

Aus dem

Universitätsklinikum Düsseldorf

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch)

**Funktionelle Magnetresonanztomographie der Prostata
und MR-gestützte Biopsie**

Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi für

das Fach Radiologie des Fachbereichs Medizin

der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Michael Quentin

September 2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Kurze Zusammenfassung.....	5
2. Literaturangaben der zugrunde liegenden Forschungsarbeiten	8
3. Ausführliche Zusammenfassung und Diskussion	10
3.1. EINLEITUNG.....	10
3.1.1. Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	10
3.1.2. Funktionelle MRT der Prostata	13
3.1.3. Gezielte Biopsie der Prostata	16
3.2. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	18
3.3. DISKUSSION	34
3.4. AUSBLICK.....	40
3.5. LITERATURVERZEICHNIS	41
4. Danksagungen	57
5. Zugrunde liegende Forschungsarbeiten	58

Abkürzungen

Allgemein

PCa	Prostatakarzinom
PZ	periphere Zone der Prostata
TZ	Transitionalzone der Prostata
ESUR	Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie
PI-RADS	Prostata Bewertungssystem der ESUR (Prostate Imaging Reporting and Data System)

Bildgebung

MRT	Magnetresonanztomographie
T1w	T1-gewichtete Bildgebung
T2w	T2-gewichtete Bildgebung
DWI	Diffusionsbildgebung
b-Wert	Stärke der Diffusionsgewichtung
ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient)
DKI	Diffusions-Kurtosis-Tensor
DCE	dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung
MRSI	Spektroskopie

Diagnostik

DRU	digital-rektale Untersuchung
PSA	prostataspezifisches Antigen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TRUS-GB	transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie
MR-GB	Oberbegriff der gezielten Biopsie auf Basis von MR-Bildern
c-GB	kognitive Fusionsbiopsie
FUS-GB	MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie
IB-GB	direkte Biopsie im MRT („in-bore“ Biopsie)

Statistik

AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
IQR	Interquartilsabstand
κ	Kappa-Statistik (Interrater-Reliabilität)
p	Signifikanzwert (Grenze $p \leq 0,05$)
r	Rangkorrelationskoeffizient (Spearman)
ROI	Region von Interesse (definierter Messbereich)
SI	Signalintensität

1. Kurze Zusammenfassung

Die vorliegende Habilitationsschrift zeigt neue Ansätze der modernen funktionellen magnetresonanztomographischen Bildgebung (MRT) der Prostata auf und untersucht Möglichkeiten gezielter Prostatabiopsien.

Die funktionelle MRT der Prostata kombiniert die anatomische Bildgebung (T1- und T2-gewichtete Sequenzen) mit funktioneller Bildgebung, wie die Diffusionsbildgebung (DWI), die dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE) und die Spektroskopie (MRSI).

Unter Zuhilfenahme mathematischer Modelle wird bei der DWI der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) berechnet, der beim Prostatakarzinom (PCa) im Vergleich zum umgebenden Gewebe abgesenkt ist¹. Arbeit 1 untersucht, welches mathematische Modell sich am besten eignet, das Diffusionsverhalten von gesundem Prostatagewebe und vom PCa zu beschreiben. Die Arbeit zeigt, dass sich das Diffusionsverhalten von 57% der Pixel beim PCa am besten durch das standardmäßig verwendete monoexponentielle Modell beschreiben lässt, auch wenn komplexere mathematische Modelle das Diffusionsverhalten des gesunden Prostatagewebes besser abbilden. Arbeit 2 demonstriert, dass auch die vollständige Kurtosis-Bildgebung als komplexe Diffusionsbildgebung in der klinischen Routine zur Diagnostik des PCa verwendet werden kann. Der mögliche Vorteil dieser komplexen Bildgebung muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

Bei der DWI geben die sogenannten b-Werte den Grad der Diffusionsgewichtung der verwendeten Messung an. Neben dem bekannten diagnostischen Kriterium des reduzierten ADC¹ wurde von den Richtlinien der

Europäischen Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR)² ein erhöhtes Signal in den Bildern der hohen b-Werte als zusätzliches diagnostisches Kriterium etabliert. Arbeit 3 zeigt, dass ein erhöhtes Signal in den Bildern der hohen b-Werte ein Hinweis auf Malignität ist (82% der Läsionen mit erhöhtem Signal in den Bildern der hohen b-Werte waren Tumore in der direkten Biopsie im MRT), jedoch in seltenen Fällen auch bei gutartigen Veränderungen vorkommen kann. Hinweise auf einen aggressiveren Tumor ergaben sich durch dieses Erscheinungsbild nicht.

Um die Malignitätswahrscheinlichkeit einer Läsion in den verwendeten Sequenzen der funktionellen Prostata-MRT zu stratifizieren, werden üblicherweise 5-Punkte Skalen verwendet, wie von einer europäischen Konsensuskonferenz³ und in den ESUR-Richtlinien² empfohlen. Arbeit 4 zeigt eine hohe Interobserver-Reliabilität bei der Benutzung eines 5-Punkte Bewertungssystems für die einzelnen Sequenzen mit Kappa-Werten von 0,49 für die T2-gewichtete Bildgebung, 0,97 für die DWI und 0,77 für die DCE. Arbeit 5 untersucht ein 5-Punkte Bewertungssystem unter Zuhilfenahme der gezielten MR-Biopsie der Prostata. In dieser Arbeit konnte ein negativer MRT-Befund unter Verwendung eines standardisierten Bewertungssystems ein PCa mit hoher Wahrscheinlichkeit (negativer prädiktiver Wert von 92%) ausschließen. Arbeit 6 untersucht das in den ESUR-Richtlinien enthaltene Bewertungssystem (PI-RADS) an histologischen Großflächenschnitten und demonstriert einen hohen Grad an Übereinstimmung zwischen dem PI-RADS Score und der definitiven Histologie. Die DCE zeigt jedoch in der Transitionalzone vergleichsweise niedrigere AUC-Werte als die anderen Sequenzen und legt somit einen Optimierungsbedarf des Scoringsystems in der jetzigen Form nahe.

Um eine Gewebeprobe einer suspekten Läsion zu erzielen, ist eine gezielte

Probeentnahme nötig. Arbeit 7 untersucht die einfachste Möglichkeit einer gezielten Biopsie der Prostata mittels Ultraschallkontrolle unter Verwendung eines strukturierten Berichts inklusive einer genauen Lokalisationsbeschreibung der suspekten Läsion. Die Arbeit demonstriert, dass ein struktureller Bericht in der klinischen Praxis einsetzbar ist und höhere Detektionsraten im Vergleich zur reinen transrektalen ultraschallgesteuerten Wiederholungsbiopsie zeigt.

Arbeit 8 vergleicht prospektiv die klassische transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie (TRUS-GB) mit der direkten MRT-Biopsie (IB-GB) bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und ohne vorangegangene Biopsie. Die Detektionsraten beider Biopsiemethoden waren mit 53,1% identisch. Die IB-GB benötigte signifikant weniger Stenzen und erreichte eine signifikant höhere Infiltrationstiefe.

Zusammenfassend ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit Ansätze, die MRT der Prostata zu optimieren und die gezielte Biopsie suspekter Areale in der Prostata zu verbessern. Die Arbeit leistet somit einen Beitrag, die Diagnostik des Prostatakarzinoms weiter zu verbessern.

2. Literaturangaben der zugrunde liegenden Forschungsarbeiten

1. Quentin M, Blondin D, Klasen J, Lanzman RS, Miese FR, Arsov C, Albers P, Antoch G, Wittsack HJ. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. Magn Reson Imaging. 2012 Dec;30(10):1468-74. doi: 10.1016/j.mri.2012.04.025. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22819178.

Impact Factor (IF): 2,022

2. Quentin M, Pentang G, Schimmöller L, Kott O, Müller-Lutz A, Blondin D, Arsov C, Hiester A, Rabenalt R, Wittsack HJ. Feasibility of diffusional kurtosis tensor imaging in prostate MRI for the assessment of prostate cancer: Preliminary results. Magn Reson Imaging. 2014 Sep;32(7):880-5. doi: 10.1016/j.mri.2014.04.005. Epub 2014 Apr 21. PubMed PMID: 24848289.

Impact Factor (IF): 2,022

3. Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. Increased signal intensity of prostate lesions on high b-value diffusion-weighted images as a predictive sign of malignancy. Eur Radiol. 2014 Jan;24(1):209-13. doi: 10.1007/s00330-013-2999-3. Epub 2013 Aug 31. PubMed PMID: 23995881.

Impact Factor (IF): 4,338

4. Quentin M, Arsov C, Röhlen S, Klasen J, Antoch G, Albers P, Blondin D. Inter-reader agreement of multi-parametric MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation of a scoring system. Rofo. 2012 Oct;184(10):925-9. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22744328.

Impact Factor (IF): 1,961

5. Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization. Acta Radiol. 2013 Dec;54(10):1224-9. doi: 10.1177/0284185113492972. Epub 2013 Jul 22. PubMed PMID: 23878360.

Impact Factor (IF): 2,077

6. Junker D, Quentin M, Nagele U, Edlinger M, Richenberg J, Schaefer G,

Ladurner M, Jaschke W, Horninger W, Aigner F. Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. World J Urol. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25081011.

Daniel Junker and Michael Quentin equally contributed for this work.

Impact Factor (IF): 3.423

7. **Quentin M**, Blondin D, Klasen J, Schek J, Buchbender C, Miese FR, Antoch G, Barski D, Albers P, Arsov C. Evaluation of a structured report of functional prostate magnetic resonance imaging in patients with suspicion for prostate cancer or under active surveillance. Urol Int. 2012;89(1):25-9. doi: 10.1159/000338808. Epub 2012 Jun 7. PubMed PMID: 22677880.

