

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Biparametrische versus multiparametrische MRT der
Prostata im Rahmen der Planung einer
roboterassistierten Fusionsbiopsie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Moser, Simone**

2023

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. S. Kaufmann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. T. Röck

Tag der Disputation: 16.11.2023

Widmung

Diese Dissertation ist meinen Eltern gewidmet.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Histologie der Prostata	1
1.2 Prostatakarzinom	2
1.2.1 Epidemiologie	2
1.2.2 Risikofaktoren	3
1.2.3 Histologie und prognostische Gruppeneinteilung.....	4
1.2.4 Risikostratifizierung und TNM-Klassifikation	5
1.3 Diagnostik	7
1.3.1 TRUS: Transrektale Ultraschall Sonographie	9
1.3.2 Magnetresonanztomographie	10
1.4 MRT-Bildgebung der Prostata: Indikationen und Leitlinie	11
1.4.1 T2w-Sequenz.....	12
1.4.2 DWI – Diffusion Weighted Imaging	14
1.4.3 DCE- dynamische Kontrastmitteluntersuchung	16
1.4.4 PI-RADS-Klassifikation	18
1.5 Gadolinium-haltige Kontrastmittel	20
1.6 Limitationen und Ausblick	23
1.7 Biopsieverfahren	24
1.8 Therapie-Möglichkeiten	25
1.8.1 Active Surveillance	25
1.8.2 Operative Therapie (kurativ)	26
1.8.3 Radiatio (kurativ).....	27
1.8.4 Hormontherapie/ Androgen-Deprivations-Therapie (palliativ).....	28
1.8.5 Chemotherapie (palliativ).....	29
1.8.6 Weitere Therapiemöglichkeiten	29
1.9 Zentrale Fragestellung	29
2 Material und Methoden	30
2.1 Studienprotokoll	30
2.2 Ethikkommission-Nummer und Veröffentlichung	30
2.3 Patienten-Population	30
2.3.1 Einschlusskriterien.....	30

2.3.2	Ausschlusskriterien.....	31
2.3.3	Gesamtkollektiv	31
2.4	MRT-Bildgebung: technische Durchführung.....	31
2.4.1	Reader Performance	33
2.4.2	Befundung	33
2.5	Fusionsbiopsie und histopathologische Befundung.....	36
2.6	Statistische Methoden	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Patientenpopulation.....	38
3.2	PI-RADS-Auswertung und Karzinomnachweis.....	39
3.2.1	Ergebnisse aus der Kontrastmitteldynamik.....	42
3.3	Biopsie und histopathologische Befunde.....	44
3.4	Fallbeispiele Patienten.....	47
3.4.1	High-Risk Karzinom	47
3.4.2	Chronische Prostatitis.....	48
3.4.3	Kein Karzinomnachweis	49
4	Diskussion.....	50
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis.....	58
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	0
8	Veröffentlichungen	1
9	Danksagung	1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 1) PI-RADS 5 Läsion in linksseitiger posterolateraler PZ in T2w; 2) PI-RADS 4 Läsion in linksseitiger anteriorer TZ in T2w	14
Abbildung 2: 1) ADC einer PI-RADS 3 Läsion in der anterioren rechtsseitigen TZ; 2) DWI einer PI-RADS 5 Läsion in der posterolateralen linksseitigen PZ ..	16
Abbildung 3: PI-RADS 4 Läsion mit positiver DCE in der linksseitigen posterolateralen PZ.....	17
Abbildung 4: Sektorenkarte der PI-RADS-Kriterien (Kaufmann et al.).....	35
Abbildung 5: gezielte und systematische Biopsie mit Stanzenlokalisierung einer PI-RADS 5 Läsion, Gleason Grad 7a	37
Abbildung 6: PI-RADS Verteilung im mpMRT und Karzinomnachweis	41
Abbildung 7: PI-RADS Verteilung im bpMRT und Karzinomnachweis	43
Abbildung 8: PI-RADS 4 Läsion (weißer Pfeil) in der T2w und DWI-Sequenz, sowie positives KM-Enhancement in der DCE-Sequenz.....	47
Abbildung 9: PI-RADS 3 Läsionen in der rechten anterioren TZ (linker Pfeil im Bild) und in der linken posterolateralen PZ (rechter Pfeil), keine suspekta Kontrastmittelaufnahme	48
Abbildung 10: PI-RADS 4 Läsionen in der anterioren und posterolateralen rechtsseitigen PZ mit unauffälliger DCE-Sequenz.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Prostatakarzinom (Krebsregisterdaten, 2019)....	6
Tabelle 2: Bewertung der PZ.....	19
Tabelle 3: Bewertung der TZ	20
Tabelle 4: Sequenz-Parameter.....	33
Tabelle 5: Ergebnis der Prostata-Auswertung	38
Tabelle 6: Auswertung der Läsionen	39
Tabelle 7: Übersicht diagnostische Genauigkeit beider Verfahren (Thaiss et al., 2022)	44
Tabelle 8: histopathologische Diagnose und prognostische Einteilung (ISUP-Gruppen)	46

Abkürzungsverzeichnis

<i>ADC</i>	Apparent Diffusion Coefficient
<i>AS</i>	Active Surveillance
<i>AZ</i>	Anteriore Zone
<i>BPH</i>	Benigne Prostata Hyperplasie
<i>bpMRT</i>	Biparametrische Magnetresonanztomographie
<i>csPCA</i>	Klinisch signifikantes Prostatakarzinom
<i>CZ</i>	Central Zone
<i>DCE</i>	Dynamic Contrast Enhancement
<i>DRU</i>	Digital rektale Untersuchung
<i>DWI</i>	Diffusion weighted Imaging
<i>FOV</i>	Field of view
<i>Gd</i>	Gadolinium
<i>GnRH</i>	Gonadotropin Releasing Hormon
<i>KM</i>	Kontrastmittel
<i>LHRH</i>	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
<i>mpMRT</i>	Multiparametrische MR-Tomographie / Imaging
<i>PCa</i>	Prostatakarzinom
<i>PI-RADS</i>	Prostate Imaging - Reporting and Data System
<i>PSA</i>	Prostata spezifisches Antigen
<i>PZ</i>	Periphere Zone
<i>TRUS</i>	Transrektale Ultraschall-Sonographie
<i>TSE</i>	Turbo Spin Echo
<i>TZ</i>	Transitionszone

1 Einleitung

Dem Prostatakarzinom wird als häufigstem Malignom des Mannes eine besondere Bedeutung zuteil, welche durch die steigende Lebenserwartung, auch einen stetig zunehmenden sozio-ökonomischen Stellenwert erlangt. So ergeben sich allein innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, Gesamtkosten (therapie-unabhängig) von 180 Millionen bis 244 Millionen Euro in Deutschland (Roehrborn and Black, 2011, Smith-Palmer et al., 2019). Diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit einer sensitiven und spezifischen Diagnostik und ihren Einfluss auf die Gesundheitsausgaben.

1.1 Anatomie und Histologie der Prostata

Die Prostata ist eine unpaarige, von einer fibrösen Pseudokapsel umgebene Drüse, welche sich dorsal der Symphyse im Spatium perinei superficiale im Beckenboden des Mannes befindet. Anatomische Grenzstrukturen sind die Harnblase nach kranial, das Rectum mit trennender Denonvilliers-Faszie in dorsaler Richtung, der Musculus levator ani beidseits lateral, sowie der Musculus transversus profundus kaudal der Prostata. Die enge anatomische Lage zum Rektum wird für die digital-rektale Untersuchung genutzt, durch welche sich morphologische Veränderungen der Prostata tasten lassen, welche in der peripheren Zone liegen. Die Glandulae vesiculosae, sowie die Ductus deferentia liegen kraniodorsal. Das periprostatice Fettgewebe umgibt versorgende arterielle Äste der Arteria vesicalis inferior, den Plexus venosus vesicoprostaticus, Lymphgefäße und vegetative Nervenplexus (Schünke et al., 2015, Hausmann and Schönberg, 2016, Aumüller et al., 2014).

Histologisch lässt sich die Prostata in verschiedene Zonen unterteilen: Der peripheren Zone entsprechen ca. 70% der Prostata beim jungen Mann. Sie lässt sich im dorsokaudalen und lateralen Bereich lokalisieren und ist in 75% der Fälle Ursprungszone des Prostatakarzinoms (Thüroff, 2016). Die zentrale Zone befindet sich im kranialen, Richtung Harnblasenboden gerichteten Areal und macht ungefähr ein Viertel der Organmasse aus. Die beiden Ductus ejaculatorii durchziehen diese und konfluieren mit dem Pars prostatica der Urethra am

Colliculus seminalis. Es folgt die periurethrale Zone, welche namensgebend die Urethra und auch urethrale Drüsen umschließt. Eine insbesondere für die benigne Prostata-Hyperplasie relevante Zone, ist die Transitionszone. Diese entspricht den beidseitig des kranialen Urethra-Abschnittes gelegenen Gebieten. Zuletzt ist noch die Anteriore Zone (AZ) zu erwähnen, welche sich histologisch durch das Fehlen von Prostata-typischen Drüsen auszeichnet und bindegewebige und glattmuskuläre Anteile beinhaltet (fibromuskuläres Stroma).

Als exokrine Drüse synthetisieren die 20-50 baumartig verzweigten, tubuloalveolären Drüsen etwa ein Drittel des Ejakulates. Ihr leicht saures Sekret beinhaltet unter anderem die saure Phosphatase und weitere Proteasen, welche die Spermienbeweglichkeit fördern (Lüllmann-Rauch and Esther, 2015, McNeal, 1968, Aumüller et al., 2014).

1.2 Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Als Häufigste (ca. 25%) aller malignen Neoplasien des Mannes in Deutschland, nimmt das Prostata-Karzinom (PCa) eine Sonderstellung unter den Krebsneuerkrankungen ein (AWMF-Leitlinie, 2021). Das Lebenszeitrisiko an einem PCa zu erkranken, liegt weltweit bei bis zu 40% (Bott et al., 2003). Die Inzidenzrate in Deutschland beträgt fast 59.000 pro Jahr (AWMF-Leitlinie, 2021). Seit 1990 ist ein deutlicher Anstieg diesbezüglich zu registrieren, was vermutlich auf einer vermehrten Implementierung des PSA-Tests beruht. Es unterscheiden sich die Inzidenzraten innerhalb Europas, mit deutlich höheren Inzidenzen in den skandinavischen Staaten. Zudem lässt sich ein weltweites West-Ost-Gefälle mit niedrigeren Inzidenzen in den asiatischen Nationen vermerken. Im Gegensatz dazu weisen die USA (vorwiegend die schwarzafrikanische Bevölkerung) die meisten Neuerkrankungen auf (Krebsregisterdaten, 2019, Rohde, 2007).

Die Mortalität liegt bei ca. 14.500 Sterbefällen pro Jahr in Deutschland und bleibt damit konstant auf niedrigem Niveau. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 80-90% (unabhängig vom Tumorstadium betrachtet) ist unter

anderem darauf zurückzuführen, dass über die Hälfte der Prostatakarzinome in den kurativ behandelbaren Stadien erkannt werden (Krebsregisterdaten, 2019).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt bei knapp 70 Jahren. Damit ist das PCa vorwiegend eine Erkrankung des älteren Mannes, welche im Hinblick auf den demographischen Wandel der Gesellschaft jedoch zunehmend an Bedeutung gewinnt (AWMF-Leitlinie, 2021, Rohde, 2007).

1.2.2 Risikofaktoren

Obwohl die genaue Ätiologie der Karzinogenese nicht belegt ist, gilt das Lebensalter als dominierender Risikofaktor bei der Entstehung des PCa. Das Erkrankungsrisiko liegt bis zu einem Alter von 45 Jahren unter 1%, während ab dem 65. Lebensjahr statistisch gesehen einer von 20 Individuen innerhalb der nächsten zehn Jahre erkranken wird (AWMF-Leitlinie, 2021, Krebsregisterdaten, 2019).

Des Weiteren verdoppelt eine positive Familienanamnese das Erkrankungsrisiko. Dies scheint insbesondere bei betroffenen Brüdern der Fall zu sein, wohingegen ein erkrankter Vater eine geringere Risikoerhöhung darstellt. Zudem korreliert das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl an betroffenen Verwandten ersten Grades (Zeegers et al., 2003, Perdana et al., 2016). Auch eine schwarzafrikanische Ethnizität ist mit höheren Erkrankungsraten assoziiert (Krebsregisterdaten, 2019).

Eine ebenfalls viel diskutierte Einflussgröße auf die Karzinomentstehung stellen Signalproteine der Insulin-Like Growth Faktor Familie dar: Es konnte eine vermehrte Expression dieser Rezeptoren in aggressivem Tumorgewebe nachgewiesen werden, was wiederum mit einer vermehrten Zellproliferation bzw. verminderter Tumor-Apoptose und somit erhöhter Mortalität korrelierte (Perdana et al., 2016, Ahearn et al., 2018).

Betrachtet man den Einfluss von Alkoholkonsum auf die Entstehung von PCa, so werden unterschiedliche Ergebnisse präsentiert: Während teilweise Risikozunahmen und Inzidenzanstiege (mitunter auch Dosis-abhängig)

beschrieben werden (de Menezes et al., 2013, Zhao et al., 2016), wird auf der anderen Seite ein größerer Einfluss von Alkoholkonsum auf Progress und Mortalität der Erkrankung beobachtet (Brunner et al., 2017).

Als weitere mögliche Risikofaktoren werden Adipositas, Sexual Transmitted Diseases (HPV, Gonorrhoe, Trichomoniasis, etc.) und Nikotinkonsum vermutet, wobei die jeweilige Risikoeinstufung in Metaanalysen sehr variabel eingeschätzt wird (Perdana et al., 2016). Auch eine chronische Inflammation im Rahmen von Prostatitiden wird kontrovers als protektiv (Moreira et al., 2014) aber auch karzinogen diskutiert (Cai et al., 2019).

Das operative Verfahren der Vasektomie wurde in den vergangenen Jahren ebenfalls in Betracht gezogen: Dieses scheint jedoch lediglich bei älteren Männern, welche nicht am Karzinom-Screening teilnahmen, mit vermehrten PCa-Diagnosen einherzugehen und stellt damit lediglich einen korrelativen Zusammenhang dar (Shoag et al., 2017).

Präventiv werden verschiedene Maßnahmen empfohlen: Eine bewusste und gesunde Ernährung mit Konsum von grünem Tee, Soja und Vitamin E, scheint sich protektiv auszuwirken. Das beschriebene Nord-Süd- bzw. West-Ost-Gefälle wird ebenfalls auf die weltweit unterschiedlichen Ernährungsweisen zurückgeführt, da beispielweise emigrierte Männer asiatischen Ursprungs in der zweiten Generation äquivalente Inzidenzraten wie Männer des Ziellandes aufweisen (Perdana et al., 2016, AWMF-Leitlinie, 2021).

1.2.3 Histologie und prognostische Gruppeneinteilung

Das Adenokarzinom macht den größten Anteil der Prostatakarzinom-Entitäten aus, wobei in seltenen Fällen auch sarkomatoide oder kleinzellig neuroendokrine Tumore auftreten (Attenberger et al., 2017) Die überwiegende Anzahl der Karzinome entstehen in der peripheren Zone (PZ). Die TZ ist Ursprung von 20-30% der Prostatakarzinome.

Das PCa wird histologisch mithilfe des Gleason-Scores evaluiert, welcher anhand der beiden dominanten Erscheinungsbilder der Drüsenarchitektur mit

jeweils einem Einzelscore bewertet wird und zu einem Summenscore zusammengefasst werden kann (Gleason and Mellinger, 1974). Der Einzelscore ergibt sich aus der glandulären Entdifferenzierung und kann mit zunehmender Atypie Werte zwischen 1 und 5 erhalten, wobei 5 die histologisch größte Architekturstörung beschreibt (Turkbey and Choyke, 2018). Der Summenscore wird aus den beiden häufigsten Einzelwerten (Prostatektomie-Gewebeprobe) errechnet und kann Werte zwischen 2 und 10 erreichen. Bei der Evaluierung von Stanzpräparaten werden der häufigste und der höchste Gleason-Wert addiert. So umfasst beispielsweise der Gleason-Score 7b (4+3) häufiger den Entdifferenzierungsgrad 4 als Grad 3, während 7a (3+4) häufiger Grad 3 enthält. Grad 7b geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, posttherapeutisch an einem Rezidiv zu erkranken (Turkbey and Choyke, 2018). Daraus erschließt sich, dass jedes Karzinom histologisch sehr heterogen vertreten sein kann und der Gleason-Score prognostische und therapeutische Aussagen ermöglicht. Hierfür wurden ISUP-Gruppen (International Society of Urological Pathology) eingeteilt, welche eine verbesserte prognostische Differenzierung ermöglichen. Gruppe 1 entspricht einer guten Prognose, mit einem Gleason-Grad von 6. Gruppe 2 wird Gleason 7a gleichgesetzt, Gruppe 3 (Gleason 7b), Gruppe 4 (Gleason 8) und Gruppe 5 (Gleason 9 und 10) mit sich zunehmend verschlechternder Prognose (Attenberger et al., 2017).

1.2.4 Risikostratifizierung und TNM-Klassifikation

Das TNM-Staging dient zur Beurteilung der lokalen und systemischen Ausbreitung eines Karzinoms und wird gemäß der UICC-Klassifikation verwendet. Das T-Stadium umschreibt den lokalen Befall und die Ausbreitung des Karzinoms. Das N-Stadium wird bei metastasierten Läsionen mit Lymphknotenbefall (parailiakale Lymphdrainage) verwendet. Fernmetastasen werden durch das M-Stadium wiedergegeben. Hierbei manifestieren sich häufig skelettale, oft osteoblastische Metastasen (Thüroff, 2016).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Prostatakarzinom (Krebsregisterdaten, 2019)

TNM	Manifestation
T1	Nicht sichtbar oder palpatorisch diagnostizierbar
T1a	PCa in weniger als 5% des resezierten Gewebes
T1b	PCa in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	PCa in der Stanzbiopsie
T2	auf das Organ begrenzte Tumordinfiltration
T2a	< 50% eines Prostatalappens infiltriert
T2b	> 50% eines Prostatalappens infiltriert
T2c	Beide Prostatalappen sind infiltriert
T3	Kapsel- und organüberschreitende Ausdehnung
T3a	Organüberschreitende Infiltration
T3b	Glandulae vesiculosae betroffen
T4	periprostatischer Organbefall (Rectum, Vesica urinaria, etc.)
N	Lymphknoteninfiltration
N1	Befall regionärer Lymphknotenareale
M	Metastasierung (Knochen, etc.)
M1a	Befall nicht-regionärer Lymphknotenareale
M1b	Ossäre Metastasen
M1c	Weitere Fernmetastasen

Diese extraprostatiche Infiltration und Metastasierung ist von besonderer prognostischer Bedeutung (AWMF-Leitlinie, 2021).

Anhand verschiedener Parameter können Risikoklassen eingeteilt werden, welche entsprechend den D'Amico-Kriterien das postoperative bzw. nach Strahlentherapie bestehende Rezidivrisiko klassifizieren. Sie beziehen sich auf ein lokal begrenztes Stadium (T1-2/N0/M0). Als Low Grade Risiko werden Prostatakarzinome mit einem maximalen Gleason Score von 6, einem PSA-Wert von kleiner 10ng/ml und einem UICC-Stadium von maximal T2a angesehen. Die Intermediate-Risk-Tumore weisen ein Gleason-Score von 7 oder einen PSA-Wert von 10-20ng/ml oder ein klinisches Stadium von T2b auf. Zuletzt folgt die

High-Risk-Gruppe mit einem Gleason-Score größer gleich 8 oder einem PSA-Wert von über 20ng/ml oder einer cT2c-Beurteilung. Die D'Amico-Klassifikation gilt inzwischen als veraltet, wird jedoch immer noch häufig zur Risikoeinteilung angewendet (AWMF-Leitlinie, 2021, Barentsz et al., 2012).

1.3 Diagnostik

Die Primärdiagnostik umfasst die Digital-Rektale Untersuchung (DRU). Diese ist ab einem Lebensalter von 45 Jahren vorgesehen, bei Vorliegen von Risikofaktoren auch schon früher. Ein PSA-Screening zur Früherkennung wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (AWMF-Leitlinie, 2021).

