Früherkennung des Prostatakarzinoms bei Patienten mit niedrigem PSA-Wert (2,5-4 ng/ml) und unauffälligem digital-rektalem Tastbefund verbessert werden (Djavan et al. 1999).

Die Messung des Prostatavolumens als Basis für die Berechnung der PSA-Dichte wurde in den meisten Studien mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls und einer der drei folgenden Volumenformeln durchgeführt, wobei AP für den anteroposterioren, RL für den von rechts nach links gemessenen und CC für den kraniokaudalen Durchmesser des Organs stehen (Bazinet et al. 1996):

$$(1) \text{Vol}_p = (\text{AP} \times \text{RL} \times \text{CC}) \times p / 6$$

$$(2) \text{Vol}_p = (\text{größte Dimension})^2 \times (\text{kleinste Dimension}) \times p / 6$$

$$(3) \text{Vol}_p = (\text{Durchmesser})^3 \times p / 6$$

Der auf diese Weise ermittelte Wert wird aufgrund der geringen Genauigkeit der ultraschall-basierten Volumenmessung der Prostata in den Arbeiten als „geschätztes Prostatavolumen“ („estimated prostate volume“) bezeichnet, da die Abweichungen selbst bei Wiederholung der Messung durch denselben Untersucher Schwankungen von bis zu 25% aufweisen (Catalona et al. 1994b; Lin et al. 1998; Tewari et al. 1996).

PSA, PSA-Dichte und PSA-Dichte der Transitionalzone wurden in früheren Publikationen mit dem histopathologischen Tumorstadium und dem Tumorgrad korreliert (Horiguchi et al. 2003; Narayan et al. 1995; Partin et al. 1990; Partin et al. 1997). Nach dem Kenntnisstand des Autors wurde bisher nicht versucht, das klinische Stadium und den Gleason-Score eines bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms präoperativ durch MRT-basierte PSA-Dichtemessung zu bestimmen. Anhand T2-gewichteter MRT-Bilder der Prostata, die mit einer Kombination aus Endorektalspule und Phased-array-Oberflächenspule des Beckens akquiriert wurden, wurde das Organvolumen zur Berechnung der PSA-Dichte retrospektiv bestimmt. Ziel der Arbeit war der Vergleich einer Unterscheidung zwischen besser (G6-) und schlecht differenzierten Tumoren (G7+) mittels PSA-Wert, PSAD und PSAT.

VII.2 Material und Methoden

Aus dem im Kapitel VI.2.1 beschriebenen Patientengut wurden für diesen Teil der Studie 61 Patienten ausgewählt, bei denen der PSA-Wert nicht länger als 28 Tage vor der MRT-Untersuchung bestimmt worden war. Das mittlere Patientenalter dieses Unterkollektivs betrug 62 Jahre bei einer Standardabweichung von 6 Jahren. 30 Patienten hatten einen Gleason-Score von 6 und darunter (G6-) und 31 Patienten hatten einen Gleason-Score von 7 und darüber (G7+).

Es handelte sich dabei um Patienten, deren kernspintomographische Bilder der Prostata auf dem PACS des Radiologischen Zentrums München-Pasing verfügbar waren und

deren Prostatektomiepräparate in Großflächenschnitten aufgearbeitet wurden, um das Tumorstaging und Tumorgrading durchzuführen.

Bei diesen 61 Patienten wurde die PSA-Dichte der gesamten Prostata und der Transitionalzone bestimmt. Die PSA-Dichte wurde nach folgender Formel errechnet:

$$(4) \text{ PSAD} = \text{Serum-PSA-Spiegel [ng/ml]} : \text{Volumen der Prostata [cm}^3\text{]}$$

Teilt man den PSA-Wert durch das Volumen der Transitionalzone, erhält man die PSA-Dichte der Transitionalzone (PSAT):

$$(5) \text{ PSAT} = \text{Serum-PSA-Spiegel [ng/ml]} : \text{Volumen der Transitionalzone [cm}^3\text{]}$$

In der vorliegenden Studie wurde das für die Berechnung benötigte Volumen der Prostata anhand der axialen T2-gewichteten MRT-Bilder gemessen. Die T2-gewichtete Sequenz wurde dabei über die ganze Prostata von der Apex bis zur Basis akquiriert. Die technischen Parameter der Sequenz sind in Tabelle 1 auf S. 60 dargestellt. Jede einzelne axiale Schicht wurde durch die Messung einer „free hand ROI“ (Region of Interest) an der PACS-Konsole (ImageDevices PACS, Image Devices GmbH, Aachen) planimetriert und die Flächen der Einzelschichten addiert und mit der Schichtdicke multipliziert. Alle Messungen wurden vom Autor dieser Arbeit durchgeführt. Dies erfolgte, indem jedes einzelne Bild in der größten verfügbaren Vergrößerung auf einem Monitor angezeigt wurde.

Mithilfe der Maus wurden die in unterstehender Abbildung 14 gezeigten Linien gezeichnet, wobei die chirurgische oder Pseudokapsel als Begrenzung der Übergangszone und die Prostatakapsel als Begrenzung der gesamten Drüse verfolgt wurden. Der Zwischenschicht-Abstand (interslice gap) wurde zur Schichtdicke addiert. Die Abbildungen 15 und 16 unten zeigen eine einzelne ROI für die Messung der Fläche der gesamten Prostata (Abb. 15) bzw. der zentralen Drüse (Abb. 16).

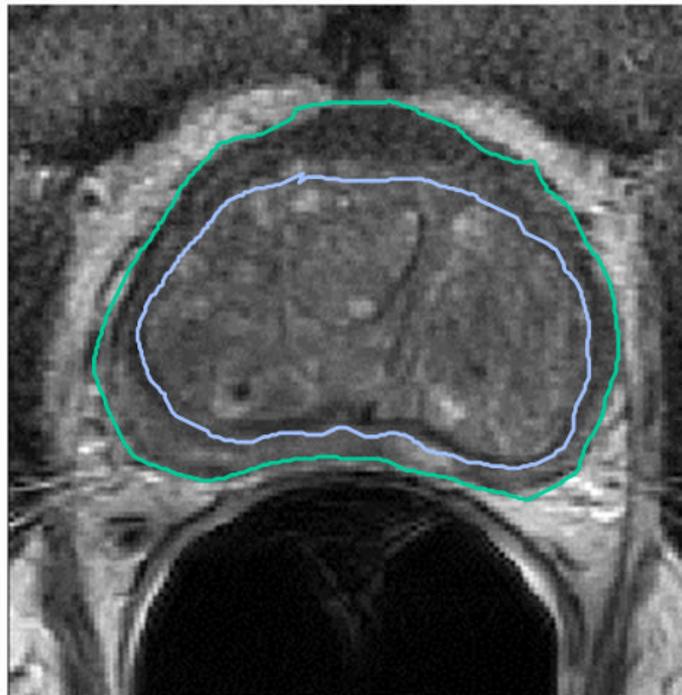


Abbildung 14. Freihändig eingezeichnete ROIs zur Flächenmessung der peripheren Zone und der zentralen Drüsenanteile der Prostata. Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild.

Zur Sicherung der Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse wurden bei 20 zufällig ausgewählten Patienten (10 Patienten mit G6- und 10 Patienten mit G7+) die Messungen des Prostatavolumens durch denselben Untersucher in einer zweiten Sitzung wiederholt.