Impact Factor (IF): 1,151

8. **Quentin M**, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R. Prospective evaluation of MRI-guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels. J Urol. 2014 May 24. pii: S0022-5347(14)03683-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.090. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24866597.

Impact Factor (IF): 3,753

3. Ausführliche Zusammenfassung und Diskussion

3.1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes nach dem Bronchialkarzinom⁴. In den westlichen Industrieländern und den USA ist das PCa die häufigste Krebserkrankung des Mannes⁵. In Europa existiert ein Gefälle der Prävalenz mit höheren Erkrankungsraten im Norden und geringeren im Süden⁵. Die Mortalität des PCa liegt weltweit an sechster Stelle der Krebserkrankungen des Mannes⁴.

Diese Diskrepanz aus hoher Prävalenz und vergleichsweise niedriger Mortalität spiegelt das sehr heterogene biologische Verhalten dieser Tumorentität wieder. Das biologische Spektrum reicht von niedrig malignen Tumoren, die möglicherweise klinisch nie in Erscheinung getreten wären (sogenannten indolenten Tumoren), bis zu aggressiven hoch malignen Tumoren. Insgesamt beträgt das Lebenszeitrisko eines 50-jährigen Mannes in der westlichen Welt PCa-Zellen zu entwickeln zirka 42%, das Risiko an einem PCa zu erkranken zirka 10% und das Risiko an einem PCa zu versterben zirka 3%⁶. Dieses unterschiedliche biologische Verhalten des PCa stellt hohe Anforderung an den behandelnden Arzt.

3.1.1. Diagnostik des Prostatakarzinoms

In der Ära vor der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) beruhte die Diagnostik des PCa auf der klinischen Untersuchung und insbesondere der digital-rektalen Untersuchung der Prostata (DRU). Diese wird nach der deutschen

S3-Leitlinien PCa weiterhin routinemäßig bei Verdacht auf ein PCa angewendet⁷. Die Stärke der DRU liegt in der relativ hohen Spezifität, während die Sensitivität eher moderat ist⁸. Die Detektionsrate ist mit 0,8% jedoch für einen klinischen Test vergleichsweise gering⁹.

Seit in den siebziger bzw. achtziger Jahren das PSA entdeckt wurde, wird der PSA-Test mittlerweile in vielen Ländern als Screeninguntersuchung für das Vorliegen eines PCa eingesetzt¹⁰. Das Glykoprotein PSA wird fast ausnahmslos von Prostatagewebe produziert und kann bei einem PCa durch erhöhte Produktion bzw. vermehrte Freisetzung im Bluttest erhöht sein. Mit der Einführung des PSA-Tests kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Inzidenz des PCa, verbunden mit einer Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien bei Diagnosestellung¹⁰. Catalona et al. konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, ein PCa zu haben, mit der Höhe des PSA-Wertes ansteigt¹¹.

Allerdings sind Screeninguntersuchungen mit DRU und PSA-Werten nicht unproblematisch. Während eine große europäische Studie (ERSPC-Studie) eine Senkung der Mortalität des PCa durch Screening um 20% beschreibt¹², ergaben sich in einer großen amerikanischen Studie (PLCO-Studie) keine Unterschiede in der Mortalität durch ein Screening¹³. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass Screeninguntersuchungen aufgrund der aktuellen Datenlage mit DRU und PSA-Test nicht zur Mortalitätsreduktion beitragen¹⁴. Das Kernproblem von Screeninguntersuchungen mit DRU und PSA-Test beim PCa liegt in einem hohen Risiko für Überdiagnose und Übertherapie¹².

Der transrektale Ultraschall (TRUS) wurde ursprünglich als potentielle

Screeningmethode eingesetzt und Biopsien in den hypoechogenen Arealen entnommen. Hodge et al. haben 1989 die klassische systematische ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie der Prostata eingeführt und konnten die Überlegenheit der systematischen Biopsie gegenüber der Biopsie in den hypoechogenen Arealen zeigen¹⁵. Berichte von falsch negativen Befunden¹⁶ führten zu einer Erhöhung der systematisch entnommenen Proben, so dass sich mittlerweile die Entnahme von 10 oder mehr Stanzen durchgesetzt hat¹⁷. Die zunehmende Anzahl der Biopsien wird jedoch auch mit einer Zunahme der Komplikationen in Verbindung gebracht¹⁸. Klassischerweise – wenn auch nicht unumstritten¹⁰ – wird beim PSA-Wert ab einer Grenze von 4 ng/ml eine transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata (TRUS-GB) empfohlen¹¹, was sich auch in der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom widerspiegelt⁷.

Zahlreiche Methoden der Identifizierung von suspekten Arealen im Ultraschall (kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS)¹⁹, Elastographie²⁰, Histoscanning²¹) sind inzwischen entwickelt worden, haben aber aufgrund der geringen Datenlage bisher keinen Einzug in die deutsche S3-Leitlinie gehalten⁷.

Das histopathologische Ergebnis von Tumoren wird mit dem Gleason-Score beschrieben, als Summe (2 bis 10) der beiden häufigsten Entdifferenzierungsgrade (1 bis 5)²². Der Gleason-Score korreliert dabei mit der Tumoraggressivität, was besonders beim PCa mit einem Gleason-Score von 7 bedeutsam ist, weil ein Tumor mit einem Gleason-Grad von 4+3 als deutlich aggressiver einzuschätzen ist, als ein Tumor mit einem Gleason-Grad von 3+4^{23, 24}. Nach einer Modifikation des Gleason Systems im Jahre 2005 durch die Internationale Gesellschaft für Urothologie (ISUP) soll bei der histologischen Auswertung einer Biopsieprobe immer neben dem

häufigsten Entdifferenzierungsgrad, der höchste Gleason-Grad - unabhängig von der Häufigkeit des Vorkommens - mit in den Gleason-Score einfließen²⁵. Einige Autoren bilden aus dem Gleason-Score anschließend Prognosegruppe um die Abstufungen weiter zu vereinheitlichen²⁶.

Eine negative Ultraschallbiopsie (TRUS-GB) der Prostata schließt ein PCa nicht aus. In einer Metaanalyse von Heijmink et al. konnte ein negativer prädiktiver Wert für die TRUS-GB von 36%-89% gezeigt werden²⁷. Insbesondere der Apex der Prostata, ganz laterale und auch anteriore Bereiche sind mit der TRUS-GB schwer zu erreichen²⁸. Die Detektionsrate der TRUS-GB sinkt dabei von 34% in der Erstbiopsie in Wiederholungsbiopsien immer weiter ab^{29, 30}. Darüber hinaus kommt es verglichen mit der histologischen Sicherung nach Prostatektomie in bis zu 26% zu einer Höherstufung (Upgrading) der initialen Histologie³¹.

Somit ergibt sich insgesamt ein Bedarf nach besseren diagnostischen Möglichkeiten zur Entdeckung und histologischen Sicherung des PCa unter Berücksichtigung der speziellen Tumorbilogie.

3.1.2. Funktionelle MRT der Prostata

In den Achtzigerjahren wurden die ersten MRT-Untersuchungen der Prostata durchgeführt³² und haben sich seitdem ständig fortentwickelt. Eingesetzt wird die MRT zur Detektion, zum Staging, zur Therapieplanung, zur Nachsorge und zur aktiven Überwachung beim bekannten PCa³³. Die moderne funktionelle Prostata-MRT kombiniert anatomische T1/T2-gewichtete Bildgebung (T1w, T2w) mit funktioneller Bildgebung wie Diffusionsbildgebung (DWI), dynamische

kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE) und Spektroskopie (MRSI)³⁴.

Das PCa kommt in der T2w-Bildgebung gewöhnlich hypointens zur Darstellung³⁵. Jedoch existieren zahlreiche gutartige Veränderungen wie Einblutungen, Entzündungen, Narben, Atrophien und Therapiefolgen, die ebenso zu einem hypointensen Erscheinungsbild führen können³⁶. Die T1w-Bildgebung ist wegen des reduzierten Kontrasts in der Prostata nicht zur Abgrenzung von Tumoren geeignet. Sie dient jedoch zur Abgrenzung von lokalen Einblutungen in der Prostata, Evaluation der Prostatakontur und des neurovaskulären Bündels, sowie zur Detektion von Lymphknoten und Beurteilung des Knochens³⁶.

Die DWI bildet die Bewegung der Wasserstoffmoleküle, die sogenannte „Brown'sche Molekularbewegung“, ab. Diese ist in Gewebe im Vergleich zu Wasser eingeschränkt³⁷. Von der DWI kann der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC (apparent diffusion coefficient) mit Hilfe mathematischer Modelle berechnet werden, der das Ausmaß der Diffusionseinschränkung quantifiziert. Beim PCa wird die normale Drüsenstruktur der Prostata durch Tumorgewebe ersetzt mit konsekutiver Restriktion der Diffusion und somit erniedrigtem ADC³⁸⁻⁴⁰. Ergänzend konnten einige Autoren eine negative Korrelation des ADC mit dem Gleason-Score als Ausdruck der Tumoraggressivität zeigen⁴¹⁻⁴⁴.

