

Aus der Urologischen Klinik
des Marienhospital Herne -Universitätsklinik-
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. J. Noldus

Ultraschallelastographie der Prostata
Implementierung und Evaluation eines neuartigen
Verfahrens in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Marcus Nehiba
aus Xanten
2004

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Prof. Dr. med. J. Noldus

Korreferent: Prof. Dr. med. S. Philippou

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2004

Abstract der Dissertation

Ultraschallelastographie der Prostata Implementierung und Evaluation eines neuartigen Verfahrens in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

von Marcus Nehiba

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Grundlage einer kurativen Therapie des Prostatakarzinoms ist die Früherkennung. Dazu stehen die digitorektale Untersuchung, die Bestimmung des PSA-Wertes und der transrektale Ultraschall zur Verfügung. Durch technische Modifikationen an einem handelsüblichen Ultraschallgerät wurde die Elastographie, d. h. die Darstellung elastischer Gewebeeigenschaften mittels Ultraschall, auf die transrektale Prostatasonographie übertragen.

Es wurde die klinische Anwendbarkeit am Menschen überprüft. Dazu wurden Datentripel bestehend aus histologischem Großflächenschnitt, B-Mode-Sonographiebild und Elastographiebild gebildet. Es wurde festgestellt, daß sich mit der Elastographie Prostatakarzinome wegen ihrer größeren mechanischen Härte gut lokalisieren lassen. Bei 64% von 50 Patienten erfolgte eine exakte Tumorlokalisierung. Weiterentwicklungen der Elastographie werden in Zukunft Screeningstudien ermöglichen.

<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>6</u>
<u>2. EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DES PROSTATAKARZINOMS</u>	<u>8</u>
2.1. EPIDEMIOLOGIE.....	8
2.2. ÄTIOLOGIE	12
2.2.1. GENETISCHE PRÄDISPOSITION	12
2.2.2. ETHNOGRAPHISCHE FAKTOREN	13
2.2.3. HORMONELLE FAKTOREN	13
2.2.4. SONSTIGE FAKTOREN	14
<u>3. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER PROSTATA</u>	<u>15</u>
3.1. EMBRYOLOGIE DER PROSTATA	15
3.2. MAKROSKOPISCHE ANATOMIE DER PROSTATA	16
3.3. MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER PROSTATA	18
3.4. PHYSIOLOGIE DER PROSTATA	19
<u>4. PATHOLOGIE</u>	<u>21</u>
4.1. MANIFESTATIONSFORMEN DES PROSTATAKARZINOMS.....	21
4.2. HISTOLOGISCHE TYPEN DES PROSTATAKARZINOMS	22
4.3. GRADINGSYSTEME	24
4.4. PRÄMALIGNE LÄSIONEN DER PROSTATA.....	27
4.5. METASTASIERUNG DES PROSTATAKARZINOMS.....	28
4.6.1. PRIMÄRTUMOR	29
4.6.2. REGIONÄRE LYMPHKNOTEN	30
4.6.3. FERNMETASTASEN	30
<u>5. DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS</u>	<u>31</u>
5.1. DIGITOREKTALE UNTERSUCHUNG (DRU).....	31
5.2. PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN (PSA)	32
5.3. TRANSREKTALE ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG (TRUS).....	36
<u>6. THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS</u>	<u>43</u>
6.1. DIE RADIKALE PROSTATOVESIKULEKTOMIE	43
6.2. DIE STRAHLENTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS	45
6.3. DIE ANDROGENOPRIVE THERAPIE	46
6.4. DIE CHEMOTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS	47
6.5. WAIT AND SEE	48
<u>7. PROBLEMSTELLUNG</u>	<u>49</u>
<u>8. MATERIAL UND METHODE</u>	<u>54</u>

8.1. TECHNISCHE GRUNDLAGEN DER ULTRASCHALLELASTOGRAPHIE DER PROSTATATA	54
8.2. MESSUNGEN AM SCHWAMMPHANTOM	58
8.3. UNTERSUCHUNGEN AM PATIENTEN	60
<u>9. ERGEBNISSE</u>	<u>63</u>
9.1. TUMORSTADIEN	63
9.2. TRANSFUSIONEN	64
9.3. SCHWERWIEGENDE INTRA- UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	64
9.4. ÜBEREINSTIMMUNG ZWISCHEN DIGITOREKTALEM TASTBEFUND UND HISTOPATHOLOGISCHEM TUMORSTADIUM	65
9.4.1. ÜBEREINSTIMMUNG BEI T2 TUMOREN.....	65
9.4.2. ÜBEREINSTIMMUNG BEI T3-TUMOREN	65
9.4.3. SENSITIVITÄT DER DRU	65
9.5. TRUS-BEFUNDE	65
9.6. IN VIVO ERGEBNISSE DER ELASTOGRAPHIE DER PROSTATATA	66
<u>10. DISKUSSION</u>	<u>72</u>
<u>11. SCHLUßFOLGERUNG</u>	<u>77</u>
<u>12. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>80</u>
<u>13. DANKSAGUNG</u>	<u>91</u>
<u>14. LEBENS LAUF</u>	<u>92</u>

1. Einleitung

Grundlage einer kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Früherkennung. Zur Durchführung einer kurativen Therapie muß das Prostatakarzinom in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert werden. Gegenwärtige Früherkennungsmaßnahmen stützen sich auf die digitorektale Untersuchung, die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens mit seinen verschiedenen molekularen Formen und den transrektalen Ultraschall.

[Bangma, 2000, Catalona et al., 1994, Cooner et al., 1990]

Die transrektale Ultraschalluntersuchung allein ist in ihrer Bedeutung als Instrument der Früherkennung ungeeignet. [Luboldt und Rübben, 2000]

Untersuchungen über die diagnostische Wertigkeit von transrektalem Ultraschall, digitorektaler Untersuchung und Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens zeigen einen unzureichenden positiven Vorhersagewert in Bezug auf das präoperative Staging. Bisherige Weiterentwicklungen, wie die dreidimensionale Abbildung oder dopplersonographische Verfahren, konnten weder die Spezifität noch die Sensitivität des transrektalen Ultraschalls entscheidend verbessern. [Rübben, 1997]

Die Elastographie ist ein Ultraschallverfahren, das mechanische Härteunterschiede im Gewebe bildlich darstellt.

Das Funktionsprinzip der Ultraschallelastographie wurde erstmals von Ophir et al. im Jahre 1991 beschrieben. Hierbei wurden aus den korrespondierenden hochfrequenten Echosignalen der Ultraschallbilder Verschiebungen des Körpergewebes zwischen zwei unter verschiedener, definierter Kompression aufgenommenen Gewebebildern bestimmt.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum, unter Leitung von Prof. Dr. Helmut Ermert, wurde das System so weiterentwickelt, daß sich nunmehr aus den zeitlichen Verschiebungssignalen Rückschlüsse auf die Elastizität von einzelnen

Organabschnitten bis hin zu einer quantitativen Abbildung des Elastizitätsmoduls erzielen lassen. [Ophir et al., 1991]

Mittels einer Korrelationsmethode kann aus einer aufgenommenen Bildsequenz ein Dehnungsbild berechnet werden, das Aufschlüsse über die lokale Elastizität des Gewebes gibt. Weiches Gewebe d.h. Gewebe mit hoher Elastizität erscheint als Ort mit hoher Dehnung und hartes Gewebe als Ort mit geringer Dehnung. [Lorenz, 1999]

Da Tumorgewebe häufig härter als das umliegende Gewebe ist, sahen wir in der Elastographie eine innovative Möglichkeit der Differenzierung zwischen malignem und benignem Gewebe. Erste in vitro Versuche untermauerten diese Theorie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein konventionelles Ultraschallsystem weiterzuentwickeln und derart zu modifizieren, daß die Elastographie auf ihre Einsatzmöglichkeiten in der Prostatakarzinomdiagnostik untersucht werden konnte.

Besonderes Augenmerk wurde auf die klinische Anwendbarkeit und die Systemverbesserung gelegt.

2. Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist steigend. 1991 erkrankten in Deutschland 16.000 und 1995 bereits 20.000 Männer an einem Prostatakarzinom.

Derzeit werden in Deutschland jährlich etwa 31.500 Prostatakarzinome diagnostiziert. Die Prostata stellt mit 18,7% inzwischen die häufigste Organlokalisierung einer bösartigen Erkrankung beim Mann dar. Damit hat das Prostatakarzinom seit 1998 den Lungenkrebs als häufigsten Tumor des Mannes abgelöst.

Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom bundesweit an dritter Stelle.

Auch im Krebsregister des Regierungsbezirks Münster, der zum Einzugsgebiet der Urologischen Klinik des Marienhospitals Herne gehört, wird auf die deutliche Inzidenzsteigerung des Prostatakarzinoms hingewiesen. Im Gegensatz zum gesamten Bundesgebiet steht das Prostatakarzinom hier jedoch (noch) hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle.

[Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster, 1995-1999]

**Prozentuale Anteile der häufigsten Krebsformen an der Gesamtzahl
1998 in Deutschland**

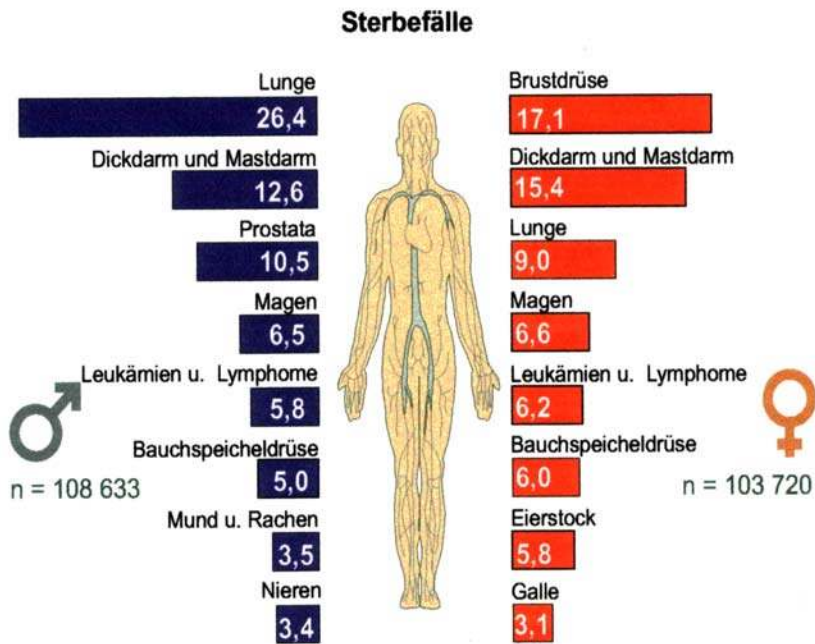
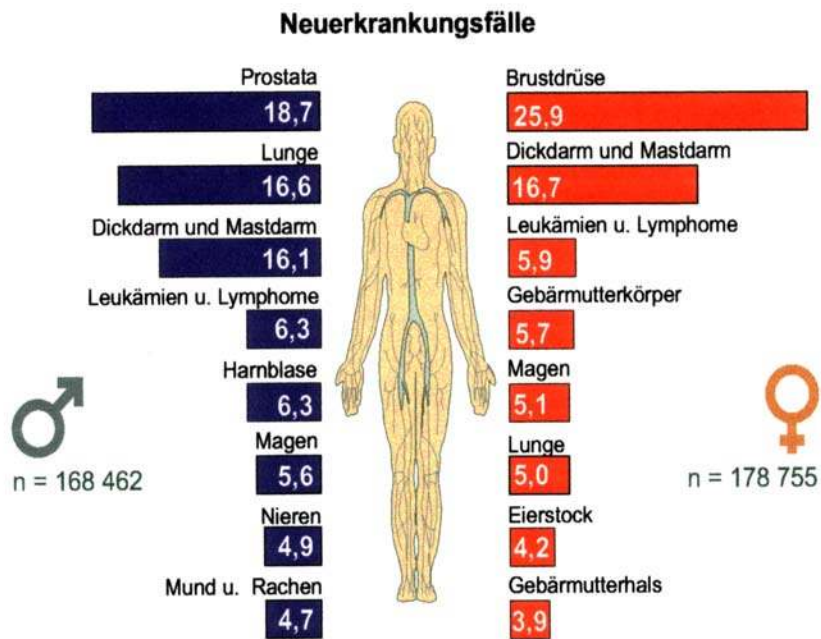


Abb.1: Prozentuale Anteile der häufigsten Krebsformen an der Gesamtzahl 1998 in Deutschland. [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]

In den USA war die Inzidenzsteigerung des Prostatakarzinoms noch ausgeprägter. Zwischen 1979 und 1995 ließ sich dort eine Inzidenzsteigerung um den Faktor 4 feststellen.

Hierfür ist auch die unterschiedliche Qualität der Früherkennungsprogramme verantwortlich. Seit 1995 ist es jedoch zu einem Rückgang der Inzidenz des Prostatakarzinoms gekommen. Nach einem anfänglichen Anstieg der Mortalität um 2-3% jährlich in den Jahren bis 1990, wird jetzt wieder eine deutliche Abnahme der Mortalität beobachtet. [Luboldt und Rübben, 2000]

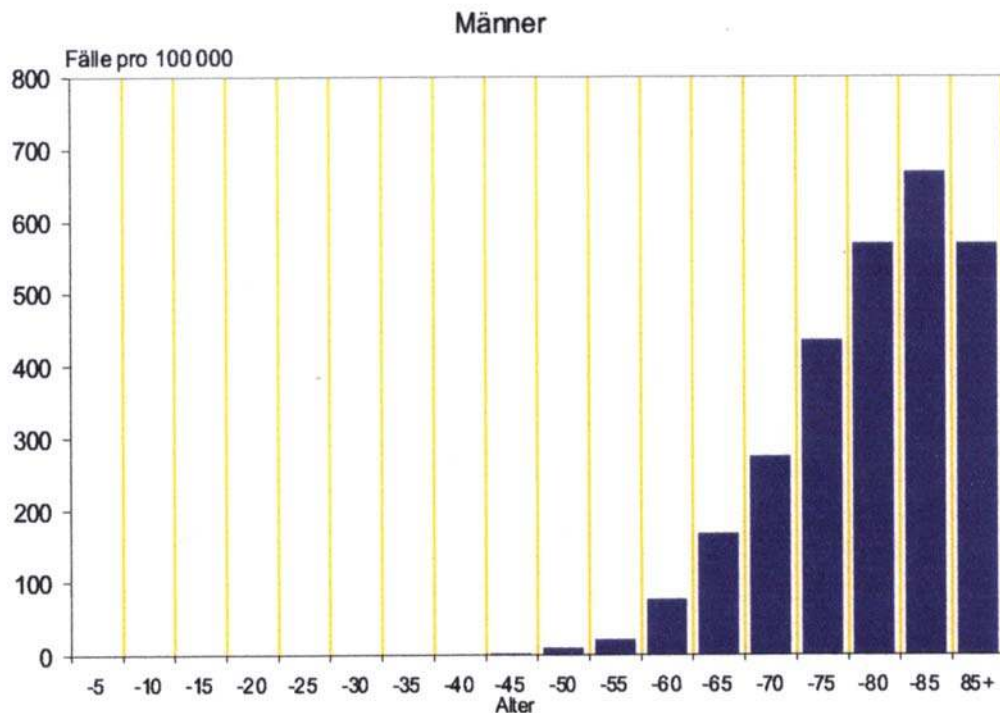
Das Prostatakarzinom ist auch in den USA der häufigste Tumor des Mannes, gefolgt vom Bronchialkarzinom und den Kolorektalkarzinomen. Das kumulative Risiko, daß ein Prostatakarzinom im Laufe des Lebens nachgewiesen wird beträgt 24 %. [Rübben, 1997]

Der Häufigkeitsgipfel der Prostatakarzinomerkrankung findet sich in der 7. bis 8. Lebensdekade.

Vor dem 40. Lebensjahr wird der Tumor nur sehr selten diagnostiziert.

Die jährliche Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter stark an. Bei 60-Jährigen beobachtet man 50 Neuerkrankungen bezogen auf 100.000 Männer. Zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen auf 400/100.000 Männer. [Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg]

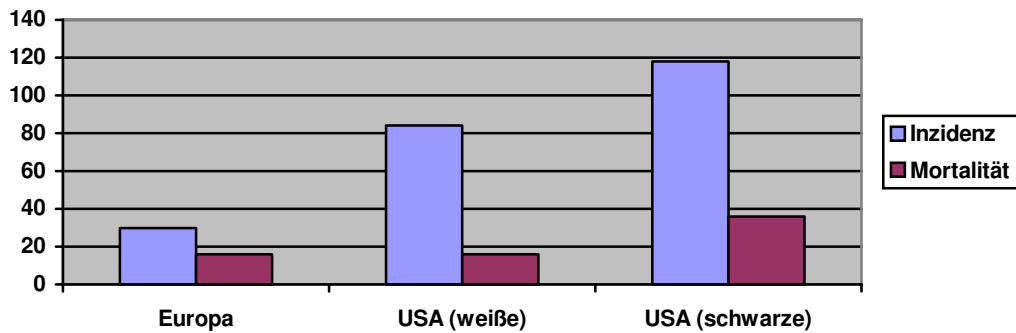
Tab.1: Neuerkrankungen am Prostatakarzinom nach Alter 1989 bis 1998 im Saarland [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]



Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms stellt der latente Tumor dar. Dieses Karzinom wird im Rahmen von Autopsien nebenbefundlich entdeckt ohne dass es zu Lebzeiten Symptome verursacht hat oder diagnostiziert wurde.

Anhand der histopathologischen Aufarbeitung von Zystoprostatektomiepräparaten wurde in klinisch unauffälligen Prostatae in 38-46 % ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Autopsiestudien zeigen diesbezüglich eine noch höhere Prävalenz. Bei 40-jährigen beträgt die Prävalenz 3%, bei 50-jährigen 10%, bei 60-jährigen 20%, bei 70-jährigen 37% und bei 80-jährigen sogar 59%. Nur 1/5 bis 1/3 der Prostatakarzinome werden klinisch manifest und behandlungsbedürftig. [Rübgen, 1997]

Tab.2: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Europa und in den USA pro 100.000 Einwohner [Miller und Weißbach, 1999]



2.2. Ätiologie

Verschiedene Faktoren werden derzeit als mögliche Ursachen eines Prostatakarzinoms diskutiert.

2.2.1. Genetische Prädisposition

Eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms ist bekannt. Brüder eines am Prostatakarzinom erkrankten Patienten haben ein vierfach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Bei Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren, fand sich in 6% ein Verlust des p53 Suppressorgens und in 35% eine Mutation dieses Gens. Lokalisiert sind diese Defekte auf den Chromosomen 7, 10 und 16. [Rübben, 1997, Isaacs et al., 1995, Carter et al., 1993]

2.2.2. Ethnographische Faktoren

Die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms ist bei Schwarzafrikanern am höchsten. Sie ist etwa 30 mal höher als bei Japanern.

Ein wichtiger Hinweis auf bedeutsame Umwelt- und diätetische Faktoren ist die Inzidenzsteigerung bei Japanern, die in die USA ausgewandert sind.

[Wingo et al., 1995]

Grundsätzlich ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms in nordeuropäischen und nordamerikanischen Staaten deutlich höher als in osteuropäischen oder asiatischen Staaten.

Eine Ursache hierfür mag jedoch auch in den unterschiedlichen Früherkennungsprogrammen liegen.

