

David Müller-Schliecker

Evaluation der Wertigkeit der
Magnetresonanztomographie-Spektroskopie
zur Diagnose des Prostatakarzinoms
durch Vergleich mit histopathologischen
Großflächenschnitten nach radikaler
Prostatektomie

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß-
und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Betreuer: PD. Dr. Rainer Hospes

und

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums
Marburg

Betreuerin: Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic

**Evaluation der Wertigkeit der Magnetresonanztomographie-
Spektroskopie zur Diagnose des Prostatakarzinoms durch
Vergleich mit histopathologischen Großflächenschnitten nach
radikaler Prostatektomie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

David Müller-Schliecker

Tierarzt aus Bonn

Gießen 2014

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M.Kramer

Gutachter:

PD. Dr. Rainer Hospes

Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic

Tag der Disputation: 10. 03. 2015

Meiner Familie

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

David Müller-Schliecker

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AS	Active Surveillance
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CEUS	kontrastverstärkter Ultraschall
cm	Zentimeter
cor	coronar
CSI	Chemical Shift Imaging
CT	Computertomographie
d.h	das heißt
DRU	Digitale rektale Untersuchung
HDR	High Dose Rate
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
g	Gramm
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low Dose Rate
M	Metastasen
ml	Milliliter
mm²	Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT/MRI	multiparameter Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
N	Lymphknotenstadium
ng	Nanogramm
NPW	Negativer prädiktiver Wert
o. g.	oben genannt
OP	Operation
PCA	Prostatakarzinom
PIN	Prostate Intraepithelial Neoplasia

PPW	Positiver prädiktiver Wert
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSI	Permanente Seed Implantation
R	Resektionsrand
RR	Relatives Risiko
ROC	Receiving Operating Characteristics
RP	Radikale Prostatatektomie
RT	perkutane Strahlentherapie
sag	sagittal
T	Tumorstadium
T	Tesla
T_E-Zeit	Repetitionenzeit
tra	transversal
TRUS	Transrektaler Ultraschall
T_R-Zeit	Echozeit
tse	turbo spin echo
USA	United States of America
VMAT	Volumetric Modulated ARC Therapy
vs	versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2 .	Literaturübersicht	3
2.1	Grundlagen des Prostatakarzinoms (PCA)	3
2.1.1	Anatomie der Prostata	3
2.1.2	Pathomorphologie, histologische und prognostische Kriterien des PCA	5
2.1.3	Epidemiologie des PCA	6
2.1.4	Diagnosestellung	7
2.1.5	Therapie des lokal begrenzten PCA	8
2.1.5.1	Active Surveillance (AS)	8
2.1.5.2	Radikale Prostatektomie (RP)	9
2.1.5.3	Perkutane Strahlentherapie (RT)	10
2.1.5.4	Brachytherapie	11
2.1.5.5	Watchful Waiting	12
2.1.6	Fokale Therapie	13
2.2	Stand der Wissenschaft zur Diagnostik des PCA	13
2.2.1	Primärdiagnostik des PCA	13
2.2.1.1	Digitale Rektale Untersuchung (DRU)	13
2.2.1.2	Transrektaler Ultraschall (TRUS)	14
2.2.1.3	Computertomographie (CT)	14
2.2.1.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	14
2.2.1.4.1	T1-und T2-gewichtete MRT	14
2.2.1.4.2	Diffusionsgewichtete MRT	16
2.2.1.4.3	MRT-Spektroskopie	17
2.2.2	Korrelation der MRT-Spektroskopie mit der Histologie	19

3.	Zielsetzung der Arbeit	21
4.	Material und Methoden	23
4.1	Patienten	23
4.2	Ethikvotum	24
4.3	Untersuchungsablauf	24
4.4	Ablauf der Korrelation der MRT-Spektroskopieuntersuchung mit dem OP-Präparat	29
4.5	Pathologische Aufarbeitung	32
4.6	Vergleich der Großflächenschnitte mit nativen MRT- und MRT-Spektroskopiebildern	33
4.7	Statistische Untersuchungen	36
5.	Ergebnisse	38
5.1	Sensitivität und Spezifität der einzelnen bildgebenden Verfahren mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1=26 Patienten)	41
5.1.1	Sensitivität und Spezifität der T2-Wichtung	41
5.1.2	Sensitivität und Spezifität der Spektroskopie	41
5.1.3	Sensitivität und Spezifität der Diffusion	41
5.1.4	Sensitivität und Spezifität der Perfusion	41
5.2	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung mit den ergänzenden bildgebenden Verfahren im Vergleich zur T2-Wichtung mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1=26 Patienten)	41
5.2.1	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Spektroskopie im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	41
5.2.2	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	42
5.2.3	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	42
5.3	Sensitivität und Spezifität der einzelnen bildgebenden Verfahren ohne inzidenzielle Tumoren (Gruppe 2=22 Patienten)	44

5.3.1	Sensitivität und Spezifität der T2-Wichtung	44
5.3.2	Sensitivität und Spezifität der Spektroskopie	44
5.3.3	Sensitivität und Spezifität der Diffusion	44
5.3.4	Sensitivität und Spezifität der Perfusion	44
5.4	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung mit den ergänzenden bildgebenden Verfahren im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2=22 Patienten)	44
5.4.1	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Spektroskopie im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	44
5.4.2	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	45
5.4.3	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung	45
6.	Diskussion	47
7.	Zusammenfassung	54
8.	Summary	57
9.	Literaturverzeichnis	59
10.	Danksagung	77
11.	Anhang	78

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Schematische Darstellung der Prostata (aus: Topographische Anatomie des Menschen, Schuhmacher 2004)
- Abbildung 2** MRT (1,5 T) einer normalen Prostata, T2–Wichtung axial; oberer weißer Pfeil: zentrale Zone; unterer weißer Pfeil: periphere Zone; schwarzer Pfeil: Kapsel (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung Radiologie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg; dies gilt nachfolgend für die gesamten MRT-Bilder)
- Abbildung 3** MRT (1,5 T) der Prostata mit PCA (Pfeil), T2–Wichtung axial
- Abbildung 4** Diffusionsgewichtete MRT–Aufnahme (1,5 T mit endorektaler Spule) in transversaler Schnitfführung mit Darstellung des Rektums (unterer Pfeil) und Prostata (oberer Pfeil)
- Abbildung 5** Spektroskopieaufnahme mit einem 1,5 T–MRT mit endorektaler Spule bei einem 67-jährigen Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom
- Abbildung 6** Endorektale Spule für das MRT, wie sie in der vorliegenden Studie Verwendung fand
- Abbildung 7** Darstellung der Beckenregion in transversaler Schnitfführung mit liegender Spule im Modus „localizer t2–tse–tra“
- Abbildung 8** Darstellung der Prostata transversal mit liegender Spule im Modus „t2–tse–tra“
- Abbildung 9** Sagittale Darstellung der Beckenregion mit liegender endorektaler Spule mit Darstellung der Lendenwirbelsäule und der Blase im Modus „t2–tse–sag“
- Abbildung 10** Coronare Darstellung der Prostata im Modus „t2–tse–cor“
- Abbildung 11** MRT–Spektroskopieaufnahme in transversaler Schnitfführung im Modus „csi–3D–se“
- Abbildung 12** Diffusionsgewichtete MRT–Aufnahme in transversaler Schnitfführung mit Darstellung von Rektum und Prostata
- Abbildung 13** Darstellung der speziell für die vorliegende Untersuchung angefertigten Kunststoff-Kugelgelenkskonstruktion zur Präparatfixierung und Einstellung der korrekten Patientenebene des Präparats und dadurch Einstellung der Prostata im Raum

entsprechend der Lage der Prostata im Patienten anhand von anatomischen Landmarken

- Abbildung 14** Lasermarkierung des fixierten postoperativen Präparates für die histologische Schnittführung
- Abbildung 15** Mit Hilfe des Lasers positioniertes Prostatapräparat in der MRT
- Abbildung 16** Markierung des Prostatapräparats
- Abbildung 17** Markiertes Prostatapräparat
- Abbildung 18** Histopathologischer Großflächenschnitt der Prostata (HE-Färbung) mit markierten Tumorarealen (aus der Abteilung Pathologie des Universitätsklinikums Marburg, mit freundlicher Genehmigung; nachfolgend für alle histopathologischen Abbildungen)
- Abbildung 19** Schematische Darstellung eines zentralen „segmentierten Prostataschnittes“ mit Aufteilung in 8 Rastersegmente
- Abbildung 20** MRT–Spektroskopieaufnahme in transversaler Schnittführung im Modus „csi– 3D–se“, korrespondierender Schnitt
- Abbildung 21** Native MRT-Aufnahme des Prostatapräparates (T2–Wichtung); korrespondierender Schnitt
- Abbildung 22** Entsprechender histopathologischer Großflächenschnitt des Prostatapräparates
- Abbildung 23** Nativ-MRT (T2–Wichtung) im Vergleich mit MRT–Spektroskopie

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** Sensitivität und Spezifität der MRT-Spektroskopie verschiedener Studien (Wang et al., 2008); beurteilt von zwei verschiedenen Radiologen; PPW = Positiver Prädiktiver Wert; NPW = Negativer Prädiktiver Wert
- Tabelle 2** Histopathologische Bewertung der Prostatektomiepräparate: pT: Tumorstadium, pN: Lymphknotenstatus – 0: negativ, 1: positiv; R: Resektionsrand – 0: negativ, 1: positiv; Multifokale Tumore, 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden; Anzahl der inzidenziellen Tumore
- Tabelle 3** Summarische Patientendaten; N: Anzahl der Patienten; (Radiologie praeoperativ, restliche postoperativ)
- Tabelle 4** Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen und kombinierten bildgebenden Verfahren mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1: 26 Patienten)
- Tabelle 5** Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen und kombinierten bildgebenden Verfahren ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2: 22 Patienten)

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist in Deutschland der häufigste maligne Tumor des Mannes mit einer geschätzten Neuerkrankungshäufigkeit für 2012 von etwa 67.600 Männern. Die Mortalität lag im Jahre 2008 mit etwa 12.000 Männern an dritter Stelle aller Krebserkrankungen (Krebs in Deutschland, 8. überarbeitete und aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut, 2012). Der Tumor wird heute in der großen Mehrzahl frühzeitig in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert und ist in diesem Stadium zumeist heilbar. Das therapeutische Vorgehen ist stadienabhängig und reicht bei lokal begrenzten Karzinomen von „Active Surveillance“ (AS) über die RP bis hin zu unterschiedlichen Formen der RT (Brachytherapie, perkutane Strahlentherapie), häufig in Kombination mit einer antihormonellen Therapie (Heidenreich et al. 2011). Während die Therapieergebnisse vergleichbar sind, ergeben sich erhebliche Unterschiede in den potentiellen Nebenwirkungen: erektile Dysfunktion (29 % - 100%) und Kontinenzverlust (4 % - 50 %) (RP) oder chronische Proktitis (13 % - 26 %), Zystitis (8 % - 13 %) sowie erektile Dysfunktion (10 – 50 %) (RT) (Budäus et al. 2012; Heidenreich et al., 2011).

Bisher kann man mit keinem bildgebenden Verfahren, wie z.B. dem transrektalen Ultraschall (TRUS), der Computertomographie (CT) oder der MRT, ein PCA mit einer hohen Sicherheit diagnostizieren, da sich die Tumorzellen bildgebend nur wenig von den gesunden Zellen unterscheiden. Hinzu kommt, dass in etwa 20 – 40 % der Fälle nicht nur ein solitärer, sondern multifokale Tumore vorliegen (Heidenreich et al., 2011). Aus diesem Grund ist bei einer aktiven Therapie der derzeitige Standard die Behandlung der gesamten Prostata, wie z.B. mit der RP oder der RT. Deshalb ist - im Gegensatz zur Therapie anderer Tumore, wie zum Beispiel dem Mammakarzinom, bei dem im frühen Stadium die brusterhaltende Operation in Verbindung mit der Bestrahlung der Restbrust Standard ist – beim PCA derzeit kein organerhaltendes Vorgehen möglich, mit dem die oben beschriebenen Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten möglicherweise gesenkt werden könnten.

Das Problem ist die ungenügende diagnostische Sicherheit der zur Verfügung stehenden Bildgebung. Zwar konnte in den letzten 10 Jahren die Technik der MRT (z.B. Diffusion und Spektroskopie) so erweitert werden, dass nichtinvasiv auch kleine Organe, wie die Prostata, in allen drei Raumrichtungen mit einer hohen räumlichen Auflösung (<3 mm) dargestellt werden können. Dennoch gibt es derzeit kein bildgebendes Verfahren, mit

dem insbesondere kleinere Tumore in der Prostata mit hinreichender Sicherheit (Sensitivität und Spezifität) detektiert und in ihrer Größe präzise erfasst werden können (Attenberger et al., 2013; Heidenreich et al., 2011; Lawrentschuk et al., 2009). Wäre eine solche Detektion und Klassifizierung (Staging), insbesondere mit einem sicheren Ausschluss weiterer, multifokaler Herde in der Prostata möglich, könnte eine organerhaltende Therapie in der Behandlung des lokalisierten PCA in der Zukunft eine therapeutische Option werden, da die technischen Möglichkeiten hierzu vorhanden sind. In der Strahlentherapie stehen hierfür zum Beispiel die HDR-Brachytherapie, die permanente Seedimplantation oder die intensitätsmodulierte Strahlentherapie zur Verfügung. Weitere Beispiele sind die technisch mögliche Hemiprostatektomie oder der hochfokussierte Ultraschall (HIFU). Obwohl es sich derzeit um experimentelle Therapieformen handelt, wäre durch den Organerhalt mit Behandlung kleinerer Volumina des Organs eine Senkung der Rate und des Schweregrades der Nebenwirkungen denkbar (Heidenreich et al. 2011).

2. Literaturübersicht

2.1 Grundlagen des Prostatakarzinoms

2.1.1 Anatomie der Prostata

Bei der Prostata des Mannes handelt sich um eine etwa 2 cm dicke, 4 cm breite und 3 cm lange Drüse mit einem individuell variierenden Gewicht von ca. 20 – 40 Gramm. Sie ist aufgeteilt in eine äußere Zone mit Drüsengewebe, eine Innenzone mit Submukosadrüsen und eine periurethrale Mantelzone mit Mukosadrüsen, die die Harnröhre umgibt.

Die Ductus ejaculatorii werden von der Innenzone umschlossen, während die beiden inneren Zonen von der Hauptmasse der Prostata, der Außenzone, umgeben werden. Die nach oben gerichtete Basis der Prostata ist mit der Unterseite der Blase verwachsen und hat hier ihren größten Durchmesser. Verfolgt man die Prostata, verjüngt sie sich in kaudaler Richtung und erhält so ihr leicht birnenförmiges Aussehen.

Die von dorsal anliegende Ampulle des Rektums wird durch ein retrovesikales Septum getrennt. Weiterhin wird sie durch das Ligamentum puboprostaticum an der ventralen Seite des Schambeins fixiert. Im basalen Anteil der Prostata verläuft der erste Abschnitt der Harnröhre, die Pars prostatica urethrae. Umgeben wird die gesamte Prostata von einer bindegewebigen Kapsel, die sowohl viel glatte Muskulatur als auch etwa 30 - 50 tubuloalveoläre Drüsen, die mit ihren Ausführungsgängen in der Harnröhre enden, enthält.

Versorgt wird die Prostata sowohl ventral von Ästen der Arteria pudenda interna, als auch dorsal von Ästen der Arteria rectalis media und lateral von Ästen der Arteria vesicalis inferior. Über den Plexus vesicoprostaticus und die Venae vesicales erreichen die Venen der Prostata schließlich die Vena iliaca. Über die Nodi lymphoidei iliaci externi und interni besteht Verbindung zu Lymphbahnen der Harnblase und des Rektums.

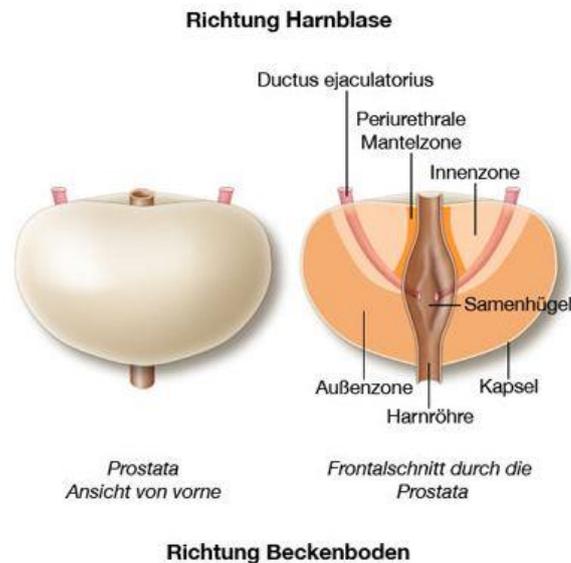


Abb.1: Schematische Darstellung der Prostata (aus: Topographische Anatomie des Menschen, Schuhmacher 2004)

Nerval wird die Prostata über den Plexus prostaticus versorgt, wobei die Sekreταusschüttung durch eine sympathische Stimulierung verursacht wird. Dieses Prostatasekret stellt etwa 15 % - 30 % des flüssigen Teils des Ejakulats. Es ist farblos, hat einen pH von 6,4, ist dünnflüssig und enthält Anteile von Zink, Prostaglandinen, Zitronensäure, Immunglobulinen, Spermien und saure Phosphatase (Benninghof und Drenckhahn, 2003).

Die saure Phosphatase wird in den Sekretvakuolen und Sekretgranula von hochprismatischen Zellen (Drüsenzellen) gebildet und an den Zellkuppen abgegeben. Die hochprismatischen Zellen gehören zu dem zwei- bis mehrreihigen Epithel der tubuloalveolären Drüsen in der Prostatakapsel und treten zusammen mit isoprismatischen oder flachen Zellen auf, deren Form abhängig vom Alter und der hormonellen Situation des Mannes ist. Zwischen den hochprismatischen Zellen finden sich weiterhin sogenannte Basalzellen, die als Vorläuferzellen der Drüsenzellen anzusehen sind (aus: Benninghoff und Drenckhahn, 2003).

2.1.2 Pathomorphologie, histologische und prognostische Kriterien des PCA

Zur histologischen Beurteilung des Prostataatumorgewebes hat sich das System nach Gleason (Gleason-Grading) durchgesetzt. Tumore sind gekennzeichnet durch den Primärgrad an der Basis des vorherrschenden Differenzierungsmusters und dem Sekundärgrad an der Basis des zweithäufigsten Musters, beide zusammen ergeben den sogenannten `Gleason-Score` (Humphrey, 2004).

Tumore mit einem Gleason-Score von ≤ 6 werden als gut differenziert betrachtet und gehen mit einer guten Prognose einher. Tumore mit einem Gleason-Score von 8 bis 10 haben die schlechteste Prognose und das höchste Risiko einer Tumorprogression nach Therapie. Tumore mit einem Gleason-Score von 7 haben unterschiedliche Prognosen und ein mittleres Risiko eines Rezidivs, wobei 7b (4+3) eine schlechtere Prognose besitzt als 7a (3+4) (D'Amico et al., 1998).

Weiterhin als klinisch relevant für die Prognose des PCA haben sich die TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms erwiesen (Epstein et al., 2005; Wittekind et al., 2005). Dabei werden die Stadien T1 - 2 N0 M0 unter der Bezeichnung lokal begrenztes PCA zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene PCA umfasst die Stadien T3 - 4 N0 M0. Als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCA werden die Stadien N1 - 3 und/oder M1 bezeichnet. Der wesentliche Unterschied zum vorherigen Stadium ist, dass in einer N+ oder M1 Situation der Tumor metastasiert ist. Mit dem R-Status wird eine Aussage über das mögliche Vorhandensein eines Residualtumors nach einer RP gegeben. In Bezug auf den R-Status wird durch den Pathologen postoperativ bestimmt, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei (R 0) ist oder nicht (R 1).

