Aus dem privaten Prostatazentrum der Martiniklinik am

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor :

Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Wertigkeit der präoperativen Bildgebung beim Prostatakarzinom

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Susanne Kellermann

aus Nürnberg

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am : 01.10.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss , der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Graefen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. J. Yamamura

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. H. Isbarn

An das Promotionsbüro
der Medizinischen Fakultät
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Kellermann
Susanne
09151- 7320505
Susanne.Kellermann@gmx.de

Wohnanschrift in Hamburg:
Hirtengasse 3
91217 Hersbruck
Staatsangehörigkeit: deutsch

Antrag auf Zulassung zur Promotion zum Dr. med.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg überreiche ich eine **unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Markus Graefen**

von mir in dem **privaten Prostatazentrum Martiniklinik**

unter **praktischer Anleitung von Herrn Dr. med. H. Isbarn**

ausgearbeitete wissenschaftliche Abhandlung über:

Wertigkeit der präoperativen Bildgebung beim Prostatakarzinom

mit der Bitte um Annahme als Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin und um Zulassung zur mündlichen Prüfung.

Bei der vorgelegten Abhandlung handelt es sich um keine Gemeinschaftsarbeit.

Mein Vorschlag für den/die Gutachter/Gutachterin im Prüfungsausschuss lautet:

1.

2.

Zulassungsvoraussetzungen

An der Universität Hamburg habe ich von Oktober 2002 bis Juli 2010 16 Semester Medizin studiert.

Promotionssemester: Von 2008 bis 2012.

Matrikelnummer: 5586619

Studium der Medizin nach neuer Approbationsordnung von 2002.

Die Anmeldung zum Praktischen Jahr habe ich vorgenommen im Juli 2008

Hamburg, den _____ .

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 7

1.1 Epidemiologie 7

1.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Prostatakarzinoms 7

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren 8

1.1.2.1 Alter 8

1.1.2.2 Ethnische Herkunft 8

1.1.2.3 Ernährung und Lebensführung 11

1.1.2.4 Infektionen und Entzündungen 11

1.1.2.5 Genetische Risikofaktoren 11

1.1.2.6 Hormone 12

1.2 Früherkennung und Screening 14

1.2.1 Vor- und Nachteile 14

1.2.2 Diagnostisches Vorgehen bei der Prostatauntersuchung 16

1.2.2.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU) als Mittel der körperlichen Untersuchung 17

1.2.2.2 PSA- Wert 17

1.2.2.3 Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS) 19

1.2.2.4 Kombination von DRU, PSA und TRUS verbessern Vorhersagekraft einer Prostatabiopsie 20

1.3 Die Prostatabiopsie 20

1.3.1 Der anatomische Aufbau der Prostata 20

1.3.2 Sicherung eines Prostatakarzinoms 21

1.3.3 Feingewebliche (histopathologische) Untersuchung der Prostatabiopsie ... 22

1.3.4 Einteilung nicht bösartiger, aber anormaler Zellen 22

1.3.5 Charakterisierung des PCa an Hand des Gleason-Score (Grading) 22

1.4 Bildgebende Verfahren 23

1.4.1 Beurteilungshilfe und Staging 23

1.4.2 Die Skelettszintigraphie - Suche nach Knochenmetastasen 24

1.4.3 Die Computertomographie (CT) 25

1.4.4 Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit dem CT 26

1.4.5 Die Magnetresonanztomographie (MRT) 26

1.5 Bewertung maligner Tumore 28

1.5.1 Die TNM- Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner Tumore..... 28

1.5.2 Risikoeinteilung nach D'Amico mit Hilfe TNM-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert [72]..... 31

1.5.3 Empfehlungen der Europäischen Leitlinien [73], [36] und der Interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)..... 31

1.5.3.1 Skelettszintigraphie 31

1.5.3.2 CT 32

1.5.3.3 PET-CT 32

1.5.3.4 MRT 32

1.6 Radikale Prostatektomie (RP) 33

1.7 Zielsetzung dieser Arbeit..... 33

2 Materialien und Methoden..... 35

2.1 Allgemeine Angaben zur verwendeten Datenbank 35

2.2 Das für die Studie ausgesuchte Patientenkollektiv..... 35

2.3 Klinische Parameter und Patientenstratifizierung..... 36

3 Ergebnisse 39

4 Diskussion..... 46

5 Zusammenfassung..... 51

6 Literaturverzeichnis 52

7 Danksagung..... 57

8 Eidesstattliche Erklärung..... 58

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Prostatakarzinoms

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2004 gab es insgesamt 436.500 Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Circa 54% (239.500) der Neuerkrankungen betrafen Männer. Die Zahl der Todesfälle betraf insgesamt 208.824 Personen. Circa 52% (110.745) dieser Todesfälle betraf Männer. Ein prozentualer Anstieg der Krebsneuerkrankungen bei Männern um ca. 5% pro Jahr seit dem Jahr 2002 ist im Wesentlichen durch eine erhöhte Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCa) bedingt [1].

Das PCa ist mit einer geschätzten Inzidenz (Inzidenz ist die Anzahl der Neuerkrankungen/Jahr) von 58.570 Neuerkrankungen im Jahr 2004 die häufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland. Es macht ca. 25,4% aller Krebsneuerkrankungen aus, gefolgt von dem kolorektalen Karzinom (16,2%) und dem Bronchialkarzinom (14,3%). Im internationalen Vergleich steht Deutschland bezüglich der Neuerkrankungen pro Jahr zwischen 2002-2004 weltweit an fünfter Stelle, nach den USA, Schweden, Kanada und der Schweiz. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren. Selten wird ein PCa vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert [1].

Die Mortalität (Sterberate) des PCa beträgt in Deutschland ca. 10,1%. Damit liegt das PCa als karzinombedingte Todesursache in Deutschland nach dem Bronchialkarzinom (26%) und dem kolorektalen Karzinom (12,4%) an dritter Stelle [2].

Die Prävalenz (Krankheitshäufigkeit) des PCa wurde durch Autopsiestudien ermittelt. In einer Studie des Robert-Koch-Instituts wurde ein klinisch unauffälliges PCa zu 29% bei Männern im Alter von 30-40 Jahren, zu 64% in der Altersgruppe von 60-70 Jahren und bei über 85–jährigen Männern zu mehr als 75% gefunden [1]. Trotz der hohen Prävalenz leidet nur ein Teil der betroffenen Männer (ca. 20%) zu Lebzeiten an einem klinisch relevanten PCa und für nur etwa 3% ist dies die tatsächliche Todesursache [3]. Diese Diskrepanz zwischen Inzidenz und Mortalität kommt unter

anderem dadurch zustande, dass nicht jedes diagnostizierte PCa tatsächlich lebensbedrohlich ist.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

1.1.2.1 Alter

Laut den „Interdisziplinären Leitlinien der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ist das Alter der wichtigste gesicherte Risikofaktor (www.dgu.de). Aus dem „Surveillance, Epidemiology and End Result“ (SEER) Programm des National Cancer Instituts der USA wurde ersichtlich, dass die Prävalenz im Jahr 2003 bei unter 49-Jährigen 14.803, bei 50-69-Jährigen 639.593 und bei über 70-Jährigen 1.283.412 betrug [3]. In Deutschland lag die Neuerkrankungsrate laut Robert-Koch-Institut bei den 55-60-Jährigen bei 200,1 pro 100.000, bei den 65-70-Jährigen bei 587,1 pro 100.000 und in der Altersgruppe der 75-80-Jährigen bei 758,5 pro 100.000 (www.rki.de). So wurden auch im Rahmen eines Screening Programms, dem „Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial“ (PLCO), mit zunehmenden Alter immer mehr positive Tastbefunde und/oder verdächtige prostataspezifische Antigen (PSA) -Werte bei den Teilnehmern gefunden [4]. Entsprechend liegt das in den USA ermittelte mediane Alter zum Zeitpunkt der Neuerkrankung bei 71 Jahren, der Altersgipfel der PCa- spezifischen Sterblichkeit liegt am Ende des siebten Dezenniums [5].

1.1.2.2 Ethnische Herkunft

Weltweit ist das PCa in Skandinavien, Nordamerika, einigen Staaten Afrikas und in der Karibik am häufigsten; selten ist es in Asien. In Europa ist ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle gegeben, mit einer hohen PCa bedingten Sterblichkeit in Skandinavien und einer niedrigen im Mittelmeerraum [6].

In den asiatischen Gebieten mit bisher niedriger PCa Inzidenz nimmt die Häufigkeit der Erkrankung zu, möglicherweise durch eine schrittweise Anpassung des Lebensstils in diesen Regionen an den der entwickelten Länder der westlichen Welt [7].

Das SEER-Programm des National Cancer Instituts betrachtet die unterschiedlichen ethnischen Gruppen und Rassen in den USA. Aus den gesammelten Daten geht

hervor, dass sie sich in Inzidenz und Mortalität unterscheiden. Die höchste Inzidenz des PCa wurde bei afroamerikanischen Männern gefunden, gefolgt von Männern der weißen Bevölkerung. Sie betrug im Zeitraum von 2000-2004 255,5 pro 100.000 für afroamerikanische Männer und 161,4 pro 100.000 für Weiße. Ebenso war die 5-Jahres-Überlebensrate in der afroamerikanischen Bevölkerung geringer und deren Mortalität mehr als verdoppelt, verglichen mit Amerikanern kaukasischer Herkunft. Die geringste Mortalität wurde bei asiatischen Amerikanern beobachtet (Abbildung 1) [5].

Erklärt werden kann diese Diskrepanz in den verschieden Bevölkerungsgruppen zum Teil durch sozioökonomische Unterschiede, da der Zugang zu einer guten Gesundheitsversorgung nicht für alle Personen gleich ist und somit eine frühzeitige Diagnosestellung und damit gute Prognose erschwert wird [8]. Zum anderen wurde aber in einer französischen Studie festgestellt, dass es selbst unter den verschiedenen Stämmen der schwarzen Weltbevölkerung, die alle den gleichen Zugang zum Gesundheitssystem hatten, Unterschiede im Verlauf des PCa gab [9]. So bleibt zu analysieren, inwieweit genetische Faktoren und Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen.

Abbildung 1 : Beschreibung der Inzidenz und Mortalität des PCa in den USA zwischen 2000-2004, Quelle [5]

TABLE **11** Cancer Incidence and Death Rates* by Site, Race, and Ethnicity, United States, 2000 to 2004

	White	African American	Asian American and Pacific Islander	American Indian and Alaska Native†	Hispanic/ Latino‡§
Incidence					
All sites					
Males	556.7	663.7	359.9	321.2	421.3
Females	423.9	396.9	285.8	282.4	314.2
Breast (female)	132.5	118.3	89.0	69.8	89.3
Colon & rectum					
Males	60.4	72.6	49.7	42.1	47.5
Females	44.0	55.0	35.3	39.6	32.9
Kidney & renal pelvis					
Males	18.3	20.4	8.9	18.5	16.5
Females	9.1	9.7	4.3	11.5	9.1
Liver & bile duct					
Males	7.9	12.7	21.3	14.8	14.4
Females	2.9	3.8	7.9	5.5	5.7
Lung & bronchus					
Males	81.0	110.6	55.1	53.7	44.7
Females	54.6	53.7	27.7	36.7	25.2
Prostate	161.4	255.5	96.5	68.2	140.8
Stomach					
Males	10.2	17.5	18.9	16.3	16.0
Females	4.7	9.1	10.8	7.9	9.6
Uterine cervix	8.5	11.4	8.0	6.6	13.8

	White	African American	Asian American and Pacific Islander	American Indian and Alaska Native†	Hispanic/ Latino‡¶
Mortality					
All sites					
Males	234.7	321.8	141.7	187.9	162.2
Females	161.4	189.3	96.7	141.2	106.7
Breast (female)	25.0	33.8	12.6	16.1	16.1
Colon & rectum					
Males	22.9	32.7	15.0	20.6	17.0
Females	15.9	22.9	10.3	14.3	11.1
Kidney & renal pelvis					
Males	6.2	6.1	2.4	9.3	5.4
Females	2.8	2.8	1.1	4.3	2.3
Liver & bile duct					
Males	6.5	10.0	15.5	10.7	10.8
Females	2.8	3.9	6.7	6.4	5.0
Lung & bronchus					
Males	72.6	95.8	38.3	49.6	36.0
Females	42.1	39.8	18.5	32.7	14.6
Prostate	25.6	62.3	11.3	21.5	21.2
Stomach					
Males	5.2	11.9	10.5	9.6	9.1
Females	2.6	5.8	6.2	5.5	5.1
Uterine cervix	2.3	4.9	2.4	4.0	3.3

*Per 100,000 population, age-adjusted to the 2000 US standard population.
†Data based on Contract Health Service Delivery Areas (CHSDA), 624 counties comprising 54% of the US American Indian/Alaska Native population; for more information please see Espey DK, Wu XC, Swan J, et al.[17]
‡Persons of Hispanic/Latino origin may be of any race.
§Incidence data unavailable from the Alaska Native Registry and Kentucky.
¶Mortality data unavailable from Minnesota, New Hampshire, and North Dakota.
Source: Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al.[3] Incidence data are from the National Cancer Institute; mortality data are from the Centers for Disease Control and Prevention.

1.1.2.3 Ernährung und Lebensführung

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien über den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von chronischen Krankheiten durchgeführt. Die überwiegende Anzahl der Studien weist eine positive Assoziation zwischen fettreicher und faserarmer Ernährung, wie sie überwiegend in den nord-amerikanischen und nord-europäischen Regionen vorgefunden wird, und der PCa Inzidenz nach [10-12],[13],[14]. In dem „Prostate Cancer Lifestyle Trial“ zur Verbesserung der Lebensqualität wurde gezeigt, dass sich eine fettarme und überwiegend vegetarische Diät positiv auf die Gesundheit und den Verlauf des PCa auswirkt. Protektiv wirkte sich neben der Diät auch regelmäßige Bewegung und ein verbessertes Stressmanagement aus [15]. Inwieweit einer soja- und lycopenreichen Ernährung eine protektive Wirkung zugeschrieben werden kann, ist Gegenstand der Diskussion [16].

Nicht eindeutig konnte gezeigt werden, dass der Konsum von Alkohol, Tabak oder Zigaretten ursächlich an der Entstehung eines PCa beteiligt ist. Allerdings gilt der Zusammenhang zwischen dem Einfluss äußerer Karzinogene und einem Defekt in der Entgiftung dieser Karzinogene als Ursache bei der Entstehung von Karzinomen als gesichert [17].