So postulieren die meisten Studien, daß die Prävalenz des latenten Prostatakarzinoms in den meisten Staaten gleich ist. Wahrscheinlich resultiert die unterschiedliche Inzidenz in der klinischen Manifestationsform des Prostatakarzinoms. [Rübben, 1997]

2.2.3. Hormonelle Faktoren

Das Prostatakarzinom entwickelt sich androgenabhängig. Ein einheitlich gestörter Steroidmetabolismus konnte bei Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren jedoch nicht nachgewiesen werden. [Lee und Sensibar, 1987]

Eine androgene Stimulation ist für die Entwicklung des Prostatakarzinoms zumindest kofaktoriell obligat. So wurde in paraurethralen Drüsenzellen ein SPG 2-Gen identifiziert, das durch Androgene supprimiert wird. Dieses Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Apoptose und wird in seiner Aktivität durch exogene Hormone beeinflusst. [Ross et al., 1983]

2.2.4. Sonstige Faktoren

Ein postulierter Zusammenhang zwischen einer Vasektomie und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms konnte nicht bestätigt werden. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und einem Prostatakarzinom nicht schlüssig bewiesen werden. Die operative Therapie der Prostatahyperplasie erhöht das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken nicht. [Simons et al., 1993]

Für die Entstehung eines Prostatakarzinoms werden neben den angeführten Faktoren auch Ernährungsfaktoren verantwortlich gemacht.

Bis zu 70% aller Karzinomerkrankungen sollen auf Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sein. [Fair et al., 1997, Hammerer et al., 2000]

Die Aufnahme von tierischem Fett erhöht das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

In den westlichen Industrieländern besteht ein hoher Anteil der Nahrungszusammensetzung aus tierischen Fetten, wohingegen in asiatischen Ländern der Verzehr von Früchten und Gemüse im Vordergrund steht.

Übergewicht führt insgesamt zu einer geringen Steigerung der Karzinomhäufigkeit. [Biesalski et al., 1995]

Eine protektive Wirkung werden Fettsäuren aus Fischöl, Phytoöstrogenen, Vitamin D, Vitamin E und Selen zugeschrieben. Ebenso wird den in gekochten Tomaten enthaltenen Lycopenen durch ihre antioxidative Wirkung ein protektiver Effekt zugeschrieben. [Hammerer et al., 2000]

3. Anatomie und Physiologie der Prostata

3.1. Embryologie der Prostata

Obwohl das Geschlecht eines Individuums bereits bei der Vereinigung von väterlicher und mütterlicher Geschlechtszelle als chromosomales Geschlecht festgelegt ist, entwickelt sich der Embryo zunächst in einer sexuell nicht festgelegten Form.

Zum einem entsteht eine indifferente Gonade, zum anderen entwickeln sich zwei parallel verlaufende Gänge, der Wolffsche und der Müllersche Gang, die den übrigen Genitaltrakt bisexuell repräsentieren.

Das gonadale Geschlecht mit Entwicklung von Hoden oder Ovar entwickelt sich am Ende der siebten Fetalwoche.

Zunächst entsteht der Wolffsche Gang. Er findet zunächst als Ausführung der Urniere Verwendung. Er mündet in den Sinus urogenitalis, als Teil der Kloake, der sich von der dorsal gelegenen Rektumanlage abtrennt.

Der Wolffsche Gang induziert die Bildung eines zweiten Ganges, des Müllerschen Ganges. Die fetalen Leydigzellen beginnen mit der Produktion von Testosteron. Dadurch entwickelt sich aus dem kranialen Abschnitt des Wolffschen Ganges der Nebenhoden.

Der Müllersche Gang entsteht unter Einwirkung des Wolffschen Ganges.

Durch das Anti-Müller-Hormon der Sertoli Zellen des Hodens kommt es zu einer Degeneration des Müllerschen Ganges. Der Mündungsabschnitt des Müllerschen Ganges bildet sich nicht völlig zurück, und bildet zusammen mit dem Residuum des Wolffschen Ganges den Utriculus prostaticus.

In Höhe der Mündung der Wolffschen Gänge in die spätere Urethra entsteht die Prostata.

Androgene induzieren das Auswachsen von Drüsenschläuchen in das umgebende Mesenchym. Unterhalb der Einmündung der Wolffschen Gänge bildet sich der Sinus urogenitalis.

Aus der Pars pelvina entwickeln sich Teile der Harnröhre und der Prostata.
Aus der Pars phallica entsteht das Corpus spongiosum. [Langman, 1989,
Fleischhauer und Benninghoff, 1985]

3.2. Makroskopische Anatomie der Prostata

Die juvenile Prostata hat ein Volumen von ca. 20 ml. An ihrer nach oben gerichteten Basis ist sie mit dem Blasenboden verwachsen. Nach kaudal verjüngt sich die Prostata und hat eine leicht konische Form. Der Apex der Prostata erreicht das Diaphragma urogenitale. Von der Rektumampulle ist die Prostata durch ein rektovesikales Septum getrennt. Durch das Ligamentum puboprostaticum ist die ventrale Fläche der Prostata am Schambein fixiert. Bei der rektalen Untersuchung ist die Prostata ungefähr 4 cm vom After entfernt palpabel. So kann ihre Größe und dorsale Oberfläche beurteilt werden. Die Pars prostatica urethrae durchläuft die periurethrale Mantelzone der Prostata. Die Ductus ejaculatorii münden auf dem Colliculus seminalis.

Die Prostata ist von einer derben bindegewebigen Kapsel umgeben. In das fibromuskuläre Stroma sind ungefähr 30-50 tubuloalveoläre Drüsen eingebettet, deren Ausführungsgänge in die Harnröhre münden.

Die Prostata wird nach embryologischen, topographischen und pathologischen Gesichtspunkten in eine periurethrale Mantelzone (Mucosa-Drüsen), eine Innenzone (Submucosa-Drüsen) und eine Außenzone unterteilt.

Die schmale periurethrale Zone umgibt die Harnröhre oberhalb des Colliculus seminalis. Die Innenzone reicht von kranial ebenfalls bis zum Colliculus seminalis und schließt die Ductus ejaculatorii ein. Die Außenzone schließlich enthält die Hauptmasse der Drüsen und umfaßt die anderen Zonen.

Die Gefäßversorgung der Prostata erfolgt durch Äste aus der A. rectalis media und der A. vesicalis inferior. Von ventral erfolgt die Versorgung aus der A. pudenda interna. Gelegentlich erfolgt auch eine Mitversorgung aus der A

obturatoria. Aus einem arteriellen Geflecht der Drüsenkapsel erreichen kleine Gefäße das Drüsenparenchym und die periurethrale Zone.

Der venöse Abfluß der Prostata erfolgt über den Plexus vesicoprostaticus, der über die Vv.vesicales in die V.iliaca interna führt.

Regionäre Lymphknotenstationen der Prostata sind die Nodi lymphatici iliaci externi und interni.

Die Innervation erfolgt durch die Sakralnerven der Segmente S3 und S4 über den Plexus pelvici. Außerdem kommen zahlreiche sensible Nervenendigungen vor. [Fleischhauer und Benninghoff, 1985]

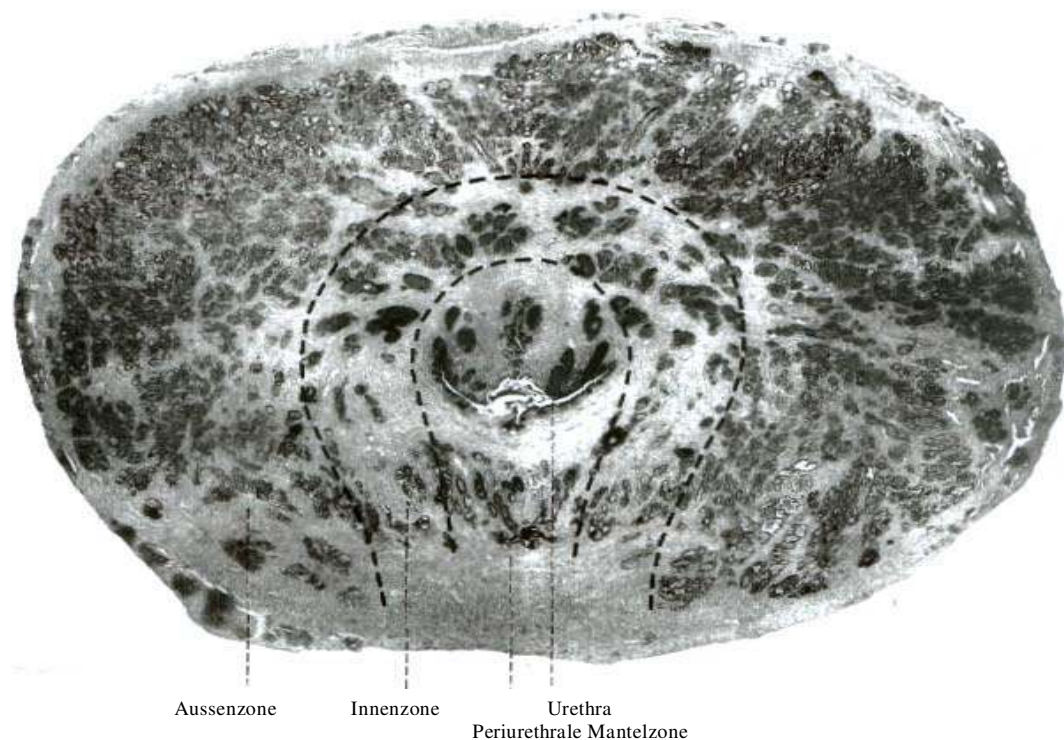


Abb.2: Querschnitt durch die Prostata eines 27jährigen Mannes. Vergr. 5fach.[Fleischhauer und Benninghoff, 1985]

Mc Neal konzipierte 1968 ein neues Vorstellungsbild von den anatomischen Binnenstrukturen der Prostata. Er gliedert die Prostata in eine periphere, eine zentrale und eine Übergangszone sowie ein fibromuskuläres Stroma.

Diese Einteilung läßt sich in der transrektalen Sonographie gut nachvollziehen, so daß sich ein sonomorphologisches Korrelat der anatomischen Strukturen ergibt. [Loch et al., 2000]

3.3. Mikroskopische Anatomie der Prostata

Das Bindegewebe der Prostata ist dicht und besteht aus einem Netzwerk aus kollagenen und elastischen Fasern. Ein besonderes morphologisches Kennzeichen ist die Menge an glatten Muskelzellen. Zusätzlich befinden sich im Stroma zahlreiche Gefäße und Nerven. Das Epithel der Prostatadrüsen ist uneinheitlich, meist ist es einschichtig hochprismatisch. Es kann jedoch auch mehrschichtig oder mehrreihig sowie in Gebieten mit weitem Lumen platt und kubisch sein.

Das Epithel weist verschiedene Zelltypen, vor allem sekretorische Hauptzellen auf.

Die periurethrale Zone besteht aus Drüsen, die aus Divertikeln der Urethra hervorgegangen sind. Im eigentlichen Sinne gehören sie nicht zur Prostata und liegen zwischen der glatten periurethralen Muskulatur.

Die zentrale Zone umgibt die Urethra und die Ductus ejaculatorii. Hier sind die Drüsen deutlich verzweigt und haben große sackförmige Ausstülpungen.

Die periphere Zone bildet im Wesentlichen die beiden Seitenlappen und enthält gestreckte, wenig verzweigte Drüsen.

Die Prostatadrüsen zeigen die Charakteristika von proteinbildenden Zellen; viel rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen deutlichen Golgi-Apparat, viele Mitochondrien und Sekretvakuolen.



Abb.3.: Prostata, Hämalaun-Eosin-Färbung, Vergr. 80fach [Kühnel, 1992]
Legende: **1.** tubuloalveoläre Einzeldrüse
 2. glatte Muskelzellen

3.4. Physiologie der Prostata

Die Prostata liefert 15-30% der Flüssigkeitsmenge des Ejakulates. Der restliche Teil des Ejakulates besteht aus dem Sekret der Samenblasen, Spermien sowie Phosphat und Bikarbonat als Puffer und Prostaglandinen. Das Sekret der Prostata ist farblos, dünnflüssig und reagiert mit einem pH-Wert von 6,4 sauer.

Das Prostatasekret enthält Zink, Zitronensäure, Prostaglandine und zahlreiche andere Substanzen, deren Funktion teilweise ungeklärt ist.

Zink beeinflusst den Testosteronmetabolismus und ist als Glykoproteinkomplex der Zellmembran der Spermatozoen aufgelagert.

Prostaglandine stimulieren den Uterus, Zitrone entfalten eine Pufferwirkung mit Seminalplasma und Spermin beeinflusst Mobilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen.

Wie die anderen akzessorischen Geschlechtsdrüsen ist die Prostata ein hormonsensitives Organ. Durch die 5 α -Reduktase der Drüsen und des Stromas wird Testosteron in das wirksamere 5-Dihydrotestosteron umgewandelt.

In den Drüsenzellen der Prostata wird das Prostataspezifische Antigen (PSA) gebildet. Die Hauptfunktion des PSA besteht in der Verflüssigung des Ejakulates. Die genetisch gesteuerte Expression des PSA wird von Testosteron und 5-Dihydrotestosteron stimuliert. [Hilz, 1995]

4. Pathologie

Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, der von den Epithelien der peripheren Drüsenanteile ausgeht. In 97% aller Prostatakarzinome handelt es sich um Adenokarzinome. Das gewöhnliche Prostatakarzinom findet sich fast ausschließlich in der Außenzone der Prostata und dringt erst sekundär in das Zentrum vor. Darüber hinaus kann es zu einer Infiltration der Prostatakapsel kommen. Zudem breiten sich die Karzinomverbände in den perivasalen Lymphspalten und in perineuralen Zonen aus. An den Nervendurchtrittsstellen penetriert das Prostatakarzinom die Prostatakapsel.

Von besonderer Bedeutung ist das Ausmaß der Tumordinfiltration des neurovaskulären Bündels bei der nerverhaltenden radikalen Prostatektomie. Bei T2 und T3-Tumoren ist bereits in 80% der Fälle die ipsilaterale Kapsel im Bereich des Gefäßnervenbündels infiltriert. Wird bereits stanziobiologisch eine perineurale Tumorausbreitung gefunden, ist bei operativer Therapie von einem Nerverhalt an diesem Seitenlappen abzuraten.

Der drüsenfreie ventrale Abschnitt der Prostata ist nur bei einem fortgeschrittenen Karzinom infiltriert. [Remmele, 1997]

4.1. Manifestationsformen des Prostatakarzinoms

Es werden vier verschiedene Manifestationsformen des Prostatakarzinoms unterschieden:

1. Das latente Prostatakarzinom

Es wird bei der Aufarbeitung der Prostata im Rahmen einer Autopsie entdeckt, ohne daß zu Lebzeiten Symptome einer malignen Erkrankung der Prostata vorlagen.

2. Das inzidentelle Prostatakarzinom

Es wird zufällig bei der histologischen Aufarbeitung von Prostatagewebe nach einer transurethralen Prostataresektion oder Adenomenukleation gefunden.

Hinsichtlich des Tumolvolumens wird dieser Tumortyp in eine Gruppe T_{1a} und T_{1b} unterteilt. Der Typ T_{1a} entspricht einem Tumolvolumen von bis zu 5% . Meist handelt es sich hierbei um ein uniformes hochdifferenziertes Karzinom.

Beim Typ T_{1b} ist das Tumolvolumen größer als 5%. Es überwiegen hoch- und mittelgradig differenzierte Karzinome.

Das inzidentelle Prostatakarzinom entwickelt sich vorrangig in der Transitionalzellzone.

Die Therapie schwankt zwischen abwartender Haltung (T_{1a}) und radikaler Prostatektomie (T_{1b}). Die Therapieentscheidung richtet sich nach dem Grad der Differenzierung und nach der lokalen Tumorausdehnung. [Helpap und Rübben, 1998, Voges et al., 1991]

3. Das okkulte Prostatakarzinom

Hierbei tritt das Prostatakarzinom erstmals in Form einer Metastase in Erscheinung. Symptome des Primärtumors liegen nicht vor.

4. Das klinische (manifeste) Prostatakarzinom

Es handelt sich um das klinisch diagnostizierte und histologisch gesicherte Prostatakarzinom. [Helpap und Rübben, 1998]

4.2. Histologische Typen des Prostatakarzinoms

4.2.1. Häufige morphologische Typen

➤ Adenokarzinom

Etwa 95 % der Prostatakarzinome entsprechen diesem Typ. Von ihnen zeigen einen uniformen Aufbau 47-49% und einen pluriformen Aufbau 50-56%. Bei

den pluriformen Karzinomen bestimmt der niedrigste Differenzierungsgrad die Prognose und Therapie.

Das hochdifferenzierte Karzinom ist histologisch durch gleichmäßige runde Zellkerne ohne oder mit nur wenigen Nukleolen, fehlende Mitosefiguren sowie eine Zytoplasma-Kernrelation von 1:4 charakterisiert.

Das wenig differenzierte drüsenbildende Karzinom weist unregelmäßig gestaltete mikroglanduläre Formationen mit deutlicher Kernpolymorphie und gesteigerter Mitoseaktivität auf.

Kribriforme Karzinome zeichnen sich durch ein siebartiges Muster mit zahlreichen Kernnukleolen und gesteigerte Mitoseaktivität aus.

Beim undifferenzierten Prostatakarzinom besteht die deutlichste Zell- und Kernpolymorphie mit gesteigerter Mitoseaktivität und hoher Nukleolenzahl.

4.2.2. Seltene morphologische Formen

- Plattenepithelkarzinom
- Neuroendokriner Tumor
- Muzinöses Karzinom
- Urothelkarzinom
- Sarkome

Diese Karzinome sind ausgesprochen selten.

Plattenepithelkarzinome entwickeln sich intraduktal aus einer Basalzellhyperplasie.

Neuroendokrine Karzinome reagieren charakteristischerweise nicht auf eine Androgenablation, da sie sich von den Zellen des endokrinen Systems ableiten und ihnen der Androgenrezeptor fehlt.

Muzinöse Karzinome sind großdrüsige, zystische, zum Teil auch siegelringzellartig differenzierte Karzinome. Sie enthalten Schleim in ihren Lumina.

Primäre Urothelkarzinome der Prostata entwickeln sich in den großen periurethralen Gängen und müssen von sekundären, in die Prostata infiltrieren-

den, Urothelkarzinomen der Harnblase unterschieden werden. [Helpap und Rübben, 1998]

Sarkome gehen von den mesenchymalen Drüsenanteilen aus.

4.3. Gradingsysteme

Gradingsysteme dienen der Bestimmung des Malignitätsgrades mit dem Ziel, Korrelationen zu klinischen Verläufen herzustellen.

Von der UICC sowie von der Pathologisch-Urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom wird ein modifiziertes Gradingsystem in Anlehnung an das nach Mostofi benutzt.

Tab3: Gradingsystem des Prostatakarzinoms nach Mostofi [Mostofi et al., 1980]

Grad I	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit geringem Kernanaplasiegrad
Grad II	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit mäßigem Kernanaplasiegrad
Grad III	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit deutlichem Kernanaplasiegrad eingeschlossen: undifferenzierte Tumoren ohne jegliche Drüsenbildung

Hoch differenzierte G1-Karzinome haben in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausbreitung eine Überlebensrate von bis zu 100%. Bei G3-Karzinomen liegt die Sterblichkeitsrate innerhalb von 10 Jahren bei fast 70 %.

Der Pathologisch-Urologische Arbeitskreis Prostatakarzinom bestimmt aufgrund zellkinetischer, zytologischer und histologischer Studien noch

weitere Untergruppierungen. Vor allem zur besseren Einschätzung der Prognose hat sich dieses Subgrading bewährt.