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Aggressivität des PCA ist die Art des Tumors, da es verschiedene morphologische Varianten gibt. Den größten Teil machen dabei azinöse Adenokarzinome in der peripheren Zone aus (Ross et al., 2002). Von geringer bis mittlerer Aggressivität sind die eher seltenen nichtazinösen Adenokarzinome der prostatistischen Gänge (Vandersteen et al., 1997). Eine weitere Gruppe sind die muzinösen Karzinome, die häufiger Knochenmetastasen verursachen und selten auf eine Hormontherapie ansprechen (Epstein et al., 1985). Mit einer schlechten Prognose behaftet sind die kleinzelligen Karzinome, die von undifferenziertem Prostataepithel ausgehen (Ro et al., 1988). Alle weiteren Tumore der Prostata sind Raritäten.

Während bei vielen Tumorentitäten gut untersuchte Tiermodelle für präklinische, diagnostische und therapeutische Studien vorliegen, ist dieses beim PCA schwierig (Hensley et al., 2012). Neben dem Menschen sind Hunde die einzigen größeren Tiere,

die spontan Prostatakarzinome entwickeln können. Dieses gilt auch für die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und die karzinomatösen Vorstufen der Karzinome, wie die PIN (Prostate Intraepithelial Neoplasia) (Keller et al., 2013). Mit der Ace-1-Hunde Prostatakarzinom-Zelllinie konnte erstmals ein Modell etabliert werden, das bei erwachsenen immunsupprimierten Hunden transrektal unter Ultraschallkontrolle erfolgreich appliziert und getestet ist (Keller et al., 2013). Dadurch könnte es in der näheren Zukunft möglich werden, auch beim PCA, präklinisch neue Therapieformen lokal und systemisch an einem Tiermodell zu untersuchen.

2.1.3 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das PCA gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes in der westlichen Hemisphäre (Jemal et al., 2005). Mit der Einführung des PSA-Tests (Prostata-spezifisches Antigen) im Blut Mitte der achtziger Jahre und der ultraschallgestützten transrektalen Nadelbiopsie kam es zu einem signifikanten Anstieg der Inzidenz. So wurden zum Beispiel im Jahr 2000 in den Vereinigten Staaten von Amerika 180.500 neu diagnostizierte Fälle erfasst (Cookson, 2001). 2007 waren bereits 218.890 Männer erkrankt, wovon geschätzte 27.050 an den Folgen des PCA verstarben (American Cancer Society, 2007). Die Inzidenz liegt hier bei 124,8/100.000, wobei insbesondere afroamerikanische Männer betroffen sind (Inzidenz 185,4/100.000) (Haas et al., 2008). Das PCA ist in Deutschland der häufigste maligne Tumor des Mannes, das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 69 Jahre. Die geschätzte Neuerkrankungshäufigkeit für 2012 beträgt etwa 67.600 Männer. Die Mortalität lag im Jahre 2008 mit etwa 12.000 Männern an dritter Stelle aller Krebserkrankungen (Krebs in Deutschland. 8. überarbeitete und aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut, 2012). Der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung wird bis zum Jahr 2050 voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer steigen und damit das doppelte Niveau von heute erreichen (Robert-Koch-Institut, 2008; Beske et al., 2007).

Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakrebserkrankungen zu erwarten, wobei durch den Einsatz der PSA-Testung insbesondere der Anteil der frühen Stadien steigt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein PCA zu entwickeln, aber nur ca. 10 % dieser Männer werden symptomatisch und nur 3 % versterben an ihrem Tumor (Bott et al., 2003).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren einer Erkrankung an einem PCA zählen das Alter und eine familiäre Prädisposition. Als Grundlage dienen epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des PCAs zeigen. So liegt die Inzidenz dieses Tumors in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei 1/100.000, während die Inzidenz in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen auf 1/1.733 ansteigt (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2005). Anhand zweier Metaanalysen ist die Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, ein PCA zu entwickeln, ausreichend belegt. Dabei steigt das relative Risiko (RR) um das 2,5- bis 4,3-fache für erstgradig Verwandte (Zeegers et al., 2003; Johns et al., 2003). Auch Fettleibigkeit kann bei erkrankten Patienten zu einer höheren Inzidenz und Mortalität führen (Kolonel et al., 2004).

2.1.4 Diagnosestellung

Der Verdacht für das Vorliegen eines PCA ergibt sich bei einem pathologischen Befund einer digitalen rektalen Untersuchung und/oder bei einem erhöhten PSA-Wert (Whelan et al. 2000).

Für einen Serum-PSA-Wert gilt, dass kein spezifischer Grenzwert gleichzeitig eine optimale Spezifität und Sensitivität bietet; stattdessen bietet er ein Risikospektrum in allen Bereichen (Thompson et al., 2005). Obwohl erst ein PSA-Wert von mehr als 4 ng/ml als abnorm (pathologisch) angesehen wird, besteht bei ca. 15 % der Karzinome ein „normaler“ PSA-Wert von kleiner 4 ng/ml (Thompson et al., 2004; Arcangeli et al., 1997). Trotzdem steigt die Wahrscheinlichkeit eines PCA signifikant mit einem ansteigenden PSA-Wert (Catalona et al., 2010). Sehr kontrovers diskutiert wird die Rolle eines Massenscreenings zur Früherkennung des PCA (Schröder et al., 2012). Während bei einer Anzahl von Patienten der Tumor früh erkannt wird und dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden kann, führt das Screening andererseits dazu, dass viele Patienten mit einer PSA-Erhöhung ohne Tumornachweis (z.B. bei Hyperplasie oder einer Prostatitis) einer unnötigen psychischen und physischen Belastung ausgesetzt werden, was zusätzlich erhebliche Kosten verursacht. Deshalb wird z.B. in Deutschland ein PSA-Screening nicht von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt, in den USA wird es grundsätzlich abgelehnt. Unabhängig davon ist eine frühe Entdeckung und die wirksame Behandlung auch bei einem frühen PCA wichtig, da der Wert der „aktiven Überwachung“ derzeit nicht ausreichend gesichert ist.

Ein schon lange bekanntes Phänomen ist, dass nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein PCA entwickeln, mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen müssen (Sakr et al., 1993). Da sich die PCA-Diagnostik, insbesondere durch den PSA-Wert, in den letzten Jahren entscheidend verändert hat, werden Karzinome heute früher erkannt - mit dem Risiko einer Überdiagnostik und Übertherapie. Der Schwellenwert des PSA zur Biopsieindikation wurde abgesenkt und erweiterte Biopsieschemata (10-fach Biopsien) verwendet (Deutsche S-3-Leitlinie, 2012). Dadurch erhöht sich zwar die Rate an neuen primären Diagnosen, allerdings besteht auch das Risiko, Karzinome zu entdecken, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen (Graefen et al., 2008).

2.1.5 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

In Deutschland sind die gültigen Therapierichtlinien bei lokal begrenztem PCA in der evidenzbasierten „S-3-Leitlinie Prostatakarzinom“ (Deutsche S-3-Leitlinie, 2012) definiert. Grundsätzlich stehen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, je nach Risikoklassifizierung, vier Therapieformen zur Verfügung (AS, RP, RT, Brachytherapie). Sie führen zu vergleichbaren Ergebnissen, haben aber unterschiedliche potentielle Nebenwirkungen (Heidenreich et al. 2011). Randomisierte Studien zum Vergleich dieser o.g. Therapieoptionen liegen nicht vor, deshalb handelt es sich in diesen Fällen um „Optionen“.

Patienten mit einem frühen Stadium des lokal begrenzten PCAs sind deshalb über alle 4 Therapieoptionen aufzuklären, die für eine kurative Therapie infrage kommen.

2.1.5.1 Active Surveillance

Unter AS versteht man definitionsgemäß die aktive kurative Therapie - bei ansonsten gesunden und für eine radikale Therapie geeigneten Patienten mit gering aggressiven Tumoren unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie - bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich die Tumorbiologie oder der Therapiewunsch des Patienten ändern (Parker et al., 2004).

Voraussetzung für die AS als Therapieoption ist, dass bei den Patienten die geeignete Tumorkategorie vorliegt. Empfohlen werden die von Klotz et al. 2005 geprüften Kriterien: PSA \leq 10 ng/ml, Gleason \leq 6, T1c und T2a, Tumor in \leq 2 Stenzen, \leq 50 % Tumor in einer Stanze (Klotz et al., 2005). Zur Kontrolle wird in den ersten zwei Jahren dreimonatlich der PSA-Wert bestimmt und eine digitale rektale Untersuchung durchgeführt. Bleibt der

PSA–Wert stabil, werden die Kontrollintervalle auf sechs Monate ausgedehnt. Weiterhin werden nach einem Jahr und dann alle drei Jahre 10 – 12 Biopsien entnommen. Sollte sich die Verdopplungszeit des PSA–Wertes auf unter 3 Jahre verkürzen oder sich das Grading auf Gleason ≥ 7 verschlechtern, ist eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung notwendig und die AS wird verlassen (Klotz et al., 2012). Allerdings verlassen aus psychologischen Gründen bis zu 20 % der Patienten innerhalb von drei Jahren die AS (Heidenreich et al., 2011).

2.1.5.2 Radikale Prostatektomie

Bei der RP kommen vier Operationsverfahren zum Einsatz bzw. werden unterschieden. Vorteile des perinealen Zugangs gegenüber dem retropubischen Zugang sind eine geringere Invasivität und ein geringerer Blutverlust. Die Notwendigkeit eines separaten laparoskopischen Zugangs, sollte eine pelvine Lymphknotendissektion erfolgen, eine eventuelle intrakorporale Teilung bei zu großer Prostata und eine erhöhte Stuhlinkontinenzrate, sind mögliche Nachteile (Bott et al., 2003; Steineck et al., 2002). Potenzielle Vorteile der laparoskopischen (einschließlich roboter–assistierten) Methode sind der geringere intraoperative Blutverlust und die damit einhergehende geringere Transfusionsrate, der geringere perioperative Schmerzmittelbedarf und eine kürzere Krankenhausverweildauer. Eine längere Operationszeit und eine längere Lernkurve können mögliche Nachteile sein (Park et al., 2013; Steineck et al., 2002). In den letzten Jahren ist es zu einer enormen Zunahme der Anzahl der roboter-assistierten operierten Patienten gekommen. Während in den USA inzwischen mehr als 85 % aller Patienten mit dieser Technik operiert werden, steigt diese Prozentzahl auch in Deutschland erheblich. Eindeutige Vorteile dieser Technik sind in randomisierten Studien bisher nicht bewiesen (Heidenreich et al. 2011).

Die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern ist das Ziel der operativen Therapie des PCA, um eine Heilung unter Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion zu erreichen (Nuttall et al., 2004). Der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1) geht mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven einher (Nuttall et al., 2004). Im frühen Tumorstadium wird in der Regel eine ein– oder beidseitige nerverhaltende RP eingesetzt, um postoperativ die Potenz zu erhalten. Eine Kontraindikation für ein nerverhaltendes Vorgehen liegt bei einem hohen Risiko für extrakapsuläres Wachstum, bei einem Gleason–Score > 7 oder bei mehr als einer

positiven Biopsie mit Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite vor (Heidenreich et al., 2011).

Mit der RP wird statistisch signifikant die Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression, die Häufigkeit von Fernmetastasen sowie die erkrankungsspezifische Mortalität gegenüber einer Watchful-Waiting Strategie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b – T2 N0 M0, PSA-Wert < 50 ng/ml) und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren gesenkt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 10,8 Jahren konnte eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität gezeigt werden (Holmberg et al., 2012). Der Einfluss einer großen operativen Erfahrung des Operators auf das Outcome der Patienten ist belegt („high volume operateur“) (Hollenbeck et al., 2007; Tooher et al., 2006).

2.1.5.3 Perkutane Strahlentherapie

Für die strahlentherapeutische Behandlung werden die Patienten bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in drei Risikogruppen eingeteilt (D'Amico et al., 1998).

a) Patienten mit Low Risk: Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie $\leq T2a$ und PSA-Wert ≤ 10 ng/ml

Die Ergebnisse aktueller randomisierter Phase-3-Studien belegen ein signifikant besseres biochemisch-rezidivfreies Überleben für Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils, die eine dosisesskalierte RT erhalten (Kuban et al., 2011; Zietmann et al., 2010; Peters et al., 2006). Die eingesetzten Dosen betragen mindestens 74 Gy gegenüber der früher üblichen Standarddosierung von 66 Gy - 70 Gy.

b) Intermediate Risk: Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie T2b oder PSA-Wert $> 10 \leq 20$ ng/ml

Zum Nutzen der Dosisesskalation > 74 Gy für das PCA mit mittlerem Risikoprofil liegen verschiedene Studienergebnisse vor. Bei zwei randomisierten Studien konnte eine signifikante Verbesserung des biochemisch-rezidivfreien Überlebens gefunden werden (Kuban et al., 2011; Peeters et al., 2006). Dies konnte in anderen Studien allerdings nicht bestätigt werden (Dearnaley et al., 2007). Die Standardtherapie ist die Kombination der RT mit einer Kurzzeit-Hormonentzugstherapie von 4 – 6 Monaten (Heidenreich et al., 2011), da dadurch eine Überlebensverlängerung belegt ist.

c) High Risk: Gleason-Score ≥ 8 oder klinisches Stadium $\geq T2c$ oder PSA-Wert > 20 ng/ml
Für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils ist eine alleinige Dosisesskalation nicht ausreichend. In prospektiven, randomisierten Studien zeigte eine

Langzeithormontherapie (2 - 3 Jahre), in Verbindung mit der perkutanen RT, ein signifikant längeres Gesamtüberleben, ein besseres krankheitsspezifisches Überleben, eine geringere krankheitsspezifische Mortalität, ein günstigeres biochemisch-rezidivfreies Überleben sowie eine längere Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen gegenüber einer alleinigen RT (Bolla et al., 2012; Granfors et al., 2006; Pilepich et al., 2005). In einer weiteren Studie von Dearnaley et al. wurde nach einer mittleren Nachbeobachtung von 9,7 Jahren eine niedrigere karzinomspezifische Mortalität von 43 % mit einer kombinierten Hormontherapie vs. 64 % mit alleiniger RT erreicht (Dearnaley et al., 2007). Bei lokal begrenztem Tumor vom „High-Risk Profil“ kann in Einzelfällen bei kleiner Tumormasse und/oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen auch eine zusätzliche Kurzzeit-Hormonentzugstherapie ausreichend sein (Deutsche S-3-Leitlinie, 2012).

Die erhöhte, eskalierte RT-Dosis wird in der Regel mit neueren RT-Techniken durchgeführt, wie der intensitätsmodulierten RT (IMRT) oder der schnellen intensitätsmodulierten RT (RAPID-ARC, VMAT), in Verbindung mit einer bildgestützten RT (IGRT). Hierdurch sinkt die Rate an \geq Grad 2 gastrointestinalen Spätfolgen auf unter 3 %. Die Rate an \geq Grad 2 Spätfolgen des Urogenitaltraktes liegt bei 10 – 15 %. Unverändert ist die Rate der erektilen Dysfunktion bei 30 – 50 % nach 5 Jahren (Budäus et al., 2012; Zelefsky et al., 2006).

In zwei randomisierten Studien wurde nachgewiesen, dass durch die zusätzliche lokale RT zu einer antihormonellen Therapie, im Vergleich zu einer alleinigen antihormonellen Therapie, das Überleben nach 10 Jahren um etwa 10 % verbessert wurde (Warde et al., 2011; Widmark et al., 2009). Eine frühzeitige Diagnose und Therapie, bevor der Tumor fortschreitet, hat deshalb klare Bedeutung.

2.1.5.4 Brachytherapie

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie, auch permanente Seed-Implantation (PSI) genannt) ist bei Patienten mit PCA des niedrigen Risikoprofils als alternatives therapeutisches Verfahren, sowohl zur RP als auch zur perkutanen RT sowie zur AS, anzusehen. Patienten mit PCA mit einem Gleason-Score < 7 , einem PSA-Wert < 10 ng/ml, sowie einem cT1c bis cT2a Tumor sowie anderen Kriterien, wie z.B. einer Prostatagröße < 50 ccm³, werden als geeignet für die LDR-Monotherapie angesehen (Heidenreich et al., 2011; Deutsche S-3-LL, 2012).

Seit Mitte der 1990er Jahre hat sich die Methode der transperinealen Applikation von Implantaten mit Jod-125 weltweit zunehmend verbreitet. Die Implantation erfolgt in Allgemein- oder Spinalanästhesie. Dabei werden die Seeds einzeln oder in Ketten (in einem versteiften Vicrylfaden) unter transrektaler Ultraschallkontrolle interstitiell appliziert (Crook et al., 2001).

Trotz eingeschränkter Datenlage konnte bei Patienten des niedrigen Risikoprofils bei großen retrospektiven Untersuchungen mit Nachbeobachtungszeiten von mehr als 10 Jahren, mit den anderen Optionen vergleichbare biochemische Progressionsraten und Gesamtüberlebensraten festgestellt werden (Sylvester et al., 2013; Zelefsky et al., 2007). Die PSI ist deshalb eine primäre Option. Bezüglich der erektilen Dysfunktion und der Harninkontinenz, im Vergleich zur RP und bezüglich der Funktion des Enddarms gegenüber der RT, erscheint die Brachytherapie günstiger, in Bezug auf Blasenfolgen gegenüber der RT jedoch ungünstiger (Steuber et al., 2006).

Als High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bezeichnet man eine temporäre Bestrahlung mit einer edelstahlumschlossenen Iridiumquelle. Die HDR-Brachytherapie wird als effektive Methode zur Dosisescalation verwendet. Sie wird in der Regel kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Die Dosisapplikation erfolgt über perineal positionierte Stahlnadeln, in die die Iridiumquelle zu vorher definierten Aufenthaltspositionen und Aufenthaltszeiten einfährt. In der Regel wird die HDR-Brachytherapie bei lokal fortgeschrittenem PCA eingesetzt (Heidenreich et al., 2011).

Beide Verfahren (LDR- und HDR-Brachytherapie) eignen sich technisch gesehen besonders für eine fokale Therapie im Sinne einer Teilbestrahlung der Prostata, da durch spezielle Haltenadeln die Prostata fixiert und Bewegungsartefakte weitgehend ausgeschlossen werden können.

2.1.5.5 Watchful Waiting

Im Gegensatz zu AS, sollte Watchful Waiting mit Patienten erörtert werden, die für eine kurative Behandlung nicht in Frage kommen. Diese Patienten werden erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt. Diese Strategie kann Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung < 10 Jahren mit einem Tumor T1-T4, Gleason \leq 7 und beliebigen PSA-Werten angeboten werden.

2.1.6 Fokale Therapie

Die verschiedenen Techniken der fokalen Therapie des PCA beinhalten auch die temperaturabhängige Zerstörung und Entfernung des Tumors. Zu den etablierten Methoden zählen die Kryotherapie und der HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Bei der Kryotherapie werden auf der Basis flüssigen Nitrogens die Tumoreareale auf Temperaturen von niedriger als -40 °C heruntergekühlt und eine Nekrose sowie eine Ischaemie des betroffenen Tumorgewebes, aber auch von Normalgewebe, induziert (Nguyen et al., 2010). In retrospektiven Studien zeigte sich nach der Behandlung eine hohe negative Re-Biopsierate und eine hohe Rate der biochemischen Progressionsfreiheit (Onik et al., 2008; Bahn et al., 2006).