1.1.2.4 Infektionen und Entzündungen

Es wird allgemein angenommen, dass ein Großteil aller Krebserkrankungen beim Erwachsenen durch chronische Entzündungen verursacht wird, die durch virale oder bakterielle Erreger ausgelöst wurden [18]. „Sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis“, scheinen mit einem „erhöhten Risiko der PCa Entstehung“ einherzugehen (www.dgu.de). Dagegen soll sich eine erhöhte Ejakulationsfrequenz protektiv auswirken, da mögliche Krankheitserreger ihre pathogene Wirkung nicht entfalten können [19].

1.1.2.5 Genetische Risikofaktoren

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das PCa familiär gehäuft auftritt. Hierbei wird zwischen einem familiären und einem hereditären PCa unterschieden. Als familiäres PCa wird das Auftreten eines PCa bei zwei Verwandten ersten Grades oder bei einem Verwandten ersten Grades und mehr als zwei Verwandten zweiten Grades, bezeichnet [20]. Das hereditäre PCa definiert sich als Untergruppe der familiären Karzinome. Bei diesem sind mindestens drei erstgradige Verwandte an

einem PCa erkrankt oder drei aufeinander folgende Generationen oder zwei Geschwister unter 55 Jahren. Das Risiko, an einem PCa zu erkranken, steigt mit der Anzahl der am PCa erkrankten Verwandten [21]. In genetischen Untersuchungen von Hochrisikofamilien wurden Prädispositionsgene identifiziert, die im Verdacht stehen, ein PCa auszulösen. Mittlerweile geht man davon aus, dass nicht ein Gen an der Entstehung beteiligt ist, sondern dass eine Vielzahl verschiedener Faktoren zusammentreffen muss, um die Entstehung eines PCa zu initiieren. Das Risiko zu erkranken verdoppelt sich, wenn ein Verwandter ersten Grades erkrankt ist. Sind mehrere Verwandte ersten Grades betroffen, steigt das Risiko weiter an [22].

Tabelle 1: Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad, Quelle [22]

Angehöriger mit PCa	**Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)**
I. Grades	2,2 (1,2 – 3,3)
II. Grades	1,7 (1,0 – 2,9)
I. und II. Grades	8,8 (2,8 – 28,1)

1.1.2.6 Hormone

Die Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) sind die beiden Schlüsselhormone, die für die physiologische Prostataentwicklung verantwortlich sind. Testosteron liegt im Blut zu ca. 45% an Sexualhormon-bindendem-Globulin (SHBG) und zu ca. 55% an Albumin gebunden vor. Nur 1,5-2,5% freies ungebundenes Testosteron kann seine Wirkung am Zielorgan entfalten. In der Prostata wird Testosteron durch die 5α-Reduktase in DHT umgewandelt, welches eine ca. 10-fach erhöhte intraprostatische Aktivität im Vergleich zu Testosteron besitzt. DHT bindet an den zytoplasmatischen Androgenrezeptor (AR) und der hieraus resultierende DHT/AR-Komplex bindet an die DNA und induziert die Synthese von Genen. Auf Grund dessen wird vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen der Androgenkonzentration und dem PCa besteht. Studien zeigten, dass in der Jugend kastrierte Männer und/oder Männer mit einem angeborenen Mangel an 5-Alpha-Reduktase nie ein PCa entwickeln. Histologisch konnte gezeigt werden, dass sich bei diesen Individuen in der Prostata kein Drüsenepithel entwickelt hatte [23]. Ob sich nun aber ein generell erhöhter Testosteron Wert ungünstig auf die Wahrscheinlichkeit der Entstehung des PCa auswirkt, ist unklar. Vermutet wird, dass

bereits ein geringer Anteil an Testosteron zu einer maximalen Stimulation des Drüsengewebes führt und ein über diesen Anteil hinausgehender Testosteronanteil in Bezug auf die Prostata wirkungslos bleibt [24, 25]. Die interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie verweisen aber darauf, dass eine „Hormonentzugstherapie in der Behandlung des PCa wirksam ist“ und somit im Umkehrschluss, eine „Hormonsubstitutionstherapie ein okkultes PCa stimulieren könnte“ (www.dgu.de).

Es ist nicht geklärt, inwieweit sich eine Adipositas positiv oder negativ auf die Inzidenz und die Aggressivität des PCa auswirkt [26]. Es wird vermutet, dass der karzinogene Effekt durch eine Umstellung des Hormonsystems entsteht. Adipositas geht einerseits mit einer erhöhten Östrogenkonzentration einher, die eventuell protektiv wirkt; andererseits führt sie auch zu einer geringeren Konzentration an SHBG, wodurch es zu einem Anstieg an freiem Testosteron im Blut kommt, welches wiederum möglicherweise das PCa Risiko erhöht [27]. Durch die Hormonumstellung bei Adipositas wird vermehrt das Hormon Leptin gebildet, das in Verdacht steht, die Angiogenese und das Drüsenwachstum zu stimulieren. Bisher gibt es dazu aber keine eindeutige Datenlage.

Umstritten sind auch die Ergebnisse über den Zusammenhang einer Insulinresistenz und dem Risiko der Entstehung eines PCa [26]. Im bereits erwähnten PLCO Trial wurde unter anderem das Risiko zwischen Diabetes mellitus und dem PCa untersucht. Die Studie gelangte zu dem Ergebnis, dass Diabetiker ein 20% geringeres Risiko haben, an einem PCa zu erkranken. Eine Auswirkung eines Diabetes mellitus auf die Aggressivität eines vorhandenen PCa wurde nicht gefunden [28]. Erklärt werden könnte dies damit, dass bei langjährigen Diabetikern eine Abnahme an Insulin und dem Insulin-like-growth-factor 1 (IGF-1) erfolgt und eine hohe Konzentration an IGF-1 mit einem erhöhten PCa Risiko assoziiert ist [29]. Übergewichtige Nichtdiabetiker weisen dagegen einen hohen Anteil an freien IGF-1 auf [30]. Dieser spielt eine zentrale Rolle in der Zellproliferation, Differenzierung und dem Apoptosegeschehen [31].

1.2 Früherkennung und Screening

1.2.1 Vor- und Nachteile

Da das PCa mit steigendem Alter bevorzugt auftritt und eine Prävention aufgrund der noch sehr unsicheren Aussagen über seine Risikofaktoren und Entstehung nicht sicher möglich ist, bleibt als einzige Möglichkeit das frühzeitige Erkennen, um zu verhindern, dass der Patient durch das PCa eine Verkürzung der Lebenszeit erfährt. Durch eine frühzeitige Erkennung kann die Tumorentwicklung noch meist in einem prognostisch günstigen Stadium kurativ behandelt werden, wie z.B. durch eine radikale Prostatektomie (RP) [32], die in Abschnitt 1.6 ausführlich behandelt wird. In den USA kam es schon vor einigen Jahren zur verstärkten Einführung des PSA-Screenings, das anfangs zu einem starken Anstieg der PCa-Inzidenz (siehe Abb. 2) und teilweise zu einem Absinken der PCa spezifischen Mortalität führte (siehe Abb.3). Der Inzidenzanstieg konnte mit dem Aufdecken von bisher okkulten PCa erklärt werden und das Absinken der PCa spezifischen Mortalität durch die verbesserte Prognose bei früh erkannten Tumoren [5]. Auch in einer europäischen Studie aus Österreich, war ein verstärktes PSA-Screening mit einem statistisch signifikanten Absinken der PCa-spezifischen Mortalität im Vergleich zum Rest der Bevölkerung feststellbar [33].

Im Jahr 2009 wurden zwei prospektiv randomisierte Studien publiziert, die den Einfluss des PSA-Screenings auf das PCa-spezifische Überleben untersuchten. Hierbei handelt es sich um die Europäische Studie „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) [34] und um die bereits erwähnte PLCO Studie aus den USA [35]. Während in der Europäischen Studie eine Senkung der karzinomspezifischen Mortalität um 20% für die Teilnehmer der Screening-Gruppe verzeichnet werden konnte, wurde dieser Effekt in der amerikanischen Studie nicht beobachtet. Jedoch muss leider betont werden, dass die amerikanische Studie unter anderem durch eine hochgradige Kontamination der Placebo-Gruppe gekennzeichnet war, und somit eigentlich nicht geeignet ist, den Endpunkt der Studie: „Führt PSA-Screening zu einer Reduktion der Karzinomspezifischen Mortalität?“ suffizient beantworten zu können (www.dgu.de). Somit gilt nach gegenwärtigem Wissensstand die Meinung, dass das PSA-Screening sehr wohl zu einer Verringerung der PCa-spezifischen Mortalität führt. Jedoch kommt es andererseits durch ein intensives PSA-Screening leider auch zur Entdeckung einer

signifikant hohen Rate kleiner, insignifikanter Karzinome und konsekutiv zu einem hohen Maß an Übertherapie [35].

Abbildung 2 zeigt den Verlauf der PCa-Inzidenz von 1975-2004 [5]

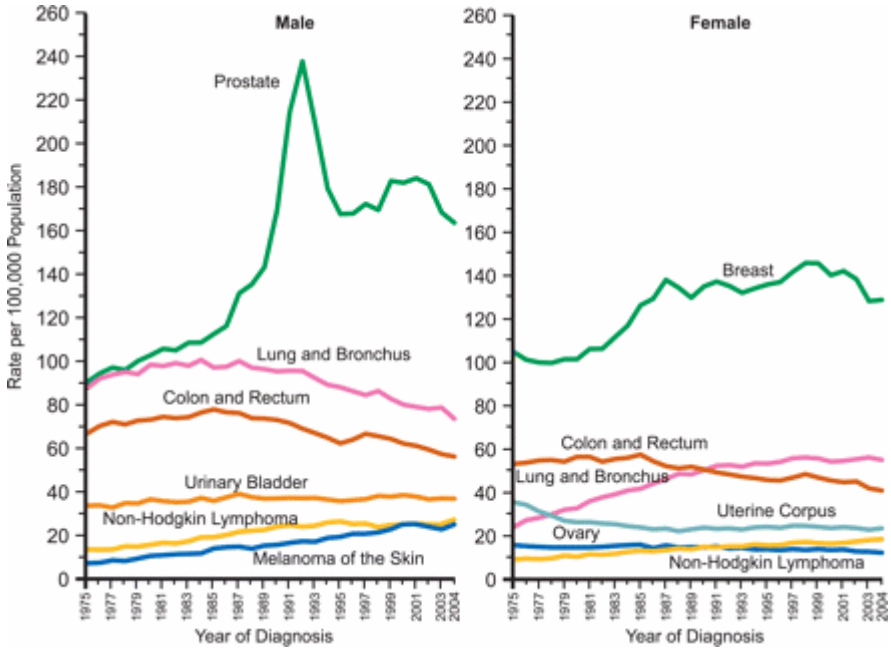
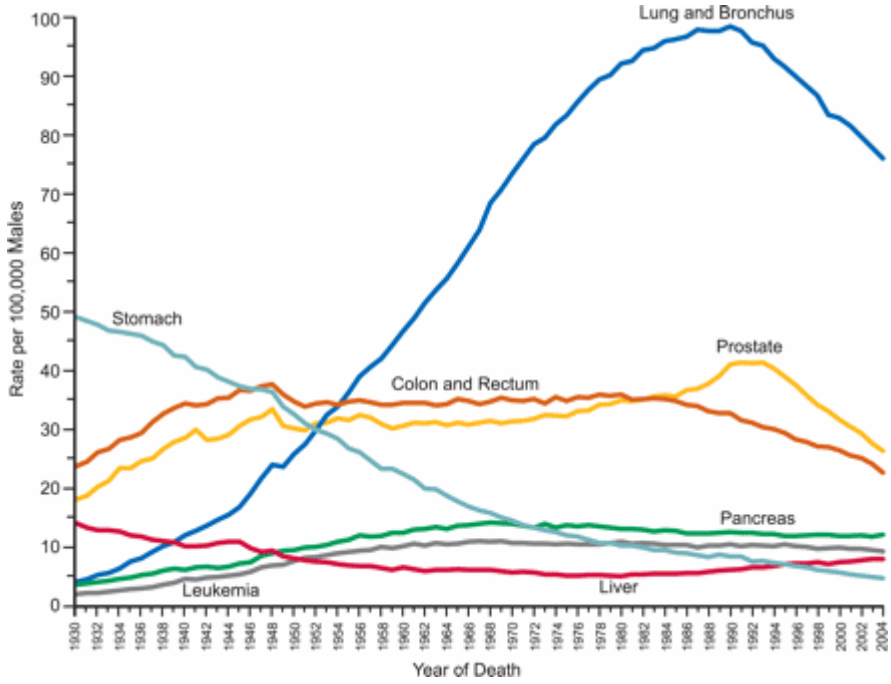


Abbildung 3 zeigt den Verlauf der PCa spezifischen Mortalität von 1930-2004 [5]



An Vorsorge wird in Deutschland eine jährliche Frühuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr angeboten (www.kid.de). Die europäischen Leitlinien für Urologie empfehlen eine Früherkennung ab dem 50. Lebensjahr, bei familiärer Belastung ab

dem 45. Lebensjahr [36]. Die interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Urologischen Gesellschaft von 2009 schlagen eine PSA-Messung im Rahmen der Früherkennung ab dem 40. Lebensjahr auf Wunsch des Patienten vor, sofern eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren angenommen werden kann (www.dgu.de). Die Früherkennung erfolgt hauptsächlich durch digital-rektale Untersuchung (DRU) und Messung des PSA [36]. Für die Früherkennungsuntersuchung wurde als oberste Altersgrenze das biologische Alter von ca. 75 Jahren bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren empfohlen [37].