Tab.4: Äquivalenzen zwischen den Gradingssystemen von Gleason, pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom und Mostofi/WHO [Heldpap und Rübber, 1998]

Gleason Score	Pathol-urol. AK	Mostofi/WHO	Prognose
2	G Ia	Grad 1	Günstig
3,4	G Ib	Grad 2	Günstig
5,6	G IIa	Grad 2	Günstig
7	G IIb	Grad 3	Ungünstig
8,9	G IIIa	Grad 3	Ungünstig
10	G IIIb	Grad 3	Ungünstig

Ein anderes Gradingssystem des Prostatakarzinoms ist das nach Gleason. Da in Prostatakarzinomen häufig verschiedene Wachstumsmuster vorliegen wird hierbei ein primäres sowie ein sekundäres Differenzierungsmuster der Drüsen beurteilt und in jeweils 5 Grade unterteilt. Die Graduierung erfolgt entsprechend der Abnahme der histologischen Differenzierung. Die Grade der beiden Differenzierungsmuster (Gleason Grade) werden addiert und ergeben in ihrer Summe den Gleason Score. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7. [Gleason, 1992]

Die obige Tabelle stellt die Übereinstimmung der verschiedenen Scores und Gradings dar.

Tab.5: Klassifikation und Grading von gewöhnlichen Prostatakarzinomen
[Helpap und Rübber, 1997]

Gewöhnliche Karzinome	Gleason Score	Pathol-urol. AK	%
Glandulär Hochdifferenziert	2	G Ia	0,1
Glandulär hoch-mäßig Differenziert	3,4	G Ib	8,3
Glandulär mäßig Differenziert	5,6	G IIa	22,8
Low grade			31,3
Wenig glandulär differenziert und/oder cribriform/pluriformer Aufbau	7	G IIb	46,6
Cribriform solid trabekulär	8,9	G IIIb	21,6
Solid trabekulär undifferenziert	10	G IIIb	0,5
High grade			68,7

Das Hauptproblem des Grading ist eine schlechte Übereinstimmung zwischen dem bioptisch ermittelten Grading, und dem nach radikaler Prostatektomie. In bis zu 40 % der Fälle wurde der Differenzierungsgrad unterschätzt. In 18% wurde er überschätzt. Verantwortlich für die mangelnde Übereinstimmung zwischen Biopsiegrading und dem Grading bei der anschließenden Prostatektomie ist die Heterogenität und das multifokale Wachstum des Prostatakarzinoms. [Remmele, 1997]

4.4. Prämale Läsionen der Prostata

Prämaligne Läsionen der Prostata werden als Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet. Die PIN ist durch eine intraazinäre Proliferation von Zellen mit Kernanaplasie gekennzeichnet. 33-57% der Patienten haben bei einer Rebiopsie innerhalb von 4 Jahren ein Karzinom. Es wird zwischen PIN von niedrigem und hohem Grad unterschieden. Bei der low-grade-PIN ist die Basalzellschicht noch intakt, die Epithelien gleichen einem hochdifferenzierten Karzinom. Eine high-grade-PIN wird bei fragmentierter Basalzellschicht mit ausgeprägten Atypien diagnostiziert. [Bostwick, 1995, Kastendieck und Helpap, 1989]

Patienten mit einer PIN sollten engmaschig kontrolliert werden. Die atypische adenomyomatöse Hyperplasie (AAH) ist charakterisiert durch eine Neubildung mikroglandulärer Strukturen mit basalem und sekretorisch lumenalem Epithel. Die Veränderungen sind in der anterozentralen bzw. der Transitionalzone lokalisiert.

Die zellulären und zellkinetischen Veränderungen entsprechen eher einer Adenose bzw. einer Variante der benignen Prostatahyperplasie. Der präneoplastische Charakter der AAH ist noch in der Diskussion.

Aufgrund zellkinetischer Analysen ist folgende pathogenetische Reihung aufzustellen BPH, AAH, low grade PIN / high grade PIN, high grade Karzinom. [Helpap et al., 1995]

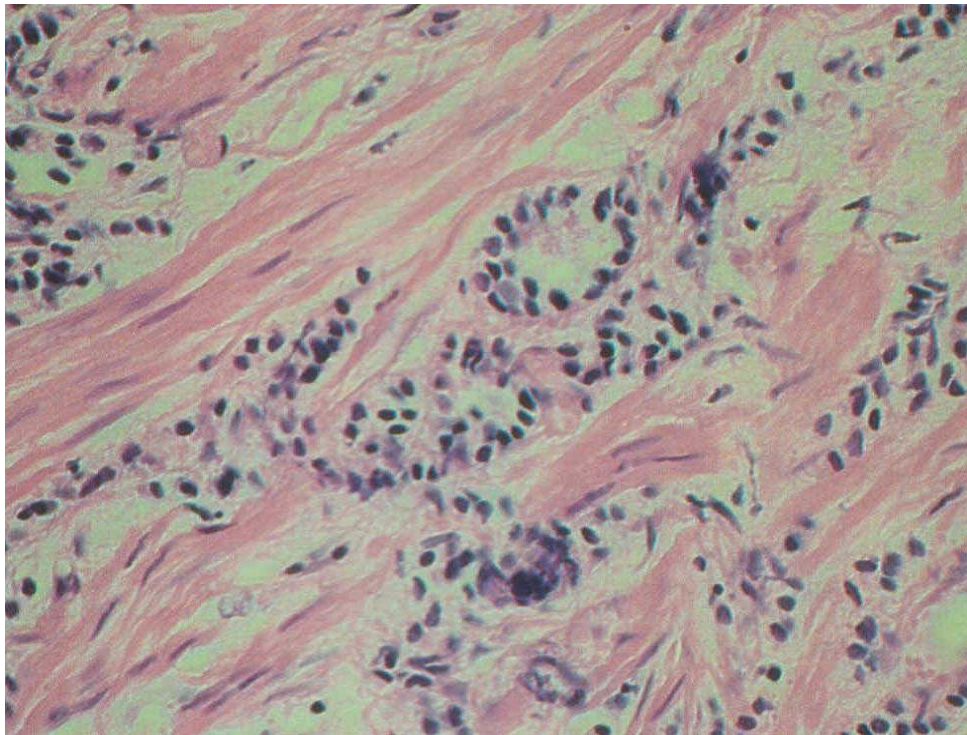


Abb.4: Niedrig differenziertes Adenokarzinom der Prostata Färbung HE
Vergrößerung 200fach [Grundmann und von Rudorff, 1994]

4.5. Metastasierung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom kann per continuitatem die Samenblasen, das periprostatiche Gewebe, Weichteile des kleinen Beckens, Urethra, Harnblase Ureteren und Rektum infiltrieren.

In deutlicher Abhängigkeit vom Tumorstadium erfolgt die lymphogene Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten.

Hämatogene Metastasen betreffen vornehmlich das Skelettsystem und hier insbesondere das Becken und die Wirbelsäule. [Helpap und Rübben, 1998]

4.6. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System

4.6.1. Primärtumor

Tab.6: Stadieneinteilung des Primärtumors beim Prostatakarzinom nach dem TNM-System [Miller und Weißbach, 1999]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder tastbar, noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Zufälliger Befund in weniger als 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt nicht mehr als die Hälfte eines Lappens
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3a	Einseitig oder beidseitig extrakapsulär, Samenblasen frei
T3b	Samenblase(n) befallen
T4	Tumor fixiert oder mit Infiltration anderer Nachbarstrukturen als der Samenblasen

Infiltration des Apex der Prostata oder Infiltration der Prostatakapsel, aber nicht durch diese hindurch in das extrakapsuläre Gewebe gilt als T2 (nicht als T3)

4.6.2. Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten des kleinen Beckens, die im wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliacae communes entsprechen. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.

Tab. 7: Stadieneinteilung des Lymphknotenstatus beim Prostatakarzinom nach dem TNM-System [Miller und Weißbach, 1999]

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

4.6.3. Fernmetastasen

Tab.8: Stadieneinteilung der Fernmetastasen beim Prostatakarzinom nach dem TNM-System [Miller und Weißbach, 1999]

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden. [Miller und Weißbach, 1999]

5. Diagnostik des Prostatakarzinoms

5.1. Digitorektale Untersuchung (DRU)

Die digitorektale Untersuchung ist das einfachste, schonendste und preiswerteste Verfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms.

Suspekt auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sind Indurationen der Prostata. Prostatakarzinome in der Transitionalzone können nicht getastet werden. [Guinan et al., 1980]

Huland et al. konnten zeigen, daß einer Induration der Prostata in 40 % ein Karzinom zugrunde liegt, ein Knoten war in 72% karzinombedingt. [Huland, 1995] In der geübten Hand beträgt die Sensitivität der digitorektalen Untersuchung ca. 70 %. Beim tastbaren Karzinom haben jedoch 50-66% der Prostatakarzinome die Organgrenze bereits überschritten. [Paulson, 1979] Die in multizentrischen Studien überprüfte Genauigkeit einer alleinigen digitorektalen Untersuchung ohne Hinzuziehung von PSA oder transrektalem Ultraschall war unbefriedigend. 23% aller Karzinome wurden nicht ertastet. [Flanigan et al., 1994, Babaian et al., 1992, Cooner et al., 1990]

Für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist die alleinige DRU unzureichend. Sie erreichte eine Übereinstimmung zum pathologischen Staging von 61%. [Rübgen, 1997]

In 10 –15 % der Fälle läßt sich aber mit der digitorektalen Untersuchung ein Prostatakarzinom bei normalem PSA nachweisen. [Catalona et al., 1994]

Liegt ein suspekter Tastbefund der Prostata vor, hat unabhängig vom PSA-Wert eine weitere Abklärung zu erfolgen.

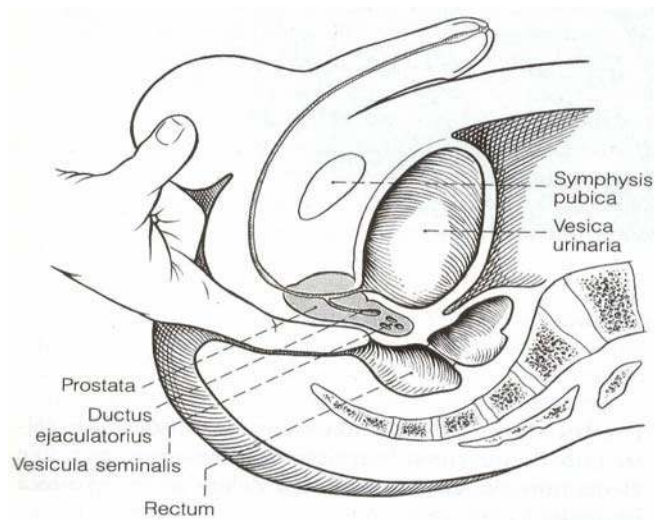


Abb.5: Digitorektale Untersuchung der Prostata.[Fleischauer und Benninghoff, 1985]

5.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Bereits in den 1960er und -70er Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen mit Hilfe der Elektrophorese für die Prostata organspezifische Proteine (gamma-Seminoprotein, E1- Antigen, p30 Protein) im Seminalplasma gefunden. Dabei handelte es sich immer um ein und dasselbe Protein, das seit 1979 PSA genannt wird.

1980 fanden Pasidero et al. das PSA erstmals nicht nur im menschlichen Seminalplasma, sondern wiesen es auch im Serum von Prostatakarzinompatienten nach. Jedoch war ihnen dies nur bei 17 von 219 Prostatakarzinompatienten möglich. Im weiteren Verlauf wurden immer sensitivere Methoden zum PSA-Nachweis entwickelt.

1981 zeigten Kuriyama et al., daß das PSA im Vergleich zu allen bisher vorhandenen Parametern (z.B. der prostataspezifischen alkalischen Phosphatase) die höchste Vorhersagekraft bezüglich der Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom besitzt. Damit war der Weg des PSA als Erkennungs- und Verlaufsparemeter für das Prostatakarzinom geebnet. [DeAngelis et al., 2000]

Das prostataspezifische Antigen wird in den Drüsenzellen der Prostata gebildet.

Es handelt sich dabei um eine Protease mit der Funktion der Verflüssigung des Ejakulates. Stimuliert wird die Expression von PSA durch Testosteron und Dihydrotestosteron. Das prostataspezifische Antigen ist organ- jedoch nicht tumorspezifisch. So sind außer der malignen Entartung der Prostata auch zahlreiche andere Ursachen für einen PSA-Anstieg bekannt. Dazu kommt es immer dann, wenn die Gewebsschranke zwischen Drüsenlumina und Gefäßsystem z.B. durch eine Prostatitis oder iatrogen durch eine Zystoskopie, Prostatabiopsie oder transurethrale Resektion der Prostata durchbrochen wird. Die Halbwertszeit des PSA beträgt 2,3 – 2,6 Tage.

Die in großen Patientenkollektiven ermittelten PSA-Werte zeigen, daß 80-85% der Männer einen PSA-Wert von 0-4ng/ml haben, 10-15% von 4-10 ng/ml und 2-5% über 10ng/ml. Vergleicht man verschiedene Cut-off-Werte für das Gesamt-PSA, so zeigt sich, daß die Sensitivität bei Cut-off-Werten von 2-3,9 ng/ml steigt, jedoch die Spezifität deutlich abnimmt.[Luboldt und Rübber, 2000]

Der allgemein akzeptierte PSA-Grenzwert beträgt 4 ng/ml. [Lein et al., 2000]

Dieser Grenzwert ist jedoch vom Analyseverfahren abhängig.

Studien in den 90er Jahren konnten nachweisen, daß die alleinige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens das organbegrenzte Prostatakarzinom früher erfaßt als die digitorektale Untersuchung.

Da - wie eingangs erwähnt - das PSA organspezifisch nicht jedoch tumorspezifisch ist, entstehen im PSA-Grenzbereich (4-10 ng/ml)

Interpretationsschwierigkeiten. 20 % der Patienten mit einem histologisch

gesicherten Prostatakarzinom weisen bei Diagnosestellung einen unauffälligen PSA-Wert von weniger als 4 ng/ml auf.

Daher sind verschiedene Konzepte zur Verbesserung der Aussagekraft des PSA entwickelt worden.

Unter anderem sind die verschiedenen molekularen Formen des prostataspezifischen Antigens differenziert worden.

10-30 % des Gesamt-PSA (tPSA) befinden sich im Serum als freies nicht gebundenes Molekül. Das restliche PSA zirkuliert gebunden an

Proteaseinhibitoren. Patienten mit einem Prostatakarzinom haben einen signifikant geringeren Anteil von freiem PSA (fPSA) am Gesamt-PSA.

Die Bestimmung des fPSA allein bringt gegenüber der Bestimmung des tPSA keinen diagnostischen Vorteil. Erst die Bildung des Quotienten $fPSA / tPSA$ verbessert die diagnostischen Möglichkeiten. Bei Patienten mit einem tPSA von 4-10 ng/ml wird ein Grenzwert von 15 % gewählt. [Lein et al., 2000]

Andere Konzepte zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität des prostataspezifischen Antigens sind der PSA-Prostatavolumenkoeffizient, die PSA-Verdopplungszeit, altersabhängige PSA-Referenzwerte und PSA im Urin.

Der PSA-Prostatavolumenkoeffizient (PSA density) errechnet sich als Quotient aus dem Gesamt-PSA-Serumspiegel und dem Prostatavolumen, welches durch den transrektalen Ultraschall (TRUS) ermittelt wurde. Der PSA-Prostatavolumenkoeffizient setzt den tPSA-Serumspiegel ins Verhältnis zur Prostatagröße.

Durch die Kenntnis, daß ein identisches Volumen malignen Prostatagewebes zu einem zehnmal höheren PSA-Serumspiegel führt als das gleiche Volumen an benignem Prostatagewebe, erhofft man sich eine bessere Differenzierung von benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom. [Polascik et al., 1999]

Seit der erstmaligen Beschreibung des PSA-Volumenkoeffizienten durch Babaian et al. und Veneziano et al. im Jahr 1990 sind vielfältige Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen veröffentlicht worden. [Babaian et al., 1990, Veneziano et al., 1990]

Bei einer unbefriedigenden Sensitivität von 51% und Spezifität von 58 % wird ein Grenzwert von 0,15 angegeben. [Thon et al., 1996]

Zusammenfassend ist der Prostatavolumenkoeffizient für die tägliche Praxis nicht zu empfehlen; insbesondere deshalb, weil die Volumenbestimmung der Prostata stark untersucher- und geräteabhängig ist. [Pannek und Brands, 2000, Djavan et al., 1998]

Das Konzept der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA velocity) basiert auf der Messung von drei tPSA-Serumspiegeln in einer Zweijahresperiode. Es konnte nachgewiesen werden, daß Unterschiede in der PSA velocity zwischen BPH- und Prostatakarzinom-Patienten bis zu neun Jahre vor Diagnosestellung des Prostatakarzinoms auftraten. Bei einem Grenzwert von 0,75 – 0,8 ng/ml/Jahr erwies sich die PSA velocity sensitiver und spezifischer als die alleinige tPSA-Bestimmung. [Carter et al., 1992, Oesterling et al., 1993]

Altersabhängige PSA-Referenzwerte zeigen zwar einen Gewinn an Spezifität, jedoch eine geringere Sensitivität in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Das bedeutet, daß statistisch zwar die Anzahl unnötiger Biopsien gesenkt werden kann, aber ca. 20% aller Karzinome bei älteren Männern übersehen würden. [Pannek und Brands, 2000]

Die PSA-Bestimmung im Urin bzw. die Bildung eines Quotienten aus Serum- und Urin-PSA hat wegen erheblicher Schwankungsbreite und Problemen bei der Probensammlung und Verarbeitung kein sinnvolles Diagnostikum dargestellt. [Pannek et al., 1997]

Keines der vier zuletzt genannten Konzepte erfüllt die Idealvorstellung, eine möglichst hohe Zahl an klinisch bedeutsamen Prostatakarzinomen zu entdecken und gleichzeitig die Zahl der unnötigen Prostatabiopsien zu reduzieren.

5.3. Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Ultraschallwellen werden in der Medizin seit 1950 eingesetzt. Es handelt sich um Schallwellen, die oberhalb des hörbaren Bereichs, das heißt über einer Frequenz von 20.000 Hz liegen. In der bildgebenden Diagnostik werden Ultraschallsonden mit einer Frequenz von 1-10 MHz verwendet. Für die visuelle Darstellung der Organe wird ausschließlich das B-Bild-Verfahren (B = brightness) verwendet. Das A-Bild-Verfahren (A = Amplitude) wird in der Dopplersonographie benutzt.

Zur Erzeugung von Schallwellen verwendet man polar gebaute Kristalle (z.B. Bariumtitanat). Nach Anlegen einer Wechselspannung werden die Kristalle zu Schwingungen angeregt und geben diese als Ultraschallwellen an die Umgebung weiter. Umgekehrt werden auftreffende Ultraschallwellen in elektrische Ladungen umgewandelt (piezoelektrischer Effekt). Damit ist es möglich, daß ein Kristall gleichzeitig als Sender und Empfänger dient.

[Rassweiler und Merkle, 1997]

Die transrektale Sonographie hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Dies ist der Entwicklung hochfrequenter Schallköpfe zu verdanken. Die transrektale Sonographie der Prostata wurde früher mit Rotationsschallköpfen durchgeführt, die jedoch nur transversale Schnittbilder erstellen konnten.

Heute werden hochauflösende, hochfrequente sagittal und antegrad abstrahlende Sonden verwendet.

Die Eindringtiefe verhält sich umgekehrt proportional zur Frequenz.

Der Fokus der heutigen TRUS-Sonden beträgt 1-6 cm. [Loch et al., 2000]

Dadurch ist die Sonographie der Prostata in einer transversalen und einer sagittalen Ebene möglich.

Die vom Schallkopf ausgesandte Frequenz beträgt bei den heute üblichen Geräten 5-10 MHz, meist 7,5MHz.

Abhängig von der ausgesandten Frequenz wird das maximale Auflösungsvermögen in einem bestimmten Fokus erreicht. Dieser Fokus entspricht der Eindringtiefe.