Mit der DCE lässt sich das Kontrastmittelverhalten von Geweben dynamisch erfassen. Anders, als bei anderen Tumorentitäten, ist es wegen der hohen Vaskularisierung der Prostata nicht ausreichend, Bilder vor und nach Kontrastmittelapplikation zur Diagnose eines PCa anzufertigen^{45, 46}. Vielmehr wird die DCE mit einer schnellen repetitiven Serie von T1w-Bildern über eine bestimmte

Zeitspanne nach Bolusinjektion von Kontrastmittel akquiriert⁴⁷. Die Auswertung der DCE kann dabei qualitativ, semiquantitativ oder quantitativ erfolgen³⁴. Die qualitative Auswertung stützt sich auf den Kurvenverlauf der Kontrastmitteldynamik über die Zeit. Die semiquantitative Auswertung errechnet Parameter, wie den Einstromgradienten, die Fläche unter der Kontrastmittelkurve, die maximale Signalintensität, die Zeit bis zum Maximum oder die Auswaschkurve. Eine quantitative Analyse stützt sich schließlich auf pharmakologische Modelle, wie das Tofts-Modell⁴⁸, das den Kontrastmittelverlauf im intravaskulären, extravaskulären sowie extrazellulären Raum über eine bestimmte Zeit beschreibt. In der Regel zeigt das PCa eine frühere, schnellere und evtl. stärkere Kontrastmittelaufnahme sowie ein früheres Kontrastmittelauswaschen (wash-out) im Vergleich zu benignen Veränderungen^{49, 50}. Schwierigkeiten in der Differenzierung ergeben sich hinsichtlich der DCE vor allem bei entzündlichen Veränderungen und stark vaskularisierten Veränderungen zum Beispiel im Rahmen einer gutartigen Prostatahyperplasie (BPH) in der Transitionalzone⁵¹.

Mit der MRSI kann das Verhältnis der Metaboliten Cholin zu Ziträt (oder Cholin + Kreatine) / Ziträt gemessen werden, das beim PCa erhöht ist⁵². Die MRSI macht sich dabei das physikalische Phänomen zunutze, dass die umgebenden Elektronen um den Atomkern diesen zumindest partiell von dem äußeren MRT-Magnetfeld abschirmen. Somit kommt es zu einer Änderung der Larmorfrequenz des Atomkerns, die von der strukturelle Umgebung der Kerne abhängt³⁶. Diese Änderung der Larmorfrequenz wird gewöhnlich in Relation zur Larmorfrequenz von Wasser als ppm (Teile von einer Million) angegeben und als „chemical shift“ bezeichnet. Die MRSI wird heutzutage gewöhnlich als dreidimensionale Messung angefertigt und ist sowohl

in der Durchführung als auch in der Planung der Messung vergleichsweise zeitaufwendig⁵³.

Insgesamt erhöhen die funktionellen Sequenzen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der MRT-Bildgebung³⁴. Ein kürzlich veröffentlichtes Review hat Sensitivitäten von bis zu 95% und Spezifitäten bis nahezu 100% für die Kombination aller drei funktionellen Sequenzen mit der anatomischen Bildgebung beschrieben³³. Dennoch kann die MRT der Prostata die histologische Gewebeentnahme in Form einer Biopsie nicht vollständig ersetzen.

3.1.3. Gezielte Biopsie der Prostata

Prinzipiell gibt es derzeit drei Methoden der gezielten MRT-gestützten Probeentnahme (MR-GB) aus suspekten Arealen der Prostata:

1. die kognitive gezielte Biopsie (c-GB),
2. die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB) und
3. die Biopsie direkt im MRT („in-bore“ Biopsie, IB-GB)⁵⁴.

Die kognitive gezielte Biopsie (c-GB) stellt unter diesen Verfahren die einfachste Methode dar. Sie setzt jedoch einen erfahrenen Anwender voraus, der sowohl die MRT-Bilder interpretieren als auch die c-GB durchführen kann. Die Schwierigkeiten dieser Methode bestehen vor allem in der kognitiven Zusammenführung zweier Bildmodalitäten mit der Einschränkung, dass ein MR-suspektes Areal im Ultraschall möglicherweise nicht abzugrenzen ist und so keine sichere Kontrolle möglich ist, ob das suspekte Areal tatsächlich in der c-GB auch getroffen worden ist.

Mit der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB) können die angefertigten MRT-Bilder direkt mit dem Ultraschallbild gekoppelt werden. Es gibt aktuell zahlreiche kommerziell verfügbare Systeme, die sich vor allem in der Fusion der beiden Bildmodalitäten (Co-Registrierung), den möglichen Benutzereingaben und ihrem ursprünglichen Verwendungszweck unterscheiden⁵⁵. Die größte Schwierigkeit dieses Verfahren liegt in der Fusion der unterschiedlichen Bildmodalitäten. Zum einen kann sich die Form der Prostata durch die Lage des Patienten und den Druck des Ultraschallkopfes ändern. Zum anderen werden bei der Bildakquisition bei der MRT streng parallele Schichten erzeugt, während die Bildakquisition beim Ultraschall in der Regel fächerförmig vom Schallkopf aus erfolgt. Obwohl dieses Verfahren eine zielgerichtetere Biopsie ermöglicht als die c-GB, fehlt auch hier die Möglichkeit einer direkten optischen Kontrolle der Biopsie-Lokalisation.

Die direkte Biopsie im MRT (IB-GB) ermöglicht einen direkten Abgleich des suspekten Areals ohne Transfer auf eine andere Bildgebungsmodalität. Jedoch ist die IB-GB durch den zeitlichen und materiellen Aufwand als die aufwendigste Methode anzusehen. Darüber hinaus beschränkt sich die IB-GB nur auf die suspekten Areale, während sich die anderen Methoden (c-GB, FUS-GB) leichter mit der systematischen Biopsie kombinieren lassen, da diese ebenfalls unter Ultraschallkontrolle durchgeführt wird. Der größte Vorteil der IB-GB liegt jedoch in der direkten MR-tomographischen Kontrolle der exakten Biopsieposition und dem Ort der Probenentnahme⁵⁶.

3.2. Untersuchungen und Ergebnisse

1. **Quentin M**, Blondin D, Klasen J, Lanzman RS, Miese FR, Arsov C, Albers P, Antoch G, Wittsack HJ. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. Magn Reson Imaging. 2012 Dec;30(10):1468-74. doi: 10.1016/j.mri.2012.04.025. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22819178.

Der erniedrigte scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) als Ausdruck der Diffusionseinschränkung ist ein etabliertes Diagnosekriterium der Diffusionsbildgebung (DWI)¹. Zur ADC-Berechnung sind zahlreiche Modelle bisher veröffentlicht worden: das monoexponentielle Modell, das biexponentielle Modell mit zwei unabhängigen Anteilen (Diffusions- und Perfusionsanteil), das statistische Modell mit einer Verteilungsfunktion und kürzlich die Kurtosis-Bildgebung³⁷. Routinemäßig wird im klinischen Alltag das monoexponentielle Modell zur ADC-Berechnung verwendet, das automatisch durch die MRT-Scannersoftware erfolgt. Studien an Nieren haben gezeigt, dass die komplexeren Modelle das Diffusionssignal besser abbilden können als das monoexponentielle Modell³⁷. Auch bei der Prostata konnte das biexponentielle Modell durch den Perfusionsanteil bei niedrigen b-Werten eine bessere Übereinstimmung zum Diffusionssignal zeigen als das monoexponentielle Modell⁵⁷.

Ziel der Arbeit war es, erstmals systematisch zu untersuchen, welches Diffusionsmodell (monoexponentielles Modell, biexponentielles Modell, statistisches Modell, Kurtosis-Bildgebung) das Diffusionssignal bei der Prostata und beim Prostatakarzinom (PCa) am idealsten abbilden kann.

Eingeschlossen wurden 24 Prostata-MRT Untersuchungen bei 8 jungen Probanden (Alter Median 27 Jahre, Alterspanne 24–36 Jahre), 8 Patienten mit

histologisch gesichertem PCa (Alter Median 68,5 Jahre, Altersspanne 59–74 Jahre) und 8 Untersuchungen bei einer gesunden Kontrollgruppe mit gleicher Altersverteilung (Alter Median 67 Jahre, Altersspanne 56–74 Jahre). Die diffusionsgewichteten Bilder wurden mit einer spin-echo Sequenz unter Verwendung von 11 b-Werten (0, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700 und 800 s/mm²) an einem 3-Tesla MRT akquiriert. Welches Modell das Diffusionsverhalten besser abbildet, wurde mit Hilfe des Akaikes Informationskriterium (AIC) und mit Hilfe des F-Tests berechnet.

Die monoexponentiellen ADC-Werte waren signifikant ($p < 0,001$) geringer in der peripheren Zone (PZ) ($1,18 \pm 0,16$ mm²/s) und der Transitionalzone (TZ) ($0,73 \pm 0,13$ mm²/s) bei den jungen Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gleicher Altersverteilung (PZ: $1,92 \pm 0,17$ mm²/s; TZ: $1,35 \pm 0,21$ mm²/s). Im PCa waren die gemessenen monoexponentiellen ADC-Werte ($0,61 \pm 0,06$ mm²/s) signifikant ($p < 0,001$) geringer als in der Kontrollgruppe (PZ und TZ) mit gleicher Altersverteilung. Bei den jungen Probanden wurde das Diffusionsverhalten der meisten Pixel am besten durch ein komplexeres Modell (biexponentielles Modell 82%, statistisches Modell 93%, Kurtosis Bildgebung 93%), jeweils verglichen mit dem monoexponentiellen Modell, abgebildet. Beim PCa dagegen ließ sich das Diffusionsverhalten von 57% der Pixel am besten durch das monoexponentielle Modell beschreiben.

Zusammenfassend ließ sich das Diffusionsverhalten des PCa gut mit dem monoexponentiellen Modell charakterisieren. Bezüglich des Diffusionsverhaltens in gesundem Prostatagewebe waren die komplexeren Modelle überlegen.