Mit HIFU wird durch sich überschneidende, präzise fokussierte Ultraschallwellen eine Temperatur von bis zu 90 °C im Tumorgewebe erreicht, verbunden mit einer koagulierenden Nekrose sowie einer schnelle Austrocknung des betroffenen Gewebes (Nguyen et al., 2010). Die biochemisch krankheitsfreien Raten reichen von 71,9 % - 84 % bei Nachfolgeuntersuchungen von 2 Jahren bis 5 Jahren (Mearini et al., 2009; Murat et al., 2009; Blana et al., 2008).

Eine weitere Möglichkeit der fokalen Therapie des PCA stellt die Brachytherapie dar. Dabei wird jeweils für die dominante Tumorregion der betroffenen Prostata die Gesamtdosis der Bestrahlung erhöht („Boost“). Durch das verkleinerte Zielvolumen kann gesundes Gewebe, wie z.B. die Harnröhre, besser geschont werden (Schick et al., 2011; Kazi et al., 2010). Aussagekräftige prospektive Daten größerer Studien zu Nebenwirkungen liegen für diese Technik allerdings nicht vor. Nach derzeitigem Stand handelt es sich um experimentelle Therapieverfahren.

2.2 Stand der Wissenschaft zur Diagnostik des PCA

2.2.1 Primärdiagnostik des PCA

2.2.1.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Mit der DRU wird zwar eine relativ hohe Spezifität (94 %) erreicht, ihr entscheidender Nachteil ist jedoch die geringe Sensitivität (59 %) (Deutsche S-3-LL, 2011; Hoogendam et al., 1999). Bei einem auffälligen Tastbefund soll aber immer eine Prostatabiopsie, unabhängig vom PSA-Wert, vorgenommen werden (Heidenreich et al., 2011).

2.2.1.2 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Zur Bestimmung der Volumetrie der Prostata bei einem auffällig erhöhten PSA-Wert kann der TRUS hilfreich sein (Heidenreich et al., 2011). Bezüglich der Qualität ist der TRUS mit der DRU vergleichbar. Durch Beachtung der Malignitätskriterien, a) verstärkte Durchblutung, b) schlechte Begrenzung, c) nodulare oder Cluster–Auffälligkeit und d) Ausdehnung der Auffälligkeit an die Außenseite der Prostata, kann eine signifikante Anhebung der Genauigkeit erreicht werden (Heidenreich et al., 2011, Lee et al. 2009). Der zusätzliche Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) bringt keinen in der Breite signifikant reproduzierbaren Vorteil (Deutsche S-3-LL, 2011). Auch die Kombination aus DRU und TRUS führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Testgüteparameter (Hsu et al., 2006).

2.2.1.3 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden, da eine Unterscheidung zwischen PCA, benigner Prostatahyperplasie (BPH) und chronischer Prostatitis nicht immer möglich ist (Deutsche S-3-LL, 2011).

2.2.1.4 Magnetresonanztomographie

2.2.1.4.1 T1- und T2–gewichtete MRT

In der Prostatadiagnostik werden aktuell MRT–Systeme mit Feldstärken von 1,5 Tesla (T) in Kombination mit einer endorektalen Spule oder 3 T Systeme mit einer „Phased-Array“-Spule verwendet. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie galten 1,5 T MRT-Systeme mit endorektaler Spule als Standard. Die zonale Anatomie der Prostata wird bei hochaufgelösten T2-gewichteten Sequenzen am deutlichsten (Abb. 2). Die zentrale Zone ist bei T2-gewichteten Aufnahmen typischerweise heterogen infolge einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), die bei Männern der typischen Altersgruppe bei PCA häufig vorkommt (Westphalen et al., 2011; Westphalen et al., 2009). Die periphere Zone ist bei T2-gewichteten Aufnahmen relativ homogen hyperintens sowie isointens bei T1-gewichteten Aufnahmen. Die Gefäßnervenbündel sind in der axialen Projektion als ein Oval zu erkennen. Prostatakarzinome in der peripheren Zone sind in den T2-gewichteten Aufnahmen mäßig bis stark hypointens (Abb. 3). Geringe zum Teil streifige Signalabsenkungen in der T2-Wichtung in der peripheren Zone sprechen für eine chronische Prostatitis (Westphalen et al., 2009).



Abb.2: MRT (1,5 T) einer normalen Prostata, T2–Wichtung axial; oberer weißer Pfeil: zentrale Zone; unterer weißer Pfeil: periphere Zone; schwarzer Pfeil: Kapsel (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung Radiologie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg; dies gilt nachfolgend für die gesamten MRT-Bilder)

Üblicherweise wird eine MRT-Untersuchung frühestens 6 Wochen nach einer Prostatabiopsie vorgenommen, um Artefakte nach Einblutungen zu minimieren. T1-gewichtete axiale Aufnahmen des gesamten Beckens werden zur Untersuchung der pelvinen Lymphknoten sowie der ossären Strukturen des Beckens benutzt, wobei die Sensitivität bei nur etwa 50 % liegt (Westphalen et al., 2009; Wang et al., 2008).

Mit der MRT-Untersuchung kann die Anzahl falsch-negativer Biopsien bei Patienten mit vorhergegangenen negativen Biopsien verringert werden (negativer Vorhersagewert 84 – 91 %, Genauigkeit 77 – 78 %) (Comet-Battle et al., 2003). Die Prostatagröße kann mit der MRT präzise ermittelt werden. Üblicherweise wird die Formel für eine gestreckte Umdrehungsellipse (anteroposterior x transversal x craniocaudal x 0,52) benutzt.

Eine Invasion eines PCA in Gefäßnervenbündel kann mit T2-gewichteten Aufnahmen besser beurteilt werden und kann als eine asymmetrische Vergrößerung mit Verlust des periprostatichen Fettgewebes oder als eine große Tumorausdehnung auftreten (Stephenson et al., 2011). Eine Karzinominfiltration in die Samenblasen erscheint typischerweise als Signalabsenkung bei T1- und bei T2-gewichteten Aufnahmen. Im Gegensatz dazu findet man normalerweise bei Einblutungen in die Samenblasen hohe T1-Signale, jedoch keine typischen T2-Signale. Asymmetrie, Verlust des Fettgewebes

zwischen der Basis der Harnblase und der inneren Seite der Samenblasen, fokale oder diffuse Wandverdickung oder eine fehlende Darstellung der Samenblasenwand oder des ductus ejaculatorius, können auf eine Infiltration der Samenblasen hinweisen (Stephenson et al., 2011).

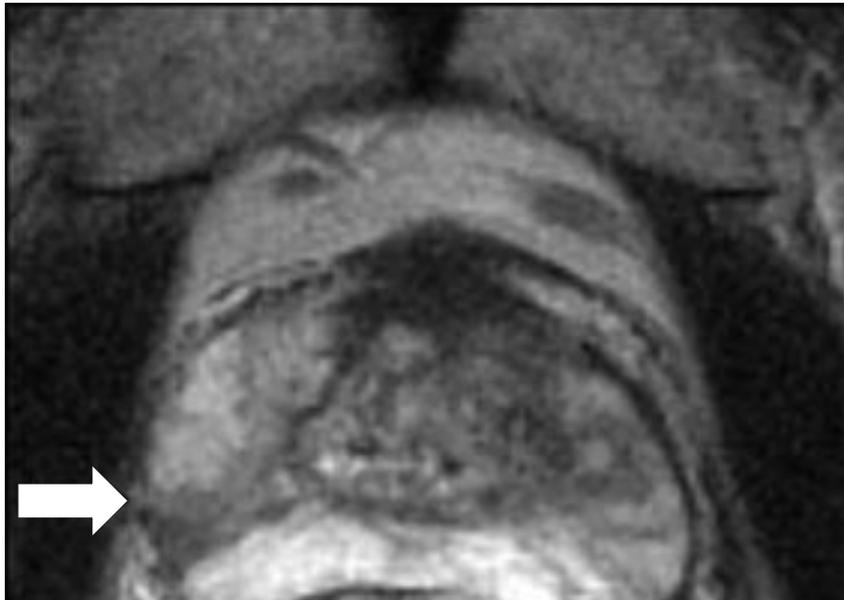


Abb.3: MRT (1,5 T) der Prostata mit PCA (linker weißer Pfeil), T2–Wichtung axial

2.2.1.4.2 Diffusionsgewichtete MRT

Diffusion ist die thermisch induzierte, willkürliche Bewegung eines Stoffs zum Ort seiner niedrigeren Konzentration (auch Brownsche Molekularbewegung). Die Diffusionseigenschaften von Gewebe sind vor allem abhängig von der Menge der Interstitialflüssigkeit und der Permeabilität. Wegen der hohen Zelldichte und der großen Anzahl an intra- und interzellulären Membranen tendieren Tumore im Allgemeinen zu einer begrenzteren Diffusion als normales Gewebe (Eis et al., 1994). Beim PCA wird die normale drüsige Struktur zerstört und durch aggregierte Tumorzellen und fibröses Stroma ersetzt (Abb.4). Diese Veränderungen verhindern die Bewegung der Wassermakromoleküle mit einer daraus resultierenden Einschränkung der Diffusion und mit reduzierten Werten des Diffusionskoeffizienten. Trotz signifikanter Unterschiede bei den mittleren Diffusionskoeffizienten zwischen normalem und tumorösen Gewebe, können individuelle Schwankungen die diagnostische Genauigkeit der Messung des Diffusionskoeffizienten für die Entdeckung und Lokalisation eines PCA vermindern (Wibulprasert et al., 2013). Entsprechend den Ergebnissen zweier retrospektiver Analysen kann durch den Einsatz der diffusionsgewichteten MRT, in Addition zu der

hochauflösenden T2-gewichteten MRT gegenüber der alleinigen T2-gewichteten MRT, die Genauigkeit des Tumornachweises signifikant verbessert werden (area under the curve 0,93 für die kombinierte Bildgebung gegenüber 0,87 für die T2-gewichtete MRT allein) (Lunacek et al. 2013; Shimofussa et al., 2005).

Normalerweise wird ein b-Wert (Empfindlichkeit der Diffusion) von 800 - 1000 sec/mm² gebraucht (Kingsley et al. 2004). Der optimale b-Wert zur Erkennung eines PCA wird allerdings kontrovers diskutiert (Choi et al., 2007). Die Vorteile der diffusionsgewichteten MRT sind eine kurze Erfassungszeit und eine hohe Kontrastaufklärung zwischen normalem Gewebe und Tumorgewebe. Die Nachteile dieser Technik sind die geringere räumliche Auflösung und das potentielle Risiko einer Bildstörung, verursacht durch postbiopsische Blutungen, da diese letztendlich zu einer Inhomogenität des Magnetfeldes führen können (Choi et al., 2007).

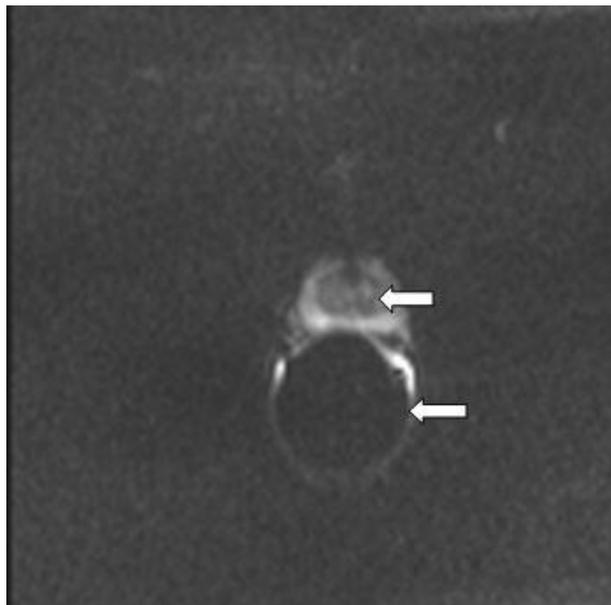


Abb. 4: Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahme (1,5 T mit endorektaler Spule) in transversaler Schnittführung mit Darstellung des Rektums (unterer Pfeil) und Prostata (oberer Pfeil)

2.2.1.4.3 MRT-Spektroskopie

Mit der MRT-Spektroskopie werden metabolische Informationen über das Prostatagewebe bestimmt und die relative Konzentration chemischer Komponenten festgestellt. Normales Prostatagewebe enthält einen hohen Anteil an Citrat. Bei einem Prostatakarzinom sinkt der Citratgehalt, da sich der Citrat-produzierende Metabolismus

gesunden Gewebes zu einem Citrat-oxidierenden Metabolismus bei tumorös verändertem Gewebe wandelt. Gleichzeitig steigt der Cholingehalt im Tumorgewebe wegen einer Abnahme der Phospholipide in der Zellmembran des proliferierenden Gewebes an. Dementsprechend erhöht sich im Tumor das Verhältnis von Cholin zu Citrat. Wegen der relativen Nähe zwischen den Cholin- und Kreatinspitzen bei der MRT-Spektroskopie mit einem 1,5-T MRT, wird das Verhältnis von Cholin und Kreatin zu Citrat gemessen (Choi et al., 2007) (Abb. 5).

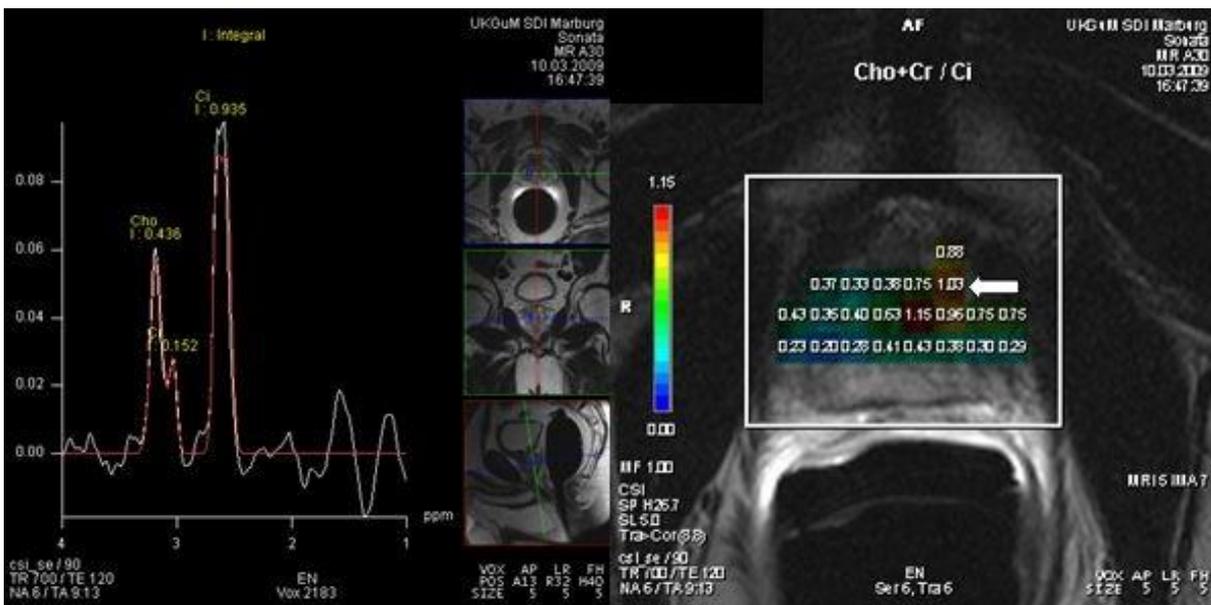


Abb.5: Spektroskopieaufnahme mit einem 1,5 T-MRT mit endorektaler Spule bei einem 67-jährigen Patienten (weißer Pfeil: Verdacht auf Prostatakarzinom)

Unter den verschiedenen MRT-Spektroskopiesequenzen, ist die dreidimensionale chemische Verschiebung (Chemical Shift Imaging=CSI) mit der PRESS (point resolved spectroscopy), der Voxel-Anregung und der selektiven Inversion mit Phasengradienten für Wasser- und Fettunterdrückung, am weitesten verbreitet (Star-Lack et al., 1997). CSI bezieht sich auf eine Technik, die die Erfassung von Voxeln in mehreren Sektionen und die Anzeige von parametrischen Abbildungen (das Verhältnis von Cholin und Kreatin zu Citrat) in Korrelation mit morphologischen T2-gewichteten Bildern erlaubt. Voxel in der peripheren Zone, in welcher das Cholin/ Kreatin zu Citrat Verhältnis nicht mindestens 2 Standardabweichungen oberhalb des durchschnittlichen Verhältnisses liegt, sind verdächtig auf das Vorliegen eines Tumors. Beträgt die Standardabweichung des Cholin/Kreatin zu Citrat Wertes mehr als 3 oberhalb des durchschnittlichen Verhältnisses, ist dies ein klarer Hinweis auf ein PCA (Males et al., 2000).

Keine Einigkeit herrscht über das Metabolitenverhältnis zur exakten Bestimmung eines PCA, da bei den Patienten bei der Spektralanalyse individuelle Variabilitäten auftreten. Weiterhin kann ein Voxel nichtdiagnostische Metaboliten enthalten oder kann durch ein Artefakt beeinträchtigt werden, das den metabolischen Frequenzbereich verschleiert.

Die Resultate retrospektiver Studien deuten darauf hin, dass unter Lokalisation suspekter Bezirke mit Hilfe der endorektalen Spektroskopie gezielt entnommenen Prostatastanzbiopsien, die Tumordetektionsraten bei Patienten mit erhöhten PSA-Wert nach negativer Vorbiopsie verbessert werden können (Ganie et al., 2013; Prando et al., 2005). Auch eine Korrelation eines ansteigenden Verhältnisses von Cholin/Kreatin zu Citrat mit einem höheren Gleason-Score wurde beobachtet, ein Trend, der auf den potentiellen Nutzen der MRT-Spektroskopie bezüglich einer nichtinvasiven Beurteilung der Aggressivität des Tumors hinweist (Zakian et al., 2005). Bei der Detektion von Tumoren der transitionellen Zone ist die Spektroskopie von größerem Nutzen, als die konventionelle MRT-Bildgebung. Allerdings variiert das metabolische Verhältnis im Tumor in der transitionellen Zone sehr weit. Daher kann es hier zu Überschneidungen zwischen tumorös veränderten und gutartigen Gewebe kommen (Zakian et al., 2003).

2.2.2 Korrelation der MRT-Spektroskopie mit der Histologie

Während der letzten Jahre haben sich die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der MRT als ein zusätzliches Hilfsmittel für die nicht-invasive Diagnostik des Prostatakarzinoms erwiesen (Ganie et al., 2013; Hricak et al., 2007). Dieses betrifft z. B. Studien, in denen die MRT-Spektroskopie für den Nachweis, die Lokalisation oder das Staging des PCAs, verwendet wird. Sie haben allerdings eine große Bandbreite von Sensitivität und Spezifität gezeigt (Chabanova et al., 2010; Giusti et al., 2009).

Um die Genauigkeit des Nachweises des PCAs mit Hilfe der MRT-Spektroskopie zu beurteilen, wurde in verschiedenen retrospektiven Studien diese mit histopathologischen Großflächenschnitten verglichen (Chabanova et al., 2010; Giusti et al., 2009; Mazaheri et al., 2008). Dabei wurden die Prostatapräparate nach erfolgter RP in 3 - 5 mm Intervallen als histopathologische Großflächenschnitte aufgearbeitet. Diese wurden dann von erfahrenen Pathologen und Radiologen anhand anatomischer Orientierungshilfen, wie z. B. Harnröhre und Samenblasen, mit korrespondierenden MRT-Bildern fusioniert (Mazaheri et al., 2008).