Basierend auf den erhobenen Meßwerten wurde die PSA-Dichte der ganzen Prostata und die PSA-Dichte der Übergangszone berechnet. Im Vergleich mit bereits publizierten Studien, die auf dem TRUS basieren, konnte eine höhere Genauigkeit bei der Bestimmung des Prostatavolumens in vivo erreicht werden, da in den meisten dieser Studien das Organvolumen mittels ungenauerer Ellipsoidformeln berechnet und nicht durch Planimetrie von Einzelschichten tatsächlich gemessen wurde (Djavan et al. 1999; Horiguchi et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurden die Meßergebnisse einzelner Patienten mit den Resektionsgewichten der Prostatektomiepräparate verglichen.

Der PSA-Wert wurde mit einem standardisierten, automatisierten Mikropartikel-Enzymimmunoassay (AxSYM PSA MEIA, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) gemessen, dessen Normalwerte zwischen 0,1 und 4,0 ng/ml liegen. Die PSA-Messung lag bei den Studienpatienten nicht länger als vier Wochen vor der MRT der Prostata zurück, im Mittel 12 Tage bei einer Standardabweichung von 11 Tagen. Bei allen Patienten wurde die Blutentnahme für die PSA-Messung vor der digital-rektalen Untersuchung durchgeführt, um eine Verfälschung des Wertes durch Prostatamanipulation zu verhindern.

Alle Patienten wurden innerhalb von 28 Tagen nach der MRT-Untersuchung radikal prostatektomiert. Keiner der Patienten zeigte im intraoperativen Schnellschnitt einen Befall der Beckenlymphknoten in der Fossa obturatoria. Nach der chirurgischen Entfernung der Prostata wurden alle Organpräparate vom selben Pathologen (J. M.) anhand von Großflächenschnitte aufgearbeitet. In der Population dieses Studienteils gab es keinen Patienten mit einem Gleason-Score von 2, 3 oder 10. Das Vorliegen einer extrakapsulären Ausdehnung oder Samenblaseninfiltration wurde ebenfalls dokumentiert, wurde für diesen Studienteil jedoch nicht in der Auswertung berücksichtigt. Der Gleason-Score der

untersuchten Prostatakarzinome wurde anhand der Großflächenschnitte beurteilt und nicht anhand der Biopsiepräparate, da letztere den tatsächlichen Tumor-Gleason-Score in bis zu 45 % der Fälle unterschätzen. Ein falsch hoher Gleason-Score wird in der Biopsie in 4? 19 % erhoben (Catalona et al. 1982; Djavan et al. 1998; Garnett et al. 1984).

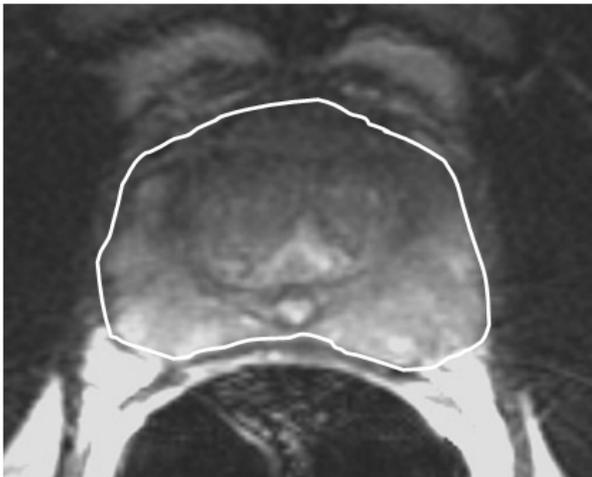


Abbildung 15. Beispiel einer freihändig eingezeichneten „Region of Interest“ zur Planimetrie der gesamten Prostata in einem axialen T2-gewichteten MRT-Bild der Prostata.

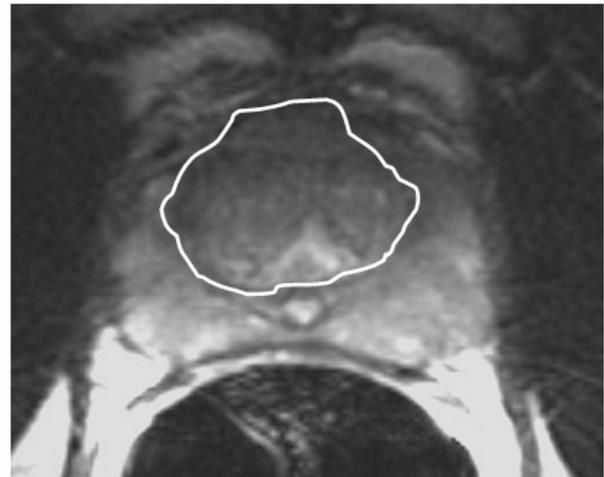


Abbildung 16. Beispiel einer freihändig eingezeichneten ROI zur Planimetrie der zentralen Zone der Prostata. Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild.

Odds ratios wurden verwendet, um die Stärke der Assoziation zwischen PSA, PSAD und PSAT und dem Gleason-Score zu testen. Für den Test auf Signifikanz der unterschiedlichen Assoziationsstärken wurde der Chi-Quadrat-Test nach McNemar verwendet. Der Studentsche t-Test mit zwei Freiheitsgraden für unverbundene Stichproben diente der Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede der Prostatavolumina und der Transitionalzonenvolumina zwischen den beiden Patientengruppen. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ definiert.

VII.3 Ergebnisse

Das mittlere Alter der 61 Patienten, die in diesen Teil der Studie eingeschlossen wurden, betrug 62,4 Jahre bei einer Standardabweichung von 6,7 Jahren. Der histopathologische Malignitätsgrad der Prostatakarzinome wurde nach dem Gleason-Gradingssystem beurteilt. 30 Patienten hatten im radikalen Prostatektomiepräparat einen Gleason-Score des Tumors von 6 und darunter (Gleason 4: 1 Patient; 5: 5 Patienten; 6: 24 Patienten) und 31 Patienten einen Gleason-Score von 7 und darüber (Gleason-Score 7: 18 Patienten; Gleason-Score 8: 7 Patienten; Gleason-Score 9: 6 Patienten). Das mittlere Prostatavolumen betrug in der G6- Patientengruppe $44.6 \pm 22.2 \text{ cm}^3$ bzw. $44.2 \pm 14.9 \text{ cm}^3$ in der G7+ Gruppe. Das mittlere Volumen der Transitionalzone wurde mit $25.3 \pm 21.8 \text{ cm}^3$ bzw. $24.6 \pm 12.0 \text{ cm}^3$ gemessen. Weder beim Prostatavolumen ($p=0.9457$) noch beim Transitionalzonenvolumen ($p=0.8691$, t-Test für unverbundene Stichproben) gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Bei allen MRT-Untersuchungen der Prostata war sowohl die Prostatakapsel als auch die chirurgische oder Pseudokapsel zwischen den zentralen Drüsenanteilen und der peripheren Zone deutlich zu erkennen. Die volumetrischen Ergebnisse waren für denselben Auswerter gut reproduzierbar mit einer Abweichung zwischen den einzelnen Messungen von $\pm 2,3 \%$ (95%-Konfidenzintervall [CI] 0,7-5,8%). Die Reproduzierbarkeit der Transitionalzonenvolumina war mit $\pm 3,1\%$ (95% CI 1,1-8,3%) ebenfalls sehr gut.

