

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Vergleich der Elastographie-gesteuerten Biopsie mit der  
Systembiopsie bei der Detektion von Prostatakarzinomen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Badar Uddin  
aus Essen

Mainz, 2011

Wissenschaftlicher

Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 13.12.2011

## **Widmung**

Für meine Familie.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung .....	7
2 Literaturdiskussion .....	9
2.1 Die digital-rektale Untersuchung.....	9
2.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA) .....	10
2.2.1 PSA-Schwellenwert.....	11
2.2.2 PSA-Quotient .....	12
2.2.3 PSA-Dichte .....	13
2.2.4 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit.....	13
2.2.5 Altersspezifisches PSA .....	14
2.3 Der Transrektale Ultraschall .....	15
2.3.1 TRUS-gesteuerte gezielte Prostata-Biopsie .....	16
2.3.2 TRUS-gesteuerte systematische Prostatabiopsie.....	17
2.3.3 Farbcodierter TRUS (Farbcodierte Doppler-Sonographie und Power- Doppler-Sonographie) .....	18
2.3.4 Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall.....	19
2.3.5 Real-time Elastographie der Prostata.....	20
2.4 Artificielle Netzwerke .....	23
3 Material und Methoden.....	25
3.1 Technische Grundlagen der Ultraschall-Elastographie .....	25
3.2 Apparative Ausstattung .....	26
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	27

3.4	Durchführung der Prostata-Stanzbiopsien.....	27
3.5	Statistik .....	32
4	Ergebnisse .....	33
4.1	Patientenkollektiv .....	33
4.2	Alter .....	34
4.3	Gleason Score .....	35
4.4	PSA-Wert .....	36
4.5	PSA-Quotient .....	38
4.6	Digital-rektale Untersuchung .....	38
4.7	System-Biopsie und Elastographie-gesteuerte Biopsie .....	39
4.8	Biopsie-Anzahl .....	41
4.9	Elastographie-negative Karzinome und ihre Größe .....	41
4.10	Seitenbezogene Auswertung der elastographischen Biopsien .....	42
4.11	Komplikationen.....	43
5	Diskussion.....	44
6	Zusammenfassung.....	53
7	Literaturverzeichnis .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANN	Artifizielles neuronales Netzwerk
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CD-TRUS	Farbcodierter Doppler-TRUS (Color Doppler)
CEUS	Kontrastmittel-verstärkter TRUS (Contrast-enhanced)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
fPSA	Freies PSA
KM	Kontrastmittel
PCA	Prostatakarzinom
PD-TRUS	Power-Doppler-TRUS (Power Doppler)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSAV	PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (=PSA-velocity)
RTE	Real-time Elastographie
Tab.	Tabelle
tPSA	Gesamt-PSA (=total PSA)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Prostatektomie
%fPSA	Quotient fPSA / tPSA

# 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Seit den 80er Jahren steigt die Zahl jährlich aufgetretener Neuerkrankungen stetig an {RKI 2010 #72}.

Die Prostatakarzinom-Vorsorge umfasst die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung und des transrektalen B-Mode Ultraschalls (TRUS), sowie die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) aus dem Blutserum. Jedoch weisen diese Vorsorgeuntersuchungen erhebliche Defizite auf.

Seit Einführung der PSA-Bestimmung konnten zwar mehr Karzinome im frühen Stadium entdeckt und damit kurativ therapiert werden {Hoedemaeker 2000 #41}, jedoch hat ein erheblicher Anteil der Prostatakarzinom-Patienten einen unauffälligen PSA-Wert {Schröder 2009 #83} {Thompson 2004 #97} und nur bei jedem dritten bis jedem fünften Patienten mit einem bereits als pathologisch geltendem PSA-Wert von 4-10 ng/ml wird tatsächlich ein Prostatakarzinom nachgewiesen {Catalona 1994 #14} {Brawer 1992 #9} {Catalona 1991 #15} {Schröder 2009 #81}.

Die Sensitivität der digital-rektalen Untersuchung ist insbesondere bei den organbegrenzten Tumorstadien unbefriedigend {Babaian 1992 #3} {Cooner 1990 #19} und wird mit 50 bis 60% angegeben {Catalona 1994 #14} {Mistry #53}. Eine ausreichende Sensitivität wird lediglich bei fortgeschrittenen Tumoren erreicht {Gosselaar 2006 #36}. Diese sind jedoch nicht mehr als kurabel einzuordnen.

Der transrektale B-Mode Ultraschall (TRUS) kann Prostatakarzinom-Herde nicht ausreichend sicher darstellen {Ellis 1994 #29} {Beyersdorff 2005 #6}. Daher gilt die standardisierte System-Biopsie, die die Morphologie der Prostata nicht berücksichtigt, als Goldstandard zum Nachweis eines Prostatakarzinoms. Aber auch mittels standardisierter Systembiopsie wird etwa jedes fünfte Karzinom nicht diagnostiziert {Fink 2001 #31} {Roehl 2002 #73}.

In den letzten Jahren wurden die Bemühungen intensiviert, Ultraschall-gestützte Verfahren weiterzuentwickeln, um tumoröse Areale eindeutiger darzustellen und gezielte Biopsien unter visueller Kontrolle zu ermöglichen {Wink 2008 #98} {Remzi 2004 #70}. Eines dieser neuen Ultraschall-Verfahren ist die Elastographie der Prostata.

Mittlerweile gibt es eine Reihe von Arbeiten, die sich mit der Wertigkeit der Elastographie bei der Prostatakarzinom-Detektion beschäftigt haben. Die Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen.

In einigen Studien wird eine hohe Sensitivität angegeben {König 2005 #43} {Pallwein 2008 #60}. In diesen Arbeiten erfolgte jedoch keine Biopsie der elastographisch suspekten Areale. Es existieren nur wenige echte Biopsiestudien, in denen gezielte Proben aus den elastographisch suspekten Arealen entnommen wurden. Diese berichten über eine wesentlich niedrigere Sensitivität {Nelson 2007 #57} {Eggert 2008 #25}.

Eine vergleichende Analyse der Literatur ist dadurch erschwert, dass neben unterschiedlichen Studien-Settings auch Elastographie-Geräte zum Einsatz kamen, die mitunter große Qualitätsunterschiede aufwiesen.

Wir wollten mit unserer Arbeit die Frage beantworten, ob die Real-time Elastographie die Prostatakarzinom-Detektion im Rahmen der Prostatabiopsie verbessern kann. In der vorliegenden Studie wurden 152 Patienten eingeschlossen. Sie wurden wegen des Verdachts auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in unserer Klinik zur Prostatabiopsie vorgestellt. Bei allen Patienten wurden Systembiopsien entnommen. Bei Auffälligkeiten in der Elastographie wurden zusätzlich Elastographie-gesteuerte Biopsien mit einem Gerät der neueren Generation gewonnen.

Dieser Ansatz ermöglichte einen direkten Vergleich der als Goldstandard geltenden TRUS-gesteuerten Systembiopsie mit der Elastographie-gesteuerten gezielten Biopsie.



## **2 Literaturdiskussion**

In Deutschland ist das Prostatakarzinom der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Mit 12217 Todesfällen im Jahr 2009 stellt das Prostatakarzinom auch die zweithäufigste karzinombedingte Todesursache in Deutschland dar {Statistisches Bundesamt 2000 #88}.

In den letzten 3 Jahrzehnten war ein starker Anstieg der Neuerkrankungsrate zu beobachten {RKI 2010 #72}, der auf die gestiegenen Lebenserwartungen und der zunehmenden Verbreitung der PSA-Diagnostik im Rahmen der Prostatakrebsfrüherkennung zurückgeführt wird {Quinn 2002 #69}. Voraussichtlich wird sich durch die demographische Entwicklung der Anteil der über 60-jährigen Männer in Deutschland bis zum Jahre 2050 verdoppeln {Statistisches Bundesamt 2006 #89}. Da das Prostatakarzinom vornehmlich nach dem 50. Lebensjahr auftritt, muss ein entsprechender Anstieg der Prostatakrebserkrankungen erwartet werden.

Voraussetzung für eine kurative Therapie ist die Diagnosestellung in einem organbegrenzten Stadium. Als Früherkennungsmaßnahmen gelten hierbei die digital-rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale B-Mode Ultraschall (TRUS).

### **2.1 Die digital-rektale Untersuchung**

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist ein schnelles, risikoarmes und preiswertes Verfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.

Bei holzartigen Verhärtungen der Prostata, einer höckrigen Oberflächenbeschaffenheit und einer verminderten Verschieblichkeit gegenüber der Rektumschleimhaut ist der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gegeben.

Prostatakarzinome in der Transitionalzone und kleine Tumore können nicht

getastet werden {Guinan 1980 #38}. Auch werden mit der digital-rektalen Untersuchung lediglich die rektumnahen Anteile der Prostata erfasst. Hinzu kommt, dass die Methode untersucherabhängig ist.

Die Sensitivität der digital-rektalen Untersuchung ist unbefriedigend. In multizentrischen Studien wurden mit der DRU die Hälfte bis drei Viertel aller Karzinome nicht erfasst {Flanigan 1994 #32} {Babaian 1992 #3}.

Darüber hinaus befinden sich über 50% aller tastbaren Prostatakarzinome bereits im organüberschreitenden Stadium {Gosselaar 2006 #36}. Diese können in der Regel nicht mehr kurativ behandelt werden.

## **2.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)**

Das Prostataspezifische Antigen wird aus dem Blutserum bestimmt („PSA-Wert“) und gilt seit mittlerweile 30 Jahren als etablierter Detektions- und Verlaufsparemeter des Prostatakarzinoms {Brawer #8}. Alleine in den USA werden schätzungsweise über 25 Millionen PSA-Tests pro Jahr durchgeführt {Constantinou 2006 #18}.

Der PSA-Wert (tPSA) ist im Unterschied zur digital-rektalen Untersuchung und zum transrektalen Ultraschall (TRUS) ein Untersucher-unabhängiger Screeningparameter.

Die Einführung des PSA-Werts als Screening-Parameter führte zu einer Verschiebung der Tumorstadien zugunsten der organbegrenzten Tumore. Aktuell können so mehr als zwei Drittel der Karzinome in einem organbeschränktem Stadium diagnostiziert und somit kurativ behandelt werden {Catalona 1994 #14}.

Das Prostataspezifische Antigen ist eine Protease, die in hoher Konzentration in der Seminalflüssigkeit vorkommt. Es wird in den Epithelzellen sowie in den periurethralen Drüsen der Prostata gebildet und bewirkt die Verflüssigung des Ejakulates. Obwohl das PSA in minimaler Konzentration auch in Brustdrüsen, Speicheldrüsen, Endometrium und Periurethraldrüsen vorkommt, kann es für alle

klinischen Fragen als organspezifisch angesehen werden {Diamandis 1997 #21}. Das PSA ist jedoch nicht tumorspezifisch, denn die Höhe des PSA-Wertes wird auch durch antiandrogene Pharmaka, prostatistische Erkrankungen (Prostatitis, BPH, Harnverhaltung), iatrogene Manipulationen (DRU, Prostatabiopsie) und auch durch Ejakulationen beeinflusst. Zudem unterliegt der PSA-Wert einer physiologischen Schwankungen um bis zu 20% {Sölétormos 2005 #87}.

### **2.2.1 PSA-Schwellenwert**

Um zu definieren, ab welcher Höhe ein PSA-Wert (tPSA) als Karzinom-verdächtig einzustufen ist, wurde der sogenannte PSA-Schwellenwert oder PSA-Grenzwert festgelegt. Der Schwellenwert sollte so gewählt sein, dass die Detektionsrate lokal begrenzter und somit kurabler Prostatakarzinome möglichst hoch und die Anzahl „unnötiger“ Biopsien möglichst niedrig ist.

Ein Schwellenwert von 4,0 ng/ml kann allgemein hin als akzeptiert gelten, seit Catalona et al. in einer großen Studie für den PSA-Schwellenwert von 4,0 ng/ml eine Sensitivität von 82% nachwies und damit eine signifikante Verbesserung gegenüber der Sensitivität der digital-rektalen Untersuchung alleine nachwies {Catalona 1994 #9}.

So findet sich auch in der „S3-Leitlinie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms“ der Grenzwert von 4,0 ng/ml wieder {DGU 2011 #20}.

Allerdings findet sich auch bei PSA-Werten unter 4,0 ng/ml ein erheblicher Anteil an Prostatakarzinomen {Schröder 2009 #83} {Thompson 2004 #97} {Catalona 2000 #13} {Schröder 2000 #80}. So wurde der PSA-Schwellenwert in vielen europäischen Ländern auf 2,5 oder 3,0 ng/ml festgelegt.

Im sogenannten PSA-Graubereich von 4 - 10 ng/ml weist der PSA-Wert zudem einen erheblichen Mangel an Spezifität auf {Luboldt 2001 #48}. So wird nur bei 20-35% dieser Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen {Schröder 2009 #81} {Catalona 1994 #14} {Brawer 1992 #9} {Catalona 1991 #15}.

Zudem scheint der PSA-Wert für die Differenzierung zwischen signifikanten und insignifikanten Prostatatumoren nur bedingt geeignet zu sein. Auswertungen der multinationalen europäischen Vergleichsstudie (ERSCP) zeigten, dass durch das PSA-Screening die Prostatakarzinom-spezifische Sterblichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar um 20% reduziert werden konnte, dieses aber mit einer steigenden Zahl insignifikanter Tumore in der „PSA-Screening-Gruppe“ einherging {Schröder 2009 #83}.

Die Anforderungen an den PSA-Schwellenwert, eine hohe Anzahl von lokal begrenzten und signifikanten Prostatakarzinomen mit hoher Sensitivität und Spezifität zu detektieren, konnten nicht erfüllt werden.

Ein Ansatz zur Sensitivitäts- und Spezifitätsverbesserung des PSA-Werts ist die Bestimmung der sogenannten PSA-Modifikationen: PSA-Quotient, PSA-Dichte, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und altersspezifisches PSA.

### **2.2.2 PSA-Quotient**

Beim gesunden Mann liegt das Prostataspezifische Antigen im Blutserum zu 70-90% in einer an Proteaseinhibitoren gebundenen Form vor. 10-30% des Gesamt-PSA (tPSA) zirkulieren frei. Nachgewiesenermaßen ist bei Prostatakarzinom-Patienten der Anteil an freiem PSA (fPSA) signifikant erniedrigt {Catalona 1995 #16} {Partin 1996 #64}.

Durch den Einsatz des PSA-Quotienten (%fPSA) konnte im tPSA-Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml die diagnostische Spezifität des tPSA-Werts um 20-25% verbessert werden {Catalona 1998 #12} {Catalona 1996 #11} {Woodrum 1998 #99}.