Unterschieden werden müssen die beiden Möglichkeiten der Tumorfrüherkennung und des Screenings. Unter Früherkennung versteht man das frühe Entdecken eines PCa bei einem bereits erkrankten, aber noch asymptomatischen Patienten. Häufig geht dabei die Initiative zur Früherkennung vom Patienten selbst aus. Ein Screening dagegen wird routinemäßig in einer Bevölkerungsgruppe ab einem bestimmten Alter durchgeführt [38] und findet meist im Rahmen von Studien statt [36]. Die Problematik dabei ist, dass die Prävalenz des PCa sehr hoch ist, z.B. liegt sie in den USA bei ca. zwei Millionen. Dagegen erkrankt klinisch gesehen tatsächlich nur einer von sechs Teilnehmern an einem PCa und nur einer von 30 Teilnehmern verstirbt daran [3]. Diese Diskrepanz zwischen PCa-Inzidenz und PCa-spezifischer Mortalität impliziert, dass ein Großteil der PCa-Patienten ein so genanntes insignifikantes PCa aufweist [3, 5]. Als insignifikantes PCa werden solche PCa bezeichnet, die keine Lebensbedrohung für den Patienten darstellen. Leider lassen sich diese Karzinome heutzutage noch nicht sicher bestimmen. International besteht Einigkeit darüber, dass ein Screening nur zu vertreten ist, wenn dadurch ein Rückgang der Mortalität erreicht wird.

1.2.2 Diagnostisches Vorgehen bei der Prostatauntersuchung

Die Diagnostik des PCa gliedert sich in verschiedene Abschnitte. Sie sollte mit einer Anamnese, die auch soziale und familiäre Aspekte beinhaltet, und einer körperlichen Untersuchung beginnen. Eine genetische Prädisposition kann sich auf die Entstehung und den Verlauf eines PCa auswirken. Zur besseren Beurteilung der Tumorausbreitung werden ein Laborscreening, eine histologische Sicherung und bildgebende Verfahren hinzugezogen.

1.2.2.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU) als Mittel der körperlichen Untersuchung

Die DRU ist fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung. Mittlerweile weiß man allerdings, dass der Nutzen der DRU nur relativ gering ist, da eine Karzinom bedingte Veränderung der Prostata eine gewisse Größe haben muss, um überhaupt erkannt werden zu können [39]. Liegt allerdings ein positiver Tastbefund vor, so ist der Großteil der Tumore bereits organüberschreitend und somit nur noch eingeschränkt kurativ therapierbar. Des Weiteren hängt die Aussagekraft stark von der Erfahrung des Untersuchers ab. Nicht zu vernachlässigen ist, dass viele Männer der DRU ablehnend gegenüberstehen und dies häufig ein Grund für die Nichtteilnahme an Früherkennungsprogrammen ist [40]. Trotz der oben genannten Mängel sehen die Leitlinien eine weitere Durchführung der DRU als sinnvoll an, da die Kombination der verschiedenen Befunde, besonders mit dem des PSA-Wertes, die Aussagekraft erhöht und es sich um eine leicht durchzuführende und kostengünstige Untersuchung handelt [36].

1.2.2.2 PSA- Wert

Das PSA ist eine chymotrypsinhaltige Serinprotease, die in klinisch relevanter Menge ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata sezerniert wird [32]. Zwar kommt PSA physiologischer Weise in der Prostata vor, es konnte aber gezeigt werden, dass PCa Zellen mehr PSA produzieren, als es bei gesunden Prostataepithelzellen der Fall ist. Die Höhe des PSA-Spiegels korreliert mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven Tumornachweis (www.dgu.de). Dieser kann jedoch auch bei benigner Prostatahypertrophie, einer Prostatitis und anderen nicht bösartigen Veränderungen erhöht sein. Daher ist PSA als ein organspezifischer Marker zu werten, nicht aber als ein reiner Tumormarker. Tumormarker sind definiert als eine ausschließlich durch einen Tumor produzierte oder durch Tumorwachstum induzierte Substanz (www.dkfz.de). Obwohl die Aussagekraft des PSA-Wertes begrenzt ist, dient er im Rahmen der Frühdiagnostik als wichtiges Kriterium. Seit Einführung der PSA-Messung wird ein Großteil der PCa in einem organbegrenzten Stadium entdeckt. Dies ist für die weitere Diagnostik von großem Vorteil, da die meisten organbegrenzten Tumore heilbar sind. Einen absoluten Grenzwert für das PSA, ab dem ein PCa als gesichert gilt, gibt es aber nicht. Die Wahrscheinlichkeit eines PCa

bei zunehmendem PSA-Wert wird in Tabelle 2 aufgeführt. Der PSA-Wert dient in der Diagnostik als Anhalt für die Durchführung einer Prostatabiopsie. Ein allgemein anerkannter Grenzwert (cut-off-Wert) liegt momentan bei 4 ng/ml bzw. bei 2-3 ng/ml für jüngere Männer zwischen 50 und 60 Jahren, wenn andere Möglichkeiten, die zu einer PSA-Erhöhung führen können, ausgeschlossen wurden [36]. Potentiell PSA manipulierende Faktoren sind z.B. pharmakologische Einflüsse (5-Alpha-Reduktasehemmer), prostatische Erkrankungen, sowie äußere Manipulation (z.B. Biopsien der Prostata, DRU oder ein liegender transurethraler Katheter) (www.dgu.de).

Tabelle 2: Risiko des PCa in Relation zu niedrigen PSA-Werten [36]

PSA level [ng/mL]	PCa Risiko
0,0 – 0,5	6,6%
0,6 – 1,0	10,1%
1,1 – 2,0	17,0%
2,1 – 3,0	23,9%
3,1 – 4,0	26,9%

Der oben genannte Grenzwert ist aber auch kritisch zu betrachten, da bereits bei PSA-Werten unter 4 ng/ml in Prostatabiopsien Karzinome gefunden wurden. Zum Beispiel wurde im „Prostate Cancer Prevention Trial“ bei insgesamt ca. 34% der Männer mit einem PSA-Wert < 4ng/ml ein PCa detektiert [41]. Allerdings würde ein weiteres Absenken des etablierten PSA-Grenzwertes mit einer Erhöhung der Zahl unnötiger Biopsien einhergehen (www.dgu.de). Dies hätte steigende Kosten und eine erhöhte psychische und physische Belastung für den Patienten zur Folge.

Neue Ansätze werden in einer dynamischen Betrachtung des PSA-Wertes gefunden, wie z.B. der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und der PSA-Verdopplungszeit. Zusätzlich werden molekulare Untersuchungen des PSA vorgenommen.

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wird durch Entnahme von drei PSA-Serumproben über einen Zeitraum von zwei Jahren betrachtet. Sie sollte einen Anstieg von 0,75 ng/ml pro Jahr nicht überschreiten [42]. Wird dieser Wert überschritten, liegt der Verdacht auf ein PCa unabhängig vom Ausgangswert nahe. Weiterhin scheint ein

schneller Anstieg mit einer schlechteren Prognose zu korrelieren. In Studien wurde die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit als ein sinnvoller Parameter zur Früherkennung und Prognose beurteilt [43]. In der ERSCP-Studie konnte dies allerdings nicht bestätigt werden [44].

Die PSA-Verdopplungszeit ist nur eine andere Betrachtung der dynamischen PSA-Messung. Sie betrachtet den Zeitraum, indem sich der PSA-Wert verdoppelt hat. Je kürzer der Zeitraum ist, indem sich der PSA-Wert verdoppelt, desto höher ist die PCa-Wahrscheinlichkeit.

Das PSA liegt im Blut in unterschiedlichen molekularen Formen vor, die durch spezielle Tests gemessen werden können. Das Gesamt-PSA (t-PSA) liegt zum größten Teil als proteingebundenes = komplexiertes PSA (c-PSA) vor, während nur ein kleiner Teil als freies, ungebundenes PSA (f-PSA) vorliegt. Die Relation zwischen t-PSA und f-PSA kann Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines PCa geben. Hierzu wird der Quotient aus c-/t-PSA oder f-/t-PSA gebildet. Die europäischen Leitlinien empfehlen eine Prostatabiopsie bei einem f-/t-PSA von weniger als 20% [36].

1.2.2.3 Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

Die Prostata lässt sich durch den transrektalen Ultraschall (TRUS) in ihrer Größe und Dichte sehr gut darstellen. Über Ultraschallwellen können Bilder erzeugt werden ohne eine Strahlenbelastung für den Patienten. Die gesunde Prostata zeigt im TRUS eine homogene Dichte. Abweichungen von dieser Homogenität können ein Anhaltspunkt für eine abgelaufene Entzündung oder Zeichen von Malignität sein. Zu beurteilen ist neben der Dichte auch die Prostatastruktur. Mittels TRUS können die Symmetrie der Prostatalappen, die Prostatakapsel und die Samenblasen beurteilt werden.

Als Früherkennungsuntersuchung eignet sich der TRUS aufgrund seiner geringen Spezifität und Sensitivität eher nicht. Er dient daher heute hauptsächlich als bildgebende Hilfe bei der Prostatabiopsieentnahme. Verbessert wird das Ultraschallergebnis durch Anwendung von Kontrastmittel und besonderen Computerprogrammen, die eine genauere Beurteilung der Graustufen im Ultraschallbild erlauben (C-TRUS) (www.dgu.de).

1.2.2.4 Kombination von DRU, PSA und TRUS verbessern Vorhersagekraft einer Prostatabiopsie

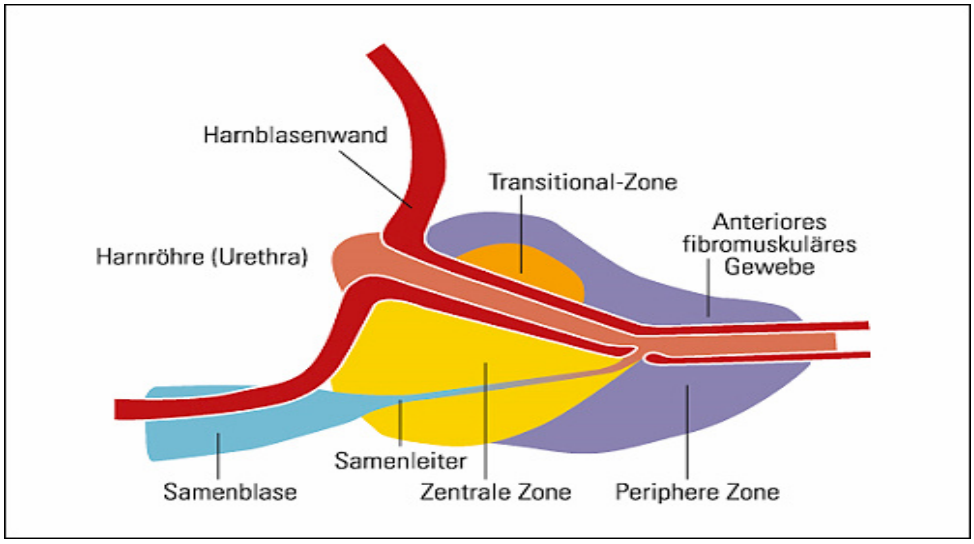
Wie bereits berichtet, gibt es keine Untersuchungsmethode, die alleine eine sichere Aussage über das Vorhandensein bzw. das Nichtvorhandensein eines PCa geben kann. Letztendlich kann ein PCa nur durch eine Biopsie der Prostata gesichert werden. Diese stellt allerdings einen invasiven Eingriff dar, der auch Nebenwirkungen haben kann. Über die Nebenwirkungen sollte vor jeder Biopsie detailliert aufgeklärt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen der Prostatabiopsie sind bei ca. 60% der Patienten eine leichte Hämaturie (Blut im Urin), und bei ca. 10% eine Hämatospermie (Blut im Ejakulat). Schwerwiegendere, aber auch eher seltene Komplikationen sind anhaltende rektale Blutungen oder eine klinisch manifeste Prostatitis als Folge der Biopsie [45]. Daher wird versucht, durch Kombination verschiedener Methoden eine Vorhersage zu treffen, die eine Probenentnahme aus der Prostata als erforderlich legitimiert. Wenn das Ergebnis einer der drei Untersuchungsmethoden (DRU, PSA, TRUS) positiv ausfällt, liegt ein positives Biopsieergebnis bei 6-25% vor, bei zwei der genannten Untersuchungsmethoden steigt es auf 18-60% und bei positivem Ausfall aller drei Untersuchungen, liegt der Anteil positiver Biopsieergebnisse bei 56-72% [36].

1.3 Die Prostatabiopsie

1.3.1 Der anatomische Aufbau der Prostata

Die Prostata besteht aus drüsenhaltigen (glandulären) und nicht-drüsenhaltigen Komponenten, die durch eine gemeinsame fibröse Kapsel nach außen hin begrenzt werden. Für die klinische und pathologisch-anatomische Untersuchung hat sich eine zonale Aufteilung der Prostata nach McNeal bewährt [36]. Insgesamt werden vier voneinander abgrenzbare glanduläre Regionen unterschieden, die in ihrer Beschreibung abhängig von der prostatischen Harnröhre (Urethra) liegen (siehe Abb.4): periphere Zone, zentrale Zone, Übergangs- oder Transitionalzone sowie das anteriore fibromuskuläre Stroma. Während die gutartige Vergrößerung der Prostata (benigne Prostatahyperplasie) ihren Ursprung in der Transitionalzone nimmt, entstehen die meisten PCa in der peripheren Zone. Dies ist auch der Grund dafür, dass PCa bedingte klinische Auffälligkeiten, wie z.B. eine subvesikale Obstruktion, erst bei relativ großer Tumormasse beobachtet werden.

Abbildung 4: Anatomie der Prostata und zonale Aufteilung,
Quelle (http://www.vasweb.org/files/blasezw.jpg**)**



1.3.2 Sicherung eines Prostatakarzinoms

Die Prostatabiopsie ist der „Goldstandard“ zur Diagnostik eines PCa. Sie wird auf Grundlage eines suspekten Tastbefundes und/oder meist eines PSA-Werts > 4 ng/ml oder eines anormalen PSA–Anstiegs empfohlen. Bei niedrigeren PSA-Werten sprechen die deutschen Leitlinien eine Empfehlung zur regelmäßigen Kontrolle des PSA-Wertes aus. Bei jungen Patienten werden jedoch teilweise auch niedrigere Grenzwerte empfohlen, ab denen eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte. Die Biopsie der Prostata wird meist ultraschallgesteuert durch den Enddarm (Ultraschall gesteuerte transrektale Biopsie), in regionaler Anästhesie und unter Antibiotikaschutz durchgeführt (www.dgu.de). Früher wurden meist Sextantenbiopsien (jeweils Entnahme von drei Proben aus dem linken und aus dem rechten Prostatalappen) aus der Prostata entnommen. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass die PCa Detektionsrate mit steigender Anzahl entnommener Biopsiestanzzylinder signifikant gesteigert werden kann. Entsprechend gilt heute die Entnahme von mindestens zehn Biopsiekernen als international anerkannter Standard. Da sich die meisten Karzinome zu Beginn der Tumorentstehung in der peripheren Zone der Prostata befinden, sollten die entnommenen Proben vorzugsweise aus diesem Bereich stammen [36]. Das entnommene Gewebe wird von einem Pathologen untersucht und klassifiziert. In der Regel wird an eine negative Biopsie eine zweite Biopsie angeschlossen, da die PCa-Detektionsrate nach einer initial negativen Biopsie zwischen 10-20% liegt. In diesen

zwei Biopsierunden wird ein Großteil aller klinisch relevanten PCa gefunden [46]. Empfohlen wird ein Abstand von 6-12 Monaten für die Kontrollbiopsie (www.dgu.de).