2. Quentin M, Pentang G, Schimmöller L, Kott O, Müller-Lutz A, Blondin D, Arsov C, Hiester A, Rabenalt R, Wittsack HJ. Feasibility of diffusional kurtosis tensor imaging in prostate MRI for the assessment of prostate cancer: Preliminary results. *Magn Reson Imaging*. 2014 Sep;32(7):880-5. doi: 10.1016/j.mri.2014.04.005. Epub 2014 Apr 21. PubMed PMID: 24848289.

Obwohl die Diffusionsbildgebung standardmäßig bei der funktionellen Prostata-MRT durchgeführt wird, wurde die Kurtosis-Bildgebung als komplexere Bildgebungsmodalität der Diffusion bisher nur in wenigen Studien untersucht⁵⁸⁻⁶¹. In diesen Studien wurde die Diffusion unter Verwendung von multiplen b-Werten in drei zueinander orthogonal ausgerichteten Gradientenrichtungen gemessen. Nach Jensen et al. erfordert die Messung des vollständigen Diffusions-Kurtosis-Tensors (DKI) jedoch eine Messung in mindestens 15 unabhängigen Gradientenrichtungen mit mindestens drei verschiedenen b-Werten^{62, 63}. DKI stellt eine Erweiterung der Diffusions-Tensor-Bildgebung dar und beschreibt die anisotrope Abweichung des Diffusionsverhaltens von der Gaußschen Funktion⁶³. Anders als andere Diffusionsmodelle, wie z.B. das biexponentielle Modell, macht die DKI keine Annahmen über verschiedene Kompartimente der Diffusion⁶⁴.

Ziel der Arbeit war es, die Machbarkeit der vollständigen Diffusions-Kurtosis-Tensor Bildgebung bei der Prostata bzw. beim Prostatakarzinom (PCa) in der klinischen Routine zu untersuchen.

In diese prospektive Arbeit wurden 21 Patienten mit erhöhtem PSA-Wert (>4 ng/ml) und Verdacht auf ein PCa sowie 10 gesunde Probanden eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten eine funktionelle Prostata-MRT bei 3-Tesla mit ergänzender vollständiger DKI-Bildgebung (Messung der Diffusion in 20 verschiedenen Gradientenrichtungen mit 4 b-Werten: 0, 300, 600, 1000 s/mm²).

Gewebeproben von allen suspekten Läsionen wurden gezielt mittels MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB) oder direkter Biopsie im MRT (IB-GB) entnommen. ROI (Regionen von Interesse) basierte Messungen wurden in den histologisch gesicherten Tumoren, in der peripheren Zone (PZ) und in der Transitionalzone (TZ) durchgeführt.

Die DKI-Messungen waren bei allen untersuchten Patienten und Probanden technisch einwandfrei auswertbar. Das Diffusionsverhalten von Prostatagewebe ließ sich mittels DKI besser abbilden als mit dem monoexponentiellen Modell. Insgesamt wurden 29 Läsionen bei 14 Patienten biopsiert und in die Auswertung eingeschlossen. Die Messwerte der axialen Kurtosis (Kax) und mittleren Kurtosis (Kmean) waren beim PCa signifikant unterschiedlich (Kax $1,78 \pm 0,39$; Kmean $1,84 \pm 0,43$) verglichen mit der normal PZ (Kax $1,09 \pm 0,12$; Kmean $1,16 \pm 0,13$; $p < 0,001$) oder der normalen TZ (Kax $1,40 \pm 0,12$; Kmean $1,44 \pm 0,17$; $p = 0,01$). Eine geringe Korrelation ließ sich zwischen der axialen Kurtosis und dem primären Gleason-Grad zeigen ($r = 0,19$).

Zusammenfassend ließ sich die vollständige Diffusions-Kurtosis-Tensor-Bildgebung in der klinischen Routine einsetzen. DKI konnte signifikant PCa von gesundem Prostatagewebe unterscheiden. Der mögliche Zusatznutzen der DKI, verglichen mit der routinemäßig durchgeführten monoexponentiellen Auswertung der Diffusion, muss jedoch noch in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven untersucht werden.

3. Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. Increased signal intensity of prostate lesions on high b-value diffusion-weighted images as a predictive sign of malignancy. Eur Radiol. 2014 Jan;24(1):209-13. doi: 10.1007/s00330-013-2999-3. Epub 2013 Aug 31. PubMed PMID: 23995881.

In dem kürzlich veröffentlichten Bewertungssystem PI-RADS der Europäischen Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) zur Prostata-MRT wurde ergänzend zu dem reduzierten scheinbaren Diffusionskoeffizient (ADC) als etabliertem Diagnosekriterium bei der Diffusionsbildgebung (DWI), ein helles Signal in den Bildern der hohen b-Werte als zusätzliches diagnostisches Kriterium definiert². Eine Läsion, die neben der Reduktion des ADC ein hohes Signal in den Bildern der hohen b-Werte zeigt, wird mit einem höheren Score bewertet und hat somit eine höhere Wahrscheinlichkeit als maligne bewertet zu werden. Dieses zusätzliche Kriterium wurde bisher noch nicht isoliert in der Literatur untersucht und war Schwerpunkt dieser Arbeit.

Eingeschlossen wurden 103 konsekutive Patienten, die bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom (PCa) in unserem Institut eine diagnostische MRT der Prostata und eine direkte Biopsie im MRT (IB-GB) der beschriebenen Läsionen erhalten hatten. Die DWI wurde mit einer spin-echo Sequenz mit 5 b-Werten (0, 250, 500, 750, 1000 s/mm²) angefertigt. 50 Patienten hatten ein histologisch gesichertes PCa in 92 verschiedenen Läsionen. Die übrigen 53 Patienten hatten eine negative Biopsie in insgesamt 122 verschiedenen Läsionen.

In den Patienten mit histologisch gesichertem PCa ließ sich bei 46 von 92 Läsionen ein signifikant ($p < 0,001$) höheres Signal (SI) in den Bildern der hohen b-Werte nachweisen, verglichen mit der korrespondierenden peripheren Zone (PZ; SI

+27±16%) oder der Transitionalzone (TZ; SI +37±19%). In den Patienten mit negativer Biopsie zeigten 10 von 122 Läsionen ein signifikant ($p<0,001$) erhöhtes Signal in den Bildern der hohen b-Werte, verglichen mit der korrespondierenden PZ (SI +29±18%) oder der TZ (SI +41%±15%). Somit ließ sich bei 82% der Läsionen mit erhöhtem Signal in den Bildern der hohen b-Werte ein Tumor nachweisen (46 von 56 Läsionen). Weder die ADC-Werte noch der Gleason-Score waren bei den Läsionen mit und ohne erhöhtes SI in den Bildern bei hohen b-Werten signifikant verschieden.

Zusammenfassend kann ein erhöhtes Signal in den Bildern der hohen b-Werte ein Hinweis auf Malignität sein, auch wenn dies selten bei gutartigen Veränderungen vorkommt. Hinweise auf einen aggressiveren Tumor ergeben sich durch dieses Erscheinungsbild jedoch nicht.

4. Quentin M, Arsov C, Röhlen S, Klasen J, Antoch G, Albers P, Blondin D. Inter-reader agreement of multi-parametric MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation of a scoring system. Rofo. 2012 Oct;184(10):925-9. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22744328.

Durch die Kombination verschiedener MR-Bildgebungsmodalitäten (anatomische und funktionelle Bildgebung) bei der Prostata-MRT stellt sich die Frage nach der Gewichtung und Bewertung der einzelnen Sequenzen zur Diagnosefindung. Eine europäische Konsensuskonferenz hat die Benutzung einer 5-Punkte Skala empfohlen, um die Malignitäts-Wahrscheinlichkeit einer Läsion zu stratifizieren³. Likert-Skalen mit fünf äquidistanten Abstufungen werden oft zur Bewertung der Prostata-MRT verwendet⁶⁵⁻⁶⁹. Auch die Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) hat in ihren kürzlich veröffentlichten Richtlinien zur Prostata-MRT ein Bewertungssystem der einzelnen Bildgebungsmodalitäten (PI-RADS) veröffentlicht².

Ziel dieser - vor Veröffentlichung der ESUR-Richtlinien durchgeführten - Studie war die Bestimmung der Interobserver-Reliabilität unter Verwendung eines Bewertungssystems auf der Basis der europäischen Konsensusempfehlungen.

Das Erscheinungsbild von 108 prädefinierten Läsionen in 50 Prostata-MRT Untersuchungen wurde retrospektiv von drei erfahrenen, verblindeten Untersuchern bewertet. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der europäischen Konsensuskonferenz wurde eine 5-Punkte Skala für jede Bildgebungsmodalität - T2-gewichtete Bildgebung (T2w), Diffusionsbildgebung (DWI) und dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE) - verwendet. Darüber hinaus wurde jede Läsion für die Kombination von T2w+DWI und für T2w+DWI+DCE dahingehend

bewertet, ob es sich um eine maligne Läsion handelt. Die Interobserver-Reliabilität zwischen den Untersuchern wurde mit Hilfe der Kappa-Statistik (κ) berechnet.

Die Kappa-Werte der drei Untersucher waren für die einzelnen Sequenzen: T2w 0,49; DWI 0,97 und DCE 0,77. Die Tumordiagnose unter Verwendung von T2+DWI war in 71-88% (Untersucherabhängig) der Fälle ($\kappa=0,78$) korrekt. Unter Einschluss der DCE wurden 88% - 96% der Läsionen korrekt als Tumor erkannt ($\kappa=0,90$).