Bei der DRU wird die anatomische Lokalisation der Prostata in der Nähe zum Rectum genutzt, um Veränderungen in Größe und Oberflächenbeschaffenheit manuell zu tasten. Nachteil ist, dass pathologische Raumforderungen meistens erst im fortgeschrittenen Stadium tastbar sind und die Befundung untersucherabhängig und damit sehr subjektiv ist (Borley and Feneley, 2009). Die Sensitivität der DRU beträgt 51%, die Spezifität 59% mit einem positiven prädiktiven Wert von 41% (Naji et al., 2018).

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serin-Protease, welche von den periurethralen Drüsen und dem Prostataepithel synthetisiert und freigesetzt wird (Borley and Feneley, 2009). Es ist wesentlicher Bestandteil der Initialdiagnostik und bei dem Progress-Monitoring. Der PSA-Wert kann als organspezifischer Biomarker betrachtet werden, welcher jedoch im Hinblick auf die Dignität möglicher Prostataläsionen relativ unspezifisch ist: Anhand des PSA-Wertes kann nicht zwischen gutartiger und maligner Genese differenziert werden. Um eine Unterscheidung dessen zu ermöglichen, wurden weitere PSA-assoziierte Parameter implementiert (Pannek and Brands, 2000):

Beim PSA-Prostatavolumenquotient (PSA-Dichte) wird das freie Gesamt-PSA in Relation zu dem mithilfe des TRUS bzw. besser MRT bestimmten Prostatavolumen gesetzt (Franiel et al., 2021). Dies basiert auf der Annahme, dass bei gleichen Volumina, maligne Entartung einen größeren Biomarker-

Anstieg bewirkt als eine BPH. Dennoch wurden in zahlreichen Studien unterschiedliche Ergebnisse beobachtet und kein einheitlicher Benefit des PSA-Volumen-Quotienten deklariert. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Volumenmessung insbesondere bei der Sonographie eingeschränkt reproduzierbar ist und die PSA-Serumwerte zudem von der Stroma-Epithel-Ratio abhängen. Als weiterer Parameter werden die Anstiegsgeschwindigkeit oder Verdopplungszeit des PSA betrachtet, welche jedoch lediglich zum Verlaufsmonitoring genutzt werden (Pannek and Brands, 2000).

Zuletzt sind noch die alters-spezifischen Grenzwerte des PSA zu erwähnen. Diese gründen darauf, dass sich aufgrund einer BPH-Zunahme im Alter auch die PSA-Serumwerte erhöhen. Dennoch zeigten sich auch hier Limitationen, festgelegte Referenzwerte führten zu hohen Anzahlen negativer Biopsien bei jüngeren Patienten (Pannek and Brands, 2000).

In Bezug auf den Benefit des PSA-Wertes, werden unterschiedliche Ergebnisse präsentiert. So wird bei Überschreiten des jeweilig verwendeten PSA-Cut-off-Wertes eine Verringerung der Mortalität zwischen 21 bis 43% beobachtet, welche von erfolgter Zusatzdiagnostik und Therapie abhängig ist. Andere Studien wiederum konnten keine Mortalitätsreduktion nachweisen (de Koning et al., 2018). Bei einem Cut-off-Wert von 4,0 ng/ml, entspricht die Spezifität 90%, wobei die Sensitivität mit fast 72% deutlich niedriger ist. Wird ein Grenzwert von 0,1 ng/ml² als maximaler Normalwert der PSA-Densität angenommen, so ergibt sich eine Sensitivität von ca. 75% und eine Spezifität von ca. 85%. Definiert man eine jährliche PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von über 0,75 ng/ml als suspekt, lassen sich eine Sensitivität zwischen 55% bis 74% und eine Spezifität von ca. 96% nachweisen (Mettlin et al., 1994).

Abhängig vom PSA-Ausgangswert, werden die Zeitintervalle zur Folgediagnostik abgeleitet. Ab einem PSA-Wert über 4ng/ml, sollte kontextsensitiv eine Biopsie in Betracht gezogen werden. Dazu wird auch bei suspektem DRU-Befund angeraten (AWMF-Leitlinie, 2021).

1.3.1 TRUS: Transrektale Ultraschall Sonographie

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) dient, bei entsprechendem qualitativem Standard, als erweiterte Bildgebung bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Gegenüber der qualitäts-orientierten empfohlenen MRT der Prostata, hat der TRUS jedoch eine untergeordnete Rolle (AWMF-Leitlinie, 2021). Wie der Name bereits andeutet, wird beim TRUS transrektal sonographiert, mit einer Mindestfrequenz von 7,5Hz. Um auch in tiefere Gewebsschichten Einblick zu erhalten, kann die Sondenfrequenz verringert werden, was jedoch die Bildqualität mindert. Neben der transrektalen Sonographie kann auch eine transvesikale Bildgebung erfolgen, welche jedoch, durch die Erforderlichkeit einer erhöhten Eindringtiefe, eine deutlich ungenauere Weichteil-Kontrastierung ermöglicht und für die Darstellung von pathologischen Veränderungen der Prostata nicht geeignet ist.

Man unterscheidet zwei verschiedene Ultraschall-Sonden, je nachdem, ob die Frequenzsendung seitlich oder endständig stattfindet. Üblicherweise wird der B-Mode verwendet, mithilfe dessen später das Prostatavolumen errechnet werden kann. Die Durchblutung des Organs kann qualitativ und quantitativ durch Benutzung des Farbdopplers erfasst werden.

Im normalen Prostatagewebe erscheint die PZ weniger echogen als die Transitionszone. Die chirurgische Kapsel, als Begrenzung der CZ, lässt sich als dünne echoarme Umrandung darstellen. Sehr viel heterogener wirkt die TZ, welche sich durch sowohl echoarme als auch echoreiche Areale auszeichnet. Homogen echoarm hingegen tritt die AZ hervor. Hinweisend auf eine Karzinogenese kann die Echo-Aussparung in fokalen, unscharf begrenzten Bereichen sein (Attenberger et al., 2017). Dennoch erweist sich der TRUS als nicht sehr sensitives Verfahren bei der Diagnostik von malignen Läsionen im Frühstadium (Borley and Feneley, 2009, Kaufmann et al., 2015).

1.3.2 Magnetresonanztomographie

Der menschliche Körper besteht überwiegend aus Wasser-Molekülen, welche für die MRT-Bildgebung von essenzieller Bedeutung sind. Die Wasserstoff-Protonen weisen einen Kernspin (Drehimpuls) auf, wodurch ein Dipolmoment entsteht. Dieser orientiert sich anhand der vorhandenen Magnetfelder, welche im Körper ungerichtet sind und sich durch ein externes Magnetfeld gerichtet anordnen. Zuerst wird ein homogenes Magnetfeld generiert, was zu einer synchronen Längsausrichtung der Protonen führt: Es folgt eine Drehimpuls-Bewegung der Protonen entlang der Magnetfeldrichtung (Präzession). Durch Gradienten-Impulse wird anschließend eine Quermagnetisierung der Protonenbewegung erreicht. Diese variiert mit der Magnetfeldintensität: Die Protonen nehmen, durch die vom Magnetfeld vorgegebene Rotationsfrequenz (Lamorfrequenz), Energie auf. Diese wird nach Beendigung der durch die Gradienten-Impulse bedingten magnetischen Anregung freigesetzt, wobei die Protonen wieder ihren Ausgangszustand einnehmen, auch Relaxation genannt. Dabei kann folglich zwischen T1 (das Zurückkehren der Protonen in den längsgerichteten Zustand) und T2 (Rückkehr zu asynchroner Spin-Bewegung) unterschieden werden. T1 und T2 beschreiben die jeweiligen Relaxationszeiten. Um die freigewordene Energie aufzuzeichnen, sind jedoch, aufgrund der sehr kleinen Energiebeträge, wiederholte magnetische Impulse notwendig (Hünerbein, 2017a). Die Repetitionszeit ist die Zeit von Beginn eines Impulses bis zum Aussenden des nächsten Impulses in der Puls-Sequenz. Als Echozeit wird die Zeit zwischen Energiefreisetzung und Signaldetektion bezeichnet. Bei TSE-Sequenzen (Turbo-Spin-Echo) werden mehrere Echos, also Energiebeträge, nach einer Impulsanregung zur Bildgenerierung verwendet. Dies verringert zwar die Messzeit, jedoch zeigen sich tendenziell häufiger Artefakte und ein geringerer Weichteilkontrast. Die EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging), welche bei der DWI angewendet wird, zeichnet sich durch ein enormes Gradientengefälle und schnelle Sequenzfolge aus (Hünerbein, 2017b).

1.4 MRT-Bildgebung der Prostata: Indikationen und Leitlinie

Die Magnetresonanztomographie imponiert nicht nur durch standardisierte, untersucherunabhängige Bildgebung, sondern ermöglicht auch eine sensitive Diagnostik von Weichteilgewebe ohne Strahlenbelastung. Durch verschiedene funktionelle Sequenzen erhält man, neben der morphologischen Struktur, auch Messparameter zu Diffusion oder potenzieller maligner Veränderung. Bei einer Schichtdicke von 2,5–4,0 mm und einem Einzelschichtabstand von 0–0,3 mm, wird ein Akquisitionsfenster (FOV = Field of view) von 14-18 cm² generiert (Attenberger et al., 2017, Franiel et al., 2021).

Die S3-Leitlinie der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) enthält verschiedene Kriterien, welche als Indikation für die multiparametrische MRT-Bildgebung gewertet werden können. Das mpMRT gehört inzwischen zur allgemeinen First-Line-Diagnostik, wird jedoch weiterhin bisher nicht als Screening-Maßnahme empfohlen. Es ist vor Biopsie und bei Zustand nach negativer systematischer Biopsie und weiterhin suspekten Befunden indiziert. Außerdem empfehlen die Leitlinien eine MRT-Bildgebung bei einem cT3 oder cT4 Stadium, sowie bei geplanter Radiatio. Eine gleichzeitig durchgeführte systematische und gezielte Biopsie wird bei tumorverdächtigen Läsionen im MRT empfohlen (AWMF-Leitlinie, 2021). Zudem erweist sich die MRT-Bildgebung bei der Fragestellung einer Active-Surveillance-Therapie als vorteilhaft, da so mögliche inapparente Tumore nicht übersehen werden (Turkbey and Choyke, 2018).

Folgende Informationen sollten gemäß der Deutschen Röntgengesellschaft bei der Evaluation der mpMRT berücksichtigt werden: Der zuvor gemessene PSA-Wert oder ein suspekter Anstieg dessen, sowie die PSA-Densität und weitere beeinflussende Faktoren (Entzündungen, Medikation, etc.) sollten vor einer MR-Bildgebung bestimmt werden. Des Weiteren ist die Erfassung jeglicher histologischer Vorbefunde, stattgehabter Bildgebung und Therapieansätze von Relevanz (Franiel et al., 2021).

1.4.1 T2w-Sequenz

Die einzelnen Gewebe kontrastieren sich anhand unterschiedlicher Signalintensitäten, welche mit der Protonen-Densität in Zusammenhang stehen und somit die Anzahl an Wassermolekülen quantitativ wiedergeben. Bei der T1-Wichtung sind die Repetitionszeit und auch die Echozeit kürzer als bei der T2-Sequenz. Durch die variierenden Relaxations- und Echozeiten der Gewebe ergeben sich in der T1w hyperintense (Fett) oder hypointense (Wasser) Abbildungen. Bei der T2 Wichtung (T2w) hingegen wird Wasser hyperintens und anderes Gewebe (Muskeln) hypointens dargestellt (Hünerbein, 2017b).

Die T2w-TSE-Sequenz (TSE = Turbo-Spin-Echo) ermöglicht Bilder in axialer, koronarer und sagittaler Ebene anzufertigen. Sie ist für die Prostata-Bildgebung die anatomische Sequenz der Wahl und ermöglicht, die einzelnen Zonen voneinander abzugrenzen, morphologische Veränderungen im Prostatagewebe zu differenzieren und bei Tumorbefall relevante Informationen für das T-Staging zu liefern (Schlemmer, 2017). Dies ist bei der T1-gewichteten Sequenz nicht möglich, da hier eine klare Abgrenzung durch die homogen isointense Abbildung des Prostataparenchyms erschwert wird. Daher kann T1w vielmehr zur Detektion von Einblutungen und für die Beurteilung der Lymphknoten im Becken herangezogen werden.

T2w-Merkmale bei Prostataveränderungen

Bei unauffälligen, normalen Prostaten wird die PZ in der T2w signalreich dargestellt, es zeigt sich eine homogene Hyperintensität. Die zentralen Anteile der Prostata werden durch eine schmale hypointense Umrandung („chirurgische Kapsel“) abgegrenzt und weisen eine geringere und heterogene Signalintensität auf als die PZ. Die AZ mit ihrem fibromuskulären Stroma demarkiert sich durch Hypointensität und auch niedrige ADC-Werte, was mit einer erhöhten Zelldichte korreliert (Kitzing et al., 2016). Das fibröse Gewebe am Rand der Prostata stellt sich ebenfalls hypointens dar.

Treten nun entzündliche oder karzinomatöse Veränderungen auf, verändert sich lokal die Signalstärke in den hypointensen Bereich. Bei differenzierten Tumoren (mit niedrig malignem Tumorgrad) kann es jedoch zu einem isointensen Erscheinungsbild kommen, was eine klare Demarkierung einer fokalen Tumorkläsion verschlechtert. Zudem verändern nicht-maligne Erkrankungen der Prostata (wie etwa die benigne Prostatahyperplasie) die gemessenen Intensitäten. Weitere relevante Befunde, die auf eine extraprostatiche Ausdehnung hinweisen, sind neurovaskuläre und periprostatiche Infiltrationen, veränderte Kapselstrukturen und kapselnahe Lokalisation der Läsion. Außerdem muss eine Tumorausbreitung in benachbarte Organe, wie etwa den Glandulae vesiculosae ausgeschlossen werden: Hier gelten vergleichbare Kriterien, das heißt eine hypointense Signalabschwächung, eine Größenzunahme der Vesikel und eine makroskopisch sichtbare Tumordinvasion (Hausmann and Schönberg, 2016, Attenberger et al., 2013).

Zudem nehmen bereits stattgehabte Therapieansätze Einfluss auf die Evaluation der T2w-Sequenz: So können eine antihormonelle Therapie oder Tumorbestrahlung zu einer Gewebeveränderung und somit Verminderung der Signalstärke führen (Franiel et al., 2021).

Durch die rein morphologische Interpretation und damit assoziierter Abhängigkeit von dem jeweiligen Untersucher, etablierten sich weitere bildgebende Sequenzen zur spezifischeren Abgrenzung des Prostatakarzinoms.

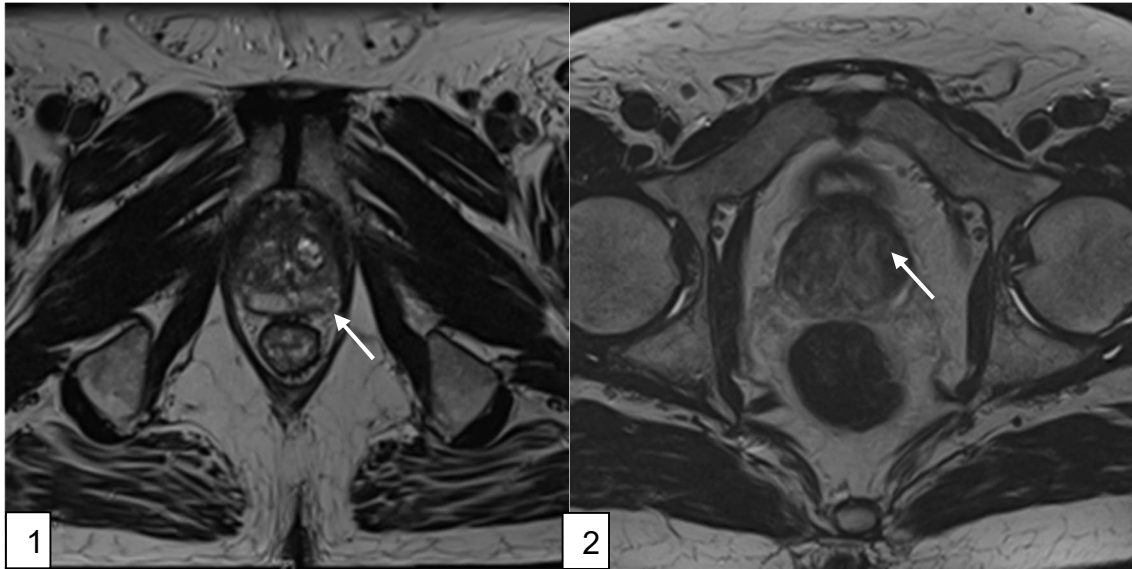


Abbildung 1: 1) PI-RADS 5 Läsion in linksseitiger posterolateraler PZ in T2w; 2) PI-RADS 4 Läsion in linksseitiger anteriorer TZ in T2w

1.4.2 DWI – Diffusion Weighted Imaging

Unter DWI versteht man die diffusionsgewichtete Bildgebung, welche initial vor allem ihre Relevanz in der Diagnostik der Infarktkern- und Penumbra-Demarkierung beim Apoplex demonstrieren konnte. Dabei werden Strecke und Latenzzeit bewegter Protonen gemessen und somit auf die Geschwindigkeit der Brownschen Molekularbewegung der Wasserstoffprotonen geschlossen. Sie ist antiproportional zur Zelldichte. Je größer die Zelldichte, desto mehr Interaktionen finden zwischen den vorhandenen Molekülen statt und schränken die ursprünglich ungerichtete Molekulardiffusion ein. Diese wird durch die Verwendung von bipolaren Gradienten erfasst und mithilfe des b-Wertes eingeordnet (Attenberger et al., 2013). Folglich ist der b-Wert eine Größe der De- und Rephasierungsgradienten (Attenberger et al., 2017).

Die Höhe des b-Wertes bestimmt die Wichtung der Diffusionsrestriktion und bestimmt damit die Signalintensität. Bei hohen b-Werten macht die Diffusionswichtung einen größeren Anteil aus, während bei niedrigen Werten T2w Effekte überwiegen (T2-shine-through-Phänomen). Eine genaue Messung der Diffusion wäre also mit hohen b-Werten möglich, welche jedoch lange Echozeiten erfordern. Diese wiederum bewirken eine deutliche Zunahme von

unerwünschtem Rauschen und verschlechtern damit die Bildqualität (das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis). Durch die Messung mit verschiedenen b-Werten bei tolerierbarer Bildqualität wird anschließend, mithilfe eines mathematischen Algorithmus ADC-Werte (apparent diffusion coefficient, apparenter Diffusionskoeffizient) für unterschiedliche Gewebe berechnet. Ein vermindertes Rauschen wird zudem durch die Verwendung von 3,0 Tesla Geräten erreicht (Schlemmer, 2017, Barentsz et al., 2012).

Basierend auf den oben ausgeführten Prinzipien, stellt sich eine durch erhöhte Zelldichte bewirkte verminderte Diffusion als hyperintense Läsion dar mit korrelierendem erniedrigtem ADC-Wert. Zudem können die ADC-Werte mit T2w-Bildern fusioniert werden, was eine bessere Einschätzung im morphologischen Gesamtkorrelat ermöglicht (Hausmann and Schönberg, 2016, Attenberger et al., 2013).

DWI beim Prostatakarzinom

Das nicht-erkrankte Prostata-Parenchym wirkt wenig einschränkend auf die Diffusion, wodurch sich hohe ADC-Werte und eine geringe Signalabschwächung ergeben. Prostatakarzinome weisen dagegen eine höhere Zelldichte auf, die ADC-Werte sind niedriger. Eine vermehrte Zelldichte manifestiert sich aber auch bei der BPH, welche aufgrund ihrer heterogenen Struktur mit variablen ADC-Werten imponiert (Hausmann and Schönberg, 2016). Befindet sich das PCa jedoch in der TZ, ist eine klare Abgrenzung von einer BPH mithilfe der DWI deutlich schwieriger, weshalb die Morphologie der entsprechenden Läsion in der T2w-Sequenz beurteilt werden muss (Schlemmer, 2017).