Durch die geringe räumliche Distanz zwischen Ultraschallsonde und dem zu untersuchenden Organsystem ist es möglich durch den hochfrequenten Ultraschall eine hervorragende Nahauflösung zu erzielen, ohne dass die geringe Eindringtiefe einen wesentlichen Nachteil darstellen würde.

Die transrektale Ultraschalluntersuchung wird in aller Regel in Linksseitenlage vom Untersucher abgewendet durchgeführt.

Spezielle abführende Maßnahmen sind vor der Untersuchung nicht erforderlich. Eine massiv stuhlgefüllte Ampulle schränkt die Aussagekraft der Untersuchung jedoch erheblich ein.

Die transrektale Prostasonographie findet in der täglichen urologischen Praxis zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten.

Im Gegensatz zur transabdominellen Sonographie erlaubt sie eine wesentlich exaktere Volumenbestimmung der Prostata. Hierzu wird die Prostata in zwei verschiedenen Ebenen vermessen, und das Volumen nach der Formel $\text{Breite} \times \text{Höhe} \times \text{Länge} \times 0,5$ vermessen. Zudem bestehen andere Möglichkeiten der Volumetrie. Im Rahmen einer planimetrischen Volumetrie wird die Prostata in Schnittebenen von 5 mm Abstand von der Basis bis zum Apex vermessen. Dies ist die zuverlässigste sonographische Bestimmungsmethode des Prostatavolumens. Sie ist jedoch sehr zeitaufwendig und wird daher nur bei speziellen Fragestellungen z.B. bei der Planung einer interstitiellen Strahlentherapie eingesetzt. [Rassweiler und Merkle, 1997]

Darüber hinaus wird die transrektale Prostasonographie zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Prostatitis eingesetzt. Eventuelle Abszedierungen können sich als echoarme Areale darstellen. Eine Prostatolithiasis als morphologisches Korrelat chronischer Prostataentzündungen ist durch eine erhöhte Echodichte charakterisiert. Häufig finden sich Verkalkungen, die je nach Dichte mit oder ohne typische distale Schallauslöschung darzustellen sind. Verkalkungen sind meist in der zentralen Zone darstellbar.



Abb.6: TRUS einer Prostata mit deutlicher Prostatolithiasis im rechten Seitenlappen.

Die Dignitätsbeurteilung der Prostata stellt die größte klinische Herausforderung dar.

Unerlässlich zur ultraschallgestützten Dignitätsbeurteilung der Prostata ist die Kenntnis der zonalen Anatomie der Prostata. Die von McNeal beschriebenen Zonen der Prostata lassen sich auch im transrektalen Ultraschall erkennen. Dorsal und lateral befindet sich die periphere Zone der Prostata. Sie nimmt 70 % des Volumens der Prostata ein und reicht bis nach apikal zum M.sphincter urethrae externus. Hier entsteht der überwiegende Teil der Prostatakarzinome. Im Gegensatz dazu entwickelt sich die BPH in der Transitionalzone, die den proximalen Anteil der prostaticen Harnröhre vom Blasen Hals bis zum Colliculus seminalis umgibt.

Die zentrale Zone umschließt die Ductus ejaculatorii und macht 20% des Volumens der Prostata aus.

70-80 % der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone. Das Wissen um die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit der Entstehung benigner und maligner Veränderungen in den verschiedenen Zonen der Prostata erleichtert die Beurteilung der sonographischen Veränderungen. [Loch et al., 2000]

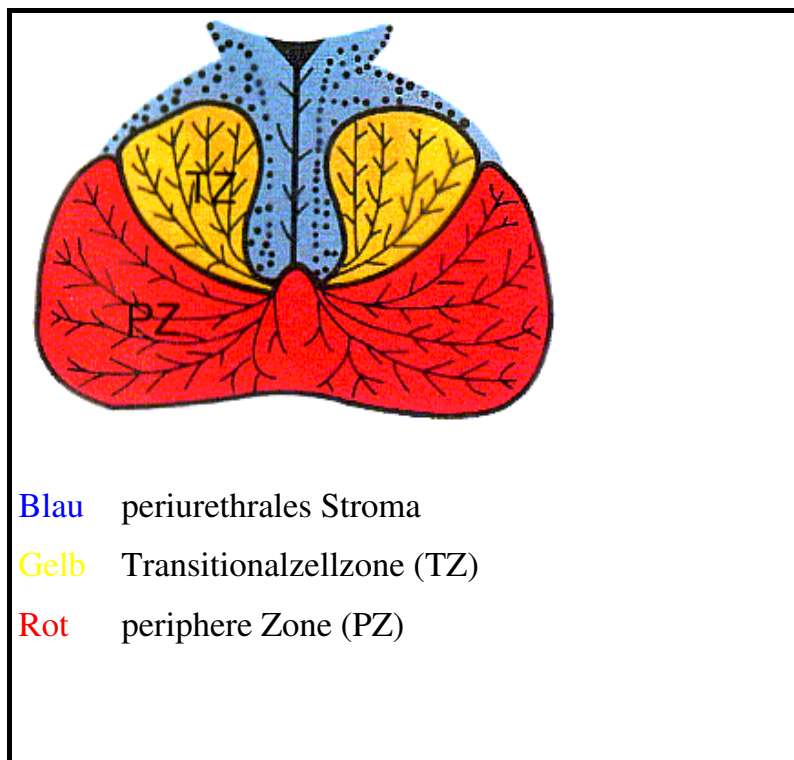


Abb.7: Zonale Anatomie der Prostata nach Mc Neal [Loch et al., 2000]

Das Prostatakarzinom kann echoärmer, echogleich oder echodichter als das umgebene Prostatagewebe sein. Am häufigsten ist jedoch eine Minderung der Echodichte. Die Häufigkeit des nicht hypoechogenen Prostatakarzinoms wird in der Literatur mit ca. 35% angegeben. [Jocham und Miller, 2003]

In Anlehnung an die zonale Anatomie der Prostata mit der unterschiedlichen Häufigkeit maligner Veränderungen sind hier hypodense Areale in der peripheren Zone hoch malignomsuspekt.

Eine Asymmetrie der Prostata und eine Kapselvorwölbung im Bereich der peripheren Zone ist ebenfalls verdächtig auf ein Prostatakarzinom.

Besteht eine Korrelation zwischen Tast- und TRUS-Befund wird sich in der Regel eine sonographisch gesteuerte Probeentnahme aus dem suspekten Areal anschließen. [Rassweiler und Merkle, 1997]

Ebenso wird häufig bei einer PSA-Werterhöhung und karzinomsuspekten Veränderungen im transrektalen Ultraschall eine Prostatabiopsie durchgeführt.

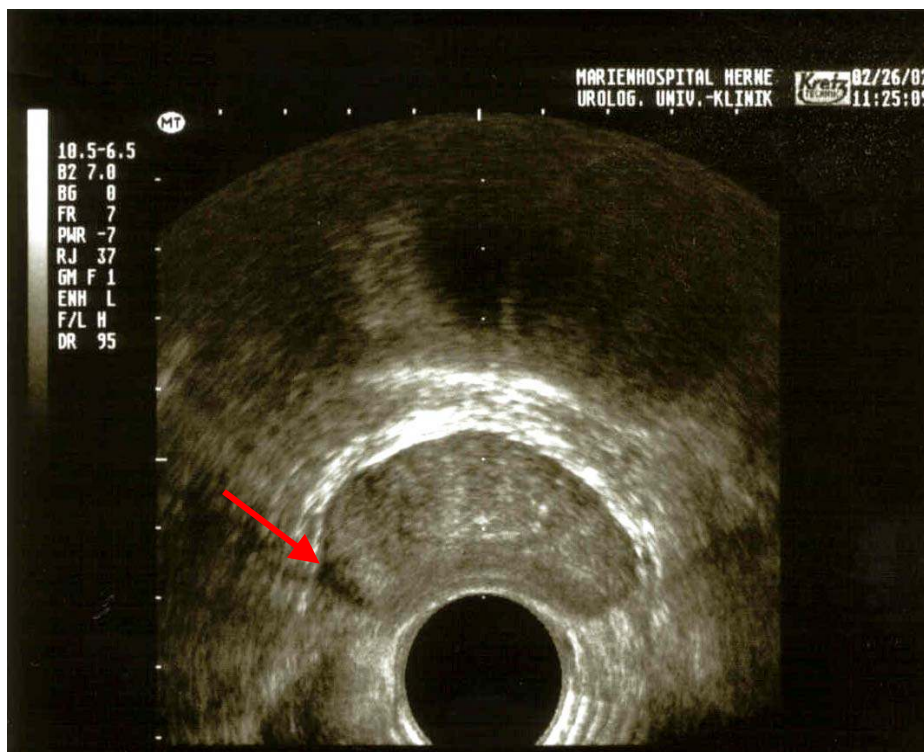


Abb.8: Darstellung eines Prostatakarzinoms in der peripheren Zone des rechten Seitenlappens, erkennbar als echoarmes Areal (roter Pfeil)

Die TRUS-gesteuerte transrektale Prostatabiopsie stellt derzeit den Goldstandard der Prostatakarzinomsicherung dar.

Eine Vielzahl von Studien kommt hinsichtlich Sensitivität und Spezifität des transrektalen Ultraschalls bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu höchst unterschiedlichen Ergebnissen.

Im Rahmen der European Randomized Study Of Screening For Prostate Cancer (ERSCP) 1998 wurden bei einer Gruppe von 10.523 Männern 473 Prostatakarzinome diagnostiziert.

Von den 473 Patienten mit einem Prostatakarzinom wiesen 256 (54,1%) Auffälligkeiten im TRUS auf. Bei 39 Patienten (8,2%) war die DRU und die PSA-Bestimmung unauffällig und das Prostatakarzinom wurde allein wegen pathologischer Veränderungen im TRUS diagnostiziert. [Schröder et al., 1998] In einer Studie aus dem Jahre 1991 weist Babaian bei 80,6 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom Auffälligkeiten im TRUS nach. [Babaian et al., 1992] Bezüglich der Diagnose eines Prostatakarzinoms ermittelte Carter für den transrektalen Ultraschall eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 68%. Der positive prädiktive Wert betrug 54%, der negative prädiktive Wert 66%. [Carter et al., 1989]

Coffield untersuchte 148 Patienten mit einem unauffälligen digitorektalen Tastbefund post mortem mittels TRUS. Von den 19 histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinomen wurden 6 mittels TRUS entdeckt. Dies entspricht einer Sensitivität von 32%. Es bestand eine Spezifität von 64%. Alle mittels TRUS entdeckten Prostatakarzinome waren hypoechoisch. Von den 13 nicht diagnostizierten Karzinomen waren 7 isoechoisch, 2 hypoechoisch und 4 Mischtypen. [Coffield et al., 1992]

Lee veröffentlichte zahlreiche Studien über die Wertigkeit des transrektalen Ultraschalls, er trifft die positivste Einschätzung der Sensitivität des TRUS mit 91% und Spezifität mit 94%. Diese Einschätzung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. [Lee et al., 1991]

Insgesamt muß von einer guten Sensitivität bei nur geringer Spezifität des TRUS ausgegangen werden.

Des Weiteren ist mit dem TRUS die Beurteilung einer Samenblaseninfiltration durch das Prostatakarzinom möglich. Diese kann sich als aufgehobener Prostatasamenblasenwinkel und Fortsetzung eines homogenen Echomusters von der Prostata bis in die Samenblase darstellen. Auch diesbezüglich wird die

Sensitivität (22-95%) und Spezifität (50-97%) des TRUS sehr unterschiedlich eingeschätzt. [Jocham und Miller, 2003]

Die klinische Forschung konzentriert sich auf die Weiterentwicklung des TRUS. So wird z.B. mittels artefizieller neuronaler Netzwerkanalyse versucht, die Spezifität des TRUS zu erhöhen und subvisuelle tumorbefallene Areale im mittleren Graubereich zu entdecken. Eine Echtzeitanalyse mit dieser Technologie ist bisher jedoch noch nicht durchgeführt worden. [Loch et al., 2000]

6. Therapie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten malignombedingten Todesursachen der westlichen Welt. Eine kurative Therapie ist jedoch nur in frühen, d.h. organbegrenzten Tumorstadien möglich.

Hierzu haben sich die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie etabliert.

Die optimale kurative Therapie ist Gegenstand immer wiederkehrender Diskussionen.

Die therapeutischen Möglichkeiten beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom bestehen im Androgenentzug und beim hormonrefraktären Prostatakarzinom in der palliativen Chemotherapie.

Nicht jedes Prostatakarzinom bedarf jedoch einer Behandlung. Der natürliche Verlauf der Erkrankung unterliegt großen Variationen und erlaubt in einigen Fällen eine wait-and-see-Strategie.

6.1. Die radikale Prostatovesikulektomie

Das operative Standardverfahren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die radikale Prostatovesikulektomie. Voraussetzung ist ein palpatorisch organbegrenztes Prostatakarzinom mit möglichst hohem Differenzierungsgrad. Zunächst wird zum Ausschluß einer bereits vorliegenden lymphogenen Metastasierung eine pelvine Lymphadenektomie in der Fossa obturatoria beidseits durchgeführt. Bei einem PSA-Wert von weniger als 10 ng/ml kann unter bestimmten Umständen auf die Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml ist die pelvine Lymphadenektomie obligat.

Die histologische Schnellschnittuntersuchung entscheidet dann über den Lymphknotenstatus und bestimmt den weiteren Verlauf des Eingriffs. Die

pelvine Lymphadenektomie ist ein rein diagnostischer Eingriff. [Ackermann et al., 1991]

Nach Ausschluß einer lymphogenen Metastasierung erfolgt die Entfernung von Prostata und Samenblasen. Der retropubische Zugang ist am weitesten verbreitet. Er bietet im Gegensatz zum perinealen Zugang die Möglichkeit, über eine einzige Inzision die Lymphadenektomie und anschließend die Prostatektomie durchzuführen.

Als weitere Voraussetzung für die Durchführbarkeit der radikalen Prostatektomie werden eine Lebensaltersgrenze von ca. 70 Jahren und eine niedrige Komorbidität mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gefordert. Aktuelle Studien zeigen postoperative tumorspezifische Überlebensraten von 75-86 % beim organbegrenzten T_{1b}-T₂ N₀ M₀ Prostatakarzinom. [Catalona et al., 1999, Walsh et al., 1994, Zincke et al., 1994]

Bei frühzeitiger Diagnose des Prostatakarzinoms ist zur Erhaltung der Potenz eine ein- oder beidseitige Nerverhaltung ohne Beeinträchtigung der Radikalität möglich. Eine postoperative Inkontinenz tritt bei ungefähr 8,4% der Patienten auf. [Labri et al., 1999]

Die laparoskopische radikale Prostatektomie wird an einigen Zentren als Alternative zur offenen Operation erprobt. Zum einen bietet sie eine geringere postoperative Morbidität, zum anderen erlaubt der Vergrößerungseffekt der Optik eine verbesserte Detailerkennung zur Schonung wichtiger neurovaskulärer Strukturen.

Erhebliche Nachteile der laparoskopischen Prostatektomie sind das sehr anspruchsvolle OP-Verfahren mit entsprechend ausgeprägter Lernkurve, lange OP-Zeiten und eine hohen Zahl von positiven Absetzungsrandern (44% bei T₃-Tumoren) sowie die hohen Kosten.[Türk et al., 2001]

In einigen Kliniken wird der perineale Zugangsweg zur Durchführung der Prostatektomie bevorzugt. Auf die pelvine Lymphadenektomie muß hierbei jedoch entweder verzichtet werden oder sie muß im Rahmen eines

zusätzlichen Eingriffs (Unterbauchlaparotomie oder Laparoskopie) durchgeführt werden.

6.2. Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms wird bei organbegrenzten Stadien als Alternative zur radikalen Prostatektomie diskutiert.

Zur Zeit existieren drei verbreitete etablierte strahlentherapeutische Behandlungsformen. Die perkutane Radiatio, die permanente interstitielle Brachytherapie und die Kombination aus perkutaner Radiatio und Brachytherapie.

Die alleinige perkutane Radiatio wird heute als dreidimensionale sogenannte konformale Bestrahlung durchgeführt. Es werden Bestrahlungsdosen bis ca. 70 Gy appliziert.

Die Kombination der externen Bestrahlung mit der Brachytherapie wird seit den 1980er Jahren durchgeführt. Zusätzlich werden dabei über einen transperinealen oder transrektalen Zugang Iridium-192-Strahlenquellen in die Prostata eingeführt und nach wenigen Sekunden bis Minuten wieder aus der Prostata entfernt. Dadurch lassen sich Strahlendosen bis zu 90 Gy erreichen. Bei der alleinigen permanenten Brachytherapie werden je nach Prostatagröße bis zu 100 metallummantelte Strahlenquellen (Seeds) in die Prostata eingeführt. Hierbei kann eine sehr hohe Dosis von 160-220 Gy erreicht werden.

Die dazu gebräuchlichsten Radioisotope sind Jod-125 und Palladium-103.

Die klassischen Akutnebenwirkungen sind Dys- und Pollakisurie, Mikro- und Makrohämaturie und gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall, Tenesmen, perianale Blutabgänge).

Eine große Bedeutung kommt der Hautpflege im perinealen und interglutealen Bereich zu.

Die Spätnebenwirkungen umfassen im wesentlichen die Proktitis, die häufig therapieresistente Zystitis und die Urethrastrikturen. Je nach verwendeter Strahlendosis beträgt das Risiko der Impotenz bis zu 50 %. Schwere Komplikationen wie Fistelbildungen, Inkontinenz oder radiogen bedingte Knochennekrosen sind selten. [Boehmer et al., 2000]

Für keines der nichtablativen Verfahren des Prostatakarzinoms konnte bisher eine Überlegenheit gegenüber der radikalen Prostatektomie bewiesen werden. Nach aktuellen Studien scheint das progressionsfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zur Brachytherapie nicht signifikant länger zu sein. [Ramos et al., 1999]

Ein Patient, der strahlentherapeutisch behandelt wurde, hat jedoch ein erhöhtes Risiko, durch lokale Tumorprogression Komplikationen zu erleiden. [Großfeld et al., 1998]

6.3. Die androgenoprive Therapie

Androgene stimulieren die Zellproliferation der prostatistischen Drüsenzellen, zudem hemmen sie androgenempfindliche Epithelzellen. Androgenresistente Zellen überleben jedoch die Androgendeprivation, so daß eine alleinige androgenoprive Therapie nicht kurativ sein kann.

Die Indikation zur antiandrogenen Therapie besteht sowohl bei einem lymphogen oder hämatogen metastasierten Prostatakarzinom als auch bei einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostatakarzinom. Die androgenoprive Therapie erbringt einen Überlebensvorteil für die Patienten und reduziert tumorbedingte Komplikationen. [Medical Research Council, 1997]

Zur Zeit werden zwei Prinzipien der androgenopriven Therapie praktiziert. Zum einen der Testosteronabzug durch LH-RH-Analoga oder durch die bilaterale Orchiektomie. Zum anderen die Androgenrezeptorblockade durch Bicalutamid, Flutamid oder Cyproteronacetat.

Die Androgendeprivation durch die subkutane Injektion eines LH-RH-Analogons ist der bilateralen Orchiectomie gegenüber äquieffektiv. Gerade in Anbetracht der derzeitigen gesundheitsökonomischen Diskussion sprechen die deutlich niedrigeren Kosten für die Durchführung der bilateralen Orchiectomie. Die eventuellen Auswirkungen einer bilateralen Orchiectomie auf die Psyche des Patienten sollten berücksichtigt werden. Die Gabe eines LH-RH-Analogons ermöglicht jedoch die intermittierende Androgendeprivation als weiteres therapeutisches Konzept in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

Die bisherigen Studien zeigen eine bessere Lebensqualität ohne negative Auswirkungen auf die Überlebensrate. [Tunn, et al., 2000]

Die maximale Androgenblockade kombiniert ein LH-RH-Analogon mit einem nebenwirkungsarmen reinen Antiandrogen (z.B. Flutamid). Beim metastasierten Prostatakarzinom ist hier mit einer 10-prozentigen, 3-6 monatigen Lebensverlängerung zu rechnen. [Altwein und Mohandessi, 2000] Beide zuletzt angewendeten Konzepte (die intermittierende und die maximale Androgenblockade) sollten jedoch nicht generell angewendet werden, da sie sich nicht als Standardtherapie etabliert haben.