Allerdings ist das fPSA sehr instabil, so dass bei bei Raumtemperatur gelagerten Blutproben der absolute fPSA-Wert um bis zu 8%/Tag sinkt. Auch bei „Kühlschrank-Temperatur“ (4°C) kann es zu einem Absinken von über 5%/Tag kommen {Piironen 1996 #67} {Woodrum 1996 #100}. Um falsch-pathologische

PSA-Quotienten (%fPSA) und die damit verbundenen diagnostischen Konsequenzen zu vermeiden, sollte eine möglichst zeitnahe Bestimmung des fPSA erfolgen {Swoboda 2009 #94}. Dieses kann jedoch von vielen niedergelassenen Urologen nicht gewährleistet werden.

### **2.2.3 PSA-Dichte**

Die PSA-Dichte (PSAD) entspricht dem Verhältnis von Gesamt-PSA (tPSA) zum Prostatavolumen. Daher spricht man auch vom „volumenkorrigierten PSA-Wert“. Die Rationale der PSA-Dichte liegt in der Erkenntnis, dass bei gleichem Prostatavolumen karzinomatös entartetes Gewebe mehr PSA produziert, als gutartiges Prostatagewebe.

In der Literatur wird – bei zum Teil unterschiedlichen Grenzwerten - eine Verbesserung der Spezifität durch die PSAD im Vergleich zum tPSA diskutiert {Benson 1992 #4} {Polascik 1999 #68} {Semjonow 1994 #85}.

Allerdings unterliegt die Prostata-Volumetrie großen Schwankungen {Pannek 2000 #63} und ist sowohl Untersucher- als auch Geräte-abhängig. Dieses verhindert eine breite Akzeptanz des PSAD bei der Prostatakarzinom-Detektion

### **2.2.4 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit**

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV=PSA-velocity) wird durch die Messung von 3 Gesamt-PSA-Werten mit dem gleichen Analyseverfahren über einen Zeitraum von 2 Jahren errechnet.

Carter et al. {Carter #10} konnten 1992 durch Analyse der Daten der „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ erstmals die Relevanz der PSAV nachweisen. Es wurde der PSA-Verlauf von 54 Männern über 17 Jahre verfolgt. Die Datenanalyse zeigte, dass mittels PSAV eine Differenzierung zwischen BPH- und Prostatakarzinom-Patienten bereits 5 Jahre vor der Erstdiagnose eines

Prostatakarzinoms möglich war.

Auch Berger et al. fanden in einer großen Studie einen signifikanten Unterschied der PSAV beim Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Prostatakarzinom {Berger 2007 #5}.

Andere große Studien negieren die Überlegenheit der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit gegenüber dem Gesamt-PSA {Schröder 2006 #84} {Thompson 2006 #96}. Auch die von Schröder et al. 2007 veröffentlichte Review stellt den Wert der PSAV zur Prostatakarzinom-Früherkennung in Frage {Schröder 2008 #82}.

Wie oben dargestellt, sind die Studien-Resultate nicht kongruent. Die Tatsache, dass zur Ermittlung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit drei PSA-Werte mit dem gleichen Analyseverfahren bestimmt werden müssen und die Tatsache, dass der PSA-Wert physiologischen Schwankungen von bis zu 20% unterliegt {Sölétormos 2005 #87}, verhindern eine breite Anerkennung als Detektionsparameter des Prostatakarzinoms. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wird heute vornehmlich als Verlaufsparemeter in der Nachsorge des Prostatakarzinoms eingesetzt.

### **2.2.5 Altersspezifisches PSA**

Die Rationale bei der Anwendung altersadjustierter PSA-Werte liegt darin, dass mit steigendem Alter sowohl das Prostatavolumen als auch der PSA-Wert steigen. Dieses führte zur Festlegung von altersspezifischen Grenzwerten {Oesterling 1993 #58}.

Partin et al. analysierten retrospektiv die Daten von 4597 radikal prostatektomierten Patienten und konnten zeigen, dass bei Anwendung altersadjustierter PSA-Werte die Detektionsrate von Prostatakarzinomen bei den jüngeren Patienten um 18% gestiegen, wohingegen die Detektionsrate in der Gruppe der älteren Patienten um 22% gesunken wäre {Partin 1996 #65}.

Auch aufgrund dieser Ergebnisse ist zu bezweifeln, dass das altersadjustierte PSA

allgemeine Akzeptanz erlangen wird. Zukünftig ist eine Anwendung bei Subgruppen und in multivariaten Auswertungsmodellen {Stephan 2007 #90} vorstellbar.

Die Messung des freien PSA sowie die Bestimmung der PSA-Dichte, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und von altersabhängigen PSA-Werten sind in der täglichen Praxis des Prostatakarzinom-Screenings nur von begrenztem Nutzen. Folgerichtig findet sich lediglich die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom {DGU #20} wieder.

### **2.3 Der Transrektale Ultraschall**

Zur transrektalen Ultraschalldarstellung der Prostata werden meist biplane Sonden mit einer Frequenz von mehr als 5 MHz eingesetzt. Zur Bilderzeugung wird das B-Bild-Verfahren (B = Brightness) angewandt. Das A-Bild-Verfahren (A = Amplitude) wird hingegen in der Dopplersonographie verwendet. Die modernen hochfrequenten Ultraschall-Sonden haben eine geringe Eindringtiefe und eine gute Auflösung im Nahbereich.

Mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) wird die Form und Struktur der gesamten Prostata erfasst. Die von McNeal beschriebenen 3 glandulären Prostatazonen (periphere Zone, zentrale Zone und Transitionalzone) {McNeal 1988 #51} können im TRUS gut differenziert werden. Dieses ist in Kombination mit dem Wissen über die Auftretenshäufigkeit des Prostatakarzinoms in der jeweiligen Prostatazone eine Grundvoraussetzung zur Durchführung einer validen Biopsie.

Der TRUS bietet zudem eine höhere Genauigkeit bei der Prostatavolumetrie als die transabdominelle Volumetrie {Blanc 1998 #7}, unterliegt aber dennoch beachtlichen Schwankungen {Pannek 2000 #63}.

### 2.3.1 TRUS-gesteuerte gezielte Prostata-Biopsie

Die Diskussion um die Sensitivität und Spezifität des TRUS bei der Detektion des Prostatakarzinoms wird aufgrund auffallend divergenter Studienergebnisse kontrovers geführt.

Häufig werden echoarme Areale in der peripheren Zone und gestaute Vesiculae seminales als karzinomsuspekt eingestuft. Desweiteren gilt eine Unterbrechung der Grenzschicht zwischen Prostatakapsel und umliegendem Gewebe als verdächtig auf ein organüberschreitendes Karzinomwachstum und ein aufgehobener Prostatasamenblasenwinkel lässt eine Samenblaseninfiltration vermuten.

Die Sensitivität des TRUS bei der Prostatakarzinom-Diagnostik ist unbefriedigend. Eine gute Sensitivität konnten vor allem Studien nachweisen, bei denen keine direkten Biopsien der suspekten Areale vorgenommen wurden {Babaian 1992 #3} {Renty 1996 #71}.

Biopsiestudien kamen zu deutlich schlechteren Ergebnissen. So gewannen Halpern und Strup direkte Biopsien aus TRUS-auffälligen Arealen. Sie errechneten für den B-Mode-TRUS lediglich eine Sensitivität von 44% {Halpern 2000 #39}.

Häufig werden echoarme Herde in der peripheren Prostatazone als Karzinomverdächtig eingestuft.

Scattoni et al. konnten in 36% der gezielt biopsierten echoarmen Läsionen ein Karzinom nachweisen {Scattoni 2002 #78}. Auch Melchior und Brawer gaben in ihrer Review an, dass bei 31% der Patienten mit echoarmen Arealen ein Prostatakarzinom nachzuweisen war {Melchior 1996 #52}.

In einer 2008 von Gosselaar et al. durchgeführten Auswertung der Daten der European Randomized Study Of Screening For Prostate Cancer (ERSCP) fand sich zwar ein Karzinom in 52,8% der gezielt entnommenen Biopsien echoarmer Läsionen. Dennoch konnte mittels gezielter Biopsie die Karzinom-Detektionsrate um lediglich 3,5% verbessert werden {Gosselaar 2008 #37}.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Liebau et al. {Liebau 2009 #45}. Sie



konnten - bei allerdings geringer Fallzahl - mittels gezielter Biopsie nur bei etwa der Hälfte der bekannten Prostatakarzinom-Patienten ein Karzinom nachweisen. In allen Fällen, in denen mittels gezielter Biopsie ein Karzinom nachgewiesen wurde, fand sich auch ein Karzinom in mindestens einer systematisch entnommenen Biopsie.

Eine weitere Erklärung dafür, dass mittels sonographisch gezielter Biopsie echoarmer Areale keine befriedigende Detektion der Prostatakarzinome gelingt, ist, dass auch in echogleichen – und damit im konventionellen TRUS nicht zu differenzierenden - Arealen die Rate an Prostatakarzinomen erheblich ist {Ellis 1994 #29}. Beschränkt man die Biopsie auf echoarme Läsionen, so läuft man Gefahr, ein Viertel der Prostatakarzinome zu verfehlen {Ellis 1994 #30}.

Zusammenfassend hat der TRUS seinen Stellenwert bei der Prostatavolumetrie, der optischen Kontrolle der transrektalen Prostatabiopsien und der Möglichkeit gezielte Biopsien aus karzinomverdächtigen Arealen zu entnehmen. Als Screening-Methode ist der TRUS allerdings ungeeignet.

### **2.3.2 TRUS-gesteuerte systematische Prostatabiopsie**

Die TRUS-gesteuerte Randombiopsie entspricht dem Goldstandard zum Prostatakarzinomnachweis.

Nachdem Hodge et al. die Überlegenheit einer systematischen Sextantenbiopsie gegenüber der sonographisch gezielten Biopsie echoarmer Läsionen durch eine Steigerung der Karzinomdetektionsrate auf 94% belegten {Hodge 1989 #40}, galt die systematische Sextantenbiopsie lange Zeit als Standard. In den letzten Jahren ging die Entwicklung bei den systematischen Biopsien hin zu einer größeren Anzahl an Stanzzy lindern, denn eine Vielzahl von Arbeiten wies eine Verbesserung der Karzinomdetektionsrate durch ein extendiertes Biopsieprotokoll mit 8 oder mehr Proben nach {Philip 2004 #66} {Elabbady 2006 #28} {Eichler 2006 #26}.

Folgerichtig empfiehlt auch die S3-Leitlinie Prostatakarzinom der Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) die Entnahme von 10-12 Biopsien {DGU #20}.

Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass mittels Systembiopsie ein großer Teil der Prostatakarzinome nicht erfasst wird. In Studien wird dieser Anteil mit bis zu 30% angegeben {Djavan 2005 #23} {Manseck 2000 #49}.

### **2.3.3 Farbcodierter TRUS (Farbcodierte Doppler-Sonographie und Power-Doppler-Sonographie)**

Die unzureichende Darstellung - insbesondere isoechogener - Prostatakarzinome durch den konventionellen TRUS führte zu technischen Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet. Der farbcodierte TRUS ist eines dieser neuen Ultraschallverfahren, dessen Rationale bei der Detektion des Prostatakarzinoms darauf beruht, dass das Tumorwachstum mit einer vermehrten Angiogenese einhergeht {Fregene #33}.

In der farbcodierten Doppler-Sonographie (CD-TRUS) wird die durch die Veränderung des Blutflusses bedingte örtliche Frequenzverschiebung farblich dargestellt. Flüsse in Richtung des Schallkopfes werden rot, Flüsse vom Schallkopf weg werden blau dargestellt.

Kuligowska et al. evaluierten an 544 Patienten die randomisierte Sextantenbiopsie mit zusätzlicher Biopsie Doppler-sonographisch auffälliger Areale. Der CD-TRUS konnte hier jedoch lediglich 43,2% der Karzinome korrekt identifizieren {Kuligowska 2001 #44}.

Die Power-Doppler-Sonographie (PD-TRUS) setzt die Veränderungen der Amplitude des Dopplersignals im Bild farblich um {Rubin 1994 #76}. Remzi et al. bezifferten die Sensitivität und Spezifität PD-TRUS-gesteuerter Stanzbiopsien auf 54% respektive 59% {Remzi 2004 #70}. Auch in einer aktuellen Arbeit von Eisenberg et al. {Eisenberg 2010 #27} konnte der PD-TRUS lediglich die

Spezifität, nicht aber die Sensitivität des konventionellen TRUS entscheidend verbessern.

Halpern und Strup evaluierten in ihrer Studie den farbcodierter TRUS (farbcodierte Doppler-Sonographie und Power-Doppler-Sonographie) hinsichtlich der Detektion von Prostatakarzinom und schlussfolgerten, dass dieser gegenüber dem konventionellen TRUS keinen generellen diagnostischen Vorteil biete {Halpern 2000 #39}.

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass der farbcodierte TRUS die Systembiopsien nicht ersetzen kann. Allenfalls eine Kombination aus Systembiopsie und gezielter Biopsie hypervaskularisierter Areale erscheint sinnvoll.

#### **2.3.4 Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall**

Um die Signale des farbcodierten TRUS zu verstärken, wurde der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall (CEUS) entwickelt. Intravenös verabreicht gelangen Mikrobläschen mit einer Größe von 1 bis 10 µm in die kleinsten Kapillaren und führen so zu einer Signalverstärkung im transrektalen Ultraschall.

Strohmeyer et al. untersuchten 15 Patienten mit vorbekanntem Prostatakarzinom und verglichen die CEUS-Ergebnisse (Kontrastmittel Levovist® (Schering AG)) mit den histologischen Großflächenschnitten nach erfolgter Prostatektomie. Die Tumore konnte mit einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von 95% nachgewiesen werden {Strohmeyer #92}.

Mitterberger et al. bildeten in ihrer Biopsie-Studie zwei Gruppen, wobei bei der ersten Gruppe ausschließlich CEUS-gezielte Stenzen entnommen wurden und in der zweiten Gruppe ausschließlich Systembiopsien. Überraschenderweise wurde in der CEUS-Gruppe (SonoVue®, Bracco Altana) eine signifikant größere Anzahl an Prostatakarzinomen diagnostiziert, als in der Systembiopsie-Gruppe {Mitterberger 2007 #54}.

Taymoorian et al. konnten durch gezielte Biopsie nach intravenöser Gabe des

Ultraschallkontrastmittels SonoVue® (Bracco Altana) 24 von 30 Karzinomen nachweisen. In der zusätzlich durchgeführten Systembiopsie wurden lediglich 8 der 30 Karzinome gesichert. Es handelt sich hierbei um ein Studienkollektiv mit mindestens einer vorausgegangenen negativen Biopsie {Taymoorian #95}. Wink et al. analysierten vier europäische Studien zum Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall. Sie analysierten, dass die Kombination von CEUS-gezielten Biopsien mit systematischen Systembiopsien die höchste Detektionsrate aufwies {Wink 2008 #98}.