Da sich eine zunehmende Malignität durch einen histologisch geringen Differenzierungsgrad mit abnormem Drüsenaufbau darstellt, korrelieren die ADC-Werte mit der Tumoraggressivität bzw. dem Gleason-Score. Somit kann die DWI auch bei einer Active-Surveillance-Therapie (watch and wait) eine Tumorprogression, mit steigendem Gleason-Grad und geringerem Differenzierungsgrad, feststellen (Hausmann and Schönberg, 2016). Dennoch lässt sich der Gleason-Grad nicht vollständig von den gemessenen ADC-Werten ableiten, da sich diese häufig überschneiden (Schlemmer, 2017). So kann es

durch nekrotische Tumorveränderungen zu einer verbesserten Diffusion kommen und die ADC-Werte mit denen von zystischen Strukturen fälschlicherweise verglichen werden (Attenberger et al., 2017).

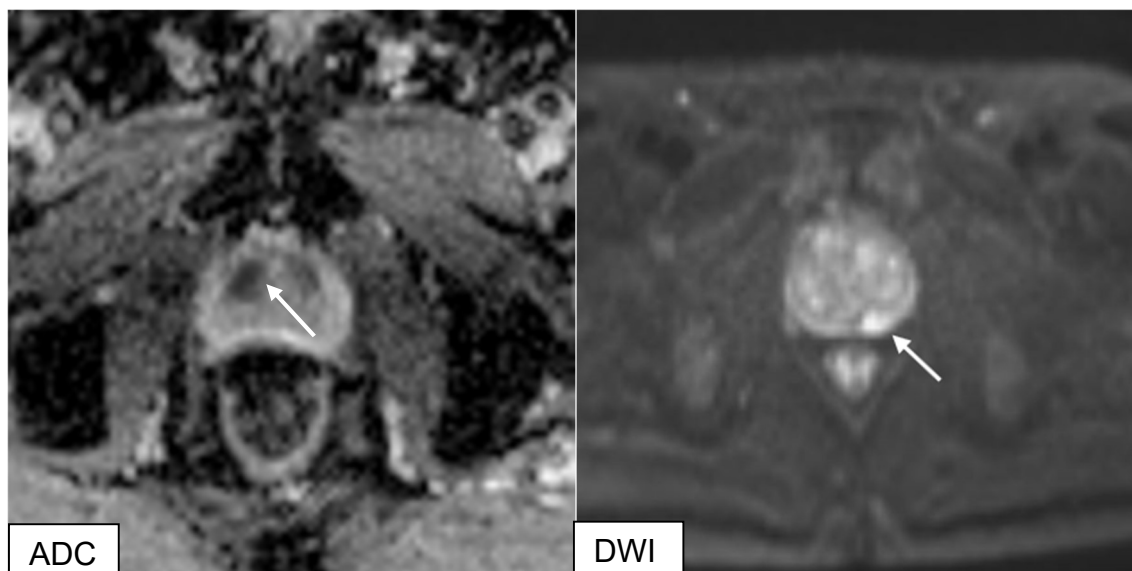


Abbildung 2: 1) ADC einer PI-RADS 3 Läsion in der anterioren rechtsseitigen TZ; 2) DWI einer PI-RADS 5 Läsion in der posterolateralen linksseitigen PZ

1.4.3 DCE- dynamische Kontrastmitteluntersuchung

Während der intravenösen Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln, werden in schneller Folge mehrere T1w-Sequenzen axial akquiriert, welche die Änderung der Signalstärke in Abhängigkeit von der Kontrastmittel-Anflutung abbilden. Diese steht wiederum mit der Gewebs-Angiogenese und der Diffusion zwischen intravasalem Plasmavolumen und dem extrazellulären Extravasalraum in Zusammenhang. Dabei werden Zeit-Intensitäts-Verläufe erstellt, welche in einer festgelegten Region of Interest gemessen werden. Man unterscheidet drei Kurventypen: Bei Typ 1 erkennt man eine kontinuierliche Signalverstärkung, bei Typ 2 ein zügiges Enhancement mit anschließendem Plateau. Eine früharterielle Signalintensitätszunahme mit schnellem Wash-Out entspricht Typ 3. Obwohl der dritte Kurventyp am ehesten mit einer malignen Genese korreliert, können auch die ersten beiden Verläufe beobachtet werden. Deshalb wird in PI-RADSv2.1

lediglich qualitativ unterschieden (Berman et al., 2016). Durch Software-Programme mit speziellen Algorithmen kann schließlich auf Durchblutung (Plasmafluss, PF) und Flussgeschwindigkeit (mean transit time, MTT) zurückgeschlossen werden, welche in PI-RADSV2.1 jedoch für die Ermittlung des Scores keine Rolle spielen. Wie schon bei der DWI beschrieben, ist auch hier eine Fusion mit T2w-Bildern möglich was eine morphologische Lokalisation erleichtert (Hausmann and Schönberg, 2016).

DCE beim Prostatakarzinom

Bei atypischem, malignem Prostatagewebe lässt sich mitunter eine frühe Anflutung mit ebenfalls zügigem Wash-out beobachten. Bei BPH und Prostatitiden ist diese Kontrastmittelkinetik ebenso vorhanden jedoch mitunter weniger stark ausgeprägt, was auch bei Low-grade-Karzinomen zu beobachten ist. In normalem nicht-entartetem Prostatagewebe hingegen zeigt sich ein deutlich langsames, kontinuierliches Anfluten (Hausmann and Schönberg, 2016, Attenberger et al., 2013).

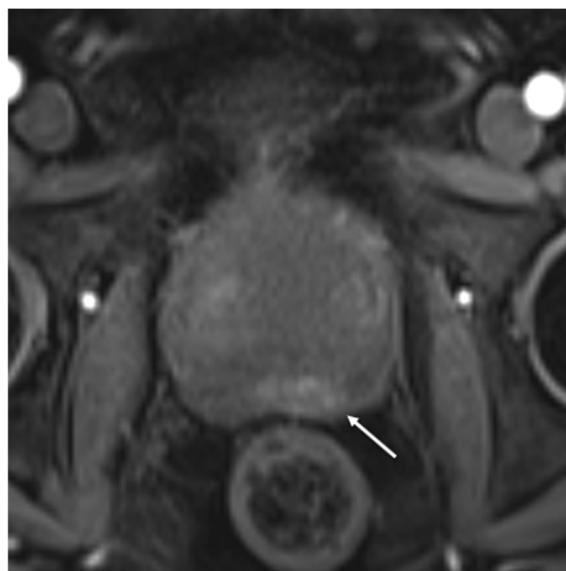


Abbildung 3: PI-RADS 4 Läsion mit positiver DCE in der linksseitigen posterolateralen PZ

1.4.4 PI-RADS-Klassifikation

Die multiparametrische MRT (mpMRT) ist Bestandteil der Leitlinien für Diagnostik und Therapieplanung beim PCa. Die Funktions-Sequenzen (DWI, DCE) erleichtern eine genauere Abgrenzung von malignem, benignem und normalem Prostatagewebe, sie müssen jedoch zur institutsüberschreitenden Vergleichbarkeit standardisiert werden. Durch die Verwendung unterschiedlicher Geräte und Software-Systeme, ist jedoch eine Festlegung von übereinstimmenden Richtwerten nicht möglich. Daher wurden vom American College of Radiology (ACR) und der European Society of Uroradiology (ESUR) das Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) implementiert, um einheitliche Evaluationskriterien zu ermöglichen (Hausmann and Schönberg, 2016). Auch wenn die PI-RADS-Befundklassifikation in Anlehnung an die BI-RADS-Kriterien beim Mamma-Karzinom entstanden ist, werden keine Therapie-Empfehlungen und weitere Vorgehensweisen ausgesprochen (Schlemmer, 2017).

Der PI-RADS-Score umfasst fünf Stufen, welche die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Dignität der im mpMRT beurteilten Läsion ausführen. Dabei wird in den Kriterien nochmals zwischen der TZ und der PZ unterschieden, in der PZ ist die DWI die dominante Sequenz, in der TZ die T2w (Schlemmer, 2017, Barentsz et al., 2012, Committee, 2019). Hier verkürzt dargestellt wird die zurzeit gültige PI-RADS Version 2.1:

- PI-RADS 1 entspricht dem Normalbefund bzw. einer unauffälligen Prostata: Die PZ erscheint in der T2w-Sequenz homogen und signalstark, es liegt keine Hyperintensität in der DWI oder verminderte ADC-Werte vor, die KM-Anflutungskinetik (DCE) ist kontinuierlich. Die TZ weist sich durch eine gleichförmige Signalintensität in der T2w aus.
- PI-RADS 2 kategorisiert das Auftreten scharf berandeter und enkapsulierter hypointenser Läsionen in der TZ, passend zu einem BPH-typischen Erscheinungsbild. In der PZ sind die Läsionen durch eine gering verstärkte Signalintensität in der DWI mit linearem Muster gekennzeichnet, welche in der Regel einer Prostatitis entsprechen.

- PI-RADS 3 umfasst die intermediären Befunde, welche in der PZ eine moderate Signalverstärkung in der DWI oder eine zunehmende Signalabschwächung der ADC-Werte ergeben, jedoch nicht beide Charakteristika aufweisen. In der DCE-Sequenz findet sich kein früharterielles KM-Enhancement. In der TZ stellen sich die Befunde unscharf mit heterogenem Signal dar.
- PI-RADS 4 kennzeichnet in der PZ eine deutliche Demarkierung einer Läsion kleiner 1,5 cm mit hyperintenser (DWI) bzw. hypointenser (ADC) Signalstärke. Im Vergleich zu PI-RADS 3 ist zudem die DCE-Messung positiv. Auch in der TZ tritt eine deutliche Hypointensität in der T2w hervor, die Befunde sind linsenförmig oder unscharf berandet.
- PI-RADS 5 beschreibt Läsionen größer 1,5 cm oder extraprostatiches Wachstum. Die restlichen morphologischen (T2w) und funktionellen Sequenzen (DWI/ADC, DCE) sind mit PI-RADS 4 vergleichbar.

Im Folgenden sind die PI-RADSV2.1 Evaluationskriterien tabellarisch aufgeführt (Committee, 2019):

Tabelle 2: Bewertung der PZ

DWI	T2w	DCE	PI-RADS
1	Alle Scores	Irrelevant	1
2	Alle Scores	Irrelevant	2
3	Alle Scores	-	3
		+	4
4	Alle Scores	Irrelevant	4
5	Alle Scores	Irrelevant	5

Tabelle 3: Bewertung der TZ

T2w	DWI	DCE	PI-RADS
1	Alle Scores	Irrelevant	1
2	≤ 3	Irrelevant	2
	≥ 4	Irrelevant	3
3	≤ 4	Irrelevant	3
	5	Irrelevant	4
4	Alle Scores	Irrelevant	4
5	Alle Scores	Irrelevant	5

Des Weiteren sollte auch die organüberschreitende Ausdehnung evaluiert werden, sowie die Infiltration der Glandulae vesiculosae, des neurovaskulären Bündels, der Harnblase und des angrenzenden Rectums (Barentsz et al., 2012).

Bei mehreren Befunden ist der höchste PI-RADS-Score von Relevanz, da dieser mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines malignen Tumors einhergeht und damit die Prognose bestimmt.

1.5 Gadolinium-haltige Kontrastmittel

Das MR-Bild entsteht durch die Auslenkung von Wasserstoff-Protonen durch die Generierung eines Magnetfeldes. Abhängig von der Relaxationszeit, fallen die Protonen wieder in ihren Ursprungszustand zurück und setzen dabei Energie frei, welche zudem mit der Protonendichte des jeweiligen Gewebes korreliert. Durch diese freiwerdende Energie wird ein magnettomographisches Bild aufgezeichnet. Mithilfe des applizierten Kontrastmittels wird durch die Verkürzung der Relaxationszeit das Signal verstärkt (Rogosnitzky and Branch, 2016).

Das MR-Kontrastmittel besteht aus Gadolinium-Ionen (Gd^{3+}). Mithilfe eines Träger-Moleküls wird die potenzielle Toxizität des Gd^{3+} reduziert, welche auf dessen Ähnlichkeit zu Calcium-Ionen beruht. Ungebundenes Gd^{3+} kann daher mit Calcium-assoziierten Prozessen Wechselwirkungen eingehen, wie etwa

Calcium-Kanälen oder Ion-bindenden Enzymen. Es spielt auch der molekulare Aufbau der einzelnen Kontrastmittel eine Rolle, da sich diese in ihrer Stabilität und folglich auch ihrem Ablagerungsverhalten unterscheiden (Ramalho et al., 2016). Abhängig von dem Trägermolekül, kann man zwischen linearem und makrocyclischem Aufbau differenzieren, was sich auf das räumliche Verhalten zum Gadolinium-Ion auswirkt. Während makrocyclische Liganden das Gd-Ion höhlenartig umgeben, kann dieses bei einer linearen Struktur einfacher freigesetzt werden (Layne et al., 2018, Kanda et al., 2017).

Nachteilig kann sich die Ablagerung von Gadolinium im Gewebe darstellen, insbesondere bei sehr häufiger Kontrastmittel-Gabe. Während primär lediglich die KM-Akkumulation bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz in Betracht gezogen wurde, wurden in den letzten Jahren auch Ablagerungen in Geweben bei nierengesunden Menschen beobachtet. So konnten verschiedene Studien eine vermehrte KM-Konzentration in Hirngeweben, wie etwa dem Nucleus dentatus oder dem Globus pallidus nachweisen, was insbesondere bei häufiger KM-Exposition der Fall und somit dosisabhängig war. Neuropathische Phänomene, wie Ataxien, Encephalopathien oder Myoklonien wurden im Tierversuch mit direkten Gd-Injektionen in die Ventrikel beschrieben (Choi and Moon, 2019, Ray et al., 1996). Aber auch eine Knochenablagerung wurde festgestellt, selbst wenn die KM-Applikation Jahre zurücklag. Die Nieren als KM-eliminierende Organe können ebenfalls Schaden nehmen: So wurden nekrotisierende Prozesse in den Nierentubuli beschrieben, welche zu einer Niereninsuffizienz führten (Rogosnitzky and Branch, 2016). Risikofaktoren und besonders gefährdete Patientengruppen für die Entwicklung von toxischen Reaktionen seien Allergien, Asthmatiker, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und eine schnelle Applikation des KM.

Die systemische nephrogene Fibrose begründet sich vermutlich auf einer Dissoziation und damit Freisetzung des Gd-Ions von seinem Trägermolekül. Es kommt zu einem fibrotischen Umbau von Haut (ähnlich zu einem sklerodermischen Erscheinungsbild), respiratorischem Trakt (interstitielle pulmonale Fibrose), Leber und Herz. Hierbei konnte man eine, durch Gd bewirkte, verstärkte Genexpression und Proteinbiosynthese von

inflammatorischen Signalstoffen, eine Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese feststellen (Ramalho et al., 2016, Layne et al., 2018). Anhand der Nierenfunktion werden verschiedene Risikogruppen unterteilt: Eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, sowie eine akute Niereninsuffizienz oder die Dialyse-Pflichtigkeit eines Patienten stellen ein hohes Risiko dar. Einer GFR $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ wird hingegen kein relevantes Risiko beigemessen (Franiel et al., 2021). Inwieweit diese Befunde aus der Anwendung von linearen Gd-haltigen Kontrastmitteln auf mehrere zyklische Präparate übertragbar sind, ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen. Zyklische Gd-haltige Kontrastmittel werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sicher angesehen und sind im Gegensatz zu linearen Präparaten weiter für alle Indikationen zugelassen.

Nach den PI-RADS Kriterien wird die DCE auf Vorhandensein von früharterieller KM-Anflutung überprüft und lediglich zur Unterscheidung zwischen PI-RADS 3 und 4 herangezogen (Committee, 2019). Im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen, welche mit einer MR-Kontrastmittelgabe von Gadolinium einhergehen können, wird zunehmend die Notwendigkeit dessen diskutiert. Das Ausbleiben einer positiven KM-Kinetik ist kein sicheres Ausschlusskriterium für einen klinisch signifikanten Tumor. Umgekehrt können auch benigne Veränderungen zu einem frühen Wash-In des KM führen und somit eine Malignität vortäuschen (Berman et al., 2016). Die Spezifität der DCE-Sequenz ist trotz hoher Sensitivität als eher gering zu betrachten (Berman et al., 2016). Zahlreiche Studien beobachten keinen nennenswerten Zusatznutzen der DCE in der Unterscheidung zwischen niedrig-gradigen und Hochrisiko-Tumoren, unabhängig ob diese in der PZ oder TZ lokalisiert werden. Auch in der Diagnostik kleiner Karzinome, erwies sich die DCE nicht notwendigerweise vorteilhaft (Cosma et al., 2019, Sherrer et al., 2019). In einer Meta-Analyse konnten Sensitivität und Spezifität von biparametrischen (T2w, DWI) versus multiparametrischen Ansätzen (+ DCE) als gleichwertig eruiert werden (Alabousi et al., 2019). Entscheidend scheint jedoch die Korrelation der Sensitivität der Befundung biparametrischer MRTs mit der Erfahrung des Untersuchers zu sein. Je größer der Übungsgrad, desto eher stimmt der biparametrische mit dem

multiparametrischen Score überein, während unerfahrene BefunderInnen deutlich von der DCE-Sequenz profitieren, sowohl in Detektion als auch im Grading (Gatti et al., 2019). Eine andere Studie konnte einen diagnostischen Benefit der DCE nur bei Patienten mit einem biparametrischen MRT-Score über 3 nachweisen (Xu et al., 2019).

Sozioökonomisch betrachtet ist die Kontrastmittel-Applikation nicht nur kostenintensiver, sie benötigt auch zusätzliche Zeit, um die DCE abzubilden. Zudem gehört Gadolinium zu den seltenen Erden und nimmt sowohl in der Herstellung als auch in der Eliminierung großen Einfluss auf das Ökosystem. So wurde in verschiedenen Studien eine erhöhte Gadolinium-Konzentration in Oberflächen- und Trinkwasser nachgewiesen, insbesondere in Regionen mit einer hohen Dichte an MRT-Geräten. Hierbei konnten Abwasser-Reinigungssysteme lediglich etwa 10% des enthaltenen Gadoliniums eliminieren. Die toxischen Effekte auf aquatische Ökosysteme sind Inhalt gegenwärtiger Forschung (Inoue et al., 2022, Birka et al., 2016, Telgmann et al., 2013).

Sollte sich ein biparametrischer Ansatz in der Prostata-Bildgebung als Gleichwertig erachtet werden, so könnten in Zukunft in der MRT der Prostata Komplikationen reduziert, ökonomische Effizienzsteigerungen und eine verringerte Ökotoxizität die Folge sein.

1.6 Limitationen und Ausblick

Limitationen der Prostata-MRT begrenzen den Stellenwert in der Diagnostik und erklären teilweise die begrenzte Sensitivität und Spezifität in Studien. So führt eine rektale Gasansammlung, technische Faktoren, Patientenbewegung und Metallimplantate zu Artefakten, die die Interpretation von Befunden erschweren oder unmöglich machen. Außerdem ist die MR-Befundung auch von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig. Um in der Bildgebung nicht sichtbare Karzinome trotzdem zu erfassen, wird eine Kombination aus systematischer Biopsie und gezielter Biopsie empfohlen, was jedoch zu einer Stanz-Zunahme führt (von 12 auf 18 oder mehr Stenzen). Dies ist mit einem

steigenden Risiko für Infektion und hämorrhagischen Ereignissen verbunden (Turkbey and Choyke, 2018).

Neben falsch-negativen Befunden, können jedoch auch benigne Prostataveränderungen zu falsch-positiven Bewertungen führen, wie zum Beispiel die BPH, Prostatiden oder Fibroseareale. Der wichtigste prädiktive Marker sei die histopathologische Diagnostik mindestens einer maligne-entarteten Stanze (DeLongchamps et al., 2015).