Beim optimalen PSA-Grenzwert von 10,35 ng/ml wurden 49/61 Patienten korrekt in die Gruppen G6- und G7+ eingeordnet, was einem Anteil von 80% entspricht. Die Odds ratio für die Erkennung von G7+ beträgt bei diesem Grenzwert 17,1 (95% CI 4,8-61,5). Der mittlere PSA-Wert betrug in der Gruppe mit G6- $6,45 \pm 1,41 \text{ ng/ml}$ und in der Gruppe mit G7+ $20,33 \pm 16,46 \text{ ng/ml}$ (95% CI 14,59-26,07 ng/ml) bei $p < 0,0001$ (t-Test für unverbundene Stichproben).

Für die PSAD betrug der optimale Grenzwert $0,23 \text{ ng/ml/cm}^3$. Bei diesem Grenzwert wurden 48/61 Patienten korrekt zugeordnet (79%). Über dem Grenzwert betrug die Odds ratio für die Erkennung von G7+ 13,7 (95% CI 4,0-46,8). In der Patientengruppe mit G6- lag die mittlere PSAD bei $0,19 \pm 0,18 \text{ ng/ml/cm}^3$, in der Gruppe mit G7+ bei $0,53 \pm 0,43 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p < 0,0001$, t-Test für unverbundene Stichproben).

Der optimale Grenzwert für PSAT betrug $0,38 \text{ ng/ml/cm}^3$. Die Anwendung dieses Grenzwertes führte zur korrekten Zuordnung von 45/61 Patienten (73%). Die entsprechende Odds ratio liegt bei 6,9 (95% CI 2,2-21,3). Die mittlere PSAT lag für G6- bei $0,43 \pm 0,52 \text{ ng/ml/cm}^3$, für G7+ bei $1,06 \pm 1,03 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p < 0,0001$, t-Test für unverbundene Stichproben).

Der Chi-Quadrat-Test nach McNemar zeigte bei der Differenzierung von Prostatakarzinomen mit G6- und G7+ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PSA, PSAD und PSAT.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach McNemar wurde die Stärke der Korrelation zwischen jeder einzelnen abhängigen Variablen, also dem PSA-Wert, der PSAD und der PSAT, und der unabhängigen Variablen, dem Gleason-Score, überprüft. Dieses Testverfahren berücksichtigt, daß ein Patient von jeder der abhängigen Variablen korrekt oder nicht korrekt einer der beiden Gruppen (G6- und G7+) zugeordnet werden kann. Beispielsweise wird ein Patient mit einem PSA-Wert von $13,3 \text{ ng/ml}$ und einer PSA-Dichte von $0,22 \text{ ng/ml/cm}^3$ mit einem histopathologisch gesicherten Gleason-Score von 6 zwar aufgrund des PSA-Wertes in die G7+ Gruppe eingeordnet, kann aber mithilfe der PSAD in die richtige Gruppe G6- zugeordnet werden. In dieser Situation wird der Chi-Quadrat-Test nach McNemar verwendet, um herauszufinden, ob eine Testmethode, also eine abhängige Variable, einer anderen überlegen ist.

In den folgenden Abbildungen 17—19 sind die Ergebnisse in Form von Boxplots graphisch dargestellt. In Abbildung 17 ist die Unterscheidung zwischen den

Patientengruppen G6- und G7+ mittels PSA-Wert allein, in Abbildung 18 mittels PSA-Dichte und in Abbildung 19 mittels PSA-Dichte der Übergangszone dargestellt.

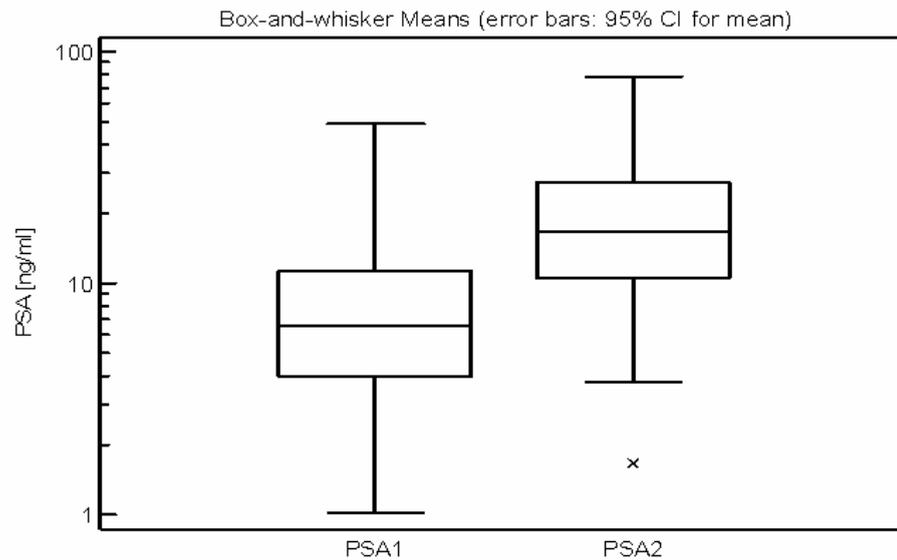


Abbildung 17. Unterscheidung von Patienten mit einem Gleason-score von 6 und darunter (PSA1, n=30) und Patienten mit einem Gleason Score von 7 und darüber (PSA2, n=31) durch den PSA-Wert. Der Boxplot zeigt Mittelwert \pm Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervalle. Um alle PSA-Werte darzustellen, wurde auf der y-Achse eine logarithmische Darstellung gewählt.

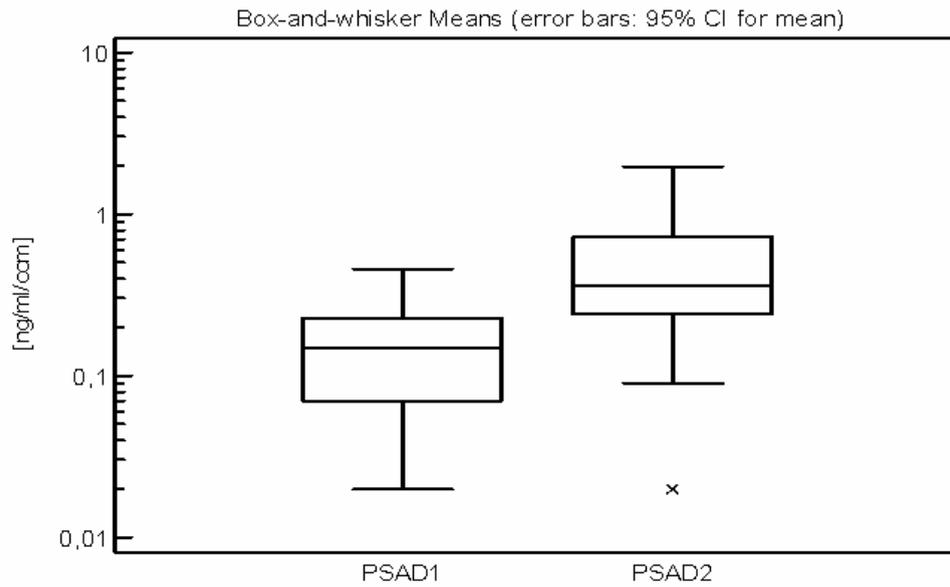


Abbildung 18. Unterscheidung von Patienten mit einem Gleason-Score von 6 und darunter (PSA1, n=30) und Patienten mit einem Gleason Score von 7 und darüber (PSA2, n=31) durch die PSA-Dichte. Der Boxplot zeigt Mittelwert \pm Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervalle. Um alle PSA-Werte darzustellen, wurde auf der y-Achse eine logarithmische Darstellung gewählt.