Ein Vergleich der Studien ist durch die Tatsache erschwert, dass verschiedene Kontrastmittel und Ultraschallgeräte zum Einsatz kamen. Desweiteren handelt es sich oftmals um Studien mit kleiner Fallzahl. Trotz ermutigender Daten ist nach heutigem Stand der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall alleine als Screeningmethode für das Prostatakarzinom ungeeignet. Allerdings bleibt abzuwarten, welchen Verbesserungen durch technische Weiterentwicklung auf diesem Gebiet möglich sind.

### **2.3.5 Real-time Elastographie der Prostata**

Die Ultraschall-Elastographie wurde erstmals von Ophir 1991 beschrieben {Ophir 1991 #59}. Sie ist eine Methode zur bildlichen Darstellung der Gewebeeigenschaften. Die Rationale der Elastographie beruht auf der Tatsache, dass Tumorgewebe aufgrund der höheren Zelldichte härter und weniger komprimierbar ist als gesundes Gewebe {Lorenz 2000 #47}. Mittels Elastizitätsmessung soll demzufolge eine Unterscheidung von gutartigem und bösartigem Gewebe möglich sein.

Bereits seit vielen Jahren findet die Elastographie auch in der Prostatakarzinom-Detektion Anwendung. Dabei wurde die Technik stetig weiterentwickelt, so dass dem Untersucher mittlerweile ein leicht anwendbares Echtzeit-Verfahren (real-time Elastographie=RTE) zur Verfügung steht.

Wie auch beim Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall besteht ein Vorteil der

transrektalen Ultraschall-Elastographie darin, dass der Urologe bereits mit der prinzipiellen Durchführung eines TRUS vertraut ist. Zudem handelt es sich um eine Echtzeit-Methode (Real-time), bei der Biopsien quasi „live“ unter visueller Kontrolle entnommen werden können. Im Vergleich zum Kontrastmittel-verstärkten Ultraschall entfallen zusätzliche Kosten für das Kontrastmittel und das Risiko einer allergischen anaphylaktischen Reaktion durch die intravenöse Kontrastmittel-Applikation. Aus diesen Gründen könnte die Elastographie in Zukunft eine breite Akzeptanz – auch in der niedergelassenen Praxis - erlangen.

Aktuelle Studien zur Wertigkeit der Prostata-Elastographie kommen zu divergenten Ergebnissen. Bei der Bewertung der Studien zur Prostata-Elastographie müssen die unterschiedlichen Studienansätze in Betracht gezogen werden.

In einigen Arbeiten wurde der Ansatz gewählt, Prostaten mit bereits gesichertem Karzinom zu elastographieren. Die Elastogramme (Elastographie-Bilder) vor radikaler Prostatektomie wurden mit den histologischen Großflächenschnitten nach erfolgter Prostatektomie abgeglichen. Hierbei wurden mit Geräten der neuen Generation für die Elastographie Sensitivitäten von über 74% erreicht {Pallwein 2007 #62} {Salomon 2008 #77} {Sumura 2007 #93}.

In der Arbeit von Salomon et al. {Salomon 2008 #77} wurde zudem eine gute Spezifität von 77% festgestellt.

Ein anderes Studien-Setting bestand darin, Patienten vor der Systembiopsie zu elastographieren und die elastographischen Auffälligkeiten später mit den Ergebnissen der Systembiopsie abzugleichen.

Hierzu wurden zwei Studien mit vergleichsweise großer Probandenzahl veröffentlicht. So publizierten König et al. im Jahr 2005 Ergebnisse über die klinische Anwendung der Real-time Elastographie (RTE) in der Detektion von Prostatakarzinom {König 2005 #43}. 404 Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und/oder auffälligem Tastbefund wurden im konventionellen B-Mode und im Elastographie-Modus sonographiert und anschließend systematisch Sextanten-biopsiert. Für die Elastographie wurde eine Sensitivität von 84% errechnet,

hingegen für den B-Mode TRUS nur eine Sensitivität von 64%.

In einer ähnlich konzipierten Studie von Pallwein et al. wurde die Sensitivität der Elastographie bei der Prostatakarzinomdetektion mit 86% und die Spezifität mit 72% angegeben {Pallwein 2008 #60}.

Arbeiten, in denen gezielte Biopsien elastographisch suspekter Areale entnommen wurden, kamen jedoch zu deutlich schlechteren Ergebnissen. Nelson et al., die mit dem gleichen Ultraschall- und Elastographie-System wie Pallwein et al. {Pallwein 2008 #60} arbeiteten, führten direkte Biopsien der elastographisch auffälligen Befunde durch. Die Sensitivität der Elastographie war in dieser Studie im Vergleich zur Pallwein-Studie dramatisch geringer {Nelson 2007 #57}.

In einer Studie von Eggert et al. mit einer Elastographie-Einheit der älteren Generation wurden 351 Patienten prospektiv randomisiert in eine Elastographiegruppe (n=189) und eine Kontrollgruppe (n=162) eingeteilt {Eggert 2008 #25}. Alle Patienten wurden systematisch biopsiert, wobei elastographisch suspekte und B-Mode-suspekte Areale in das Biopsieprotokoll einbezogen wurden. Die Prostatakarzinomdetektion war hier in der Elastographie-Gruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (40,2% vs. 37,7%).

In einer anderen Arbeit der Gruppe um Pallwein aus dem Jahr 2007 {Pallwein 2007 #61} wurde die Detektionsrate der Elastographie bei der gezielten Biopsie untersucht. 230 Patienten wurden von einem Untersucher elastographiert und die suspekten Areale biopsiert (maximal 5 Biopsien). Im Anschluss daran führte ein anderer Untersucher eine systematische 10-fache Biopsie durch. Dieses Design ermöglichte einen direkten Vergleich der Systembiopsie mit der elastographisch gezielten Biopsie. Mittels elastographisch-gezielter Biopsie ließ sich in dieser Studie bei 68 Patienten ein Karzinom nachweisen und mittels Systembiopsie lediglich bei 58 Patienten. Die Detektionsrate pro Stanze war in den elastographischen Biopsien signifikant besser als in der Systembiopsie.

## 2.4 Artificielle Netzwerke

Mittels artifiziieller neuronaler Netzwerke (ANNs) wird versucht, das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms besser abzuschätzen und Patienten gezielter einer Prostatabiopsie zuzuföhren. Ähnlich wie die Nomogramme arbeiten die ANNs mit verschiedenen Eingangsvariablen. Strukturell sind die ANNs mit einem Netzwerk verschalteter Neurone zu vergleichen. Zu Beginn werden während eines Trainingsprozesses unterschiedliche Eingangsvariablen in das Computersystem eingespeist. So wird durch einen „Lernprozess“ ein Klassifikator gebildet, mit dessen Hilfe eine verbesserte Mustererkennung möglich sein soll.

In verschiedenen Studien zu artifiziiellen neuronalen Netzwerken (ANNs) {Stephan 2002 #91} {Babaian 2000 #2} konnte insbesondere eine Spezifitätsverbesserung bei der Prostatakarzinom-Erkennung nachgewiesen werden. Die in diesen ANNs gewählten Eingangsvariablen waren Lebensalter, Prostatavolumen, Gesamt-PSA, PSA-Dichte, prozentualer Anteil freies PSA und digital-rektaler Status. Allerdings ist ein Vergleich der Netzwerke untereinander sehr schwierig, da zusätzlich noch unterschiedliche Eingangsvariablen (u.a. Größe der Transitionalzone, weitere Serumparameter, etc.) gewählt wurden. Zudem unterschieden sich die gewählten PSA-Bereiche, für die die ANNs entwickelt wurden, die PSA-Bestimmungsmethoden, die Patientenkohorten und nicht zuletzt die vorgegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten voneinander.

Beim Vergleich der artifiziiellen neuronalen Netzwerke mit anderen Vorhersagemodelle bezüglich der Vorhersage eines Prostatakarzinoms wiesen Chun und Shariat in ihren Arbeiten eine Unterlegenheit der ANNs nach {Chun 2007 #17} {Shariat 2008 #86}.

Ein anderer Ansatz wird von Loch verfolgt. Er versucht, artifiziielle neuronale Netzwerkmodelle für die Weiterentwicklung des TRUS zu nutzen. Mittels artefiziieller neuronaler Netzwerkanalyse sollen Zusatzinformationen aus dem Ultraschallsignal - insbesondere im mittleren Graubereich – generiert werden. Dazu speiste er sein artifiziielles neuronales Netzwerk ANNA mit Bildpunkten von

Ultraschallaufnahmen und Informationen aus dem entsprechenden Prostata-Großflächenschnitt. So soll das Computer-System in der Lage sein, pathologische Muster im Ultraschall-Bild besser zu erkennen und im konventionellem TRUS nicht oder nur schwer erkennbare tumorbefallene Areale sichtbar zu machen. Die initial überzeugenden Ergebnisse {Loch 2004 #46} müssen künftig noch durch weitere Studien untermauert werden.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Technische Grundlagen der Ultraschall-Elastographie

Gegenwärtig bilden die digital-rektale Untersuchung der Prostata und die Serum-PSA-Bestimmung die Grundlage der Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungen sind jedoch unbefriedigend.

Die Ultraschall-Elastographie ist eine Methode, mit der elastische Gewebseigenschaften dargestellt werden können. Erstmals wurde diese Methode von Ophir {Ophir 1991 #59} beschrieben. Im Rahmen der Mammakarzinom-Diagnostik wird die Ultraschall-Elastographie bereits seit längerem eingesetzt {Garra 1997 #35}.

Die Rationale der Elastographie beruht auf der Tatsache, dass Tumorgewebe häufig härter und weniger komprimierbar ist als gesundes Gewebe {Lorenz 2000 #47}. Während der transrektalen Elastographie wird die Prostata mit dem Schallkopf rhythmisch komprimiert und entlastet. Aufgrund der unterschiedlichen Gewebe-Elastizitäten von Karzinom und normalem Drüsengewebe kommt es hierbei zu einer unterschiedlichen Dehnung des Gewebes. Diese resultiert in einer Zeitverschiebung der Ultraschallsignale, die von einer speziellen Software ausgewertet und auf dem Monitor in Echtzeit farbig dargestellt wird {Frey 2003 #34}. Weiches, elastisches Gewebe wird rot und hartes Gewebe mit geringer Elastizität wird blau dargestellt (abteilungsinterne Einstellung). Die Stärke des ausgeübten Drucks wird durch einen Indikator am Bildrand angezeigt und soll eine bessere Vergleichbarkeit ermöglichen.

So können mit dieser Methode härtere Areale der Prostata visuell dargestellt und gezielt biopsiert werden. Die modernen Elastographie-Einheiten ermöglichen zudem eine Darstellung der Elastogramme parallel zum entsprechenden B-Mode-Bild, was eine wesentliche Qualitätsverbesserung und Vereinfachung bei der Anwendung darstellt.

### 3.2 Apparative Ausstattung

Alle 152 Patienten wurden mit einem Ultraschallgerät der Firma Hitachi Medical Corporation® (Tokyo, Japan), Modell EUB-5500HV™ untersucht.



Das Ultraschallgerät war ausgestattet mit der Echtzeit Gewebe-Elastographie-Software Modell EZU-TE4™ (Hitachi Medical Corporation®). Das Elastographie-Bild wurde mittels Echtzeit-dualem Modus auf dem Monitor dargestellt (Real-time Elastographie=RTE). Dabei wurde auf einer Monitorhälfte das B-Mode-Bild dargestellt und auf der anderen Hälfte das entsprechende Elastogramm (Elastographiebild) in Farbe, welches das B-Mode-Bild überlagerte.

Abb. 1: Ultraschallgerät Modell EUB-5500HV™  
Hitachi Medical Corporation®)

Die verwendete monoplane transrektale Endfire-Ultraschallsonde (Modell EUP-V53W™, Hitachi Medical Corporation®) hat eine Frequenz von 6,5 MHz.

Es kam die Punktionsvorrichtung EZU-PA5V™ (Hitachi Medical Corporation®) zum Einsatz.

Die Nervenblockade wurde über eine 23 Gauge Feinnadel (Punktionskanüle 0.60 x 160 + 47mm, Unimed S.A.®) appliziert.

Zur Prostatabiopsie wurde eine handelsübliche Stanzpistole Bard® MAGNUM™ (Fa. Bard, Covington, USA) sowie eine 18 Gauge 25 cm Biopsienadel (Typ Delta®, HVM Medical GmbH) verwendet.

### **3.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

In der Zeit von April 2010 bis Januar 2011 wurde in der Urologischen Abteilung des St. Katharinen Krankenhauses Frankfurt eine prospektive Studie an 152 Männern durchgeführt, bei denen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand und die Indikation zur Prostatastanzbiopsie gegeben war.

Einschlusskriterien für die Prostata-Stanzbiopsie waren ein erhöhter Serum-PSA Wert von  $> 4,0$  ng/ml oder ein suspekter digital-rektaler Tastbefund. Patienten, die mit einem PSA-Wert  $> 4,0$  ng/ml zur Biopsie vorstellig wurden, jedoch in der bei uns unmittelbar vor der Biopsie durchgeführten PSA-Messung Werte unter  $4,0$  ng/ml aufwiesen, wurden nicht ausgeschlossen.

Patienten mit vorangegangener Prostata-Operation (TUR-P, Prostata-Adenektomie oder radikale Prostatektomie) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Desweiteren wurden Patienten unter einer Behandlung mit 5-Alpha-Reduktasehemmern ebenfalls nicht berücksichtigt. Dieses geschah aufgrund der Überlegung, dass durch die medikamentös bedingte Prostata-Volumenreduktion und den damit einhergehenden Anstieg der Gewebedichte, die Aussagekraft der Elastographie eingeschränkt sein könnte.

### **3.4 Durchführung der Prostata-Stanzbiopsien**

Am Tag der Biopsie erfolgte unmittelbar vor der Prozedur bei jedem Patienten eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (tPSA) und des freien PSA (fPSA). Diese wurden im Zentrallabor des Sankt Katharinen-Krankenhauses Frankfurt (Kooperation mit Labor Limbach, Heidelberg, Dr. med. Dipl. Chem. S. Walch) mittels ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay „ECLIA“ am Analyseautomaten Cobas®6000 (Roche Diagnostics) bestimmt.

Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten eine Urinschnelluntersuchung mittels Teststreifen (Combur-Test® M, Fa. Roche) zum Ausschluss eines Harnwegsinfekts durchgeführt.

Um das Risiko postinterventioneller Prostatitiden zu reduzieren, wurde jeder Patient mindestens 1 Tag vor bis 2 Tage nach der Biopsie mit einem oralen Antibiotikum versorgt.

Antikoagulantien wurden mindestens 7 Tage vor der Stanzbiopsie pausiert.