Zusammenfassend war die Benutzung eines 5-Punkte Bewertungssystems für die einzelnen Sequenzen (T2w, DWI, DCE) zur Bewertung einer Prostataläsion praktikabel und zeigte eine hohe Interobserver-Reliabilität.

5. Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization. Acta Radiol. 2013 Dec;54(10):1224-9. doi: 10.1177/0284185113492972. Epub 2013 Jul 22. PubMed PMID: 23878360.

Anschließend an die zuvor beschriebene Arbeit sollte in dieser Arbeit ein in Anlehnung an das europäische Konsensustreffen³ entwickelte Bewertungssystem mittels gezielter MRT-Biopsie (IB-GB) überprüft werden.

Eingeschlossen wurden 59 Patienten mit erhöhtem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wert, unauffälliger digital-rektaler Untersuchung und ohne bekanntes Prostatakarzinom (PCa). Es wurden die suspektsten Areale (maximal drei) in der funktionellen Prostata-MRT - bestehend aus T2-gewichteter Bildgebung (T2w), Diffusionsbildgebung (DWI) und dynamischer kontrastmittelverstärkter Bildgebung (DCE) - definiert und mit einem 5-Punkte Bewertungssystem bewertet. Ein Summenscore wurde durch Addition der Einzelscores der drei Sequenzen gebildet. Anschließend erfolgte eine IB-GB aller beschriebenen Areale. Dies ist ein Hauptunterschied zu anderen MRT-Biopsie-Studien, in denen die Proben nur aus suspekten Arealen entnommen wurden⁷⁰⁻⁷².

Insgesamt wurden 144 Läsionen in den 59 Patienten definiert. Ein PCa zeigte sich in 28 Patienten (51 verschiedene Läsionen). Ein Grenzwert (Cut-off-Limit) von 10 Punkten (Summenscore) aus allen drei diagnostischen Sequenzen führte zu einer Sensitivität von 90%, Spezifität von 63%, positivem prädiktivem Wert von 58% und einem negativen prädiktivem Wert von 92%.

Zusammenfassend zeigte diese Arbeit, dass ein 5-Punkte Bewertungssystem in klinischer Routine anwendbar ist und exzellente Werte, insbesondere der

Sensitivität und des negativ prädiktiven Wertes, erreicht. Dieses Ergebnis ist besonders bedeutsam, da eine Prostata-MRT oftmals bei Patienten mit vorangegangener negativer Ultraschall-Biopsie (TRUS-GB) und weiterhin erhöhtem PSA-Wert durchgeführt wird. Ursächlich für die negative TRUS-GB kann beispielsweise ein anterior gelegener Tumor sein, der durch die TRUS-GB nicht erreicht worden ist⁷³. In der vorliegenden Arbeit konnte ein negatives MRT mit Verwendung des Bewertungssystems ein PCa mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

6. Junker D, **Quentin M**, Nagele U, Edlinger M, Richenberg J, Schaefer G, Ladurner M, Jaschke W, Horninger W, Aigner F. Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. World J Urol. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25081011. Daniel Junker and Michael Quentin equally contributed for this work.

Nachdem in Arbeit 4 die Interobserver-Reliabilität des Prostata Bewertungssystems (PI-RADS) der Europäischen Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) gezeigt werden konnte, stellte sich die Frage nach der Validität des Scoringsystems. Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, das PI-RADS Bewertungssystem an einem verlässlichen Goldstandard zu evaluieren.

Eingeschlossen wurden 50 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom (PCa). Vor der Prostatektomie erhielten die Patienten eine funktionelle Prostata-MRT - bestehend aus T2-gewichteter Bildgebung (T2w), Diffusionsbildgebung (DWI) und dynamischer kontrastmittelverstärkter Bildgebung (DCE). Das Prostatektomiepräparat wurde mit Hilfe von histologischen Großflächenschnitten in Orientierung der axialen T2-gewichteten Bildgebung (T2w) von einem spezialisierten Uropathologen aufbereitet und fotografiert. In diesen Fotografien wurde jeweils das histologische Ergebnis kartografiert. Anschließend wurden für jeden Patienten von einem erfahrenen Uroradiologen in Kenntnis der Großflächenschnitte und der MRT sechs Läsionen definiert: 4 in der peripheren Zone (PZ) und 2 in der Transitionalzone (TZ). Diese Läsionen wurden von einem anderen verblindeten Uroradiologen mit Hilfe des PI-RADS Scoringsystems bewertet. Die prädefinierten Läsionen enthielten jeweils benigne und maligne Veränderungen, wobei die maligneste Läsion jeweils enthalten war.

PCa Läsionen ($4,10 \pm 0,75$) erhielten signifikant ($p < 0,01$) höhere PI-RADS Scores als benigne Veränderungen ($2,00 \pm 0,74$). In der PZ war die Genauigkeit für jede verwendete Sequenz (T2w, DWI, DCE) relativ hoch (Fläche unter der Kurve (AUC) $> 0,91$), wobei die Kombination aller Sequenzen noch höhere Werte erzielte (AUC 0,97, 95% Konfidenzintervall 0,95-0,99). In der TZ wies die DCE insgesamt die niedrigste Genauigkeit auf (AUC 0,60), während T2w mit AUC-Werten von 0,90 (95% Konfidenzintervall 0,83-0,97) und die DWI mit AUC-Werten von 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,91-1,00) vergleichbare Ergebnisse wie in der PZ zeigten. Kein höhergradiges PCa (Gleason-Score $\geq 3+4=7$) wurde mit einem PI-RADS Score von kleiner als 4 bewertet. Kein niedrig malignes PCa mit einem Gleason-Score von $3+3=6$ wurde mit dem höchsten PI-RADS Score von 5 bewertet.

Zusammenfassend zeigte das PI-RADS Scoringssystem eine gute diagnostische Genauigkeit. Die vergleichsweise niedrigen AUC-Werte der DCE in der TZ legen jedoch nahe, dass das PI-RADS Scoringssystem in der jetzigen Form weiter überarbeitet werden muss.

7. **Quentin M**, Blondin D, Klasen J, Schek J, Buchbender C, Miese FR, Antoch G, Barski D, Albers P, Arsov C. Evaluation of a structured report of functional prostate magnetic resonance imaging in patients with suspicion for prostate cancer or under active surveillance. Urol Int. 2012;89(1):25-9. doi: 10.1159/000338808. Epub 2012 Jun 7. PubMed PMID: 22677880.

Auch wenn die funktionelle Prostata-MRT hohe Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa) erreicht, ist eine histologische Sicherung einer suspekten Veränderung durch eine Biopsie unverzichtbar. Von den Möglichkeiten der gezielten Biopsie, kognitive Fusionsbiopsie (c-GB), MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB) oder direkte Biopsie im MRT (IB-GB)⁵⁵, war zu dem Zeitpunkt der Arbeit nur die c-GB am Standort Düsseldorf verfügbar.

Ziel dieser Arbeit war es, einen standardisierten radiologischen Befund zu etablieren und zu testen, der eine gezielte c-GB eines Urologen ohne Kenntnis der MRT-Bildgebung ermöglicht.

Eingeschlossen wurden Patienten mit Verdacht auf ein PCa, erhöhtem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wert (>4 ng/ml) und vorangegangener negativer ultraschallgesteuerter Biopsie (TRUS-GB). Darüber hinaus wurden Patienten unter aktiver Überwachung bei bekanntem PCa eingeschlossen. Die MRT-Bildgebung bestand aus T1/T2-gewichteter Bildgebung (T1w, T2w), Diffusionsbildgebung (DWI) und dynamischer kontrastmittelverstärkter Bildgebung (DCE). Der MRT-Befund wurde nach einem standardisierten Schema angefertigt. Kernpunkt war dabei ein Lokalisationsschema mit Unterteilung der Prostata in 18 verschiedene Regionen analog dem inzwischen veröffentlichten Lokalisationsschema einer europäischen Konsensuskonferenz³. Weiterhin enthielt der Befund einen Bildbericht, der den suspekten Befund in der T2w in axialer, sagittaler und koronarer Ebene zeigte, sowie

eine repräsentative Messung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC). Die Patienten mit einem suspekten MRT-Befund erhielten eine systematische TRUS-Biopsie in Kombination mit einer c-GB unter Verwendung des Lokalisationsschemas.

Von den 56 eingeschlossenen Patienten (Alter Median 67 Jahre, Altersspanne 43–79 Jahre; PSA Median 9,3 ng/ml, PSA-Spanne 3,6–108 ng/ml) wurde das MRT bei 18 Patienten (PSA Median 9,8 ng/ml, PSA-Spanne 6,8–108 ng/ml) als suspekt eingestuft. In der Biopsie ließ sich bei 13 von 17 (72%) ein PCa nachweisen. Bei einem der eingeschlossenen Patienten in aktiver Überwachung führte die Wiederholungsbiopsie unter Verwendung des strukturierten Befundes zu einem Upgrade des Gleason-Score von vormals Gleason-Score 3+3=6 auf aktuell Gleason-Score von 4+5=9.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass ein strukturierter Befund in der klinischen Praxis erfolgreich eingesetzt werden kann, eine gezielte c-GB ermöglicht und hohe Detektionsraten im Vergleich zur reinen TRUS-Wiederholungsbiopsie aufweist.

8. **Quentin M**, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R. Prospective evaluation of MRI-guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels. J Urol. 2014 May 24. pii: S0022-5347(14)03683-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.090. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24866597.