1.7 Biopsieverfahren

Standardverfahren bei Biopsie-Indikation stellt die zehn bis zwölf Stanzzyylinder umfassende, systematische TRUS-gesteuerte Biopsie dar. Gemäß den Leitlinien ist dies der Fall bei einem dauerhaft erhöhten PSA-Wert oder einer auffälligen DRU. Außerdem können weitere Parameter, wie etwa die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes von Relevanz sein. Vorteil der transrektalen Biopsie ist, dass diese meistens unter Lokalanästhesie auch im ambulanten Setting möglich ist. Im Gegensatz dazu erfordert der transperineale Ansatz aufwändigere anästhetische Prozeduren (Spinalanästhesie, Pudendusblock oder Vollnarkose). Dennoch ermöglicht die transperineale Biopsie eine verbesserte Diagnostik von weit ventral gelegenen Befunden, was auf die Winkeleinstellung der Biopsienadel zurückgeführt wird. In beiden Fällen ist jedoch eine antibiotische Prophylaxe indiziert, um schwere Infektionen zu vermeiden. Die Kombination aus rein ultraschall-gesteuerter und MRT-Biopsie führte zur Implementierung der Fusions-Biopsie, bei welcher die jeweils detektierten Läsionen kognitiv oder mithilfe von Software-Programmen fusioniert werden. Die Fusionsbiopsie wird bei negativer Primärbioptie empfohlen, sollte der klinische Verdacht eines Karzinoms weiter bestehen. Zudem spielt sie in der Active-Surveillance-Strategie eine Rolle, da entdeckte Läsionen markiert werden können, sowie auch die vorangegangenen Stanzlokalisationen (Attenberger et al., 2017, Kaufmann et al., 2018). Die gezielte Fusionsbiopsie ermöglicht eine bessere Diagnostik bei hochmalignen Tumoren, während Low-Risk-Karzinome

deutlich seltener identifiziert werden (Woodrum et al., 2016, AWMF-Leitlinie, 2021).

Wichtig ist zudem bei begründetem Verdacht auch posttherapeutisch eine Rezidivdiagnostik durchzuführen. Durch postbiopsische hämorrhagische Einblutungen oder Narben können jedoch ebenfalls hypointense Läsionen hervortreten, welche in der T2w-Sequenz ein PCa imitieren können. Daher werden die funktionellen Sequenzen empfohlen (Hausmann and Schönberg, 2016).

1.8 Therapie-Möglichkeiten

Im Allgemeinen ist bei der Entscheidung zwischen verschiedenen Therapiemöglichkeiten die Ausdehnung des Prostatakarzinoms von Relevanz, handelt es sich um eine lokal begrenzte Raumforderung oder ist eine systemische Therapie indiziert. Desweiteren werden auch das Lebensalter, der Patientenwille und die Komorbiditäten des Patienten in die Entscheidungsfindung mit einbezogen. Angestrebt wird eine Aufrechterhaltung entsprechender Lebensqualität und eine Verringerung von tumor- oder therapieassoziiertes Beeinträchtigung (Börgermann et al., 2014).

1.8.1 Active Surveillance

Die Active Surveillance-Therapie, auch watchful waiting genannt, ist gemäß der S3-Leitlinie bei folgendem Tumorbefund und Staging zu erwägen (AWMF-Leitlinie, 2021):

- PSA \leq 10 ng/ml
- Gleason \leq 6
- T-Stadium 1c oder 2a
- Tumornachweis in maximal 2 Stenzen
- Maximal 50% Tumornachweis pro Stanze
- Voraussichtliche Lebenserwartung unter 10 Jahren

Ziel ist die Verhinderung einer aggressiven Tumorthherapie bei ungefährlichem initialen Tumorstadium, mit daraus resultierenden Einschränkungen des Patienten. Zudem soll eine rechtzeitige Diagnostizierung eines Progresses ermöglicht werden. Dazu gehören ein ansteigender PSA-Wert, zunehmende histologische Entartung und morphologische Ausbreitung. In diesem Fall sollte das Monitoring abgebrochen werden (Börgermann et al., 2014). Bei der Active Surveillance-Therapie werden engmaschige Nachuntersuchungen durchgeführt, welche die DRU, den PSA-Wert, sowie mögliche Rebiopsien und MRT-Kontrollen umfassen. Hierbei nimmt die Anzahl der pro Jahr durchgeführten Kontrollen mit der Nachsorgezeit ab: So wird beispielsweise der PSA-Wert zu Beginn der AS-Therapie viermal jährlich kontrolliert, ab dem dritten Jahr nach Erstdiagnose und unauffälligem Follow-Up nur noch zweimal jährlich. Abhängig davon, ob bereits eine MRT-Bildgebung stattgefunden hat, wird eine wiederholte Biopsie und Bildgebung nach sechs bzw. 12 Monaten empfohlen (Chaloupka et al., 2019, AWMF-Leitlinie, 2021, Cantiello et al., 2019).

1.8.2 Operative Therapie (kurativ)

Therapie der Wahl bei lokal begrenzter und auch fortgeschrittener Tumorausdehnung ist die Prostatektomie. Hierbei kann durch unterschiedliche Zugangswege operiert werden: Neben einem retropubischen Zugang, kann mithilfe von laparoskopischen oder roboter-assistierten Verfahren auch perineal oder trans- bzw. präperitoneal vorgegangen werden. Eine zusätzliche pelvine Lymphadenektomie kann bei auffälligen Lymphknoten mit Verdacht auf Metastasierung vorgenommen werden und ermöglicht dadurch eine bessere Risikostratifizierung bzw. prognostische Einschätzung. Diese wird durch eine genauere histopathologische Untersuchung des Resektates erreicht, welche auch die Resektionsränder berücksichtigt (Börgermann et al., 2014).

Trotz niedriger perioperativer Mortalität, sind jedoch einige Operations-Komplikationen besonders häufig vertreten: Abgesehen von anästhesiologischen und Komorbidität-bedingten Risiken, kann es zu einem vermehrten intraoperativen Blutverlust, Lymphocelen, erektiler Dysfunktion und

Miktionsstörungen kommen. Da eine alleinige Resektion zu vermehrter Rezidiventstehung führt, wird zu einer adjuvanten Strahlentherapie angeraten, sobald es sich um ein fortgeschrittenes Karzinom mit positivem Resektionsrand handelt (Börgermann et al., 2014).

1.8.3 Radiatio (kurativ)

Externe perkutane Radiatio

Die externe Strahlentherapie kann im Falle eines nicht-metastasierten Tumors, unabhängig von der Risikoeinteilung, eingesetzt werden. Bei der Strahlentherapie werden durch einen Linearbeschleuniger etwa 2 Gray pro Behandlungstag eingesetzt, welche über einen therapeutischen Zeitraum von ungefähr acht Wochen zu einer Gesamtdosis von bis zu 80Gray führen. Hierbei muss auf die, durch die Radiatio verursachte Verletzung benachbarter Organe geachtet werden, wobei auch die damit in Verbindung stehende Entstehung von Sekundärmalignomen ein Risiko darstellt (Börgermann et al., 2014). Bei organüberschreitender Ausbreitung wird eine Kombination aus Radiotherapie und Antihormoneller Medikation empfohlen, wobei Letztere über zwei bis drei Jahre Anwendung finden sollte (AWMF-Leitlinie, 2021).

Brachytherapie

Unter der interstitiellen Brachytherapie versteht man die Applikation von in der Prostata vorübergehenden oder persistierenden Radionuklid-Implantaten, sogenannte „seeds“. Hierbei unterscheidet man zwischen der einmaligen, sogenannten permanenten Low dose rate Brachytherapie (LDR) und der mehrmaligen High dose rate Brachytherapie (HDR) mit Afterloading.

Bei der LDR werden Iod-125- oder Palladium-103-seeds verwendet und mithilfe von transperineal positionierten Nadeln in die Prostata vorgeschoben, wo sie verbleiben. Die aktuellen Leitlinien empfehlen dieses Verfahren lediglich zur

Therapie von Low-Risk-Karzinomen (entsprechend der Risikostratifizierung nach D'Amico).

Deutlich höhere Strahlungsintensitäten werden bei der Hochdosis-Brachytherapie generiert, hervorgerufen durch Iridium-192-Implantate, welche lediglich kurzzeitig, jedoch mehrfach und zeitgleich zu perkutaner Radiatio in die Prostata eingeführt werden. Da sich auch hier die Bestrahlung weitestgehend auf die Prostata beschränkt, ist eine systemische Tumorausbreitung kontraindiziert. Dennoch empfehlen die aktuellen Leitlinien die Hochdosis-Brachytherapie nur bei höhergradigen Tumoren (Börgermann et al., 2014, AWMF-Leitlinie, 2021).

1.8.4 Hormontherapie/ Androgen-Deprivations-Therapie (palliativ)

Insbesondere bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit organüberschreitendem Wachstum und Metastasierung, kann eine antiandrogene Therapie in Erwägung gezogen werden: Durch die Inhibierung an verschiedenen Stellen des hormonellen Regelkreises des Testosterons, kann eine dadurch induzierte Progression des Karzinoms eingeschränkt werden. LHRH-Agonisten (Buserelin, Triptorelin, etc.) werden zunehmend durch die GnRH-Antagonisten abgelöst (Abarelix, Degarelix). Diese verhindern die Freisetzung von LH und damit die Testosteron-Synthese. Auch der Einsatz von Antiandrogenen (Bicalutamid, Flutamid) wirkt sich negativ auf die Testosteronwirkung aus. Die antiandrogene Therapie verbessert durch Symptom-Minderung nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Prognose. Dennoch lassen sich bei der Hormontherapie auch zahlreiche Nebenwirkungen verzeichnen, wie etwa kardiovaskuläre Risiken oder erektile Dysfunktion (Wormann and Wolff, 2010).

Es wurde eine positive Beeinflussung der Mortalität bei kombinierter Androgen-Deprivations-Therapie und Docetaxel beobachtet, was sich insbesondere beim metastasierten Karzinom abzeichnet (Ohlmann et al., 2017). Die neo-/ adjuvante Hormontherapie ist bei höhergradigen Tumoren indiziert und sollte in Begleitung einer externen Strahlentherapie erfolgen. Die Dauer der Hormoneinnahme empfiehlt sich zwischen zwei bis drei Jahren (AWMF-Leitlinie, 2021).

1.8.5 Chemotherapie (palliativ)

Docetaxel (Mikrotubuli-Inhibitor) ist das gängige Zytostatikum bei der Therapie fortgeschrittener Erkrankung, welches in zahlreichen Studien einen deutlichen Überlebensvorteil aufwies. Es wird zunehmend durch Cabazitaxel ergänzt, ebenfalls ein Mikrotubuli-Inhibitor mit anderem Nebenwirkungsprofil. Typische Nebenwirkungen sind Übelkeit, Knochenmark-Suppression mit Panzytopenie, Mukosiden und neuropathische Toxizität, sowie neutropenische Infektionen bei Cabazitaxel-Therapie. In den letzten Jahrzehnten wurden zunehmend neue Medikamente entwickelt, wie etwa Abiraterone Acetat (CYP-17-Inhibitor), Enzalutamid (Androgen-Rezeptor-Blockade) oder spezifische Immun-Checkpoint Inhibitoren (Wormann and Wolff, 2010, Teo et al., 2019).

1.8.6 Weitere Therapiemöglichkeiten

Neben den bereits Genannten, werden weitere Behandlungsmethoden untersucht und angewendet, sie sind jedoch nicht Bestandteil der aktuellen Leitlinien: Dazu gehören der High-intensity focused ultrasound (HIFU), die fokale Laserablation, die Elektroporation und die Kryotherapie (Ahdoot et al., 2019, AWMF-Leitlinie, 2021).

1.9 Zentrale Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung der Relevanz der Gabe von Kontrastmittel mit der daraus bestimmbaren Kontrastmitteldynamik im MRT durch retrospektive Auswertung eines großen Kollektivs an Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Dabei soll die Häufigkeit analysiert werden, bei welcher die DCE-Sequenz den Ausschlag zu einem höheren PI-RADS Score gibt und damit eine bioptische Sicherung impliziert. Als Kontrolle dienen die PI-RADS-Scores der multiparametrischen MRTs, sowie die histopathologischen Ergebnisse der Biopsie.

Zentrale Hypothese: Eine biparametrische MR-Bildgebung (mit Verzicht auf die Kontrastmittelgabe) ist für die PCa-Diagnostik der mpMRT gleichwertig.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Diese Arbeit beinhaltet die retrospektive Analyse von 563 Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2015 bis September 2018 eine multiparametrische Magnetresonanztomographie entsprechend der PI-RADS v2.1-Kriterien mit anschließender gezielter, roboter-assistierter Fusionsbiopsie erhalten haben.

2.2 Ethikkommission-Nummer und Veröffentlichung

Dieses Studienprotokoll (359/2019BO2) wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen gestattet und gemäß den Helsinki-Richtlinien durchgeführt. Die in den folgenden Abschnitten präsentierten Methoden und Ergebnisse wurden unter dem Titel „Head-to-head comparison of biparametric versus multiparametric MRI of the prostate before robot-assisted transperineal fusion prostate biopsy“ am 04.08.2022 im World Journal of Urology publiziert (Thaiss et al., 2022).

2.3 Patienten-Population

2.3.1 Einschlusskriterien

Ein Anstieg oder eine persistierende Erhöhung des PSA-Wertes war Grundlage der Einschlusskriterien dieser Studie. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, bei welchen eine leitliniengerechte Durchführung eines multiparametrischen MRTs gemäß den ESUR-Richtlinien (European Society of Urogenital Radiology) stattgefunden hat. Dies beinhaltet die vollständige multiparametrische MR-Bildgebung mit T2w-, DWI/ADC- und DCE-Sequenzen. Weitere Voraussetzungen waren die Evaluierung prostaticher Raumforderungen mit einem PI-RADS v2.1-Score zwischen 2 und 5 (PI-RADS 1 wurde ausgeschlossen, da hier per definitionem keine Läsionen vorhanden sind), sowie die anschließende histopathologische Diagnostik mithilfe einer transperinealen roboter-assistierten Fusionsbiopsie.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einem PI-RADS 1 Score und/oder einem auffälligen Tastbefund in der DRU wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zudem konnten Patienten mit artefaktreichen MRT-Bildern, welche beispielsweise durch Patientenbewegungen oder Metallimplantate eine PI-RADS-Befundung unmöglich machen, nicht eingeschlossen werden. Vorbiopsierte Patienten wurden ebenfalls nicht in das Studiendesign integriert.

2.3.3 Gesamtkollektiv

Die anfängliche Patientenpopulation von 580 Patienten wurde anhand der Studienkriterien auf eine Anzahl von 563 Fällen begrenzt. Die Analyse des Patientenkollektivs kann dem Ergebnisteil entnommen werden.

2.4 MRT-Bildgebung: technische Durchführung

Eine multiparametrische MR-Bildgebung wurde entsprechend den Vorgaben der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) und den Empfehlungen der PI-RADSV2.1-Kriterien des American College of Radiology bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt (Committee, 2019). Vor der Bildaquisition wurden gewichtsadaptiert ein bis zwei Ampullen Butylscopolamin intravenös verabreicht, um die Peristaltik-induzierten Bewegungsartefakte zu vermeiden (Franiel et al., 2021, Barentsz et al., 2012).

Im Folgenden ist die beispielhafte Durchführung des Untersuchungsprotokolls an einem 3 Tesla Siemens-MRT der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen aufgeführt, welches sich an den Empfehlungen der DRG und des BDR richtet (von Franiel et al. (2021)):

Das Protokoll beinhaltete die axiale, koronare und sagittale Darstellung der Prostata in der T2w-Sequenz, welche als TSE-Impulsfolge generiert wurde. Alle drei Ebenen wurden in 3,5 Millimeter Schichtdicke (ohne Gap) aufgenommen, um eine optimale Voxelgröße (0,8 x 0,6 mm) zu erreichen. Das Field of view

(FOV) wurde jeweils mit 200 mm gewählt, um eine vollständige Organabbildung einschließlich Prostata-umgebender Strukturen zu erlangen.

Des Weiteren wurden funktionelle Parameter erhoben: Mithilfe der DWI-Sequenz wurde eine diffusionsgewichtete Bildgebung in axialer Schnittrichtung (3,5 mm Schichtdicke, ohne Gap) generiert. Die Echozeit betrug maximal 90 ms, die Repetitionszeit betrug mindestens 3000 ms. Das FOV wurde mit 200 mm festgelegt, bei einer In-Plane Auflösung von 1,8 x 1,8 mm (empfohlen wird jeweils $\leq 2,1\text{mm}$). Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Radiologischen Gesellschaft wurde zusätzlich bei mindestens zwei differierenden b-Werten gemessen, welche zwischen 0-100 s/mm² und 800-1000 s/mm² einzuordnen waren. Der höchste b-Wert mit ≥ 1400 s/mm² wurde kalkuliert. Somit konnten die ADC-Werte (apparenter Diffusionskoeffizient) für die verschiedenen Gewebe berechnet werden.

Durch eine Gadolinium-haltige Kontrastmittel-Applikation wurden T1 gewichtete Sequenzen mit 3,5 mm Schichtdicke akquiriert. Die Voxelgröße wurde mit 1,3 x 1,3 mm (jeweils $\leq 2,1\text{mm}$) festgelegt, mit einem FOV von 200 mm. Die Zeitauflösung betrug 3,75 Sekunden (empfohlen werden weniger als 9 Sekunden). Die KM-Injektionsgeschwindigkeit betrug $\geq 2,5$ ml pro Sekunde, wobei die KM-Menge mit 0,1 mmol/kg/KG berechnet wurde. Die NaCl-Infundierung von mindestens 30 ml wurde mit einer Geschwindigkeit von $\geq 2,5$ ml/s appliziert.

Die native T1w-TSE-Sequenz ist nicht Teil dieser Auswertung, wurde jedoch in der Routine zum Staging und damit zur Bewertung von möglichen hämorrhagischen Veränderungen, sowie von Lymphknoten- und Knochenbefall herangezogen.

Die relevanten MR-Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgelistet (Franiel et al., 2021):

Tabelle 4: Sequenz-Parameter

	T2w	DWI	DCE
Orientierung	axial / coronar / sagittal	axial	axial
Schichtdicke [mm]	3,5	3,5	3,5
In-Plane Auflösung [mm]	≤ 0,8 x ≤ 0,6	≤ 2,1 x ≤ 2,1	≤ 2,1 x ≤ 2,1
FOV [mm]	≤ 200	≤ 200	≤ 200
b-Values [s/mm²]		0 - 100 800-1000 ≥ 1400	

2.4.1 Reader Performance

Die multiparametrischen MRT-Bilder wurden von zwei erfahrenen Radiologen (5 und 12 Jahre Diagnostikerfahrung in der mpMRT der Prostata) des Institutes für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen entsprechend der PI-RADS v2.1 Kriterien unabhängig voneinander analysiert: Zunächst wurden suspekte Läsionen primär multiparametrisch evaluiert, welches die T2w- und DWI/ADC- und DCE-Sequenzen umfasst. Im Abstand von 6 Monaten erfolgte retrospektiv die biparametrische Befundung unter Verblindung der vorangegangenen multiparametrischen PI-RADS-Einstufung. Die Reader waren bezüglich der Befundeinschätzung nach PI-RADS, den weiteren Interventionen und der Tumorhistologie verblindet (Thaiss et al., 2022).

2.4.2 Befundung

Die PI-RADS v2.1-Klassifikationskriterien bildeten die Grundlage der Befundung suspekter Prostataläsionen. Wie bereits in der Einleitung erläutert, wurden auffällige Läsionen in der PZ primär anhand der DWI-Sequenz analysiert, während bei einer TZ-Lokalisation primär die T2w-Sequenz zur PI-RADS-

Einstufung herangezogen wurde. Anschließend wurde bei einer auffälligen Kontrastmitteldynamik in der DCE-Sequenz untersucht, ob diese zu einem Upgrade des PI-RADS-Scores beigetragen hat. Im Fall einer in der TZ gelegenen Läsion wurde die DWI-Sequenz zur Differenzierung zwischen den PI-RADS-Stufen 3 und 4 berücksichtigt.