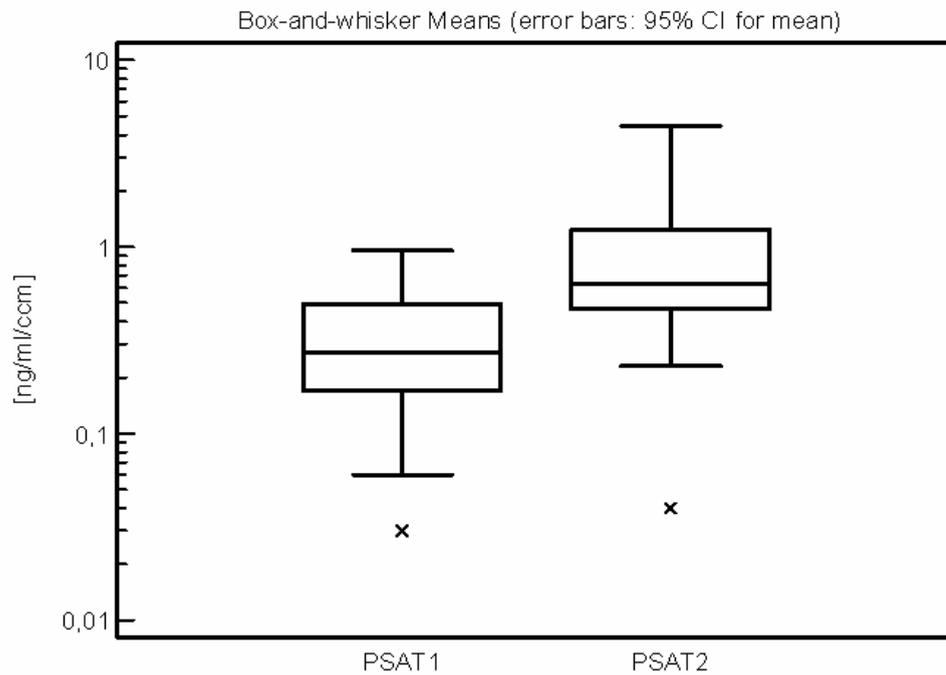


Abbildung 19. Unterscheidung von Patienten mit einem Gleason-score von 6 und darunter (PSA1, n=30) und Patienten mit einem Gleason Score von 7 und darüber (PSA2, n=31) durch die PSA-Dichte der Übergangszone. Der Boxplot zeigt Mittelwert \pm Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervalle. Um alle PSA-Werte darzustellen, wurde auf der y-Achse eine logarithmische Darstellung gewählt.

VII.4 Diskussion

Der Malignitätsgrad eines Prostatakarzinoms, ausgedrückt durch den Gleason-Score, ist ein in der Therapieplanung wichtiger Parameter. Die Prognose eines Patienten mit Prostatakarzinom hängt entscheidend vom lokalen Tumorstadium, ebenso aber auch vom Gleason-Score ab. Daher ist es wünschenswert, den Malignitätsgrad präoperativ zu bestimmen. Durch Biopsie geschieht dies aufgrund des „sampling errors“ meist nur ungenau, da nur ein Teil des Tumorgewebes im Biopsiezylinder enthalten ist und bei multifokalen Tumoren verschiedene Gleason-Scores vorliegen können.

Es war das Ziel der vorliegenden Studie zu zeigen, daß eine Vorhersage des individuellen Tumorgades unter Verwendung von Prostatavolumen und Transitionalzonenvolumen zur Berechnung von PSAD und PSAT möglich ist. In der Literatur wurde die PSA-Dichte in einigen Arbeiten auf der Basis von ultraschallgestützten Volumenmessungen der Prostata berechnet. Diese Methode führte zu kontroversen Ergebnissen. Grundsätzlich leidet die TRUS-gestützte Volumetrie unter dem Problem der relativ geringen Reproduzierbarkeit. Die Abweichung liegt in zwei Studien von Bazinet und Tong zwischen 15,5% und 25,5%, und zwar einerseits zwischen Messungen verschiedener Befunder, andererseits aber auch zwischen Messungen, die vom selben Arzt durchgeführt wurden (Bazinet et al. 1996; Tong et al. 1998). Andere Autoren fanden wiederum eine relativ hohe Reproduzierbarkeit der Messungen, die sie zur Berechnung der PSAD und PSAT heranzogen (Horninger et al. 1998; Zlotta et al. 1998). In diesen Studien erwiesen sich die PSAD und die PSAT als dem PSA-Wert überlegen, was die Unterscheidung von Prostatakarzinom-bedingten Erhöhungen des PSA-Wertes von BPH-bedingten Erhöhungen angeht. In anderen Arbeiten konnte kein signifikanter Vorteil der PSA-Dichte über den PSA-Wert allein gezeigt werden. (Gohji et al. 1997; Lin et al. 1998).

In der MRT der Prostata kann das Volumen der Drüse anhand der routinemäßig angefertigten T2-gewichteten axialen Schichten bestimmt werden, indem die Fläche der Einzelschichten planimetriert und mit der Schichtdicke multipliziert wird. Es ist also keine zusätzliche Meßsequenz und damit keine additionalere Untersuchungszeit nötig.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sowohl der PSA-Wert als auch die PSAD und PSAT Gleason-Scores von 6 und darunter (G6-) und 7 und darüber (G7+) unterscheiden. Zwischen den einzelnen Verfahren gibt es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Obwohl das Prostatavolumen durch die Planimetrie von axialen T2-gewichteten MRT-Einzelschichten exakt berechnet werden kann, ist die Berechnung von PSAD und PSAT möglicherweise nicht nötig, um den Gleason-Score des Tumors vorherzusagen.

Blackwell et al. und Partin et al. haben bereits eine Korrelation des PSA-Wertes mit dem Stadium und Malignitätsgrad von Prostatakarzinomen unternommen (Blackwell et al. 1994; Partin et al. 1990). Blackwell et al. fanden starke Korrelationen sowohl zwischen dem PSA-Wert und dem Gleason-Score als auch zwischen der PSA-Dichte und dem Gleason-Score. In derselben Studie zeigte sich allerdings eine noch stärkere Korrelation zwischen der Karzinom-PSA-Dichte und dem Gleason-Score. Die Karzinom-PSA-Dichte ist definiert als das Verhältnis von Serum PSA-Wert [ng/ml] dividiert durch das Volumen des Prostatakarzinoms [cm^3] (Blackwell et al. 1994). Die MR-basierte Tumorummetrie des Prostatakarzinoms ist jedoch ein experimentelles Verfahren mit kontroversen Ergebnissen in der Literatur (Carrol et al. 1987; Ponchietti et al. 1999), weswegen in der vorliegenden Studie keine präoperative Tumorummetrie durchgeführt wurde. Furuya et al. konnten zeigen, daß bei Patienten mit intermediären PSA-Werten zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml die Vorhersage einer extrakapsulären Ausdehnung mithilfe der PSAT zuverlässiger möglich ist als unter Verwendung von PSA allein (Furuya et al. 2001).

Die Ergebnisse von Blackwell et al. (Blackwell et al. 1994) zeigten einen Zusammenhang zwischen PSA, PSAD und dem Gleason-Score des Prostatakarzinoms, den wir reproduzieren konnten.