Die auf den histopathologischen Großflächenschnitten markierten Tumorareale wurden mit den MRT-Spektroskopiedaten verglichen und der Tumor in der MRT als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ bestimmt (Giusti et al., 2010). Auf diese Weise wurde für die MRT-Spektroskopie eine Sensitivität von 84 %, eine Spezifität von 78 % sowie eine Genauigkeit von 83 % bestimmt. Im Gegensatz hierzu wurden in einer vergleichbaren Studie von Chabanova et al. mit 43 Patienten lediglich eine Sensitivität von 46 %, eine Spezifität von 78 % und eine Genauigkeit von 60 % festgestellt (Chabanova et al., 2010).

In einer weiteren, allerdings retrospektiven Untersuchung mit 94 Patienten betrug die Sensitivität 56,5 % (Zakian et al., 2005). Aus diesen kontroversen Ergebnissen ergibt sich, dass der Stellenwert der MRT-Spektroskopie bei dieser Fragestellung noch nicht geklärt ist. In einer Metaanalyse befasste sich die Arbeitsgruppe um Wang et al. 2008 mit der Frage der optimalen Ratio zwischen Citratkonzentration und Kreatinkonzentration zur Identifikation von Tumorgewebe. Bei einem Cut-off-Wert von 0,75 wurden die aufgelisteten Werte für die MRT-Spektroskopie ermittelt (Tabelle 1).

Autor	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit (%)	PPW (%)	NPW (%)
Mueller-Lisse UG et al., 2001	80	61	73	78	65
Jung JA et al., 2004	90,0	73,2	76,8	47,7	96,5
	93,0	69,2	74,2	44,9	97,2
Wefer AE et al., 2000	76	57	69	76	56
Scheidler J et al., 1999	86	49	74	77	65
Kyle KY et al., 1999	50	91	76	63	86

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der MRT-Spektroskopie verschiedener Studien (Wang et al., 2008); beurteilt von 2 verschiedenen Radiologen; PPW = Positiver Prädiktiver Wert; NPW = Negativer Prädiktiver Wert

3. Zielsetzung der Arbeit

Bei der RT des PCA mit permanenten Strahlern treten 1 – 5 % schwere chronische WHO Grad III Spätfolgen an Darm und Blase auf. Darüber hinaus liegt die Rate der akuten WHO Grad II Nebenwirkungen – in Abhängigkeit des Bestrahlungsverfahrens - am Rektum bei etwa 10% und an der Harnblase bei etwa 20 % (Budäus et al., 2012). Bei weiteren Nebenwirkungen, wie z.B. der Inkontinenz nach RT, liegt diese Rate im Bereich von 1 – 3 %, eine erektile Dysfunktion tritt langfristig bei mehr als der Hälfte der Patienten auf (Potosky et al., 2004). Auch bei der RP treten Nebenwirkungen auf, diese fokussieren sich jedoch mehr auf einen möglichen Kontinenz- und Potenzverlust (Nuttal et al., 2004). Zu den bekannten Nebenwirkungen der Kryotherapie bei Prostatateilbehandlung zählen Inkontinenz (2 - 4,3 %), Verschorfung der Urethra (0 – 6 %) und erektile Dysfunktion (45 – 100 %) (Polascik et al., 2007; Hubosky et al., 2007; Han et al., 2003). In den Studien zur HIFU wurden Daten zu Komplikationen teilweise kontrovers berichtet. Zu den Nebenwirkungen zählten Harnstau (1 – 9 %), urethrale Strikturen (4 – 14 %), Inkontinenz (1 – 15 %), erektile Dysfunktion (13 – 53 %) und rektourethrale Fisteln (0 – 3 %) (Ahmed et al., 2009; Marberger et al., 2008). Mit wiederholter Behandlung steigt das Komplikationsrisiko (Marberger et al., 2008; Thuroff et al., 2003).

Da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen von der Dosis-, aber auch von der Volumenbelastung des betrachteten Risikoorgans oder bei der Radikaloperation vom Umfang der Radikalität abhängig ist, würde eine Zielvolumenverkleinerung oder eine verringerte Radikalität der Operation bei Teilresektion mit hoher Blutungsgefahr das Nebenwirkungsprofil und die Intensität wahrscheinlich verringern (Anderson et al., 2011; Fellin et al., 2009). Hierfür spricht auch, dass 13 – 38 % der Patienten ausschließlich unifokale Tumore haben, bei denen möglicherweise auch eine partielle Bestrahlung der Prostata oder eine partielle Resektion ausreichend sein könnten (Eggner et al., 2007). Prinzipiell existieren die notwendigen Techniken, um solche Teilbestrahlungen verlässlich durchzuführen (Neviani et al., 2011; King et al., 2011; Schwarz et al., 2010).

Der wichtigste limitierende Faktor ist allerdings, dass derzeit ein verlässliches bildgebendes Verfahren fehlt, um einen lokalen, auch kleinen Tumor, in der Prostata mit hoher Sensitivität und Spezifität darzustellen (Lawrentschuk et al., 2009).

Die MRT-Spektroskopie könnte eine mögliche Lösung eines Teils der oben genannten Probleme darstellen. Allerdings zeigen die Daten der Literatur für die MRT-Spektroskopie

für die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit eine große Bandbreite zwischen 40 % und über 80 % (Chabanova et al., 2010; Giusti et al., 2009; Zakian et al., 2005), die weitere prospektive Studien unter Einschluss der pathologischen Endbefunde nach RP erforderlich machen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine prospektive Untersuchung gemeinschaftlich zwischen den Fachdisziplinen Strahlentherapie, Urologie, diagnostische Radiologie und Pathologie durchzuführen, um den Stellenwert der MRT-Spektroskopie bei der Tumorlokalisation in der Prostata zu definieren. Ausgewählt wurde hierzu der Vergleich der T2-gewichteten MRT mit dem pathohistologischen Goldstandard, den postoperativen Großflächenschnitten der Prostata. Hierfür wurden gemeinschaftlich Techniken für die Überlagerung der MRT-Bilder mit den Großflächenschnitten in korrespondierenden Schichten nach definierten Kriterien festgelegt. Zusätzlich zur T2-Wichtung wurde die MRT-Spektroskopie, die MRT-Diffusion und die MRT-Perfusion durchgeführt und die Kombination der Verfahren im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung untersucht. Wegen der Beschränkung der räumlichen Auflösung der MRT (> 3 mm) wurde die Untersuchung einmal mit und einmal ohne Berücksichtigung von inzidenziellen Tumoren durchgeführt.

4. Material und Methoden

4.1 Patienten

In die Studie wurden n=38 Patienten mit PCA der Risikogruppe „Low-Risk“ und „Intermediate-Risk“ eingeschlossen, bei denen zwischen 2008 und 2011 in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Marburg eine RP nach der Erstdiagnose durchgeführt wurde. Diese Patienten sollten präoperativ eine standardisierte MRT-Untersuchung gemäß dem Protokoll des Untersuchungsablaufs (siehe 4.4) mit einer 1,5 Tesla-MRT sowie einer endorektalen Spule erhalten. Bei 12 Patienten (31,6 %) konnte die geplante MRT-Untersuchung aufgrund des kurzen Zeitfensters vor der RP und terminlichen Schwierigkeiten in der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Marburg nicht durchgeführt werden, diese Patienten mussten deshalb aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden. Somit verblieben insgesamt 26 auswertbare Patienten in der Studie.

Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 66,6 Jahren (Spannbreite: 54 Jahre – 76 Jahre). Der PSA-Wert reichte von 3,4 ng/ml bis 131,23 ng/ml (Mittelwert: 14,8 ng/ml, Median 7,8 ng/ml). Es handelte sich, abgesehen von 2 Patienten (High-Risk), ausschließlich um Patienten mit einem PCA vom Low-Risk- und vom Intermediate-Risk-Typ. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren folgendermaßen definiert:

Einschlusskriterien:

1. Alle Patienten mit neu diagnostiziertem PCA vor radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie der Risikogruppe Low-Risk (cT1c - cT2a, PSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score = 6), die der Studie nach schriftlicher Einwilligung im Rahmen des Aufklärungsgesprächs zustimmen
2. Alle Patienten mit neu diagnostiziertem PCA vor radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie der Risikogruppe Intermediate-Risk (cT2b, PSA 10 – 20 ng/ml, Gleason-Score = 7), die der Studie nach schriftlicher Einwilligung im Rahmen des Aufklärungsgesprächs zustimmen.
3. Patienten mit dringendem Operationswunsch und/oder zunehmender Obstruktion

Ausschlusskriterien:

1. Antihormonelle Vorbehandlung
2. MRT-Kontraindikationen: Inkorporierte magnetische Metallteile, Klaustrophobie
3. Hämorrhoiden oder sonstige Verletzungen (Fissuren) der Darmschleimhaut

4. Entzündliche Erkrankungen des Rektums

Untersucht werden sollte die Sensitivität und Spezifität der MRT/MRT-Spektroskopie nach präoperativer Erfassung des Tumorstatus durch einen erfahrenen Radiologen mit mehr als 10-jähriger Erfahrung in der MRT-Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die pathologische Aufarbeitung erfolgte durch einen in der Uropathologie erfahrenen Pathologen (siehe 4.4). Die finale Analyse erfolgte interdisziplinär nach Überlagerung der Großflächenschnitte mit den MRT-Bildern (4.4 - 4.6).

4.2 Ethikvotum

Vor Beginn der Untersuchung wurde ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Universität Marburg eingeholt. Es bestanden seitens der Ethikkommission keinerlei Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Anhang 1).

4.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden einen Tag vor der geplanten RP in der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg stationär aufgenommen. Vor Beginn der MRT-Untersuchung wurde den Patienten entsprechend dem Ethikprotokoll ein Aufklärungs- und Einwilligungsformular ausgehändigt, in dem detailliert der Grund der zusätzlichen Untersuchung, die Risiken und die Vorgehensweise geschildert wurden. Nach Vorlage der schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten erfolgte die MRT-Untersuchung. Zur Verbesserung der Bildauflösung wurde eine endorektale Spule (Medrad, MRInervu®, Endorectal Coil for 1,5 Tesla MR Imaging of the prostate) verwendet (Abb. 6), auf die im Rahmen der Aufklärung gesondert hingewiesen wurde.

Für die MRT- und MRT-Spektroskopieaufnahmen wurde ein MRT der Firma Siemens (Sonata 1,5 Tesla) mit der Software Syngo MR A30 Version 10 verwendet. Am Tag 2 erfolgte die RP.



Abb. 6: Endorektale Spule für das MRT, wie sie in der vorliegenden Studie Verwendung fand

Die endorektale Spule wurde dem Patienten in liegender Position unter manueller Führung im Enddarm platziert und anschließend mit Bariumsulfat (ca. 100 ml) gefüllt. Durch diese Spule wird im Bereich der Prostata ein zusätzliches Magnetfeld erzeugt, durch welches eine höhere Bildauflösung ermöglicht wird. Gleichzeitig wird durch die Spule die Prostata fixiert, um eine Bewegung der Prostata zu vermeiden. Verwendung fand eine „six Channel Body Phased Array Spule“ (Firma Siemens).

Ablauf der MRT-Untersuchung mit Patientenbeispiel

0 – 5 Min.: Legen der endorektalen Spule

5 – 10 Min.: Native MRT im Modus localizer t2–tse (Turbo Spin Echo)–transversal (tra) zur korrekten Positionierung des Messbereichs in der Prostataregion

10 – 15 Min.: MRT–Untersuchung im Modus „localizer t2–tse–tra“ zur Kontrolle der korrekten Spulenposition (Abbildung 7)

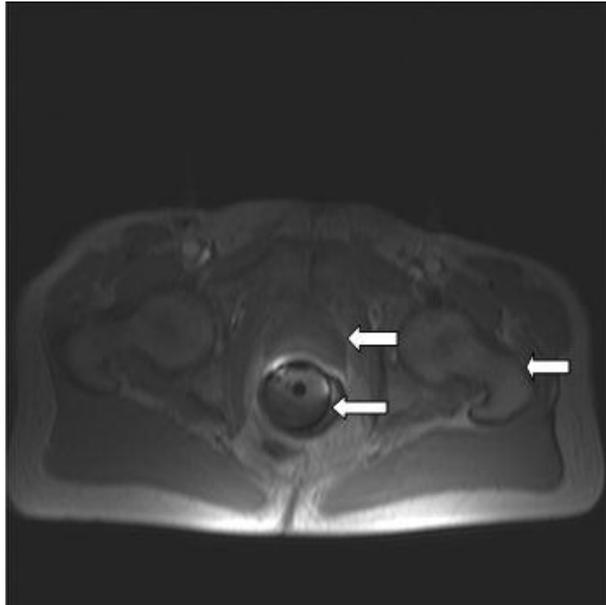


Abb. 7: Darstellung der Beckenregion in transversaler Schnittführung mit liegender Spule im Modus „localizer t2-tse-tra“; Pfeile: oberer Pfeil Prostata, rechter Pfeil Beckenknochen, unterer Pfeil endorektale Spule

15 – 18 Min.: Native MRT-Aufnahme Modus „t2-tse-transversal“ mit Schichtdicke 2 mm und Auflösung 0,9 mm x 0,9 mm; T_E -Zeit (Echozeit-Zeit bis das Echo aufgenommen wird) 98 ms, T_R -Zeit (Repetitionzeit-Zeit bis zur nächsten Phasencodierung) 3800 ms. Orientierung und Einstellung für die MRT-Spektroskopie (Abbildung 8)

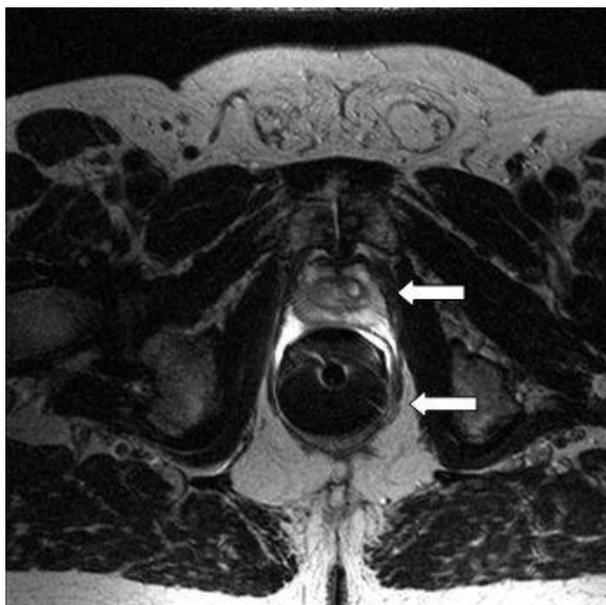


Abb. 8: Darstellung der Prostata transversal (oberer Pfeil) mit liegender Spule (unterer Pfeil) im Modus „t2-tse-tra“

18 – 22 Min.: Native MRT–Aufnahme Modus „t2–tse–sag“ und Modus „t2–tse–coronar“ (cor); Zuordnung der Spektroskopiedaten (Abbildung 9 und 10)

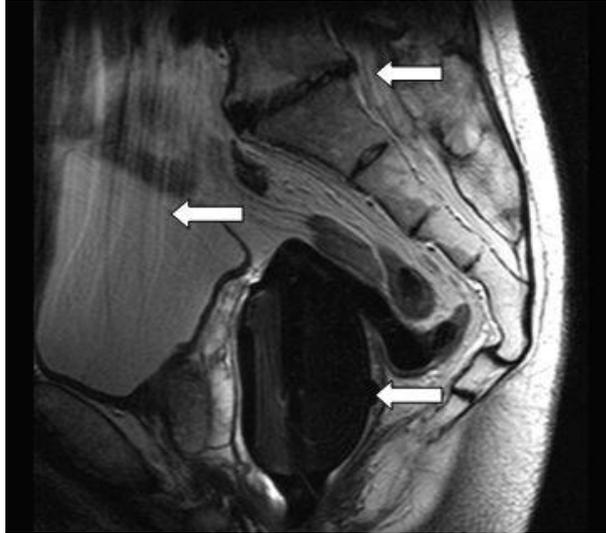


Abb. 9: Sagittale Darstellung der Beckenregion mit liegender endorektaler Spule (unterer Pfeil) mit Darstellung der Lendenwirbelsäule (oberer Pfeil) und der Blase (mittlerer Pfeil) im Modus „t2–tse–sag“

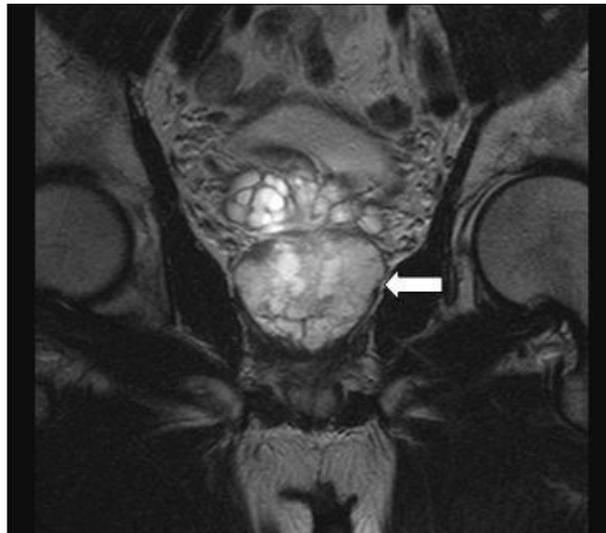


Abb. 10: Coronare Darstellung der Prostata (Pfeil) im Modus „t2–tse–cor“

22 – 31 Min.: Spektroskopieaufnahmen „csi–3D–se–prostate“ mit Schichtdicke 5 mm und Auflösung 6,7 mm x 6,7 mm x 5mm; T_E–Zeit 120 ms, T_R–Zeit 700 ms (Abbildung 11)

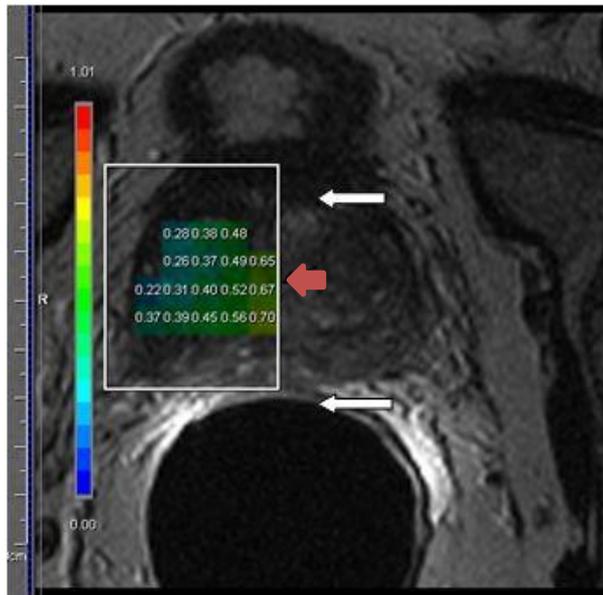


Abb. 11: MRT-Spektroskopieaufnahme in transversaler Schnittführung im Modus „csi-3D-se“; Prostata (oberer weißer Pfeil), Rektum (unterer weißer Pfeil); Verdacht auf PCA (roter Pfeil)

31 – 33 Min.: Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahme „ep-2D-diff-orth“ mit Schichtdicke 4mm und Auflösung 1,6 mm x 1,6 mm x 4 mm. Befundung der Prostata (Abbildung 12)

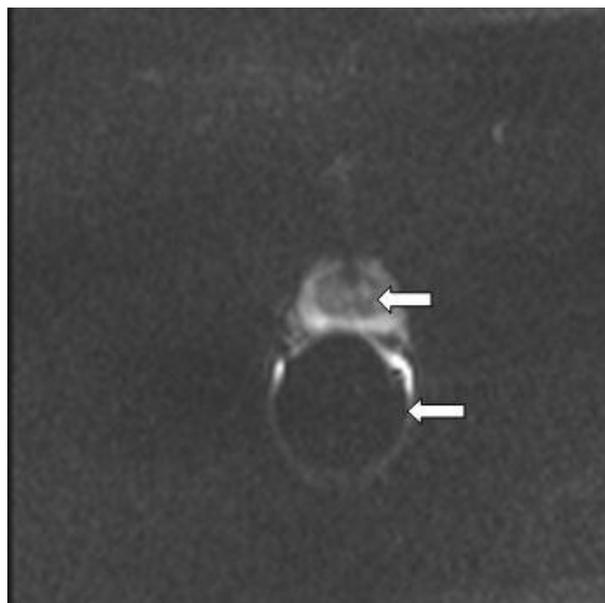


Abb. 12: Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahme in transversaler Schnittführung mit Darstellung von Rektum (unterer Pfeil) und Prostata (oberer Pfeil)

4.4 Ablauf der Korrelation der MRT-Spektroskopieuntersuchung mit dem OP-Präparat

Nach RP wurde das Präparat in Formaldehydlösung eingelegt und von der chirurgischen Abteilung in die radiologische Abteilung des Klinikums Marburg-Gießen transportiert, um dort vor der pathologischen Untersuchung weiter untersucht zu werden.