Als Kontrolle diente die histopathologische Bewertung der Stanzpräparate. Hierbei wurde eine Läsion als klinisch signifikant definiert, wenn ein Gleason-Score ≥ 7 vorlag oder eine extraprostatische Infiltration vorlag. Der maximale Transversaldiameter der entsprechenden Läsion wurde bei Lage in der PZ anhand der ADC-Map bestimmt, bei ungenauer Abgrenzbarkeit in Abgleich mit der T2w, während eine Lokalisation in der TZ mithilfe der T2w-Sequenz gemessen und durch die Sektorenkarte räumlich zugeordnet wurde. Diese unterteilt die Prostata in einen vorderen und hinteren Anteil, getrennt durch die Drüsenmitte, sowie eine linke und rechte Seite, welche durch eine vertikale Mittellinie unterschieden werden. Es wird zwischen basisnah, mittig glandulär und apikalem Drüsenabschnitt differenziert. Gemäß der histologischen Zoneneinteilung wird auch hier zusätzlich die periphere Zone (PZ), die Transitionszone (TZ), das anteriore fibromuskuläre Stroma (AFS), die zentrale Zone (CZ), sowie die urethrale Zone (US) räumlich zugeordnet.

Sector Map

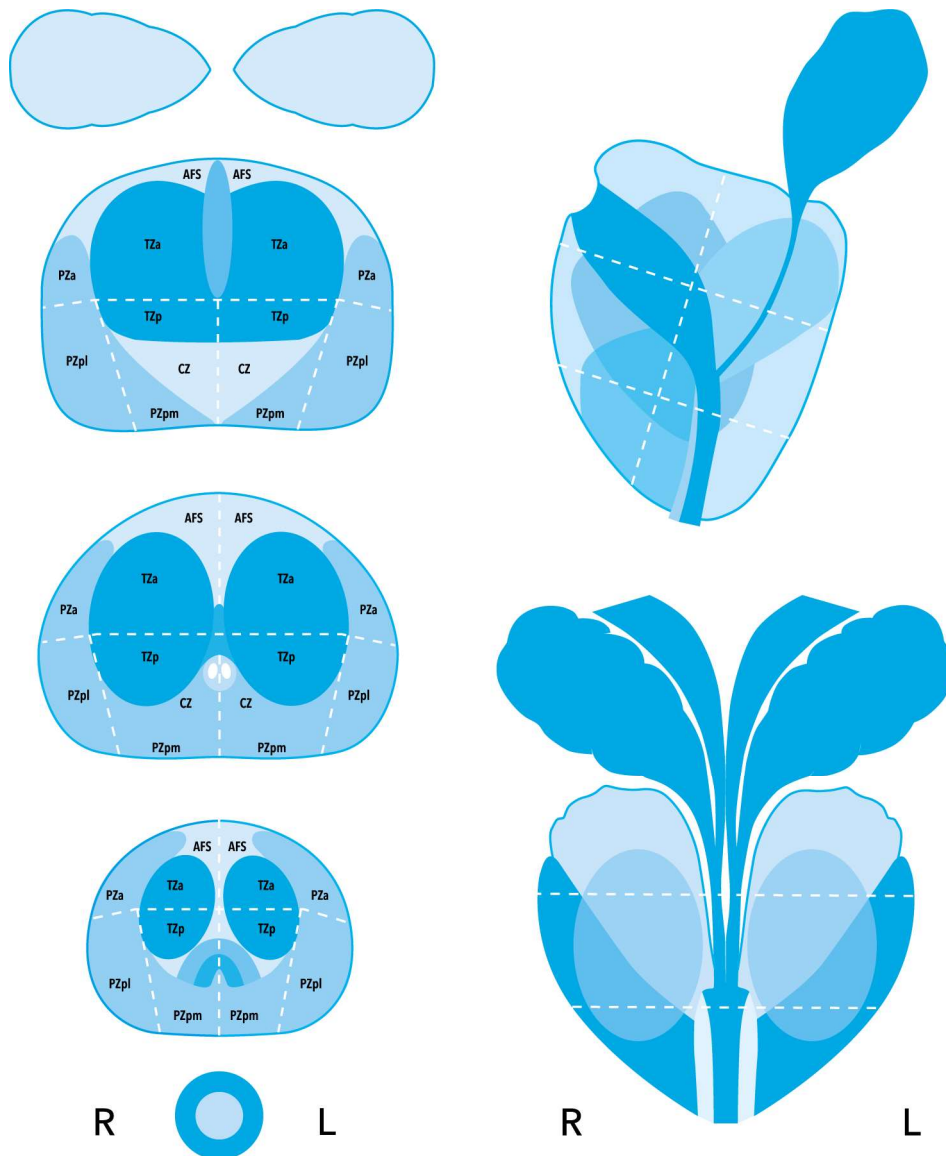


Abbildung 4: Sektorenkarte der PI-RADS-Kriterien (Kaufmann et al.)

Das Prostatavolumen wurde gemäß der PI-RADSV2.1 Ellipsoidformel errechnet: Dabei wurde der anterior-posteriore und longitudinale Durchmesser in mittig-sagittaler Schnittrichtung (T2w) mit dem maximalen Transversaldurchmesser in axialer Ebene (ebenfalls T2w) und dem Faktor 0,52 multipliziert. Die PSA-Dichte (in ng/ml^2) wurde durch den Quotienten aus dem mittleren PSA-Wert und dem mittleren Prostatavolumen ermittelt (Thaiss et al., 2022).

2.5 Fusionsbiopsie und histopathologische Befundung

Die anhand des mpMRT evaluierten und markierten Läsionen wurden in ein Software-System übertragen (Urofusion™, Biobot Surgical, Singapore), welches das vorgefertigte MR-Bild mithilfe eines Fusionsprogramms (UroBiopsy™, Biobot Surgical) mit dem intraoperativ generierten Ultraschall-Bild zusammenfügte. Dieses wurde durch eine in Steinschnittlage transrektal eingeführte Multifrequenz-Ultraschall-Sonde (BK 8848, BK Medical, Peabody, MA) generiert, was eine axiale Bildgebung mit anschließender dreidimensionaler Abbildung ermöglichte (Kaufmann et al., 2018). Die transperineale roboter-assistierte TRUS-Fusionsbiopsie wurde mithilfe eines Biopsie-Systems iSRobot Mona Lisa™ (Biobot Surgical, Singapore) durchgeführt, welches die Stanzrichtung und -lokalisierung, sowie die Eindringtiefe in Abhängigkeit von den zuvor markierten Läsionen und des Prostatavolumens berechnete. Die Biopsienadel (3K-Corazor™; Uromed.Ltd., Oststeinbek, Germany) wurde hierbei durch eine einzelne jeweils rechte und linke transperineale Punktionsstelle eingeführt, wobei gezielte Gewebeentnahmen der suspekten Raumforderung zuerst und separiert von den systematischen Stanzen entnommen wurden. Sowohl gezielte als auch systematische Stanzlokalisationen wurden auf dem generierten Fusionsbild räumlich aufgezeichnet, um anschließend den histopathologischen Befund der entsprechenden Prostataregion zuordnen zu können. Erfahrene Uro-Pathologen des Institutes für Pathologie des Universität-Klinikums Tübingen befundeten die in Formalin-Lösung fixierten Gewebeproben. Auch bei erfolgter Prostatektomie wurde gemäß der Gleason-Klassifikation evaluiert. Ein Prostatakarzinom ab einem Summenscore von 7a (ISUP-Gruppe 2) wurde als klinisch signifikant definiert (Mischinger et al., 2018, Thaiss et al., 2022). Dieses biopsische Verfahren wurde unter allgemeinanästhetischen und sterilen Bedingungen bei antibiotischer Prophylaxe durchgeführt.

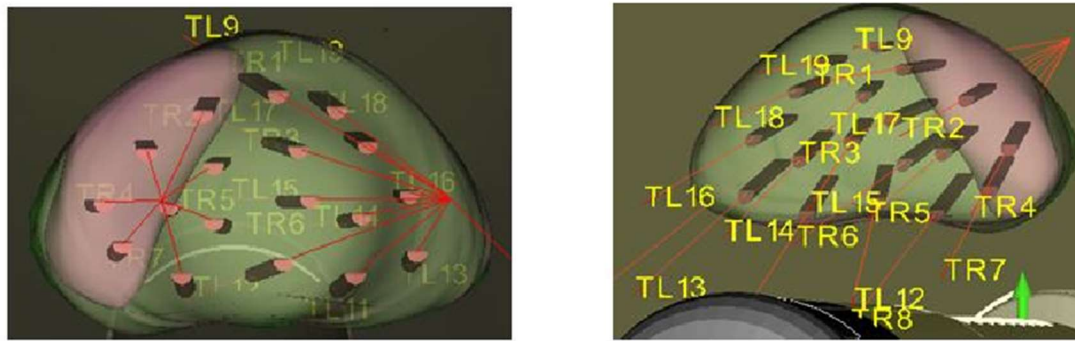


Abbildung 5: gezielte und systematische Biopsie mit Stanzenlokalisierung einer PI-RADS 5 Läsion, Gleason Grad 7a

2.6 Statistische Methoden

Die Werte in dieser Arbeit sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median angegeben, wie jeweils gekennzeichnet. Da keine Normalverteilung vorliegt (Kolmogorov-Smirnov Test), wurden Gruppenvergleiche mithilfe des Kruskal-Wallis ANOVA errechnet und anschließend für eine multiple Vergleichbarkeit durch den nicht-parametrischen Dunn's Test erweitert. Die Ausarbeitung dessen erfolgte durch die GraphPad Prism version 9.0.0, GraphPad Software, San Diego, California USA. Durch die Verwendung des Compdbt version der R Foundation (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (URL <https://www.R-project.org/>) konnten das multiparametrische und biparametrische Verfahren statistisch verglichen werden (Roldán-Nofuentes, 2020). Mithilfe des Wald-Tests und eines zwei-armigen McNemar Tests mit Holm-Bonferroni Korrektur wurden jeweils Sensitivität und Spezifität verglichen, der alpha Fehler wurde auf 5% festgelegt. Dies wurde auch für die Ergebnisse des positiven und negativen prädiktiven Wertes angewendet, hierbei wurde der Wald Test durch die weighted generalized score (WGS) test statistic ergänzt (Thaiss et al., 2022).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Die Gesamtpopulation wurde aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien auf 563 Patienten reduziert, 17 Patienten wiesen eine bedingt durch Bewegungsartefakte nur eingeschränkte diagnostisch zu verwendende MRT-Bildgebung auf und mussten aus diesem Grund ausgeschlossen werden.

Das mediane Alter der Population betrug zum Zeitpunkt der Biopsie 66 Jahre, mit einer Standardabweichung von 8 Jahren. Der PSA-Mittelwert betrug 9,8 ng/ml, die Standardabweichung 6,4 ng/ml und der Median 7,9 ng/ml. Dabei wiesen 43 Patienten (7,6%) einen PSA-Wert größer gleich 20 ng/ml und 367 Patienten (63,2%) einen PSA-Wert unter 10 ng/ml auf. Das mittlere Prostatavolumen der Population entsprach 45 ml mit einer Standardabweichung von 22 ml. Die PSA-Dichte lag bezogen auf die mittels MRT-erhobenen Volumina im Mittel bei 0,25 ng/ml², die Standardabweichung lag bei 0,19. Die PSA-Dichte unterschied sich weitestgehend nicht signifikant zwischen den einzelnen PI-RADS Scores, wobei sich eine Signifikanz zwischen PI-RADS 3 und PI-RADS 5 feststellen ließ (mean rank difference 66,3, H = 11,8, p = 0,02). Die mittlere Dauer von der MRT-Bildgebung bis zur bioptischen Sicherung betrug 33 Tage mit einer Standardabweichung von 25 Tagen und einem Median von 28 Tagen (Thaiss et al., 2022).

Tabelle 5: Ergebnis der Prostata-Auswertung

PSA-Mittelwert	9,8 ng/ml	
Standardabweichung	6,4 ng/ml	
Median	7,9 ng/ml	
PSA ≥ 20 ng/ml	43	7,6%
PSA 10- 20 ng/ml	153	27,2%
PSA ≤ 10 ng/ml	367	65,2%
PSA-Dichte	0,25 ng/ml ²	

Standardabweichung	0,19 ng/ml ²
PSA-Dichte ≤ 0,15ng/ml ²	199
PSA-Dichte ≥ 0,15ng/ml ²	364
Prostatavolumen	45 ml
Standardabweichung	22 ml

3.2 PI-RADS-Auswertung und Karzinomnachweis

Von 563 insgesamt ausgewerteten MRTs wurde in 29 Fällen ein PI-RADS 2 Befund erhoben (5,1%). Bei 95 Patienten (16,9%) wurde eine PI-RADS 3 Läsion festgestellt. 324 (57,6%) Fälle wiesen einen PI-RADS 4 Befund auf. 115 Patienten (20,4%) erhielten einen PI-RADS 5 Befund. Der mediane Durchmesser der Indexläsionen lag bei 12 mm (Spannweite 3 – 30mm), das mittlere Läsionsvolumen bei 3,2 cm³ mit einer Standardabweichung von 2,5cm³. Der Großteil der Indexläsionen wurde in der peripheren Zone detektiert (426), gefolgt von der Transitionszone (137) (Thaiss et al., 2022).

Tabelle 6: Auswertung der Läsionen

Durchmesser (Median)	12 mm	
Mittelwert	12 mm	
Standardabweichung	5 mm	
Läsionsgröße (Volumen)	3,2 cm ³	
Standardabweichung	2,5 cm ³	
mpMRT gesamt	563	
PIRADS 2	29	5,1%
PIRADS 3	95	16,9%
PIRADS 4	324	57,6%
PIRADS 5	115	20,4%
periphere Zone	426	
Transitionszone	137	

PI-RADS 2: Einen PI-RADS 2 Befund wiesen 29 Patienten auf. Hier konnte bei einem Fall (3,4%) ein Gleason Grad 7 in der systematischen Biopsie (ohne das die eigentliche, gezielt biopsierte Läsion ein PCa aufwies) und somit eine klinische Signifikanz festgestellt werden (PSA 5,1ng/ml, PSA-Dichte 0,2ng/ml², 2/18 Stenzen positiv).

PI-RADS 3: Das Gesamtkollektiv von 95 PI-RADS 3 Befunden (16,9%) konnte aufgrund der histologischen Ergebnisse aus der Biopsie in zwei Gruppen unterteilt werden. Bei 31 Patienten (32,6%) zeigte sich eine karzinomatöse Veränderung in der histopathologischen Diagnostik, von diesen wiesen drei Patienten eine Läsion mit einem Gleason Grad $\geq 7a$ auf. Somit fanden sich in diesem Kollektiv 3,2% csPCa unter den PI-RADS 3 Befunden. Knapp 2/3 der Fälle mit einem PI-RADS 3-Befund zeigten jedoch kein Karzinom und eine benigne Histopathologie wie chronische Prostatitis und/oder adenomatöse Hyperplasie.

PI-RADS 4: Die Patienten mit dieser Befundkonstellation wurden ebenfalls anhand ihrer histologischen Klassifikation in zwei Gruppen eingeteilt. 214 Fälle (66,1% von insgesamt 324 PI-RADS 4 Fällen) wiesen in der Pathohistologie ein PCa auf, von welchen 88,3% (n = 189) als klinisch signifikant nach Definition eingestuft wurden. Die zweite Gruppe bestand aus 110 Patienten mit nicht-karzinomatösem Prostatagewebe (33,9%). Bei 41 PI-RADS 3 Befunden wurde aufgrund einer auffälligen Kontrastmittel-Dynamik in der PZ ein Upgrading zu PI-RADS 4 vorgenommen. Darunter fanden sich in sechs Fällen (14,6%) ein klinisch signifikantes Karzinom, 35 Patienten (85,4%) zeigten in der Pathohistologie jedoch benignes Gewebe.

PI-RADS 5: Von insgesamt 115 Fällen konnte bei 91 Patienten (79,1%) ein Karzinom in der Histologie diagnostiziert werden. Hiervon waren 94,5% (n = 86) als klinisch signifikant einzuordnen. Die zweite Gruppe (n = 24; 20,9%) zeigte einen benignen pathohistologischen Befund (Thaiss et al., 2022).

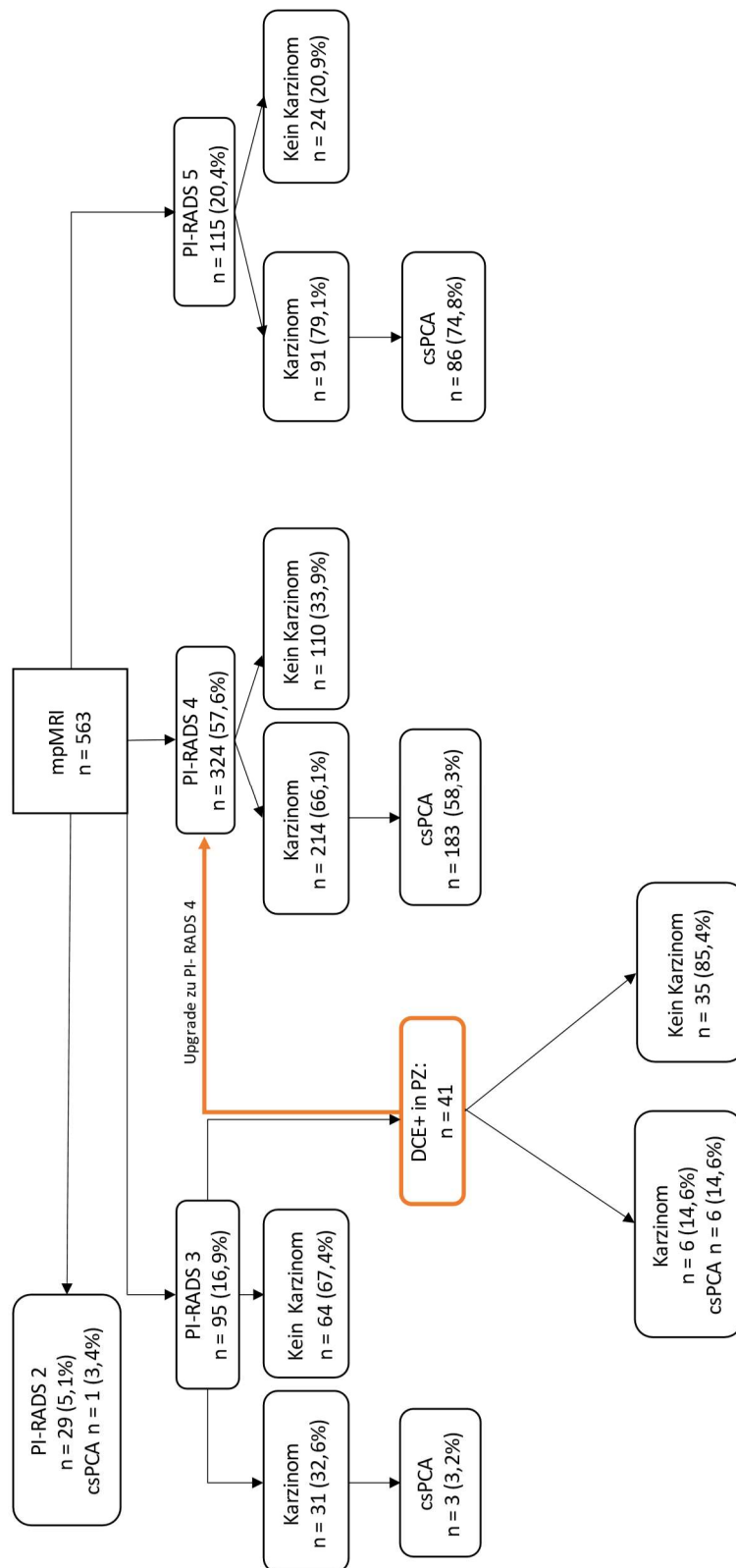


Abbildung 6: PI-RADS Verteilung im mpMRT und Karzinomnachweis

3.2.1 Ergebnisse aus der Kontrastmitteldynamik

Bei den PI-RADS 3 Befunden (n = 95) fand sich in 41 Fällen (43,1% aller PI-RADS 3 Befunde) ein positives Enhancement in der PZ, davon lag jedoch nur in 6 Fällen ein klinisch signifikantes Karzinom vor. Die PI-RADS 2 Befunde in diesem Kollektiv wiesen kein suspektes Enhancement auf. Im biparametrischen Ansatz ergibt sich für PI-RADS 4 Befunde eine Nicht-Erkennung von 6/214 Fällen (2,8%), die als PI-RADS 3 klassifiziert worden wären und eventuell aufgrund des klinisch als geringer eingestuften Risikos für ein PCa nicht direkt eine Biopsie erhalten hätten. Umgekehrt wurden 35 Fälle aufgrund des positiven Kontrastmittelverhaltens von PI-RADS 3 auf PI-RADS 4 klassifiziert, die keinen Tumor aufwiesen (10,8% der PI-RADS 4 Befunde).