Es konnte bereits gezeigt werden, daß sowohl die MRT-gestützte PSAD als auch PSAT bei der Unterscheidung von Patienten mit Prostatakarzinom von Patienten ohne maligne Erkrankung der Prostata mit PSA-Werten im „Graubereich“ von 4,1-10,0 ng/ml dem PSA-Wert allein überlegen sind (Mueller-Lisse et al. 2002). Da PSAD und PSAT das Volumen der Prostata und der oftmals bei Patienten mit Karzinomverdacht hypertrophierten Übergangszone berücksichtigen, sollte eine Verwendung dieser Parameter zu einer Korrektur des Anteils am PSA führen, das vom hyperplastischen Gewebe freigesetzt wird. Folglich sollte der Anteil am Gesamt-PSA, der vom Tumor selbst generiert wird, leichter zu erfassen sein. Im hier untersuchten Patientenkollektiv hatten Patienten mit G7+ statistisch signifikant höhere mittlere PSA-Werte als Patienten mit G6-. PSAD und PSAT waren im Mittel bei G7+ ebenfalls signifikant höher als bei G6-. Dennoch zeigten diese beiden Parameter keine bessere diagnostische Wertigkeit als der PSA-Wert allein.

Ein Grund dafür könnte sein, daß die von einem Prostatakarzinom in die Blutbahn freigesetzte Menge des PSAs pro Volumen zwölfmal so hoch ist wie die von benigne hyperplastischem Gewebe freigesetzte Menge (Stamey et al. 1989). Unter dieser Prämisse wäre eine Anpassung des PSA-Wertes im Hinblick auf das Volumen der Übergangszone bei BPH von untergeordneter Bedeutung.

Die von einem malignen Tumor der Prostata freigesetzte Menge an PSA verringert sich nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft mit steigendem Gleason-Score, was die Vermutung zuläßt, das maligne Zellen mit zunehmender Entdifferenzierung die physiologische Fähigkeit der PSA-Produktion verlieren (Ellis et al. 1984; Partin et al. 1990; Stein et al. 1982). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen legen unsere Resultate nahe, daß ein weniger differenziertes Karzinom sogar eine größere Menge PSA pro Volumen in das

periphere Blut freisetzt als ein gut differenzierter Tumor. Patienten mit Gleason-Score 7 hatten ein mittleres PSA von 18,13 ng/ml, Patienten mit Gleason-Score 8 hatten 20,24 ng/ml und Patienten mit PSA-Werten von 9 wiesen im Mittel ein PSA von 26,65 ng/ml auf.

In der vorliegenden Studie könnten nicht berücksichtigte Parameter zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben. Dazu gehören das individuelle Tumolvolumen und die individuelle PSA-Produktion in den einzelnen Karzinomen, die nur durch immunhistochemische Verfahren (Anfärben der Präparate mit anti-PSA-Antikörpern) geklärt werden könnte. Möglicherweise könnte eine Verwendung der Magnetresonanztomographie zur Vermeidung dieses Effekts beitragen (Yu et al. 1997). Die MRT allein ist jedoch bei der Tumorummetrie zu ungenau, um hier eine valide Aussage zu treffen (Carroll et al. 1987; Ponchietti et al. 1999).

Eine Limitation unserer Studie ist die relativ kleine Patientenpopulation. Möglicherweise wären die Unterschiede zwischen PSA, PSAD und PSAT in einem größeren Patientenkollektiv statistisch signifikant gewesen. Eine Hochrechnung auf der Basis der hier vorliegenden Ergebnisse zeigte jedoch, daß über 2000 Patienten untersucht werden müßten, um bei den geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Parametern statistische Signifikanz zu erreichen. Bei einem so großen Kollektiv könnte PSA allein möglicherweise der PSAD und PSAT überlegen sein; andererseits ist es aber durchaus möglich, daß dann PSAD und/oder PSAT ihre diagnostische Überlegenheit zeigen würden.

Bei Patienten mit stanzbiologisch gesichertem Prostatakarzinom kann der PSA-Wert dazu verwendet werden, die Prognose anhand einer Unterscheidung von besser (G6-) und schlechter differenzierten (G7+) Tumoren zu bestimmen. Dasselbe gelingt auch unter Verwendung der PSA-Dichte der Prostata und der PSA-Dichte der Transitionalzone, so daß eine Korrektur des PSA-Wertes bezüglich des durch BPH generierten Anteils möglicherweise überflüssig ist, da diese Berechnung die Sicherheit dieser Unterscheidung nicht erhöht. Aufgrund zweifelhafter Zuverlässigkeit wurde in der vorliegenden Studie keine

Tumorvolumetrie versucht. Wenn eine zuverlässige Messung des Tumolvolumens mittels MRT möglich wäre, könnte die Karzinom-PSA-Dichte sich als überlegener Parameter bei der Vorhersage des individuellen Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen erweisen.

VIII. Lebenslauf Anno Graser

- Am *08.08.1975* als erstes von vier Kindern des Akademischen Direktors Dr. phil. Helmut Graser und der Hausfrau Anneliese Désor-Graser geboren
- *1986? 1995* Besuch des Gymnasiums bei St. Stephan in Augsburg, Abitur 1995 (Durchschnittsnote 1,2).
- *1990? 1997* Mehrfacher erster Bundessieger beim Wettbewerb „Jugend musiziert“ als Pianist, Verleihung des Ehrenpreises des Bundespräsidenten und der Ehrennadel in Gold, Stipendiat der Oskar- und Vera-Ritter-Stiftung und der Deutschen Stiftung Musikleben, Auszeichnung durch das „European Council for High Ability“ 1996. Konzerte im In- und Ausland (USA-Tourneen 1992 und 1995, Konzerte in Spanien 2001/2002), mehrere CD- und Rundfunkaufnahmen
- *1995/96* Zivildienst am Diakonissenkrankenhaus Augsburg im pflegerischen Bereich auf einer chirurgischen Station
- *WS 1996/97* Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
- *August 1998* Physikum nach dem 4. Semester
- *August 1999* Erstes Staatsexamen nach dem 6. Semester
- *August 2001* Zweites Staatsexamen nach dem 10. Semester
- *WS 98/99 bis SS 01* Teilnahme an den Blockkursen der „München-Harvard Medical Alliance“; Abschluß aller vier Kurse mit der Note „sehr gut“
- *1999/2000* Famulaturen: Radiologie (Radiologisches Zentrum München-Pasing 1999, Klinikum Großhadern 2000), Chirurgie/Unfallchirurgie (Elisabeth-Krankenhaus Bonn 2000), Urologie (Urologische Klinik Planegg 2000)
- *April 1999? Mai 2003* Tätigkeit im Radiologischen Zentrum München-Pasing als studentische Kraft auf dem Gebiet der Kernspintomographie
- *Februar/März 2002* Elective am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York am Department of Radiology (Chairman: Prof. Hedvig Hricak) im Bereich Body Imaging
- *April 2002? März 2003* Praktisches Jahr
 - 1. Tertial (Chirurgie) an der Universidad de La Laguna de Tenerife / Spanien (Orthopädische Chirurgie und Traumatologie), Direktor Dr. H. Friend Sicilia. Erlernen der spanischen Fachsprache.