Obwohl die Prostata-MRT in Kombination mit einer gezielten Biopsie (MR-GB) normalerweise bei Patienten mit erhöhtem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wert und negativer systematischer ultraschallgesteuerter Biopsie (TRUS-GB) eingesetzt wird, haben einzelne Studien bereits Patienten ohne Vorbiopsie untersucht⁷⁴⁻⁷⁶. Dieser Ansatz kann interessant sein, um Überdiagnostik und damit Übertherapie zu reduzieren⁷⁷. Wird die direkte Biopsie im MRT (IB-GB) bei Patienten mit negativer TRUS-Vorbiopsie eingesetzt, zeigt sie hohe Detektionsraten von im Median 42% (Spanne der Detektionsrate im Review 8-59%)⁵⁶.

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, die IB-GB mit der TRUS-GB bei Patienten ohne Vorbiopsie und erhöhtem PSA-Wert zu vergleichen. Prospektiv eingeschlossen wurden 132 Männer mit erhöhten PSA-Werten (>4 ng/ml) und ohne bekanntes Prostatakarzinom (PCa). Bei den Patienten wurde eine funktionelle Prostata-MRT bei 3-Tesla durchgeführt - entsprechend den Empfehlungen der europäischen Konsensuskonferenz³. Das MRT wurde von zwei Uroradiologen im Konsens ausgewertet, die suspektsten drei Läsionen definiert und analog den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR)² bewertet. Daraufhin wurde bei den Patienten eine IB-GB aller definierten Areale und im Anschluss eine systematische TRUS-GB durchgeführt.

128 Patienten erfüllten alle Studienbedingungen (Alter 66,1±8,1 Jahre; PSA

Median 6,7 ng/ml, Interquartilsabstand (IQR) 5,1-9,0 ng/ml). Die Detektionsrate betrug bei beiden Biopsiemethoden 53,1%. Die Detektionsraten von signifikanten PCa (definiert als jeder Gleason-Grad > 3 oder jede Tumorstanzenzlänge > 5 mm) waren vergleichbar: TRUS-GB 79,4% und IB-GB 85,3%. 7,8% der signifikanten PCa in der TRUS-GB wurden durch die IB-GB verpasst und 9,4% umgekehrt. 6,3% der signifikanten PCa in der TRUS-GB wurden durch die IB-GB als insignifikant klassifiziert und 10,9% umgekehrt. Die IB-GB benötigte signifikant ($p < 0,01$) weniger Proben (durchschnittlich 5,3 Biopsiestanzen pro Patienten) im Vergleich zur TRUS-GB (12 Biopsiestanzen pro Patient). Die Infiltrationstiefe war bei der IB-GB signifikant ($p < 0,01$) höher als bei der TRUS-GB. In Kombination erreichten beide Biopsiemethoden eine Detektionsrate von 60,9% (82,1% für klinisch signifikante Tumore).

Zusammenfassend erreichten die beiden Biopsiemethoden in unserem Kollektiv die gleichen Detektionsraten. Die IB-GB benötigte dabei weniger Stanzen und erreichte eine höhere Infiltrationstiefe. Die höchste Detektionsrate wurde durch die Kombination aus beiden Biopsiemethoden erzielt.

3.3. Diskussion

Die Standarddiagnostik des Prostatakarzinoms (PCa) beruht klassischerweise auf der digital-rektalen Untersuchung (DRU), dem prostataspezifischen Antigen (PSA) und der transrektalen ultraschallgesteuerten Biopsie der Prostata (TRUS-GB). Die zunehmende Verbreitung des PSA-Tests hat zu einer deutlichen Erhöhung der Inzidenz des PCa, verbunden mit einer Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien, geführt¹⁰. Mit dem PSA-Test geht jedoch auch eine nicht unerheblichen Rate an Überdiagnostik und Übertherapie einher⁷⁸. Die TRUS-GB auf der anderen Seite hat einen relativ geringen negativ prädiktiven Wert (36%-89%)²⁷, so dass eine negative Biopsie ein PCa letztendlich nicht ausschließen kann. Aufgrund dieser bekannten Probleme der klassischen diagnostischen Instrumente gewinnt die funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung bei der Diagnostik des PCa⁷⁹.

Die funktionelle MRT der Prostata kombiniert anatomische und funktionelle Bildgebung. Die meisten Autoren empfehlen die Diffusionsbildgebung (DWI) und die dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE) mit der anatomischen Bildgebung zu kombinieren, um Sensitivität und Spezifität des MRT zu erhöhen^{2, 3, 80}. Einzelne Arbeitsgruppen nutzen zusätzlich die Spektroskopie (MRSI)⁸¹. In der ambulanten Versorgung bestehen aus ökonomischen Erwägungen (Kosten für Kontrastmittel) und wegen der langen Messzeiten insbesondere Bedenken gegen den Einsatz von DCE und MRSI⁸². Neben der seit wenigen Jahren bekannten Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF), sind mögliche allergische Reaktionen auf das verwendete MRT-Kontrastmittel ein weiterer potentieller Nachteil der DCE⁸³. Insbesondere wegen der Verbesserung der Detektionsrate und Bedeutung bei der

Rezidivdiagnostik wird die DCE von Puech et al. jedoch als Eckpfeiler des Prostata-MRT bezeichnet⁸⁴. Schimmöller et al. konnten eine Verbesserung der Detektionsrate durch die DCE beim höhergradigen PCa zeigen⁸⁵.

Die MRSI wurde als erste funktionelle Bildgebungsmodalität bei der Prostata eingesetzt. Obwohl zahlreiche Studien vielversprechende Ergebnisse der MRSI ergeben haben^{86, 87}, konnte eine neuere Multicenter-Studie keinen Vorteil der MRSI im Vergleich zur anatomischen Bildgebung zeigen⁸⁸. Darüber hinaus erfordert die MRSI lange Messzeiten durch Fettsuppression und Signalsoptimierung⁸⁹, sowie Erfahrung in der Auswertung. In den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) ist die MRSI nur noch als optionale Sequenz enthalten². Aufgrund der schnellen Messzeit und zusätzlichen Informationen über die Tumoraggressivität wird die DWI von den meisten Untersuchern als funktionelle Messung favorisiert³⁴.

Die Reduktion des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) ist ein etabliertes diagnostisches Kriterium beim PCa³⁸⁻⁴⁰. Üblicherweise wird zur ADC-Berechnung das durch die MRT-Scanner-Software verfügbare monoexponentielle Modell verwendet. Arbeit 1 legt nahe, dass, obwohl komplexere Modelle zur Diagnostik des PCa verwendet werden können (Arbeit 2), das monoexponentielle Modell das Diffusionsverhalten des PCa jedoch hinreichend beschreibt. Der zusätzliche Aufwand, um komplexere Modelle zu berechnen, ist zur reinen Detektion des PCa somit kaum zu rechtfertigen. Einschränkend gelten diese Ergebnisse nur für die verwendeten b-Werte bis 800 s/mm^2 und damit den verwendeten Messbereich der Diffusion, der jedoch auch von anderen Untersuchern bei der Prostata verwendet wurde^{57, 90}. Einzelne Untersucher haben jedoch auch

sehr hohe b-Werte bis 3000 bzw. 3500 s/mm² verwendet, um reine Diffusionseffekte zu messen^{91, 92}. Messungen mit diesen sehr hohen b-Werten sind weniger durch den schnellen initialen Abfall des Diffusionssignals bei niedrigen b-Werten durch Perfusionseffekte beeinflusst⁹³. Dennoch ist die Verwendung von b-Werten über 1000 s/mm² weiter umstritten und scheint keinen diagnostischen Vorteil gegenüber niedrigeren b-Werten zu haben^{94, 95}. In den ESUR-Richtlinien wird ein ähnlicher Messbereich wie in Arbeit 1 bis zu b-Werten von 1000 s/mm² empfohlen². Über die ADC-Reduktion beim PCa zeigt Arbeit 3, dass auch das erhöhte Signal in den Bildern der hohen b-Werte als diagnostisches Kriterium für ein PCa eingesetzt werden kann. Dieses mögliche Erscheinungsbild eines PCa hat auch Eingang in das ESUR-Bewertungssystem (PI-RADS) gefunden, das entsprechende Läsionen als suspekter einstuft². Eine höhere Malignität der Läsionen mit erhöhtem Signal in den Bildern der hohen b-Werte ließ sich nicht nachweisen.

Durch das PI-RADS Bewertungssystem soll in Anlehnung an das BI-RADS System bei der MRT der Brust⁹⁶ eine standardisierte und verbesserte Beurteilung einzelner suspekter Areale ermöglicht werden. Darüber hinaus ermöglicht eine standardisierte Befundung auch eine gezielte Biopsie der suspekten Areale wie Arbeit 7 demonstriert. Das PI-RADS Bewertungssystem selber wurde bereits in einigen Studien evaluiert. Schimmöller et al. konnten analog zur Arbeit 4 zeigen, dass auch das PI-RADS System eine hohe Interobserver-Reliabilität aufweist⁹⁷. Darüber hinaus demonstriert Arbeit 5 die Umsetzbarkeit in der klinischen Praxis mit insbesondere hohem negativ prädiktivem Wert. Analog zu den Ergebnissen von Arbeit 6 weisen einige Veröffentlichungen auf mögliche Schwächen des PI-RADS Bewertungssystems in der Transitionalzone (TZ) der Prostata hin⁹⁸⁻¹⁰⁰. Insbesondere

die DCE scheint in der TZ nach den Ergebnissen von Arbeit 6 nicht so gut wie die anderen Sequenzen geeignet zu sein, benigne von malignen Veränderungen zu trennen. Röthke et al. und Bomers et al. versuchten, einige Schwächen des PI-RADS Bewertungssystems zu überwinden, indem sie Bildbeispiele für jede Bewertungsstufe veröffentlicht haben^{101, 102}. Eine Weiterentwicklung und der Einsatz des PI-RADS Bewertungssystems in klinischen Studien ist für die weitere Optimierung wichtig¹⁰⁰. Von der Arbeitsgruppe um Bomers et al. wurde eine Überarbeitung des PI-RADS Scoringsystems für Ende des Jahres 2014 angekündigt¹⁰².