Im biparametrischen Ansatz wurde in 136 Fällen ein PI-RADS 3 Befund erhoben (24,2%), bei 37 Personen wurde bioptisch eine maligne Entartung diagnostiziert, welche sich in 6,6% (n = 9) als signifikantes Prostatakarzinom erwies. Von 283 PI-RADS 4 Läsionen waren 208 Befunde (73,5%) maligne, hier wurde in 64,7% (n = 183) der Fälle eine klinische Signifikanz festgestellt (siehe Abbildung 7).

Damit ergibt sich eine Sensitivität bzw. Spezifität von 99,0/47,5% für die multiparametrische und für die biparametrische MRT von 97,1/61,2%, wenn ein bioptisch gesichertes signifikantes Prostatakarzinom als Goldstandard in diesem Kollektiv angesehen wird. Der McNemar/Chi-Quadrat-Test zeigt sowohl in der Sensitivität (McNemar Test 4.2) als auch in der Spezifität (McNemar Test 33.0) für beide Verfahren ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Der positive bzw. negative prädiktive Wert beträgt 69,5/97,6% im mpMRT und 75,1/94,6% im biparametrischen Ansatz (siehe Tabelle 7). Dabei zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den befundenden Radiologen im mpMRT (Kohen's $k = 0,69$; $z = 8,05$; $p < 0,001$) und im bpMRT (Kohen's $k = 0,62$; $z = 9,75$; $p < 0,001$), insbesondere im Hinblick auf die Wertung des Kontrastmittelverhaltens von PI-RADS 3 Läsionen und einem damit verbundenen Upgrading (Thaiss et al., 2022).

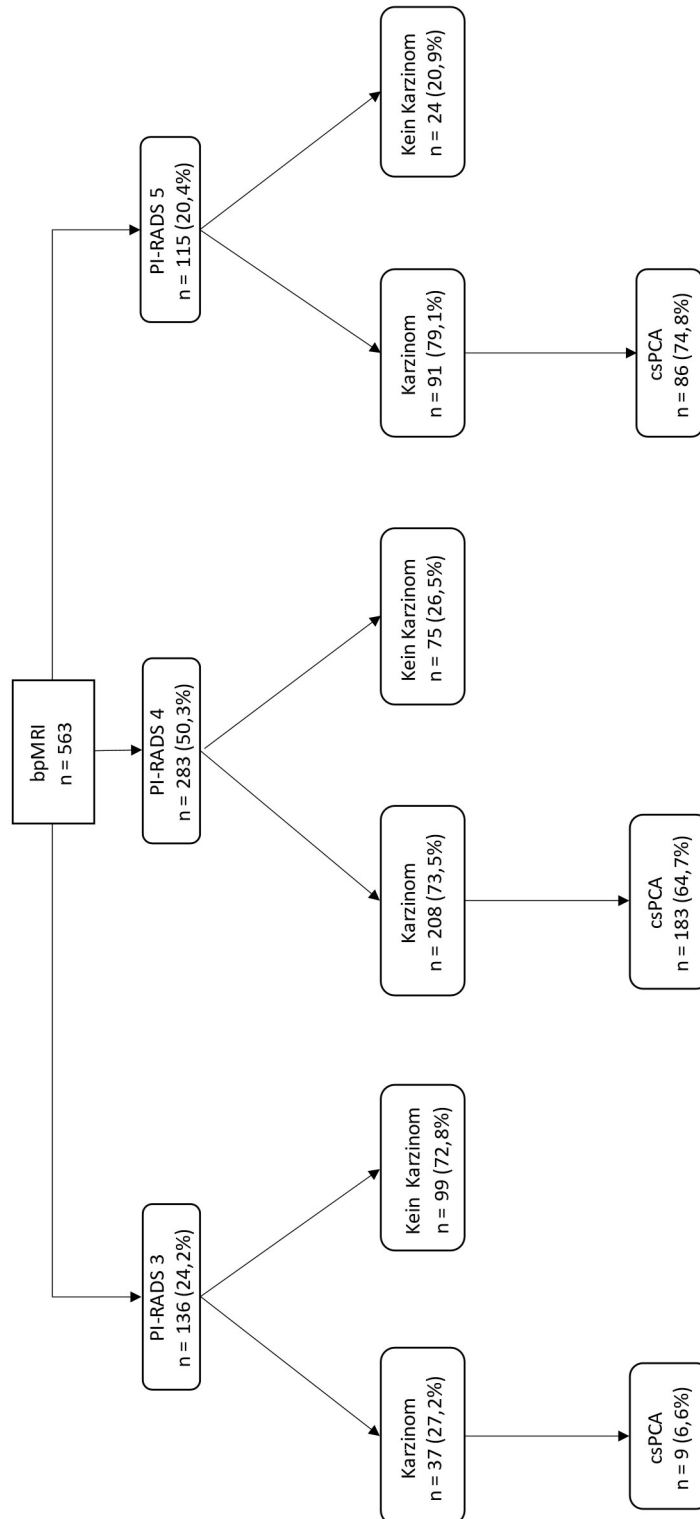


Abbildung 7: PI-RADS Verteilung im bpMRT und Karzinomnachweis

Tabelle 7: Übersicht diagnostische Genauigkeit beider Verfahren (Thaiss et al., 2022)

	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)	PPW (CI)	NPW (CI)
bpMRT	97,1% (94,5% - 98,7%)	61,2% (54,9% - 67,2%)	75,1% (72,1% - 77,9%)	94,6% (90,0% - 97,1%)
mpMRT	99,0% (97,2% - 99,8%)	47,5% (41,2% - 53,8%)	69,5% (66,9% - 71,9%)	97,6% (92,9% - 99,2%)
	McNemar Test 4.2, p < 0,001	McNemar Test 33.0, p < 0,001	WGS 29.8, p < 0,001	WGS 3.4, nicht signifikant

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall, PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, WGS = weighted generalized score test statistic

3.3 Biopsie und histopathologische Befunde

Alle Patienten waren bereits aufgrund der klinischen Indikation vor der mpMRT für eine roboter-assistierte transperineale Fusionsbiopsie geplant und diese wurde in Kenntnis des MRT-Befundes durchgeführt. Insgesamt konnte bei 337 Patienten (59,9%) in der histopathologischen Untersuchung eine maligne Entartung festgestellt werden. Insgesamt wurden bei 563 Patienten jeweils 4 Proben pro Patienten aus der Targetläsion entnommen, während weitere 14 Proben randomisiert entnommen werden.

Ein Prostatakarzinom wurde als signifikant definiert, wenn ein Gleason $\geq 7a$ (3+4) vorlag, dies war bei 288 Patienten der Fall. Entsprechend der International Society of Urological Pathology wurden die histologisch gesicherten Karzinome in Abhängigkeit von dem höchsten vorliegenden Gleason-Score (in den Stenzen oder im Prostatektomiepräparat) in ISUP-Gruppen eingeordnet: ISUP-Gruppe 1 mit einem Gleason-Score von 6 wurde bei 49 Patienten zugeordnet, ISUP-Gruppe 2 (Gleason 7a) diagnostizierte man bei 94 Fälle, ISUP-Gruppe 3 mit dem

höchsten Gleason-Grad 7b wurde in 72 Fällen dokumentiert. 83 Patienten wurden der ISUP-Gruppe 4 (Gleason 8) zugeordnet und 39 Patienten der ISUP-Gruppe 5 (Gleason 9-10).

In 321 von 337 Fällen wurde ein Prostatakarzinom in der Targetläsion diagnostiziert, bei 68 Fällen war ausschließlich die Targetläsion positiv. 16 Karzinome wurden ausschließlich außerhalb der Targetbiopsie mittels systematischer Biopsie gesichert (off-target). Bei 253 Fällen wurde sowohl in der Targetbiopsie als auch in der systematischen Biopsie ein Karzinom detektiert. Betrachtet man dabei den Gleason-Grad, so wurde in 230 von 337 Tumoren der höchste Gleason-Grad in der Target-Biopsie ermittelt, in 107 Fällen fand sich der höchste Gleason-Grad in den systematischen Stenzen. In 14 Fällen lag ein Upgrade zu einem klinisch signifikanten Karzinom durch die systematische Biopsie vor, in diesen Fällen war der höchste Gleason Score 6 in der gezielten Biopsie. Drei von sieben PI-RADS 3 Läsionen, welche nur in der systematischen Biopsie karzinomatöse Veränderungen aufwiesen, konnten als klinisch signifikant eingestuft werden. Von den acht PI-RADS 4 Läsionen ohne positive Target-Biopsie erwies sich keine als klinisch signifikant, hier war auch kein positives Kontrastmittel-Enhancement festzustellen (Thaiss et al., 2022).

Postbioptisch wurde in 65 Fällen milde Komplikation im Sinne eines transienten Harnverhalts beobachtet.

Die Befunde sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Thaiss et al., 2022):

Tabelle 8: histopathologische Diagnose und prognostische Einteilung (ISUP-Gruppen)

Tumor positiv	337
Target positiv	321
Höchster Gleason	230
Systematisch positiv	269
Höchster Gleason	107
Upgrade zu csPCa	14
Nur Target positiv	68
Nur systematisch positiv	16
Systematisch + Target positiv	253
csPCa	288
ISUP 1 – Gleason 6	49
ISUP 2 – Gleason 7a	94
ISUP 3 – Gleason 7b	72
ISUP 4 – Gleason 8	83
ISUP 5 – Gleason 9 + 10	39

3.4 Fallbeispiele Patienten

3.4.1 High-Risk Karzinom

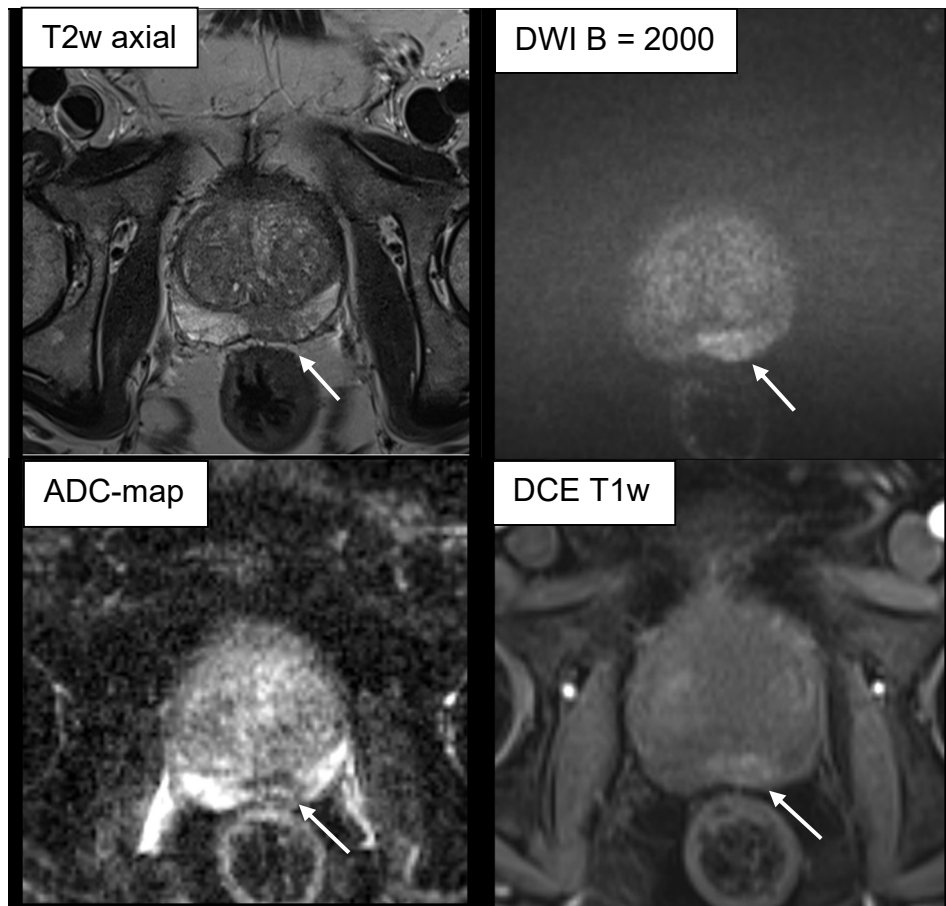


Abbildung 8: PI-RADS 4 Läsion (weißer Pfeil) in der T2w und DWI-Sequenz, sowie positives KM-Enhancement in der DCE-Sequenz

Die obigen MRT-Sequenzen wurden bei einem 73-jährigen Patienten akquiriert, welcher mit einer PSA-Erhöhung von 19,16 ng/ml vorstellig wurde. Die PSA-Dichte lag bei 0,48 ng/ml² und das errechnete Prostatavolumen bei 40 ml. In der radiologischen Befundung von T2w und DWI/ ADC zeigte sich eine PI-RADS 4 Läsion (12 mm Durchmesser) in der linksseitigen posterolateralen PZ, welche zudem eine auffällige Kontrastmitteldynamik in der DCE aufwies. Diese führte jedoch nicht zu einem Upgrade des zuvor biparametrisch ermittelten PI-RADS Scores. In der anschließend durchgeführten gezielten und systematischen Stanzbiopsie wurde ein Gleason Grad 10 ermittelt. Dies entspricht einem High-Risk Karzinom gemäß der d'Amico-Risikoklassifizierung, sowie der ISUP-Gruppe 5.

3.4.2 Chronische Prostatitis

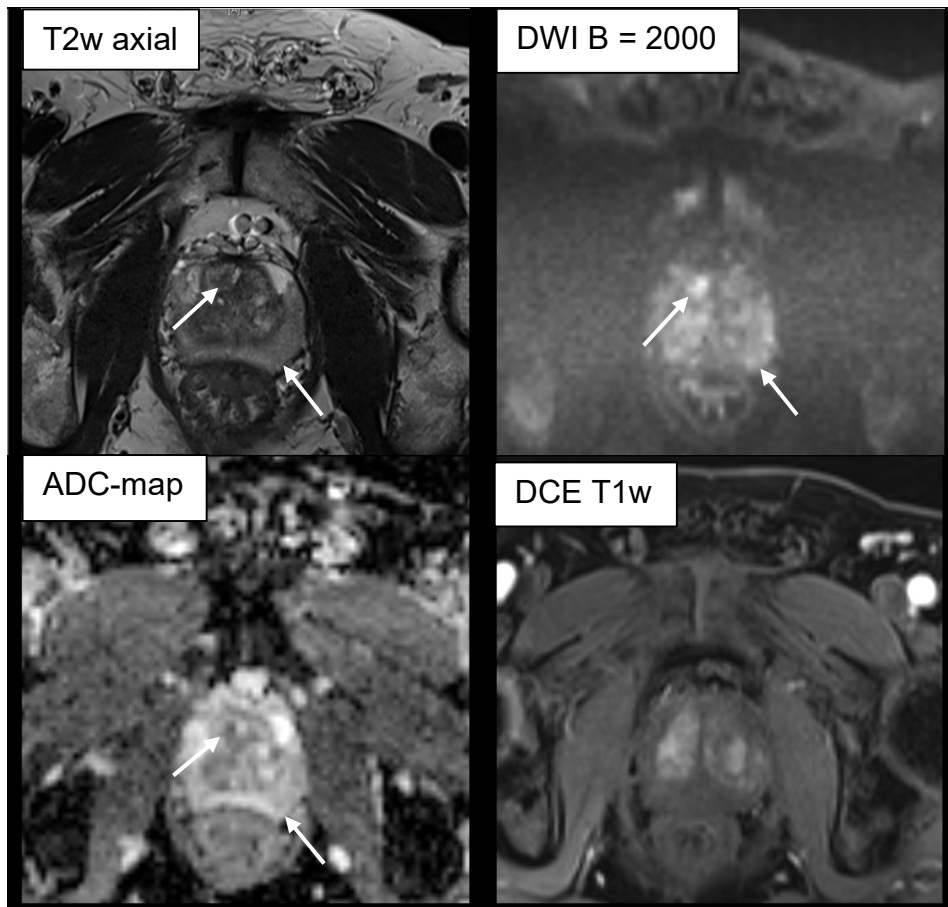


Abbildung 9: PI-RADS 3 Läsionen in der rechten anterioren TZ (linker Pfeil im Bild) und in der linken posterolateralen PZ (rechter Pfeil), keine suspekten Kontrastmittelaufnahme

Dieser 69-jährige Patient wurde aufgrund von einem erhöhten PSA-Wert von 5,25 ng/ml mithilfe der MRT-Bildgebung untersucht. Es ließ sich eine PSA-Dichte von 0,13 ng/ml², sowie ein Prostatavolumen mit 41 ml errechnen. In den MRT-Sequenzen manifestierten sich in der rechten anterioren TZ und der linken posterolateralen PZ PI-RADS 3 Läsionen, wobei der größte gemessene Durchmesser 22 mm aufwies. Die DCE-Sequenz wurde als unauffällig befundet. Die histopathologische Diagnostik anhand der Stanzbiopsien konnte keine maligne Entartung feststellen, es zeigte sich das Bild einer chronischen Prostatitis.

3.4.3 Kein Karzinomnachweis

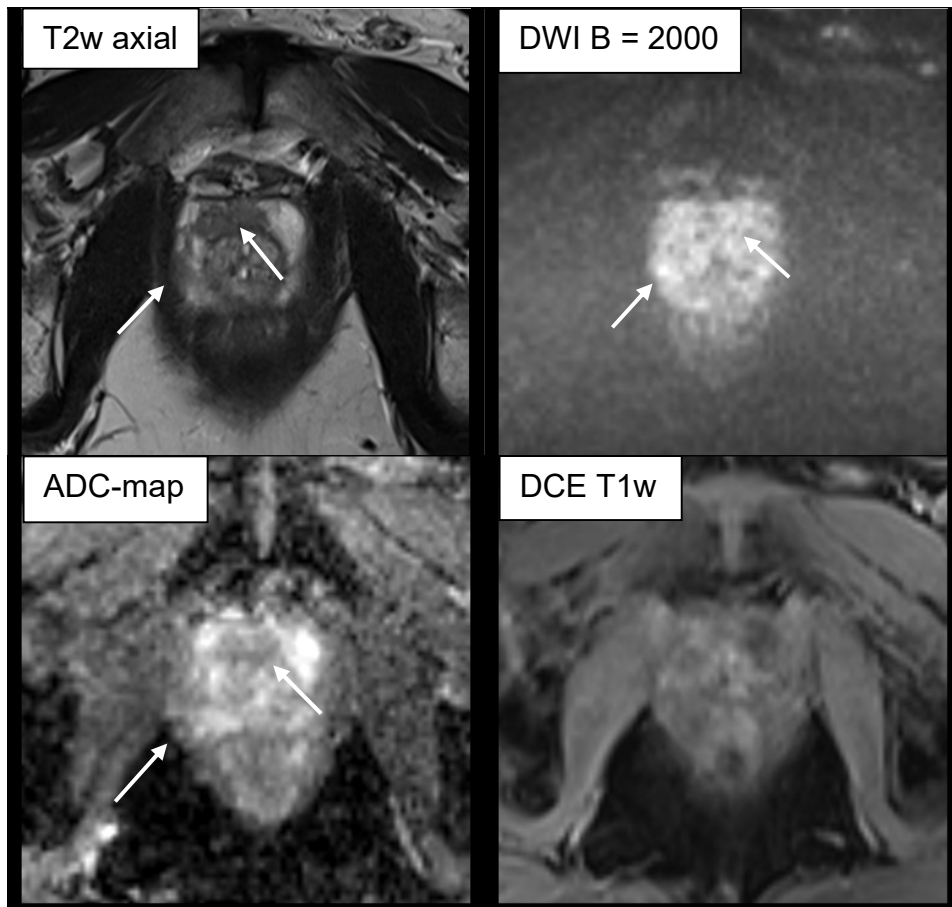


Abbildung 10: PI-RADS 4 Läsionen in der anterioren und posterolateralen rechtsseitigen PZ mit unauffälliger DCE-Sequenz

Diese MRT-Sequenzen wurden bei einem 58-jährigen Patienten mit einem PSA-Wert von 11,5 ng/ml erhoben. Hierbei wurde ein Organvolumen von 36 ml berechnet und eine PSA-Dichte von 0,32 ng/ml². Mehrere PI-RADS 4 Läsionen konnten in der rechtsseitigen anterioren und posterolateralen PZ lokalisiert werden, der größte Durchmesser der evaluierten Raumforderungen betrug 7 mm. In der DCE-Sequenz zeigten sich keine pathologischen Auffälligkeiten. In der darauffolgenden Gewebeentnahme durch Stanzbiopsien wurde keine karzinomatöse Entartung oder chronische Entzündungsreaktion nachgewiesen, sondern ausschließlich benignes hyperplastisches Gewebe.