Alle Patienten wurden von zwei erfahrenen Urologen untersucht. Beide Untersucher hatten sich zuvor über 10 Monate intensiv in die Methode und die Elastographie-Geräteeinheit eingearbeitet. Beide Teile der Prozedur (Ultraschall-Untersuchung und anschließende Biopsie) wurden von einem Untersucher alleine durchgeführt.

Zur Untersuchung wurde der Patient in Linksseitenlagerung mit angewinkelten Beinen positioniert. Unmittelbar vor der Untersuchung erfolgte zur Analgesierung die rektale Instillation eines lokal wirksamen Schleimhautanästhetikums (Instillagel®, Farco-Pharma).

Zunächst wurde ein konventioneller B-Mode Ultraschall (TRUS) in transversaler Schnittebene durchgeführt. Dazu wurde der Endorektalschallkopf mit einem mit Kontaktgel gefüllten Kondom überzogen.

Das Prostata-Volumen wurde in zwei Ebenen berechnet. Anschließend wurde die Prostata von der Basis bis zum Apex durchgemustert - beginnend an der Basis rechts und endend am Apex links.

Im Anschluss an den B-Mode Ultraschall wurde die Real-time Ultraschall-Elastographie ebenfalls in transversaler Schnittebene durchgeführt. Auch hier wurde die Untersuchung mit der Prostata-Basis rechts begonnen und mit dem Apex links beendet. Zur elastographischen Darstellung wurde das Prostatagewebe langsam und kontinuierlich rhythmisch komprimiert und wieder entlastet. Die Elastogramme (Elastographie-Bilder) wurden wie bereits erwähnt mit dem B-Mode Bild überlagert und auf dem Monitor parallel zum entsprechenden B-Mode Bild dargestellt.

Als elastographisch suspekt wurden reproduzierbare und eindeutig abgrenzbare harte Areale gewertet. Eine Mindestgröße wurde nicht festgelegt. Disseminierte harte Areale wurden nicht als suspekt eingestuft. Desweiteren wurden ausschließlich Befunde in der peripheren Zone gewertet.

Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung wurden auf einem Formblatt notiert und die elastographischen Auffälligkeiten schematisch eingezeichnet. Die Prostata wurde hierbei in 6 Segmente aufgeteilt Basis (rechts/links), Mitte (rechts/links) und Apex (rechts/links).



Abb. 2: Links: Elastographisch suspektes Areal (histologisch nachgewiesenes Karzinom). Im B-Bild stellt sich dieses Areal hypoechogen dar (mit + gekennzeichnet). Rechts: Sogenannter „Soft rim“-Artefakt (rot/Pfeil). Bei extrakapsulärem Tumorwachstum ist dieser häufig unterbrochen.

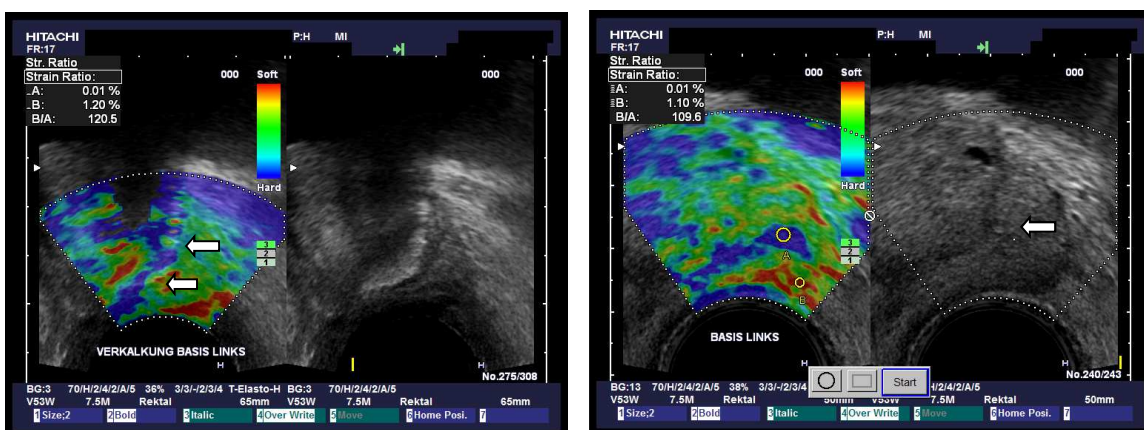


Abb. 3: Links: Verkalkung am Übergang peripherer Zone zu Transitionalzone (Pfeile). Kein Karzinomverdacht, obwohl dieses Areal elastographisch verhärtet ist. Rechts: Suspekter Befund (großer Kreis) mit Karzinomnachweis. Im B-Bild ist dieses Areal unauffällig (Pfeil).

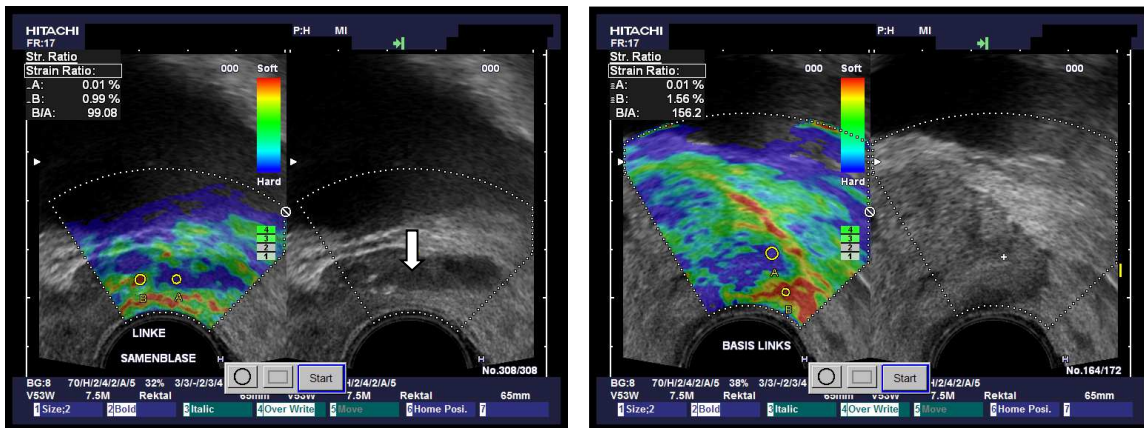


Abb. 4: Links: Elastographisch verhärtete Samenblase (im B-Bild Pfeil). Hier Karzinomnachweis in der Samenblase im Prostatovesikulektomie-Präparat. Rechts: Elastographisch suspekter Befund (großer Kreis) mit Karzinomnachweis. Im B-Bild hier unauffälliges Gewebe (Markierung mit +).

Anschließend wurde die Biopsie durchgeführt. Hierzu erfolgte zunächst unter Ultraschallkontrolle eine transrektale Nervenblockade. Hierbei wurden 10 ml einer 1%igen Prilocain-Lösung (Xylonest®, AstraZeneca GmbH) beidseits posterolateral der Prostata im Bereich der neurovaskulären Bündel über eine 23 Gauge Feinnadel (Punktionskanüle 0.60 x 160 + 47mm, Unimed S.A.®) appliziert. Dieses ermöglichte eine weitestgehend schmerzarme Biopsie.



Abb. 5:

Gerichteter Tisch mit Stanzpistole, Feinnadel mit Spritze zur Nervenblockade, Punktionsaufsatz, Töpfchen mit Formalinlösung zur Fixierung der Stanzzyylinder (zu Illustrationszwecken hat das Töpfchen für die zusätzlich entnommenen Zylinder einen blauen Deckel), lokales Schleimhautanästhetikum.

Alle Biopsien wurden unter Sicht entnommen. Hierzu wurde manuell die Rektumwand mit der Biopsienadel durchstoßen und unmittelbar vor der Kapsel

positioniert, bevor der Federmechanismus ausgelöst wurde. Der Punktionsaufsatz EZU-PA5V™ (Hitachi Medical Corporation®) und eine auf dem Monitor eingestellte Punktionslinie gewährleisteten eine präzise Probengewinnung.

Zunächst wurden, falls vorhanden, die elastographisch suspekten Areale im Real-Time-Verfahren biopsiert, um eine morphologische Veränderung der Prostata durch eine vorangegangene Systembiopsie zu vermeiden. Hierbei wurden maximal 12 gezielte Biopsien entnommen. Da jedes Areal mit 2 Biopsien abgedeckt wurde, konnten so maximal 6 Areale gestanzt werden. Bei mehreren elastographisch auffälligen Arealen in einem Prostatasegment wurde nur das jeweils auffälligste biopsiert.

Im Anschluss an die Elastographie bzw. im Anschluss an die Entnahme der elastographisch gezielten Biopsien wurden 12 randomisierte Systembiopsien im B-Mode entnommen, wobei in jedem der 6 Segmente eine periphere und eine mediale Probe entnommen wurde.

Abschließend wurde die digital-rektale Untersuchung durchgeführt. Die Prostatapalpation erfolgte bewusst nach der Ultraschalluntersuchung, um eine „Verblindung“ in der zuvor durchgeführten Elastographie zu gewährleisten.

Die Biopsie-Zylinder wurden nach Dokumentation ihrer Entnahmestelle und Tusche-Markierung des peripheren Zylinderanteils formalinfixiert (4%ige Formalinlösung) und der histologischen Untersuchung zugeführt. Die



histopathologische Bewertung der Prostatabiopsien erfolgte durch erfahrene Pathologen der Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Frankfurt am Main.

Abb. 6: Biopsiezylinder nach Tuschemarkierung der Stanzperipherie

Bei Vorliegen einer malignen Histologie erfolgte eine Zuordnung des in diesem Biopsie-Zylinder vorliegenden Tumordifferenzierungsgrades. Dabei wurde sowohl



die Tumorgradklassifikation nach Gleason als auch das Grading nach WHO bestimmt. Desweiteren wurde die Beteiligung der Stanzperipherie beurteilt.

### **3.5 Statistik**

Die Beratung und Betreuung bei der statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg - Universität Mainz. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software PASW Statistics 18 (IBM, New York, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden für die kategorialen Variablen relative und absolute Häufigkeiten bestimmt. Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung errechnet.

Um zwei kategoriale Variablen miteinander zu vergleichen wurden 4-Felder-Tafeln erstellt und anhand dieser die Sensitivität, Spezifität, falsch positive Rate, falsch negative Rate, Gesamtgenauigkeit, der positive Vorhersagewert, der negative Vorhersagewert und die Prävalenz berechnet.

Für den Vergleich einer stetigen mit einer kategorialen Variablen wurden Boxplot-Tests durchgeführt.

Zur Berechnung von Signifikanz-Unterschieden wurden der Mann-Whitney Test für unpaarige Stichproben und der McNemar-Test angewandt.

Für die Hauptfragestellung bezüglich eines Unterschieds zwischen elastographisch gezielten Biopsien und der Systembiopsie wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt. Alle anderen ermittelten p-Werte sind als rein explorative Maßzahlen anzusehen.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Zwischen April 2010 und Januar 2011 wurden 152 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden wegen des Verdachts auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zur Biopsie in unserer Klinik vorgestellt.

Einschlusskriterien waren ein Serum-PSA-Wert > 4,0 ng/ml oder ein suspekter digital-rektaler Tastbefund. Patienten, die mit einem PSA-Wert > 4,0 ng/ml zur Biopsie vorstellig wurden, jedoch in der bei uns vor der Biopsie durchgeführten PSA-Messung Werte unter 4,0 ng/ml aufwiesen, wurden nicht ausgeschlossen. Die Biopsien wurden von zwei erfahrenen Urologen durchgeführt. Der erste Untersucher führte 91 Biopsien und der zweite Untersucher 61 Biopsien durch. Bei 62 der 152 Patienten (40,8%) wurde in unserer Biopsieserie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. 55 der 152 Patienten (36,2%) hatten sich im Vorfeld bereits mindestens einer Prostatabiopsie unterzogen. In dieser Subgruppe konnten wir bei 17 Patienten (30,9%) in der Re-Biopsie ein Karzinom feststellen.

Tabelle 1: Mittelwerte ausgewählter Patientencharakteristika

	<b>Kein Karzinom</b> (n = 90)	<b>Karzinom</b> (n = 62)	<b>Alle</b> (n= 152)
<b>Alter [Jahre]</b>	63,6	68,5	65,6
<b>PSA-Wert [ng/ml]</b>	6,76	10,48	8,28
<b>PSA-Quotient</b>	0,20	0,16	0,18
<b>Prostata-Volumen [ml]</b>	55,8	41,7	50,1
<b>Digital-rektaler Befund *</b>	0,16	0,42	0,26
<b>Anzahl elastograph. Biopsien</b>	0,9	4,4	2,3

\* [0=asuspekt; 1=suspekt]

## 4.2 Alter

Die in unserem Kollektiv untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Biopsie im Median 66,0 Jahre (48 – 85 Jahre) alt. Das mittlere Alter betrug 65,6 Jahre.

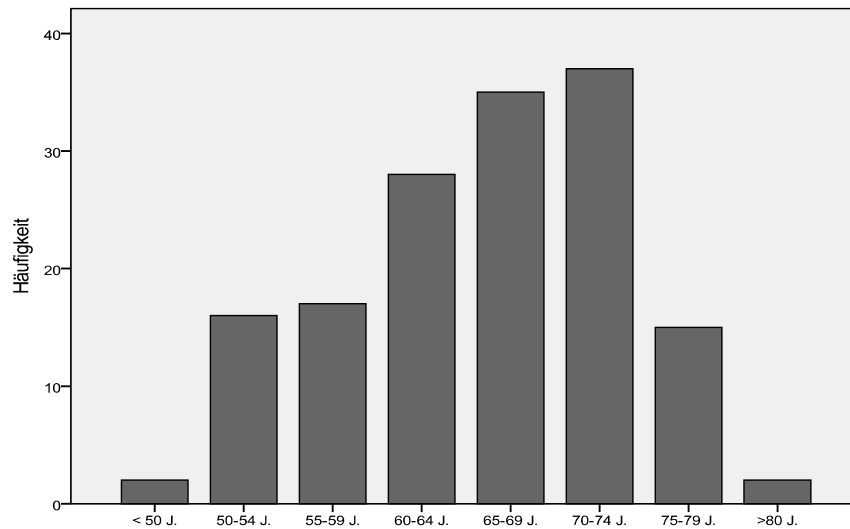


Abb.7: Balkendiagramm: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Biopsie

Bei Anwendung des Mann-Whitney-U Tests korrelierte das Alter der Patienten mit dem Risiko des Auftretens eines Prostatakarzinoms ( $p < 0,001$ ).