1. Das Prostatapräparat wurde getrocknet und auf einem Stativ fixiert (Abbildung 13).



Abb. 13: Darstellung der speziell für die vorliegende Untersuchung angefertigten Kunststoff-Kugelgelenkskonstruktion zur Präparatfixierung und Einstellung der korrekten Patientenebene des Präparats und dadurch Einstellung der Prostata im Raum entsprechend der Lage der Prostata im Patienten anhand von anatomischen Landmarken

2. Das fixierte Präparat wurde im MRT unter einer Spule (Siemens CP Neck Array) positioniert und mittels einem Laser markiert (Abb. 14)

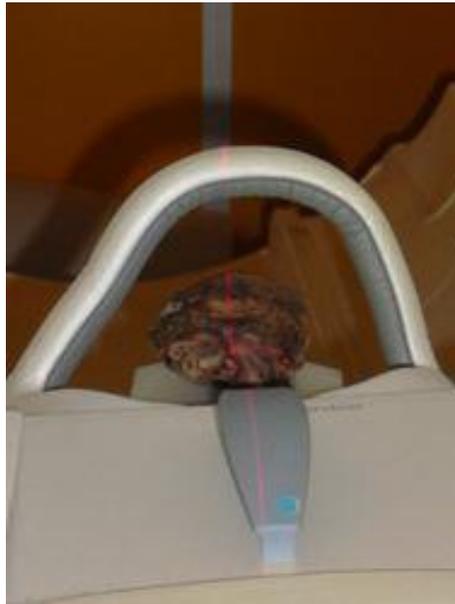


Abb. 14: Lasermarkierung des fixierten postoperativen Präparates für die histologische Schnittführung

3. Es erfolgten zwei „t2-localizer“ Sequenzen als Übersichtsaufnahmen. Dann wurde eine „t2-tse-transversal“ MRT-Sequenz angefertigt. Die Dauer betrug 2 min 40 sec, die Schichtdicke 2 mm. Die T_E -Zeit lag bei 98 ms, die T_R -Zeit lag bei 3800 ms. Anschließend erfolgte von einem Facharzt für Radiologie der visuelle Abgleich der MRT-Spektroskopieschichten mit den MRT-Präparatschichten, damit die Schnittebene des histologischen Schnittes der der MRT-Spektroskopie entspricht. Nach dem Abgleich mit einer charakteristischen Schicht wurde die genaue Position notiert und beginnend von der Ausgangsposition wurde alle 4 mm eine Schicht ermittelt. Nach diesen Daten wurde der Patiententisch exakt positioniert. Dabei entsprachen die MRT-Spektroskopieschichten und die Schichtabstände aller weiteren Untersuchungen (T2-Wichtung, Diffusion, Perfusion) 4 mm (Abb. 15).

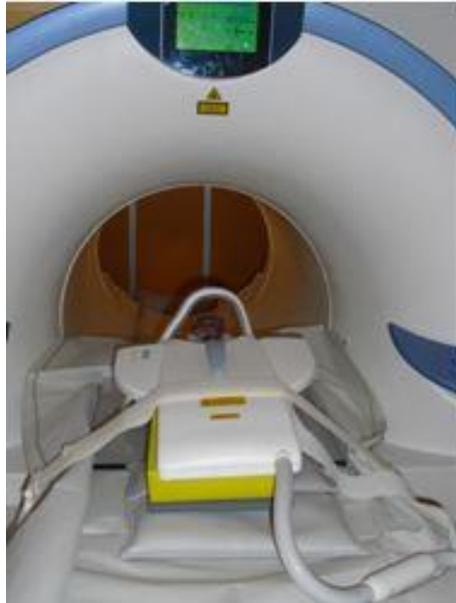


Abb. 15: Mit Hilfe des Lasers positioniertes Prostatapräparat in der MRT

4. Mit Hilfe des Lasers wurden die einzelnen Schichten markiert und auf dem Präparat mit schwarzer Tusche eingezeichnet (Abb. 16).



Abb. 16: Markierung des Prostatapräparats

5. Für die pathologische Abteilung markiertes Prostatapräparat (Abb. 17)



Abb. 17: Markiertes Prostatapräparat

4.5 Pathologische Aufarbeitung

Nach RP wurden die Präparate in Formaldehydlösung für 24 Stunden fixiert. Danach erfolgte ein mehrfaches, ca. 20-minütiges Wässern des Präparats zur Entfernung rückständiger Fixierflüssigkeit. Dann wurde das Prostatektomiepräparat von einem Pathologen zugeschnitten. Zunächst wurden Gewicht, Maße in 3 Dimensionen und gegebenenfalls Gewebsdefekte beschrieben. Anschließend erfolgte die Beschreibung der Adnexe (Samenblasen in 3 Ebenen, die Länge des Samenleiters und die Länge bzw. Größe eventuell beiliegender Samenleiter–Samenblasenanteile). Für die Präparataufarbeitung wurde die Prostata seitengetreunt tuschemarkiert (rechte Seite: schwarz, linke Seite: grün). Zur Anfertigung der histopathologischen Großflächenschnitte (Schlittenmikrotom Leica 2000R) wurde die Prostata quer zur Urethra in fortlaufend nummerierte Blöcke auflammeliert. Dabei erfolgte der erste Schnitt basal Richtung Urethra und weiter alle 5 mm. Die Großflächenschnitte wurden auf einem Objektträger fixiert und gefärbt. Zur konventionellen histopathologischen Untersuchung wurde dann der letzte apikale Teil der Prostata zur Beurteilung des apikalen Resektionrandes und der Übergang von Prostata zu Samenblase zur Frage einer Samenblaseninfiltration genutzt. Darüber hinaus wurde stichprobenartig das Prostatapräparat auf Kapselinfiltration untersucht. Die Reagenzien für die Färbung wurden manuell hergestellt. Die Stammlösung Hämalaun wurde hergestellt aus 300 g Kaliumaluminiumsulfat, 300 g

Chloralhydrat, 6 g Hämatoxylin, 1200 mg Na - Jodat, 6 g Zitronensäure mit einem pH - Wert von 4,8 und 2000 ml destillierten Wasser. Um die Gebrauchslösung zu erhalten, wurden 600 ml Stammlösung mit 3 ml Eisessig versetzt. Die Stammlösung Eosin wurde hergestellt aus 20 g Eosin, 600 ml destillierten Wasser und 1400 ml konzentrierten Alkohol. Für die Gebrauchslösung wurden 200 ml Stammlösung mit 400 ml 70 %igen Alkohol und 3 ml Eisessig versetzt. Die Färbung erfolgte für 46 min im HE-Automaten (HE-Färbung, Medite Tissue Stainer COT 20). Die gefärbten und fixierten histopathologischen Großflächenschnitte wurden von einem Facharzt für Pathologie befundet und die detektierten Tumorareale (siehe Pfeile) auf dem Präparat markiert (Abb. 18).

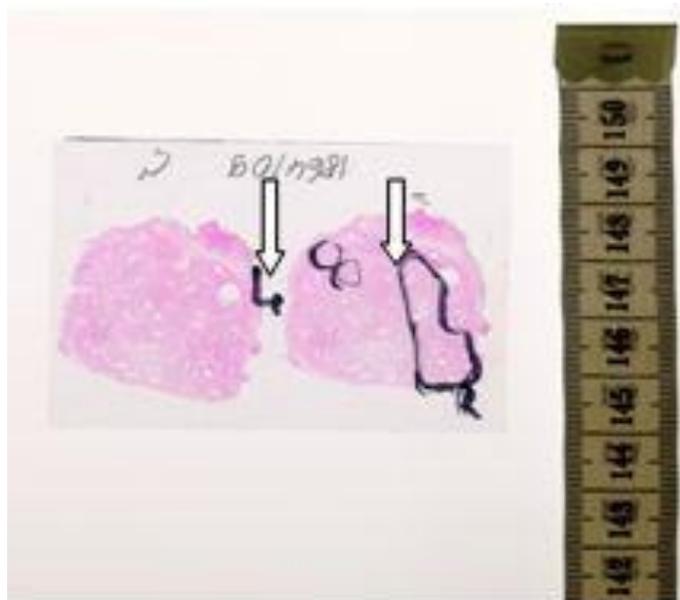


Abb. 18: Histopathologischer Großflächenschnitt der Prostata (HE-Färbung) mit markierten Tumorarealen (weiße Pfeile) (aus der Abteilung Pathologie des Universitätsklinikums Marburg, mit freundlicher Genehmigung; nachfolgend für alle histopathologischen Abbildungen)

4.6 Vergleich der histopathologischen Großflächenschnitte mit nativen MRT- und Spektroskopiebildern

Nach optimaler Fusion der MRT–Spektroskopie mit den histopathologischen Großflächenschnitten wurden die korrespondierenden Tumorareale durch ein interdisziplinäres Expertengremium verglichen. Dieses Gremium bestand aus einem Facharzt für Radiologie, einer Fachärztin für Strahlentherapie, einem Facharzt für Pathologie und einem Facharzt für Urologie (Abb. 19 - 22). Zu diesem Zweck wurde die

Prostata schematisch in 8 Rastersegmente aufgeteilt, um eine reproduzierbare Vergleichbarkeit zu gewährleisten (Abb. 19).

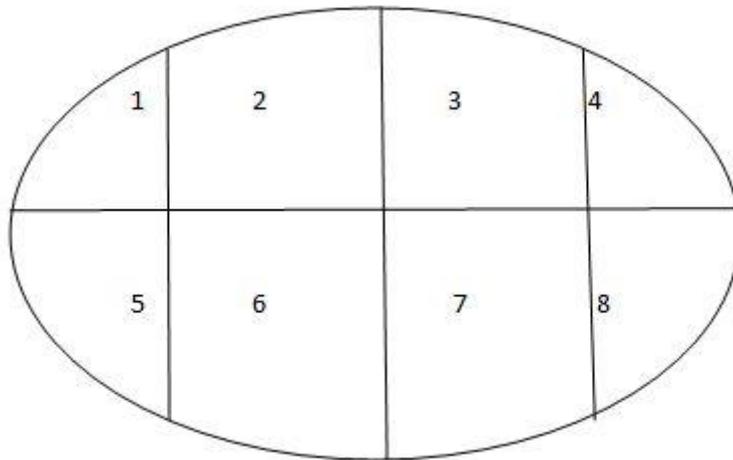


Abb. 19: Schematische Darstellung eines zentralen „segmentierten Prostataschnittes“ mit Aufteilung in 8 Rastersegmente

Als Messparameter wurde die prozentuale Flächenschnittmenge und die maximale Abweichung der MRT–Spektroskopie–Ebenen mit den histopathologischen Großflächenschnitten definiert. Aus dieser Flächenschnittmenge wurde eine generelle Übereinstimmung der beiden Untersuchungsverfahren ermittelt.

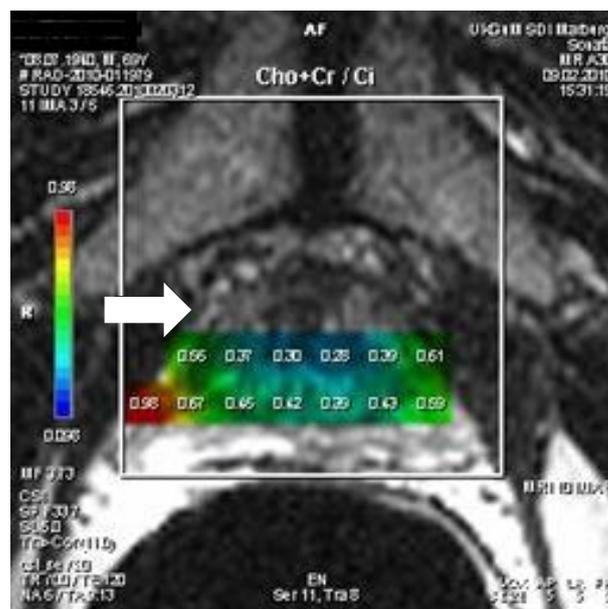


Abb. 20: MRT–Spektroskopieaufnahme in transversaler Schnittführung im Modus „csi-3D-se“, korrespondierender Schnitt; Prostatakarzinom (weißer Pfeil)

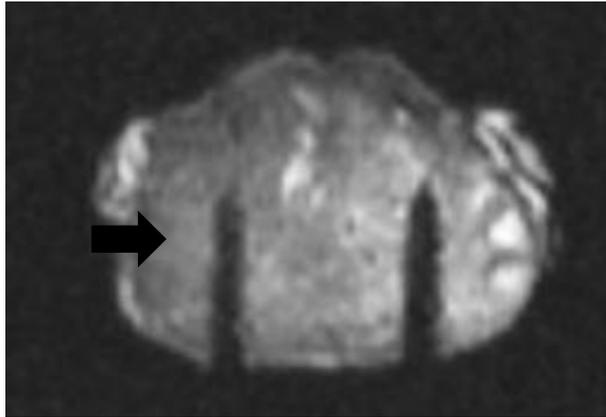


Abb. 21: Native MRT-Aufnahme des Prostatapräparates (T2-Wichtung); korrespondierender Schnitt; Prostatakarzinom (schwarzer Pfeil)



Abb. 22: Entsprechender histopathologischer Großflächenschnitt des Prostatapräparates; Prostatakarzinom (schwarzer Pfeil)

Für den Fall, dass keine korrespondierenden Schnitte zwischen MRT-Spektroskopie und histopathologischem Großflächenschnitt gefunden werden konnten, wurden die MRT-diffusionsgewichteten und die Nativ-MRT-Sequenzen mit einer Schnittführung von 4 mm hinzugezogen (Abb.23).

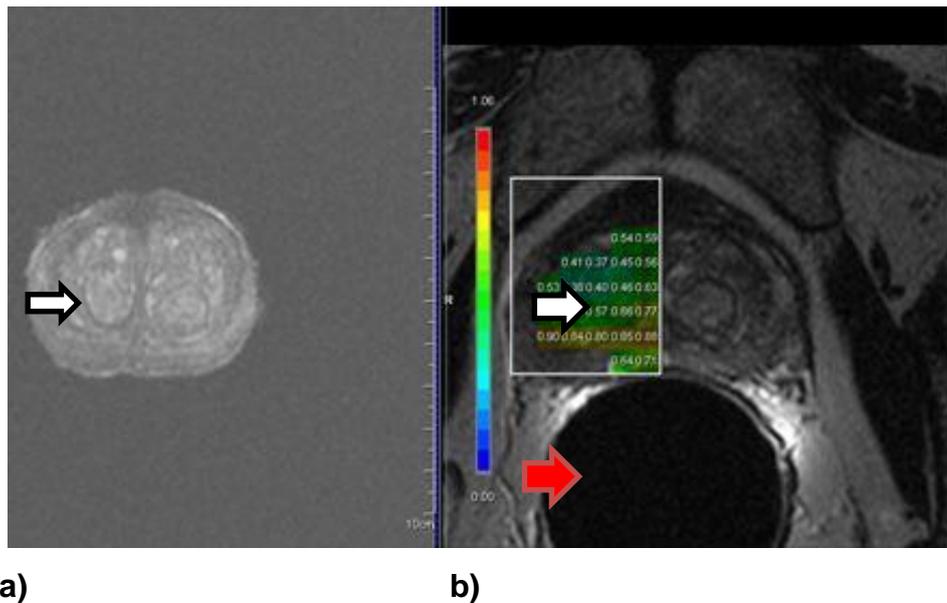


Abb. 23: Nativ-MRT (T2–Wichtung) (Bild a) im Vergleich mit MRT–Spektroskopie (Bild b); weißer Pfeil Prostata, roter Pfeil Rektum

Das PCA wurde, wie in der Literatur üblich, in unserer Studie in der T2–Wichtung als ein hypointenses Signal in der normalen peripheren Zone der Prostata definiert. Das Verhältnis von Cholin und Creatin zu Citrat (Cho + Cr/Cit) wurde für die Spektroskopie zur Tumordetektion verwendet. Voxel wurden als Tumor definiert, wenn Cho+Cr/Cit mindestens zwei Standardabweichungen über dem Durchschnittsverhältnis des peripheren Anteils der Prostata lag. Es wurde ein Cut–Off von 0,75 verwendet. Werte höher 0,75 wurden als PCA definiert (Wang et al., 2008). In der MRT–Diffusion wurde das PCA definiert als hyperintenser Bereich in den hohen b–Wert Bildern (b–Wert von 1000 mm/s²). Alle MRT–Untersuchungen wurden von einem Facharzt für Radiologie mit mehr als 10 Jahren Berufserfahrung in der Prostatabildgebung evaluiert. Um eine objektive Beurteilung zu gewährleisten, war die Untersuchung verblindet, der Untersucher hatte keinerlei Kenntnis klinischer Angaben zu den radiologisch zu beurteilenden Patienten.

4.7 Statistische Untersuchungen

Für die statistischen Untersuchungen wurde die frei verfügbare Statistiksoftware R Version 2.15. (www.r-project.org) eingesetzt. Die Berechnungen erfolgten mit Unterstützung durch Frau Dr. Timmesfeld aus der Abteilung für Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg-Gießen. Für die Berechnungen der Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen bildgebenden Verfahren wurde für jeden einzelnen

Patienten standardgemäß die Formel für die Sensitivität ($P = r_p / r_p + f_n$) und für die Spezifität ($P = r_n / r_n + f_p$) verwendet. Für die Gesamtpopulation wurde anschließend ein gewichteter Mittelwert bestimmt (Zhou et al., 2002). Die Sensitivität P gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Testes tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt. Je höher die Sensitivität eines Tests ist, desto sicherer erfasst er die Erkrankung. Ein negatives Resultat bei einem Test von hoher Sensitivität kann die gesuchte Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund erkannt werden.

Für die Vergleiche der Sensitivitäten der MRT–T2–gewichteten Daten mit den Kombinationen aus MRT–Diffusion mit MRT–T2, MRT–Perfusion mit MRT–T2 und MRT–Spektroskopie mit MRT–T2 wurde der stratifizierte McNemar–Test verwendet (Eliasziw et al., 1991). Die Kombination war immer positiv, wenn ein einzelnes der bildgebenden Verfahren positiv war. Um ein negatives Ergebnis zu erhalten, mussten im Vergleich beide Verfahren negativ sein. P–Werte $< 0,05$ wurden als signifikant definiert.