4 Diskussion

Die multiparametrische MRT-Bildgebung hat sich im Hinblick auf die Identifizierung und gezielte Biopsie signifikanter Karzinome bewährt, dies ist in mehreren Leitlinien wie etwa der AWMF-Leitlinie verankert. Diese Studie ist Bestandteil gegenwärtiger Forschung, welche zunehmend die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe bei der MRT-Diagnostik der Prostata in Frage stellt. Die Registrierung von Kontrastmittel-assoziierten Phänomenen, wie etwa die Ablagerungen in Gehirn und Knochen oder die induzierte systemische nephrogene Fibrose haben in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf mögliche Nebenwirkungen der MRT-Kontrastmittel gelenkt, zusätzliche Anstrengungen zur Steigerung der Sicherheit der MRT-Untersuchung und der strengen Indikation für eine Kontrastmittel-Applikation sind unternommen worden.

In der MRT der Prostata spielt die DCE-Sequenz nach der aktuell gültigen Empfehlung nach PI-RADSv2.1 lediglich bei Raumforderungen eine Rolle, die in der peripheren Zone lokalisiert sind und einen PI-RADS 3 Befund aufgrund der DWI als führender Sequenz aufweisen. Bei in der Transitionszone lokalisierten Läsionen ist das KM-Enhancement nach den PI-RADSv2.1 Kriterien nicht relevant für die Beurteilung: Hier wird die T2w-Sequenz zur morphologischen Beurteilung und die DWI-Sequenz zur Differenzierung zwischen PI-RADS 3 und PI-RADS 4 Läsionen herangezogen. Die Transitionszone ist Ursprung der Benigen Prostata Hyperplasie (BPH), welche mit zunehmendem Alter eine steigende Prävalenz aufzeigt. Die BPH erscheint in der DCE-Sequenz ebenfalls mit früharterieller Kontrastmitteldynamik, welches eine Abgrenzung zu maligner Tumorgenese erschwert.

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es daher, den bisher etablierten multiparametrischen Ansatz retrospektiv mit der biparametrischen Bildgebung unter Ausschluss der Kontrastmittelsequenz (DCE) zu untersuchen. In einem Kollektiv aus 563 Patienten mit suspekter PSA-Erhöhung wurde zunächst eine multiparametrische MRT-Bildgebung, gefolgt von einer transperinealen, roboter-assistierten Fusionsbiopsie durchgeführt. Zuerst erfolgte die multiparametrische

Analyse der T2w-, DWI- und DCE-Sequenz durch zwei erfahrene Radiologen. Die biparametrische Befundung wurde retrospektiv in einem sechsmonatigen Abstand unter Verblindung des zuvor bestimmten multiparametrischen Scores durchgeführt.

Die Sensitivität im multiparametrischen bzw. biparametrischen Protokoll wurde mit 99,0% bzw. 97,1% ermittelt, die Spezifität lag bei 47,5% bzw. 61,2%, der positive prädiktive Wert bei 69,5% bzw. 75,1% und der negative prädiktive Wert bei 97,6% bzw. 94,6%. In lediglich 6 Fällen wäre ein klinisch signifikantes Karzinom im bpMRT als PI-RADS 3 statt PI-RADS 4 eingestuft worden. Die falsch-positiv Rate bei der Evaluation des KM-Enhancement lag dagegen bei 35 Fällen (85,4% der DCE-positiven PI-RADS 3 Läsionen in der PZ), hier zeigte sich trotz positiver DCE-Sequenz keine Malignität in der Histologie.

Weitere aktuelle Studien zur Thematik kommen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei sich eine weite Spannbreite hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der beiden Verfahren feststellen lässt: Eine Meta-Analyse untersuchte in zahlreichen Publikationen den direkten Vergleich von biparametrischem und multiparametrischem Ansatz, wobei sich hierbei eine mittlere Sensitivität und Spezifität von 74/90% im bpMRT und 76/89% im mpMRT ermitteln ließ. Auch eine Auswertung bezüglich der unterschiedlichen Studiendesigns, histopathologischen Kontrolle und Lokalisation der Raumforderung, zeigte keinen signifikanten Unterschied beider Ansätze (Woo et al., 2018).

Lee et al. verglichen die Detektionsrate von malignen Befunden, indem eine Patientenkohorte biparametrisch und ein weiteres Kollektiv multiparametrisch befundet und anschließend biopsiert wurde. Hierbei wurde im biparametrischen Ansatz eine Sensitivität bzw. Spezifität von 80,9/73,5% und in der mpMRT von 82,6/60,6% ermittelt. Es erwies sich die biparametrische Befundung ebenfalls als dem multiparametrischen Verfahren gleichwertig (Lee et al., 2017).

In einer weiteren Studie evaluierten drei RadiologInnen mit unterschiedlicher Reader Expertise die Patienten-MRTs gemäß den PI-RADSv2.1 Kriterien unter vorheriger Verblindung des Histologie-Ergebnisses und der DCE-Sequenz. Bei Läsionen in der TZ wurde das Kontrastmittel-Enhancement dementsprechend

nicht berücksichtigt. Diese Studie erzielte vergleichbare Ergebnisse mit einer Sensitivität im bpMRT von 62-68% und im mpMRT von 72,5-80,5%. Die Spezifität im biparametrischen Verfahren wurde mit 89,2-92,9% angegeben, im mpMRT mit 66,3-78,8%. Es zeigte sich bei allen drei Readern eine höhere Sensitivität im mpMRT und eine spezifischere Auswertung im biparametrischen Ansatz (Tamada et al., 2021).

Auch Kuhl et al. konnten eine vergleichbare Karzinom-Identifikationsrate der beiden Ansätze nachweisen, sowohl im Hinblick auf die Diagnostik von jeglichem malignen Prozess als auch in Bezug auf klinisch signifikante Karzinome. Hierbei zeigte sich eine Spezifität von 87,6% im bpMRT und 84,8% im mpMRT, die Sensitivität beider Verfahren wurde mit 93,9% (biparametrisch) und 94,6% im mpMRT angegeben. Die RadiologInnen waren bezüglich des zuvor bestimmten PSA-Wertes nicht verblindet, es erfolgte zuerst die biparametrische Auswertung mit anschließender Befundung der DCE-Sequenz (Kuhl et al., 2017).

Die Analyse variierender Einflussfaktoren, wie etwa die Lage in der Transitionszone oder periphere Lokalisation der Läsion, die zeitliche Auflösung der DCE-Sequenz oder die Berücksichtigung der verschiedenen Kurventypen der KM-Dynamik zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen bpMRT und mpMRT (Woo et al., 2018). Jedoch konnten auch gegenteilige Ergebnisse hinsichtlich der Spezifität aufgezeigt werden, bei welchen die multiparametrische Bildgebung eine geringere Identifikation benignen und damit klinisch insignifikanter Raumforderungen aufwies und sich somit als spezifischer erwies. Dies wurde insbesondere auch bei der Identifizierung indifferenter PI-RADS 3 Läsionen beobachtet (Zawaideh et al., 2020).

Somit konnte das Ergebnis dieser Dissertation in verschiedenen weiteren Studien nachgewiesen werden, wobei sich die Signifikanz dessen jedoch unterscheidet. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität der einzelnen Studien lassen sich auf die verschiedenen Studiendesigns, Patientenkollektive mit variierenden Karzinomprävalenzen und Verwendung unterschiedlicher Magnetfeldstärken oder Endorektalspulen aber

vor allem auch auf die Erfahrung der BefunderInnen zurückführen (Padhani et al., 2019).

Im Rahmen dieser unizentrischen retrospektiven Analyse einer nicht-randomisierten Patientenkohorte lassen sich auch Limitationen bemerken. Es wurden nur Patienten mit klinischem Malignitätsverdacht in das Studiendesign integriert (Karzinomprävalenz 59,9%), dies bewirkt eine Verminderung der Heterogenität des Patientenkollektivs. Da aber 226 Patienten (40,1% aller befundeten MRTs) keinen Karzinomnachweis in der Histopathologie aufzeigten, ist der Reader-Bias als gering einzuschätzen. Zudem wurde in diesem Studienprotokoll die prozentuale Infiltration der Stenzen, sowie die Stanz-Länge nicht berücksichtigt.

Betrachtet man die Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs, so können folgende Aspekte Einfluss auf die Studienergebnisse genommen haben: Es wurden artefaktreiche MRT-Bilder aus unserem Studienprotokoll ausgegliedert. Die DCE-Sequenz kann jedoch gerade bei DWI-Sequenzaufnahmen mit geringem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis, bei welchen beispielsweise durch Hüftendoprothesen oder Patientenbewegung Artefakte generiert wurden, die Sensitivität erhöhen. Außerdem profitieren weniger erfahrene RadiologInnen von einer multiparametrischen Bildgebung, vornehmlich bei der Differenzierung von PI-RADS 3 Läsionen oder chronisch-entzündlichen Veränderungen (Zawaideh et al., 2020). Auch die subjektiv empfundene diagnostische Sicherheit kann durch die Auswertung der DCE-Sequenz erhöht werden (Zawaideh et al., 2020).

In Bezug auf die gemessene Spezifität in dieser Studie, müssen weitere Überlegungen in Betracht gezogen werden: Alle 563 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten eine multiparametrische Bildgebung und anschließende histopathologische Auswertung der Fusionsbiopsie, bei welcher in 288 Fällen ein klinisch signifikantes Karzinom (Gleason \geq 7a) diagnostiziert wurde. Folglich wurde bei 275 Patienten ein Low risk Karzinom (Gleason \leq 6) oder kein Anhalt für Malignität gefunden. Diese hätten theoretisch nicht einer invasiven Gewebeentnahme zugeführt werden müssen. In diesem

Studienprotokoll wurde jeder Patient einer roboter-assistierten Biopsie zugeführt, ungeachtet des PI-RADS Scores, da der klinische Verdacht eine Biopsie erforderlich machte. Die Information des MRTs wird vor allem genutzt, um eine Target-Läsion für die gezielte Biopsie zu definieren. Somit wurden auch PI-RADS 3 Befunde biopsiert, welche dann durch das fehlende Upgrading zu PI-RADS 4 einer Biopsie entgehen würden.

Da sich die geringe Spezifität von 47,5% (mpMRT) und 61,2% (bpMRT) jedoch weitestgehend bei beiden Ansätzen beobachten ließ, könnte in zukünftigen Studiendesigns eine Verbesserung dieser durch Hinzunahme weiterer Parameter untersucht werden. So konnten Wang et al. eine Zunahme der Spezifität in der Diagnostik signifikanter Karzinome durch die Analyse von Alter, PSA-Dichte und medianem ADC-Wert beobachten (Wang et al., 2020). Eine weitere Studie schlägt die Messung des Tumolvolumens (Grenzwert $0,5 \text{ cm}^3$) zur Evaluation des Vorhandenseins klinisch signifikanter Tumore bei unspezifischem PI-RADS 3 Befund vor (Scialpi et al., 2017). Zudem wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den T2-Relaxationszeiten und ADC-Werten von malignem Gewebe bzw. benignem Befund beobachtet: Prostatakarzinome wiesen hierbei niedrigere T2- bzw. ADC-Werte auf als chronische Prostatitiden oder gesundes Referenzgewebe. So konnte bei histologisch bestätigten gesunden Kontrollen eine T2-Ralaxationszeit von durchschnittlich 193ms, bei chronischen Prostatitiden von 104ms und bei Karzinomen von 80ms gemessen werden. Die Auswertung der ADC-Werte zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Entitäten (Hepp et al., 2022).

Es lässt sich folglich zusammenfassen, dass die biparametrische MRT-Auswertung sowohl Vor- als auch Nachteile aufweist, wobei die Fehlklassifikation in dem untersuchten Kollektiv eher zunimmt, während nur wenige Fälle mit Karzinomnachweis korrekt upgegradet wurden. Die mögliche Zunahme von indifferenten PI-RADS 3 Befunden bei bpMRTs kann jedoch die Entscheidung erschweren, welche Läsionen dennoch einer Biopsie bedürfen (Padhani et al., 2019), wobei eine effektive Hilfe in unserem Kollektiv nicht bestand.

Gemäß den Empfehlungen des American College of Radiology sollte in folgenden Fällen eine multiparametrische Bildgebung dem bpMRT vorgezogen werden: Dies betrifft Patienten mit suspekter PSA-Erhöhung, welche trotz hochgradigem Verdacht eine negative Vorbiopsie aufweisen oder sich in der Active Surveillance-Therapie befinden. Zudem muss die individuelle Malignitätswahrscheinlichkeit (genetische Prädisposition, etc.) mit der unterschiedlichen Sensitivität der beiden Verfahren abgewogen werden. Bei vorangegangener unauffälliger, biparametrischer Bildgebung sollte bei anhaltend hohen PSA-Werten eine multiparametrische Analyse erfolgen. Dies wird ebenfalls empfohlen, wenn eine veränderte Organstruktur durch diagnostische oder therapeutische Interventionen vorliegt oder Artefakte durch Metallimplantate vermutet werden (Committee, 2019).

Zudem muss auch der Einfluss der Verwendung von seltenen Erden wie Gadolinium auf die Umwelt berücksichtigt werden: Der menschliche Körper eliminiert die Gadolinium-Ionen renal, diese gelangen somit in die Abwässersysteme und damit auch in aquatische Ökosysteme (Telgmann et al., 2013). Aktuelle Studien stellen eine nicht-ausreichende Reinigung der Abwässer durch Klärwerke fest, vermutlich aufgrund einer hoch-stabilen polaren Komplexbildung der Gadolinium-Ionen. Es wurde sogar eine 1,8-fache Konzentrationserhöhung durch die Aufbereitungsprozesse beobachtet. So wird beispielweise für die Metropolregion Tokyo, welche sich durch die im weltweiten Vergleich sehr hohe Dichte an MRT-Geräten auszeichnet, die jährliche Gadolinium-Menge im Abwasser auf 185 kg geschätzt (Inoue et al., 2022). Im Hinblick auf die Oberflächengewässer wurde auch der Nachweis von Gadolinium in Trinkwasser untersucht: Hier zeigte sich insbesondere ein Nachweis von Kontrastmittel mit linearem Aufbau (Birka et al., 2016). Die potenzielle Umwelttoxizität bedarf weiterer Untersuchungen (Rogowska et al., 2018).

Das Ergebnis dieser Studie weist darauf hin, dass das biparametrische Verfahren im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität dem multiparametrischen Ansatz gleichwertig ist. Es sind weitere prospektive, multizentrische Studienansätze mit Biopsie-Entscheidung anhand der Bildgebung notwendig, um das

Einsatzspektrum der bpMRT zu definieren und definierte klinische und prozedurale Entscheidungskriterien zu erarbeiten.

5 Zusammenfassung

Zentrale Fragestellung dieser Dissertation ist der Stellenwert der Kontrastmittelgestützten Sequenz (DCE) in der multiparametrischen Befundung im Hinblick auf die Diagnostik maligner Läsionen der Prostata. Innerhalb des „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS) spielt die Kontrastmitteldynamik für die Einordnung von Läsionen eine Rolle, die in der peripheren Zone liegen und bei denen die Diffusionsbildgebung als PI-RADS Kategorie 3 eingeordnet wurde. Wenn die Kontrastmitteldynamik für solche Läsionen positiv gewertet wird, erfolgt ein Upgrade in einen PI-RADS 4 Befund, womit eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom angegeben wird und damit die Erwägung einer bioptischen Sicherung verstärkt wird. Neuere Studien stellen jedoch die Rolle der DCE zur Diskussion, auch mit Blick auf Kontrastmittelassoziierte Nebenwirkungen und Risiken sowie Kostenaspekte und Umweltaspekte. Eine mögliche Indikation für den Verzicht auf die DCE stellt ein klinisches Hochrisikokollektiv dar. Daher wurde in dieser Arbeit der Ansatz einer multiparametrischen Bildgebung (mpMRT) mit dem einer biparametrischen (bpMRT) ohne DCE vor geplanter roboterassistierter Fusionsbiopsie retrospektiv verglichen.

Von 563 Patienten mit nachfolgender Biopsie zeigte sich im multiparametrischen MRT in 95 Fällen (16,9%) ein PI-RADS 3 Score. Bei 41 Patienten erfolgte aufgrund einer auffälligen Kontrastmitteldynamik in der PZ ein Upgrading zu PI-RADS 4. Hierbei konnte in nur sechs Fällen ein Karzinom nachgewiesen werden, welches sich zudem als klinisch signifikant (Gleason \geq 7a) erwies. In der histopathologischen Untersuchung der restlichen 35 Fälle mit einem Upgrade durch die DCE-Bewertung konnte jedoch kein Karzinom nachgewiesen werden, damit wiesen 85,4% der DCE-positiven Patienten in diesem Kollektiv trotz auffälliger Kontrastmitteldynamik bioptisch kein Karzinom auf. Andererseits

würde ohne die DCE-Sequenz in sechs Fällen kein Upgrade auf PI-RADS 4 erfolgen.

Die Sensitivität im mpMRT bzw. bpMRT sind somit mit Werten von 99,0% bzw. 97,1% vergleichbar, während die Spezifität in unserem Kollektiv sogar höher mit dem biparametrischen Ansatz lag (47,5% im mpMRT bzw. 60,2% im biparametrischen Ansatz).

Diese Ergebnisse stehen in einer Reihe von aktuellen Studien, die die Vergleichbarkeit der bpMRT mit der mpMRT zeigen. Allerdings erscheint der DCE-Einsatz je nach untersuchtem Kollektiv zu unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten zu führen, sodass prospektive, randomisierte Studien notwendig sind, um den Einsatz der bpMRT in der Prostatakarzinom-Diagnostik zu definieren und einen möglichen Stellenwert in der Karzinomfrüherkennung zu evaluieren.

Zusammenfassend bestätigt sich die Hypothese, dass die bpMRT in dem hier untersuchten Risikokollektiv eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität bietet. Bis die endgültige Bedeutung der DCE geklärt ist, bieten die in hochspezialisierten Zentren möglichen contrast on-demand Ansätze eine hervorragende Zwischenlösung an, da hier viele Patienten vor einer unnötigen Kontrastmittelapplikation geschützt werden können.