Die Datenlage zur Prostata-MRT in der Literatur ist mit über 4500 verfügbaren Studien in der medizinischen Datenbank der nationalen medizinischen Bibliotheken der USA – Pubmed (Stand August 2014) insgesamt unübersichtlich. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien wird durch unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten, unterschiedliche Patientenkollektive und unterschiedliches Studiendesign erschwert. Die ersten Schritte zur Standardisierung der Prostata-MRT sind mit den europäischen Konsensusempfehlungen³ und den ESUR-Richtlinien erfolgt². In der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom ist die Prostata-MRT als „Kann“-Empfehlung nach negativer Biopsie und weiter bestehendem Tumorverdacht und als „Sollte“-Empfehlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadien zum Staging enthalten⁷. Die vergleichsweise geringe Abbildung der MRT in der deutschen Leitlinie ist auf die heterogene Datenlage und das Fehlen großer prospektiver, randomisierter Studien zurückzuführen.

Arbeit 8 ist in Übereinstimmung mit den bisher vorliegenden Richtlinien als prospektive Studie konzipiert worden und zeigt die gleiche Detektionsrate der Biopsie

im MRT (IB-GB) wie die transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie (TRUS-GB) mit 53,1% im primären Setting bei Patienten ohne Vorbiopsie und erhöhtem PSA-Wert. Die Detektionsrate ist vergleichbar mit anderen MRT-Biopsie Studien⁵⁶, jedoch weitaus höher als bei der TRUS-GB beschrieben^{29, 30}. Dies mag zum einen an einem gewissen Trainingseffekt¹⁰³, einer relativ hohen Quote von Patienten mit einem PSA-Wert von über 10 ng/ml und an einer gewissen Beeinflussung durch lokale Hämorrhagie bzw. Sichtbarkeit der ehemaligen Stichkanäle, der in der IB-GB erfolgten Probeentnahmen in der nachfolgenden TRUS-GB, liegen⁵⁴. Dennoch entspricht das Studiendesign den aktuellen Empfehlungen, die gezielten Biopsien vor den systematischen Biopsien durchzuführen, damit die gezielten Biopsien nicht durch lokale Schwellung erschwert werden¹⁰⁴.

Das in Arbeit 8 untersuchte Patientenkollektiv ist von besonderem Interesse, weil die Prostata-MRT und die gezielte MRT-Biopsie meist bei Patienten mit negativer Vorbiopsie eingesetzt werden und bisher nur wenige prospektive Studien existieren, die Patienten ohne stattgehabte Vorbiopsie eingeschlossen haben⁵⁴. In der Studie von Haffner et al. wurden 95% aller signifikanten Tumore durch die IB-GB entdeckt und die Anzahl der unnötig entdeckten insignifikanten Tumore um 13% gesenkt⁷⁶. Die IB-GB erreichte bei Pokorny et al. höhere Detektionsraten als die Detektionsrate der TRUS-Biopsie, die mit der in Arbeit 8 vergleichbar war⁷⁵. Diese Unterschiede sind möglicherweise durch die verschiedenen Kollektive mit insbesondere unterschiedlichen PSA-Werten zu erklären. In Übereinstimmung mit Arbeit 8 zeigen die Ergebnisse der IB-GB bei Pokorny et al. eine deutlich höherer Infiltrationstiefe unter Verwendung von weniger Biopsiestanzen.

In einem kürzlich veröffentlichten Review über alle gezielten Biopsieverfahren

im Vergleich zur Standard TRUS-GB kommen van Hove et al. zu dem Ergebnis, dass es zur Zeit keine klare Überlegenheit der gezielten Biopsieverfahren gibt¹⁰⁵. Die Autoren argumentieren, dass insbesondere bei biopsienaiven Patienten somit der zusätzliche Aufwand einer gezielten Biopsie nicht zu rechtfertigen ist. In der Sekundärindikation nach negativer Vorbiopsie sehen sie jedoch Vorteile insbesondere für MR-basierte Verfahren.

Neben der reinen Detektionsrate spielen bei dem Vergleich der unterschiedlichen Biopsiemethoden ökonomische Überlegungen eine zunehmende Rolle. Hier müssen die initialen Kosten der MRT und der gezielten Biopsie gegen die Kosten von möglicherweise vermeidbaren Biopsien und damit unnötigen Behandlungen gerechnet werden⁷⁷. Trotz der initial höheren Kosten der MRT zeigt eine kürzlich veröffentlichte Studie von de Rooij et al., dass die Kosten einer systematischen TRUS-GB Strategie mit der einer auf einer MRT-Untersuchung basierenden gezielten Biopsiestrategie vergleichbar sind, wo hingegen die Lebensqualität für den Patienten mit der gezielten Biopsiestrategie als deutlich höher einzustufen ist¹⁰⁶.

3.4. Ausblick

Aus den vorliegenden Arbeiten ergeben sich verschiedenste Ansätze die Prostata-MRT zu optimieren und damit einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu leisten.

Zentraler Punkt der vorliegenden Arbeiten - und sicher auch der weiteren Entwicklung der Prostata-MRT - ist und wird die zunehmende Standardisierung der MRT-Messung, der Auswertung und der Befundung sein. Nur über diesen Weg werden Prostata-MRTs mit hoher Qualität vergleichbar mit anderen Standorten und können die Akzeptanz von Patienten und klinischen Kollegen gewinnen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, die nun bekannten Techniken in großen, idealerweise multizentrischen, prospektiven Studien zu testen. Die Forschungsaktivität im Bereich Prostata-MRT muss sich somit weg von reinen Machbarkeitsstudien (mit kleinen Kollektiven) hin zu belastbaren prospektiven Studien bewegen. Nur durch solche Studien können der Stellenwert der MRT in nationalen Richtlinien wie der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom verbessert und die möglichen Vorteile dieser diagnostischen Technik einem breiten Patientenkollektiv zugänglich werden.

Schlussendlich benötigt eine neue Technik aber auch eine interdisziplinäre Kooperation zwischen Radiologen und Urologen und damit gemeinsame Erwartungs- und Zielvorstellungen. Ziel einer verbesserten Diagnostik ist es nicht, möglichst viele Prostatakarzinome zu entdecken, sondern diejenigen, die in der Lebenszeit des Patienten eine klinische Relevanz aufweisen.

3.5. Literaturverzeichnis

- [1] Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. Magn Reson Med 2001;46(6):1054-8.
- [2] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012;22(4):746-57.
- [3] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. Eur Urol 2011;59(4):477-94.
- [4] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893-917.
- [5] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2012;61(6):1079-92.
- [6] Scardino PT. Early detection of prostate cancer. Urol Clin North Am 1989;16(4):635-55.
- [7] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms AWMF-Register-Nummer (034-022OL) Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. In. <http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom.pdf>

- [8] Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101.
- [9] Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol* 1984;132(4):690-2.
- [10] Hernández J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101(5):894-904.
- [11] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90.
- [12] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
- [13] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
- [14] Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- [15] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*

1989;142(1):71-4; discussion 4-5.

- [16] Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994;151(6):1571-4.
- [17] Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. J Urol 2002;167(2 Pt 1):566-70.
- [18] Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2010;183(3):963-8.
- [19] Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. J Urol 2007;178(2):464-8; discussion 8.
- [20] König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. J Urol 2005;174(1):115-7.
- [21] Macek P, Barret E, Sanchez-Salas R, et al. Prostate histoscanning in clinically localized biopsy proven prostate cancer - an accuracy study. J Endourol 2014 Mar;28(3):371-6.
- [22] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;23(3):273-9.

- [23] Kang DE, Fitzsimons NJ, Presti JC, et al. Risk stratification of men with Gleason score 7 to 10 tumors by primary and secondary Gleason score: results from the SEARCH database. *Urology* 2007;70(2):277-82.
- [24] Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002;167(6):2440-2.
- [25] Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
- [26] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111(5):753-60.
- [27] Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16(4):927-38.
- [28] Patel AR, Jones JS, Rabets J, DeOreo G, Zippe CD. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. *Urology* 2004;63(1):87-9.
- [29] Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*

2001;166(5):1679-83.

- [30] Presti J. Does the yield of prostate cancer biopsy and repeat biopsy justify the frequency of their use? *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(5):246-7.
- [31] Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008;72(1):177-82.
- [32] Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol* 1982;54(6):726-8.
- [33] Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):1229-38.
- [34] Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261(1):46-66.
- [35] Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, et al. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1988;169(2):339-46.
- [36] Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011;31(3):677-703.
- [37] Wittsack HJ, Lanzman RS, Mathys C, Janssen H, Mödder U, Blondin D. Statistical evaluation of diffusion-weighted imaging of the human kidney. *Magn Reson Med* 2010;64(2):616-22.

- [38] Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16(4):685-95, ix.
- [39] Zelhof B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(7):883-8.
- [40] Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(4):654-61.
- [41] Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259(2):453-61.
- [42] Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):720-6.
- [43] Turkbey B, Shah VP, Pang Y, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011;258(2):488-95.
- [44] Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging* 2011;33(1):167-72.

- [45] Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. J Magn Reson Imaging 2001;13(4):607-14.
- [46] Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. Eur J Radiol 2007;63(3):335-50.
- [47] Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2003;229(1):248-54.
- [48] Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. J Magn Reson Imaging 1997;7(1):91-101.
- [49] Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. J Magn Reson Imaging 1999;10(3):295-304.
- [50] Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. Invest Radiol 2008;43(7):481-7.
- [51] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol 1996;166(4):845-52.
- [52] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-

dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198(3):795-805.

- [53] Scheenen TW, Klomp DW, Röhl SA, Fütterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A. Fast acquisition-weighted three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of the human prostate. *Magn Reson Med* 2004;52(1):80-8.
- [54] Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63(1):125-40.
- [55] Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current Status of MRI and Ultrasound Fusion Software Platforms for Guidance of Prostate Biopsies. *BJU Int* 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [56] Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14(3):209-13.
- [57] Riches SF, Hawtin K, Charles-Edwards EM, de Souza NM. Diffusion-weighted imaging of the prostate and rectal wall: comparison of biexponential and monoexponential modelled diffusion and associated perfusion coefficients. *NMR Biomed* 2009;22(3):318-25.
- [58] Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. *Radiology* 2012;264(1):126-35.

- [59] Rosenkrantz AB, Prabhu V, Sigmund EE, Babb JS, Deng FM, Taneja SS. Utility of diffusional kurtosis imaging as a marker of adverse pathologic outcomes among prostate cancer active surveillance candidates undergoing radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(4):840-6.
- [60] Quentin M, Blondin D, Klasen J, et al. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2012;30(10):1468-74.
- [61] Mazzoni LN, Lucarini S, Chiti S, Busoni S, Gori C, Menchi I. Diffusion-weighted signal models in healthy and cancerous peripheral prostate tissues: Comparison of outcomes obtained at different b-values. *J Magn Reson Imaging* 2014;39(3):512-8.
- [62] Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53(6):1432-40.
- [63] Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010;23(7):698-710.
- [64] Lu H, Jensen JH, Ramani A, Helpern JA. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR Biomed* 2006;19(2):236-47.
- [65] Nogueira L, Wang L, Fine SW, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology* 2010;75(2):472-7.

- [66] Arumainayagam N, Kumaar S, Ahmed HU, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int* 2010;106(7):991-7.
- [67] Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004;233(3):701-8.
- [68] Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. *Curr Opin Urol* 2009;19(3):274-82.
- [69] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: Could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J Magn Reson Imaging* 2013;37(1):48-58.
- [70] Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 2005;234(2):576-81.
- [71] Lichy MP, Anastasiadis AG, Aschoff P, et al. Morphologic, functional, and metabolic magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy in a patient with prior negative transrectal ultrasound-guided biopsies and persistently elevated prostate-specific antigen levels. *Urology* 2007;69(6):1208.e5-8.
- [72] Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D.

Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol* 2006;16(6):1237-43.

[73] Komai Y, Numao N, Yoshida S, et al. High diagnostic ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsy. *J Urol* 2013;190(3):867-73.

[74] Park BK, Park JW, Park SY, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):W876-81.

[75] Pokorný MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective Study of Diagnostic Accuracy Comparing Prostate Cancer Detection by Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy Versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with Subsequent MR-guided Biopsy in Men Without Previous Prostate Biopsies. *Eur Urol* 2014;66(1):22-9.

[76] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E171-8.

[77] Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(4):197-206.

[78] Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and

reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer* 2009;100(7):1198-204.

[79] Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(6):962-77.

[80] Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(3):625-31.

[81] Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186(5):1818-24.

[82] Scheidler J, Weöres I, Brinkschmidt C, et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with persistently elevated PSA and tumor-negative biopsy in ambulatory care: performance of MR imaging in a multi-reader environment. *Rofo* 2012;184(2):130-5.

[83] Thomsen HS. Contrast media safety-an update. *Eur J Radiol* 2011;80(1):77-82.

[84] Puech P, Sufana-Iancu A, Renard B, Lemaitre L. Prostate MRI: can we do without DCE sequences in 2013? *Diagn Interv Imaging* 2013;94(12):1299-311.

[85] Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, et al. MR-sequences for prostate cancer

diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. Eur Radiol 2014 Jun 28. [Epub ahead of print]

- [86] Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. Acta Radiol 2008;49(1):107-20.
- [87] Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. Radiology 1999;213(2):473-80.
- [88] Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. Radiology 2009;251(1):122-33.
- [89] Scheenen TW, Gambarota G, Weiland E, et al. Optimal timing for in vivo ¹H-MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. Magn Reson Med 2005;53(6):1268-74.
- [90] Giles SL, Morgan VA, Riches SF, Thomas K, Parker C, deSouza NM. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. AJR Am J Roentgenol 2011;196(3):586-91.
- [91] Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. Magn Reson Imaging 2009;27(3):355-9.
- [92] Mulkern R, Barnes A, Haker S, et al. Biexponential characterization of prostate

tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. Magn Reson Imaging 2006;24(5):563-8.

[93] Ogura A, Hayakawa K, Miyati T, Maeda F. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 2011;77(1):185-8.

[94] Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. Magn Reson Med Sci 2008;7(2):93-9.

[95] Kim C, Park B, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². AJR Am J Roentgenol 2010;194(1):W33-7.

[96] Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. Eur Radiol 2005;15(5):1027-36.

[97] Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, et al. Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. Eur Radiol 2013;23(11):3185-90.

[98] Rosenkrantz AB, Lim RP, Haghighi M, Somberg MB, Babb JS, Taneja SS. Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. AJR Am J Roentgenol 2013;201(4):W612-8.

[99] Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using

multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. Radiology 2013;269(2):482-92.

- [100] Westphalen AC, Rosenkrantz AB. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS): Reflections on Early Experience With a Standardized Interpretation Scheme for Multiparametric Prostate MRI. AJR Am J Roentgenol 2014;202(1):121-3.
- [101] Röhke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. Rofo 2013;185(3):253-61.
- [102] Bomers JG, Barentsz JO. Standardization of Multiparametric Prostate MR Imaging Using PI-RADS. Biomed Res Int 2014;2014:431680.
- [103] Benchikh El Fegoun A, El Atat R, Choudat L, et al. The learning curve of transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: implications for training programs. Urology 2013;81(1):12-5.
- [104] Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. Eur Urol 2013;64(4):544-52.
- [105] van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol 2014;32(4):847-58.
- [106] de Rooij M, Crienien S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-

effectiveness of Magnetic Resonance (MR) Imaging and MR-guided Targeted Biopsy Versus Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy in Diagnosing Prostate Cancer: A Modelling Study from a Health Care Perspective. Eur Urol 2013. Dec 21. [Epub ahead of print]

4. Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, für seine Unterstützung und Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit.

Meinem verehrten „ersten“ Lehrer und ehemaligem Institutsdirektor Herrn Univ.-Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder möchte ich danken, dass er mir stets seine Begeisterung für Forschung, Klinik und Lehre vermittelt hat.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Blondin und Herrn Dr. med. Lars Schimmöller für ihre kontinuierliche Unterstützung und die außergewöhnliche und freundschaftliche Zusammenarbeit in unserer Arbeitsgruppe.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Albers und den Mitarbeitern seines Instituts für Urologie, insbesondere Herrn Dr. med. Christian Arsov, für die enge, fruchtbare Kooperation, ohne die eine interdisziplinäre Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Allen Mitarbeitern und Kollegen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf danke ich für die herausragende sympathische und kollegiale Zusammenarbeit.

Besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder sowie meinen Freunden für ihre verlässliche Unterstützung auf dem Weg zur Habilitation.

5. Zugrunde liegende Forschungsarbeiten

1. **Quentin M**, Blondin D, Klasen J, Lanzman RS, Miese FR, Arsov C, Albers P, Antoch G, Wittsack HJ. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. *Magn Reson Imaging*. 2012 Dec;30(10):1468-74. doi: 10.1016/j.mri.2012.04.025. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22819178.
2. **Quentin M**, Pentang G, Schimmöller L, Kott O, Müller-Lutz A, Blondin D, Arsov C, Hiester A, Rabenalt R, Wittsack HJ. Feasibility of diffusional kurtosis tensor imaging in prostate MRI for the assessment of prostate cancer: Preliminary results. *Magn Reson Imaging*. 2014 Sep;32(7):880-5. doi: 10.1016/j.mri.2014.04.005. Epub 2014 Apr 21. PubMed PMID: 24848289.
3. **Quentin M**, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. Increased signal intensity of prostate lesions on high b-value diffusion-weighted images as a predictive sign of malignancy. *Eur Radiol*. 2014 Jan;24(1):209-13. doi: 10.1007/s00330-013-2999-3. Epub 2013 Aug 31. PubMed PMID: 23995881.
4. **Quentin M**, Arsov C, Röhlen S, Klasen J, Antoch G, Albers P, Blondin D. Inter-reader agreement of multi-parametric MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation of a scoring system. *Rofo*. 2012 Oct;184(10):925-9. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22744328.
5. **Quentin M**, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization. *Acta Radiol*. 2013 Dec;54(10):1224-9. doi: 10.1177/0284185113492972. Epub 2013 Jul 22. PubMed PMID: 23878360.
6. Junker D, **Quentin M**, Nagele U, Edlinger M, Richenberg J, Schaefer G, Ladurner M, Jaschke W, Horninger W, Aigner F. Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. *World J Urol*. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25081011.
Daniel Junker and Michael Quentin equally contributed for this work.

7. **Quentin M**, Blondin D, Klasen J, Schek J, Buchbender C, Miese FR, Antoch G, Barski D, Albers P, Arsov C. Evaluation of a structured report of functional prostate magnetic resonance imaging in patients with suspicion for prostate cancer or under active surveillance. *Urol Int.* 2012;89(1):25-9. doi: 10.1159/000338808. Epub 2012 Jun 7. PubMed PMID: 22677880.
8. **Quentin M**, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R. Prospective evaluation of MRI-guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels. *J Urol.* 2014 May 24. pii: S0022-5347(14)03683-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.090. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24866597.