6.4. Die Chemotherapie des Prostatakarzinoms

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom kann in einigen Fällen eine Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie sein.

Sie stellt eine vereinzelte Alternative zu einer Schmerztherapie dar. Die mangelnde Wirksamkeit der Chemotherapeutika durch die niedrige Zellteilungsrate des Prostatakarzinoms sowie Alter und Komorbidität der Patienten sind häufig wichtige Gründe gegen eine Chemotherapie.

In Frage kommen z.B. Estramustinphosphat-gestützte Chemotherapien. Eine Monotherapie mit dieser Substanz erzielt jedoch nur eine 20-prozentige Ansprechrate, daher wird sie häufig z.B. mit Etoposid kombiniert.

Andere Substanzen aus der Gruppe der Alkylantien, z.B. das Mitoxantron, haben nur eine minimale Aktivität, jedoch einen guten palliativen Effekt. Insgesamt ist die zytostatische Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms durch das Mißverhältnis von Wirkung und Nebenwirkung diskreditiert. [Altwein und Mohandessi, 2001]

6.5. Wait and see

Verschiedene Studien handelten bisher den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms ab. Insbesondere in den skandinavischen Ländern ist die wait-and-see-Strategie in der Behandlung des Prostatakarzinoms verbreitet.

Diese Studien belegen, daß mäßig- und hochdifferenzierte Prostatakarzinome nur langsam fortschreiten. Viele Männer mit einem Prostatakarzinom entwickeln nie Symptome, da sie nicht lange genug leben, als daß der Tumor eine klinisch bedeutsame Größe erreichen konnte. Eine allzu aggressive Therapie bei Diagnosestellung ist daher zweifelhaft. [Johansson, 1996]

Der Wert einer aggressiven Therapie bei kleinen (<5 mm) gut differenzierten Karzinomen wird daher kontrovers diskutiert.

7. Problemstellung

Seit 1971 ist die Früherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland gesetzlich verankert.

Dennoch stieg die Zahl der prostatakarzinombedingten Todesfälle von 1980 bis 1996 von 7543 auf 11916 an.

Da das Prostatakarzinom nur in den frühen Tumorstadien kurativ behandelt werden kann, sind effiziente Früherkennungsmaßnahmen erforderlich.

Aufgrund des langsamen natürlichen Krankheitsverlaufes und des häufig hohen Alters der Patienten kann jedoch nicht die häufigere Diagnose eines Prostatakarzinoms das Ziel sein. Vielmehr muß eine Senkung der Morbidität und Mortalität das Ziel von Screening- und Früherkennungsmaßnahmen beim Prostatakarzinom sein.

Der Nutzen eines solchen Screenings ist beim Prostatakarzinom noch nicht eindeutig bewiesen.

Nicht zuletzt spielen hier auch finanzielle Aspekte eine wichtige Rolle.

[Luboldt und Rübben, 2000]

Im Jahre 2040 wird die durchschnittliche Lebenserwartung der Männer in den USA 75 Jahre überschreiten. Zu einem großen Teil wird ein Lebensalter von 85 Jahren erreicht werden. [Lee et al., 1991]

Da mit steigendem Alter auch die Anzahl der Männer ansteigt, die an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom erkranken, werden neue Herausforderungen auf die Diagnostik des Prostatakarzinoms zukommen. Wie bei anderen malignen Erkrankungen auch, kann die Früherkennung des Prostatakarzinoms die Mortalität erheblich reduzieren.

Die heutigen Therapieformen des organbegrenzten Prostatakarzinoms zeigen gute 10-Jahres-Überlebensraten.

Als einfachstes Verfahren steht die digitorektale Untersuchung zur Beurteilung der Prostata an erster Stelle. Die Genauigkeit der DRU allein ist mit 23% nicht ertasteten Karzinomen unbefriedigend.

Einer Induration der Prostata liegt in 40% der Fälle ein Karzinom zugrunde, ein Knoten entspricht in 72% einem Karzinom.

Für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms hat die digitorektale Untersuchung erhebliche Nachteile. In nur 61% kommt es zu einer Übereinstimmung mit dem pathologischen Staging.

Tab.9: Genauigkeit der digitorektalen Untersuchung beim Staging des Prostatakarzinoms [Helpap und Rübber, 1998]

Präoperatives. Stadium	N	<u>Postoperatives Stadium</u>			
		B	C	D	A
A	35	11	16	8	0
B	274	17	178	74	5
C	20	0	6	12	2
Gesamt	329	Übereinstimmung		201/329 = 61,1%	
		Overstaging		23/329 = 7,0%	
		Understaging		105/329 = 31,9%	

Je fortgeschrittener das lokale Tumorstadium, desto höher ist die Übereinstimmung zwischen dem getasteten und dem tatsächlichen Tumorstadium. Schröder et al. fanden eine Übereinstimmung T₁-pT₁ in 20%, T₂-pT₂ in 23% und T₃-pT₃ in 80%. [Schröder et al., 1992]

Bei fast allen Untersuchungen wird die digitorektale Untersuchung mit der PSA-Bestimmung und der transrektalen Ultraschalluntersuchung kombiniert. Sind alle drei Früherkennungstests positiv, erreicht der positive prädiktive Wert je nach Studie bis zu 60%. [Babaian et al., 1992]

Tab.10: Positiv prädiktive Werte von Screeningtests [Ellis und Brawer, 1994]

DRU	PSA>4ng/ml	TRUS	PPW (%)
+	-	-	6,4
-	-	+	9,1
-	+	-	19,6
-	+	+	26,6
+	+	+	45,2

Der positive prädiktive Wert des PSA schwankt je nach Screeningstudie zwischen 17 und 42%. [Catalona et al., 1993, Brawer et al., 1993]

Die Festsetzung des PSA-Grenzwertes beeinflusst Spezifität und Sensitivität. Je niedriger der PSA-Grenzwert, desto weniger Karzinome werden übersehen, aber um so mehr Gesunde werden fälschlicherweise als an einem Prostatakarzinom erkrankte Patienten eingestuft.

Bei einem Grenzwert von 4 ng/ml ist die Sensitivität 46% und die Spezifität 91%, daß sich im Verlauf von 10 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelt.

Die Mehrheit der Prostatakarzinome wird jedoch durch die DRU erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, wenn eine kurative

Behandlungsmöglichkeit nicht mehr zur Verfügung steht. [Paulson, 1979]

Die Entwicklung hochfrequenter Ultraschallgeräte führte zu einer deutlichen Verbesserung des transrektalen Ultraschalls in der Diagnostik, der sonographisch gesteuerten Biopsie und beim Staging des Prostatakarzinoms. [Lee et al., 1988]

Ob der transrektale Ultraschalls der digitorektalen Untersuchung der Prostata in der Diagnostik des Prostatakarzinoms überlegen ist, ist umstritten. [Lee et al., 1985, Schröder et al., 1998, Coffield et al., 1992]

Verschiedene Studien konnten jedoch zeigen, daß der transrektale Ultraschall 60-80% falsch positive Befunde hinsichtlich der Diagnose eines Prostatakarzinoms ergab. [Peeling et al., 1979, Catalona und Scott, 1978]

Hypoechoische Bezirke sind doppelt so häufig karzinomhaltig wie isoechoische. Würde man aber nur hypoechoische Bezirke biopsieren, würde man 25% der Karzinome übersehen. Häufig wird behauptet, die transrektale Ultraschalluntersuchung könne genauer als die DRU das präoperative Tumorstadium bestimmen. Insbesondere die Samenblaseninfiltration und die Kapselpenetration durch das Prostatakarzinom seien unschwer mit dem TRUS zu erkennen. Aber auch hier ist angesichts der differierenden Einschätzungen von Sensitivität und Spezifität Skepsis angebracht.

Tab.11: Wertigkeit der TRUS-gestützten Diagnose des organbegrenzten Prostatakarzinoms [Rifkin et al., 1990]

Sensitivität	66 %
Spezifität	46 %
Positiver prädiktiver Wert (PPW)	63 %

Tab.12: Wertigkeit der TRUS-gestützten Diagnose des Samenblasenbefalls [Peeling et al., 1979]

Sensitivität	22%
Spezifität	88%

Auch die Genauigkeit der Stadieneinteilung mit Hilfe der transrektalen Ultraschalluntersuchung ist unbefriedigend. Nur in 58% der Fälle besteht eine Übereinstimmung zwischen dem durch den TRUS ermittelten Tumorstadium und dem tatsächlichen Tumorstadium. [Peeling et al., 1979]

Alles in allem sind die diagnostischen Maßnahmen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms verbesserungsbedürftig. Seitens der digitorektalen Untersuchung ist dies nur durch eine fortschreitende Berufserfahrung möglich. Die Aussagekraft des PSA wurde durch Differenzierung der verschiedenen molekularen Formen oder durch den Einsatz von PSA-Velocity bzw. PSA-Density und altersbezogene PSA-Referenzbereiche bereits deutlich verbessert.

Die transrektale Ultraschalluntersuchung betreffend fehlen jedoch zukunftsweisende technische Veränderungen, die Sensitivität und Spezifität positiv beeinflussen. Lediglich die Einführung der hochfrequenten Ultraschallsonden erbrachte eine Verbesserung.

Weder Ultraschallkontrastmittel, noch neuronale Netzwerke oder duplexsonographische Untersuchungen konnten den transrektalen Ultraschall wesentlich verbessern.

In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum wurde an der Urologischen Klinik ein System entwickelt und klinisch erprobt, das die sonographisch gestützte Diagnostik des Prostatakarzinoms verbessern soll.

Ziel der Arbeitsgruppe war es, das Funktionsprinzip der Ultraschallelastographie auf die Prostatasonographie zu übertragen und im klinischen Gebrauch zu evaluieren, um die Ultraschallelastographie der Prostata für den Routinegebrauch im Klinikalltag zur Verfügung zu stellen. Zielsetzung war es auch solche Tumoren zu erkennen, die nicht zu palpieren sind und sich im konventionellen B-Mode-Sonographiebild nicht vom umliegenden Gewebe abheben.

Für diese Ultraschallelastographie der Prostata wurden an einem handelsüblichen Ultraschallgerät durch technische Modifikationen hochfrequente Ultraschallsignale registriert, analysiert und im klinischen Gebrauch evaluiert.

8. Material und Methode

8.1. Technische Grundlagen der Ultraschallelastographie der Prostata

Unter Elastographie versteht man die Darstellung elastischer Gewebeeigenschaften mittels Ultraschall oder anderer bildgebender Verfahren.

Prinzip der Ultraschallelastographie der Prostata ist die Tatsache, daß sich maligne Tumoren der Prostata durch eine größere mechanische Härte im Vergleich zur Umgebung auszeichnen. [Lorenz, 1999]

Im Rahmen der digitorektalen Untersuchung sind lokale Verhärtungen tastbar. Diese Untersuchungstechnik bildet zusammen mit der PSA-Bestimmung und der konventionellen transrektalen Ultraschalluntersuchung den Standard der Prostatakarzinomdiagnostik. Dennoch ist wie beschrieben die Sensitivität und Spezifität verbesserungswürdig.

Die Ultraschallelastographie der Prostata ist in der Lage verhärtete Gewebereiche zu erfassen und zu visualisieren.

Das Funktionsprinzip der Elastographie wurde erstmals 1991 von Ophir et.al. beschrieben. Dabei wurden aus den korrespondierenden hochfrequenten Echosignalen der Ultraschallbilder Verschiebungen des Körpergewebes zwischen zwei unter verschiedener Kompression aufgenommenen Gewebebildern bestimmt. Aus den Verschiebungen lassen sich Rückschlüsse auf die Elastizität des Organs bis hin zu einer quantitativen Abbildung des Elastizitätsmoduls erzielen.

Unter stufenweiser Kompression wurde eine Bildserie aufgenommen. [Ophir et al., 1991]

Zunächst stellte die kontrollierte Kompression des Gewebes ein wesentliches Problem bei der Datenaufnahme dar.

Verfahren zur Abbildung der Gewebeelastizität wurden bisher nur bei der Diagnostik des Mammakarzinoms angewendet. [Garra et al., 1997]

Anders als bei der Elastographie der weiblichen Brust, die in einer Haltevorrichtung ähnlich der Mammographie fixiert werden kann, ist dies aufgrund der anatomischen Gegebenheiten bei der Prostata nicht möglich. Daher mußte die Datenaufnahme durch folgenden Ansatz vereinfacht werden. Während das Gewebe mit Hilfe der Sonde langsam und kontinuierlich komprimiert wurde, maß ein an der Sonde angebrachter Dehnungsmeßstreifen ständig die Kraft der Sonde auf das Gewebe. Diese Kraftmessung wurde dazu verwendet die Aufnahme von Ultraschallbildern bei vorher definierten Kompressionsstufen durchzuführen. Dadurch erhielt man eine geeignete Auswahl der im Ultraschallgerät anfallenden Bildserie mit einem für die Weiterverarbeitung der Daten optimal einstellbaren Kompressionsabstand. Mit Hilfe von Korrelationsmethoden wurde aus der aufgenommenen Bildserie ein Dehnungsbild berechnet, das Aufschlüsse über die Elastizität des Gewebes gibt.

Weiches Gewebe, d.h. Gewebe mit hoher Elastizität, erscheint als ein Ort mit hoher Dehnung, und hartes Gewebe, d.h. Gewebe mit geringer Elastizität, erscheint als ein Ort mit geringer Dehnung.

Im Elastographiebild erscheint hartes Gewebe schwarz und weiches Gewebe weiß, mit fließenden Übergängen in verschiedenen Grautönen.

Die Datenaufnahme ohne eine externe Fixierung des Gewebes konnte durch die Entwicklung eines Hardware-Interface vereinfacht werden. Das Interface maß kontinuierlich die Kraft der Sonde auf das Gewebe und wandelte sie in ein binär codiertes Meßsignal um. Mit Hilfe dieses Meßsignals wurden bei vorher definierten Kompressionsstufen die hochfrequenten Ultraschalldaten des B-Bildes aufgezeichnet.

Während der Elastographie wurde das Gewebe langsam und kontinuierlich komprimiert. Die aufgewendete Kraft wurde durch den bereits erwähnten Dehnungsmeßstreifen an der Sonde bestimmt.

Die durch die transrektale Ultraschallsonde hervorgerufene Gewebedehnung beträgt ca. 0,1% und fällt damit sehr gering aus. Stärkere Kompression führte zur Bildung von erheblichen Bewegungsartefakten im gewonnenen Bild.

Die für die Elastographie erforderlichen Daten wurden an einem handelsüblichen Ultraschallgerät (Combison 330 und 530 der Firma Kretz) mit einer transrektalen 7,5 MHz Sonde aufgenommen.

Mit Hilfe einer am Ultraschallgerät installierten Schnittstelle wurden die hochfrequenten Ultraschallsignale registriert. Nach Vorkomprimierung des Gewebes wurden Bildserien von bis zu 12 Bildern mit abnehmender Gewebekompression aufgenommen. Bei 33 MHz wurden die Echosignale durch ein Wandlersystem abgetastet und für die weitere Verarbeitung auf einer Festplatte gespeichert.

Ein Bewegungsschätzer bestimmte nach der Datenaufnahme das zweidimensionale Bewegungsausmaß.

Die geschätzten lateralen Bewegungskomponenten wurden dabei zweidimensional mit einem Tiefpaß geglättet und dazu verwendet die Basisbanddaten so zu interpolieren, daß Bildpaare entstehen, die eine bessere räumliche Korrespondenz für die Verschiebungsberechnung aufweisen. Mit wachsendem Winkel von der Richtung der applizierten Kraft kam es zu einer Kompressionsabnahme. Die damit verbundenen Verschiebungen beeinträchtigten das Signal-zu-Rausch-Verhältnis so stark, daß nur ein beschränkter Aufnahmewinkel von 45 Grad für die Datenaufnahme zur Verfügung stand.

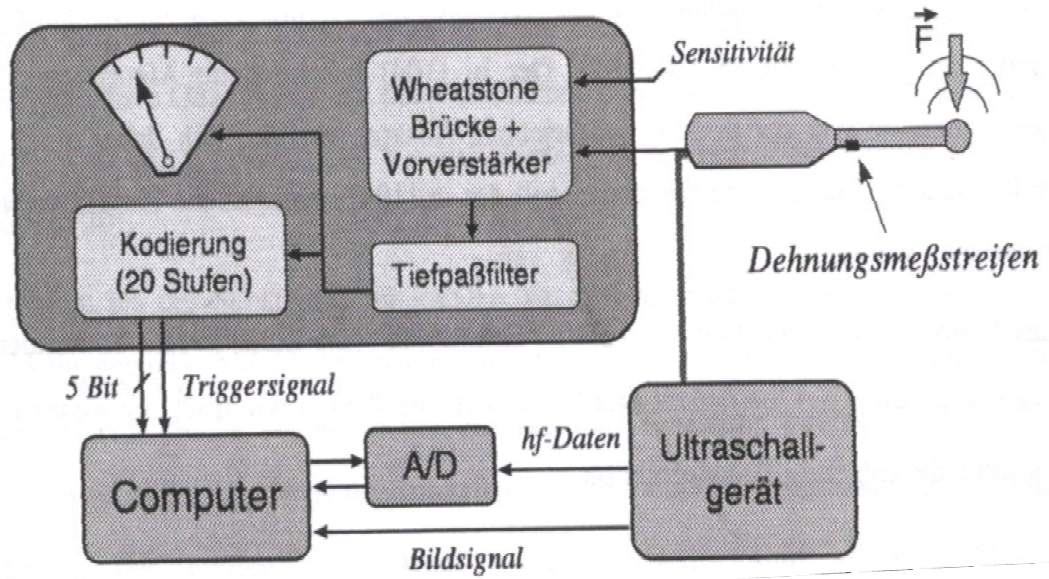


Abb.9: Schematische Darstellung des Meßsystems [Lorenz, 1999]

8.2. Messungen am Schwammphantom

Zunächst wurden an einem Schwammphantom mit einem zylindrischen Agar-Agar-Einschluß in vitro-Untersuchungen durchgeführt. In diesem Modell wurde durch den im Vergleich zum Schwamm härteren Agar-Agar-Einschluß eine Gewebeverhärtung im umliegenden weichen Gewebe nachgeahmt. Durch Veränderung des Agar-Agar-Einschlusses ließen sich Härteunterschiede zwischen den Modellkomponenten und Schwamm erzielen, die schließlich eine Unterscheidung im konventionellen B-Bild unmöglich machten.

Dieses Phantom bestand aus einem weichen Schwamm in einem Wasserbecken mit einem 1,5 cm im Durchmesser großen harten zylinderförmigen Einschluß. Dieser Einschluß lag in einer Tiefe von 3,5 cm. Er wurde aus ca. 3% Agar-Agar in Wasser hergestellt.