5. Ergebnisse

Die MRT–Untersuchung des hier verwendeten 1,5 Tesla Gerätes mit endorektaler Spule hat in der klinischen Praxis eine maximale Gewebeauflösung von > 3 mm. Daraus folgt, dass mit dieser Methode kleinere pathohistologisch gefundene, sogenannte inzidenzielle Tumore (≤ 3 mm), nicht erkannt werden können. Bei vier der Patienten wurden histologisch inzidenzielle Tumore gefunden, wobei ein Patient zwei inzidenzielle Tumore hatte. Daher erfolgte die Auswertung zweimal. Bei der ersten Auswertung wurden die inzidenziellen Tumore bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität berücksichtigt (Gruppe 1), bei der zweiten Auswertung wurden sie nicht mit erfasst (Gruppe 2).

In der vorliegenden Arbeit wurden $n=26$ Patienten mit einem histologisch gesichertem PCA untersucht. In der MRT–gestützten Bildgebung praeoperativ wurden von einem erfahrenen Untersucher insgesamt 60 Prostatakarzinome identifiziert. In der postoperativen, pathohistologischen Untersuchung wurden 70 Karzinome mit einem Durchmesser >3 mm diagnostiziert. Zusätzlich fanden sich Tumore mit einer Größe ≤ 3 mm in fünf Fällen. Tumore ≤ 3 mm und diejenigen > 3 mm gemeinsam wurden im Folgenden zur Gruppe 1 ($n=75$) zusammengefasst, in Gruppe 2 ($n=70$) wurden die Tumore ≤ 3 mm ausgeschlossen (zu Einzelheiten der Patientencharakteristika siehe Tabelle 2 und 3).

Patient (Nr.)	pT	R	pN	Gleason Score	Multifokale Tumore	Inzidenzielle Tumore
1	2a	0	0	5	0	0
2	2c	0	0	5	1	0
3	2c	1	1	7	1	0
4	3b	0	0	7	1	2
5	3a	0	0	7	0	0
6	2c	0	0	5	1	0
7	2c	0	0	5	1	0
8	2c	0	0	5	1	0
9	2c	0	0	5	0	1
10	3a	1	0	7	1	0
11	2c	0	0	6	1	0
12	2b	0	0	7	1	0
13	2b	0	0	7	1	0
14	2a	0	0	7	1	0
15	2c	0	0	6	1	1
16	3a	0	0	7	1	0
17	2a	0	0	7	1	0
18	2c	1	0	8	0	0
19	2c	1	0	5	0	0
20	2c	0	0	7	0	0
21	1b	0	0	7	0	0
22	2c	0	0	7	0	0
23	2c	0	0	6	1	0
24	2c	0	0	7	1	0
25	3b	1	1	9	0	1
26	3b	1	1	7	0	0

Tabelle 2: Histopathologische Bewertung der Prostatektomiepräparate: pT: Tumorstadium, pN: Lymphknotenstatus – 0: negativ, 1: positiv; R: Resektionsrand – 0: negativ, 1: positiv; Multifokale Tumore, 0=nicht vorhanden, 1=vorhanden; Anzahl der inzidenziellen Tumore

Variable	N(%)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Spannbreite
pT1	1 (3,8%)	-	-	-	-
pT2 a-c	19 (73,1%)	-	-	-	-
pT3 a/b	6 (23,1%)	-	-	-	-
pN1	2 (7,7%)	-	-	-	-
R1-Resektion	6 (23,1%)	-	-	-	-
Gleason-Score (<=6)	10 (38,5%)	-	-	-	-
Gleason-Score (7)	14 (53,9%)	-	-	-	-
Gleason-Score (8-10)	2 (7,7%)	-	-	-	-
Anzahl histologischer Schichten pro Patient	-	6,82	7	2,2	3 -11
Gesamtzahl PCA (MRT) (praeoperativ)	60	-	-	-	-
Gesamtzahl PCA (pathologische Großflächenschnitte)	75	-	-	-	-
Inzidenzielle PCA (≤3mm) (Pathologie)	5	-	-	-	-
Inzidenzielle PCA (≤3mm) (Radiologie)	0/5	-	-	-	-
PSA-Wert (ng/ml)	-	14,81	7,81	25,0	
Gleason-Score	-	6,46	7	1,1	5 - 9
Tumorzvolumen (ccm)	-	4,53	1,53	8,7	0,1 - 40,5

Tabelle 3: Summarische Patientendaten; N: Anzahl der Patienten; (Radiologie praeoperativ, restliche postoperativ)

5.1 Sensitivität und Spezifität der einzelnen bildgebenden Verfahren mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1=26 Patienten)

5.1.1 Sensitivität und Spezifität der T2-Wichtung

Die durchschnittliche Sensitivität der T2-gewichteten MRT betrug 81,4. Der Sensitivitäts-KI1-Wert (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls) lag bei 70,3, der Sensitivitäts-KI2 (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls) –Wert bei 92,6.

Die durchschnittliche Spezifität erreichte einen Wert von 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 - 100).

5.1.2 Sensitivität und Spezifität der Spektroskopie

Die Sensitivität betrug im Durchschnitt 82,0. (95% KI-Intervall: 70 - 93,9).

Die Spezifität erreichte im Durchschnitt einen Wert von 99,7 (95% KI-Intervall 99,3 - 100).

5.1.3 Sensitivität und Spezifität der Diffusion

Die Sensitivität lag bei einem Durchschnittswert von 77,0 (95% KI-Intervall: 62,7- 91,4).

Auch hier lag die Spezifität im Durchschnitt bei 99,7 (95% KI-Intervall 99,3 - 100).

5.1.4 Sensitivität und Spezifität der Perfusion

Der Wert der Sensitivität lag bei 74,9 (95% KI-Intervall 59,5 - 90,2)

Die Spezifität der MRT-Perfusion betrug 99,7 (95% KI-Intervall 99,3 - 100).

5.2. Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung mit den ergänzenden bildgebenden Verfahren im Vergleich zur T2-Wichtung mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1=26 Patienten)

5.2.1 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Spektroskopie im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Die Kombination aus der T2-gewichteten MRT und der MRT-Spektroskopie erreichte einen Sensitivitätswert von 89,6 (95% KI-Intervall 81,6 – 97,7)

Die Spezifität lag bei 99,7 (95% KI-Intervall 99,3 - 100).

Im Vergleich der Sensitivität der alleinigen T2-gewichteten MRT mit der Sensitivität der Kombination aus T2-Wichtung mit den einzelnen anderen MRT-Verfahren, betrug der mittels stratifizierten McNemar-Test errechnete p-Wert 0,03.

Somit konnte durch die Kombination aus T2-Wichtung und der Spektroskopie eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung erreicht werden.

5.2.2 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Die Sensitivität der Kombination aus T2-Wichtung und der MRT–Diffusion lag bei 84,2 (95 % KI-Intervall 73 – 95,3).

Die Spezifität erreichte einen Wert von 99,7 (95 % KI - Intervall 99,3 - 100).

Der errechnete p–Wert durch den stratifizierten McNemar–Test ergab 0,074 ($> 0,05$). Daher wurde durch die Kombination aus T2-Wichtung und MRT–Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung keine signifikante Verbesserung erreicht.

5.2.3 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Bei der Kombination aus T2-Wichtung und der MRT–Perfusion konnte ein Sensitivitätswert von 84,2 erreicht werden (95 % KI-Intervall 73 - 95,3).

Die Spezifität betrug 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100).

Auch hier ergab sich durch die Kombination aus der T2–gewichteten MRT und der MRT–Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-gewichteten MRT keine signifikante Verbesserung. Der errechnete p–Wert war 0,074 ($> 0,05$).

Gruppe 1 (26 Patienten)		MRT-T2	MRT-Spektroskopie	MRT-Diffusion	MRT-Perfusion
Mit inzidenziellen Tumoren	Sensitivität	81,4	82,0	77,0	74,9
	Spezifität	99,7	99,7	99,7	99,7
		Kombination MRT-T2 + MRT-Spektroskopie			
		p=0,03			
	Sensitivität	89,6			
	Spezifität	99,3			
		Kombination MRT-T2 + MRT-Diffusion			
		p=0,074			
	Sensitivität	84,2			
	Spezifität	99,7			
		Kombination MRT-T2 + MRT-Perfusion			
		p=0,074			
	Sensitivität	84,2			
Spezifität	99,3				

Tabelle 4: Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen und kombinierten bildgebenden Verfahren mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1: 26 Patienten)

5.3 Sensitivität und Spezifität der einzelnen bildgebenden Verfahren ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2=22 Patienten)

5.3.1. Sensitivität und Spezifität der T2–Wichtung

Die Sensitivität der T2–gewichteten MRT betrug im Schnitt 85,2 (95 % KI–Intervall 74,7 - 95,7).

Die durchschnittliche Spezifität erreichte einen Wert von 99,7 (95% KI-Intervall 99,3 – 100).

5.3.2. Sensitivität und Spezifität der Spektroskopie

Die Sensitivität betrug im Durchschnitt 85,7 (95 % KI-Intervall 74,4 – 97,1).

Die Spezifität erreichte im Durchschnitt einen Wert von 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100).

5.3.3. Sensitivität und Spezifität der Diffusion

Die Sensitivität lag bei einem Durchschnittswert von 80,6 (95 % KI-Intervall 66,5 – 94,7).

Auch hier lag die Spezifität im Durchschnitt bei 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100) (95 % KI - Intervall 99,3 – 100).

5.3.4 Sensitivität und Spezifität der Perfusion

Der Wert der durchschnittlichen Sensitivität lag bei 78,6 (95 % KI-Intervall 63,7 – 93,5)

Die durchschnittliche Spezifität erreichte einen Wert von 99,7 (95 % KI–Intervall 99,3 – 100).

5.4 Sensitivität und Spezifität der Kombinationen aus T2-Wichtung mit den ergänzenden bildgebenden Verfahren im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2=22 Patienten)

5.4.1 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2–Wichtung und Spektroskopie im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Die Kombination aus T2-Wichtung und der Spektroskopie erreichte einen Sensitivitätswert von 92,9 (95 % KI-Intervall 85,2 – 105). Die Spezifität lag hier bei 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100). Der mittels stratifizierten McNemar–Test errechnete p–Wert betrug 0,03. Somit konnte durch die Kombination aus MRT–T2 Bildgebung und der MRT–Spektroskopie eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur alleinigen MRT–T2 erreicht werden.

5.4.2. Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Die Sensitivität der Kombination aus MRT–T2 Bildgebung und der MRT–Diffusion lag bei 87,8 (95 % KI-Intervall 77,4 – 98,1).

Die Spezifität erreichte einen Wert von 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100).

Der errechnete p–Wert durch den stratifizierten McNemar–Test ergab 0,074 ($p > 0,05$). Daher wurde durch die Kombination aus T2-Wichtung und MRT–Diffusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung keine signifikante Verbesserung erreicht.

5.4.3. Sensitivität und Spezifität der Kombination aus T2-Wichtung und Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung

Bei der Kombination aus MRT–T2 Bildgebung und der MRT–Diffusion konnte ein Sensitivitätswert von 87,8 erreicht werden (95 % KI–Intervall 77,4 – 98,1).

Die Spezifität betrug 99,7 (95 % KI-Intervall 99,3 – 100).

Auch hier ergab sich durch die Kombination aus T2-Wichtung und Perfusion im Vergleich zur alleinigen T2-gewichteten MRT keine signifikante Verbesserung. Der errechnete p–Wert war 0,074 ($p > 0,05$).

Gruppe 2 (22 Patienten)		MRT -T2	MRT- Spektroskopie	MRT- Diffusion	MRT-Perfusion
Ohne inzidenzielle Tumore	Sensitivität	85,2	85,7	80,6	78,6
	Spezifität	99,7	99,7	99,7	99,3
		Kombination MRT-T2 + MRT-Spektroskopie			
		p=0,03			
	Sensitivität	92,8			
	Spezifität	99,7			
		Kombination MRT-T2 + MRT-Diffusion			
		p=0,074			
	Sensitivität	87,7			
	Spezifität	99,7			
		Kombination MRT-T2 + MRT-Perfusion			
		p=0,074			
Sensitivität	89,6				
Spezifität	99,3				

Tabelle 5: Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen und kombinierten bildgebenden Verfahren ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2: 22 Patienten)

6. Diskussion

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie, deren Untersuchungen zwischen 2008 und Anfang 2011 vor Einführung der sogenannten „multiparameter“ MRT durchgeführt wurden, war die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der T2-gewichteten MRT unter Hinzunahme der MRT-Spektroskopie sowie der Diffusion und der Perfusion (im Sinne einer multiparameter MRT) gegenüber der T2-gewichteten MRT allein in der Detektion des Prostatakarzinoms. Als Vergleich (Goldstandard) dienten pathologische Großflächenschnitte, die nach der RP und praeoperativer MRT-Untersuchung angefertigt wurden. In einem speziellen Verfahren wurden die Großflächenschnitte mit den korrespondierenden MRT-Schnitten fusioniert, so daß die Lokalisation der Tumore im Großflächenpräparat und der MRT übereinstimmte. In diesem prospektiven Design wurden die Operationspräparate von 26 Patienten mit insgesamt 75 PCA unter Beteiligung in der Diagnostik und Therapie des PCA erfahrenen Experten der Urologie, der diagnostischen Radiologie, der Pathologie sowie der Radioonkologie, untersucht. Dabei konnten wir zeigen, dass durch den zusätzlichen Einsatz der MRT-Spektroskopie (mit Berücksichtigung der inzidenziellen Tumore – Gruppe 1) die Sensitivität der Detektion des PCA signifikant von 81 % auf 90 % gesteigert werden konnte.

Dieser signifikante Vorteil bestand auch bei Betrachtung des Kollektivs ohne die zusätzlichen inzidenziellen Tumore (92 % versus 85 %, $p < 0,05$ – Gruppe 2).

Diese Ergebnisse haben klinische Bedeutung, weil das entscheidende Problem in der MRT-Bildgebung des PCAs in der Vergangenheit die schlechte Sensitivität mit einer großen Spannweite von 40 % - 85 % gerade in der „konventionellen“ MRT war (Attenberger et al., 2013; Fueger et al., 2011). Ursache dieser ungenügenden Sensitivität war insbesondere die niedrige Feldstärke (z.B. 1,5 Tesla) älterer MRT-Geräte. Bei diesen galt, wie in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt, der zusätzliche Einsatz einer endorektalen Spule als Mindestvoraussetzung für den Einsatz in der Diagnostik des PCA. Heutzutage sind MRT-Scanner mit 3,0 T in Deutschland und den europäischen Ländern in der Breite verfügbar. Darüberhinaus hat sich gezeigt, dass für die erfolgreiche Interpretation der komplexen MRT-Daten der Untersuchung der Prostata eine umfangreiche Ausbildung und Erfahrung, aber auch eine Standardisierung der Untersuchungstechniken und der Befundung die Grundlage einer verbesserten individuellen Diagnostik bilden (Barentz et al., 2013). Insbesondere

die Entwicklung hin zu der sogenannten „multiparameter“ MRT (mMRT) durch Zusammenführung zusätzlicher morphologischer und funktioneller MRT-Sequenzen zu der T2-gewichteten Untersuchung ist dabei der entscheidende Fortschritt (Turkbey et al., 2011). Konsequenterweise wurden daher 2013 verbindliche Empfehlungen zur standardisierten MRT-Diagnostik des PCA veröffentlicht (Barentz et al., 2013).

In unserer Studie konnte für die alleinige T2-gewichtete MRT, verglichen mit den histopathologischen Großflächenschnitten, eine Sensitivität von 81,2 (Gruppe 1) und 85,2 (Gruppe 2) sowie eine Spezifität von 99,7 ermittelt werden. Prinzipiell gilt für unsere Untersuchungen, dass die hohen Spezifitätswerte verfahrensbedingt erklärt werden müssen, da wir mit der Unterteilung der Prostatektomieschnitte in acht Messregionen eine hohe Auflösung erreicht haben. Dieses führt zu vielen "richtig" negativen Werten. Die Spezifität ist jedoch grundsätzlich nicht das Problem in der MRT-Diagnostik des PCA.

Im Vergleich zu den beschriebenen Sensitivitätswerten von 40 % bis 85 % waren die Sensitivitätswerte der MRT-Spektroskopie allein von 89,6 (Gruppe 1) und 92,9 (Gruppe 2) besser, was wahrscheinlich auf die Verbesserung der Methode zurückzuführen ist. Durch die Kombination der T2-gewichteten MRT und der MRT-Spektroskopie konnte jedoch eine signifikante Verbesserung der Sensitivität in beiden Gruppen erreicht werden. Mit der Kombination aus T2-gewichteter MRT + Diffusion oder T2-gewichteter MRT + Perfusion wurde dagegen keine signifikante Verbesserung erzielt. Der mittels stratifiziertem McNemar-Test errechnete p-Wert (Vergleich der Sensitivität der alleinigen MRT-T2 Wichtung mit der Sensitivität der Kombination aus MRT-T2 Wichtung und der MRT-Spektroskopie) betrug für beide Gruppen $p=0,03$. Dementsprechend empfiehlt sich die Kombination der T2-gewichteten MRT mit der MRT-Spektroskopie. Aufgrund dieser guten Ergebnisse und einer allerdings relativ kleinen Fallzahl, ist auch bei der Kombination aus T2-Wichtung mit allen anderen Verfahren bei größerer Fallzahl eine signifikante Verbesserung zu erwarten. Dies wird in der jüngeren Zeit in der Zusammenfassung zur Multiparameter-MRT (mMRT) konsequent durchgeführt (Barentz et al., 2013, Attenberger et al., 2013)

Der wichtigste Unterschied bei unserer prospektiven Untersuchung gegenüber den meisten anderen publizierten Studien besteht in der aufwendigen Fusion der Großflächenschnitte mit der MRT-Diagnostik. Nur so kann weitgehend präzise gewährleistet werden, dass wirklich der betreffende Karzinomherd korrekt diagnostiziert wird. Werden nur der schriftliche Pathologiebefund oder die nicht

fusionierten MRT-Bilder zugrunde gelegt, wie in den meisten Studien üblich, besteht ein grundsätzliches Risiko eines systematischen Fehlers mit der Folge einer Überschätzung der Sensitivität, da bei mehr als 40 % der Patienten pluriforme Karzinome bekannt sind. Es bestünde also die Wahrscheinlichkeit, einen anderen bzw. weniger als die tatsächlichen Karzinomherde für die Berechnung der Sensitivität zugrunde zu legen (Heidenreich et al., 2011). Dieser, allerdings nicht unbeträchtliche Aufwand, verbessert die Aussagekraft unserer Untersuchung trotz ihrer relativ kleinen Fallzahl im Vergleich zu anderen Untersuchungen. Hinzu kommt, dass die Größe unseres Patientenkollektivs durchaus mit ähnlichen Untersuchungen in der Literatur vergleichbar ist (Giusti et al., 2010; Westphalen et al., 2007).

Bei diesen Studien (Giusti et al., 2010; Chabanova et al., 2010; Villeirs et al., 2008), wurde eine geringere Sensitivität erzielt. Villeirs et al. konnten eine Sensitivität von 56,8 % und eine Spezifität von 94,1 % erreichen. Allerdings verglichen sie die T2-gewichtete MRT nicht nur ausschließlich mit den histopathologischen Großflächenschnitten nach RP (n=54), sondern auch mit ultraschallgestützt gewonnenen Biopsien (n=31) und mit Gewebeproben nach transurethraler Resektion (n=4) (Villeirs et al., 2008). Im Vergleich zu unserer Arbeit wurde in der genannten Studie eine geringere Anzahl an "richtig" positiven Patienten gefunden, was für die Qualität unseres Zuordnungsverfahrens der histopathologischen Schnitte zu den MRT-Schnitten spricht.