6 Literaturverzeichnis

- AHDOOT, M., LEBASTCHI, A. H., TURKBHEY, B., WOOD, B. & PINTO, P. A. 2019. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol*, 31, 200-206.
- AHEARN, T. U., PEISCH, S., PETTERSSON, A., EBOT, E. M., ZHOU, C. K., GRAFF, R. E., SINNOTT, J. A., FAZLI, L., JUDSON, G. L., BISMAR, T. A., RIDER, J. R., GERKE, T., CHAN, J. M., FIORENTINO, M., FLAVIN, R., SESSO, H. D., FINN, S., GIOVANNUCCI, E. L., GLEAVE, M., LODA, M., LI, Z., POLLAK, M. & MUCCI, L. A. 2018. Expression of IGF/insulin receptor in prostate cancer tissue and progression to lethal disease. *Carcinogenesis*, 39, 1431-1437.
- ALABOUSI, M., SALAMEH, J. P., GUSENBAUER, K., SAMOILOV, L., JAFRI, A., YU, H. & ALABOUSI, A. 2019. Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naïve patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 124, 209-220.
- ATTENBERGER, U. I., RITTER, M. & WENZ, F. 2017. <MR- und PET-Bildgebung der Prostata.pdf>, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017.
- ATTENBERGER, U. I., SCHOENBERG, S. O., WEIDNER, A., NIYAZI, M., BITTENCOURT, L. K., BUERGY, D., SERTDEMIR, M. & HAUSMANN, D. 2013. Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Der Onkologe*, 19, 747-755.
- AUMÜLLER, G., AUST, G., ENGELE, J., KIRSCH, J., MAIO, G., MAYERHOFER, A., MENSE, S., REIßIG, D., SALVETTER, J., SCHMIDT, W., SCHMITZ, F., SCHULTE, E., SPANEL-BOROWSKI, K., WENNEMUTH, G., WOLFF, W., WURZINGER, L. & ZILCH, H. 2014. *Duale Reihe-Anatomie, 3.Auflage*, Georg Thieme Verlag.
- AWMF-LEITLINIE. 2021. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2* [Online]. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-022OL.html> [Accessed September 2021].
- BARENTSZ, J. O., RICHENBERG, J., CLEMENTS, R., CHOYKE, P., VERMA, S., VILLEIRS, G., ROUVIERE, O., LOGAGER, V. & FÜTTERER, J. J. 2012. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22, 746-57.
- BERMAN, R. M., BROWN, A. M., CHANG, S. D., SANKINENI, S., KADAKIA, M., WOOD, B. J., PINTO, P. A., CHOYKE, P. L. & TURKBHEY, B. 2016. DCE MRI of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 41, 844-53.
- BIRKA, M., WEHE, C. A., HACHMÖLLER, O., SPERLING, M. & KARST, U. 2016. Tracing gadolinium-based contrast agents from surface water to drinking water by means of speciation analysis. *Journal of Chromatography A*, 1440, 105-111.
- BÖRGERMANN, C., CHUN, F. K. H., BASTIAN, P. J., FISCHER, K., FORNARA, P., FRÖHNER, M., GRAEFEN, M., HAESE, A., HAMMERER, P., HEINE, K., HEß, J., HODA, M. R., HULAND, H., KÖLLERMANN, J., LOERTZER, H., LUBOLDT, H. J., MILLER, K.,

- RÜBBEN, H., SCHLOMM, T., SCHOSTAK, M., SCHRADER, M., SCHWARZ, R., THEDERAN, I., WIRTH, M., WOLFF, J. M. & HANSEN, J. 2014. Prostatakarzinom. *Uroonkologie*.
- BORLEY, N. & FENELEY, M. R. 2009. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl*, 11, 74-80.
- BOTT, S. R., BIRTLE, A. J., TAYLOR, C. J. & KIRBY, R. S. 2003. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*, 79, 575-80.
- BRUNNER, C., DAVIES, N. M., MARTIN, R. M., EELES, R., EASTON, D., KOTE-JARAI, Z., AL OLAMA, A. A., BENLLOCH, S., MUIR, K., GILES, G., WIKLUND, F., GRONBERG, H., HAIMAN, C. A., SCHLEUTKER, J., NORDESTGAARD, B. G., TRAVIS, R. C., NEAL, D., DONOVAN, J., HAMDY, F. C., PASHAYAN, N., KHAW, K. T., STANFORD, J. L., BLOT, W. J., THIBODEAU, S., MAIER, C., KIBEL, A. S., CYBULSKI, C., CANNON-ALBRIGHT, L., BRENNER, H., PARK, J., KANEVA, R., BATRA, J., TEIXEIRA, M. R., PANDHA, H. & ZUCCOLO, L. 2017. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: A Mendelian randomisation study. *Int J Cancer*, 140, 75-85.
- CAI, T., SANTI, R., TAMANINI, I., GALLI, I. C., PERLETTI, G., BJERKLUND JOHANSEN, T. E. & NESI, G. 2019. Current Knowledge of the Potential Links between Inflammation and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*, 20.
- CANTIELLO, F., RUSSO, G. I., KAUFMANN, S., CACCIAMANI, G., CROCEROSSA, F., FERRO, M., DE COBELLI, O., ARTIBANI, W., CIMINO, S., MORGIA, G., DAMIANO, R., NIKOLAOU, K., KRÖGER, N., STENZL, A., BEDKE, J. & KRUCK, S. 2019. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 22, 206-220.
- CHALOUPKA, M., WESTHOFEN, T., KRETSCHMER, A., GRIMM, T., STIEF, C. & APFELBECK, M. 2019. [Active surveillance of prostate cancer : An update]. *Urologe A*, 58, 329-340.
- CHOI, J. W. & MOON, W. J. 2019. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol*, 20, 134-147.
- COMMITTEE, A. C. O. R. 2019. *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System Version 2.1* [Online]. www.acr.org. Available: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf?la=en> [Accessed 15 december 2020].
- COSMA, I., TENNSTEDT-SCHENK, C., WINZLER, S., PSYCHOGIOS, M. N., PFEIL, A., TEICHGRAEBER, U., MALICH, A. & PAPAGEORGIOU, I. 2019. The role of gadolinium in magnetic resonance imaging for early prostate cancer diagnosis: A diagnostic accuracy study. *PLoS One*, 14, e0227031.
- DE KONING, H. J., GULATI, R., MOSS, S. M., HUGOSSON, J., PINSKY, P. F., BERG, C. D., AUVINEN, A., ANDRIOLE, G. L., ROOBOL, M. J., CRAWFORD, E. D., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., ZAPPA, M., LUJÁN, M., VILLERS, A., DE CARVALHO, T. M., FEUER, E. J., TSODIKOV, A., MARIOTTO, A. B., HEIJNSDIJK, E. A. M. & ETZIONI, R.

2018. The efficacy of prostate-specific antigen screening: Impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. *Cancer*, 124, 1197-1206.
- DE MENEZES, R. F., BERGMANN, A. & THULER, L. C. 2013. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 4965-72.
- DELONGCHAMPS, N. B. A., LEFEVRE, A. B., BOUAZZA, N. D., BEUVON, F. C., LEGMAN, P. B. & CORNUD, F. B. 2015. Detection of Significant Prostate Cancer with Magnetic Resonance Targeted Biopsies-Should Transrectal Ultrasound-Magnetic Resonance Imaging Fusion Guided Biopsies Alone be a Standard of Care? *Journal of Urology*, 193, 1198-1204.
- FRANIEL, T., ASBACH, P., BEYERSDORFF, D., BLONDIN, D., KAUFMANN, S., MUELLER-LISSE, U. G., QUENTIN, M., RÖDEL, S., RÖTHKE, M., SCHLEMMER, H.-P., SCHIMMÖLLER, L., VORSTAND DER DEUTSCHEN RÖNTGENGESELLSCHAFT E., V., ANTOCH, G., SCHÖNBERG, S. O., BARKHAUSEN, J., ANTON, F., NEUMANN, S., LAYER, G., DÖRFLER, A., KÖRBER, F., WEßLING, J., WUCHERER, M., VORSTAND DES BERUFSVERBANDES DER DEUTSCHEN, R., WUJCIAK, D., HAMM, B., HAMM, K., BOLLKÄMPER, A., SCHMIDT, S., HELMSBERGER, H., SCHAEBEN, W., KÖPKE, J. & NEUMANN, S. 2021. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo*.
- GATTI, M., FALETTI, R., CALLERIS, G., GIGLIO, J., BERZOVINI, C., GENTILE, F., MARRA, G., MISISCHI, F., MOLINARO, L., BERGAMASCO, L., GONTERO, P., PAPOTTI, M. & FONIO, P. 2019. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdom Radiol (NY)*, 44, 1883-1893.
- GLEASON, D. F. & MELLINGER, G. T. 1974. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111, 58-64.
- HAUSMANN, D. & SCHÖNBERG, S. 2016. MRT der Prostata. In: MICHEL, M. S., THÜROFF, J. W., JANETSCHKE, G. & WIRTH, M. (eds.) *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HEPP, T., KALMBACH, L., KOLB, M., MARTIROSIAN, P., HILBERT, T., THAISS, W. M., NOTOHAMIPRODJO, M., BEDKE, J., NIKOLAOU, K., STENZL, A., KRUCK, S. & KAUFMANN, S. 2022. T2 mapping for the characterization of prostate lesions. *World J Urol*, 40, 1455-1461.
- HÜNERBEIN, R. 2017a. Magnetresonanztomografie (MRT). In: REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. (eds.) *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- HÜNERBEIN, R. 2017b. Radiologische Verfahren. In: REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. (eds.) *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- INOUE, K., FUKUSHI, M., SAHOO, S. K., VEERASAMY, N., FURUKAWA, A., SOYAMA, S., SAKATA, A., ISODA, R., TAGUCHI, Y., HOSOKAWA, S.,

- SAGARA, H. & NATARAJAN, T. 2022. Measurements and future projections of Gd-based contrast agents for MRI exams in wastewater treatment plants in the Tokyo metropolitan area. *Mar Pollut Bull*, 174, 113259.
- KANDA, T., NAKAI, Y., HAGIWARA, A., OBA, H., TOYODA, K. & FURUI, S. 2017. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol*, 90, 20170115.
- KAUFMANN, S., KRUCK, S., KRAMER, U., GATIDIS, S., STENZL, A., ROETHKE, M., SCHARPF, M. & SCHILLING, D. 2015. Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in patients with previous negative prostate biopsies. *Urol Int*, 94, 319-25.
- KAUFMANN, S., RUSSO, G. I., BAMBERG, F., LÖWE, L., MORGIA, G., NIKOLAOU, K., STENZL, A., KRUCK, S. & BEDKE, J. 2018. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol*, 36, 761-768.
- KITZING, Y. X., PRANDO, A., VAROL, C., KARCZMAR, G. S., MACLEAN, F. & OTO, A. 2016. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics*, 36, 162-75.
- KREBSREGISTERDATEN, Z. F. 2019. *Krebs in Deutschland für 2017/2018* [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html [Accessed June 2020].
- KUHL, C. K., BRUHN, R., KRÄMER, N., NEBELUNG, S., HEIDENREICH, A. & SCHRADING, S. 2017. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology*, 285, 493-505.
- LAYNE, K. A., DARGAN, P. I., ARCHER, J. R. H. & WOOD, D. M. 2018. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 2522-2534.
- LEE, D. H., NAM, J. K., LEE, S. S., HAN, J. Y., LEE, J. W., CHUNG, M. K. & PARK, S. W. 2017. Comparison of Multiparametric and Biparametric MRI in First Round Cognitive Targeted Prostate Biopsy in Patients with PSA Levels under 10 ng/mL. *Yonsei Med J*, 58, 994-999.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. & ESTHER, A. 2015. *Taschenlehrbuch-Histologie, 5.Auflage*, Georg Thieme Verlag.
- MCNEAL, J. E. 1968. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*, 49, 347-57.
- METTLIN, C., LITTRUP, P. J., KANE, R. A., MURPHY, G. P., LEE, F., CHESLEY, A., BADALAMENT, R. & MOSTOFI, F. K. 1994. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 74, 1615-20.
- MISCHINGER, J., KAUFMANN, S., RUSSO, G. I., HARLAND, N., RAUSCH, S., AMEND, B., SCHARPF, M., LOEWE, L., TODENHOEFER, T.,

- NOTOHAMIPRODJO, M., NIKOLAOU, K., STENZL, A., BEDKE, J. & KRUCK, S. 2018. Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy. *BJU Int*, 121, 791-798.
- MOREIRA, D. M., NICKEL, J. C., GERBER, L., MULLER, R. L., ANDRIOLE, G. L., CASTRO-SANTAMARIA, R. & FREEDLAND, S. J. 2014. Baseline prostate inflammation is associated with a reduced risk of prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy: results from the REDUCE study. *Cancer*, 120, 190-6.
- NAJI, L., RANDHAWA, H., SOHANI, Z., DENNIS, B., LAUTENBACH, D., KAVANAGH, O., BAWOR, M., BANFIELD, L. & PROFETTO, J. 2018. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 16, 149-154.
- OHLMANN, C. H., GOEBELL, P. J., GRIMM, M. O., KLIER, J., KONIG, F., MACHTENS, S., SCHOSTAK, M., SCHRADER, A. J. & ALBERS, P. 2017. [Metastatic prostate cancer : Update: position paper for the use of chemotherapy]. *Urologe A*, 56, 1597-1602.
- PADHANI, A. R., WEINREB, J., ROSENKRANTZ, A. B., VILLEIRS, G., TURKBAY, B. & BARENTSZ, J. 2019. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. *Eur Urol*, 75, 385-396.
- PANNEK, J. & BRANDS, F. H. 2000. Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen? PSA-Prostataavolumenquotient, PSA-Verdopplungszeit, altersabhängige PSA-Referenzwerte und PSA im Urin. *Der Urologe A*, 39, 324-329.
- PERDANA, N. R., MOCHTAR, C. A., UMBAS, R. & HAMID, A. R. 2016. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones*, 48, 228-238.
- RAMALHO, J., SEMELKA, R. C., RAMALHO, M., NUNES, R. H., ALOBAIDY, M. & CASTILLO, M. 2016. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR Am J Neuroradiol*, 37, 1192-8.
- RAY, D. E., CAVANAGH, J. B., NOLAN, C. C. & WILLIAMS, S. C. 1996. Neurotoxic effects of gadopentetate dimeglumine: behavioral disturbance and morphology after intracerebroventricular injection in rats. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17, 365-73.
- ROEHRBORN, C. G. & BLACK, L. K. 2011. The economic burden of prostate cancer. *BJU Int*, 108, 806-13.
- ROGOSNITZKY, M. & BRANCH, S. 2016. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals*, 29, 365-76.
- ROGOWSKA, J., OLKOWSKA, E., RATAJCZYK, W. & WOLSKA, L. 2018. Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments. *Environ Toxicol Chem*, 37, 1523-1534.
- ROHDE, V. K., A.; WASEM, J.; AIDELSBURGER, P. 2007. Prostataerkrankungen. *Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt*.

- ROLDÁN-NOFUENTES, J. A. 2020. Compbdt: an R program to compare two binary diagnostic tests subject to a paired design. *BMC Medical Research Methodology*, 20, 143.
- SCHLEMMER, H. 2017. <Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom.pdf>. *Radiologie up2date; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York*
- SCHÜNKE, M., E. S., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2015. *Innere Organe, Lernatlas der Anatomie, 4.Auflage*, Georg Thieme Verlag.
- SCIALPI, M., D'ANDREA, A., MARTORANA, E., MALASPINA, C. M., AISA, M. C., NAPOLETANO, M., ORLANDI, E., RONDONI, V., SCIALPI, P., PACCHIARINI, D., PALLADINO, D., DRAGONE, M., DI RENZO, G., SIMEONE, A., BIANCHI, G. & BRUNESE, L. 2017. Biparametric MRI of the prostate. *Turk J Urol*, 43, 401-409.
- SHERRER, R. L., GLASER, Z. A., GORDETSKY, J. B., NIX, J. W., PORTER, K. K. & RAIS-BAHRAMI, S. 2019. Comparison of biparametric MRI to full multiparametric MRI for detection of clinically significant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 22, 331-336.
- SHOAG, J., SAVENKOV, O., CHRISTOS, P. J., MITTAL, S., HALPERN, J. A., ASKIN, G., SHOAG, D., GOLAN, R., LEE, D. J., O'MALLEY, P., NAJARI, B., EISNER, B., HU, J. C., SCHERR, D., SCHLEGEL, P. & BARBIERI, C. E. 2017. Vasectomy and Risk of Prostate Cancer in a Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26, 1653-1659.
- SMITH-PALMER, J., TAKIZAWA, C. & VALENTINE, W. 2019. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC Urol*, 19, 19.
- TAMADA, T., KIDO, A., YAMAMOTO, A., TAKEUCHI, M., MIYAJI, Y., MORIYA, T. & SONE, T. 2021. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1. *J Magn Reson Imaging*, 53, 283-291.
- TELGSMANN, L., SPERLING, M. & KARST, U. 2013. Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: a review. *Anal Chim Acta*, 764, 1-16.
- TEO, M. Y., RATHKOPF, D. E. & KANTOFF, P. 2019. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*, 70, 479-499.
- THAISS, W. M., MOSER, S., HEPP, T., KRUCK, S., RAUSCH, S., SCHARPF, M., NIKOLAOU, K., STENZL, A., BEDKE, J. & KAUFMANN, S. 2022. Head-to-head comparison of biparametric versus multiparametric MRI of the prostate before robot-assisted transperineal fusion prostate biopsy. *World J Urol*.
- THÜROFF, J. 2016. Operative Anatomie der Prostata. *Die Urologie*.
- TURKBEY, B. & CHOYKE, P. L. 2018. Future Perspectives and Challenges of Prostate MR Imaging. *Radiol Clin North Am*, 56, 327-337.
- WANG, B., GAO, J., ZHANG, Q., ZHANG, C., LIU, G., WEI, W., HUANG, H., FU, Y., LI, D., ZHANG, B. & GUO, H. 2020. Investigating the equivalent performance of biparametric compared to multiparametric MRI in detection of clinically significant prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 45, 547-555.

- WOO, S., SUH, C. H., KIM, S. Y., CHO, J. Y., KIM, S. H. & MOON, M. H. 2018. Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 211, W226-w241.
- WOODRUM, D. A., KAWASHIMA, A., GORNY, K. R. & MYNDERSE, L. A. 2016. Targeted prostate biopsy and MR-guided therapy for prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 41, 877-88.
- WORMANN, B. & WOLFF, J. M. 2010. [Systemic treatment of metastatic prostate cancer]. *Urologe A*, 49, 221-7.
- XU, L., ZHANG, G., SHI, B., LIU, Y., ZOU, T., YAN, W., XIAO, Y., XUE, H., FENG, F., LEI, J., JIN, Z. & SUN, H. 2019. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging*, 19, 90.
- ZAWAIDEH, J. P., SALA, E., SHAIDA, N., KOO, B., WARREN, A. Y., CARMISCIANO, L., SAEB-PARSY, K., GNANAPRAGASAM, V. J., KASTNER, C. & BARRETT, T. 2020. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol*, 30, 4039-4049.
- ZEEGERS, M. P., JELLEMA, A. & OSTRER, H. 2003. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.
- ZHAO, J., STOCKWELL, T., ROEMER, A. & CHIKRITZHS, T. 2016. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 16, 845.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Professor Dr. med. Konstantin Nikolaou) unter Betreuung von Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Sacha Kaufmann und PD Dr. med. Wolfgang Thaiss in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Stephan Kruck (Urologie), Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl (Urologie) und Prof. Dr. med. Jens Bedke (Urologie).

Die Auswertung der Daten wurden nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Kaufmann und PD Dr. med. Thaiss von mir eigenständig durchgeführt. Das radiologische Reading der Prostata-MRTs erfolgte durch Prof. Dr. med. Kaufmann und PD Dr. med. Thaiss.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. med. Thaiss durch mich.

Ich versichere, diese Arbeit selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Kaufmann und PD Dr. med. Thaiss verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 02.12.2022

Simone Moser

8 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden am 04.08.2022 unter dem Titel „Head-to-head comparison of biparametric versus multiparametric MRI of the prostate before robot-assisted transperineal fusion prostate biopsy“ im World Journal of Urology veröffentlicht (Thaiss et al., 2022).

9 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei oder während der Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben:

Meinem Doktorvater Herrn Professor Kaufmann danke ich für die Überlassung des Themas, seine fortwährende Unterstützung und Expertise bei der Datenerhebung, der Auswertung sowie Verfassung und Korrektur der Arbeit. Herrn PD Dr. Wolfgang Thaiss danke ich für die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei der Bearbeitung der Thematik, auch in Bezug auf die Statistik. Beiden danke ich für das fachliche Reading der MRTs als Grundlage für die Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Professor Nikolaou, welcher die Erstellung der Arbeit in seiner Abteilung ermöglichte, sowie allen Mitarbeitenden der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie Tübingen für die Hilfe bei IT-Zugangsproblemen und die Bereitstellung der benötigten Arbeitsplätze.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Professor Stenzel, Herrn Professor Rausch und Herrn Professor Kruck, sowie den MitarbeiterInnen der Urologie Tübingen, welche nicht nur an der Datenerhebung beteiligt waren, sondern auch an der Publikation tatkräftige Unterstützung leisteten.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinem Freundeskreis danken, Ihr habt mich auch in Durststrecken immer motiviert und unterstützt und auch emotional an meiner Dissertation teilgenommen.