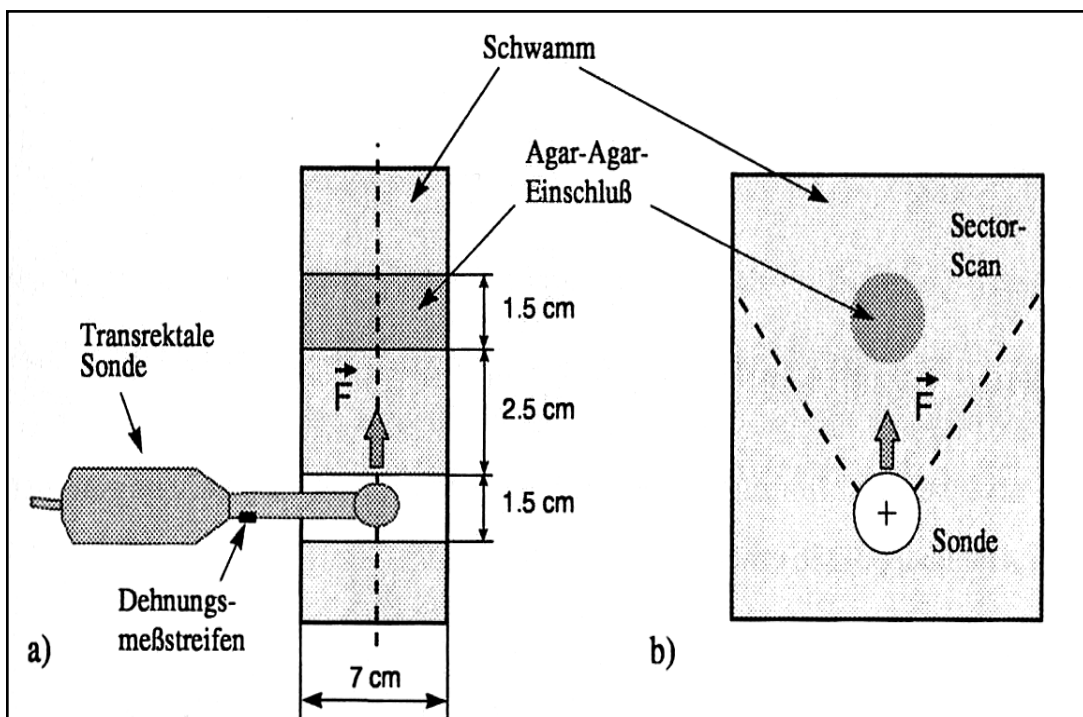


Abb.10: Versuchsaufbau der Messung am Schwammphantom [Lorenz, 1999]

Im B-Mode-Sonographiebild war der Einschuß als echoarme kreisrunde Region zu erkennen. Das entsprechende Elastographiebild zeigte den ca. 4,5 mal mechanisch härteren Einschuß an identischer Stelle. Am Rand des Einschlusses traten Dehnungsartefakte auf. Diese Dehnungsüberhöhungen am Rand der Einschlüsse rührten von der größeren Belastung des Schwammes an dieser Stelle her.

Sie spiegeln somit nicht die tatsächlichen elastischen Eigenschaften des Schwammes wider. Die Dehnungsartefakte erleichtern jedoch das Auffinden von besonders harten Formationen im Schwammphantom bzw. harten Tumoren innerhalb komplexer Gewebestrukturen in vivo.

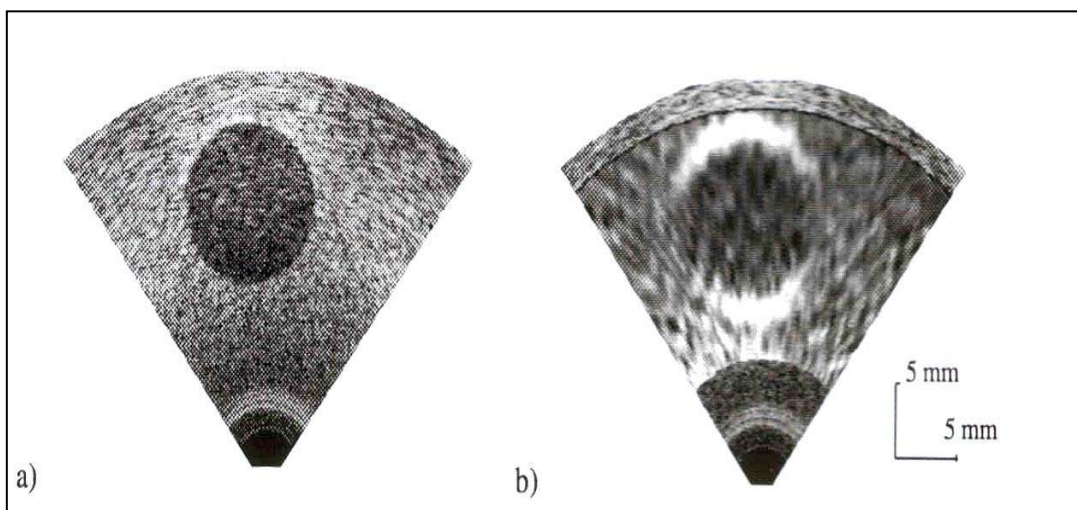


Abb.11: a) B-Bild eines harten Agar-Agar-Zylinders in einem homogenen weichen Schwamm b) Elastographiebild aus einer Serie von zehn Bildern [Lorenz, 1999]

Um unterschiedliche Härtegrade zu erzielen wurde das Phantom mit einem variierenden Anteil von 0,8- 7,2% Kieselgel versehen. Bei einem Anteil von ca. 5% war der Einschuß so stark verändert, daß er im herkömmlichen B-Bild nicht mehr darstellbar war.

Die folgende Abbildung zeigt jedoch das weiterhin erhaltene Dehnungsmuster im Elastographiebild.

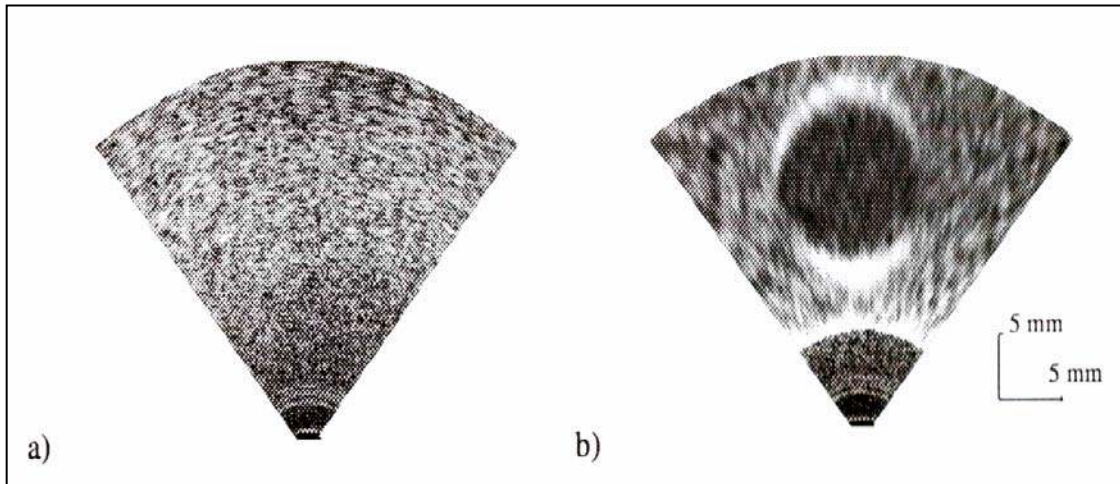


Abb.12: a) B-Bild eines harten Agar-Agar-Zylinders in einem homogenen weichen Schwamm; der Zylinder ist aufgrund der an den Schwamm angepaßten Rückstreuungseigenschaften nicht zu erkennen b) Dehnungsbild aus einer Serie von 10 Bildern [Lorenz, 1999]

8.3. Untersuchungen am Patienten

Zwischen März 1998 und April 2000 wurden in der Urologischen Klinik der Ruhr Universität Bochum aus Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinom 81 Patienten randomisiert.

Alle Patienten wurden mit einem bereits histologisch gesicherten Prostatakarzinom zugewiesen. Die Patienten waren durchschnittlich 65 Jahre alt. Der jüngste Patient war 48, der älteste 78 Jahre alt.

Alle Patienten wurden von mindestens einem erfahrenen Untersucher digitorektal untersucht.

Die transrektale Ultraschalluntersuchung erfolgte präoperativ durch einen erfahrenen Untersucher in der oben beschriebenen Weise mit einem konventionellen Ultraschallgerät der Firma Kretz (Combison 330, Combison 530). Die Prostata wurde mit einem hochfrequenten 7,5 MHz-Schallkopf sowohl in einer transversalen als auch in einer sagittalen Ebene untersucht. Gezielt wurde nach karzinomsuspekten Veränderungen in der Außenzone der Prostata sowie Hinweisen auf eine Samenblaseninfiltration gesucht.

Das PSA wurde zum einen präoperativ, sowie am siebten Tag und am vierzehnten Tag postoperativ bestimmt.

Ebenso wurde unter anderem der Hämoglobinwert präoperativ sowie am siebten und vierzehnten postoperativen Tag bestimmt, um eine eventuelle Blutungsanämie zu erfassen und gegebenenfalls zu behandeln.

Eine eventuelle erforderliche Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde erfaßt.

Die histopathologischen Begutachtungen der vor der OP durchgeführten Stanzbiopsien der Prostata wurden von insgesamt 8 verschiedenen Pathologen durchgeführt.

Alle histopathologischen Begutachtungen der Operationspräparate wurden von einem Pathologen vorgenommen.

Bei allen 81 Patienten wurde zunächst eine B-Mode-Sonographie der Prostata durchgeführt. Vom Apex bis zur Basis der Prostata wurden im Abstand von 5 mm 10 bis 15 Bilder in parallel ausgerichteten Positionen aufgenommen.

Die anschließenden Aufnahmen der Elastographieserien erfolgten in möglichst identischen, planaren parallelen Organebenen. Die Elastographie wurde zunächst am Apex der Prostata durchgeführt. Nach Vorkompression des Gewebes wurden Bildserien von bis zu 12 Bildern pro Sekunde mit abnehmender Gewebekompression aufgenommen. Die Messung setzte sich in 5 mm-Abständen bis zur Basis der Prostata fort.

Das Operationspräparat der radikalen Prostatovesikulektomie wurde an genau rekonstruierbaren Positionen (0,5cm, 1cm, 1,5cm etc. vom Apex entfernt) in

Abhängigkeit von der Größe der Prostata geschnitten. Angefertigt wurden Großflächenschnitte der Prostata.

So entstand ein Datentripel aus B-Bildern, korrespondierenden Elastographiebildern und histologischen Großflächenschnitten.

Schließlich erfolgte ein Abgleich von B-Bilddaten, Elastographieserien und histologischen Großflächenschnitten mit möglichst exakter Bildzuordnung, um definierte Positionen innerhalb der Prostata rekonstruieren zu können.

[Lorenz et al., 2000]

Nach Durchführung der oben genannten diagnostischen Maßnahmen und Gewährleistung der allgemeinen Operabilität wurde bei allen 81 Patienten die radikale Prostatektomie durchgeführt. In allen Fällen erfolgte diese über den retropubischen Zugangsweg.

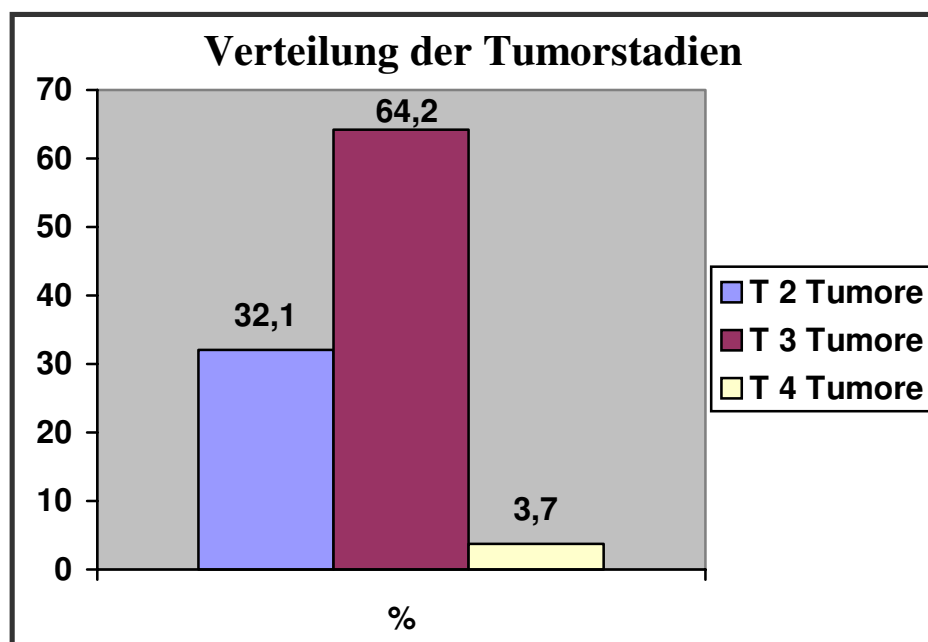
Zunächst wurde bei allen Patienten eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie in der Fossa obturatoria durchgeführt. Bei makroskopisch nicht suspekten Lymphknoten erfolgte im unmittelbaren Anschluß, ohne vorhergehende intraoperative Schnellschnittuntersuchung, die radikale Prostatovesikulektomie.

9. Ergebnisse

9.1. Tumorstadien

Die histopathologische Begutachtung der Operationspräparate der 81 radikal prostatektomierten Patienten zeigte folgende Verteilung der Tumorstadien. Bei 26 Patienten (32,1%) handelte es sich um T2-Tumore, bei 52 (64,2%) Patienten handelte es sich um T3-Tumore und bei 3 Patienten (3,7%) lagen T4 Tumore vor.

Tab.13: Verteilung der Tumorstadien im Operationsgut



Eine lymphogene Metastasierung wurde in 4 Fällen festgestellt. In allen 4 Fällen lag ein lokal fortgeschrittenes Karzinom mit Samenblaseninfiltration zugrunde.

R1-Resektionen (Resektionen mit einem mikroskopisch positiven Absetzungsrand) traten bei insgesamt 15 Patienten (18,5%) auf. In 10 Fällen

handelte es sich dabei um T3-Tumore. Somit kam es bei 19,2% der Patienten mit T3-Tumoren zu einer R1-Resektion. In 3 Fällen lag bei den R1-Tumoren ein T4-Karzinom vor. Alle T4-Tumore waren gleichzeitig auch R1-Tumore. In 2 Fällen ergab sich bei einem T2-Tumor eine R1-Resektion. 7,7% aller T2-Tumore weisen demnach in diesem Operationsgut einen positiven Absetzungsrand auf.

9.2. Transfusionen

Bei insgesamt 9 von 81 radikalen retropubischen Prostatovesikulektomien war eine intra- oder postoperative Transfusion erforderlich. Dies entspricht einer Transfusionsrate von 11,1%.

Der durchschnittliche postoperative Hb-Abfall betrug 2,9 g/dl.

9.3. Schwerwiegende intra- und postoperative Komplikationen

Schwerwiegende Komplikationen waren Einzelfälle. In einem Fall kam es zur Ausbildung einer Urethrarektumfistel mit nachfolgender Anlage eines Anus praeter sowie einer Urinableitung über einen suprapubischen Blasenkatheter. In einem weiteren Fall bildete sich postoperativ eine Streßgallenblase mit Gallenblasenperforation, Sepsis und Multiorganversagen aus. Der Patient verstarb am 19. postoperativen Tag.

In einem Fall war aufgrund einer profusen intraoperativen Blutung eine Massentransfusion von insgesamt 18 Erythrozytenkonzentraten erforderlich.

9.4. Übereinstimmung zwischen digitorektalem Tastbefund und histopathologischem Tumorstadium

9.4.1. Übereinstimmung bei T2 Tumoren

In 20 von 26 Fällen wurde bei den T2-Tumoren mittels DRU das tatsächliche Tumorstadium korrekt bestimmt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 76,9% des getasteten Tumorstadiums mit dem tatsächlichen Tumorstadium bei den T2-Tumoren.

9.4.2. Übereinstimmung bei T3-Tumoren

In 30 von 52 Fällen wurde bei den T3-Tumoren das Tumorstadium mittels der DRU korrekt bestimmt. Hier beträgt die Übereinstimmung zwischen Tastbefund und tatsächlichem Tumorstadium 57,7%.

9.4.3. Sensitivität der DRU

In 65,4% der Fälle wurde das Tumorstadium richtig ertastet. In 28 Fällen (34,6%) wurde das Tumorstadium nicht richtig ertastet.

Davon war in 3 Fällen eine Beurteilung mit der Angabe eines Tumorstadiums nicht möglich, da das Prostatavolumen zu groß war, um die Prostata palpatorisch komplett beurteilen zu können.

9.5. TRUS-Befunde

Für diese Fragestellung waren von den 81 Patienten nur 79 auswertbar. Bei 2 Patienten war die transrektale Ultraschalluntersuchung nicht durchführbar.

In 59 Fällen (74,7%) wurde das Prostatakarzinom im TRUS entdeckt bzw. vermutet, in 20 Fällen (25,3%) gab es im TRUS kein Korrelat des Prostatakarzinoms.

In 22 Fällen (27,8%) bestand eine Übereinstimmung zwischen der Seitenlokalisierung des Prostatakarzinoms im TRUS und im histopathologischen Großflächenschnitt.

In 24 Fällen (30,4%) bestand keine Übereinstimmung zwischen TRUS-Befund und tatsächlicher Lokalisation des Prostatakarzinoms.

Bei 33 Patienten (41,8%) handelte es sich um bilaterale Tumoren, die im TRUS jedoch nur einseitig festgestellt wurden.

9.6. In vivo Ergebnisse der Elastographie der Prostata

Wie bereits beschrieben, wurden alle Patienten zusätzlich zur konventionellen B-Mode-Sonographie auch mittels Ultraschallelastographie untersucht. Mit Hilfe des erwähnten Aufnahmesystems wurden die hochfrequenten Ultraschallsignale von etwa 10-15 korrespondierenden B-Bildern aufgenommen.

Die Aufnahmekapazität des Systems war jedoch begrenzt, so daß die Bildsequenzen für die Elastographie nur an drei Stellen mit dem größten Verdachtsmoment für das Vorhandensein eines Tumors aufgenommen werden konnten.

Schließlich entstand ein Datentripel bestehend aus histologischem Präparat, hochfrequenten Echodaten der B-Bilder und Elastographiesequenz, die nahezu die gleiche Bildebene repräsentieren.

Die folgende Abbildung zeigt den histologischen Großflächenschnitt der Prostata, das konventionelle B-Mode-Sonographiebild sowie das korrespondierende Elastographiebild der Prostata eines Patienten mit einem Prostatakarzinom. Das Prostatakarzinom wurde im B-Bild anhand des

histologischen Großflächenschnittes gekennzeichnet. Der in Abb. 14c dargestellte histologische Großflächenschnitt zeigt die histopathologische Ausdehnung des Karzinoms. Nur ein Teil des Karzinoms läßt sich im B-Bild als hypodenses Areal darstellen. Der Rest stellt sich isoechoisch dar. Im korrespondierenden Dehnungsbild (Abb. 14b) erscheinen alle Karzinomanteile dunkler als das umliegende Gewebe. Der dem mechanisch bedingten Dehnungsartefakt entsprechende helle Saum bestärkt den Verdacht auf eine karzinombedingte lokale Verhärtung.