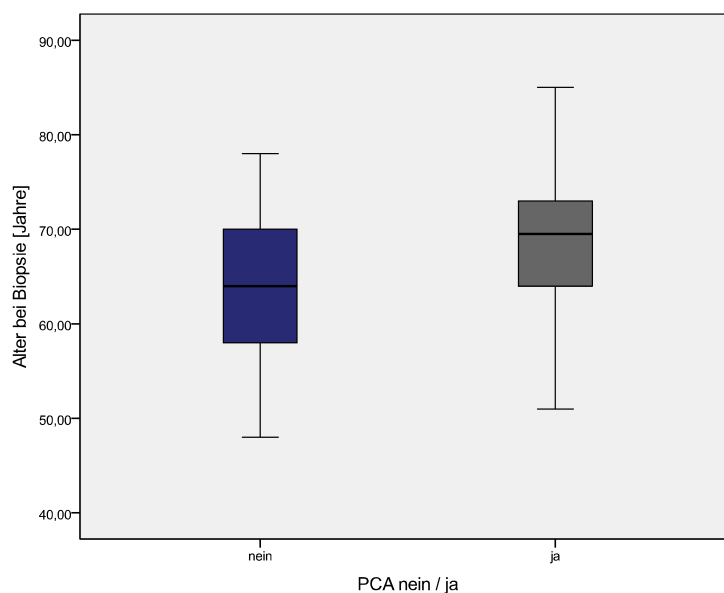


Abb. 8: Boxplot: Altersverteilung bei Karzinom- und Nicht-Karzinom-Patienten (Box durch 25% und 75%-Quantil begrenzt, Median in der Mitte, die Whiskers geben den größten Nicht-extremen Wert an)

### 4.3 Gleason Score

In unserem Kollektiv wurde bei 62 der 152 untersuchten Patienten ein Karzinom diagnostiziert. Am häufigsten wurde bei den Tumorpatienten ein Gleason 6-Score und am seltensten ein Gleason 9-Score festgestellt. Die Verteilung ist zur Veranschaulichung in Tabellenform und als Balkendiagramm dargestellt.

Tab. 2: Verteilung der Gleason-Scores bei den 62 Karzinom-Patienten

	Häufigkeit	Anteil
<b>Gleason 6</b>	27	43,5%
<b>Gleason 7a</b>	14	22,6%
<b>Gleason 7b</b>	6	9,7%
<b>Gleason 8</b>	11	17,7%
<b>Gleason 9</b>	4	6,5%

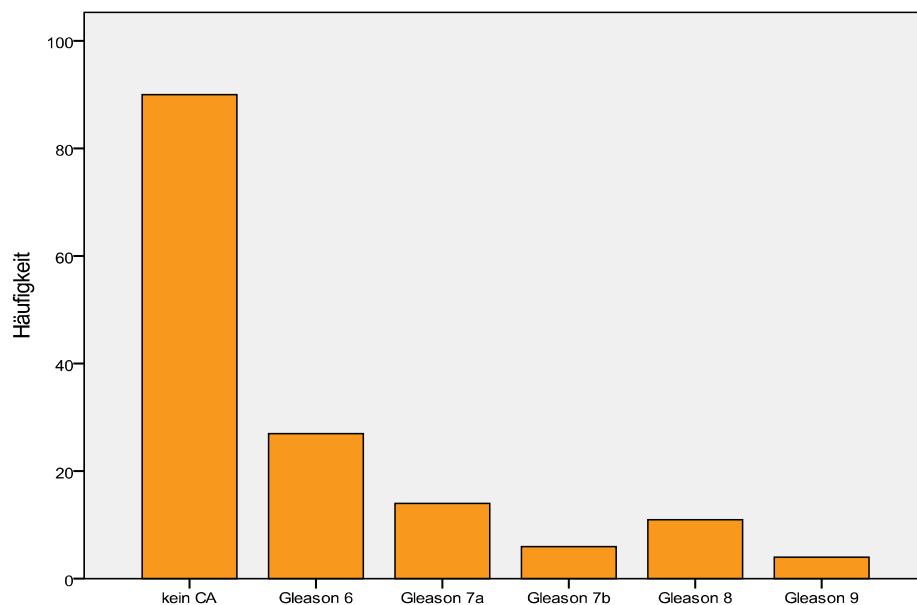


Abb. 9: Balkendiagramm: Verteilung der Gleason-Scores bei allen 152 Patienten

#### 4.4 PSA-Wert

Der PSA-Wert betrug im Median 6,31 ng/ml und der Mittelwert 8,28 ng/ml (1,04 - 43,2 ng/ml). 27 Patienten wiesen zum Biopsiezeitpunkt einen PSA-Wert unter 4 ng/ml auf, 88 Patienten befanden sich im PSA-Graubereich (4-10 ng/ml) und 37 Patienten hatten einen PSA-Wert > 10 ng/ml.

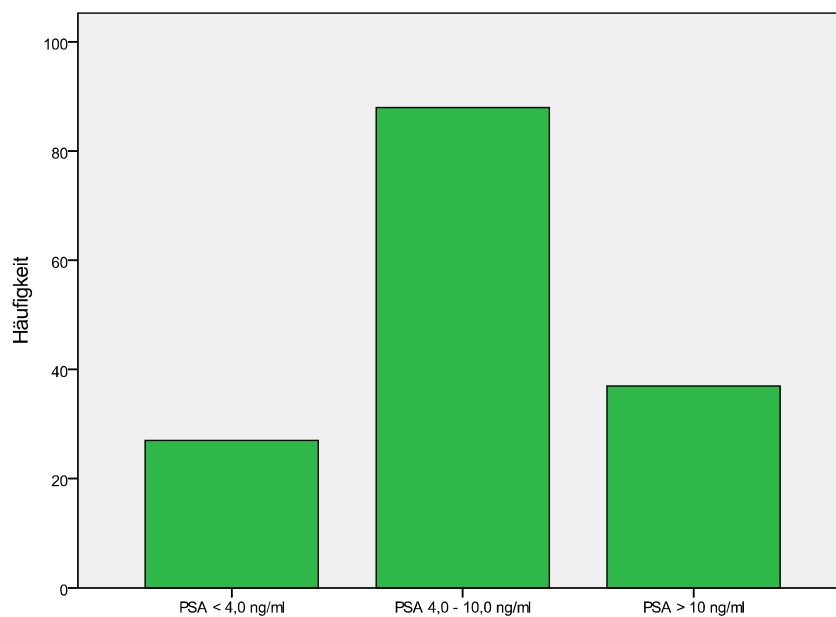


Abb. 10: Balkendiagramm: Patientenzahl in den jeweiligen PSA-Gruppen

In der Patientengruppe mit einem PSA-Wert < 4 ng/ml wurde in 37,0% (n=10) ein Karzinom nachgewiesen. 4 dieser Patienten hatten einen suspekten Tastbefund. Patienten mit einem PSA-Wert im sogenannten Graubereich (4 – 10 ng/ml) hatten in 33,0% (n=29) ein Karzinom.

Die höchste Detektionsrate fand sich in der Gruppe mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml. Hier konnte in der Biopsieserie in 62,2% (n=23) ein Karzinom diagnostiziert werden.

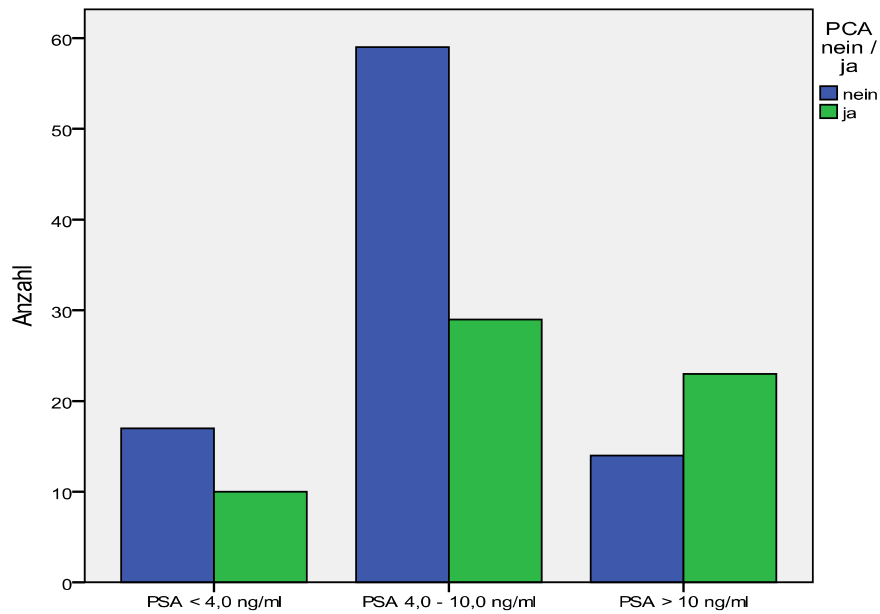


Abb. 11: Balkendiagramm: Biopsie-Ergebnis in den jeweiligen PSA-Gruppen

Betrachtet man andere prädiktive Parameter, so fand sich in der Gruppe mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml auch die höchste Anzahl an suspekten Tastbefunden und suspekten PSA-Quotienten (s. Punkt 4.5).

Der PSA-Wert unterschied sich zwischen den Patienten mit Karzinom und denen ohne Karzinom im Mann-Whitney-Test deutlich ( $p=0,004$ ).

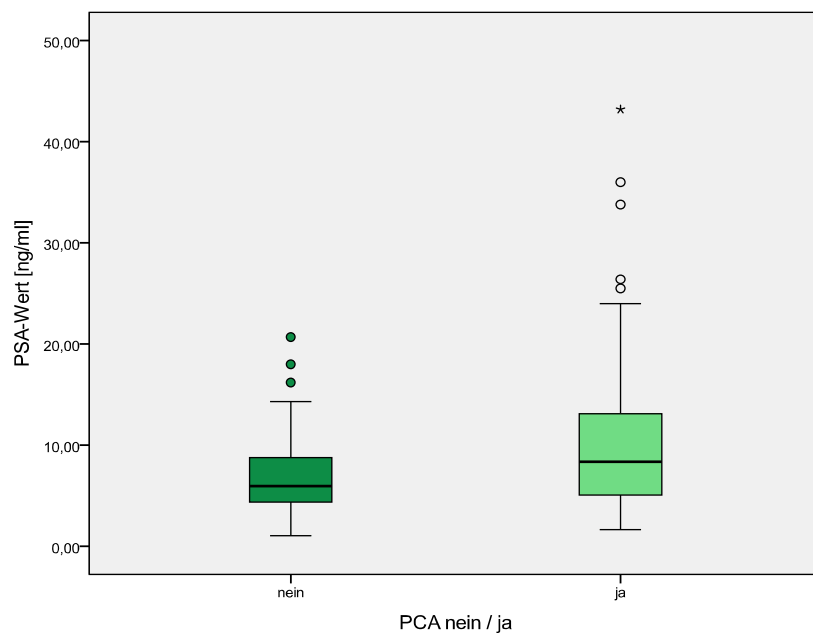


Abb. 12: Boxplot: Biopsie-Ergebnis in Abhängigkeit vom PSA-Wert

## 4.5 PSA-Quotient

Ein PSA-Quotient  $< 0,15$  wurde als Karzinom-suspekt, ein PSA-Quotient  $\geq 0,15$  als nicht suspekt festgelegt. Der PSA-Quotient betrug in unserem Kollektiv im Mittel 0,18 (0,06 – 0,69).

In der Gruppe mit suspektem PSA-Quotienten wurde in 71,4% (35 von 49 Patienten) und in der Gruppe mit unauffälligem Quotienten nur in 26,2% (27 von 103 Patienten) ein Karzinom diagnostiziert.

Im Mann-Whitney-Test ergab sich für den PSA-Quotienten eine deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines Karzinoms ( $p < 0,001$ ).

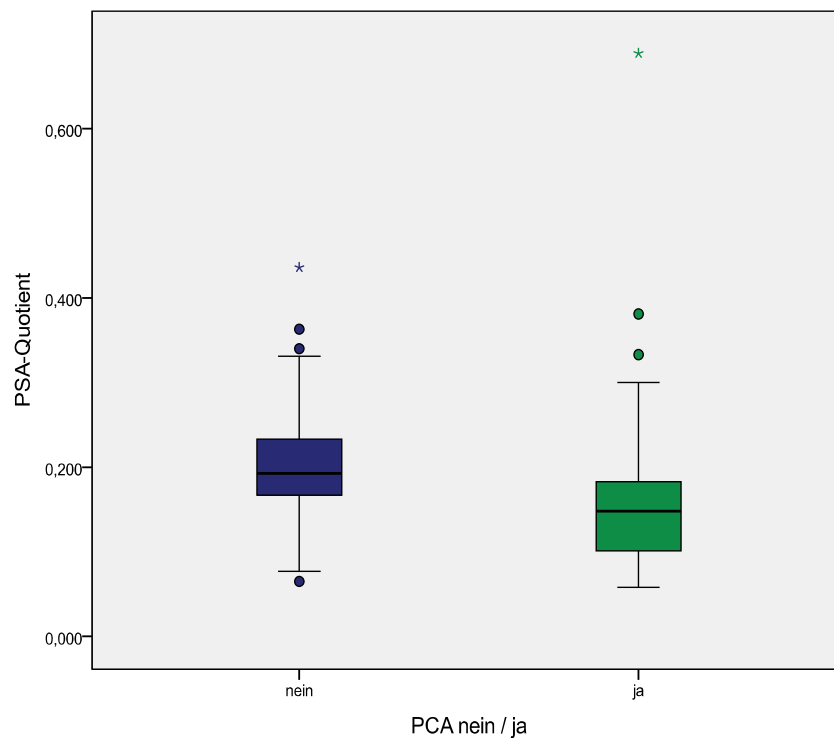


Abb. 13: Boxplot: Biopsie-Ergebnis in Abhängigkeit vom PSA-Quotienten

## 4.6 Digital-rektale Untersuchung

Bei 40 Patienten war der rektale Tastbefund auffällig, bei 26 dieser Patienten (65,0%) wurde in der Biopsie ein Karzinom festgestellt. Unter den 112 Patienten

mit unauffälligem Tastbefund wurde in 36 Fällen ein Karzinom nachgewiesen. Vorausgesetzt, dass in unserer Biopsieserie alle Karzinome diagnostiziert wurden, errechneten wir für die digital-rektale Untersuchung eine Sensitivität von 41,9% und eine Spezifität von 84,4%.

#### 4.7 System-Biopsie und Elastographie-gesteuerte Biopsie

Alle 152 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden systematisch 12-fach biopsiert. Dabei wurden aus jedem der vordefinierten 6 Prostatasegmente je 1 laterale und 1 mediale Stanze entnommen.