1.3.3 Feingewebliche (histopathologische) Untersuchung der Prostatabiopsie

Das bei der Biopsie entnommene Prostatagewebe wird histologisch (feingeweblich) untersucht und klassifiziert. Hierbei wird zwischen Zellen unterschieden, die als Krebsvorstufen beurteilt werden und Zellverbänden, die als bösartig gelten.

1.3.4 Einteilung nicht bösartiger, aber anormaler Zellen

Es gibt Zellen, die keinerlei Merkmale von Bösartigkeit aufweisen, aber auch nicht dem Bild eines normalen Zellverbandes entsprechen. Solche Zellen können Hinweise auf ein mögliches Entstehen eines PCa geben oder verdächtig für ein an anderer Stelle in der Prostata befindliches Karzinom sein. Diese Zellverbände werden als hochgradige prostatische intraepitheliale Neoplasie (High-Grade-PIN/ HG-PIN) bezeichnet. Über viele Jahre wurde in einigen Studien postuliert, dass beim Vorhandensein einer HG-PIN ein hohes Risiko für ein PCa bestünde. Daher wurde lange bei Vorhandensein einer HG-PIN eine Re-Biopsie empfohlen. In jüngeren Studien wurde diese Beobachtung jedoch widerlegt, so dass laut aktueller Leitlinien der EAU bei Präsenz einer HG-PIN nur bei großflächiger Ausbreitung eine Re-Biopsie durchgeführt werden sollte. Eine weitere Gewebestruktur, die eine atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP) zeigt, weist auf ein hohes Tumorrisiko hin. Die Europäischen Leitlinien empfehlen daher bei ASAP eine erneute Prostatabiopsie durchzuführen [47].

1.3.5 Charakterisierung des PCa an Hand des Gleason-Score (Grading)

Nahezu alle PCa werden heutzutage nach dem so genannten Gleason Grading klassifiziert. Diese Form des Gradings des PCa ist nach seinem Beschreiber Donald F. Gleason benannt. Der Gleason-Score ist ein Wert, der sich aus zwei Einzelwerten zusammensetzt. Diese Werte entstehen aus der mikroskopischen Betrachtung des Entdifferenzierungsgrades (Abweichung vom normalen Gewebe) der häufigsten und der zweithäufigsten Zellpopulation im Präparat. Damit kann eine Klassifizierung (Grading) des Tumors erreicht werden. Der Gleason-Score besteht aus 5 Graden, dabei beschreibt Grad 1 die am besten differenzierten Tumore und Grad 5 die am schlechtesten differenzierten Tumore. Besitzt ein Tumor nur ein Differenzierungsmuster, so wird der Grad verdoppelt. Daraus ergibt sich ein

Minimum-Score von 1+1=2 und ein Maximal-Score von 5+5=10. Ein Gleason-Score 2-4 steht für gut differenzierte Tumore, ein Gleason-Score zwischen 5-7 für mittelgradig differenzierte Tumore und 8-10 für schlecht bzw. entdifferenzierte und somit sehr aggressive Tumore. Nach dem Gleason-Score werden nicht nur die PCa, welche im Rahmen einer Biopsie entdeckt werden, klassifiziert, sondern auch das Präparat nach Prostataentnahme (Prostatektomie) [48]. In den letzten Jahren wurde das Gleason-Score-System durch verschiedene Expertengruppen weiter modifiziert [49]. Heutzutage werden die meisten PCa mit einem Gleason-Score ≥ 6 beziffert. Ein Gleason-Grad 1 oder 2 sollte im Biopsiepräparat nicht mehr verwendet werden.

1.4 Bildgebende Verfahren

1.4.1 Beurteilungshilfe und Staging

Die Vorsorgeuntersuchung setzt sich aus DRU, PSA-Wert und TRUS zusammen, gesichert wird das PCa unter TRUS- oder seltener MRT- gesteuerter Biopsie. Im Fall einer positiven Biopsie ist das weitere Procedere stark von der Tumorausdehnung sowie dem Aggressivitätsgrad des PCa abhängig. Daneben werden andere Faktoren, wie z.B. das Alter des Patienten sowie dessen Allgemeinzustand berücksichtigt. Vereinfachend kann gesagt werden, dass Tumore, die auf die Prostata begrenzt sind (lokale Tumorausdehnung), erfolgreich mittels lokaler Therapie behandelt werden können. Hierzu stehen unter anderem chirurgische Verfahren, wie z.B. die radikale Prostatektomie (RP), aber auch strahlentherapeutische Verfahren, wie z.B. die externe Radiatio oder die so genannte interstitielle Brachytherapie zur Verfügung. Besteht ein nicht mehr organbegrenztes Wachstum des Karzinoms, ist eine lokale Therapie nur noch eingeschränkt Erfolg versprechend. Liegt bereits eine viszerale Metastasierung der Erkrankung vor, kann durch eine lokale Therapie keine Heilung erzielt werden. Solche Tumore werden im Allgemeinen palliativ systemisch behandelt, worauf allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird. Es ist entsprechend von äußerster Wichtigkeit, die Tumorausdehnung möglich exakt zu bestimmen, um für den jeweiligen Patienten die bestgeeignete Therapie einleiten zu können.

Unter Berücksichtigung des PSA-Wertes, der Anzahl der positiven Prostatastanzen, sowie dessen Differenzierung (Gleason-Score) und des Befundes der DRU kann das Tumorstadium bereits präinterventionell annähernd bestimmt werden. Im Laufe des letzten Jahrzehnts haben verschiedene Arbeitsgruppen mathematisch generierte

Programme erstellt (so genannte Nomogramme oder „Look-up Tables“), die z.B. an Hand dieser drei Parameter die Wahrscheinlichkeit eines nicht mehr organbegrenzten Tumorwachstums, einer Samenblaseninfiltration oder eines Lymphknotenbefalls berechnen können [50], [51], [52]. Jedoch erlauben diese Instrumente keine 100% Sicherheit bezüglich ihrer Aussagekraft.

Um die Ausdehnung eines neu diagnostizierten PCa möglichst exakt bestimmen zu können, stehen neben den oben erwähnten Parametern noch weitere bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die heutzutage am häufigsten zum PCa-Staging eingesetzten Verfahren sowie deren Kosten werden im Folgenden vorgestellt.

1.4.2 Die Skelettszintigraphie - Suche nach Knochenmetastasen

Im Falle einer Metastasierung des PCa ist das Skelettsystem zu 85% betroffen [53]. Hierbei handelt es sich meist um so genannte osteoblastische Knochenmetastasen. Dies bedeutet, dass die Metastasen zu einer Vermehrung von Knochenzellen führen [54]. Diese vermehrte Aktivität von Knochenzellen kann durch radioaktiv markiertes Diphosphonat sichtbar gemacht werden.

Das knochenspezifische Kontrastmittel lagert sich in allen Regionen an, in denen ein erhöhter Knochenstoffwechsel stattfindet. Dieser kann auf sehr unterschiedlichen Ursachen beruhen, wie z.B. auf alten Frakturen oder auch degenerativen Knochenprozessen und Entzündungen. Bei verdächtigem Befund in der Skelettszintigraphie kann dieser durch ein natives Röntgenbild oder mittels Computertomographie (CT) gezielt abgeklärt werden (www.dgu.de). Die Sensitivität und Spezifität der planaren Skelettszintigraphie zur Detektion von Knochenmetastasen beträgt 70% und 57%, die Sensitivität und Spezifität mittels SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) 92% und 82% nach einer Studie von 2006 [55]. Andere Studien ergaben bessere Werte sowohl der Sensitivität als auch Spezifität der konventionellen Szintigraphie [56].

In einer aktuellen radiologischen Arbeit wurde die Durchführungszeit einer Untersuchung mit Skelettszintigraphie mit ca. 120 Minuten und entstehende Kosten von 167,20 Euro genannt [57].

1.4.3 Die Computertomographie (CT)

Die CT ist ein Verfahren, das mittels Röntgenstrahlen Schnittbilder des Körpers anfertigt, die danach zusammengesetzt einen Überblick über Fett, Organe und knöcherne Strukturen ergeben. So kann besonders gut das Skelettsystem in verschiedenen Ebenen untersucht werden. Anders als in der Skelettszintigraphie kann gut zwischen degenerativen und metastatischen Prozessen unterschieden werden. Daher wird es als Verifizierungsverfahren bei Verdacht auf Knochenmetastasen eingesetzt und dient der Beurteilung der Stabilität des Skeletts in den betroffenen Bereichen. Die CT kann des Weiteren eine Hilfe zur Betrachtung der Lymphknoten in der Primärdiagnostik sein. Hier erlaubt sie aber keine bessere Aussage als die Magnetresonanz Tomographie (MRT). Zum Lymphknotenstaging sollte daher die MRT bevorzugt eingesetzt werden (www.dgu.de). Andererseits ist die MRT teurer als die CT und auch nicht so häufig verfügbar, entsprechend wird die CT häufig zur Beurteilung des Lymphknotenstatus durchgeführt. Die Strahlenexposition des Patienten durch die CT sollte bei der Wahl der Untersuchung nicht vernachlässigt werden. Beispielsweise führt die Durchführung einer Abdomen-CT mit Kontrastmittel zu einer effektiven Dosis von 10mSv, erst 100 konventionelle Röntgenbilder des Thorax in 2 Ebenen würden zum Erreichen der CT-Strahlendosis führen (Deutsche Strahlenschutzkomission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), (www.bmu.de)). Die Zahl von CT-Untersuchungen stieg in den letzten 25 Jahren um mehr als das 20-fache in den USA und um ca. das 12-fache im Vereinigten Königreich von Großbritannien (UK). Dabei sollte bedacht werden, dass sich durch diese Entwicklung das Risiko, eine schädigende Strahlendosis zu erreichen, beträchtlich erhöht hat. Über die Folgen für die Patienten wird in der Fachwelt diskutiert [58].

Die Kosten einer Abdomen-CT-Untersuchung belaufen sich bei einem Zeitaufwand von ca. 30 Minuten auf ca. 245, 54 Euro [57].

1.4.4 Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit dem CT

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) arbeitet wie die Skelettszintigraphie mit radioaktiv markierten Substanzen, die sich im Organismus anlagern und sichtbar gemacht werden können. Dazu wird z.B. markiertes Cholin genommen, da dieses bevorzugt durch die am Adenokarzinom erkrankte Prostata aufgenommen wird. Für den Nachweis eines PCa innerhalb der Prostata ist die PET der Biopsie allerdings unterlegen [59]. In einigen Studien zeigte sich aber eine vielversprechende Aussagekraft des Lymphknotenstagings bei einem bioptisch nachgewiesenem PCa [60], [61].

Die Kombination aus PET und CT (PET-CT) ermöglicht die Auswertung von Gewebestrukturen (CT) mit zugehöriger Stoffwechselaktivität (PET). Neue Beobachtungen zeigen eine gute Abgrenzbarkeit eines PCa gegenüber einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und einer Prostatitis [62]. Die Daten bezüglich der PET-CT-Diagnostik beim neu diagnostizierten PCa sind nicht einheitlich. Es zeigte sich aber in Untersuchungen des Knochens mit Fluorid eine Sensitivität und Spezifität von 100% für Knochenmetastasen [55].

Die Kosten für eine Ganzkörper- PET/CT belaufen sich auf ca. 1.123 Euro [57].

1.4.5 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit der MRT können Schnittbilder des Körpers gemacht werden, die mit Hilfe von Magnetfeldern entstehen, die die Wasserstoffatome anregen und deren Reaktion festhalten. Die MRT kann somit Aufschluss über die Struktur und das Gewebe von Organen geben, ohne dass es dabei zu einer Strahlenbelastung kommt. Je nach Wichtung erscheint Fett in der T1-Wichtung hyperintens, in der T2-Wichtung sind Flüssigkeiten hyperintens sichtbar. In der Tumordiagnostik werden meist T2-gewichtete Aufnahmen gemacht, T1-gewichtete Aufnahmen werden zur Beurteilung des Beckenknochens sowie zur Beurteilung von Lymphknoten genutzt [63]. Zur Beurteilung von Stoffwechselvorgängen im Gewebe kann die MR-Spektroskopie eingesetzt werden mit guten Erfolgen beim Abklären eines PCa [64].

Die endorektale MRT (endoMRT), eine lokale Untersuchungsform mithilfe einer endorektal eingeführten Spule, hat im Gegensatz zum TRUS eine höhere Spezifität und Sensitivität von ca. 80-95% bei der Unterscheidung zwischen einem lokal

begrenzten oder kapselüberschreitenden bzw. Samenblasen infiltrierendem Wachstum des PCa [65]. Eine Studie untersuchte die endoMRT auf ihre Vorhersagesicherheit bezüglich extraprostatischen Wachstums beim klinisch lokalen PCa. Der Studie nach kann die endoMRT in Kombination mit dem Gleason-Score und der PSA-Dichte als Entscheidungshilfe vor Entfernung der Prostata dienen [66]. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) wird die MRT unter standardisierten Bedingungen als das „beste bildgebende Verfahren“ zum Tumorausschluss bei negativen Biopsieergebnissen genannt, wenn klinisch dennoch ein Verdacht auf ein PCa besteht (www.dgu.de). Der negative prädiktive Wert (NPW) liegt nach Studien bei 83-100% [67],[68].

Standardisierte Bedingungen der Untersuchung sind wie folgt: „Hochfeldgerät mit mindestens 1,5 Tesla, kombinierte Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule“ (www.dgu.de). Des Weiteren sollten die Schichten maximal 3 mm dick sein mit T1- und T2 gewichteten Turbo-Spin-Echosequenzen, mit Einschluß einer Untersuchung der Lymphabflusswege (www.dgu.de).