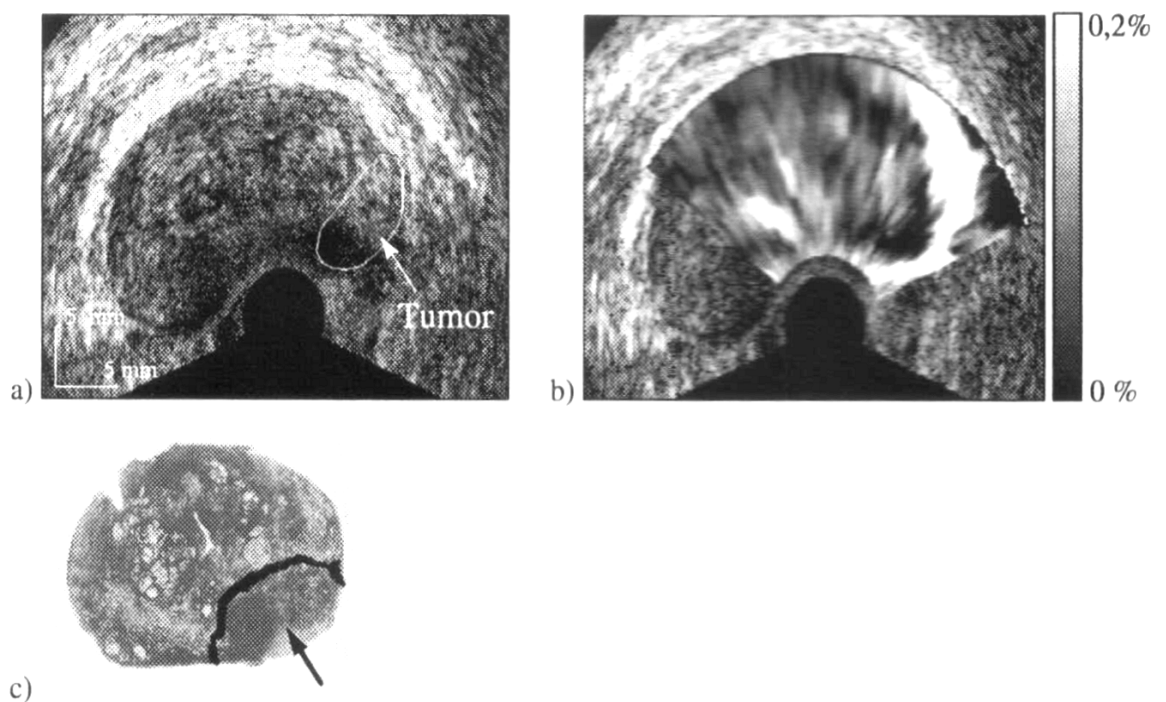


Abb.13: a) B-Bild mit markiertem Areal des Prostatakarzinoms
b) korrespondierendes Elastographiebild c) histologischer Großflächenschnitt mit markiertem Prostatakarzinomareal [Lorenz, 1999]

Der histologische Großflächenschnitt zeigt das links apikal gelegene Prostatakarzinom, welches sich aus zwei Tumorarealen unterschiedlicher Differenzierung zusammensetzt. Histologisch fand sich ein Gleason Score 3+4.

Im zugehörigen B-Bild kommt nur der medial gelegene Anteil des Prostatakarzinoms zur Darstellung.

Im Elastographiebild hingegen läßt sich auch der laterale Anteil des Karzinoms darstellen. Beide Tumoren erscheinen dunkler und somit härter als das umliegende Gewebe einer gleichzeitig bestehenden beginnenden Prostatahyperplasie.

Die Vermutung einer lokalen Verhärtung wird durch den hellen Saum des Dehnungsartefaktes unterstützt.

Auch bei Patienten mit einem Prostatakarzinom und einem unauffälligen B-Bild kann die Elastographie das Prostatakarzinom sichtbar machen, wie die folgende Abbildung verdeutlicht.

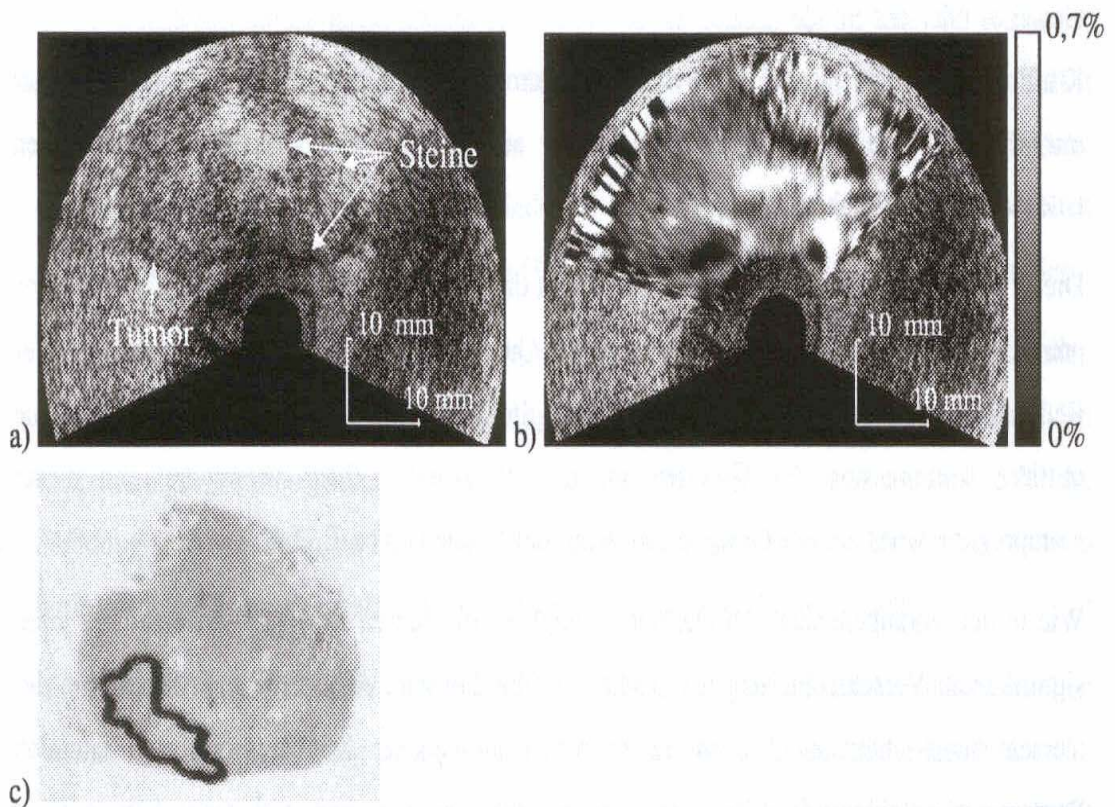


Abb.14: a) B-Bild mit nicht erkennbarem Karzinomareal, auffällig ist lediglich eine gewisse Asymmetrie der Drüse
b) korrespondierendes Elastographiebild mit Darstellung des Karzinoms
c) histologischer Großflächenschnitt mit markiertem Karzinomareal [Lorenz, 1999]

Eine Befunderhebung durch die Elastographie konnte bei 50 von 79 Patienten (63,3%) erfolgen. In 29 von 79 (36,7%) der untersuchten Prostatae war eine exakte Datenzuordnung trotz der vorbeschriebenen sorgfältigen Datendokumentation und –aufarbeitung nicht möglich, da die Datenaufnahme „blind“ erfolgte und eine unmittelbare Rückmeldung und Qualitätskontrolle nicht stattfinden konnte.

In den erwähnten 29 Fällen fanden sich keine korrespondierenden Schnittebenen bzw. war der Hochfrequenzdatensatz aufgrund des Aufnahmemodus von minderer Qualität. Eine unmittelbare Berechnung und

Korrektur der Elastographiebilder war durch die eingeschränkte Rechnerleistung nicht möglich.

Die Berechnung des einzelnen Elastographiebildes nahm mehrere Minuten in Anspruch.

Anhand der Elastographie konnte bei 32 von 50 Patienten (64%) eine korrekte Tumorlokalisationszuordnung erfolgen. Hier bestand eine Übereinstimmung zwischen dem karzinomverdächtigen Areal in der Elastographie und dem tatsächlichen Karzinom im histologischen Großflächenschnitt.

Bei 18 Patienten (36%) erfolgte keine korrekte Tumorlokalisierung.

Bei 12 Patienten (24% der insgesamt 50 Pat.) handelte es sich um bilaterale Tumore, die in der Elastographie jedoch nur einseitig diagnostiziert wurden.

Bei 6 Patienten (12% der insgesamt 50 Pat.) ergab sich keine Übereinstimmung zwischen der Tumorlokalisierung in der Elastographie und dem histologischen Großflächenschnitt.

Bei den 50 Patienten, die für die Befunderhebung durch die Elastographie auswertbar waren, handelte es sich in 21 Fällen (42%) um T₂-Tumore, in 28 Fällen (56%) um T₃-Tumore und in einem Fall (2%) um einen T₄-Tumor.

Die Infiltration der Prostatakapsel bei den T₃-Tumoren wurde bei 6 Patienten (21% der 28 Patienten mit T₃-Tumoren) richtig diagnostiziert.

Bei einem Patienten handelte es sich um ein T₄-Karzinom. Dieses Karzinom wurde in der Elastographie nicht festgestellt.

Insgesamt muß festgestellt werden, daß die statische Elastographie eine Sensitivität von 64% aufweist.

Im Gegensatz dazu bestand lediglich in 27,8 % eine exakte Übereinstimmung zwischen TRUS und Karzinom im histologischen Großflächenschnitt.

Damit liegt die Sensitivität unserer eigenen TRUS-Untersuchung rund 50% niedriger als beispielsweise in der ERSPC-Studie. Sie ist mit 27,8% ähnlich hoch der von Coffield ermittelten Sensitivität für den TRUS.

Im Unterschied zum B-Bild, in dem überwiegend hypoechoische und seltener auch hyperechoische Areale in der Prostata als tumorsuspekt klassifiziert

wurden, konnten durch die Elastographie auch im B-Bild isoechoisch erscheinende Areale richtig als Tumor erkannt werden.

Hinsichtlich der planaren Volumenausdehnung des Tumors entsprachen die Elastographieabbildungen in allen Fällen genauer der tatsächlichen Tumorgröße im histologischen Präparat als die in aller Regel zu kleinen zweidimensionalen Maße im B-Bild. Jedoch zeigte sich im Laufe der Untersuchungen am Patienten, daß die alleinige Bewertung des Elastographienbildes nicht die Differenzierung zwischen hartem Prostatakarzinom und z.B. einer ebenfalls als hart zur Darstellung kommenden Prostatolithiasis ermöglicht. Dazu ist die zusätzliche Durchführung einer B-Mode-Sonographie unerlässlich.

Ventral gelegene Prostatakarzinome in großvolumigen Prostatae mit einem Volumen über 70ml konnten mit der Elastographie nicht entdeckt werden. Ebenso konnten große, symmetrische, die gesamte Prostata einnehmende Karzinome nicht zuverlässig dargestellt werden. Kleinvolumige nah an der Ultraschallsonde gelegene Karzinome führten zu Artefakten bei der Berechnung der hochfrequenten Ultraschalldaten.

10. Diskussion

Wie eingangs bereits erwähnt ist das Prostatakarzinom die häufigste bösartige Erkrankung des Mannes. Derzeit werden in Deutschland jährlich etwa 31500 Prostatakarzinome diagnostiziert. [Arbeitsgemeinschaft

Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]

In den kommenden Jahrzehnten wird die durchschnittliche Lebenserwartung der Männer weiter ansteigen. Die jährliche Neuerkrankungsrate nimmt mit dem Alter zu.

Somit wird auch die Anzahl der Männer, die an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom erkranken, deutlich zunehmen. Allein durch die hohe Zahl der Neuerkrankungsfälle kommen auf die Diagnostik des Prostatakarzinoms neue Herausforderungen zu.

Es kann jedoch nicht allein die häufigere Diagnose des Prostatakarzinoms das Ziel sein, es muß vielmehr auch der Nachweis erbracht werden, daß durch einen angemessenen Einsatz der zur Verfügung stehenden diagnostischen Maßnahmen die Morbidität und Mortalität des Prostatakarzinoms gesenkt werden kann. [Luboldt und Rübben, 2000]

Die digitorektale Untersuchung stellt das Basisverfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. Eine verbesserte Sensitivität läßt sich nur durch eine zunehmende Berufserfahrung des Untersuchers erreichen. Prostatakarzinome der Transitionalzone oder ventral gelegene Karzinome können jedoch nicht ertastet werden. [Guinan et al., 1980]

Mit der alleinigen DRU werden 23 % aller Karzinome nicht ertastet. 47,48 50-66 % der ertasteten Prostatakarzinome haben zudem die Organgrenze bereits überschritten und stehen daher einem kurativen Therapieansatz nicht mehr zur Verfügung. Ebenso ist die alleinige DRU für eine Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms unzureichend. Die Übereinstimmung zum pathologischen Staging beträgt lediglich 61%. [Rübben, 1997]

Das PSA wurde 1980 erstmals im Serum von Prostatakarzinompatienten nachgewiesen. Seitdem wurden deutliche Verbesserungen in der Entwicklung von sensitiveren Methoden zum PSA-Nachweis erzielt. Das PSA hat sich zu einem Erkennungs- und Verlaufsparemeter für das Prostatakarzinom entwickelt. [DeAngelis et al., 2000]

Die alleinige Bestimmung des PSA erfaßt ein organbegrenztcs Prostatakarzinom früher als die alleinige DRU. Mittlerweile sind verschiedene molekulare Formen des PSA differenziert worden und weitere Konzepte zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität erarbeitet worden.

Jedoch konnte auch hier das Ziel eine hohe Zahl an klinisch bedeutsamen Karzinomen bei gleichzeitiger Reduzierung der Anzahl unnötiger Prostatabiopsien nicht erreicht werden. [Pannek et al., 1997]

Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata konnte durch die Entwicklung hochfrequenter hochauflösender Schallköpfe verbessert werden. Am häufigsten stellt sich ein Prostatakarzinom echoärmer als das umliegende Gewebe dar. Es kann jedoch auch hyper- oder isoechoisch sein, was die Diagnostik des Prostatakarzinoms erschwert.

Zahlreiche zum Teil widersprüchliche Studien sind bezüglich der Sensitivität und Spezifität des TRUS in der Diagnostik des Prostatakarzinoms veröffentlicht worden.

Als akzeptable Bezugsgröße in der Beurteilung der Sensitivität kann die European Randomized Study Of Screening For Prostate Cancer (ERSCP) von 1998 herangezogen werden. Hier wurden 10523 Männer untersucht. Von den 473 Patienten mit einem Prostatakarzinom wiesen 54,1 % Auffälligkeiten im TRUS auf. Damit liegt die Sensitivität der alleinigen TRUS-Untersuchung unter der der DRU. [Schröder et al., 1998]

Nach Einführung der hochfrequenten transrektalen Ultraschallsonden hat sich die Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls trotz weiterer gerätetechnischer Verbesserungen jedoch nicht wesentlich verbessert.

Ziel der Arbeit war es, das Verfahren der Ultraschallelastographie der Prostata zu implementieren, es für die Früherkennung des Prostatakarzinoms zu evaluieren und Expansionsmöglichkeiten, aber auch technische Grenzen, aufzuzeigen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Vorstellung der Untersuchungen am Patienten und beschreibt den technischen Hintergrund der Elastographie bezugnehmend auf die Ergebnisse der kooperierenden Arbeitsgruppe der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik an der Ruhr Universität Bochum.

Wichtig erschien die Entwicklung einer Workstation unter Berücksichtigung des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen. Wir konnten zeigen, daß technische Veränderungen an einem üblichen Ultraschallsystem ausreichen, um eine elastographische Untersuchung prinzipiell durchführen zu können. Die Veränderungen beziehen sich im Wesentlichen auf Zugriffsoptionen auf die Datensätze der hochfrequenten Ultraschallsignale.

Das Herzstück des Systems stellt eine rechnergestützte Aufarbeitung der gewonnenen Ultraschallsignale dar. Zu diesem Zweck wurden spezifische Rechenoperationen entwickelt und patentiert. [Lorenz, 1999]

Kontinuierliche technische Weiterentwicklungen führten zu einer stetigen Verbesserung des Systems.

Laterale und elevationale Bewegungen der Ultraschallsonde führten zu einer Dekorrelation der hochfrequenten Signale. Dadurch wurde eine genaue Bewegungseinschätzung extrem verfälscht oder gar verhindert.

Mit Hilfe eines neu entwickelten Verfahrens können laterale Bewegungsartefakte zum Teil kompensiert werden. Eine sorgfältige bewegungsarme Bildaufnahme bleibt jedoch eine unabdingbare Voraussetzung für die Qualität der aufgenommenen Bilder. [Lorenz, 1999]

Der Aufnahmewinkel des Systems war leider auf 45 Grad beschränkt. Gründe dafür sind zum einen die abnehmende Gewebekompression mit wachsendem Winkel von der Richtung der aufgebrachten Kraft. Zum anderen entstehen durch die Sektorgeometrie an den Bildrändern Bewegungsartefakte, die nicht

mehr ausreichend korrigiert werden können. Im Rahmen der Weiterentwicklung konnte auch der Aufnahmewinkel weiter verbessert werden. [Lorenz, 1999]

Die hier vorgestellten ersten Untersuchungen am Patienten belegen zum einen die Anwendbarkeit und technische Machbarkeit der Elastographie auf die transrektale Ultraschalluntersuchung.

Zum anderen zeigen sie, daß die Elastographie im untersuchten Patientengut sowohl eine höhere Sensitivität als die konventionelle transrektale Ultraschalluntersuchung aufweist als auch die Ausdehnung eines Prostatakarzinoms und damit das präoperative Tumorstadium genauer erfaßt, als es mit dem konventionellen Ultraschall möglich ist.

Die Sensitivität unserer eigenen transrektalen Ultraschalluntersuchung beträgt 27,8% und liegt damit ähnlich hoch der von Coffield ermittelten Sensitivität für den TRUS. Jedoch unterschreitet sie die TRUS-Sensitivität in der ERSPC-Studie um rund 50%. Die Ultraschallelastographie der Prostata erzielte hier eine wesentlich bessere Sensitivität von 64%. Durch die Elastographie konnten wegen der verschiedenen Härtegrade von benignem und malignem Gewebe auch im B-Bild isoechoisch erscheinende Areale richtig als Tumor klassifiziert werden.

Hinsichtlich der Volumenausdehnung entsprachen die Elastographieabbildungen in allen Fällen genauer der tatsächlichen Tumorgröße im histologischen Präparat als die in aller Regel zu kleinen zweidimensionalen Maße im B-Bild.

Ventral gelegene Karzinome in großvolumigen Prostatae konnten nicht entdeckt werden. Ebenso konnten große, die gesamte Prostata einnehmende Karzinome nicht zuverlässig dargestellt werden. Kleinvolumige nah an der Sonde gelegene Karzinome führten zu Artefakten.

Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, daß die Tumorerkennung nicht über eine Graustufenerfassung erfolgt. Daher werden auch Prostatakarzinome, die sich im B-Bild iso- oder hyperechoisch darstellen, mittels der Elastographie als malignomverdächtige Läsion erkannt.

Die Elastographie ist ein ergänzendes Abbildungsverfahren und kann die konventionelle transrektale Sonographie nicht ersetzen. So ist der B-Bild-Abgleich zwingend erforderlich, um z.B. eine Prostatolithiasis nicht fälschlicherweise als karzinombedingte Verhärtung zu interpretieren.

Ein weiterer Nachteil ist, daß es durch Körperbewegungen des Patienten zu erheblichen Artefakten kommt, so daß an die Patientencompliance eine hohe Anforderung besteht.

Der zum Zeitpunkt der Implementierung schwerwiegendste Nachteil des vorgestellten Systems war, daß die Auswertung der Daten blind, d.h. nicht unmittelbar während der Aufnahme erfolgte. Dies war der wesentliche Grund warum lediglich bei 50 von 79 Patienten die Karzinome den Großflächen- und B-Bildebenen zugeordnet werden konnten.

Zwischenzeitlich ist ein System entwickelt worden mit dem Dehnungsbilder in einer Echtzeitelastographie angezeigt werden können. Durch die unmittelbare Anzeige und das daraus unmittelbar zur Verfügung stehende Feedback während der Datenaufnahme konnte das System erheblich optimiert werden und ein serienreifes Ultraschallgerät mit einer Kombination von konventionellem transrektalem Ultraschall und Elastographie wurde in den klinischen Alltag eingeführt.