- 2. Terial (Wahlfach) an der University of California San Francisco (UCSF) am Department of Radiology, Chairman Prof. R. Arenson. Tätigkeit im den Bereichen „Body Imaging“, „Musculoskeletal Imaging“ und „Ultrasound“. Verfassung zweier wissenschaftlicher Publikationen in Zusammenarbeit mit Fergus Coakley, MD, Benjamin Yeh, MD, und Aliya Qayyum, MD (Themen siehe unten)
 - 3. Terial (Innere Medizin) am Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Direktor Prof. Dr. G. Steinbeck, im Bereich Kardiologie/Pneumologie (Oberarzt Prof. Dr. J. Behr)
- 27.05.2003 Drittes Staatsexamen an der LMU München
- Seit 01.08.2003 AiP und seit 01.10.2004 Assistenzarzt am Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern der Universität München, Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. F. Reiser. Forschungsschwerpunkte in der abdominalen Bildgebung (virtuelle Koloskopie mittels Mehrzeilen-Computertomographie) und urogenitalen Radiologie (MRT der Prostata, CT und MRT des Nierenzellkarzinoms)
- *Wissenschaftliche Tätigkeit*
 - Vorträge:
 - o Bayerischer Röntgenkongreß 2001, Thema: „MR-Diagnostik des tractus iliotibialis-Frictionssyndroms“
 - o Congreso Canario de la SECOT, Spanien 2002, Thema: „Fractura del humero infantil – diagnosis y tratamiento quirúrgico“ (Diagnostik und Therapie der kindlichen Humerusfraktur)
 - o European Congress of Radiology 2003, Thema: “Differentiation of Prostate Cancer Grade using postoperative Gleason Score in 63 Patients with Radical Prostatectomy by MRI-based Prostate-Specific Antigen Density Measurements: Retrospective analysis” (Coautoren Müller-Lisse U, Heuck AF, Sommer B, Maßmann J)
 - o CT 2004, Starnberg, Thema: “Solide Raumforderungen der Niere”
 - o 2004 Annual Meeting, American Roentgen Ray Society, Thema: “Assessment of Prostate Cancer by 1,5 T ERC MRI: Usefulness of the per-sextant approach”
 - o European Congress of Radiology 2004, Thema: “Per-Sextant Localisation and Staging of Prostate Cancer by 1.5 Tesla Endorectal Coil MRI in over 100 Patients
 - o RSNA 2004, Chicago, Thema: “Dose Reduction and Image Quality Assessment in Multi-Detector Row CT Virtual Colonography by Online z-Axis Tube Current Modulation”
 - o Octoberfest Radiology, Munich 2004, Thema: “Virtual Colonoscopy – State of the Art”
 - o Zweiländertreffen, Salzburg 2004, Thema “Virtuelle Coloskopie”
 - o ECR 2005 in Wien, Thema „Virtuelle Coloskopie mittels 64-zeiliger CT“

- o ESGAR 2005, Florenz, Thema „Computer-aided Diagnosis in CT Colonography: Performance of a Prototype System in more than 100 Patients“
 - o 7th Siemens Somatom User meeting 2005, Rom, Thema: “CT Colonography”
 - o CT Expo, Leura / Blue Mountains, Australien, Themen: “Computer-aided Diagnosis in CT Colonography”, “Experiences with the 64-Detector Row CT Scanner”, “CAD in Detection of Pulmonary Nodules”
 - o 7th Annual Stanford CT Meeting 2005, San Francisco, USA, Thema: “CT Colonography”
- Wissenschaftliche Aufsätze:
- o Qayyum A, Graser A, Westphalen A, Merriman RB, Ferrell LD, Yeh BM, Coakley FV. CT of benign hypervascular liver nodules in autoimmune hepatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Dec;183(6):1573-6.
 - o Kroepil P, Coakley FV, Graser A, Breiman RS, Qayyum A, Yeh BM. Appearance and distinguishing features of retroperitoneal calcifications at computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 Nov-Dec;27(6):860-3.
 - o Heuck A, Scheidler J, Sommer B, Graser A, Muller-Lisse UG, Massmann J. [MR imaging of prostate cancer] *Radiologe.* 2003 Jun;43(6):464-73.
 - o Graser A, Heuck AF, Sommer B, Massmann J, Reiser MF, Mueller-Lisse UG. MRI-based PSA density and PSA density of the Transitional Zone compared with PSA alone: *Correlation with Prostate Cancer Gleason Score. AJR*, im Druck
 - o Graser A, Wintersperger BJ, Suess C, Becker CR. Dose Reduction and Image Quality Assessment in Multi-Detector Row CT Colonography using online x, y, z-Axis Tube Current Modulation. *AJR*, im Druck
 - o Bachmann A, Seitz M, Graser A, Reiser MF, Schafers HJ, Lohe F, Jauch KW, Stief CG. Tumour nephrectomy with vena cava thrombus. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1373-84

IX. Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Heuck, nicht nur für die hervorragende Betreuung der Arbeit, sondern insbesondere auch für die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten. Ich danke ihm auch dafür, daß er meine Begeisterung für eine Laufbahn in der akademischen Radiologie geweckt und mich bei der Wahl der Kliniken für die internationale Ausbildung so tatkräftig unterstützt hat. Er war einer der drei auswertenden Radiologen bei der Befundung der Untersuchungen für diese Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Praetorius, ehemaliger Chefarzt der Urologischen Klinik Planegg, der mir die Gelegenheit gab, Einblicke in das klinische Management des Prostatakarzinoms zu bekommen, und der mir die Operationstechnik der radikalen Prostatektomie demonstrierte. Ohne die Möglichkeit der Einsicht in die Patientenakten der Klinik wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Die Rolle von PD Dr. med. Dr. med. habil. Jörg Maßmann bei der Entstehung der vorliegenden Arbeit kann nicht genügend hervorgehoben werden. Die histopathologischen Großflächenschnitte, die uns in digitaler Form für die Korrelation mit den MRT-Bildern zur Verfügung gestellt wurden, sind von hervorragender Qualität und haben die Befundkorrelation ermöglicht. Dem gesamten Team der Pathologie Lachnerstraße danke ich für die Unterstützung bei der Suche nach den Befunden und Bildern.

Herrn PD Dr. med. Jürgen Scheidler, Radiologisches Zentrum München-Pasing, und Herrn Oberarzt PD Dr. med. Ullrich G. Mueller-Lisse, Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, ihre Zeit bei den Auswertungen der Untersuchungen und die Hilfe

bei der Vorbereitung der Daten zur Veröffentlichung. In der klinischen Routine profitiere ich täglich von der großen urologischen Erfahrung von Oberarzt Mueller-Lisse.

Mein Dank gilt dem gesamten Team des Radiologischen Zentrums München-Pasing für die Unterstützung bei der Durchführung und Archivierung der Prostatauntersuchungen sowie für die Gelegenheit, die Computerausstattung zu jeder Zeit zu nutzen.

Meinen Eltern danke ich dafür, daß sie mir die Möglichkeit einer hervorragenden und umfassenden medizinischen und auch sprachlichen Ausbildung gegeben haben. Die Wurzeln für den Erfolg wurden in der Kindheit gelegt. Meinem Vater, Dr. phil. Helmut Graser, danke ich für sein kritisches Lektorat der Arbeit, bei welchem er große Geduld und Verständnis für die hier bearbeitete der Altgermanistik durchaus ferne Fragestellung bewies.