In einer 2010 erschienenen Studie von Giusti et al. wurde bei n=52 Patienten eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 89 % für die alleinige T2-gewichtete MRT und für die MRT-Spektroskopie eine Sensitivität von 84 % respektive eine Spezifität von 78 % ermittelt (Giusti et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde zwar eine ähnliche Sensitivität für die alleinige T2-Wichtung (85 %) und die MRT-Spektroskopie (82 %) erreicht, allerdings gibt es einige relevante Unterschiede im Vergleich zu der zitierten Arbeit. So wurde in der vorliegenden Arbeit die Prostata aufwändig in acht Quadranten aufgeteilt und mit den einzelnen MRT-Verfahren (T2, Spektroskopie, Diffusion und Perfusion) verglichen. Bei Giusti et al. wurde die Prostata hingegen nur in einen rechten und einen linken Anteil differenziert und mittels T2-Wichtung und MRT-Spektroskopie untersucht. MRT-Diffusion und MRT-Perfusions-Sequenzen wurden nicht verwendet. Prinzipiell sind diese Studien daher aufgrund der unterschiedlichen Methodik nur eingeschränkt vergleichbar.

Methodisch kommt eine Studie von Chabanova et al. unserer Arbeit näher, da hier die Prostata in sechs Abschnitte aufgeteilt wurde (Chabanova et al., 2010). Allerdings wurde in dieser Arbeit mit n=43 Patienten eine niedrigere Sensitivität bzw. Spezifität der alleinigen T2–Wichtung (55 % bzw. 72 %) und der MRT- Spektroskopie (46 % bzw. 78 %) beschrieben. Zu erklären sind diese niedrigeren Sensitivitäts– bzw. Spezifitätswerte durch die relativ großen pathohistologischen Schnitte (alle 5 – 8 mm versus alle 5 mm in der vorliegenden Arbeit).

Chen et al. konnten in ihrer Studie durch die Kombination aus MRT–T2–Wichtung, MRT–Spektroskopie und MRT–Diffusion eine signifikante Verbesserung der Sensitivität (96 %) im Gegensatz zu den einzelnen Verfahren (Spektroskopie 84 %, T2–Wichtung 88 %, MRT–Diffusion 82 %) erreichen (Chen et al., 2008). Allerdings wurde von der letztgenannten Studiengruppe keine endorektale Spule verwendet.

Demgegenüber fanden Weinreb et al. in einer größeren prospektiven Multicenterstudie bei 110 Patienten keine signifikante Verbesserung durch die Kombination aus MRT–Spektroskopie und T2–gewichteter MRT (acht verschiedene Radiologen; AUC 0,57 – 0,63 alleinige T2–Wichtung vs. 0,54 – 0,61 für die Kombination aus T2–Wichtung und Spektroskopie; $p > 0.05$). Allerdings waren bei 26 Patienten in dieser Studie die Spektroskopiedaten von schlechter oder gar nicht auswertbarer Qualität (Weinreb et al., 2009), darüberhinaus ist die hohe Zahl von Untersuchern (N=8) im Gegensatz zu unserer Untersuchung eine mögliche Ursache.

Inzidenzielle Tumore werden in den Prostatektomiepräparaten sowohl gemäß den Epstein–Kriterien (Tumolvolumen $< 0,5 \text{ cm}^3$, Gleason-Score < 6 , organbegrenzt) (Epstein et al., 2005), als auch nach erweiterten Kriterien (jedes Tumolvolumen, pT2, Gleason-Score < 6 , organbergrenzt, keine ungünstigen Eigenschaften wie zum Beispiel Gefäßinvasivität) (Lee et al., 2009; Sengupta et al., 2008) klassifiziert.

Für die vorliegende Studie bedeutet das, dass nach den Epstein-Kriterien bei vier Patienten fünf inzidenzielle Tumore vorlagen. Diese waren histologisch positiv, wurden aber aufgrund des zu geringen Auflösungsvermögens der MRT in der Bildgebung nicht erkannt. Die statistische Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten der bildgebenden Verfahren wurde einmal mit inzidenziellen Tumoren (Gruppe 1) und einmal ohne inzidenzielle Tumore (Gruppe 2) durchgeführt, da diese als klinisch insignifikant gewertet wurden.

In der vorliegenden Studie wurden von n=26 Patienten die Prostatektomiepräparate analysiert. Davon lagen bei 16 Patienten (61,5 %) multifokale Tumoren vor, so dass

insgesamt 75 PCA detektiert wurden (Gruppe 1, mit $PCA \leq 3\text{mm}$). Wegen der Begrenzung des Auflösungsvermögens von mindestens 3 mm Größe mit der 1,5 Tesla MRT und endorektaler Spule, wurden diese Tumore in einer zweiten Gruppen ausgeschlossen (Gruppe 2, $PCA > 3\text{mm}$, $n=70$).

Nach unserer Kenntnis gibt es keine Studie, in der, wie in unserer Arbeit, zwischen Tumoren $> 3\text{mm}$ und inzidenziellen ($\leq 3\text{mm}$) PCA unterschieden wurde. Lediglich Fütterer et al. betrachteten auch PCA mit einem Volumen $< 0,5\text{ cm}^3$, konnten aber keinen signifikanten Unterschied in der Sensitivität darstellen (Fütterer et al., 2006). Zakian et al. teilten ihr Patientengut in zwei Gruppen ($PCA \leq 5\text{mm}$ und $PCA > 5\text{mm}$) auf, diese Unterteilung wurde aber in der Analyse nicht gesondert berücksichtigt. In dieser Studie wurde eine Sensitivität von 89 % bei Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 nachgewiesen (Zakian et al., 2005), was aber nicht unserer geplanten Studienpopulation entsprach. In einer weiteren Studie von 2011 wurde bei Tumoren $> 5\text{ mm}$ und einem Gleason-Score > 7 eine höhere Sensitivität nachgewiesen; allerdings wurde hier ein 3 T-MRT verwendet (Turkbey et al., 2011). In der vorliegenden Studie lag der Median des Gleason-Score postoperativ bei 7, daher sind diese Daten nicht direkt vergleichbar.

Mit diesem Punkt der inzidenziellen PCA ist die Bedeutung der MRT-Bildgebung für eine mögliche fokale Therapie verbunden. Wenn man die Hypothese "inzidenzielle Tumore haben keinen oder nur geringen Einfluß auf die Prognose", als korrekt annimmt, erscheint die alleinige MRT als Stagingmaßnahme aufgrund der in dieser Studie dargelegten hohen Sensitivität und Spezifität geeignet. Im umgekehrten Fall allerdings wäre sie nicht ausreichend. Dabei stellt sich die Frage, ob eine Erhöhung der Feldstärke der MRT eine Verbesserung der bildlichen Darstellung ergibt und somit zu einer besseren Tumordetektion führen wird. 3 Tesla Geräte sind klinisch etabliert und auch 7 Tesla oder 9,4 Tesla werden zunehmend experimentell eingesetzt. Hierfür sind weitere Studien notwendig.

Verschiedene Punkte unserer Untersuchung müssen kritisch diskutiert werden. Mittlererweile sind 3 Tesla MRT-Maschinen in der Breite verfügbar. Die neueren Untersuchungen mit diesen Geräten deuten darauf hin, dass bei der mpMRT auf den Einsatz der endorektalen Spule bei gleichzeitiger weiterer Verbesserung der Sensitivität verzichtet werden kann (Caivano et al., 2012, Selnaes et al., 2012). Das wäre eine für die Patienten erfreuliche Entwicklung, da der Einsatz der endorektalen Spule für den Patienten nicht nur subjektiv mit einer nicht unerheblichen Belastung

einhergeht. Im Jahre 2007/8, bei der Planung unserer Studie, war diese Entwicklung noch nicht absehbar. Darüberhinaus befinden sich MRT-Maschinen mit noch größerer Feldstärke in der klinischen Erprobung, die weitere Fortschritte auf diesem Gebiet erwarten lassen.

Die Anzahl der von uns primär geplanten Patientenzahl lag bei 38 Männern. Es mussten jedoch aus von uns nicht zu vertretenden Gründen 12 Patienten ausgeschlossen werden, die aufgrund des kurzen Zeitfensters zur RP aus terminlichen Schwierigkeiten in der Radiologischen Klinik keine MRT-Untersuchung erhalten konnten. Obwohl die Studie mit 26 Patienten in der absoluten Anzahl relativ klein war, ist die Patientenzahl mit anderen internationalen Untersuchungen vergleichbar (Chabanova et al., 2010; Chen et al., 2008; Westphalen et al., 2007). Insgesamt konnten jedoch 75 PCA bei den 26 Patienten untersucht werden, da 61,5 % der Patienten (n=16) multifokale PCA hatten. Trotzdem zwingt diese kleine Patientenzahl, aber auch die Gesamtzahl der Karzinome, zu einer vorsichtigen Interpretation unserer Ergebnisse.

In unserer Arbeitsgruppe waren ausschließlich erfahrene radiologische Diagnostiker, Urologen, Pathologen und Radioonkologen tätig. Diese, keineswegs alltägliche Konstellation, bildet aus unserer Sicht den Grundstein der Verbesserung der Interpretation der erhobenen Daten. Deshalb ist es schwierig vorherzusagen, wie sich unsere Erkenntnisse in die Breite übertragen lassen könnten. In diese Richtung, z.B. umfassende Weiterbildung bis hin zu präzise definierten Standards, lassen sich z.B. die weltweiten Bemühungen der Pathologen und diagnostischen Radiologen interpretieren (Barentz et al., 2013). Unsere Daten stützen diese Forderungen und legen einen besonderen Fokus auf die Ausbildung und Standardisierung dieser komplexen Untersuchungstechniken. Auch diese Limitationen zwingen zu einer vorsichtigen Übertragung unserer Ergebnisse auf andere Konstellationen.

Ziel unserer Untersuchungen war es nicht, das Tumolvolumen der diagnostizierten Tumore präoperativ zu bestimmen, sondern ausschließlich die Sensitivität und Spezifität der Tumordetektion zu erfassen. Ist bereits die Detektion, wie beschrieben, eine Herausforderung, die erst nach etwa zwanzigjähriger Forschung weltweit auf dem Gebiet der MRT valide Ergebnisse erwarten lässt, so ist die Volumetrie eine noch größere. Während die korrekte, zielgenaue und präzise Detektion die *conditio sine qua non* für eine fokale Therapie ist, so ist jedoch auch die volumetrisch korrekte Erfassung die *conditio sine qua non* für eine möglichst weitreichende, also gesundes

Normalgewebe schonende und damit in der Ausdehnung möglichst reduzierte fokale Therapie, die das endgültige Ziel der Forschung darstellen muss, wie es z.B. auf dem Gebiet der Mammachirurgie bereits Standard ist. Nur dann wäre eine Minimierung der therapiebedingten Morbidität bei gleichzeitig onkologisch zu fordernder genügender Radikalität zu erwarten. Hierzu können wir mit unseren Untersuchungen keinen Beitrag liefern. Eine Beantwortung dieser Fragen muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassend geben unsere Untersuchungen Hinweise, dass durch den Einsatz einer T2-gewichteten 1,5 Tesla MRT mit endorektaler Spule bei Einsatz erfahrener Untersucher, die Sensitivität der PCA-Detektion durch die Hinzunahme weiterer funktioneller Untersuchungen, insbesondere der Spektroskopie, signifikant verbessert werden kann. Die Weiterentwicklung dieser Erkenntnisse, gerade bei Einsatz von MRT-Maschinen höherer Feldstärke ohne endorektale Spule, könnte hin zu einem routinemäßigen Einsatz der mpMRT in der Diagnostik des PCA führen, wie es sich inzwischen beobachten lässt. Wäre eine korrekte volumetrische Bestimmung der Indexläsion sowie möglicherweise inzidenzieller Tumore möglich, wären wichtige Aspekte für eine fokale Therapie bei frühem Prostatakarzinom grundsätzlich lösbar. Bis zu diesem Zeitpunkt bleibt die Therapie der gesamten Prostata beim PCA der Standard in der kurativen Therapie.

7. Zusammenfassung

Das PCA ist in Deutschland der häufigste maligne Tumor des Mannes mit einer geschätzten Neuerkrankungshäufigkeit für 2012 von etwa 67.600 Männern und einer Mortalität von etwa 12.000 Männern im Jahre 2008. Der Tumor wird meist in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert und ist dann grundsätzlich heilbar. Das therapeutische Vorgehen reicht in diesem Stadium von der „active surveillance“ über die RP bis zu verschiedenen Formen der Strahlentherapie (RT und PSI), häufig in Kombination mit einer antihormonellen Therapie. Während die Therapieergebnisse vergleichbar sind, ergeben sich erhebliche Unterschiede in den potentiellen Nebenwirkungen dieser Therapieformen: erektile Dysfunktion und Kontinenzverlust (RP) oder chronische Proktitis oder Zystitis sowie erektile Dysfunktion (RT).

Bisher kann mit keinem bildgebenden Verfahren ein PCA mit einer hohen Sicherheit diagnostiziert werden. Hinzu kommt, dass in ca. 40 % der Fälle multifokale Tumoren vorliegen. Aus diesem Grund ist bei einer aktiven Therapie der derzeitige Standard die Behandlung der gesamten Prostata. Im Gegensatz zur Therapie anderer Tumore, wie zum Beispiel dem Mammakarzinom, bei dem im frühen Stadium die brusterhaltende Operation in Verbindung mit der Bestrahlung der Restbrust Standard ist, ist beim PCA derzeit ein organerhaltendes Vorgehen kein therapeutischer Standard.

Das Problem ist die ungenügende diagnostische Sicherheit der zur Verfügung stehenden Bildgebung. Zwar konnte in den letzten 10 Jahren die Technik der MRT (z.B. durch Addition der Diffusion und Spektroskopie) bis hin zur multiparameter-MRT (mpMRT) so erweitert werden, dass auch kleine Organe, wie die Prostata, in allen drei Raumrichtungen mit einer hohen räumlichen Auflösung (< 3 mm) dargestellt werden können. Dennoch gibt es derzeit noch kein bildgebendes Verfahren, mit dem insbesondere kleinere Karzinome der Prostata mit hinreichender Sicherheit detektiert und in ihrer Größe präzise erfasst werden können. Wäre eine solche Detektion und Klassifizierung (Staging) möglich, könnte eine organerhaltende Therapie zukünftig eine therapeutische Option werden, da die technischen Möglichkeiten gegeben sind. Durch den Organerhalt mit Behandlung kleinerer Volumina des Organs wäre eine Senkung der Rate und des Schweregrades der möglichen Nebenwirkungen denkbar. In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, ob durch die Kombination einer MRT-Untersuchung mit der Diffusion, der Spektroskopie und der Perfusion (mpMRT), eine Verbesserung der Detektierbarkeit (Sensitivität und Spezifität) eines PCA gegenüber

der alleinigen MRT-Untersuchung möglich ist. Hierbei wurden in einem experimentellen Design, unter Einsatz eines erfahrenen Radiologen sowie Pathologen, präoperative MRT-Untersuchungen vor RP mit den postoperativen histopathologischen Großflächenschnitten, dem Goldstandard zur Diagnose des PCA, verglichen. Beide Verfahren wurden standardisiert fusioniert und die Übereinstimmung von einem erfahrenen interdisziplinären Team bestimmt.

Hierzu wurde im Rahmen einer prospektiven Studie bei n=26 Männern mit einem histologisch gesichertem PCA vom niedrig-Risikoprofil und intermediär- Risikoprofil präoperativ eine MRT-Untersuchung (1,5 Tesla, endorektale Spule), kombiniert mit einer Spektroskopie, Diffusion und Perfusion, durchgeführt und diese mit den postoperativen pathohistologischen Großflächenschnitten verglichen. Da inzidenzielle Tumore ($\leq 3\text{mm}$) nicht in der MRT, sondern nur pathohistologisch erkannt werden können, wurden diese Tumore in der Auswertung einmal berücksichtigt (Gruppe 1) und einmal ausgeschlossen (Gruppe 2). Insgesamt wurden präoperativ durch den Radiologen 60 PCA ($> 3\text{mm}$) diagnostiziert. Postoperativ wurden pathohistologisch 70 PCA ($> 3\text{mm}$) diagnostiziert. Zusätzlich wurden histologisch bei vier Patienten insgesamt fünf inzidenzielle PCA ($\leq 3\text{mm}$) erkannt. In beiden Gruppen konnte eine signifikante Steigerung der Sensitivität der Detektion des PCA durch den zusätzlichen Einsatz der MRT-Spektroskopie (Sensitivität mit inzidenziellen Tumoren 89,6 versus 81,4; Sensitivität ohne inzidenzielle Tumore 92,9 versus 85,2– beides $p < 0,05$) im Vergleich zur alleinigen T2-Wichtung erreicht werden. Durch die zusätzliche Kombination mit der Diffusion und/oder der Perfusion wurde keine weitere signifikante Verbesserung erzielt.

Kritisch zu betrachten ist bei unserer Untersuchung die relativ geringe Anzahl von Patienten (allerdings vergleichbar mit anderen Arbeitsgruppen) sowie die im positiven Sinne vorteilhafte Zusammensetzung unserer Arbeitsgruppe mit langjährig erfahrenen Untersuchern. Gerade der letzte Punkt ist in der Literatur unumstritten, weswegen intensiv an einer Standardisierung der Untersuchungstechnik, aber auch der Ausbildung der Untersucher, gearbeitet wird. Diese Aspekte schränken die allgemeine Übertragbarkeit unserer Ergebnisse in die klinische Praxis ein.

Insgesamt geben unsere Untersuchungen sowie auch die Ergebnisse anderer Gruppen Hinweise, dass durch den Einsatz einer T2-gewichteten 1,5 Tesla MRT mit endorektaler Spule bei Einsatz erfahrener Untersucher die Sensitivität der PCA-Detektion durch die Hinzunahme weiterer funktioneller Untersuchungen, insbesondere

der Spektroskopie, signifikant verbessert werden kann. Auch unter Einsatz von MRT-Maschinen höherer Feldstärke ohne endorektale Spule könnte diese Entwicklung zu einem routinemäßigen Einsatz der mpMRT in der Diagnostik des PCA führen. Wäre zukünftig eine korrekte volumetrische Bestimmung der Indexläsion und inzidenzieller Tumore möglich, wären wichtige Aspekte für eine fokale Therapie bei frühem Prostatakarzinom lösbar. Bis zu diesem Zeitpunkt bleibt die Therapie der gesamten Prostata bei PCA der Standard in der kurativen Therapie.

8. Summary

Prostate cancer (PCA) is the most common malignant tumor of men in Germany in 2012 with an estimated incidence of approximately 67.600 men and a mortality of approximately 12.000 men. Mostly the diagnosis is made in an early, localized stage and in this stage generally curable. In this localized stage the therapy varies from active surveillance (AS) and radical prostatectomy (RP) to different types of radiotherapy (permanent seed implantation and percutaneous irradiation), often in combination with hormone ablative therapy. While the oncological results of these therapies are comparable, there are significant differences in the incidence of the rate and grade of potential side effects: erectile dysfunction and incontinence (RP) or chronic proctitis, cystitis and erectile dysfunction (RT).

So far there is no imaging modality to diagnose a carcinoma of the prostate with a high accuracy (sensitivity and specificity). Furthermore 40 % of the cases are multifocal tumors. For that reason, treatment of the whole prostate gland remains the gold standard in an active therapy. The standard therapy of prostate cancer is not organ-sparing compared to other tumors like breast cancer, where in an early stage the gold standard is breast preserving treatment in combination with adjuvant irradiation.

One major problem is the inadequate diagnostic accuracy of the current imaging modality. Although in the last ten years the enhancement for example of the technology of the MRI (e.g. addition of spectroscopy and diffusion- and perfusion-weighted images) to multi-parametric-MRI (mpMRI), so that also small organs like the prostate can be displayed with a high spatial resolution in all three dimensions (< 3mm). Nevertheless, with older techniques, there was no imaging method to detect prostate cancers with a high sensitivity and specificity. Because the technical capabilities already exist, an organ-sparing therapy could be an option, if there would be a possibility of an accurate cancer detection and staging and therefore a reduction of the rate and grade of side effects should be possible with an organ-sparing treatment of smaller volumes of the prostate gland.