Die dabei gewonnenen viel versprechenden Ergebnisse führten dazu eine Screeningstudie zur Elastographie gestützten Sextantenbiopsie der Prostata zu initiieren.

11. Schlußfolgerung

In den sechziger Jahren bezeichnete Prof. Alken die Standardtherapie des Prostatakarzinoms als therapeutischen Nihilismus. Wegen eines Mangels effizienter diagnostischer Maßnahmen (es stand lediglich die DRU und die Bestimmung der Prostataphosphatase zur Verfügung) wurde das Prostatakarzinom häufig erst in weit fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Der therapeutische Nihilismus resultierte in der Orchiektomie, der damals üblichen Gabe von Östrogenen oder der Schmerztherapie. Um diesen Zustand zu verbessern wurde im Jahre 1971 die Früherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland gesetzlich verankert.

Einen Anspruch auf diese Früherkennungsmaßnahme haben Männer ab dem 45. Lebensjahr. Derzeit schließt die Krebsvorsorgeuntersuchung der gesetzlichen Krankenversicherung neben der klinischen Ganzkörperuntersuchung eine sogenannte Krebsuche für die Organe Enddarm, Prostata, Hoden, Penis, Haut und regionäre Lymphknoten ein. Besteht ein unauffälliger digitorektaler Tastbefund werden weitere Untersuchungen wie z.B. die PSA-Bestimmung oder die transrektale Ultraschalluntersuchung nicht von der GKV getragen.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom Februar 2001 wurden im Jahre 1998 von den 412,7 Milliarden DM der Gesundheitsausgaben lediglich 4,2% für Krankheitsprävention ausgegeben. Die Kosten für Vorsorge und Rehamaßnahmen sind 2001 um weniger als 1%, die Kosten für Verwaltung um 4,6% gestiegen. [Jacobi, 2003]

In den letzten 30 Jahren, seit Beginn des Programms zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, haben sich die diagnostischen Möglichkeiten stark verbessert. Genutzt werden diese Maßnahmen aber nicht, so daß in Bezug auf die Krebsvorsorgeuntersuchung zur Entdeckung des Prostatakarzinoms jetzt von einem diagnostischen Nihilismus die Rede sein kann.

Früherkennung und Screening erscheinen prinzipiell sinnvoll, da das Prostatakarzinom nur im Frühstadium kurativ behandelt werden kann.

[Luboldt und Rübben, 2000]

Die Diskussion über Kosten und Nutzen von Screening und Früherkennung ist in vollem Gange. Leider wird die Früherkennungsmaßnahme in der Praxis nur von maximal 15% der Männer wahrgenommen und die

Früherkennungsmaßnahmen konnten nicht zu einer Senkung der Mortalität führen. Ganz im Gegenteil steigt die Anzahl der Prostatakarzinom-bedingten Todesfälle an.

Unter der Krebsfrüherkennung oder Vorsorge versteht man die Suche nach einer Erkrankung bei einer bestimmten Person. Dabei geht die Initiative von der betroffenen Person selbst aus.

Screening ist die Untersuchung und Klassifikation asymptomatischer Männer nach der Wahrscheinlichkeit erkrankt zu sein. Das Ziel des Prostatascreenings ist nicht die Entdeckung von mehr Prostatakarzinomen, sondern die Senkung von Morbidität und Mortalität. [Schmid et al., 1999]

Die Ultraschallelastographie der Prostata kann zu einer wesentlichen Verbesserung der Früherkennung des Prostatakarzinoms führen

Die gerätetechnischen Entwicklungen wurden soweit vorangetrieben, daß das Verfahren in der Routineuntersuchung am Menschen eingesetzt werden kann.

Die hier vorgestellten ersten Ergebnisse deuten auf einen beträchtlichen zusätzlichen Informationsgewinn insbesondere in Bezug auf die Prostatakarzinomerkenung, aber auch in Bezug auf das präoperative Tumorstaging durch die Elastographie hin.

Zwischenzeitlich ist es durch eine größere Rechnerleistung und weitere Programmentwicklung möglich geworden eine Echtzeitbefunderhebung und Dokumentation durchzuführen.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. Ermert und Mitarbeiter) sowie dem Ingenieurbüro Lorenz Pesavento ist ein marktreifes Produkt der Echtzeit-elastographie entwickelt worden.

Die hier vorgestellten technischen Grundlagen der Ultraschallelastographie und die dazugehörigen ersten klinischen Ergebnisse zeigen nicht nur, daß die Ultraschallelastographie in der Lage ist ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren, vielmehr wird demonstriert, daß die Ultraschallelastographie Prostatakarzinome darstellen kann, die im herkömmlichen Sonographiebild unentdeckt bleiben. So ist absehbar, daß weitere gerätetechnische Verbesserungen mit größerer Rechnerleistung und eine real time Abbildung die Sensitivität der Ultraschallelastographie der Prostata weiter verbessern werden. In weiteren Studien wird gegenwärtig geprüft inwieweit die Elastographie im Rahmen von Screeninguntersuchungen die Früherkennung des Prostatakarzinoms verbessern kann. Dazu werden Stanzbiopsien der Prostata unter Echtzeitelastographiebedingungen entnommen. Um weitere wissenschaftlich fundierte Aussagen treffen zu können, sind groß angelegte Screeninguntersuchungen auf der Basis der hier vorgestellten ersten Modellversuche und Untersuchungen am Patienten erforderlich.

12. Literaturverzeichnis

Ackermann R., Altwein J.E., Faul P. (1991). Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms Springer Verlag

Altwein J.E., Mohandessi B. (2000). Maximale Androgenblockade Urologe A **39**, 27-35

Altwein J.E., Mohandessi B. (2001). Das fortgeschrittene Prostatakarzinom Endokrine Manipulation und Chemotherapie Urologe B **41**, 386-402

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland Robert Koch Institut (2002) Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. (Zugriff am 07.02.2003) www.rki.de

Babaian R.J., Fritsche H.A., Evans R.B. (1990). Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. J Clin Lab Anal **4**, 135-137

Babaian R.J., Mettlin C., Krane R., Murphy G.P., Lee F., Drago J.R., Chesley A. (1992). The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Cancer **69**, 1195-1200

Bangma C.H. (2000). Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen. Urologe A **39**, 334-340

Biesalski H.K., Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H.B. (1995). Ernährungsmedizin Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

Boehmer D., Buchali A., Deger S. (2000). Stellenwert der Strahlentherapie in der Urologie Urologe A **39**, 120-125

Bostwick D.G. (1995). High grade prostatic intraepithelial neoplasia the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* **75**, 1823-1826

Brawer M.K., Beattie J., Wener M.H. (1993). Screening for prostatic carcinoma with PSA:Results of the second year. *J Urol* **150**,106-109

Carter B.S., Bova G.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Isaacs W.B., Walsh P.C. (1993). Hereditary prostate cancer:epidemiologic and clinical features. *J Urol*. **150** (3), 797-802

Carter H.B., Hamper U.M., Sheth S., Sanders R.C., Epstein J.I., Walsh P.C. (1989). Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer *J Urol* **142** (4), 1008-1010

Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. (1992). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* **267**, 2215-2220

Catalona W.J., Ramos G.R., Carvahal G.F., (1999). Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J Clin* **49**, 282-29

Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C., DeKernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L., Waters W.B., MacFarlane M.T., Southwick P.C. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* **151**, 1283-1290

Catalona W.J., Scott W.W. (1978). Carcinoma of the prostate:A review *J Urol* **119**, 1-7

Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. (1993). Detection of organ confined prostate cancer is increased through PSA-based screening. *J Am Med Ass* **270**, 948-954

Coffield K.S., Speights V.O., Brawn P.N., Riggs M.W. (1992) Ultrasound detection of prostate cancer in post-mortem specimens with histological correlation *J Urol*. **147**, 822-826

Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford JR.C.L., Beard J.H., Pond H.S., Terry W.J., Igel T.C., Kidd D.D. (1990). Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* **143**, 1146-1154

DeAngelis G., Brandt B., Schmid H.P., Semjonov A. (2000). Vom Antigen zum Tumormarker. *Urologe A* **39**, 309-312

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Tumorzentrum München, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Tumorregister München (Zugriff vom 27.04.2003) www.krebsinfo.de, www.dkfz.de

Djavan B., Zlotta A.R., Byttemier G., Shariat S., Omar M., Schulmann C.C., Marberger M. (1998). Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* **160**, 411-419

Fair W.R., Fleischer N.E., Heston W. (1997). Cancer of the prostate: a nutritional disease. *Urology* **50**, 840-848

Ellis W.J., Brawer M.K. (1994). The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* **152**, 2304-2307

Flanigan R.C., Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., DeKernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L.,

Waters W.B., MacFarlane M.T. Southwick P.C. (1994). Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* **152**, 1506-1509

Fleischhauer K. (1985). Benninghoff Anatomie Band 2 Urban und Schwarzenberg Verlag München Wien Baltimore 13./14. Aufl., 389-413

Fleischhauer K.(1985). Benninghoff Anatomie Band 2 Urban und Schwarzenberg Verlag München Wien Baltimore 13./14. Aufl., 493-497

Garra B. S., Cespedes E. I., Ophir J., Spratt S. R., Zurbier R. A., Magnant C. M., Pennanen M. F. (1997). Elastography of Breast Lesions: Initial Clinical Results, *Radiology*, Vol. **202**, 79-86

Gleason D.F. (1992). Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* **23**, 273-279

Grossfeld G.D., Stier D.M., Flanders S.C., Henning J.M., Schonfeld W., Warolin K., Carroll P.R. (1998). Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the capsure database. *J Urol* **160**, 1398-1404

Grundmann E., von Rudorff K. (1994). *Kursus der Allgemeinen Histopathologie* Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena New York 2. Aufl.

Guinan P., Bush I. Ray V. (1980). The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostatic carcinoma. *N Engl J Med* **303**, 499-503

Hammerer P., Graefen M., Steuber T., Huland H. (2000). Chemoprävention des Prostatakarzinoms. *Urologe A* **39**, 304-308

Helpap B., Bostwick D.G., Montironi R. (1995). The significance of atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) for the development of prostate carcinoma. An update. *Virchows Arch.* **426**, 425-434

Helpap B., Rübben H. (Hrsg) (1998). Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik Springer Verlag Berlin Heidelberg Sonderpublikation S.7-20

Helpap B., Rübben H. (Hrsg) (1998). Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik Springer Verlag Berlin Heidelberg Sonderpublikation S.69

Hilz H. (1995). Molekulare Formen des PSA und ihre klinische Signifikanz. *Urologe A* **34**, 275-282

Huland H. (1995). Früherkennung des Prostatakarzinoms: Welchen Stellenwert hat die PSA-Bestimmung? *TW Urolog Nephrol* **7**, 25-31

Isaacs S.D., Kiemeny L.A., Baffoe-Bonnie A., Beaty T.H., Walsh P.C. (1995), Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* **87 (13)**, 991-996

Jacobi G.H. (HRSG) (2003). Praxis der Männergesundheit Thieme Verlag Stuttgart New York 1 Aufl. S.57-63

Jocham D., Miller K. (2003). Praxis der Urologie Georg Thieme Verlag 2. Aufl. S. 103-110

Johansson J.E. (1996). Natürlicher Verlauf des unbehandelten, lokal begrenzten primären Prostatakarzinoms; Örebro-Studie *Urologe A* **35**, 446-448

Kastendieck H., Helpap B. (1989). Prostatic dysplasia/atypical hyperplasia. Terminology, pathobiology and significance. *Urology (Suppl.)* **34**, 28-42

Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster, Band 2, Berichte für die Jahre 1995-1999, Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster

Kühnel W. (1992). Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie Georg Thieme Verl. Stuttgart New York 8. Aufl. S. 323

Labrie F., Candas B., Dupont A., Cusan L., Gomez J.C., Suburu R.E., Diamond P., Levesque J., Belanger A. (1999). Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* **38**, 83-91

Langman J. (Hrsg) (1989) Medizinische Embryologie Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

Lee C., Sensibar J. (1987) Proteins of the rat prostate. II. Synthesis of new proteins in the ventral lobe during castration-induced regression. *J Urol* **138**, 903-908

Lee F., Gray J.M., McLeary R.D., Meadows T.R., Kumasaka G.H., Borlaza G.S., Straub W.H., Lee F.Jr., Solomon M.H., McHugh T.A., Wolf R.M. (1985). Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology and staging. *The Prostate* **7**, 117-129

Lee F., Littrup P.J., Torp-Petersen S.T., Mettlin C., McHugh T.A., Gray J.M., Kumasaka G.H., McLeary R.D. (1988). Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology* **168**, 389-394

Lee F., McHugh T.A., Solomon M.H., Dorr R.P., Siders D.B. Kirscht J.L., Christensen L.L., Mitchell A.(1991). Transrectal ultrasound, digital rectal examination and prostate-specific antigen: preliminary results of an early detection program for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **137**,101-105

Lein M., Stephan C., Jung K., Schnorr D., Loening S.A.(2000). Molekulare Formen des prostataspezifischen Antigens und des humanen Kallikreins 2 als mögliche Indikatoren in der Prostatakarzinomdiagnostik. *Urologe A* **39**, 313-323

Loch T., Bertermann H., Stöckle M.(2000). Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata. *Urologe B* **40**,475-483

Loch T., Leuschner I., Genberg C., Weichert-Jacobsen K., Küppers F., Retz M., Lehmann J., Yfantis E., Evans M., Tsarev V., Stöckle M. (2000). Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls *Urologe A* **39**, 341-347

Lorenz A.(1999). Zwei neue Verfahren zur Früherkennung von Prostatatumoren mit diagnostischem Ultraschall Shaker Verlag S. 23-31

Lorenz A (1999). Zwei neue Verfahren zur Früherkennung von Prostatatumoren mit diagnostischem Ultraschall Shaker Verlag S. 45-53

Lorenz A., Ermert H., Sommerfeld H.-J., Garcia-Schuermann M., Senge T., Philippou S. (2000). Ultraschallelastographie der Prostata Ultraschall in Med **21**, 8-15

Luboldt H.J., Rübben H. (2000). PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. Urologe A **39**, 22-26

Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group (1997). Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: Initial results of the Medical Research Council Trial. Br J U **79**, 235-246

Miller K., Weißbach L. (Hrsg) (1999). Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen Urologe A **38**, 388-401

Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Sobin L.H. (1980). Histological typing of prostate tumors. International histological classification of tumors. No. **22** World Health Organisation Geneva

Oesterling J.E., Chute C.G., Jacobsen S.J. (1993). Longitudinal changes in serum PSA (PSA density) in a community-based cohort for men. J Urol A **149**, 412

Ophir J., Cespedes, Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X., (1991). Elastography, a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging **13**, 111-134

Pannek J., Brands F.H. (2000). Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen? PSA-Prostatavolumenkoeffizient, PSA-Verdopplungszeit, altersabhängige PSA-Referenzwerte und PSA im Urin. Urologe A **39**, 324-329

Pannek J., Rittenhouse H.G., Evans C.L., Finlay J.A., Bruzek D.J., Cox J.L., Chan D.W., Subong E.N., Partin A. W. (1997). Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2(hK2) in urine are not clinically useful for early detection and staging of prostate cancer. *Urology* **50**, 715-721

Paulson D.F., Uro-Oncology Research Group (1979). The impact of current staging procedures in assessing disease extent of prostatic adenocarcinoma *J Urol* **121**, 300-302

Peeling W.B., Griffiths G.J., Evans K.T., Roberts E.E. (1979). Diagnosis and staging of prostatic cancer by transrectal ultrasonography. A preliminary study. *Br J Urol* **51**, 565-569

Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W. (1999). Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* **162**, 293-306

Ramos C.G., Carvahal G.F., Smith D.S. (1999). Retrospective comparison of radical prostatectomie and 125 Iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* **161**, 1212-1215

Rassweiler J.; Merkle W. (Hrsg) (1997). *Ultraschall in der Urologie* Thieme Verlag Stuttgart New York S.2f

Rassweiler J.; Merkle W. (Hrsg) (1997). *Ultraschall in der Urologie* Thieme Verlag Stuttgart New York S.76-83

Remmele W. (Hrsg) (1997). *Pathologie* Springer Verlag Berlin Heidelberg NewYork S.80-90

Rifkin M.D., Zerhoni E.A., Gatsornis C.A. (1990). Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasound sonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* **323**, 621-626

Ross R.K., Paganini-Hill A. Henderson B. (1983). The etiology of prostate cancer: what does epidemiology suggest? *Prostate* **4**, 333-344

Rübben H.(Hrsg) (1997). *Uroonkologie* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2. Aufl. S.233-237

Rübben H.(Hrsg) (1997). *Uroonkologie* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2. Aufl. S.249-251

Rübben H.(Hrsg) (1997). *Uroonkologie* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2. Aufl. S.263f

Schmid H.P., Altwein J.E., Faul P., Wirth M. (1999). Screening und Früherkennung des Prostatakarzinoms zwischen Szylla und Charibdis *Dt Ärztebl.* **96**, 772-777

Schröder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. (1998). Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer *J Natl Cancer Inst* **90**, 1817-1823

Schröder F.H., van den Ouden D., Davidson P. (1992). The limits of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *EBU* **1**, 18-23

Simons B.D., Morrison A.S., Young R.H., Verhoek-Oftedahl W. (1993). The relation of surgery for prostatic hypertrophy to carcinoma of the prostate. *AmJ Epid* **138**, 294-300

Thon W.F., Gadban F., Truss M.C., Kuczyk M., Hartmann U., Jonas U. (1996). Prostate specific antigen density- a reliable parameter for the detection of prostate cancer. *World J Urol* **14**, 53-58

Türk I., Winkelmann B., Roigas J., Deger I.S., Schonberger A., Loening S.A. (2001). Die laparoskopische radikale Prostatektomie, Erfahrungen mit 145 Eingriffen *Urologe A* **40**, 199-206

Tunn U.W., Bruchovsky N., Renneberg H., Wolff J.M., Kurek R. (2000). Intermittierende Androgendeprivation *Urologe A* **39**, 9-13

Veneziano S., Pavlica P., Querze R., Nanni G., LaLamme M.G., Vecchi F. (1990). Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* **18**, 112-116

Voges G.E., McNeal J.E., Stamey T.A. (1991). Das inzidentelle Prostatakarzinom: Volumen, Lokalisation und Differenzierungsgrad des Tumors im radikalen Prostatektomiepräparat und Stellenwert der Subklassifikation in ein Stadium A₁ und A₂. *Urologe A* **30**, 401-409

Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. (1994). Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years *J Urol* **152**, 1831-1836

Wingo P.A., Tong T., Bolden S. (1995). Cancer statistics 1995. *Ca Cancer J Clin* **45**, 8-30

Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L., Bergstralh E.J., Myers R.P., Barrett D.M. (1994). Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T_{2c} or lower) prostate cancer. *J Urol* **152**, 1850-1857

13. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Noldus, Direktor der Urologischen Klinik der Ruhr Universität Bochum, danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Sommerfeld sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. Pannek danke ich für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge.

14. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Nehiba
Vorname: Marcus
Geburtsdatum/-ort: 21.05.1970, Xanten
Anschrift:
Paul-Böke-Str.11
44534 Lünen
Familienstand:
verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

1976-1980 Grundschule in Xanten
1980-1989 Städtisches Stiftsgymnasium in Xanten

Wehrdienst:

1989-1990 Grundwehrdienst

Hochschulbildung:

1990-1997 Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum

Arzt Im Praktikum:

12/1997-03/1999 Chirurgische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
St. Josef Hospital Bochum
04/1999-05/1999 Urologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
Marienhospital Herne

Assistenzarzt:

Seit 04/1999 Urologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
Marienhospital Herne
Seit 07/2003 Facharzt für Urologie
Funktionsoberarzt Neuro-Urologie