Bei 85 der 152 Patienten wurden in der Elastographie auffällige Areale festgestellt. Diese wurden unter Echtzeit-Bedingungen (Real-time) zusätzlich zu den Systembiopsien elastographisch gezielt biopsiert. Pro Prostatasegment (z.B. Basis rechts) wurde nur der auffälligste Befund biopsiert. Jeder Befund wurde mit 2 Stanzen abgedeckt. So wurden pro Patient maximal 12 elastographisch gezielte Stanzen entnommen. Im Mittel erhielt jeder Patient 2,3 gezielte Biopsien (352/152).

Bei 62 der 152 wurde durch die Biopsieserie ein Prostatakarzinom festgestellt (40,8%). Die Detektionsrate der Systembiopsie betrug 39,5%. Die Detektionsrate der Elastographie betrug 29,6% (45/152).

Tab. 3: Karzinomdetektion in Abhängigkeit vom Biopsiemodus

	Karzinome	Detektionsrate
<b>Elastographische Biopsie alleine</b>	45	29,6%
<b>Systembiopsie alleine</b>	60	39,5%
<b>Kombinierte Biopsie</b>	62	40,8%

Bei den elastographisch biopsierten Patienten (n=85) wurde in 45 Fällen (52,9%) ein Karzinom in den gezielten Biopsie-Zylindern entdeckt und in 40 Fällen nicht. Bei 2 Karzinom-Patienten (3,2%) wurde alleine durch die elastographischen Stanzen ein Karzinom entdeckt, welches der Systembiopsie entgangen wäre. Auf der anderen Seite wurde bei 10 Patienten, bei denen sich elastographisch auffällige Areale fanden, dennoch nur in der Systembiopsie ein Karzinom gefunden. Desweiteren wurden bei 7 durch die Elastographie als unauffällig klassifizierten Patienten (n=67) in der Systembiopsie ein Karzinom nachgewiesen. Folglich wurde bei 17 Patienten ein vorhandenes Karzinom durch die Elastographie nicht diagnostiziert. 60 Patienten wurden von der Elastographie als richtig negativ klassifiziert.

Unter der Annahme, dass mit der Biopsieserie alle Karzinome entdeckt wurden, betrug die Sensitivität der Elastographie 72,6% und die Spezifität 66,6%. Der positive Vorhersagewert der Elastographie betrug 60%, der negative Vorhersagewert 78%.

Bezüglich der Hauptfragestellung zeigte sich im McNemar-Test ein signifikanter Vorteil der Systembiopsie gegenüber den elastographischen Biopsien (p=0,039).

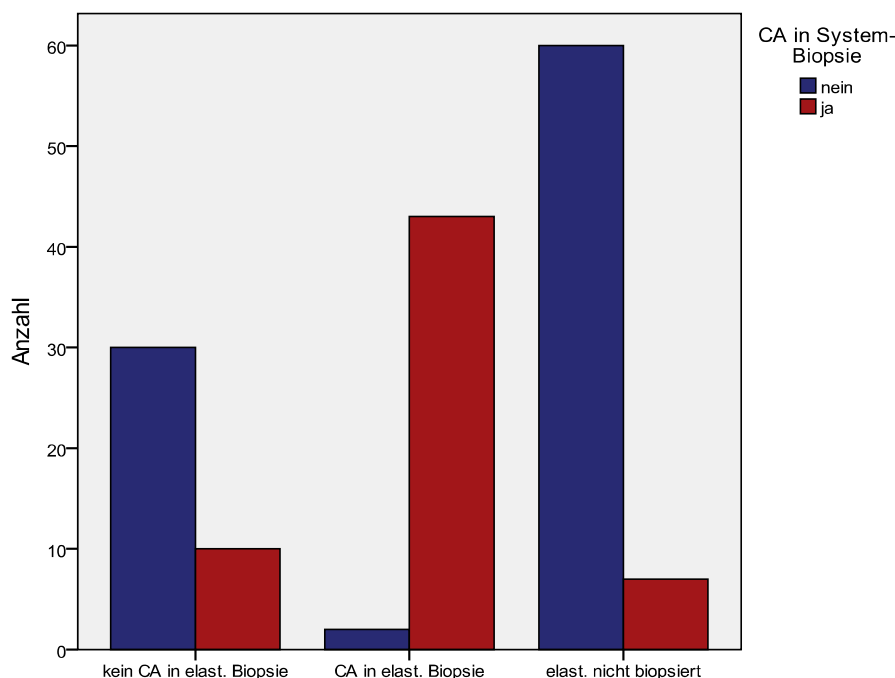


Abb. 14: Balkendiagramm: Vergleich Systembiopsie mit elastographischer Biopsie



## 4.8 Biopsie-Anzahl

Bei den 85 Patienten mit Auffälligkeiten in der Elastographie wurden insgesamt 352 gezielte Biopsien entnommen. In 216 dieser Stanzes fand sich auch ein Karzinom. Pro elastographisch gezielter Stanze wurden also 0,614 Karzinomareale entdeckt. In der standardisierten System-Biopsie wurden hingegen nur 0,164 Karzinomareale pro Stanze entdeckt (300 positive von 1824). Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit mit einer elastographisch gezielter Biopsie ein Karzinom zu entdecken 3,7-fach höher war als mittels systematischer Biopsie. Die Anzahl der entnommenen Gewebeprobe korrelierte mit der Detektion eines Prostatakarzinoms ( $p < 0,001$ ).

Tab. 4: Auswertung der Stanzzyylinder in Abhängigkeit vom Biopsiemodus

	Entnommene Stanz- Zylinder	Karzinome in Stanz- Zylindern	Rate Karzinom pro Stanz-Zylinder
Elastogr. Biopsie	352	216	0,614
Systembiopsie	1824	300	0,164

## 4.9 Elastographie-negative Karzinome und ihre Größe

Insgesamt wurden 108 Karzinomherde durch die elastographische Biopsie nachgewiesen, wohingegen 54 Karzinomherde nicht dargestellt wurden. Der mittlere Durchmesser der übersehenen Karzinomherde betrug 3,1 mm. Von den 54 übersehenen Karzinomherden waren 10 Herde größer als 5 mm. Legt man die Grenze von  $> 5$  mm-Tumorgröße zugrunde, so erkannte die Elastographie lediglich 6,2% der Karzinomherde nicht - immer unter der Voraussetzung, dass durch die Biopsieserie alle Karzinome erkannt wurden.

#### 4.10 Seitenbezogene Auswertung der elastographischen Biopsien

Bei unserer Auswertung zeigte sich eine deutliche Seitendifferenz bei den elastographischen Befunden. Sowohl die elastographisch gesicherten Karzinomherde (55 rechts und 53 links) als auch die durch die systembiopsisch gesicherten Karzinomherde (77 rechts und 73 links) waren annähernd seitengleich verteilt. Jedoch wurde in der linken Prostatahälfte in 53 von 71 elastographisch suspekten Arealen (74,6%) ein Karzinom nachgewiesen, hingegen in der rechten Prostatahälfte nur in 55 von 105 Arealen (52,4%). Folglich fanden sich in der rechten Prostatahälfte deutlich mehr falsch-positive Befunde als in der linken Hälfte.

Bezogen auf die Prostatasegmente fanden wir in der Basis in 28,8% falsch-positive elastographische Befunde, in der Mitte in 38,9% und im Apex in 45,7%. Folglich war die Rate an falsch-positiven Befunden im Apex am höchsten und in der Basis am niedrigsten.

Tab. 6: Segmentbezogene Auswertung der elastographischen Biopsie-Ergebnisse (Teil 1)

	Elastographisch suspekte Areale	Elastographisch gesicherte Karzinome	Anteil falsch- positiver Befunde
<b>Basis rechts</b>	29	19	34,5 %
<b>Mitte rechts</b>	32	16	50,0 %
<b>Apex rechts</b>	44	20	54,5 %
<b>Basis links</b>	23	18	21,7 %
<b>Mitte links</b>	22	17	22,7 %
<b>Apex links</b>	26	18	30,8 %
<b>Gesamt</b>	<b>176</b>	<b>108</b>	<b>38,6 %</b>

Tab. 7: Segmentbezogene Auswertung der elastographischen Biopsie-Ergebnisse (Teil 2)

	<b>Elastographisch suspekte Areale</b>	<b>Elastographisch gesicherte Karzinome</b>	<b>Anteil falsch- positiver Befunde</b>
<b>Basis rechts + links</b>	52	37	28,8 %
<b>Mitte rechts + links</b>	54	33	38,9 %
<b>Apex rechts + links</b>	70	38	45,7 %
<b>Gesamt</b>	<b>176</b>	<b>108</b>	<b>38,6 %</b>

#### 4.11 Komplikationen

Bei 3 Patienten trat post-interventionell ein Harnwegsinfekt auf, der ambulant behandelt wurde. 3 Patienten mussten wegen einer fieberhaften Prostatitis stationär i.v.-antibiotisch behandelt werden. Folglich hatten wir in 3,9% (6/152) infektiöse Komplikationen nach der Stanzbiopsie zu verzeichnen. In 4 dieser 6 Fälle konnte ein Ciprofloxacin-resistenter E.coli-Keim kulturell nachgewiesen werden, in 1 Fall ein multi-sensibler E.coli-Keim. In 1 Fall gelang kein Erregernachweis.

1 Patient erlitt starke rektale Blutungen und musste interventionell (Applikation eines Hämoclips) behandelt werden. 1 Patient erlitt unmittelbar nach der Biopsie eine vasovagale Synkope, die auf eine bis dato nicht bekannte Tachyarrhythmia absoluta zurückgeführt werden konnte.

Die Gesamtkomplikationsrate lag somit bei 5,3%.

## 5 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. In Anbetracht der demographischen Entwicklung ist auch weiter mit einer steigenden Erkrankungsrate zu rechnen {RKI 2010 #72}.

Bislang gelten beim Prostatakarzinom-Screening die digital-rektale Untersuchung und die PSA-Wert-Bestimmung aus dem Blutserum als etabliert, jedoch sind Sensitivität und Spezifität beider Verfahren als unbefriedigend zu bezeichnen. Konzepte zur Sensitivitäts- und Spezifitätsverbesserung des PSA-Wertes brachten keine wesentliche Verbesserung und die digital-rektale Untersuchung bietet lediglich bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine ausreichende Sensitivität {Schröder 2009 #83} {Thompson 2004 #97} {Luboldt 2001 #48} {Schröder 2009 #81} {Ellis 1994 #30} {Catalona 1994 #14} {Flanigan 1994 #32} {Babaian 1992 #3}.

Eine bildgebende Diagnostik zur sicheren Darstellung von Prostatakarzinomen existiert nicht – auch der transrektale B-Mode Ultraschall (TRUS) erwies sich hierbei als ungeeignet {Halpern 2000 #39}.

So findet sich in der S3-Leitlinie {DGU 2011 #20} das Statement: „Derzeit verfügbare bildgebende Verfahren sind für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht geeignet“.

Folgerichtig ist die im transrektalen B-Mode Ultraschall (TRUS) systematisch entnommene Stanzbiopsie der Prostata als Goldstandard der Prostatakarzinom-Diagnostik zu bezeichnen. Bezüglich der Systembiopsie existieren verschiedene Stanz-Schemata, die jedoch allesamt die Morphologie der Prostata unberücksichtigt lassen. Aufgrund der Studienlage ist jedoch davon auszugehen, dass auch mittels Systembiopsie bis zu 30% der vorhandenen Prostatakarzinome nicht diagnostiziert werden {Djavan 2005 #23} {Manseck 2000 #49}.

In Anbetracht dieser unbefriedigenden Situation wurden in den letzten Jahren Ultraschall-basierte Verfahren weiterentwickelt, um das Prostatakarzinom-

Screening zu verbessern. Die Elastographie stellt - neben dem farbcodierten TRUS - eines dieser neuen Ultraschall-Verfahren dar. Man erhofft sich von diesen neuen sonographischen Methoden eine verbesserte Visualisierung tumoröser Areale. Mittels Echtzeit-Darstellung (Real-time) soll zudem eine gezielte Biopsie dieser Areale unter visueller Kontrolle ermöglicht werden.

Im Vergleich zum eher „undifferenzierten“ Vorgehen bei der TRUS-gesteuerten Systembiopsie, bei der aus vordefinierten Segmenten ungeachtet des morphologischen Erscheinungsbildes Gewebeproben entnommen werden, könnte die Real-time Elastographie so zu einer Verbesserung der Prostatakarzinom-Detektion beitragen.

Aktuell wird der Wert der Elastographie bei der Prostatakarzinom-Detektion kontrovers diskutiert. Zum einen existieren Studien, die gute Sensitivitäten für die Elastographie angeben {König 2005 #43} {Pallwein 2007 #62} {Miyagawa 2009 #55}. Zum anderen wurden Publikationen veröffentlicht, in denen keine Verbesserung zur Systembiopsie festgestellt werden konnte {Eggert 2008 #25} {Kamoi 2008 #42}.

Wir wollten mit der vorliegenden Arbeit die Frage beantworten, ob mittels elastographisch gezielter Stanzungen die Prostatakarzinom-Detektion im Vergleich zur Goldstandard-Systembiopsie verbessert werden kann. Dazu wurden 152 Karzinom-verdächtige Patienten in einer prospektiven Studie untersucht. Alle Patienten unterzogen sich einer systematischen 12-fachen Prostatabiopsie. Die Patienten, die in der Ultraschall-Elastographie auffällige Areale aufwiesen, wurden zusätzlich unter Echtzeit-Bedingungen (Real-time) elastographisch gezielt biopsiert.

In den über 400 Patienten umfassenden Studien von König et al. und Pallwein et al. {König 2005 #43} {Pallwein 2008 #60} wurden für die Elastographie Sensitivitäten von 84% und 86% bei der Prostatakarzinom-Detektion angegeben. Unsere Arbeit hingegen konnte lediglich eine Sensitivität von 73% nachweisen. Bei der Analyse des Studienaufbaus fällt auf, dass in den Arbeiten von König und Pallwein keine gezielten Biopsien aus elastographisch suspekten Arealen entnommen wurden. Es erfolgte lediglich eine Dokumentation der elastographisch

auffälligen Befunde und die Durchführung einer Systembiopsie. Die Elastographie-Befunde wurden später mit den histologischen Ergebnissen der Systembiopsie quasi „auf dem Papier“ abgeglichen. Aufgrund des Fehlens des gezielt entnommenen histologischen Korrelats zum elastographischen Befund, kann aber nicht mit Sicherheit angenommen werden, dass die elastographisch suspekten Areale auch den in der Systembiopsie diagnostizierten Karzinomherden entsprachen. Es ist vorstellbar, dass ein elastographisch positiver Befund als richtig-positiv gewertet wurde, weil in diesem Segment histologisch ein Karzinom nachgewiesen wurde, obwohl das tatsächlich gesicherte Karzinom nicht mit dem elastographisch auffälligen Herd identisch war. Bei dem von uns gewählten Ansatz erfolgte hingegen die direkte Biopsie der elastographisch auffälligen Herde - und somit eine unmittelbare Kontrolle des elastographischen Befundes anhand der Histologie. Dieser Unterschied im Studiendesign könnte eine Erklärung für die niedrigere Sensitivität in unserer Biopsieserie sein.