Bisher standen die anfallenden hohen Kosten und die Belastung des Patienten durch eine relativ lange Durchführungszeit in keinem akzeptablem Verhältnis zu dem Ergebnis [69].

Dies scheint sich aber durch eine stetige Verbesserung der MRT zu relativieren. So sind die Kosten der MRT-Anschaffung ähnlich hoch wie die eines PET/CT-Gerätes. Bei einem PET/CT-Gerät fallen allerdings zusätzliche Kosten von ca. 1 Million Euro für die Gewährleistung der Strahlenschutzvorschriften an.

Die Kosten für eine Becken-MRT betragen mindestens 314,75 Euro (einfacher Satz) nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Überlegungen, bei einem fortgeschrittenen Tumor eine Ganzkörper-MRT den Einzeluntersuchungen vorzuziehen, werden in der unten genannten Arbeit diskutiert. Bei Durchführung einer Ganzkörper-MRT entstehen Kosten von ca. 575 Euro, dagegen belaufen sich die Kosten und die Durchführungszeit einer Ganzkörper-PET-CT auf das ca. 1,5-fache [57].

Die Ganzkörper-MRT ist der Skelettszintigraphie und der PET/CT bezüglich des Metastasen (M)-Stagings überlegen, zumindest in der Beurteilung von Skelett- oder Leber- und Hirnmetastasen, nicht aber von Lungenmetastasen [70]. Unterstützt wird

diese Aussage von dem Ergebnis einer retrospektiven Studie, in der die Untersuchungsergebnisse der Ganzkörper-MRT mit der Skelettszintigraphie verglichen wurden. Dabei schnitt die Ganzkörper-MRT signifikant besser ab. In der MRT konnten 96,4% (81/84) der szintigraphisch diagnostizierten ossären Metastasen, die < 1cm waren, dargestellt werden; 58,6% (92/157) der durch MRT diagnostizierten Metastasen waren in der konventionellen Untersuchung sichtbar. Bei Metastasen > 1cm gab es keinen signifikanten Unterschied (p=0,082) [71]. Zur Beurteilung einer lymphogenen Metastasierung (N-Kategorie) wird die MRT bevorzugt eingesetzt (www.dgu.de).

1.5 Bewertung maligner Tumore

1.5.1 Die TNM- Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner Tumore

Durch die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 3) kann die anatomische Ausbreitung eines Tumors bei Diagnosestellung und im Verlauf beurteilt werden und außerdem einem bestimmten Stadium zugeordnet werden. Alle bisher genannten Untersuchungsergebnisse (DRU, PSA-Wert) fließen in die klinische TNM-Klassifikation (c-TNM) ein und können bei Bedarf durch bildgebende Verfahren ergänzt werden. Wird die c-TNM durch pathologische Ergebnisse aus dem Tumorpräparat bestätigt, so wird die Bezeichnung c-TNM in p-TNM geändert. Zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung (T-Stadium) stehen routinemäßig die DRU sowie als bildgebendes Verfahren der TRUS zur Verfügung. Weiterhin kann durch Berücksichtigung des PSA-Wertes und des bioptischen Gleason-Scores die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Tumors noch genauer berechnet werden. Wie bereits oben erwähnt, kann die lokale Tumorausdehnung auch mittels MRT (mit endorektaler Spule) ermittelt werden. Die CT spielt in der Ermittlung des T-Stadiums laut aktueller Leitlinien eher eine untergeordnete Rolle.

Die Prognose des Patienten mit neu diagnostiziertem PCa ist unter anderem stark von dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen abhängig. Entsprechend ist eine Aussage bezüglich des Lymphknotenstatus (N-Stadium) von höchster Wichtigkeit, um eine geeignete Therapie für den Patienten zu wählen. Der „Goldstandard“ zum Nachweis bzw. zum Ausschluß von Lymphknotenmetastasen ist die pelvine Lymphadenektomie. Jedoch handelt es sich hierbei um ein invasives Verfahren, das mit einem gewissen Risiko behaftet ist. Optimalerweise sollte also eine genaue Aussage über das N-Stadium mit möglichst

geringer Invasivität getroffen werden. Als bildgebende Verfahren dienen hierzu vor allem die CT, die MRT sowie gelegentlich auch die PET-CT. Bezüglich des Lymphknotenstagings favorisieren die Interdisziplinären Leitlinien der DGU die MRT, da sie bei vergleichbaren Ergebnissen wie in der CT keine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt und besser beurteilbare Ergebnisse liefert (www.dgu.de). Allerdings sollte ein großzügiger Einsatz der genannten Verfahren aufgrund ihrer Vor- aber auch Nachteile, wie z.B. Strahlenbelastung oder hohe Kosten, kritisch betrachtet werden, sie sind somit nicht ohne weiteres bei jedem Patienten gerechtfertigt. Die Frage lautet nun, welcher Patient ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung des N-Stadiums benötigt und bei wem davon Abstand genommen werden kann? Zur Lösung dieses Problems können verschiedene statistische Modelle zu Rate gezogen werden. Beispielsweise kann die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung durch die Parameter PSA-Wert, bioptischer Gleason-Score und das Ergebnis der DRU unter Verwendung der so genannten Partin-Tafeln mit hoher Genauigkeit berechnet werden. Diese Parameter können also zu Rate gezogen werden, um zu beurteilen, welcher Patient ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung des N-Stadiums benötigt und bei wem darauf verzichtet werden kann, da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung nur äußerst gering ist.

Tabelle 3: TNM- Klassifikation des UICC 2002, Quelle [36]:

T	**Lokale Ausdehnung des Primärtumors**
TX	keine Beurteilung möglich
T0	kein Hinweis auf Primärtumor
T1	klinisch inapparenter Tumor (nicht palpabel oder durch Bildgebung nachweisbar)
T1a	inzidentieller Tumor: histologisch in <5% des Resektionsgewebes
T1b	inzidentieller Tumor: histologisch in >5% des Resektionsgewebes
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert
T2	Primärtumor beschränkt auf Prostata
T2a	Tumor befällt <50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befällt ≥50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	extraprostatischer Tumor
T3b	Tumor infiltriert die Samenblasen
T4	Primärtumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

N	**Regionäre Lymphknoten**
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionärer Lymphknotenbefall

M	**Fernmetastasen**
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen
M1a	extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestationen

1.5.2 Risikoeinteilung nach D'Amico mit Hilfe TNM-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert [72]

Obgleich Nomogramme die höchste Aussagekraft bezüglich der Berechnung von z.B. einer Lymphknotenmetastasierung aufweisen, werden sie im klinischen Alltag selten benutzt. 1997 wurde von D'Amico et al. eine einfache Stratifizierung von Patienten mit einem neu diagnostizierten PCa in drei Risikogruppen vorgenommen. Unter Verwendung der Parameter PSA, Ergebnis der DRU und bioptischem Gleason-Score werden die Patienten in Niedrig-, Mittel- und Hochrisikogruppen unterteilt. Auf Grund der Einfachheit der D'Amico-Kriterien werden diese auch heute oftmals im klinischen Alltag angewandt. Im Folgenden sind die D'Amico-Kriterien dargestellt [72]:

- Niedrigrisiko Patient (low-risk):

  Klinisches Stadium T1a-T2a, N0, M0 und Gleason-Score ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml
- Mittelrisiko Patient (intermediate-risk):

  Klinisches Stadium T2b oder Gleason-Score 7 oder PSA 10-20 ng/ml
- Hochrisiko Patient (high-risk):

  Klinisches Stadium ≥ T2c oder Gleason-Score ≥ 8 oder PSA ≥ 20 ng/ml

1.5.3 Empfehlungen der Europäischen Leitlinien [73], [36] und der Interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

1.5.3.1 Skelettszintigraphie

Die Leitlinien sehen bei Patienten mit einem stanzbioptisch gesicherten PCa und einem PSA-Wert unter 20 ng/ml eine Skelettszintigraphie als unnötig an, da bei diesem Wert Knochenmetastasen sehr unwahrscheinlich sind. Demgegenüber wird aber die Anfertigung einer Untersuchung unabhängig vom PSA-Wert bei niedrig differenzierten oder lokal fortgeschrittenen Tumoren empfohlen [36]. Die Leitlinien der DGU empfehlen ein „risikoadaptiertes Staging", basierend auf: „PSA-Werten > 20ng/ml, lokal fortgeschrittenem Tumor, Gleason-Score > 7, Knochenschmerzen oder unklarem Anstieg der alkalischen Phosphatase" (www.dgu.de). Bisher gilt die Skelettszintigraphie als kostengünstigstes Mittel, Knochenfiliae mit relativ hoher

Sensitivität auszuschließen, aufgrund ihrer geringen Spezifität wird aber nach besseren Methoden gesucht.

1.5.3.2 CT

Eine routinemäßige Anwendung der CT sollte nicht durchgeführt werden, es wird auf Grund der relativ hohen Strahlenbelastung bei nur eingeschränkter Aussagekraft eine bessere Nutzen-Risiko-Analyse seitens der Ärzte und bessere Aufklärung der Patienten gefordert [74], [36]. Bei Patienten mit einem Niedrigrisiko PCa (klinisches Stadium T2a oder weniger, Gleason-Score ≤ 6 und PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) sollte von einer Bauch- und Becken-CT-Untersuchung abgesehen werden. Bei Patienten mit einem indermediären- oder Hochrisiko PCa kann eine CT zum Lymphknotenstaging eingesetzt werden [36]. Dabei empfehlen die interdisziplinären Leitlinien, der DGU aber eine MRT vorzuziehen. Des Weiteren kann eine CT, sofern eine Szintigrafie unklare Befunde bzw. eine Frakturgefahr zeigt, durchgeführt werden (www.dgu.de).

1.5.3.3 PET-CT

Definitive Aussagen über Anwendung dieser Methode stehen noch aus und sowohl die deutschen- als auch die europäischen Leitlinien äußern sich bisher nicht konkret, verweisen aber auf die laufende klinische Erprobung.

Als neueste viel versprechende Methode zum Staging des PCa wird in der Literatur die Kombination aus PET-CT und MRT diskutiert, dazu gibt es momentan aber keine aussagekräftigen Studien.

1.5.3.4 MRT

Verschiedene Leitlinien erwähnen neben den etablierten Untersuchungen wie TRUS, Biopsie und PSA-Messung die MRT als Möglichkeit zum lokalen Tumorstaging [36].

Die interdisziplinären Leitlinien der DGU übernehmen diese Ansicht, sobald ein „Gleason-Score größer/gleich 8 oder einer Kategorie cT3/4“ vorliegt. Des Weiteren wird eine MRT nach negativer Biopsie empfohlen, zum Lymphknotenstaging und vorzugsweise zur Abklärung unklarer Befunde in der Skelettszinitigraphie (www.dgu.de).

1.6 Radikale Prostatektomie (RP)

Die Diagnostik mittels Bildgebung und die Stadieneinteilung mit Hilfe von Nomogrammen sind Bemühungen, den Tumor so gut wie möglich zu lokalisieren und einzugrenzen. Aufgrund ihrer Ergebnisse kann eine individuelle Therapieplanung für den Patienten unter Berücksichtigung seines Willens eingeleitet werden. Entsprechend der Lokalisation des Karzinoms spricht man von einem metastasierten oder nichtmetastasierten Tumor. Der Wunsch nach einem Screening und die Anstrengungen einer präinterventionellen tiefgründigen Abklärung dienen dem Ziel, das PCa in einem frühen organbegrenzten Stadium zu entdecken. Damit hat man die Option, eine kurative Therapie mittels RP oder andere kurative Therapien, wie z.B. Brachytherapie, Strahlentherapie oder Active Surveillance, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird, anbieten zu können (www.dgu.de).

Die RP, stellt beim organbegrenzten PCa die am Besten untersuchte Therapie mit kurativer Intention dar (www.dgu.de). Sie kann offen chirurgisch mit retropubischem oder perinealem Zugang, laparoskopisch oder roboterassistiert erfolgen. Die offene retropubische Prostatektomie gilt als Standardverfahren [75]. Wenn möglich, wird eine beidseits nerverhaltende Operation durchgeführt, bei der die Potenz des Patienten meist postoperativ erhalten bleibt. Dies wird erreicht, indem Verletzungen bzw. die Entfernung der Neurovaskulären Bündel vermieden werden. Durch Schonung des äusseren Harnröhrenschließmuskels (Sphincter urethrae externus) ist die überwiegende Mehrheit der Patienten auch nach dem Eingriff kontinent [75].

1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Hintergrund dieser Arbeit war die subjektive Beobachtung, dass bei vielen Patienten mit einem neu diagnostizierten PCa eine umfassende bildgebende Diagnostik mittels MRT, CT und Skelettszintigramm durchgeführt wird, obgleich die Durchführung dieser Verfahren unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils laut aktueller Leitlinien eigentlich bei vielen dieser Patienten nicht befürwortet werden kann. Die vorliegende Arbeit hatte zwei Ziele:

I. Erfassung der Art und Häufigkeit der präoperativen Bildgebung vor RP unter Betrachtung des jeweiligen Risikoprofils der Patienten

Die Zuordnung der Patienten zu einer Risikogruppe nach der D'Amico-Risikoklassifizierung gewährleistet eine übersichtliche Auswertung, wie häufig welche

Art von präoperativer Bildgebung (CT, MRT, Skelettszintigraphie, PET) in der spezifischen Patientengruppe (Niedrig-, Mittel-, Hochrisiko) durchgeführt wurde. Dadurch kann überprüft werden, ob die durchgeführten Untersuchungen dem Risikoprofil entsprechen. Dies ist sowohl aus finanzieller Sicht von Interesse als auch aus Sicht des Patienten, da ansonsten der Eindruck einer Über– oder Unterdiagnostik entstehen könnte.

II. Vergleich der Aussagekraft der präoperativ gewonnenen Ergebnisse der Bildgebung mit den intra- und postoperativ gewonnenen Daten nach RP

Anhand der Bildgebung wird ein präoperativer Status der Prostata und der Ausdehnung der Erkrankung erhoben. Die Ergebnisse über extraprostatisches Wachstum, Samenblaseninfiltration und Lymphknoten-Metastasierung sind Grundlage für weitere diagnostische Maßnahmen und Planung der Behandlung. Die präoperativen Informationen können bei Patienten, bei denen eine RP durchgeführt wurde, mit dem tatsächlichen pathologischen Ergebnis verglichen werden und so kann die Aussagekraft der durchgeführten Bildgebung unter nicht standardisierten Bedingungen überprüft werden.