X. Literaturverzeichnis

1. Inzidenz- und Mortalitätszahlen aus dem Tumorregister München. Tumorregister München 2004;
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. 2003;
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2004. 2004;
4. Andersson S, Russell DW. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid-5alpha-reductases. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:3640-3644
5. Aumuller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. Int Rev Cytol 1990;121:127-231.:127-231
6. Banson ML. Normal MR anatomy and techniques for imaging of the male pelvis. Magn Reson Imaging Clin N Am 1996;4:481-496
7. Bartolozzi C, Crocetti L, Menchi I et al. Endorectal magnetic resonance imaging in local staging of prostate carcinoma. Abdom Imaging 2001 ;26:111-122
8. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. Eur Radiol 1996;6:339-345

9. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG et al. Reassessment of nonplanimetric transrectal ultrasound prostate volume estimates. *Urology* 1996;47:857-862
10. Benninghoff D. Akzessorische Geschlechtsdrüsen. 1994;5th:95-100
11. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-479
12. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al. 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;224:701-706
13. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP et al. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol* 1994;151:1565-1570
14. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1476-1480
15. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ et al. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging--initial experience. *Radiology* 2004;233:709-715
16. Carrol CL, Sommer FG, McNeal JE et al. The abnormal prostate: MR imaging at 1.5 T with histopathologic correlation. *Radiology* 1987;163:521-525

17. Carter HB, Coffey DS. Prostate cancer: The magnitude of the problem in the United States. 1988;1st:1-7
18. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992;267:2215-2220
19. 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. J Urol 1994a;151:1283-1290
20. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 1994b;152:2031-2036
21. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274:1214-1220
22. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR. Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. J Urol 1982;127:919-922
23. Chan TW, Kressel HY. Prostate and seminal vesicles after irradiation: MR appearance. J Magn Reson Imaging 1991;1:503-511

24. Chefchaoui MC, Flam T, Cornud F et al. [Results of endorectal MRI in local staging of prostatic cancer. Correlation with specimens from prostatectomy. Apropos of 47 cases]. *J Urol (Paris)* 1996;102:51-55
25. Chelsky MJ, Schnall MD, Seidmon EJ et al. Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:391-395
26. Chen M, Hricak H, Kalbhen CL et al. Hormonal ablation of prostatic cancer: effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1157-1163
27. Chen ME, Johnston DA, Tang K et al. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 2000;89:1800-1809
28. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 1997;158:2168-2175
29. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248
30. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755-763
31. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am* 2000;38:15-30

32. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:S69-S75
33. Coffey DS, Berry SJ, Ewing LL. An overview of current concepts in the study of benign prostatic hyperplasia. 1987;1st:1-4
34. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002;12:357-365
35. Cunha GR, Alarid ET, Turner T et al. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl* 1992;13:465-475
36. D'Amico AV. The role of MR imaging in the selection of therapy for prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:471-479
37. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:572-577
38. D'Amico AV, Whittington R, Schnall M et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75:2368-2372

39. de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003;44:331-335
40. deSouza NM, Gilderdale DJ, Puni R et al. A solid reusable endorectal receiver coil for magnetic resonance imaging of the prostate: design, use, and comparison with an inflatable endorectal coil. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:801-804
41. Dhingsa R, Qayyum A, Coakley FV et al. Prostate cancer localization with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging: effect of clinical data on reader accuracy. *Radiology* 2004;230:215-220
42. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B et al. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998;33:261-270
43. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002;60:4-9
44. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 1999;54:517-522
45. Donahue RE, Miller GJ. Adenocarcinoma of the Prostate: Biopsy to whole mount - Denver VA experience. *Urol Clin North Am* 1991;18:449-452

46. Ellis DW, Leffers S, Davies JS et al. Multiple immunoperoxidase markers in benign hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1984;81:279-284
47. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-1525
48. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;229:248-254
49. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12:2294-2302
50. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993a;149:1040-1045
51. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993b;150:135-141
52. Fair WR, Aprikian A, Sogani P et al. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993;71:1031-1038

53. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1025-1032
54. Foster CS, Bostwick DG, Bonkhoff H et al. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;19-43
55. Furuya Y, Ohta S, Sato N et al. Prostate-specific antigen density adjusted for the transition zone for staging clinically localized prostate cancer in Japanese patients with intermediate serum prostate-specific antigen levels. *Anticancer Res* 2001;21:1317-1320
56. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW, Jr. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994;74:222-227
57. Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984;131:690-693
58. Glover FE, Jr., Coffey DS, Douglas LL et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998a;159:1984-1986
59. Glover FE, Jr., Coffey DS, Douglas LL et al. Familial study of prostate cancer in Jamaica. *Urology* 1998b;52:441-443
60. Gohji K, Nomi M, Egawa S et al. Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer* 1997;79:1969-1976

61. Greene DR, Egawa S, Neerhut G et al. The distribution of residual cancer in radical prostatectomy specimens in stage A prostate cancer. *J Urol* 1991a;145:324-328
62. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S et al. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol* 1991b;146:1069-1076
63. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:31-37
64. Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F et al. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1575-1580
65. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-1024
66. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36
67. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-843
68. Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995;15:813-829

69. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1-14
70. Hayward SW, Haughney PC, Rosen MA et al. Interactions between adult human prostatic epithelium and rat urogenital sinus mesenchyme in a tissue recombination model. *Differentiation* 1998;63:131-140
71. Heuck A, Scheidler J, Sommer B et al. [MR imaging of prostate cancer]. *Radiologe* 2003;43:464-473
72. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003;56:23-29
73. Horninger W, Reissigl A, Klocker H et al. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 1998;37:133-137
74. Hoss A, Debus J, Bendl R et al. [Computerized procedures in 3-dimensional radiotherapy planning]. *Radiologe* 1995;35:583-586
75. Hricak H, Doms GC, Jeffrey RB et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology* 1987a;162:331-336
76. Hricak H, Doms GC, McNeal JE et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 1987b;148:51-58

77. Hricak H, White S, Vigneron D et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994;193:703-709
78. Huch Boni RA, Boner JA, Debatin JF et al. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin Radiol* 1995a;50:593-600
79. Huch Boni RA, Boner JA, Lutolf UM et al. Contrast-enhanced endorectal coil MRI in local staging of prostate carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1995b;19:232-237
80. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998;159:915-919
81. Isaacs JT, Furuya Y, Berges R. The role of androgen in the regulation of programmed cell death/apoptosis in normal and malignant prostatic tissue. *Semin Cancer Biol* 1994;5:391-400
82. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:845-852
83. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803
84. Kahn T, Burring K, Schmitz-Drager B et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1989;173:847-851

85. Kalbhen CL, Hricak H, Shinohara K et al. Prostate carcinoma: MR imaging findings after cryosurgery. *Radiology* 1996;198:807-811
86. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2869-2880
87. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004;172:508-511
88. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J et al. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 1999;39:316-322
89. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198:795-805
90. Kurita Y, Suzuki A, Masuda H et al. Transition zone volume-adjusted prostate-specific antigen value predicts extracapsular carcinoma of the prostate in patients with intermediate prostate-specific antigen levels. *Eur Urol* 1998;33:32-38
91. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31, 1
92. Langlotz C, Schnall M, Pollack H. Staging of prostatic cancer: accuracy of MR imaging. *Radiology* 1995;194:645-646

93. Lawton CA, Won M, Pilepich MV et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939
94. Lepor H, Gregerman M, Crosby R et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985;133:207-212
95. Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J Biol Chem* 1989;264:1894-1900
96. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-1625
97. Lilja H, Laurell CB, Jeppsson JO. Characterization of the predominant basic protein in human seminal plasma, one cleavage product of the major seminal vesicle protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;44:439-446
98. Lin DW, Gold MH, Ransom S et al. Transition zone prostate specific antigen density: lack of use in prediction of prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;160:77-81
99. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ et al. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994;74:3146-3158

100. Maio A, Rifkin MD. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: update. *Top Magn Reson Imaging* 1995;7:54-68
101. Martin JF, Hajek P, Baker L et al. Inflatable surface coil for MR imaging of the prostate. *Radiology* 1988;167:268-270
102. Massmann J, Funk A, Altwein J et al. [Prostate carcinoma (PC)--an organ-related specific pathological neoplasm]. *Radiologe* 2003;43:423-431
103. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981a;17:11-16
104. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981b;2:35-49
105. McNeal JE, Price HM, Redwine EA et al. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988;139:61-65
106. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA et al. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66:1225-1233
107. McNeil BJ, Hanley JA. Statistical approaches to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. *Med Decis Making* 1984;4:137-150
108. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503-510

109. Middleton RG, Smith JA, Jr., Melzer RB et al. Patient survival and local recurrence rate following radical prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol* 1986;136:422-424
110. Mirowitz SA, Brown JJ, Heiken JP. Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. *Radiology* 1993;186:153-157
111. Mirowitz SA, Heiken JP, Brown JJ. Evaluation of fat saturation technique for T2-weighted endorectal coil MRI of the prostate. *Magn Reson Imaging* 1994;12:743-747
112. Mueller-Lisse U, Mueller-Lisse U, Scheidler J et al. Reproducibility of image interpretation in MRI of the prostate: application of the sextant framework by two different radiologists. *Eur Radiol* 2005;15:1826-1833
113. Mueller-Lisse U, Scherr M, Graser A et al. Shapes and Patterns of Hypointense Foci in the Prostatic Peripheral Zone associated with Malignancy. *Rofo* 2004;
114. Mueller-Lisse UG, Heuck AF, Schneede P et al. Postoperative MRI in patients undergoing interstitial laser coagulation thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:273-278
115. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Haller S et al. Likelihood of prostate cancer based on prostate-specific antigen density by MRI: retrospective analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:432-437
116. Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB et al. Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic

- resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001a;46:49-57
117. Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional ¹H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001b;221:380-390
118. Mukamel E, Hanna J, deKernion JB. Pitfalls in preoperative staging in prostate cancer. *Urology* 1987;30:318-321
119. Mullerad M, Hricak H, Wang L et al. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232:140-146
120. Nadji M, Tabei SZ, Castro A et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981;48:1229-1232
121. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46:205-212
122. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA et al. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997;158:1427-1430

123. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988;139:766-772
124. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES et al. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193:333-339
125. Parivar F, Hricak H, Shinohara K et al. Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Urology* 1996;48:594-599
126. Partin AW, Carter HB, Chan DW et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-752
127. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451
128. Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-114
129. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306

130. Ponchietti R, Di Loro F, Fanfani A et al. Estimation of prostate cancer volume by endorectal coil magnetic resonance imaging vs. pathologic volume. *Eur Urol* 1999;35:32-35
131. Presti JC, Jr. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumor grade, prostate-specific antigen, and systematic biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:49-58
132. Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA et al. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:103-108
133. Price D, Ortiz F. The role of fetal androgens in sex differentiation in mammals. 1965;2nd:629-652
134. Quinlan DM, Partin AW, Walsh PC. Can aggressive prostatic carcinomas be identified and can their natural history be altered by treatment? *Urology* 1995;46:77-82
135. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90:162-173
136. Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA et al. MR imaging of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: correlation with whole-mount specimens. *Radiology* 1994;190:323-327

137. Rahmouni A, Yang A, Tempany CM et al. Accuracy of in-vivo assessment of prostatic volume by MRI and transrectal ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:935-940
138. Richie JP. Management of patients with positive surgical margins following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1994;21:717-723
139. Rifkin MD. MRI of the prostate. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990;31:223-262
140. Rifkin MD. *Ultrasound of the Prostate*. 1997;2nd:3-14
141. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323:621-626
142. Saika T, Tsushima T, Nasu Y et al. Prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific antigen levels. *Cancer* 2002;94:1685-1691
143. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385
144. Salo JO, Kivisaari L, Rannikko S et al. Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension of prostatic cancer before radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1987;137:435-438

145. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211-222
146. Scheidler J, Hricak H. Prostate and Seminal Vesicles. 1998;1st:112-138
147. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-480
148. Schiebler ML, Schnall MD, Pollack HM et al. Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Radiology* 1993;189:339-352
149. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989;172:131-137
150. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol* 1987;138:1402-1406
151. Schnall MD, Connick T, Hayes CE et al. MR imaging of the pelvis with an endorectal-external multicoil array. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:229-232
152. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM et al. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 1989;172:570-574
153. Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol* 1990;12:109-114

154. Secaf E, Nuruddin RN, Hricak H et al. MR imaging of the seminal vesicles. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:989-994
155. Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:379-385
156. Sommer FG, Nghiem HV, Herfkens R et al. Gadolinium-enhanced MRI of the abnormal prostate. *Magn Reson Imaging* 1993;11:941-948
157. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol* 1998;160:2412-2417
158. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076-1083
159. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916
160. Statistisches Bundesamt. Amtliche Mortalitätszahlen für Deutschland 2001. 2002;
161. Stein BS, Vangore S, Petersen RO et al. Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. *Am J Surg Pathol* 1982;6:553-557

162. Sugimura Y, Cunha GR, Donjacour AA. Morphological and histological study of castration-induced degeneration and androgen-induced regeneration in the mouse prostate. *Biol Reprod* 1986;34:973-983
163. Takeda H, Lasnitzki I, Mizuno T. Analysis of prostatic bud induction by brief androgen treatment in the fetal rat urogenital sinus. *J Endocrinol* 1986;110:467-470
164. Tempany CM, Rahmouni AD, Epstein JI et al. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1991;181:107-112
165. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994;192:47-54
166. Tewari A, Indudhara R, Shinohara K et al. Comparison of transrectal ultrasound prostatic volume estimation with magnetic resonance imaging volume estimation and surgical specimen weight in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Ultrasound* 1996;24:169-174
167. Tisell LE, Salander H. Anatomy of the human prostate and its three paired lobes. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:55-65.:55-65
168. Tong S, Cardinal HN, McLoughlin RF et al. Intra- and inter-observer variability and reliability of prostate volume measurement via two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:673-681

169. Villers A, McNeal JE, Redwine EA et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763-768
170. Walsh PC. Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. The controversy. *Urol Clin North Am* 1987;14:663-673
171. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. 1982. *J Urol* 2002;167:1005-1010
172. Walsh PC, Quinlan DM, Morton RA et al. Radical retropubic prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. *Urol Clin North Am* 1990;17:679-684
173. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000;164:400-404
174. White S, Hricak H, Forstner R et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195:385-390
175. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38:59-85, viii
176. Yu KK, Hricak H, Alagappan R et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202:697-702

177. Yu KK, Scheidler J, Hricak H et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213:481-488
178. Yuen JS, Thng CH, Tan PH et al. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol* 2004;171:1482-1486
179. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261-1266
180. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997;158:23-29
181. Zincke H, Utz DC, Taylor WF. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J Urol* 1986;135:1199-1205
182. Zlotta AR, Djavan B, Petein M et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for predicting pathological stage of localized prostate cancer in patients with serum prostate specific antigen less than 10 ng./ml. *J Urol* 1998;160:2089-2095