Einen anderen Ansatz wählten Salomon {Salomon 2008 #77} und Sumura et al. {Sumura 2007 #93}. Sie führten eine Elastographie bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom vor geplanter Prostatektomie durch. Die Elastogramme (Elastographiebilder) wurden postoperativ mit dem histologischen Großflächenschnitt abgeglichen. Die hierbei ermittelten Sensitivitäten (75% bzw. 74%) sind vergleichbar mit der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Sensitivität (73%). Jedoch besteht ein entscheidender Unterschied zwischen den Studiendesigns darin, dass bei Salomon und Sumura et al. das Prostatektomie-Präparat als Kontrollgruppe und in unserer Arbeit das Gesamt-Biopsieergebnis als Kontrollgruppe definiert wurde. Da bekanntermaßen bei Prostata-Biopsien bis zu 30% der vorhandenen Karzinome nicht entdeckt werden {Djavan 2005 #23} {Manseck 2000 #49}, kann die von uns ermittelte Sensitivität lediglich als „relativ“ bezeichnet und nicht mit der am Prostatektomie-Präparat ermittelten „echten“ Sensitivität von Salomon und Sumura et al. verglichen werden.

Zudem bleibt auch bei den „Nicht-Biopsie-Studien“ von Salomon und Sumura die Ungewissheit, ob die elastographisch suspekten Areale auch tatsächlich den im Großflächenschnitt korrelierten Karzinomherden entsprachen. Desweiteren muss

kritisch hinterfragt werden, ob das Wissen, dass die untersuchten Prostaten Karzinomherde aufwiesen, die Untersuchungen beeinflusst hat.

Aus den oben aufgeführten Gründen scheint generell ein Vergleich von „Biopsie-Studien“ mit „Nicht-Biopsie-Studien“ allenfalls eingeschränkt möglich zu sein.

In einer weiteren Studie von Pallwein et al. {Pallwein 2007 #61} wurden bei 230 Patienten Systembiopsien und bei Auffälligkeiten in der Elastographie zusätzlich elastographisch gezielte Biopsien entnommen. Dieses Setting entspricht unserem Studienaufbau, so dass die Ergebnisse verglichen werden können.

Mittels elastographisch gezielter Biopsien konnten Pallwein et al. in 30% ein Prostatakarzinom sichern. In der hier vorliegenden Arbeit waren es – bei geringerer Fallzahl - ebenfalls 30%. In beiden Studien bot das kombinierte Vorgehen aus Systembiopsie und elastographisch-gezielten Biopsien die höchste Karzinom-Detektionsrate (35% versus 41%).

Betrachtet man isoliert die zwei Biopsie-Methoden, so zeigt sich, dass bei Pallwein et al. mehr Karzinome durch die alleinige elastographische Biopsie (n=23) als durch die alleinige Systembiopsie (n=13) gesichert wurden. Sie resümierten daher, dass die Elastographie-gesteuerte Biopsie der Systembiopsie überlegen sei. In unserer Biopsieserie wurden hingegen mehr Karzinome durch die Systembiopsie (n=17) als durch die elastographische Biopsie (n=2) diagnostiziert. Daher schlussfolgerten wir, dass die Systembiopsie der elastographisch gezielten Biopsie überlegen ist. Überraschenderweise war die Wahrscheinlichkeit, mit einer elastographischen Stanze ein Karzinom zu diagnostizieren, in unserer Studie aber deutlich höher als in der Innsbrucker Arbeit (61% versus 13%) - und dieses obwohl die Detektionsraten der elastographischen Stanzen in beiden Arbeiten mit 30% identisch waren. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich mutmaßlich darauf zurückführen, dass in unserer Arbeit wesentlich weniger elastographische Biopsien (2,3 versus 4,8 pro Patient) und mehr systematische Biopsien (12 versus 10 pro Patient) als in der Innsbrucker Studie entnommen wurden.

Von den Arbeitsgruppen um Pallwein {Pallwein 2007 #62} und König {König 2005 #43} wurden bereits Versuche unternommen, Kriterien zur Klassifizierung von

elastographischen Befunden einzuführen. Dabei wurde eine Befund-Größe von > 4 mm bzw. > 5 mm als Malignitätskriterium festgelegt.

Betrachtet man in unserer Arbeit isoliert die Karzinomherde > 5mm, so wurden lediglich 6,2% dieser Tumore von der Elastographie übersehen.

Diese hohe Sensitivität bei einer Tumorgöße > 5mm könnte sich zukünftig als wertvoll erweisen – insbesondere, da seit der Etablierung der PSA-Wert-Bestimmung eine zunehmende Zahl an insignifikanten Tumoren diagnostiziert und zumeist auch therapiert wird. Wie dramatisch dieses diagnostische Dilemma ist, zeigen nicht zuletzt die großen Screening-Studien ERSPC und PLCO (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer und Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) {Schröder 2009 #83} {Andriole 2009 #1}. In der ERSPC wurden ungefähr 50% an „Überdiagnosen“ registriert. Das bedeutet, dass jeder zweite Patient, bei dem ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, auch ohne Therapie zeitlebens keine klinischen Symptome der Krankheit erlitten hätte {Draisma 2003 #24}.

Grundsätzlich existieren zwei Ansätze, um Überdiagnosen zu vermeiden. Zum einen könnten bessere Screening-Parameter eine Differenzierung zwischen signifikanten und insignifikanten Tumoren ermöglichen und somit verhindern, dass Patienten mit insignifikantem Karzinom überhaupt einer Biopsie zugeführt werden. Zum anderen könnten bildgebende Systeme im Rahmen der Biopsie eine Differenzierung ermöglichen. Die als Goldstandard geltende systematisierte B-Mode-Biopsie ist hinsichtlich dieser Fragestellung ungeeignet.

Ob sich die Tumorgöße zukünftig als ein Parameter zur Differenzierung zwischen signifikanten und insignifikanten Karzinomen herausstellt, muss in weiteren Studien geklärt werden. Jedenfalls scheint die Elastographie ein wertvolles Verfahren zur Darstellung von Prostatatumoren > 5 mm zu sein.

Unsere statistische Datenanalyse ergab für die Elastographie der Prostata-Basis die niedrigste Rate an falsch-positiven Befunden (29%) und für den Prostata-Apex die höchste Rate (46%). Eine mögliche Erklärung für diesen erheblichen Unterschied könnte sein, dass der durch die TRUS-Sonde ausgeübte Druck im Prostata-Apex relativ zentral auf das zu untersuchende Areal trifft, wohingegen im Bereich der Basis eine eher tangentielle Stauchung der Prostata erfolgt.



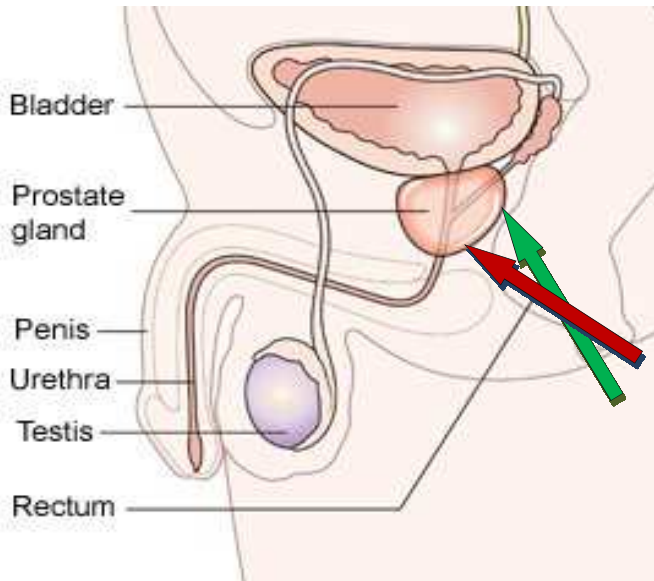


Abb. 15: Schematische Darstellung: Bei der Prostata-Elastographie wird am Apex ein eher zentraler Druck ausgeübt (roter Pfeil) und an der Basis ein eher tangentialer Druck (grüner Pfeil).

Zudem ist das Prostatavolumen im Apex-Bereich erheblich kleiner als in der Basis. Stellt man sich die verschiedenen Prostatasegmente als durch eine Kapsel teilweise geschlossene Räume vor, so liegt nahe, dass sich die Druckwelle im kleineren Apex-Volumen schlechter verteilen kann als in dem größeren Basis-Volumen. Ein auf den Prostataapex und die Prostatabasis gleich stark ausgeübter Druck würde im Apex im Vergleich zur Basis zu einem größeren Druckanstieg und damit verbunden zu einer höheren Dichte und geringeren Elastizität führen.

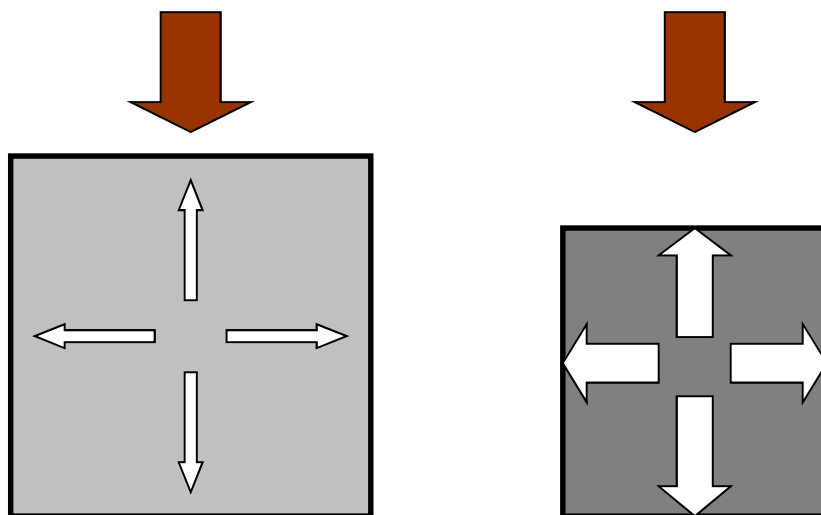


Abb. 16: Schematische Darstellung: Bei gleicher einwirkender Kraft steigt der Druck in einem kleinen Raum stärker an als in einem großen Raum.

Der zentrale Druck auf den Apex und das geringere Volumen könnten demzufolge falsch-positive Befunde provozieren. Allerdings stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu der Arbeit von Pallwein et al., in der die höchste Rate an falsch-positiven Befunden für die Prostata-Basis beschrieben wurde {Pallwein 2008 #60}. Diese divergenten Ergebnisse können erst mithilfe weiterer Studien geklärt werden.

Desweiteren zeigte sich in der vorliegenden Analyse, dass sowohl die elastographisch gesicherten Karzinomherde (55 rechts und 53 links) als auch die systembioptisch gesicherten Karzinomherde (77 rechts und 73 links) annähernd seitengleich verteilt waren. Jedoch war in der Elastographie eine erhebliche Differenz an falsch-positiven Befunden zwischen den beiden Prostatahälften festzustellen. Auf der rechten Seite war fast die Hälfte aller elastographisch suspekten Befunde falsch-positiv (48%), wohingegen es auf der linken Seite nur ein Viertel war (25%).

Da in unserem Kollektiv die Elastographie in Linksseitenlage durchgeführt wurde, kann vermutet werden, dass die Patienten-Lagerung die Elastographie-Ergebnisse beeinflusst hat.

In der Literaturrecherche konnte keine Arbeit gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt hat. Insbesondere Studien, die die elastographische Prostatakarzinom-Detektion in Abhängigkeit von der Patienten-Lagerung (Links-Seitenlagerung oder Steinschnittlagerung) untersuchen, könnten eine Interpretation unserer Ergebnisse ermöglichen.

Ob und wann eine Re-Biopsie nach negativer Erstbiopsie vorgenommen werden sollte, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In unserem Patientenkollektiv waren 55 der 152 Patienten zuvor mindestens ein Mal biopsiert worden. Die letzte Biopsie lag dabei zwischen 3 Monaten und 5 Jahren zurück. Bei 17 (31%) dieser initial negativ biopsierten Patienten konnte ein Karzinom nachgewiesen werden.

Djavan et al. {Djavan 2005 #23} konnten in ihrer Studie bei der ersten Re-Biopsie nach initial negativer Stanzbiopsie bei 10% und bei der zweiten Re-Biopsie bei 5% der Patienten ein Karzinom nachweisen. Allerdings wurden die Biopsieserien

innerhalb von wenigen Wochen wiederholt. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Daten von Djavan et al. erscheint wegen dieser unterschiedlich großen Zeitintervalle zwischen den Biopsien wenig sinnvoll.

Roehrborn et al. {Roehrborn 1996 #74} und Roobol et al. {Roobol 2007 #75} fanden in 20-35% der Re-Biopsien ein Karzinom, wobei das Zeitintervall zwischen den Biopsien 6 Monate bis 4 Jahre betrug. Damit ist sowohl das Zeitintervall zwischen negativer Biopsie und Re-Biopsie als auch die Prostatakarzinom-Detektionsrate bei der Re-Biopsie vergleichbar mit unseren Daten.

Unser Ergebnis scheint die Autoren zu unterstützen, die spätestens bei steigenden PSA-Werten die Durchführung einer erneuten Biopsie fordern.

Desweiteren werden national und vor allem international verschiedene PSA-Schwellenwerte diskutiert. In Deutschland gilt der PSA-Wert von 4,0 ng/ml als Grenzwert und findet sich auch in den Empfehlungen der S3-Leitlinie {DGU 2011 #20}.

Grundlage dieser Empfehlung ist eine Studie von Catalona et al., in der für den Schwellenwert von 4,0 ng/ml eine Sensitivität von 82% nachgewiesen wurde {Catalona 1994 #14}. Allerdings weist ein erheblicher Anteil der Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom zum Biopsie-Zeitpunkt einen PSA-Wert von unter 4,0 ng/ml auf {Schröder 2009 #83} {Thompson 2004 #97} {Catalona 2000 #13} {Schröder 2000 #80}. In Anbetracht dieser Erkenntnis wurde der PSA-Schwellenwert in einigen europäischen Ländern auf 2,5 oder 3,0 ng/ml festgelegt. Allerdings wird die Absenkung des PSA-Schwellenwerts wegen der Gefahr der Entdeckung einer großen Zahl an insignifikanten Prostatakarzinomen und der damit einhergehenden Übertherapien zum Teil kritisch gesehen.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich bei 10 Patienten mit einem „unauffälligen“ PSA-Wert (< 4 ng/ml) ein Karzinom. Die Karzinomrate war in dieser Gruppe mit 37% höher als in der Gruppe mit einem PSA-Wert im „Graubereich“ (4-10 ng/ml), bei denen nur in 33% ein Karzinom nachgewiesen wurde. Insgesamt hatten 16% aller Karzinom-Patienten einen PSA-Wert < 4 ng/ml.