2 Materialien und Methoden

2.1 Allgemeine Angaben zur verwendeten Datenbank

Seit 1992 werden sämtliche Patienten, die wegen

a) des klinischen Verdachtes auf ein PCa oder

b) eines stanzbioptisch nachgewiesenen PCa oder

c) des Zustandes nach operativer oder strahlentherapeutischer Therapie eines PCa im Rahmen der Nachsorge

in der Abteilung für Urologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt werden, in eine prospektive Datenbank eingegeben (UrolData).

Seit dem Bestehen der Martiniklinik (2005) werden ebenfalls sämtliche dort behandelten Patienten in eine identische Datenbank eingepflegt (MartiniData). In diese Datenbank werden neben allgemeinen Patientencharakteristika, wie z.B. Alter bei Operation, Nebendiagnosen, Medikation, Allergien etc. auch viele für das PCa relevante Parameter eingegeben. Beispielsweise wird bei jedem Patienten der präinterventionelle PSA-Wert, der stanzbioptische Gleason-Score nebst Anzahl an positiven und negativen Stanzen, sowie das Ergebnis der Operation in Hinblick auf das TNM-Stadium, den chirurgischen Absetzungsrand und den Gleason-Score des RP-Präparats in die Datenbank eingegeben. Dies geschieht in der Regel durch den jeweiligen betreuenden Stationsarzt sowie durch speziell eingearbeitete Dokumentationsassistenten(innen). Jeder Patient, dessen Daten in die Datenbank eingegeben werden, hat hierfür sein schriftliches Einverständnis erteilt, weiterhin liegt die schriftliche Einwilligung zur wissenschaftlichen Forschung mit diesen Daten des jeweiligen Patienten vor. Mittlerweile liegen die Daten von mehr als 13,000 Patienten vor, welche zwischen 1992 und 2011 im UKE bzw. in der Martiniklinik mittels RP behandelt wurden.

2.2 Das für die Studie ausgesuchte Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurde als Studienintervall der Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2007 gewählt. Die Daten sämtlicher Patienten, welche in diesem Zeitraum in der Martiniklinik auf Grund eines stanzbioptisch gesicherten PCa sich einer RP unterzogen hatten, wurden ausgewertet. Hierbei handelte es sich um insgesamt

1107 Patienten. Die Operationstechnik der RP erfolgte analog zu dem in Unterpunkt 1.6 angegebenen Verfahren. Als Ausschlusskriterium für den Studieneinschluss galt eine neoadjuvante Androgendeprivation mittels eines Antiandrogens oder eines LHRH-Analogons, da diese Substanzen häufig zu einer Verschiebung des klinischen TNM-Stadiums führen und die Beurteilung des klinischen Tumorstadiums durch bildgebende Verfahren entsprechend erschwert bzw. uneinheitlich sein kann. Bei 89 Patienten war eine neoadjuvante Androgendeprivation durchgeführt worden. Nach Ausschluss dieser Männer blieben insgesamt 1018 Patienten übrig, die das Patientenkollektiv dieser Studie bilden.

2.3 Klinische Parameter und Patientenstratifizierung

Aus MartiniData wurden die folgenden Patientenparameter herausgesucht und in eine Excel Datei eingegeben:

- Alter zum Zeitpunkt der RP
- PSA-Wert zum Zeitpunkt der RP
- Bioptischer Gleason-Score
- Klinisches Stadium (Ergebnis der DRU)
- Pathologisches Stadium bei RP
- Gleason-Score des Prostatektomie Präparats
- Chirurgischer Absetzungsrand

Anhand der Parameter PSA-Wert, bioptischer Gleason-Score und Befund der DRU wurden die Patienten an Hand der D'Amico-Kriterien (siehe Punkt 1.5.2) in Niedrigrisiko- (low-risk), Mittelrisiko- (intermediate-risk) und Hochrisiko-Patienten (high-risk) stratifiziert. Bei allen Patienten wurden die Akten der ambulanten und stationären Behandlung herausgesucht und auf das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von:

- Präoperativer CT-Becken/Abdomen
- Präoperativem Knochenszintigramm

- Präoperativer MRT-Becken/Abdomen und
- Präoperativer PET-CT

hin untersucht. Diese mussten in engem zeitlichen Zusammenhang zur Diagnose des PCa stehen, um für die Studie verwendet werden zu können. Bei einer CT- bzw. MRT-Abdomen-Untersuchung wurden die Beurteilungen der Untersuchungen auf die folgenden Punkte hin untersucht:

- Verdacht auf ein extraprostatisches Tumorwachstum (ja/nein)?
- Verdacht auf eine Tumorinvasion der Samenblase(n) (ja/nein)?
- Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (ja/nein)?

Die PET-CT wurde auf die gleichen Fragen hin untersucht. Beim Skelettszintigramm wurde der Beurteilungsbericht auf den Verdacht auf das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Skelettmetastasen hin untersucht. Es war nicht bekannt, ob die entsprechende Bildgebung vom niedergelassenen Urologen, vom Hausarzt oder durch dritte Personen (beispielsweise durch den Patienten selbst bzw. aufgrund des expliziten Wunsches des Patienten hin) veranlasst wurde. Weiterhin war unbekannt, ob die MRT-Untersuchungen mit oder ohne die Verwendung einer endorektalen Spule durchgeführt worden waren.

Zunächst wurde die Gesamtfrequenz der jeweilig durchgeführten bildgebenden Verfahren für das gesamte Patientenkollektiv beschrieben. Anschließend wurden die Frequenzen für die gebildeten drei Risikogruppen gesondert beschrieben. Schließlich wurden die Parameter Spezifität, Sensitivität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die CT- und MRT-Becken/Abdomen für die Endpunkte Verdacht auf extraprostatisches Tumorwachstum, Verdacht auf Samenblaseninfiltration und Verdacht auf Lymphknotenmetastasen hin untersucht. Hierzu wurden die Informationen aus den Befundungsbögen der bildgebenden Verfahren mit dem Ergebnis der histopathologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates bzw. der entnommenen Lymphknoten verglichen.

Die folgenden Formeln wurden zur Berechnung verwendet:

- Sensitivität:
  Anzahl richtig positiver / (Anzahl richtig positiver + Anzahl falsch negativer)

- Spezifität:
  Anzahl richtig negativer / (Anzahl richtig negativer + Anzahl falsch positiver)

- Positiver prädiktiver Wert (PPW):
  Anzahl der richtig erkannt positiven / Anzahl aller als positiv gewertete

- Negativer prädiktiver Wert (NPW):
  Anzahl der richtig erkannt negativen / Anzahl aller als negativ gewerteten

Die deskriptive Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms „Statistical Package für Social Sciences“ (SPSS) Version 16 (SPSS, Chicago, Illinois).

3 Ergebnisse

In Tabelle 4 sind die klinischen sowie die histopathologischen Charakteristika der untersuchten Studienpopulation dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre (Median: 64 Jahre). Der mittlere PSA-Wert vor der RP betrug 7,7 ng/ml (Median: 6,1 ng/ml). Der überwiegende Teil der Patienten, nämlich 85,9% (874/1018), befand sich zum Zeitpunkt der RP im klinischen Stadium T1c-Stadium, 11,3% (115/1018) im klinischen Stadium T2a, 1,8% (18/1018) im klinischen Stadium T2b und 1,1% (11/1018) in einem Stadium ≥ T2c-Stadium.

Der bioptische Gleason-Score war folgendermaßen verteilt: einen Gleason-Score ≤ 6 hatten 54,7% (557/1018) der Patienten, einen Gleason-Score von 3+4 hatten 26,4% (269/1018) der Patienten, einen Gleason-Score von 4+3 hatten 10,4% (106/1018) der Patienten und bei 8,4% (86/1018) der Patienten zeigte sich ein Gleason-Score ≥ 8.

Nach der RP wurden 72,2% der Patienten (735/1018) in das Stadium pT2 eingestuft, 20,9% (213/1018) zeigten ein extraprostatisches Tumorwachstum (pT3a), 6,8% (69/1018) hatten eine Samenblaseninvasion (pT3b) und bei 0,1% (1/1018) zeigte sich ein T-Stadium pT4. Einen Lymphknotenbefall hatten 3,8% (39/1018) der Operierten. Allerdings wurde eine Lymphadenektomie lediglich bei 565 Patienten (55,5%) durchgeführt.

Der pathologische Gleason-Score war folgendermaßen verteilt: einen Gleason-Score von ≤ 6 zeigte sich bei 31% der Patienten (316/1018), 52,2% der Patienten (531/1018) hatten einen Gleason-Score von 3+4, 13,8% (140/1018) hatten einen Gleason-Score von 4+3 und 3% (31/1018) hatten einen Gleason-Score ≥ 8.

Tabelle 4: Auswertung der Daten von 1018 Patienten, bei denen im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2007 eine RP durchgeführt wurde. Keiner der Patienten hatte eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten.

Variable		**n (%)**
Alter (Jahre)	mean (median)	62 (64)
	range	40-77
Präoperativer PSA (ng/ml)	mean (median)	7.7 (6.1)
	range	1-84
Klinisches Stadium	T1c	874 (85.9%)
	T2a	115 (11.3%)
	T2b	18 (1.8%)
	≥T2c	11 (1.1)
Biopsie Gleason Summe	≤6	557 (54.7%)
	3+4	269 (26.4%)
	4+3	106 (10.4%)
	≥8	86 (8.4%)
D'Amico risk classification*	niedrig	493 (48.4%)
	mittel	403 (39.6%)
	hoch	122 (12.0%)
präoperatives CT-Abdomen		166 (16.3%)
präoperatives PET-CT		31 (3.0%)
präoperatives MRT-Abdomen		92 (9.0%)
präoperatives Knochenszintigramm		339 (33.3%)
pT-Stadium	pT2	735 (72.2%)
	pT3a	213 (20.9%)
	pT3b	69 (6.8%)
	pT4	1 (0.1%)
Lymphknotenstatus	pN0	526 (51.7%)
	pN1	39 (3.8%)
	pNx	453 (44.5%)
Prostatektomie Gleason score	≤6	316 (31.0%)
	3+4	531 (52.2%)
	4+3	140 (13.8%)
	≥8	31 (3.0%)

Entsprechend der präinterventionellen Charakteristika PSA-Wert und klinisches Stadium sowie des bioptischen Gleason-Score ergab sich die folgende Verteilung der Patienten anhand der D'Amico-Kriterien:

- Niedriges Risiko 48,4% (493 Patienten)
- mittleres Risiko 39,6% (403 Patienten)
- hohes Risiko 12% (122 Patienten).

In Tabelle 5 wird die Art und Häufigkeit der jeweils durchgeführten präoperativen Bildgebung unter Berücksichtigung der D'Amico-Risikoklassifizierung [72] dargestellt. Es erhielten insgesamt 16,3% (166/1081) aller Patienten eine CT des Abdomen/Beckens, 9% (92/1081) der Patienten eine MRT des Abdomen/Beckens, 33,3% (339/1081) eine Skelettszintigraphie und 3% (31/1081) eine PET-CT des Abdomen/Beckens. Die Durchführungen von Abdomen/Becken-CTs lagen bei 11,2% (55/493) in der Niedrigrisikogruppe, bei 19,6% (78/403) in der Mittelrisikogruppe (82/493) und bei 26,2% (32/122) in der Hochrisikogruppe. Die Anzahl der MRT-Becken/Abdomen-Untersuchungen betrug 6,3% (31/493) in der Niedrigrisikogruppe, 10,2% (41/403) in der Mittelrisiko- und 16,4% (20/122) in der Hochrisikogruppe. Da für gewöhnlich entweder eine CT- oder eine MRT-Becken/Abdomen-Untersuchung durchgeführt wird, aber nur in Ausnahmefällen beide Untersuchungen, wurden beide Methoden noch einmal zusammengefasst und deren Häufigkeit unter Berücksichtigung des Risikoprofils ermittelt. Insgesamt 16,6% Niedrigrisikopatienten (n=82) erhielten eine CT- oder MRT-Untersuchung des Becken/Abdomens. Der Anteil in den Mittel- und Hochrisikogruppen betrug jeweils 25,8% und 39,3%. Eine Skelettszintigraphie wurde bei 22,9% (113/493) der Niedrigrisikopatienten, bei 39% (157/403) der Mittelrisikopatienten und bei 56,6% (69/122) der Hochrisikopatienten durchgeführt. Eine PET-CT wurde bei 2,8% (14/493) der Niedrigrisikogruppe durchgeführt, bei 2,2% (9/403) der Mittelrisikogruppe und bei 6,6% (8/122) der Hochrisikopatienten.

Tabelle 5: Häufigkeit der präoperativen Bildgebung in Bezug zur D'Amico Risikoklassifizierung

Bildgebung		Risikoprofil		
	Gesamtfrequenz n (%)	Niedrig	Mittel	Hoch
CT-Abdomen	166/1018 (16.3%)	55/493 (11.2%)	79/403 (19.6%)	32/122 (26.2%)
MRT-Abdomen	92/1018 (9.0%)	31/493 (6.3%)	41/403 (10.2%)	20/122 (16.4%)
CT oder MRT-Abdomen	234/1018 (23%)	82/493 (16.6%)	104/403 (25.8%)	48/122 (39.3%)
Knochenszintigraphie	339/1018 (33.3%)	113/493 (22.9%)	157/403 (39.0%)	69/122 (56.6%)
PET-CT	31/1018 (3.0%)	14/493 (2.8%)	9/403 (2.2%)	8/122 (6.6%)

Die ermittelte Sensitivität, Spezifität, der PPW sowie der NPW der präoperativen CT bzw. MRT für den Nachweis eines extraprostatischen Wachstums, einer Samenblaseninfiltration (SBI) und einer Lymphknoteninfiltration (LNI) sind in Tabelle 6 (CT) und Tabelle 7 (MRT) dargestellt. Da die Durchführung von PET-CTs insgesamt zu gering war, wurde dies in der weiteren Betrachtung der Daten nicht weiter berücksichtigt. Insgesamt 166 Patienten erhielten präoperativ eine CT-Untersuchung des Becken/Abdomens. Von diesen zeigten 61 Patienten in dem histologischen Präparat nach RP ein organüberschreitendes Wachstum. Dies wurde lediglich bei zwei Patienten richtig in der CT erkannt. Bei den übrigen 59 Patienten wurde in der CT nicht der Verdacht auf ein extraprostatisches Tumorwachstum gestellt. Bei 85 Patienten wurde im histologischen Präparat nach RP ein organbegrenztes Tumorwachstum verifiziert. 83 dieser Patienten wurden in der CT diesbezüglich richtig bewertet. Lediglich bei zweien dieser Patienten wurde fälschlicherweise in der CT der Verdacht auf ein extraprostatisches Wachstum gestellt. Interessanterweise wurde bei immerhin 12% (20/166) der Patienten in der CT keine Aussage bezüglich Vorhandensein bzw. nicht Vorhandensein eines extraprostatischen Wachstums gemacht. Unter Berücksichtigung dieser Zahl, ergibt sich für die Beurteilung des extraprostatischen Tumorwachstums mittels CT eine Sensitivität von 3%, eine Spezifität von 98%, ein PPW von 50% und ein NPW von 58%.