The present study investigate the potential role of the addition of spectroscopy plus perfusion and diffusion to the standard MRI compared with standard MRI alone to increase the sensitivity and specificity of the detection rate of prostate cancer. In an experimental design an experienced radiologist and an experienced pathologist compared the preoperative MRI-examinations before RP with the postoperative

pathological specimen, the gold standard for the diagnosis of prostate cancer. Both methods were standardized combined using image fusion. The accuracy of this procedure was determined by an interdisciplinary team.

In a prospective study design $n=26$ men with histologically proven PCA of low-risk and intermediate-risk profile had a standard preoperative MRI-examination (1.5 Tesla, endorectal coil) in combination with spectroscopy, diffusion- and perfusion-weighted images (mpMRI). This was compared with the results of the postoperative pathohistological examination. As incidental tumors (≤ 3 mm) can only be detected histologically but not in the MRI, these tumors once were included in the evaluation (group 1) and once were excluded (group 2). Overall the radiologist preoperatively diagnosed 60 prostate cancers > 3 mm. Postoperatively, seventy cancers > 3 mm were diagnosed histologically. In addition in four patients five tumors ≤ 3 mm were identified histologically. In both groups the sensitivity of detecting a PCA increased significantly by the addition of spectroscopy compared with T2-weighted MRI alone (sensitivity including Tumors ≤ 3 mm 89,6 versus 81.4; sensitivity excluding tumors ≤ 3 mm 92.9 versus 85,2 – both $p < 0.05$). There was no further significant improvement by the combination with diffusion- and/or perfusion-weighted images.

A critical point in our study is the relative small number of patients (however comparable to other studies) as well as the advantageous combination of long-term experienced examiners. Especially in the last aspect there is a clear consensus in the literature why there is a large engagement to standardize the examination technique and to improve the education of the radiologists. These aspects should limit our results for clinical practice.

Overall, as also demonstrated by others the results of our study indicate that the addition of functional analysis, in particular the spectroscopy to a T2-weighted 1.5 Tesla MRI with endorectal coil and experienced examiners significantly improve the sensitivity of prostate cancer detection. Also with the application of MRI machines with higher field strength without endorectal coil could induce this development to a routine use of the multiparametric MRI in the diagnosis and treatment planning of prostate cancer. If a correct (and even correct volumetric) diagnosis of the index lesion and tumors ≤ 3 mm would be possible, important aspects for focal therapies of early prostate cancer should be solved in the near future. Up to this time, treatment of the whole prostate gland for PCA remains standard of care.

9. Literaturverzeichnis

Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally- invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localized prostate cancer. *Surg Oncol* 2009;18:219-32.

American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007. Publication no. 500807. Atlanta Ga: American Cancer Society, 2006.

Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Y, Humphrey PA. Relating biopsy and variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology* 2004;64:544-50.

Anderson NS, Yu JB, Peschel RE, Decker RH. A significant decrease in rectal volume and diameter during prostate IMRT. *Radiother Oncol* 2011;98:187-91.

Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: the United States experience. *Urol Clin North Am* 1997;24:299-306.

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;57:315-21.

Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R et al. Pathology of the prostate in radical cystectomy specimens: a critical review. *Surg Oncol* 2009;18:73-84.

Attenberger UI, Quick HH, Guimaraes A, Catalano O, Morelli JN, Schoenberg SO. [Value of new MR techniques in MR-PET]. *Radiologe*. 2013;53:1118-24.

Bahn DK, Silverman P, Lee F Sr, Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol* 2006;20:688-92.

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 ;22: 746-57.

Beske F, Becker E, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Hollstein. Kiel: IGSF;2007.

Blana A, Murat FJ, Walter B et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194-201.

Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380(9858):2018-21.

Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;61:112-27.

Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the stepsection technique. *Cancer* 1972;30:5-1312.

Caivano R, Cirillo P, Balestra A, Lotumolo A, Fortunato G, Macarini L, Zandolino A, Vita G, Cammarota A. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:606-16.

Catalona WJ, Loeb S. Prostate cancer screening and determining the appropriate prostate-specific antigen cutoff values. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:265-70.

Chabanova E, Balslev I, Logager V, Hansen A, Jakobsen H, Kromann-Andersen B, Norgaard N, Horn T, Thomsen HS. Prostate cancer: 1.5 T endo-coil dynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy--correlation with prostate biopsy and prostatectomy histopathological data. *Eur J Radiol.* 2011;80:292-6.

Chen M, Dang HD, Wang JY, Zhou C, Li SY, Wang WC, Zhao WF, Yang ZH, Zhong CY, Li GZ. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol.* 2008;49:602-10.

Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol* 2005;18:1022-6.

Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR Imaging of prostate cancer. *Radiogr* 2007;27:63-75.

Comet-Batlle J, Vilanova-Busquets JC, Saladie-Roig JM, Gelabert-Mas A, Barcelo-Vidal C. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:201-207; discussion 207-208.

Cooperberg MR, Broering JM, Kanto VPW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178:14-19.

Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001; 164:975-81.

D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M, Kooy H, Jolesz F, Richie JP. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62:1063-7.

D'Amico AV, Desjardin A, Chen MH, Paik S, Schultz D, Renshaw AA, Loughlin KR, Richie JP. Analyzing outcome-based staging for clinically localized adeno-carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1998;83:2172-80.

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK, RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475-87.

Dearnaley DP, Sydes MR, Langlely RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, Matthews JH, Scrase CD, Jose CC, Logue J, Stephens RJ, RT01 Collaborators. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neoadjuvant androgen suppression for patients with localized prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol* 2007;83:31-41.

Drenckhahn D. Anatomie-Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie; Band 1;16.Auflage 2003; Urban&Fischer Verlag München; 8:824-827.
Egger SE et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007;178:2260-2267.

Egger SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Ohori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenheim L. International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007;178:2260-7.

Eichelberger LE, Koch MO, Daggy JK, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2003;120:386-91.

Ekici S, Ozen H, Agildere M, et al. A comparison of transrectal ultrasonography and endorectal magnetic resonance imaging in the local staging of prostatic carcinoma. *BJU Int* 1999;83:796-800.

Eliasziw M, Donner A. Application of the McNemar test to non-independent matched pair data. *Stat Med.* 199;1981-91.

Epstein JI, Allsbrook WC, Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 international Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.

Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2005;66:356-360.

Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol* 1985;9:299-308.

Fellin G, Fiorino C, Rancati T, Vavassori V, Baccolini M, Bianchi C, Cagna E, Gabriele P, Mauro F, Menegotti L, Monti AF, Stasi M, Valdagni R. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol* 2009;93:197-202.

Fueger BJ, Helbich TH, Scherthaner M, Zbyn S, Linhart HG, Stiglbauer A, Doan A, Pinker K, Heinz G, Padhani AR, Brader P. [Diagnose importance of multiparametric magnetic resonance tomography for prostate cancer]. *Radiologe.* 201;5:947-54.

Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Witjes JA, Krabbe PF, Heerschap A, Barentsz JO. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and protonMR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2006;241:449-58.

Ganie FA, Wani MS, Shaheen F, Wani ML, Ganie SA, Mir MF, Wani SN, Masaratul-Gani. Endorectal coil MRI and MR-spectroscopic imaging in patients with elevated serum prostate specific antigen with negative transrectal ultrasound guided biopsy. *Urol Ann.* 2013;5:172-8.

Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht 2005.

Giusti S, Caramella D, Fruzzetti E, Lazzereschi M, Tognetti A, Bartolozzi C. Peripheral zone prostate cancer. Pre-treatment evaluation with MR and 3D H MR spectroscopic imaging: correlation with pathologic findings. *Abdom Imaging* 2010; 35:757-63.

Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomaon G, Schlomm T, Isbarn H, Budaus L, Heinzer H, Huland H. Active Surveillance for prostate cancer. *Urologe A* 2008; 47:261-9.

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol.* 2006;176:544-7.

Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-71.

Han KR, Cohen JK, Miller RJ et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003;170:1126-30.

Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2008;112:971-81.

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011;59:61-71.

Hensley PJ, Kyprianou N. Modeling prostate cancer in mice: limitations and opportunities. *J Androl.* 2012;33:133-44.

Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Taub DA, Wie JT. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *J Clin Oncol* 2007;25:91-6.

Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E, Adami HO, Johansson JE. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;45:230-3.

Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16:621-6.

Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int.* 2006;98:982-5.

Hubosky SG, Fabrizio MD, Schellhammer PF, Barone BB, Tepera CM, Given RW. Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. *J Endourol* 2007;21:1521-31.

Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17:292-306.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.

Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;53:5-26.

Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al. Prostate depiction and endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004;164:400-404.

Kazi A, Godwin G, Simpson J, Sasso G. MRS-guided HDR brachytherapy boost to the dominant intraprostatic lesion in high risk localised prostate cancer. *BMCCancer.* 2010;10:472.

Keller JM, Schade GR, Ives K, Cheng X, Rosol TJ, Piert M, Siddiqui J, Roberts WW, Keller ET. A novel canine model for prostate cancer. *Prostate.* 2013;73:952-9.

King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:877-82.

Kingsley PB, Monahan WG. Selection of the optimum b factor for diffusion-weighted magnetic resonance imaging assesment of ischemic stroke. *Magn Reson Med* 2004;51:996-1001.

Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50:1163-74; discussion 1175.

Kitajima K et al. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:625-631.

Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23:8165-9.

Klotz L. Active surveillance: the Canadian experience with an "inclusive approach". *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012:234-41.

Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004;4:519-527.

Krebs in Deutschland. 8. überarbeitete und aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert – Koch – Institut, 2012

Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1310-7.

Kyle KY, Juergen S, Hedvig H, Daniel BV, Charles JZ, Ryan GM, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213:481-488.

Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:205-10.

Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103:730-733.

Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-7.

Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;58:90-95.

Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol.* 2009;10:244-51.

Lunacek A, Simon J, Bernt R, Huber M, Plas E, Mrstik C. Increased rate of positive biopsies using a combination of MR-Tomography, spectroscopy and diffusion-weighted magnetic resonance imaging prior to prostate biopsies in patients with persistent elevated prostate-specific antigen values: A retrospective analysis. *Urol Ann.* 2013;5:76-80.

Males RG, Vigneron DB, Star-Lack J, et al. Clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2000;43:17-22.

Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ et al. New treatments for localized prostate cancer. *Urology* 2008;72:36-43

Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, Moskowitz CS, Ishill NM, Reuter VE, Touijer K, Zakian KI, Koutcher JA. Prostate Cancer: Identification with Combined Diffusion-weighted MR Imaging and 3D H MR Spectroscopic Imaging-Correlation with Pathologic Findings. *Radiology* 2008; 246:480-8.

McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947;12:153-157.

Mearini L, D`Urso L, Collura D et al. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. *J Urol* 2009;181:105-11.

Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy. *Urology* 2007;70:3-8.

Mouraviev V, Mayes JM, Madden JF, Sun L, Polascik TJ. Analysis of laterality and percentage of tumor involvement in 1386 prostatectomized specimens for selection or unilateral focal cryotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6:91-5.

Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55:640-7.

Neviani CB, Miziara MA, de Andrade Carvalho H. Results of high dose-rate brachytherapy boost before 2D or 3D external beam irradiation for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;98:169-74.

Nguyen CT, Jones JS. Focal therapy in the management of localized prostate cancer. *BJU Int* 2010;146:4-10.

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459-63.

Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172:2145-52.

Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. The "male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol* 2008;26:500-5.

Park J, Yoo DS, Song C, Park S, Park S, Kim SC, Cho Y, Ahn H. Comparison of oncological outcomes between retropubic radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: an analysis stratified by surgical experience. *World J Urol*. 2013.

Parker C. Active Surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6.

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase-III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.

Polascik TJ, Nosnik I, Mayes JM, Mouraviev V. Short-term cancer control after primary cryosurgical ablation for clinically localized prostate cancer using third-generation cryotechnology. *Urology* 2007;70:117-21.

Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1358-67.

Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM Jr, Figureido E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;236:903-910.

Ro JY, Tetu B, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977-82.

Ro JY, Ayala AG, Wishnow KI, et al. Prostatic duct adenocarcinoma with endometrioid features: immunohistochemical and electron microscopic study. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:301-11.

Rosenkrantz AB, Neil J, Kong X, Melamed J, Babb JS, Taneja SS, Taouli B. Prostate cancer: Comparison of 3D T2-weighted with conventional 2D T2-weighted imaging for image quality and tumor detection. *AJR Am J Roentgenol*. 2010:446-52.

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-85.

Schick U, Popowski Y, Nouet P, Bieri S, Rouzaud M, Khan H, Weber DC, Miralbell R. High-dose-rate brachytherapy boost to the dominant intra-prostatic tumor region: hemi-irradiation of prostate cancer. *Prostate*. 2011;71:1309-16.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH: Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366:981-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;366:2137.

Schuhmacher G-H, Aumüller G. *Topographische Anatomie des Menschen*. Urban und Fischer, Elsevier 2004.

Schwarz M, Pierelli A, Fiorino F, Cattaneo GM, Cozzarini C, Di Muzio N, Calandrino R, Widesott L. Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment planning comparison. *Radiother Oncol* 2011;8:74-80.

Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, Viset T, Angelsen A, Gribbestad IS. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012;47:624-33.

Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Inman B, Leibovich BC, Slezak JM, Meyers RP, Zincke H. After radical retropubic prostatectomy `insignificant` prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk `significant` cancer. *BJU Int* 2008;101:170-174.

Shao YH et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1280-1283.

Shimofussa R, Fujimoto H, Akamata H, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:149-153.

Steineck G, Helgesen F, Adolfson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L, Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;47:790-6.

Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach M 3rd, van Poppel H, Zietman A. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;1:443-51.

Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939,44;discussion 944.

Sylvester J, Grimm P, Naidoo D, Bilik J, Miller A, Wong J. First report on the use of a thinner (125)I radioactive seed within 20-gauge needles for permanent radioactive seed prostate brachytherapy: evaluation of postimplant dosimetry and acute toxicity. *Brachytherapy*. 2013;12:375-81.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294:66-70.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.

Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17:673-7.

Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;17; 5:2011-7.

Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino MJ, Choyke PL, Pinto PA. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011;186.

Vandersteen DP, Wiemerslage SJ, Cohen MB. Prostatic duct adenocarcinoma: a cytologic and histologic case report with review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 1997;17:480-3.

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1405-18.

Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, De Meerleer GO. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2010;73:352-6.

Wang P, Guo YM, Liu M, Qiang YQ, Guo XJ, Zhang YL, Duan XY, Zhang QJ, Liang W. A Meta-Analysis of the accuracy of prostate cancer studies which use Magnetic Resonance Spectroscopy as a diagnostic tool. *Korean J Radiol* 2008;9:432-8.

Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:2104-11.

Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, Mueller-Lisse U, Carroll PR, Kurhanewicz J. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000;164:400-4.

Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009;251:122-33.

Westphalen AC, Koff WJ, Coakley FV, Muglia VF, Neuhaus JM, Marcus RT, et al. Prostate cancer: prediction of biochemical failure after external-beam radiation therapy--Kattan nomogram and endorectal MR imaging estimation of tumor volume. *Radiology*. 2011;261:477-86.

Westphalen AC, Coakley FV, Kurhanewicz J, Reed G, Wang ZJ, Simko JP. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: MRI and MR spectroscopy features. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:W238-43.

Westphalen AC, Coakley FV, Qayyum A, Swanson M, Simko JP, Lu Y, Zhao S, Carroll PR, Yeh BM, Kurhanewicz J. Peripheral zone prostate cancer: accuracy of different interpretative approaches with MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2008;246:177-84.

Wibulpolprasert P, Phongkitkarun S, Chalermpanyakorn P. Clinical applications of diffusion-weighted-MRI in prostate cancer. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:967-75.

Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tisdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373:301-8. Erratum in: *Lancet*. 2009;373:1174.

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas. 5th ed. Berlin: Springer; 2005.

Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;0:264-9.

Yoon GS, Wang W, Osunkoya AO, Lane Z, Partin AW, Epstein JI. Residual tumor potentially left behind after local ablation therapy in prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2008;179:2203-6;discussion 2206.

Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234:804-814.

Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at ¹H MR spectroscopic imaging-initial results. *Radiology* 2003; 229:241-247.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894-903.

Zelevsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyers DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaik M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;73:27-33.

Zelevsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.

Zhang J, Hricak H, Shukla-Dave A, Akin O, Ishill NM, Carlino LJ, Reuter VE, Eastham JA. Clinical Stage T1c Prostate Cancer: Evaluation with Endorectal MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging. *Radiology* 2009;253:425-34.

Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. John Wiley & Sons, Inc, New York 2002; S. 104

Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010;28:1106-11.

10. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic für die Überlassung des interessanten Themas und die gewährte fachliche Beratung und Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt PD Dr. Strassmann, der durch sein Engagement zum Erfolg der Arbeit beitrug.

Vielen Dank auch an PD Dr. Rainer Hospes für die überaus freundliche Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Timmesfeld für die Mithilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Untersuchungsergebnisse bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Heverhagen, Prof. Dr. Hegele und den Mitarbeitern der Abteilungen für Urologie, Pathologie, Radiologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Marburg für die produktive und freundliche Zusammenarbeit.

An Thomas geht mein besonderer Dank für seine große Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinem Opa, für die jahrelange Unterstützung und den Glauben an mich während des Studiums und der anschließenden Promotion und vor allem meiner großen Liebe Kirstin - ohne Dein Verständnis, Deine Geduld und Deine Unterstützung in allen Lebenslagen hätte ich es niemals geschafft!

11. Anhang



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn
 PD Dr. med. Dipl. Ing. Strassmann
 Universitätsklinikum Giessen u. Marburg GmbH
 Standort Marburg
 Klinik für Strahlentherapie u. Radioonkologie
 Baldingerstrasse
 35033 Marburg

Fachbereich Medizin
 Dekanat/Ethikkommission

Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)
 PD Dr. med. Tanja Krones

Tel.: 06421 586 6487
 Fax: 06421 586 6585
 Sek.: D. Raiss
 E-Mail: ethikkom@post.med.uni-marburg.de
 Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
 35032 Marburg
 Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
 Az.: 67/09

Marburg, den 23.07.2009

N/ KKS Marburg

Studie: „Evaluierung der Genauigkeit der MRT – Spektroskopie anhand von histologischen Großschnitten zur Abschätzung des notwendigen Sicherheitssaums für die Prostatateilbestrahlung mit der Partikeltherapie“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihre Stellungnahme vom 14.07.09,
2. geänderter Ethikantrag vom 14.07.09,
3. geänderte Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung vom 14.07.09.

Sehr geehrter Herr Dr. Strassmann,

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme zu unserem Gutachten vom 02.06.2009. Nach kritischer Prüfung sind alle von uns aufgeführten Punkte in Ihrer Stellungnahme und in den formal korrigierten Unterlagen ausreichend berücksichtigt worden. Damit sind die Auflagen erfüllt. Es bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Sekretariat : Frau Raiss, Montag – Donnerstag 8 – 12 Uhr, Freitag 8 – 11 Uhr

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. med. R. Berger, Prof. Dr. Jur. G. Freund, Ref. jur. Philipp Georgy, Prof. Monika Böhm, Prof. Dr. med. J.-C. Kriegl, Prof. Dr. M. Koch, Prof. Dr. med. Czubyayko, Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), Dr. med. Dipl. Soz. Tanja Krones (Geschäftsführung) cand. med. Christoph Paul Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer, Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. med. R. Maier, Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, PD Dr. H.-H. Müller, Prof. Dr. med. A. Neubauer, Dr. B. Tackenberg, Bettina Nieeth, Dr. Thomas Neubert.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender)



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6314-6



9 783835 196314 6