Tab. 8: Karzinom-Detektionraten bezogen auf die PSA-Gruppen

PSA-Wert	Patienten	Karzinome	Karzinomrate
< 4 ng/ml	27	10	37%
4 – 10 ng/ml	88	29	33%
> 10 ng/ml	37	23	62%

Von den 10 Karzinom-Patienten mit „unauffälligem“ PSA-Wert wiesen 4 Patienten einen suspekten Tastbefund auf. Das bedeutet, dass 6 Tumore nicht diagnostiziert worden wären, wenn man die Empfehlungen der S3-Leitlinie {DGU 2011 #20} strikt angewendet hätte.

Die in unserem Kollektiv festgestellte hohe Karzinom-Rate in der Patientengruppe mit niedrigem PSA-Wert scheint die Forderung nach einer Absenkung des PSA-Schwellenwerts zu untermauern {Schröder 2009 #83} {Thompson 2004 #97}. Allerdings bleibt die Frage nach der Signifikanz der von uns im niedrigen PSA-Bereich diagnostizierten Tumore unbeantwortet.

Wir hatten in 5,3% Komplikationen zu verzeichnen. Diese Rate ist vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen Komplikationsrate {Djavan 2001 #22}, obwohl in unserer Biopsieserie 14,3 Stanzzyylinder pro Patient entnommen wurden und damit mehr als die von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. {DGU 2011 #20} empfohlenen 10 bis 12 Zylinder.

Wie auch in anderen Arbeiten beschrieben, scheint eine moderate Erhöhung der Zahl an entnommenen Stanzzyindern nicht zu einer relevanten Erhöhung der Komplikationsrate zu führen {Manseck 2001 #50} {Naughton 2001 #56}.

## 6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist mit einem weiteren Anstieg der Neuerkrankungsrate zu rechnen.

Die Prostatakarzinom-Vorsorge beinhaltet die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung, eines transrektalen B-Mode Ultraschalls (TRUS), sowie die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA). Diese Vorsorgeuntersuchungen weisen jedoch erhebliche Defizite auf.

Die Real-time Elastographie ist eine neue Ultraschall-Methode, die tumoröse Areale eindeutiger darstellen und gezielte Biopsien unter visueller Kontrolle ermöglichen soll.

Wir wollten mit unserer Arbeit die Frage beantworten, ob die Real-time Elastographie die Prostatakarzinom-Detektion im Rahmen der Prostatabiopsie verbessern kann. Dazu wurde in der Urologischen Abteilung des St. Katharinen Krankenhauses Frankfurt eine prospektive Studie an 152 Männern durchgeführt, bei denen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand. Bei allen Patienten wurden Systembiopsien entnommen. Bei Auffälligkeiten in der Elastographie wurden zusätzlich Elastographie-gesteuerte Biopsien mit einem Gerät der neueren Generation gewonnen.

In unserem Kollektiv war die Elastographie der Systembiopsie bei der Detektion des Prostatakarzinoms signifikant unterlegen ( $p=0,039$ ).

Bei den untersuchten 152 Patienten wurde durch die elastographisch-gezielten Stanzen lediglich in 2 Fällen ein Karzinom diagnostiziert, welches der Systembiopsie entgangen wäre, hingegen wurde in 17 Fällen ein vorhandenes Karzinom von der Elastographie nicht entdeckt.

Jedoch war die Wahrscheinlichkeit mit einer Prostatastanze ein Karzinomherd zu entdecken, für die elastographisch gezielten Biopsien 3,7-fach höher als für die systembiopsisch entnommenen Stanzen.

Insbesondere bei Tumoren > 5 mm stellte die Elastographie eine zuverlässige

diagnostische Methode dar.

Die Kombination von Systembiopsie mit elastographisch gezielten Biopsien bot die höchste Detektionsrate und sollte daher empfohlen werden.

Bei der in Linksseitenlagerung durchgeführten Biopsie fanden sich in der rechten Prostatahälfte fast doppelt so viele falsch-positive Befunde wie in der linken Hälfte. Ob die Patienten-Lagerung die Elastographie-Ergebnisse beeinflusst hat, kann erst durch weitere Studien geklärt werden.

Bezogen auf die Prostatasegmente fanden wir im Apex die höchste Rate an falsch-positiven Befunden und in der Basis die niedrigste Rate. Der zentralere Druck des Schallkopfs auf den Apex und das geringere Volumen im Apex-Bereich könnten eine mögliche Erklärung sein.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med* 2009; 360(13):1310–9.
2. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, Bhadkamkar V, Johnston DA, Naccarato W et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 2000; 56(6):1000–6.
3. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992; 69(5):1195–200.
4. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J. Urol* 1992; 147(3 Pt 2):817–21.
5. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H et al. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 2007; 69(1):134–8.
6. Beyersdorff D, Taymoorian K, Knösel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185(5):1214–20.
7. Blanc M, Sacrini A, Avogadro A, Gattamorta M, Lazzerini F, Gattoni F et al. Volumetria prostatica: confronto tra studio ecografico sovrapubico e transrettale nel controllo dell'iperplasia prostatica benigna. *Radiol Med* 1998; 95(3):182–7.

8. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin*; 49(5):264–81.
9. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J. Urol* 1992; 147(3 Pt 2):841–5.
10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*; 267(16):2215–20.
11. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl* 1996; 7:64–9.
12. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279(19):1542–7.
13. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55(6):791–5.
14. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol* 1994; 151(5):1283–90.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med* 1991; 324(17):1156–61.
16. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274(15):1214–20.
17. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, Kattan MW et al. Initial biopsy outcome prediction--head-to-head comparison of a logistic regression-



- based nomogram versus artificial neural network. *Eur. Urol* 2007; 51(5):1236-40; discussion 1241-3.
18. Constantinou J, Feneley MR. PSA testing: an evolving relationship with prostate cancer screening. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9(1):6–13.
19. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol* 1990; 143(6):1146-52; discussion 1152-4.
20. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Version 1.03 - März 2011]; 2011 [cited 2011 May 17]. Available from: URL:<http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom.pdf>.
21. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North Am* 1997; 24(2):275–82.
22. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J. Urol* 2001; 166(3):856–60.
23. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 2005; 12 Suppl 1:44-8; discussion 99-100.
24. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schröder FH et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst* 2003; 95(12):868–78.
25. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der

- elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Urologe A* 2008; 47(9):1212–7.
26. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol* 2006; 175(5):1605–12.
27. Eisenberg ML, Cowan JE, Carroll PR, Shinohara K. The adjunctive use of power Doppler imaging in the preoperative assessment of prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105(9):1237–41.
28. Elabbady AA, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur. Urol* 2006; 49(1):49-53; discussion 53.
29. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J. Urol* 1994; 152(6 Pt 2):2304–7.
30. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol* 1994; 152(5 Pt 1):1520–5.
31. Fink KG, Hutarew G, Lumper W, Jungwirth A, Dietze O, Schmeller NT. Prostate cancer detection with two sets of ten-core compared with two sets of sextant biopsies. *Urology* 2001; 58(5):735–9.
32. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J. Urol* 1994; 152(5 Pt 1):1506–9.
33. Fregene TA, Khanuja PS, Noto AC, Gehani SK, van Egmont EM, Luz DA et al. Tumor-associated angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res*; 13(6B):2377–81.
34. Frey H. Realtime-Elastographie. Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Radiologe* 2003; 43(10):850–5.

35. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202(1):79–86.
36. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Vries SH de, van der Crujisen-Koeter I, van der Kwast TH et al. Screening for prostate cancer without digital rectal examination and transrectal ultrasound: results after four years in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Prostate* 2006; 66(6):625–31.
37. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Wolters T, van Leenders GJLH, Schröder FH. The value of an additional hypoechoic lesion-directed biopsy core for detecting prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101(6):685–90.
38. Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N. Engl. J. Med* 1980; 303(9):499–503.
39. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(3):623–7.
40. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol* 1989; 142(1):71-4; discussion 74-5.
41. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R, Schröder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J. Urol* 2000; 164(2):411–5.
42. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(7):1025–32.
43. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J. Urol* 2005; 174(1):115–7.

44. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001; 220(3):757–64.
45. Liebau A, Fornara P. Aussagewert der ultraschallgezielten Prostatabiopsie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms: 6 fach- vs. 10 fach-Biopsie; 2009 [cited 2011 May 17]. Available from: URL:<http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/08/09H005/t1.pdf>.
46. Loch T. Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2004; 43(11):1377–84.
47. Lorenz A, Ermert H, Sommerfeld HJ, Garcia-Schürmann M, Senge T, Philippou S. Ultraschall-Elastographie der Prostata. Ein neues Verfahren für die Tumorerkennung. *Ultraschall Med* 2000; 21(1):8–15.
48. Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Hüsing J, Rübben H. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur. Urol* 2001; 39(2):131–7.
49. Manseck A, Froehner M, Oehlschlaeger S, Hakenberg O, Friedrich K, Theissig F et al. Is systematic sextant biopsy suitable for the detection of clinically significant prostate cancer? *Urol. Int* 2000; 65(2):80–3.
50. Manseck A, Guhr K, Froehner M, Hakenberg OW, Wirth MP. Morbidity and discomfort of ten-core biopsy of the prostate evaluated by questionnaire. *Urol. Int* 2001; 66(4):197–200.
51. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol* 1988; 12(8):619–33.
52. Melchior SW, Brawer MK. Role of transrectal ultrasound and prostate biopsy. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(8):463–71.
53. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*; 16(2):95–101.

54. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007; 67(14):1537–42.
55. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2009; 39(6):394–8.
56. Naughton CK, Miller DC, Yan Y. Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J. Urol* 2001; 165(1):100–3.
57. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 2007; 70(6):1136–40.
58. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7):860–4.
59. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13(2):111–34.
60. Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera G, Aigner F, Pedross F, Gradl J et al. Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol* 2008; 65(2):304–10.
61. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Horninger W, Aigner F, Bartsch G et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2007; 17(9):2278–85.
62. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007; 100(1):42–6.

63. Pannek J, Brands FH. Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen? PSA-Prostatavolumenquotient, PSA-Verdopplungszeit, altersabhängige PSA-Referenzwerte und PSA im Urin. *Urologe A* 2000; 39(4):324–9.
64. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996; 48(6A Suppl):55–61.
65. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J. Urol* 1996; 155(4):1336–9.
66. Philip J, Ragavan N, Desouza J, Foster CS, Javlé P. Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8-, 10- or 12-core biopsy regimens. *BJU Int* 2004; 93(9):1218–20.
67. Piironen T, Pettersson K, Suonpää M, Stenman UH, Oesterling JE, Lövgren T et al. In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) and prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 1996; 48(6A Suppl):81–7.
68. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J. Urol* 1999; 162(2):293–306.
69. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int* 2002; 90(2):174–84.
70. Remzi M, Dobrovits M, Reissigl A, Ravery V, Waldert M, Wiunig C et al. Can Power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy? *Eur. Urol* 2004; 46(4):451–6.

71. Renty P, D'Hauwers K, van Camp C, Verheyden B, Gentens P, Wyndaele JJ. Value of transrectal prostatic echography, prostate-specific antigen and rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. Relationship with the result of prostatic biopsies. *Acta Urol Belg* 1996; 64(3):7–12.
72. Robert Koch Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010; 2010 [cited 2011 May 17]. Available from: URL: [http://www.rki.de/cln\\_109/nn\\_1869836/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateld=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz](http://www.rki.de/cln_109/nn_1869836/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateld=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz).
73. Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J. Urol* 2002; 167(6):2435–9.
74. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47(3):347–52.
75. Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J. Natl. Cancer Inst* 2007; 99(17):1296–303.
76. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190(3):853–6.
77. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FKH, Budäus L, Schlomm T et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur. Urol* 2008; 54(6):1354–62.
78. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Consonni P, Freschi M, Montorsi F et al. Il ruolo delle biopsie prostatiche mirate sulle aree ipoecogene associate alle

- biopsie a sestanti nei pazienti con PSA elevato e nella norma. Arch Ital Urol Androl 2002; 74(4):273–5.
79. Schröder FH, Kranse R, Rietbergen J, Hoedemaeker R, Kirkels W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. Eur. Urol 1999; 35(5-6):539–43.
80. Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, Koning HJ de, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J. Urol 2000; 163(3):806–12.
81. Schröder FH. Review of diagnostic markers for prostate cancer. Recent Results Cancer Res 2009; 181:173–82.
82. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RCN, Gosselaar C, Bangma CH et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. Eur. Urol 2008; 53(3):468–77.
83. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med 2009; 360(13):1320–8.
84. Schröder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? Eur. Urol 2006; 49(3):460-5; discussion 465.
85. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. Br J Urol 1994; 73(5):538–43.
86. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. Clin. Cancer Res 2008; 14(14):4400–7.
87. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of



published estimates and consequences for clinical practice. Clin. Chem 2005; 51(8):1342–51.

88. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen 2009 [Warenverzeichnis für die Aussenhandelsstatistik, Ausgabe 2011 Downloads]: Statistisches Bundesamt; 2000 [cited 2011 May 17]. Available from: URL:<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleMaennlich,templateId=renderPrint.psml>.
89. Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistisches Bundesamt Deutschland Startseite: Statistisches Bundesamt; 2006 [cited 2011 May 17]. Available from: URL:<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/>.
90. Stephan C, Cammann H, Meyer H, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. Cancer Lett 2007; 249(1):18–29.
91. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LFA, Lein M et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. Clin. Chem 2002; 48(8):1279–87.
92. Strohmeyer D, Frauscher F, Klauser A, Recheis W, Eibl G, Horninger W et al. Contrast-enhanced transrectal color doppler ultrasonography (TRCDUS) for assessment of angiogenesis in prostate cancer. Anticancer Res; 21(4B):2907–13.
93. Sumura M, Shigeno K, Hyuga T, Yoneda T, Shiina H, Igawa M. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. Int. J. Urol 2007; 14(9):811–6.
94. Swoboda A, Luboldt H, Rübber H, Börgermann C. Der Quotient f/t-PSA in klinischer und ambulanter Anwendung. Sind unterschiedliche Grenzwerte gerechtfertigt? Urologe A 2009; 48(9):1002, 1004, 1006-7.

95. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, Khiabanchian M, Stephan C, Lein M et al. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res*; 27(6C):4315–20.
96. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst* 2006; 98(8):529–34.
97. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level or =4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med* 2004; 350(22):2239–46.
98. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon J, Palwein L, Mitterberger M et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur. Urol* 2008; 54(5):982–92.
99. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J. Urol* 1998; 159(1):5–12.
100. Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology* 1996; 48(6A Suppl):33–9.