Analog zur Beurteilung der CT für das extraprostatische Tumorwachstum wurden die gleichen Parameter auch für die Beurteilung einer SBI mittels der CT bestimmt. Die ermittelten Ergebnisse zur Beurteilung einer SBI in der CT ergaben für die Sensitivität 8%, die Spezifität 97%, den PPW 20% und den NPW 92%. Erneut wurde bei 12% (20/166) der Patienten diesbezüglich keine Aussage getroffen.

Die LNI wurde nur bei Patienten ausgewertet, bei denen tatsächlich eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde und bei denen somit eine histologische Sicherung zugrunde lag. Dabei lagen die Sensitivität und der PPW bei 0%, da mittels der CT keine der histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen richtig erkannt wurden. Die Spezifität und der NPW betrugen 96% und 92%, hier wurden von 93 histologisch ausgeschlossenen Lymphknotenbefällen 89 richtig in der CT als nicht befallen erkannt. Bei 7,8% (13/166) der Patienten wurde in der CT keine Aussage bezüglich des N-Status getroffen.

Tabelle 6: Vergleich der präoperativen computertomographischen (CT) Ergebnisse mit den endgültigen histopathologischen Ergebnissen nach RP [32]

Extraprostatisches Wachstum (ex.W.)	**RP ja**	**RP nein**	**Sensitivität**	**Spezifität**	**Positiver prädiktiver Wert (PPW) (für ex.W.)**	**Negativer prädiktiver Wert (NPW) (für ex.W.)**
CT ja	2	2	3%	98%	50%	58%
CT nein	59	83				
Keine Aussage (n=20) 12%	-	-	-	-	-	-
Samenblaseninfiltration (SBI)	RP ja	RP nein	Sensitivität	Spezifität	PPW (für SBI)	NPW (für SBI)
CT ja	1	4	8%	97%	20%	92%
CT nein	12	129				
Keine Aussage (n=20) 12%	-	-	-	-	-	-
Lymphknoteninfiltration* (LNI)	RP ja	RP nein	Sensitivität	Spezifität	PPW (für LNI)	NPW (für LNI)
CT ja	0	4	-	96%	-	92%
CT nein	8	89				
Keine Aussage (n=13) 7,8%	-	-	-	-	-	-

*nur Patienten mit durchgeführter Lymphadenektomie wurden berücksichtigt

Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich bei der Auswertung der durchgeführten MRTs, die mit der gleichen Fragestellung nach extraprostatischen Tumorwachstum, SBI und LNI bei 92 Patienten durchgeführt wurden (Tabelle 7).

Bei Vorliegen eines extraprostatischen Wachstums betrug die Sensitivität 25%, die Spezifität 79%, der PPW 37% und der NPW 69%.

Bei Vorliegen einer SBI zeigte sich eine Sensitivität von 0%, eine Spezifität von 90%, ein PPW von 0% ein NPW von 91%.

Bei Vorliegen einer LNI ergaben sich die folgende Werte: Sensitivität 0%, Spezifität 93%, PPW 0% und NPW 94%.

Tabelle 7: Vergleich der präoperativen Magnetresonanztomographischen (MRT) Ergebnisse des Abdomens mit den endgültigen histopathologischen Ergebnissen nach RP [32]

Extraprostatisches Wachstum (ex.W.)	**RP ja**	**RP nein**	**Sensitivität**	**Spezifität**	**Positiver prädiktiver Wert (PPW) (für ex.W.)**	**Negativer prädiktiver Wert (NPW) (für ex.W.)**
MRT ja	7	12	25%	79%	37%	69%
MRT nein	21	46				
Keine Aussage n=6 (6.5%)	-	-	-	-	-	-
Samenblaseninfiltration (SBI)	RP ja	RP nein	Sensitivität	Spezifität	PPW (für SBI)	NPW (für SBI)
MRT ja	0	8	-	90%	-	91%
MRT nein	7	72				
Keine Aussage n=5 (5.4%)	-	-	-	-	-	-
Lymphknoteninfiltration* (LNI)	RP ja	RP nein	Sensitivität	Spezifität	PPW (für LNI)	NPW (für LNI)
MRT ja	0	4	-	93%	-	94%
MRT nein	3	51				
Keine Aussage n=13 (16%) 18,3%	-	-	-	-	-	-

*nur Patienten mit durchgeführter Lymphadenektomie wurden berücksichtigt

Eine Skelettszintigraphie wurde, wie in Tabelle 5 ersichtlich, bei insgesamt 33.3% (339/1018) der Patienten durchgeführt. Bei insgesamt 0,7% (7/1018) der Patienten zeigte sich ein hinsichtlich Knochenmetastasen suspekter Befund. Diese Befunde ergaben nach Zielaufnahmen meist degenerative Veränderungen. Da die Prävalenz der suspekten Befunde in dieser Studie so gering ausfiel und der histologische Nachweis fehlte, wurden Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Knochenszintigraphie im Rahmen dieser Studie nicht ermittelt.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden die Daten einer aktuellen, konsekutiven Kohorte von 1.018 Patienten mit einem neu diagnostizierten PCa ausgewertet. Von Interesse war besonders die Art und Häufigkeit der durchlaufenen präoperativen Bildgebung vor Durchführung einer RP. Unter Verwendung eines international etablierten Algorithmus wurden die Patienten in drei Risikoprofile (Niedrig-/ Mittel-/ Hochrisiko) stratifiziert und die Art und das Ausmaß der Bildgebung unter diesem Gesichtspunkt ermittelt [72]. Näher betrachtet wurden die Ergebnisse der Bildgebung mit dem histologisch verifizierten Vorliegen eines extraprostatischen Wachstums, einer SBI und der LNI verglichen.

Diese Studie wurde aufgrund der subjektiven Beobachtung durchgeführt, dass im klinischen Alltag ein bedeutender Anteil an Patienten – trotz prognostisch günstiger klinischer Parameter – eine umfangreiche Bildgebung wie z.B. CT-Becken/Abdomen und /oder Skelettszintigraphie vor der RP erhält. Dies könnte zu dem Schluss führen, dass Untersuchungen ohne eine kritische Betrachtung der Nutzen-Kosten-Prognose-Analyse durchgeführt wurden und weiterhin Patienten unnötigerweise einer Strahlenexposition ausgesetzt werden.

Für diese Studie wurden die Leitlinien zur Empfehlung der Bildgebung bei einem neu diagnostizierten PCa von vier großen urologischen Gesellschaften berücksichtigt. Hierbei handelt es sich um die Leitlinien der AUA [76], DGU (www.dgu.de), EAU [36] und des NCCN (www.nccn.org). Die EAU sehen eine Skelettszintigraphie bei asymptomatischen Patienten mit einem PSA-Wert < 20 ng/ml und gut bis mäßig differenziertem Tumor (Gleason-Score ≤ 6) als unnötig an, da bei dieser Konstellation Knochenmetastasen unwahrscheinlich sind. Demgegenüber wird aber die Anfertigung einer Untersuchung unabhängig vom PSA-Wert bei niedrig differenzierten oder lokal fortgeschrittenen Tumoren empfohlen [36]. Die interdisziplinären Leitlinien der DGU empfehlen eine Skelettszintigraphie bei einem bioptisch gesichertem PCa mit PSA > 10ng/ml oder einem Gleason-Score > 8, einer Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen (www.dgu.de). Die NCCN lehnen die Durchführung einer Szintigraphie bei einem Gleason-Score ≤ 7 und einem PSA-Wert ≤ 20 ng/ml ab [77]. In dem von uns betrachteten Patientenkollektiv wurde in der Niedrigrisikogruppe bei 22,9% (113/493) eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Das bedeutet, dass annähernd jeder vierte Patient aus der Niedrigrisikogruppe diese

Staging-Untersuchung erhielt. Dies ist ein relativ hoher Prozentsatz dafür, dass ein Nutzen laut Leitlinien nicht gewährleistet ist. In der Hochrisikogruppe bzw. den Gruppen, in denen eine Skelettszintigraphie gerechtfertigt wäre, wurde nur bei 56,6% (69/122) eine Untersuchung durchgeführt. Dieser Wert erscheint sehr niedrig, da bei Patienten mit Knochenmetastasen die Durchführung einer RP generell nicht indiziert ist.

Ein ähnliches Bild wie bei der Anwendung der Skelettszintigraphie zeigte sich bei CT- und MRT-Untersuchungen. Zu dem Einsatz der CT wird in den Leitlinien der EAU angemerkt, dass bei Patienten mit einem klinischen Stadium T2b oder weniger, Gleason-Score ≤ 6 und PSA-Wert ≤ 20 ng/ml von einer Bauch- und Becken-CT-Untersuchung abgesehen werden sollte, da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung gering und dem entsprechend vernachlässigbar sei. Bei Risikopatienten könnte eine CT/MRT zum N- und T-Staging aber eingesetzt werden [36]. Die Leitlinien der DGU schlagen einen Einsatz der MRT – vorzugsweise nach negativer Biopsie – zur Bestimmung des Tumorvolumens oder zum N-Staging vor. Ebenso sollte die MRT vorzugsweise zur Abklärung skelettszintigrafischer Auffälligkeiten eingesetzt werden. Dies kann aber auch mittels CT erfolgen (www.dgu.de). In der durchgeführten Studie wurden die CT und/oder die MRT bei 16,3% (166/1018) und/oder 9% (92/1018) der Patienten durchgeführt, in der Niedrigrisikogruppe waren dies immerhin 11,2% (55/493) und/oder 6,3% (31/493) der Patienten. Unter dem Aspekt, dass sich die Leitlinien der NCCN [77] hier nur für eine Durchführung bei einem Stadium ≥ T3 und/oder bei einer auf Nomogrammen basierten Wahrscheinlichkeit von mehr als 20% für Lymphknotenmetastasen aussprechen, erscheinen diese Zahlen relativ gesehen zu hoch. Dagegen ist die Zahl der CT-Untersuchungen in der Hochrisikogruppe mit 26,2% (32/122) und der Zahl durchgeführter MRT-Untersuchungen mit 16,4% (20/122) zu niedrig.

In der dieser Studie wurde des Weiteren die Aussagekraft der durchgeführten Bildgebungen hinsichtlich der Beurteilung eines extraprostatischen Tumorwachstums und der SBI ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass bei 12,1% aller CT-Untersuchungen keine Aussage zu den genannten Parametern erfolgte. Auch über den N-Status gab es bei 8% der Bildgebungen keine Aussage.

Detaillierter waren die Ergebnisse der MRT mit 7% Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein eines extraprostatischen Wachstums, 6% machten eine Aussage

über eine SBI und 16% machten eine Aussage über den jeweiligen N-Status. Bei diesen Ergebnissen bleibt zu überlegen, welchen Sinn ein Staging mit den genannten Bildgebungen hat, wenn letztendlich die Aussagekraft sehr begrenzt und die Kosten bzw. teilweise die Strahlenbelastung sehr hoch ist. Bei ca. jedem achten Patienten wurde mittels CT keine Aussage zum T-Stadium gewonnen mit nicht unerheblicher Strahlenbelastung für die Patienten. Bei ca. jedem sechsten MRT konnte keine Aussage zum N-Stadium getroffen werden. Mit der Durchführung von MRT-Abdomen/Becken in der Low-risk-Gruppe (n=92) entstanden gemäß dieser Studie mindestens 23.552 Euro gemäß GOÄ an Kosten.

In den letzten Jahren werden neue bildgebende Verfahren zur PCa-Diagnostik bzw. zum Staging bei stanzbioptisch gesichertem PCa oder biochemischem Rezediv eingesetzt. Zu diesen relativ jungen Verfahren gehört z.B. die Cholin-PET-CT. Nach dieser Studie wurde die Cholin-PET-CT bei 3% (31/1018) der Patienten durchgeführt. Dies zeigt, dass vorzugsweise die etablierten Untersuchungen wie das konventionelle CT, MRT oder Skelettszintigraphie im klinischen Alltag von Relevanz sind. Aktuell gibt es keine Leitlinienempfehlung für die Cholin-PET-CT zur Beurteilung des T– und N-Stadiums beim PCa [36], (www.dgu.de). Verschiedene modifizierte bildgebende Verfahren zum PCa-Staging werden getestet, z.B. neue MRT-Techniken (diffusionsgewichtete MRT), aber auch verschiedene Radiotracer oder monoklonale Antikörper [78]. Absehbar ist in Zukunft eine PET-CT mit Fluorid, die zur Skelettdiagnostik eingesetzt wird, da diese laut einer Studien eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität zwischen 62% - 100% erreicht [55].

Die durchgeführte Untersuchung über die Wertigkeit der bildgebenden Verfahren ist in verschiedener Hinsicht limitiert. Zum einen wurde die Stratifizierung der Patienten an Hand der D'Amico-Klassifikation durchgeführt, welche nicht primär zu diesem Zweck entwickelt wurde, sondern zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs nach definitiver Therapie dient. Andererseits ist die D'Amico-Klassifikation im klinischen Alltag stark verbreitet und eine Risikostratifizierung der Patienten wird häufig analog der D'Amico-Kriterien durchgeführt. Insofern erscheint uns die Wahl der D'Amico-Kriterien zur Risikostratifizierung unserer Patienten bezüglich der durchgeführten Bildgebung als gut vertretbar.

Als weitere Limitation unserer Studie sollte erwähnt werden, dass es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um vorselektierte Personen handelt, die sich ausschließlich zur Durchführung einer RP in unserer Abteilung befanden. Dadurch wurden alle Patienten, denen man z.B. auf Grund einer möglicherweise vorliegenden Metastasierung in der Bildgebung keine definitive Therapie anbieten konnte, in der Studie nicht berücksichtigt. Ein Selektionsbias ist somit nicht ausgeschlossen. Die Ergebnisse könnten durch folgende Aspekte weiter verzerrt worden sein: Möglicherweise unterzogen sich Patienten einer RP, die aufgrund einer präoperativen Bildgebung nicht dazu geeignet gewesen wären. Andererseits überwiegt vermutlich der Anteil der Patienten, die sich einer RP unterzogen, die bereits im Voraus als Niedrig- bzw. Mittelrisikopatienten eingestuft wurden und in deren Bildgebung sich nichts Relevantes entdecken ließ, was den Verlauf der Behandlung tatsächlich beeinflusst hätte. Dies würde zumindest hinsichtlich der Niedrig- und Mittelrisikogruppen die These bestätigen, dass zu viele Patienten einer präoperativen Bildgebung ausgesetzt werden.

Schließlich wurde die Bildgebung nicht standardisiert in einem radiologischen Zentrum durchgeführt, sondern Durchführung und Auswertung der bildgebenden Verfahren wurde in zahlreichen Kliniken bzw. radiologischen Praxen durchgeführt. Da auch die Erfahrung der die Befunde erhebenden Radiologen im Rahmen dieser Studie entsprechend sicherlich uneinheitlich war, ist es möglich, dass bei standardisierter Durchführung der bildgebenden Verfahren nebst Befundinterpretation durch wenige, hoch erfahrenen Radiologen, eine höhere Übereinstimmung der Befunde mit den tatsächlich vorliegenden T-Stadien gefunden worden wäre. Andererseits spiegeln die Ergebnisse unserer Studie somit die Realität im täglichen Leben wider, da natürlich die Erfahrung von Befunde erhebenden Radiologen außerhalb von prospektiven Studien mitunter erheblich variiert.

Die Tatsache eines vorselektierten Patientenkollektives spiegelt sich auch in den ermittelten Zahlen wider. Den Großteil der Patienten machten Niedrig- und Mittelrisikopatienten aus, wie in Anbetracht des Sinns ihres Klinikaufenthaltes zu erwarten war. Dabei waren 48,4% Niedrigrisikopatienten und 39,6% Mittelrisikopatienten, lediglich 12% Patienten gehörten zur Hochrisikogruppe. Diese Verteilung muss zur Bewertung der Aussagekraft der bildgebenden Verfahren in dieser Studie berücksichtigt werden. Die Aussagekraft ist abhängig vom jeweiligen

Risikoprofil der Gruppen. Entsprechend wichtig erscheinen eine kritische Betrachtung der möglichen bildgebenden Verfahren und deren Durchführung. Sie sollten nach einheitlichen Maßstäben unter Berücksichtigung des jeweiligen Risikoprofils durchgeführt und ausgewertet werden.

5 Zusammenfassung

Das PCa ist das häufigste Karzinom beim Mann und steht weltweit bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen an dritter Stelle. Daher ist das Interesse an einer frühzeitigen Erkennung, die nachweislich zu einem besseren Ergebnis führt, sehr groß. Eine frühe Diagnostik und Vorsorgeuntersuchungen werden daher von vielen Seiten gefordert. In der durchgeführten Studie musste allerdings festgestellt werden, dass die Leitlinien nicht unbedingt der Praxis entsprechen. Denn entgegen aktueller Empfehlungen ergab die Auswertung der Daten, dass fast jeder vierte Patient mit einem neu diagnostizierten low-risk PCa vor RP ein Skelettszintigramm erhielt und fast jeder sechste Patient in der low-risk Gruppe eine CT und/oder MRT des Abdomens. In der Gruppe der high-risk Patienten wurde die genannte Bildgebung dagegen eher verhalten angewandt, nämlich mit 56,6% Skelettszintigraphie und 39% bei CT und/oder MRT. In dieser Gruppe hat die Bildgebung eine besondere Bedeutung, da bei viszeraler und/oder ossärer Metastasierung des PCa eine RP nicht indiziert ist. Des Weiteren erscheint der übermäßige Einsatz von CT bzw. MRT als fragwürdig, da die Sensitivität und der PPW in Bezug auf die Beurteilung von T- und N-Stadium in allen Gruppen nahezu verschwindend gering war, insbesondere in der low-risk Gruppe.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut/GEKID, *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends* 2008, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 6.überarbeitete Auflage.
2. Sakr, W.A., et al., *High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases.* In Vivo, 1994. **8**(3): p. 439-43.
3. Hayat, M.J., et al., *Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program.* Oncologist, 2007. **12**(1): p. 20-37.
4. Andriole, G.L., et al., *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(6): p. 433-8.
5. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008.* CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
6. Levi, F., et al., *Leveling of prostate cancer mortality in Western Europe.* Prostate, 2004. **60**(1): p. 46-52.
7. Sim, H.G. and C.W. Cheng, *Changing demography of prostate cancer in Asia.* Eur J Cancer, 2005. **41**(6): p. 834-45.
8. Coleman, M.P., et al., *Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD).* Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 730-56.
9. Ravery, V., et al., *Prostate cancer characteristics in a multiracial community.* Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 533-8.
10. Armstrong, B. and R. Doll, *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices.* Int J Cancer, 1975. **15**(4): p. 617-31.
11. Rose, D.P., A.P. Boyar, and E.L. Wynder, *International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption.* Cancer, 1986. **58**(11): p. 2363-71.
12. Kushi, L. and E. Giovannucci, *Dietary fat and cancer.* Am J Med, 2002. **113 Suppl 9B**: p. 63S-70S.
13. Nakai, Y., W.G. Nelson, and A.M. De Marzo, *The dietary charred meat carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine acts as both a tumor initiator and promoter in the rat ventral prostate.* Cancer Res, 2007. **67**(3): p. 1378-84.
14. Borowsky, A.D., et al., *Inflammation and atrophy precede prostatic neoplasia in a PhIP-induced rat model.* Neoplasia, 2006. **8**(9): p. 708-15.
15. Dewell, A., et al., *A very-low-fat vegan diet increases intake of protective dietary factors and decreases intake of pathogenic dietary factors.* J Am Diet Assoc, 2008. **108**(2): p. 347-56.
16. Khalil, D.A., et al., *Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism.* J Nutr, 2002. **132**(9): p. 2605-8.

17. Kesarwani, P., R. Singh, and R.D. Mittal, *Association of GSTM3 intron 6 variant with cigarette smoking, tobacco chewing and alcohol as modifier factors for prostate cancer risk.* Arch Toxicol, 2008.
18. Palapattu, G.S., et al., *Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights.* Carcinogenesis, 2005. **26**(7): p. 1170-81.
19. Giles, G.G., et al., *Sexual factors and prostate cancer.* BJU Int, 2003. **92**(3): p. 211-6.
20. Stanford, J.L. and E.A. Ostrander, *Familial prostate cancer.* Epidemiol Rev, 2001. **23**(1): p. 19-23.
21. Zeegers, M.P., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis.* Cancer, 2003. **97**(8): p. 1894-903.
22. Steinberg, G.D., et al., *Family history and the risk of prostate cancer.* Prostate, 1990. **17**(4): p. 337-47.
23. Wu, C.P. and F.L. Gu, *The prostate in eunuchs.* Prog Clin Biol Res, 1991. **370**: p. 249-55.
24. Isbarn, H., et al., *Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms.* Eur Urol, 2009. **56**(1): p. 48-56.
25. Morgentaler, A. and A.M. Traish, *Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth.* Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 310-20.
26. Hsing, A.W., L.C. Sakoda, and S. Chua, Jr., *Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer.* Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. s843-57.
27. Hsing, A.W., *Hormones and prostate cancer: what's next?* Epidemiol Rev, 2001. **23**(1): p. 42-58.
28. Leitzmann, M.F., et al., *Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial.* Cancer Causes Control, 2008.
29. Platz, E.A., et al., *Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(5): p. 1262-9.
30. Nelson, W.G., et al., *The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer.* J Urol, 2004. **172**(5 Pt 2): p. S6-11; discussion S11-2.
31. Kaaks, R., A. Lukanova, and B. Sommersberg, *Plasma androgens, IGF-1, body size, and prostate cancer risk: a synthetic review.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2000. **3**(3): p. 157-172.
32. Wang, M.C., et al., *Purification of a human prostate specific antigen. 1979 [classical article].* J Urol, 2002. **167**(3): p. 1226-30.
33. Bartsch, G., et al., *Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria.* Urology, 2001. **58**(3): p. 417-24.
34. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.* N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
35. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.* N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
36. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 68-80.

37. Ross, K.S., H.A. Guess, and H.B. Carter, *Estimation of treatment benefits when PSA screening for prostate cancer is discontinued at different ages.* Urology, 2005. **66**(5): p. 1038-42.
38. Schlemmer, H.P., *[Prostate carcinoma.].* Radiologe, 2008. **48**(1): p. 45-51.
39. Schroder, F.H., et al., *Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.* J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(23): p. 1817-23.
40. Nagler, H.M., et al., *Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening.* Urology, 2005. **65**(6): p. 1137-40.
41. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.* N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
42. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.* Jama, 1992. **267**(16): p. 2215-20.
43. Perrin, P., *PSA velocity and prostate cancer detection: the absence of evidence is not the evidence of absence.* Eur Urol, 2006. **49**(3): p. 418-9.
44. Raaijmakers, R., et al., *Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam.* Urology, 2004. **63**(2): p. 316-20.
45. Djavan, B., et al., *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study.* J Urol, 2001. **166**(3): p. 856-60.
46. Djavan, B., et al., *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?* J Urol, 2001. **166**(5): p. 1679-83.
47. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease.* Eur Urol. **59**(1): p. 61-71.
48. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.* J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
49. Epstein JI, A.W.J., Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2005 Sep. **29**(9): p. 1228-42.
50. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy.* J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 939-44; discussion 944.
51. Haese, A., et al., *Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma.* Cancer, 2002. **95**(5): p. 1016-21.
52. Gallina, A., et al., *Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy.* Eur Urol, 2007. **52**(1): p. 98-105.
53. Bubendorf, L., et al., *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients.* Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578-83.
54. Coleman, R.E., *Skeletal complications of malignancy.* Cancer, 1997. **80**(8 Suppl): p. 1588-94.

55. Even-Sapir, E., et al., *The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT.* J Nucl Med, 2006. **47**(2): p. 287-97.
56. Koga, S., et al., *The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma.* J Urol, 2001. **166**(6): p. 2126-8.
57. Plathow, C., et al., *[Cost considerations for whole-body MRI and PET/CT as part of oncologic staging].* Radiologe, 2008. **48**(4): p. 384-96.
58. Hall, E.J. and D.J. Brenner, *Cancer risks from diagnostic radiology.* Br J Radiol, 2008. **81**(965): p. 362-78.
59. Giovacchini, G., et al., *[(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(6): p. 1065-73.
60. Reske, S.N., et al., *Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT.* J Nucl Med, 2006. **47**(8): p. 1249-54.
61. de Jong, I.J., et al., *Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET.* J Nucl Med, 2003. **44**(3): p. 331-5.
62. Scher, B., et al., *Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(1): p. 45-53.
63. Morakkabati-Spitz, N., et al., *[MR techniques for noninvasive diagnosis of prostate cancer].* Urologe A, 2006. **45**(6): p. 702-5.
64. Mueller-Lisse, U.G. and M. Scherr, *[1H magnetic resonance spectroscopy of the prostate].* Radiologe, 2003. **43**(6): p. 481-8.
65. Heuck, A., et al., *[MR imaging of prostate cancer].* Radiologe, 2003. **43**(6): p. 464-73.
66. Horiguchi, A., 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**(1): p. 23-9.
67. Amsellem-Ouazana, D., et al., *Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study.* Eur Urol, 2005. **47**(5): p. 582-6.
68. Bhatia, C., et al., *Diagnostic accuracy of MRI/MRSI for patients with persistently high PSA levels and negative TRUS-guided biopsy results.* J Med Assoc Thai, 2007. **90**(7): p. 1391-9.
69. Bartolozzi, C., et al., *Endorectal magnetic resonance imaging in local staging of prostate carcinoma.* Abdom Imaging, 2001. **26**(2): p. 111-22.
70. Antoch, G., et al., *Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology.* Jama, 2003. **290**(24): p. 3199-206.
71. Ketelsen, D., et al., *[Detection of bone metastasis of prostate cancer - comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy].* Rofo, 2008. **180**(8): p. 746-52.
72. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* Jama, 1998. **280**(11): p. 969-74.

73. Villers, A., et al., *Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001).* Br J Cancer, 2003. **89 Suppl 1**: p. S50-8.
74. Lee, C.I., et al., *Diagnostic CT scans: institutional informed consent guidelines and practices at academic medical centers.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(2): p. 282-7.
75. Budaus, L., et al., *Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy.* Eur Urol, 2009. **56**(2): p. 317-24.
76. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update.* J Urol, 2007. **177**(6): p. 2106-31.
77. Mohler, J., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer.* J Natl Compr Canc Netw. **8**(2): p. 162-200.
78. Ravizzini G, T.B., Kurdziel K, Choyke PL, *New horizons in prostate cancer imaging.* Eur J Radiol, 2009. **70**(2): p. 212-226.

7 Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung und Verfassung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und Christoph, ohne ihre Unterstützung hätte ich vielleicht diese Arbeit nicht beendet.

Weiterhin danke ich den Sekretärinnen und dem Organisationsteam der Martiniklinik für die geduldige und freundliche Hilfsbereitschaft besonders bei technischen Fragen.
Dank auch den Ärzten der Martiniklinik, die ich im Verlauf der Datenerhebung und -verarbeitung immer wieder befragen durfte.
Insbesondere danke ich Dr.med.Hendrik Isbarn für seine Betreuung und Klärung bei Fragen, ebenso für die Geduld bei anfänglichen Problemen.

Ihnen allen ist diese Arbeit gewidmet.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zu Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: