Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Stellenwert der quantitativen, semi-quantitativen und qualitativen Auswertung der Magnetresonanz-(MR)-Perfusionsbildgebung zur Prostatakarzinomdetektion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hannes Irmer

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dirk Blondin Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Markus Giessing Für meine Mutter.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Farid Ziayee, Tim Ullrich, Dirk Blondin, Hannes Irmer, Christian Arsov, Gerald Antoch, Michael Quentin, Lars Schimmöller, 2021. *"Impact of Qualitative, Semi-quantitative, and Quantitative Analyses of Dynamic Contrast-enhanced Magnet Resonance Imaging on prostate cancer Detection ". PLoS ONE*, 16(4), pp. 1-12

Zusammenfassung

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa). Die Befundung erfolgt nach internationalem Konsens anhand des *Prostate Imaging Reporting and Data System*-Protokolls (PIRADS; Version 2.1; 2019). Die dynamisch-kontrastmittelverstärkte MRT (DCE; *dynamic contrast-enhanced*) ist eine Sequenz der mpMRT und kann quantitativ, semi-quantitativ und qualitativ ausgewertet werden. Im Rahmen des PIRADS _{v2.1}-Protokolls wird die qualitative Auswertung der DCE-Sequenz als aktueller Standard empfohlen. Trotzdem wird der Stellenwert der DCE-Sequenz als Teil der mpMRT und des PIRADS _{v2.1}-Protokolls hinterfragt und der DCE zum Teil eine untergeordnete Bedeutung zugeschrieben.

Diese Doktorarbeit untersucht die klinische Relevanz der qualitativen, semi-quantitativen und quantitativen DCE-Auswertung hinsichtlich der PCa-Detektion und der Differenzierung von klinisch-signifikanten (csPCA) und nicht-signifikanten PCa (nsPCa). Diesbezüglich wurden die mpMRT-Sequenzen (T2w, DWI, DCE) von 103 Patienten retrospektiv analysiert und mit den Ergebnissen einer anschließenden MRT-gesteuerten Biopsie korreliert. Insgesamt konnten 209 Läsionen (92 PCa; 117 benigne Läsionen) qualitativ nach dem PIRADS_{v2.1}-Protokoll, semi-quantitativ durch die Kontrastmittel-Zeit-Kurven und quantitativ anhand des Tofts-Modells inklusive der Parameter K_{trans}, K_{ep} sowie v_e analysiert werden. Die PCa-Detektion in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Differenzierung csPCa vs. nsPCa wurden ermittelt und mit den Ergebnissen der Biopsie verglichen.

Ausgenommen v_e (p = 0,02) konnten sämtliche DCE-Auswertungsmethoden und der PIRADS _{v2.1}-Score signifikant (p = <0,01-0,05) zwischen PCa und benignen Läsionen in der peripheren Zone unterscheiden. Der ROC-Analyse zufolge schnitt der PIRADS _{v2.1}-Score (AUC = 0,92) am besten ab. In der Transitionszone konnte lediglich der PIRADS _{v2.1}-Score signifikant (p < 0,01) zwischen PCa und benignen Läsionen unterscheiden. Auch hier erreichte der PIRADS _{v2.1}-Score den besten AUC-Wert mit 0,95 in der ROC-Analyse. Keiner der untersuchten Parameter konnte statistisch signifikant (p ≥ 0,1) csPCa von nsPCa differenzieren.

Die qualitative DCE-Auswertung gemäß dem PIRADS_{v2.1}-Protokoll ist demnach ein berechtigter Bestandteil des aktuellen diagnostischen Standards in der PCa Diagnostik. Weder die semi-quantitative noch die quantitative DCE-Auswertung ergab einen diagnostischen Benefit (niedrigere AUC-Werte in der ROC-Analyse) in der PCa-Detektion. Die Unterscheidung csPCa vs. nsPCa war anhand der untersuchten Parameter nicht möglich.

Summary

Multiparametric prostate magnetic resonance imaging (mpMRI; T2w, DWI, DCE) is a key feature in the diagnosis of prostate cancer (PCa). One part of mpMRI is Dynamic contrast-enhanced imaging (DCE), which can be assessed by performing qualitative, semi-quantitative or quantitative analyses. The qualitative DCE-analysis as a part of the *Prostate Imaging Reporting and Data System*-protocol (PIRADS; version 2.1; 2019) is the current clinical standard approach. However, there has been increasing criticism in current literature due to the questionable diagnostic benefit of DCE MRI data analysis.

This thesis evaluates the clinical relevance of qualitative, semi-quantitative and quantitative analysis of DCE regarding prostate cancer (PCa) detection and grading via ROC- analysis.

Our study analysed DCE of 103 male patients with mpMRI (T2, DWI, DCE) and MRI-(in-bore) -biopsy results of the prostate were evaluated retrospectively. Qualitative (as part of the PI-RADS_{2.1}-protocol), semi-quantitative (*Concentration time-curve*) and quantitative (Toft's-model including K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-analyses as well as PIRADS_{v2.1} overall score of 209 lesions (92 PCa lesions and 117 benign lesions) were performed. Cancer detection and discrimination of clinically significant PCa were measured and related to histopathology findings.

All DCE-analyses, except v_e (p = 0,02), revealed significantly different results (p < 0,01-0,05) for PCa and benign lesions in the prostate's peripheral zone with AUC values of up to 0,92 for PI-RADS_{v2.1} overall classification. In the transition zone of the prostate only the qualitative DCE analysis within the PIRADS_{v2.1}-protocol could differentiate PCa from benign lesions (p<0,01; AUC=0,95). All examined mpMRI-analyses could not differentiate the clinically significant from the non-significant PCa (p ≥ 0,1).

In conclusion, qualitative analysis of DCE within an mpMRI approach according to $PIRADS_{v2.1}$ was confirmed in being the current clinical standard approach and showed excellent results for PCa detection. For this purpose, semi-quantitative and quantitative parameters provided no additional improvement. MpMRI appears to be limited to the differentiation between the clinically significant and the non-significant PCa.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung			
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)			
AIF	terielle Eingabefunktion (Arterial Input Function)			
ADC	Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient)			
BPH	Benigne Prostatahyperplasie			
bzw.	Beziehungsweise			
csPCa	Klinisch-signifikantes PCa (clinically significant prostate cancer)			
DCE-MRT	Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT (Dynamic contrast enhanced MRI)			
DWI-MRT	Diffusionsgewichtete MRT (Diffusion-weighted MRI)			
EES	Extravaskulärer, Extrazellulärer Raum (Extravascular, Extracellular Space)			
Ve	Extrazellulärvolumenfraktion			
FOV	Messfeld (field-of-view)			
ggf.	Gegebenenfalls			
GS	Gleason-Score			
IQR	nterquartilabstand (Interquartile Range)			
i. R.	m Rahmen			
K _{ep}	Rückflusskonstante [min ⁻¹]			
K _{trans}	Transferkonstante [min ⁻¹]			
min	Minute			
mpMRT	multiparametrische MRT			
MRSI	Magnetresonanzspektroskopie			
MR	Magnetresonanz			
MRT	Magnetresonanztomografie			
ml	Milliliter			
mm	Millimeter			

ms	Millisekunde		
ng	Nanogramm		
nsPCa	Nicht-signifikantes PCa (non-significant prostate cancer)		
PACS	Picture Achieving and Communicating System		
PCa	Prostatakarzinom (Sg. /Pl.; Prostate cancer)		
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System		
PZ	Periphere Zone		
PSA	Prostata-spezifisches Antigen [ng/ml]		
ROC	Operationscharakteristik des Beobachters (Receiver Operating Characteristic)		
ROI	Interessenfokus (Region of interest)		
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)		
sog.	sogenannt		
T1w	T1-gewichtete MRT-Bilder		
T2w	T2-gewichtete MRT-Bilder		
TRUS	Transurethraler Ultraschall		
TSE	Turbo-Spin Echo		
тz	Transitionszone		
vs.	versus		

Inhaltsverzeichnis

1	Einl	eitur	ng1	
	1.1	Ana	atomie und Physiologie der Prostata	4
	1.2	Das	s Prostatakarzinom	4
	1.3	Die	Prostatakarzinom-Diagnostik	7
	1.4	Die	multiparametrische MRT der Prostata	8
	1.4	.1	Sequenzwahl, Leitlinien und Empfehlungen	8
	1.4	.2	MR-Perfusion und die DCE-Auswertung	. 10
	1.4	.3	Aktueller Stellenwert der mpMRT und der MR-Perfusion	. 14
	1.5	Ziel	e der Arbeit	. 16
2	Mat	erial	und Methoden 17	
	2.1	Stu	dienaufbau	. 17
	2.2	Bild	gebung und -analyse	. 17
	2.3	MR	T-gesteuerte Biopsie	. 18
	2.4	Per	fusionsauswertung	. 18
	2.4	.1	Die semi-quantitative DCE-Auswertung: Kontrastmittel-Zeit-Kurven	. 19
	2.4	.2	Die Quantitative DCE-Auswertung: 2-Kompartimenten-Modell nach Tofts	. 21
	2.4	.3	Qualitative DCE-Auswertung: PIRADS _{2.1} -DCE-Score	. 22
	2.5	Mul	tiparametrische MRT-Analysen: PIRADS $_{v1}$ und PIRADS $_{v2.1}$. 22
	2.6	Stat	tistische Methoden	. 23
3	Erg	ebnis	sse24	
	3.1	Pati	ientenkollektiv und Basisdaten	. 24
	3.1	.1	Diagnose und Alter der Patienten	. 24
	3.1	.2	Prostataspezifisches Antigen	. 25
	3.1	.3	Prostatavolumen	. 27
	3.1	.4	Lokalisation der punktierten Läsion	. 28

	3.1	1.5	Gleason-Score	29
	3.2	Sei	mi-quantitative DCE-Auswertung: Kontrastmittel-Zeit-Kurven	30
	3.2	2.1	Kontrastmittel-Zeit-Kurven	30
	3.2	2.2	PIRADS _{v1} -DCE-Score	33
	3.3	Qu	antitative DCE-Auswertung: Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts	34
	3.3	3.1	Die Transferkonstante K _{trans}	34
	3.3	3.2	Die Rückflusskonstante K_{ep}	36
	3.3	3.3	Die Extrazellulärvolumenfraktion (v_e)	37
	3.4	Qu	alitative DCE-Auswertung: PIRADS _{v2.1} -DCE-Score	39
	3.5	Mu	Iltiparametrische MRT-Auswertungen	40
	3.5	5.1	PIRADS _{v1} - Score	40
	3.5	5.2	PIRADS _{v2.1} - Score	41
	3.6	Un	terschied PCa-vs. benigne Läsionen in der gesamten Prostata	42
	3.7	Un	terschied PCa- vs. benigne Läsionen nach Lokalisation	43
	3.8	Un	terschied klinisch-signifikante PCa vs. nicht-signifikante PCa	45
	3.9	Tes	stgüte der untersuchten Parameter: ROC-Analyse	45
	3.9	9.1	Testgüte sämtlicher Parameter - PCa vs. benigne Läsionen	46
		3.9.1	I.1 Gesamte Prostata	46
		3.9.1	I.2 Periphere Zone	47
		3.9.1	1.3 Transitionszone	48
	3.9	9.2	Klinisch-signifikante vs. nicht-signifikante Prostatakarzinome	49
4	Dis	kuss	sion	
	4.1	Akt	tueller Literaturüberblick	50
	4.2	Qu	antitative DCE-Auswertung	50
	4.3	Sei	mi-quantitative DCE-Auswertung	54
	4.4 mpMRT-Auswertungen und die qualitative DCE-Auswertung			56

	4.5	Unterscheidung klinisch-signifikante vs. nicht-signifikante Prostatakarzinome	58
	4.6	Limitationen	59
	4.7	Schlussfolgerung	60
5	Lite	raturverzeichnis61	
6	Grafikverzeichnis		
7	Tabellenverzeichnis		
8	Abb	pildungsverzeichnis	

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (*Prostate Cancer*; PCa) wird als eine Krebserkrankung des alten Mannes gesehen, da erkrankte Männer selten jünger als 50 Jahre sind. Die Inzidenz steigt mit jedem Lebensjahrzehnt an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Häufig ist der Krankheitsprogress langsam und die Prognose deutlich besser als bei den meisten malignen Erkrankungen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 89 % und dennoch ist das PCa die zweihäufigste Todesursache unter den Malignomen des Mannes (Robert Koch-Institut, 2019). Ein lokal begrenztes und gut differenziertes PCa kann zeitlebens symptomlos bleiben und eben nicht zum Tode des Erkrankten führen. Hingegen können schlecht differenzierte und aggressive Karzinome, sog. *High Risk* oder klinisch signifikante Karzinome, einen letalen Verlauf bedeuten, sodass diese Patienten von einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung und einer zeitnahen sowie ggf. radikalen Therapie profitieren (Haas, et al., 2008).

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung des PCa sollte jedoch eine Lebenserwartung von mindestens zehn bis fünfzehn Jahren bei einem kurativen Therapieansatz bestehen (Wirth, et al., 2019). Eine Zielsetzung der behandelnden Ärzte lautet also, möglichst viele Karzinome in einem organbegrenzten Anfangsstadium zu diagnostizieren und die Patienten zu finden, welche eine Lebenszeitverlängerung durch einen kurativen Therapieansatz erfahren könnten. Dazu stehen dem Urologen eine klinische Untersuchung, der transrektale Ultraschall und die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zur Verfügung. Abhängig von einem ersten PSA-Wert im Alter von 45-50 Jahren könnte sich zukünftig ein unterschiedliches Intervall der weiteren PSA-Kontrollen im Sinne eines erweiterten Screeningverfahrens ergeben. Die PROBASE-Studie hat unter anderem den Stellenwert solcher Konzepte überprüft (Arsov, et al., 2013). Durch ein derartiges Screening kann das Problem der "Überdiagnose" und damit einer möglichen "Übertherapie" entstehen (Schröder, et al., 2009). Um diese Probleme zu vermeiden, müssen die klinisch signifikanten PCa (Clinically Significant PCa; csPCa) sicher identifiziert und stadiengerecht therapiert werden. Für die Patienten mit der Diagnose eines nicht-signifikanten PCa (Non Significant PCa; nsPCa) kann hingegen eine abwartende Therapieform, genannt Active Surveillance, gewählt werden (Mottet, et al., 2020) (Haas, et al., 2008).

Der bisherige Goldstandard bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines PCa ist die systematische Biopsie von 10-12 Gewebeproben aus der gesamten Prostata (Wirth, et al., 2019). Ein sicherer Karzinomausschluss ist hiermit jedoch nicht immer möglich, da falsch negative Befunde entstehen können, wenn das PCa außerhalb bzw. zwischen den systematischen Biopsien liegt (Ahmed, et al., 2017). Eine weitere Möglichkeit in der PCa-Diagnostik bietet die Magnetresonanztomografie (MRT). Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, welches die Komplikationen der Punktion umgehen kann. Die MRT fand im letzten Jahrzehnt vermehrt Anwendung und ist mittlerweile ein fester Bestandteil einiger Leitlinienempfehlungen. Die durch die Prostata-MRT detektierten Läsionen können bei bildmorphologischem PCa-Verdacht gezielt punktiert werden (Mottet , et al., 2020) (National Institute for Health and Care Exellence, 2019) (Wirth, et al., 2019). Verschiedene prospektiv randomisierte Studien konnten zeigen, dass die Prostata-MRT eine geeignete Methode ist, csPCa sicher zu diagnostizieren und umgekehrt unnötige Biopsien zu vermeiden (Siddiqui, et al., 2015) (Arsov, et al., 2015) (Ahmed, et al., 2017) (Woo, et al., 2017) (Hara, et al., 2018).

Trotzdem empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie (Stand 2019) zur Diagnose und Therapie des PCa, anders als die europäische Leitlinie EAU (Stand 2019) und die englische NICE-*Guideline* (Version 2019), keinen routinemäßigen Einsatz der Prostata-MRT in der Primärdiagnostik (Wirth, et al., 2019) (Mottet , et al., 2020) (National Institute for Health and Care Exellence, 2019). Die Leitlinien gleichen sich darin, dass nach Indikationsstellung die Prostata-MRT multiparametrisch (mpMRT) angefertigt werden soll. Dazu werden mindestens drei MRT-Sequenzen kombiniert und auf sequenzspezifische Merkmale eines PCa untersucht (Hoeks, et al., 2011). Die Durchführung und Befundung der Prostata-MRT erfolgt nach internationalem Konsens seit 2012 anhand der Empfehlungen des *"Prostate Imaging Reporting and Data System"*-Protokolls (PIRADS). So kann anhand einer Likert-Skala (PIRADS-Score 1-5) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines csPCa angegeben werden. Das Protokoll wurde bereits nach der Einführung (PIRADS_{v1}) zweimal überarbeitet und befindet sich nach der ersten Aktualisierung im Jahr 2016 (PIRADS_{v2}) aktuell seit 2019 in der Version PIRADS_{v2.1} (Barentsz, et al., 2012) (Weinreb, et al., 2016) (Turkbey, et al., 2019).

Die dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT (*dynamic contrast-enhanced* MRI, DCE) ist eine der in das PIRADS-Protokoll integrierten Sequenzen und bildet die Perfusion des Prostata-Gewebes (MR-Perfusion) kontrastmittelunterstützt ab. PCa zeigen durch eine pathologische Angiogenese bedingt, typischerweise eine frühe und fokale Kontrastmittelanreicherung, sog. Kontrastmittel-*Enhancement,* und können auf diese Weise im Vergleich zum umliegenden Gewebe detektiert werden. Im Zuge des ersten Updates des PIRADS-Protokolls 2016 wurde die Auswertung der DCE bei unveränderter Anfertigung deutlich modifiziert und die Gewichtung der Sequenz innerhalb des PIRADS-Protokolls vermeintlich eingeschränkt. Während im initialen PIRADS-Protokoll von 2012 sämtliche Sequenzen gleichwertig in die Ermittlung des PIRADS-Scores einbezogen wurden, wird die DCE seit 2016 lediglich bei einem fraglichen Befund in der Diffusionssequenz (DWI) der peripheren Zone (PZ) der Prostata hinzugezogen (Barentsz, et al., 2012) (Weinreb, et al., 2016) (Turkbey, et al., 2019).

2

Schon seit Veröffentlichung des PIRADS-Protokolls wurde der zusätzliche diagnostische Nutzen der DCE-Sequenz im Rahmen der mpMRT in Frage gestellt. Da dort häufig nur Karzinome entdeckt werden, welche schon in den anderen Sequenzen diagnostiziert worden sind (Puech, et al., 2013) (Kitajima, et al., 2010) (Delongchamps, et al., 2011). Dadurch entstand die Empfehlung einiger Arbeitsgruppen, die Prostata-MRT biparametrisch, ohne die DCE anzufertigen (Niu, et al., 2018) (Scialpi, et al., 2017). Der Einsatz des Kontrastmittels und die damit verbundenen möglichen Nebenwirkungen wären somit hinfällig. Ebenfalls würde der zeitliche und apparative Mehraufwand (Kontrastmittelinjektor) entfallen (Scialpi, et al., 2017).

Aktuell entspricht die direkte und visuelle Auswertung des Kontrastmittel-*Enhancements* durch den behandelnden Radiologen der neuesten Empfehlung des PIRADS_{2.1}-Protokolls und wird als qualitative DCE-Auswertung bezeichnet (Turkbey, et al., 2019). Hierdurch ist es zwar möglich, die DCE-Sequenz praktisch und schnell auszuwerten, gleichzeitig verbirgt sich jedoch das Risiko einer hohen *Interobserver*-Variabilität aufgrund der subjektiven Bewertung des Kontrastmittel-*Enhancements* durch den Untersucher (Schimmöller, et al., 2013). Mehr als bei anderen Methoden sind die Sensitivität und die Spezifität dieses Auswertungsverfahrens von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Rosenkrantz, et al., 2013).

Initial (PIRADS_{v1}) erfolgte die Auswertung der DCE-MRT semi-quantitativ. Die Perfusion des untersuchten Gewebes kann durch die Kontrastmittelkinetik im zeitlichen Verlauf als sog. Kontrastmittel-Zeit-Kurven (KM-Zeit-Kurven) dargestellt werden. PCa zeigen typischerweise eine rasche Kontrastmittelan- und abflutung (Barentsz, et al., 2012).

Losgelöst von den PIRADS-Empfehlungen besteht ein bis dato rein experimenteller, quantitativer Auswertungsansatz, welcher auf einem pharmakokinetischen Modell beruht. Der Kontrastmittelaustausch zwischen zwei Kompartimenten wird durch Perfusionsparameter als absolute Zahlenwerte, z.B. durch das Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts, dargestellt (Tofts, et al., 1999).

Die quantitative und semi-quantitative DCE-Auswertung benötigen, anders als die qualitative DCE-Auswertung, in der Generierung der KM-Zeit-Kurven und der Perfusionsparameter einen zeitlichen und - durch die notwenige *Software* bedingt - apparativen Mehraufwand. Außerdem fehlt momentan die Expertise im klinischen Alltag, diese Methoden anzuwenden (Turkbey, et al., 2019). Ein Benefit wäre jedoch, dass die Prostataperfusion objektiv vergleichbar wäre. Unter anderem deswegen sind die quantitative und semi-quantitative DCE-Auswertung aktuell in der Literatur Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Der Stellenwert abseits der aktuellen Routine (PIRADS_{v2.1}) ist jedoch ungeklärt.

1.1 Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata befindet sich extraperitoneal im kleinen Becken des Mannes und umgibt die Urethra unterhalb der Blase. Das Rektum befindet sich topografisch auf der Rückseite, die Beckensymphyse liegt vorderseitig. Das Gewicht einer normal großen Prostata beträgt etwa 20 mg bei einem Volumen bis 30 ml. Makroskopisch besteht das Organ aus einem rechten und einem linken Lappen. Die Prostata kann in 4 Zonen eingeteilt werden: periphere Zone (PZ), Transitionszone (TZ), zentrale Zone (CZ) und das anteriore Stroma (AS). Die TZ umfasst je nach Größe einen unterschiedlichen Anteil am Volumen. Die durch die Prostata ziehenden Ductuli ejaculatorii werden von der CZ umgeben. Hier befinden sich circa 15 % der prostataspezifischen Drüsen. Die PZ umfasst beim jungen Mann 60 % des gesamten Prostatagewebes bzw. des Drüsengewebes. Das AS befindet sich ventral und enthält keine Drüsen. Die 40-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen werden von glatter Muskulatur umgeben, vereinigen sich in der Pars prostatica und münden dort in die Harnröhre (Janqueira & Carneiro, 2004).

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt über Äste der Arteria iliaca interna (Arteria vesicalis inferior), die Arteria pudenda interna und Arteria rectalis media. Der venöse Abfluss drainiert über den Plexus venosus prostaticus in die Vena iliaca interna und den Plexus venosus vertebralis internus (Janqueira & Carneiro, 2004).

In den Epithelzellen des Drüsengewebes wird testosteronabhängig das kalium- und kalziumreiche Sekret der Prostata gebildet. Während der Ejakulation kommt es zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur, woraufhin das Sekret abgegeben und beschleunigt wird (Schmelz, et al., 2014) (Klinke, et al., 2005) (Janqueira & Carneiro, 2004).

1.2 Das Prostatakarzinom

In Deutschland machte das PCa 2014 laut dem Robert Koch-Institut (RKI) 23 % aller Krebserkrankungen des Mannes aus. Im gleichen Jahr betrug die Letalität jedoch nur circa 11 % und lag somit an zweiter Stelle aller tödlich verlaufenden Krebserkrankungen. Für das Jahr 2018 wurden vom RKI circa 60.000 Neuerkrankungen ermittelt. Die Inzidenz betrug 2018 150/100.000 Personen. Nachdem die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten stetig angestiegen ist, zeigten sich seit 2014 konstante Werte. Die verzeichneten Sterbefälle betrugen in den Jahren 2013, 2014 und 2015 jeweils ungefähr 13.500 Männer pro Jahr. Die erhobene 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz für Deutschland lag 2014 bei 271.800 bzw. bei 494.800. Das mittlere Erkankungsalter, ebenfalls im Jahr 2014, betrug 72 Lebensjahre - die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag laut dem RKI bei 90 %. Die standardisierte Sterberate betrug 2014 19,7/100.000 und im Jahr 2015 19,4/100.000. Die relative Überlebensrate wurde für 5 bzw. 10 Jahre mit 90-91 % in den Jahren 2013 und 2014 berechnet. Die Häufigkeit des PCa zeigt eine geografische Abhängigkeit. Innerhalb Europas sind Männer in skandinavischen Ländern am häufigsten betroffen (Robert Koch-Institut, 2019). Das Auftreten eines PCa ist auf dem asiatischen Kontinent im internationalen Vergleich deutlich seltener (Matsuda & Saika, 2007).

Bei der Entstehung des PCa spielt ein hormoneller Stimulus eine entscheidende Rolle – 80 % der Karzinome proliferieren androgen-abhängig. Die Ätiologie ist jedoch ungeklärt (Huggins & Hodges, 2002). Als identifizierte Risikofaktoren gelten hohes Alter, Ernährungsgewohnheiten, lokale Entzündungen der Vorsteherdrüse, Vasektomie-Operationen, Diabetes mellitus und Adipositas (Wirth, et al., 2019).

In frühen Stadien präsentiert sich das PCa – unter anderem durch das langsame Wachstum bedingt - typischerweise symptomlos. Dysurie, Hämaturie und Pollakisurie können ebenso häufig wie karzinombedingt durch benigne Erkrankungen der Prostata ausgelöst werden. Das PCa ist mit über 70 % am häufigsten in der drüsenreichen, PZ und in 20-30 % der Fälle in der TZ lokalisiert (Schmelz, et al., 2014). Ausgangspunkt der Karzinogenese sind die oberflächlichen Drüsenepithelzellen. Deutlich seltener entstehen die Karzinome im angrenzenden Urothel. Demnach handelt es sich bei den meisten Tumorentitäten um ein Adenokarzinom. Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Im Falle einer hämatogenen Metastasierung können ossäre, selten auch pulmonale und hepatische *Filiae* entstehen (Schmelz, et al., 2014).

Der Malignitätsgrad (*Grading*) wird durch die histologische Morphologie des Drüsenmusters beurteilt und anhand des Gleason-Scores (GS) wiedergegeben. Dazu werden die Aberration und die Differenzierung (Drüsenform, Drüsengröße und Stomainvasion) der Tumorzellverbände mit normalen, nicht entarteten Drüsenstrukturen verglichen und einem von fünf Mustern (Gleason-Grad) zugeteilt. Der Gleason-Grad kann von 1 (gut differenziert) bis 5 (wenig differenziert) reichen. Die Summe der beiden häufigsten Wachstumsmuster im Präparat ergibt den GS (Minimum 1 + 1 = 2; Maximum 5 + 5 = 10), welcher proportional zur Entdifferenzierung steigt und mit einer schlechteren Prognose korreliert (Schmelz, et al., 2014). Der Anhang a oder b an den GS beschreibt den häufigsten im Biopsat auftetenen Gleason-Grade. Also errechnet sich der GS 7a aus den Graden 3 + 4, wobei das Muster 3 am häufigsten in der Biopsie erscheint, der GS 7b aus den Graden 4 + 3 mit Überwiegen von Muster 4 (Egevad, et al., 2016). Die Bestimmung des GS zeigt jedoch im europäischen Vergleich eine Interobservervariabilität von fast 40 %, insbesondere auch in der Differenzierung GS 6 und GS 7 (Egevad, et al., 2013). Das Tumorstadium (*Staging*) wird durch die TNM-Klassifikation (Tabelle 1) bestimmt und beschreibt die anatomische Ausbreitung des PCa anhand von bildmorphologischen (z.B. MRT), histopathologischen und klinischen Befunden (Brierley, et al., 2017).

Stadium	Ausbreitungskriterium	
Тх	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
ТО	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren	
	sichtbar ist	
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes	
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes	
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)	
T2	Tumor begrenzt auf Prostata	
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger	
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens	
T2c	Tumor in beiden Lappen	
Т3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel	
Т3а	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig), eingeschlossen mikroskopisch	
	nachweisbare Infiltration des Blasenhalses	
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)	
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
NO	Keine regionären Lymphknotenmetastase	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
МО	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
M1a	Metastasen nur in nicht regionären Lymphknoten	
M1b	Metastasen in Knochen	
M1c	Fernmetastasen in anderen Lokalisationen	

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms aus *TNM-Klassifikation maligner Tumoren* (8. Auflage) nach Brierley et al. Aufgelistet wird in Tabelle 1 das Ausbreitungskriterium mit dem entsprechenden TNM-Stadium. T= Ausbreitung des Primärtumors, N= Lymphknotenmetastasen, M= Fernmetastasen, PSA= Prostataspezifische-Antigen (Brierley, et al., 2017).

Das kurative Behandlungsspektrum des PCa reicht von einem zunächst abwartenden Vorgehen mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen (*Active Surveillance*) bis hin zur radikalen Prostatektomie als operatives Verfahren. Eine weitere Therapieoption ist die perkutane Strahlentherapie. Bei fortgeschrittenen Stadien kann eine antiandrogene Hormonbehandlung einerseits medikamentös oder andererseits durch eine operative Orchiektomie durchgeführt werden. Ebenfalls ist eine Kombination mit einer Chemotherapie oder mit einer verzögerten Chemotherapie nach Ausbildung einer Hormontherapieresistenz möglich. Weitere fokale Therapieansätze umfassen die Brachytherapie und weitere interventionelle Verfahren (hochintensiver fokussierter Ultraschall, irreversible Elektroporation, Kryotherapie). Für die Wahl der Therapie spielen entsprechend der S3-Leitlinie patientenbezogene Faktoren, also das Alter und die Lebenserwartung des Patienten eine entscheidende Rolle. Weiter werden tumor-bedingte Faktoren, wie das Tumorstadium und der GS in die Entscheidung einbezogen. Ebenfalls unterscheidet sich die Therapie des nicht metastasierten und lokal begrenzten PCa von den metastasierten PCa oder Rezidiven (Wirth, et al., 2019).

Als Einschlusskriterium beim lokal begrenztem PCa in die *Active Surveillance* ist, unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, ein GS kleiner oder gleich 6 aufgeführt. Diese PCa werden auch als *Low Risk* oder nsPCa bezeichnet. PCa mit einem GS größer oder gleich 7 werden hingegen als *intermediate* bzw. *high risk* oder csPCa geführt und bedürfen einer anderen Therapie (National Institute for Health and Care Exellence, 2019) (Wirth, et al., 2019). Eine weitere Einteilung der PCa mit einem GS größer oder gleich 7 erfolgte durch die *International Society of Urological Pathology* in die ISUP Grad 2 Gruppe. Die PCa mit einem GS kleiner oder gleich 6 entsprechen einem ISUP Grad 1 (Egevad, et al., 2013).

1.3 Die Prostatakarzinom-Diagnostik

Eine Vorsorgeuntersuchung zur PCa-Früherkennung ist ab dem 40. Lebensjahr möglich und umfasst eine klinische Untersuchung inklusive einer digital-rektalen Untersuchung. Ebenfalls wird laborchemisch das PSA bestimmt. Ergänzend kann bei PCa-Verdacht ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt werden. Sollte sich durch die Vorsorgeuntersuchung ein karzinomsuspekter Befund ergeben, folgt weiterführende Diagnostik im Sinne einer transrektalen, systematischen Biopsie der Prostata.

Die Indikation zur Biopsie der Prostata besteht nach Empfehlung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa bei Vorliegen folgender, aus der Leitlinie wörtlich übernommenen Kriterien (Wirth, et al., 2019, p. 34):

- "[…] kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg [...]".

Die transrektale Biopsie kann als systematische oder gezielte Stanzbiopsie durchgeführt werden. Die systematische Biopsie richtet sich nach den anatomischen Arealen der Drüse und soll 10-12 Gewebezylinder umfassen. Alle Regionen (Apex, Mitte und Basis) sollen unter Angabe der Entnahmezone (laterale PZ, mittlere PZ und TZ) biopsiert werden. Die gezielte Biopsie hingegen entnimmt Proben aus vorher im MRT als suspekt identifizierten Arealen und wird als MRT-gestützte Biopsie bezeichnet. Die Kombination der systematischen und der gezielten Biopsie (meist Fusions-Biopsien) hat in diversen Studien die höchsten Detektionsraten ergeben (Siddiqui, et al., 2015) (Filson, et al., 2016) (de Gorski, et al., 2015) (Schoots, et al., 2015) (Haider, et al., 2016).

1.4 Die multiparametrische MRT der Prostata

1.4.1 Sequenzwahl, Leitlinien und Empfehlungen

Die mpMRT setzt sich aus einer Kombination von anatomischen und funktionellen Sequenzen zusammen. Die anatomische Sequenz besteht aus einer, in mindestens zwei Ebenen angelegten, T2-gewichteten (T2w) Turbo-Spin-Echo Aufnahme (TSE). In den meisten Zentren wird die T2w in allen drei Ebenen angefertigt. Eine native T1-gewichtete (T1w) - TSE-Sequenz ist zur Beurteilung des Beckenknochens und der Lymphknotenstationen bis zur Bifurkation der Aorta ebenfalls als anatomische Sequenz geeignet. Die DWI, die DCE und die Magnetresonanzspektroskopie (MRSI) zählen zu den funktionellen mpMRT-Sequenzen (Hoeks, et al., 2011).

PIRADS (*Prostate Imaging-Reporting and Data System*) ist ein standardisiertes Protokoll zur Durchführung und Befundung der mpMRT. Die *European Society of Urogential Radiology* (*ESUR*) veröffentliche 2012 die erste Version (PIRADS_{v1}). Das *American College of Radiology* (*ACR*) publizierte 2016 die zweite Version (PIRADS_{v2}) und im Anschluss 2019 eine Überarbeitung der zweiten Version (PIRADS_{v2.1}). Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines csPCa wird anhand einer Likert-Skala, PIRADS-Score 1-5 (1= sehr unwahrscheinlich; 2= unwahrscheinlich; 3= fragwürdig; 4= wahrscheinlich; 5= sehr wahrscheinlich), wiedergegeben (Barentsz, et al., 2012) (Weinreb, et al., 2016) (Turkbey, et al., 2019).

Die in das PIRADS_{v2.1}-Protokoll inkludierten Sequenzen sind die T2w, die DWI und die DCE. Jede karzinomsuspekte Läsion soll auf sequenzspezifische Malignitätskriterien untersucht und einem Wert von 1-5 in der T2 und DWI sowie +/- in der DCE zugeteilt werden. Anhand der Läsion mit dem höchsten Score (= Index-Läsion) wird dann der PIRADS-Gesamt-Score der Untersuchung ermittelt. Die die Änderungen des PIRADS-Protokolls im Jahr 2019 waren marginal und umfassten lediglich Kleinigkeiten in der Auswertung der einzelnen Sequenzen. (Barett, et al., 2019)

Je nach Lokalisation in der PZ oder TZ unterscheidet sich die Ermittlung des PIRADS_{v2.1}-Scores. In der PZ dient die Wertung in der DWI-Sequenz zur Ermittlung des Läsions-Scores. Nur bei einer positiven Perfusion in der DCE-Sequenz wird dieser PIRADS_{v2.1}-Score von 3 auf den PIRADS_{v2.1}-Score 4 angehoben. In der TZ wird hingegen die T2w angewandt. Bei einem $PIRADS_{v2.1}$ -Score von 3 wird dieser nur bei Läsionen >15 mm mit einem Sequenz-Score von 5 in der DWI auf einen $PIRADS_{v2.1}$ -Score von 4 angehoben. Die DCE ist in der TZ nicht für die Ermittlung des $PIRADS_{v2.1}$ -Läsions-Scores relevant. Trotzdem wird die DCE als Suchsequenz angewandt und muss immer vollständig bewertet und betrachtet werden (Turkbey, et al., 2019).

Die folgenden Tabellen (Tabelle 2 und 3) zeigen das Verfahren zur Ermittlung des PIRADS_{v2.1}-Score.

PIRADS _{v2.1}	DWI-Score	T2w-Score	DCE-Score
Score			
1	1	Jeder	Jeder
2	2	Jeder	Jeder
3	3	Jeder	-
4	3	Jeder	+
4	4	Jeder	Jeder
5	5	Jeder	Jeder

Tabelle 2: PIRADS-SCORE Ermittlung in der PZ i. R. des PIRADS_{v2.1} - **Protokolls** sinngemäß übersetzt aus "*Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2"*. Der PIRADS_{v2.1}-Score für die PZ kann anhand der der DWI-, T2w- und der DCE-Sequenz ermittelt werden. Der PIRADS- Score gibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa wieder (1= sehr unwahrscheinlich; 2= unwahrscheinlich; 3= fragwürdig; 4= wahrscheinlich; 5= sehr wahrscheinlich). PZ= periphere Zone, DWI= *Diffusion Weighted Imaging*, T2w= T2-gewichtete MRT, DCE= *dynamic contrast-enhanced* (Turkbey, et al., 2019).

PRADSv2.1	T2w-	DWI-	DCE-
Score	Score	Score	Score
1	1	Jeder	Jeder
2	2	≤3	Jeder
3	2	≥4	Jeder
3	3	≤4	Jeder
4	3	5	Jeder
4	4	Jeder	Jeder

Tabelle 3: PIRADS-SCORE Ermittlung in der TZ i. R. des PIRADS_{v2.1}**-Protokolls** sinngemäß übersetzt aus "*Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2".* Der PIRADS_{v2.1}-Score für die PZ kann anhand der DWI-, T2w- und der DCE-Sequenzscore ermittelt werden. Der PIRADS- Score gibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa wieder (1= sehr unwahrscheinlich; 2= unwahrscheinlich; 3= fragwürdig; 4= wahrscheinlich; 5= sehr wahrscheinlich).TZ= Transitionszone, DWI= *Diffusion Weighted Imaging,* T2w= T2-gewichtete MRT, DCE= *dynamic contrast-enhanced* (Turkbey, et al., 2019).

Das PIRADS_{v1}-Protokoll umfasste zusätzlich optional die MRSI als funktionelle Sequenz. Die restlichen Sequenzen waren analog zum PIRADS_{v2.1}-Protokoll die T2w, die DWI und die DCE-Sequenz. Anders als im PIRADS_{v2.1}-Protokoll war in der ersten Version von 2012 keine Gewichtung der Sequenzen in Abhängigkeit von der Lokalisation in der PZ oder TZ vorgesehen.

Für jede Methode sollte ein Sequenzscore von 1-5 ermittelt und im Anschluss (3-15 bzw 3-20) addiert werden. Anhand der Summe erfolgte die Zuordnung zu einem PIRADS-Score (Barentsz, et al., 2012).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des PCa (Stand 2019) empfiehlt die Durchführung und Auswertung der mpMRT nach dem des PIRADS_{v2.1}-Protokoll. Konkret wird die mpMRT dort nicht in die Routinediagnostik im Sinne eines Screenings eingeschlossen, kann aber bereits in der Primärdiagnostik angewandt werden. Sollten sich dort suspekte Areale im Sinne eines PIRADS-Scores von 4 oder 5 zeigen, besteht die Indikation zur gezielten Biopsie der Läsionen (Wirth, et al., 2019).

Weiter heißt es jedoch gemäß der PROMIS-Studie, dass ein PIRADS-Befund kleiner oder gleich drei ein csPCa nicht sicher ausschließen kann (Ahmed, et al., 2017). In diesem Fall ist eine systematische Biopsie oder eine PSA-Kontrolle indiziert. Ebenfalls ergibt sich eine Indikation zur mpMRT, nachdem bei negativer systematischer Biopsie weiterhin klinisch ein Karzinomverdacht besteht. Die Biopsie sollte als MRT-gestützte Fusionsbiopsie in Kombination mit der systematischen Stanzbiopsie eingesetzt werden. Auch wird vor dem Einschluss in die *Active Surveilance* die Empfehlung zu einer mpMRT getätigt. Sollten sich wiederum dann im mpMRT gemäß PIRADS-Protokoll "verdächtige Areale" ergeben, ist vor Einschluss in die *Active Surveilance* eine gezielte Biopsie notwendig (Wirth, et al., 2019).

Die englische Leitlinie für das PCa ist die "*NICE clinical guideline: Prostate cancer: diagnosis and management*" (Stand 2019). Hier wird die mpMRT bei klinischem Verdacht auf ein PCa empfohlen. Dabei soll die Indikation zur mpMRT nicht nur auf der Basis eines erhöhten PSA-Wertes, sondern auch auf dem Ergebnis der DRU und in Anbetracht von Komorbiditäten gestellt werden. Sollte sich ein Score größer oder gleich 3 ergeben, wird eine MRT-gesteuerte Punktion empfohlen. Für die Scores 1 und 2 ist keine routinemäßige Stanzbiopsie vorgesehen (National Institute for Health and Care Exellence, 2019).

1.4.2 MR-Perfusion und die DCE-Auswertung

Die DCE-MRT bildet die Perfusion des untersuchten Gewebes (MR-Perfusion) ab. Die DCE besteht aus repetitiven MRT-Sequenzen, welche die Echoscans eines zuvor venös applizierten, meist gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aufzeichnen und so die An- und Abflutung des MR-Kontrastmittels darstellen. Das Kontrastmittel wird als Bolus über einen venösen peripheren Zugang verabreicht und anschließend durch eine T1W-Sequenz mit hoher zeitlicher und reduzierter örtlicher Auflösung abgebildet (Hoeks, et al., 2011). Das Kontrastmittel erzeugt durch seine paramagnetische Eigenschaft eine Verkürzung der T1-Zeit des Gewebes, was zu einer Steigerung der Signalintensität führt. Während der Kontrastmittelanflutung in der arteriellen Phase zeigt sich ein Anstieg der Signalintensität und kann als *"wash-in"* des Kontrastmittels in das Gewebe beobachtet werden. Im Verlauf nimmt die Signalintensität des Kontrastmittels durch den venösen Abfluss wieder ab (*"wash-out"*). Auf diese Weise wird die Dynamik der durch das Kontrastmittel erzeugten Signalintensität, also die Kontrastmittelkinetik des Gewebes, abgebildet (Valentini, et al., 2012) (Hoeks, et al., 2011).

Die Kontrastmittelflutung und die damit verbundene Änderung der Signalintensität im untersuchten Gewebe wird durch den arteriellen Zufluss im zeitlichen Verlauf, genannt arterial input function (AIF), erzeugt. Die Kinetik der Signalintensität innerhalb einer ROI (*Region of interest*) kann durch die Messung einer AIF in einem zuführenden Gefäß ermittelt werden. Aufgrund von Volumeneffekten und der organspezifischen Perfusion kann die Signalintensität normiert werden (Calmante, 2013). Die Bestimmung der AIF wird in den meisten DCE-Untersuchungen der Prostata manuell über eine ROI-Markierung in einer zuführenden Arterie (z.B. *Arteria Iliaca communis*) ermittelt (Mischi, et al., 2014). Dies ist ein Vorgehen, welches dem Goldstandard entsprechen und die diagnostische Genauigkeit der DCE-MRT erhöhen würde, jedoch in der klinischen Routine kaum durchführbar erscheint (Ziayee, et al., 2018). Alternativ stehen Modelle zur Berechnung der AIF auf Basis populationsbasierter AIF-Messungen zur Verfügung (Mehrabian, et al., 2015). Die Entscheidung für das jeweilige Vorgehen bleibt den Radiologen überlassen, eine Standardisierung der quantitativen DCE-Technik fehlt bislang. Weitere AIF-Ermittlungen beruhen auf einem kalkulierten Bevölkerungsdurchschnitt (Sanz-Requena, et al., 2015) (Othman, et al., 2016). Außerdem existieren AIF-freie Modelle (Mischi, et al., 2014).

Der theoretische Hintergrund der MR-Perfusion besteht in den Gefäßeigenschaften des malignen Gewebes. Im Zuge der malignen Neoangiogenese kommt es typischerweise zu Veränderungen des Gefäßsystems. Dabei entstehen eine verminderte Kapillardichtigkeit, ein vermehrter arterio-venöser Shunt und eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Diese Faktoren führen zu einer beschleunigten Kontrastmittelan- (*wash-in*) und Kontrastmittelabflutung (*wash-out*) im PCa (Franiel, et al., 2011). Die Detektion eines PCa in der DCE-Sequenz ist durch einen tendenziell höheren Anteil der Kontrastmittel-Extravasation möglich (Bonekamp & Macura, 2008). Jedoch können die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und die Prostatitis eine ähnliche Kontrastmittelkinetik zeigen und somit zu falsch-positiven Befunden führen.

Zur Veranschaulichung wurde eine mpMRT eines PCa der linken, PZ eines 56-jährigen Patienten aus einer Arbeit von Ziayee *et al.* ausgewählt (Abb.1) (Ziayee, et al., 2021).



Abb. 1: mpMRT der Prostata mit einem PCa der peripheren Zone aus " *Impact of Qualitative, Semi-quantitative, and Quantitative Analyses of Dynamic Contrast-enhanced Magnet Resonance Imaging on prostate cancer Detection* ". Abgebildet ist ein PCa der linken, peripheren Zone eines 56-jährigen Patienten. Die obere Reihe zeigt die Sequenzen der mp-MRT (von links nach rechts: T2w, DWI, ADC and DCE). Die untere Reihe bildet die entsprechende DCE (von links nach rechts: farbliche DCE-MRT, Ktrans, kep und v_e) ab. Das PCa ist in der DCE-Bildgebung gut abgrenzbar, jedoch in der v_e Sequenz lediglich schwach erkennbar (Ziayee, et al., 2021).

Die Analyse der Kontrastmittelkinetik kann qualitativ, semi-quantitativ und quantitativ erfolgen. Sinngemäß von Puech *et al.* übersetzt werden die Methoden folgendermaßen beschrieben (Puech, et al., 2013):

- "Die direkte, visuelle Auswertung der dynamischen Sequenzen wird als qualitativ bezeichnet. Die Areale, in denen das Signal des Kontrastmittels als Erstes erscheint, sind demnach die Areale mit dem stärksten "wash in".
- Semi-quantitativ: Auswertung von KM-Zeit-Kurven innerhalb einer ROI. Die Kurvenverläufe geben die Signalintensität des Kontrastmittels in einem Zeitraum von fünf Minuten wieder. Grundsätzlich werden drei Kurventypen unterschieden – die progressive Kurve (Typ 1), die Plateau-Kurve (Typ 2) und die sog. "rasche" wash-in-wash-out-Kurve (Typ 3)
- Quantitative Methoden ermitteln anhand des gemessenen Kontrastmittel-Signals durch Integrationsrechnung (z. B. erweitertes Tofts-Modells oder Brix-Modell) absolute Zahlenwerte, sog. Perfusionsparameter, welche ROI basiert den Kontrastmittelaustausch zwischen zwei oder mehreren Kompartimenten wiedergeben".

In dem aktuellen PIRADS_{v2.1}-Protokoll wird eine qualitative DCE-Auswertung angewandt. Die Läsionen der PZ mit einem im Vergleich zum umliegenden, gesunden Prostatagewebe frühen und fokalem Kontrastmittel-*Enhancement* (siehe Abb. 1) werden in der DCE als karzinomverdächtig gewertet. Zusätzlich muss ein Karzinomverdacht bzw. ein Korrelat in einer oder beiden anderen Sequenzen (DWI, T2w) bestehen. Eine frühe fokale Kontrastmittelanreicherung in der TZ, welche in der T2w eindeutig einem hyperplastischen Knoten einer BPH zugeordnet werden kann, ist einer negativen Perfusion im Sinne eines PCa-Ausschlusses gleichzusetzen (Turkbey, et al., 2019).

Die semi-quantitative DCE-Auswertung anhand einer von drei KM-Zeit-Kurven war ein Bestandteil des PIRADS_{v1}-Protokolls, konnte sich jedoch in der zweiten Version 2016 nicht abschließend durchsetzen. Die Beschreibung des jeweiligen Kurventyps ist in Tabelle 4 aufgeführt (Barentsz, et al., 2012) (Weinreb, et al., 2016).

KM-Zeit-Kurventyp		Beschreibung	
Typ 1: Progressive		Kontinuierliche Kontrastmittelsignalzunahme im	
	Kurve	zeitlichen Verlauf	
Тур 2:	Plateaukurve	Nach der initialen Kontrastmittelsignalzunahme	
		stellt sich im zeitlichen Verlauf ein Plateau ein	
Тур 3:	wash-in-wash-	Nach der initialen Kontrastmittelsignalzunahme	
	out- Kurve	findet eine Abnahme der Kontrastmittelsignalin-	
		tensität statt	

Tabelle 4: Kurventypen der Kontrastmittel-Zeit-Kurven sinngemäß übersetzt aus "*ESUR Prostate MR Guidelines 2012"*. Die Tabelle 4 zeigt die Benennung und die jeweilige Beschreibung der jeweiligen Kontrastmittel-Zeit-Kurven, welche im Rahmen der semi-quantitativen DCE-Auswertung entstehen können (Barentsz, et al., 2012).

Die quantitative DCE-Auswertung der Prostata war bis zum Zeitpunkt dieser Dissertation lediglich ein Bestandteil von Forschungsarbeiten und beruht auf der Anwendung von pharmakologischen Kompartimenten-Modellen. Es werden Ein- und Zwei- bzw. Mehr-Kompartimenten-Modelle unterschieden. Bei den Zwei-Kompartimenten-Modellen wird von einem zentralen Kompartiment, dem Intravasalraum, und einem peripheren Kompartiment, dem Gewebe, ausgegangen. Nach Injektion eines Pharmakons (hier das Kontrastmittel) gelangt dieses als erstes in das zentrale Kompartiment. Im Anschluss finden Verteilungsprozesse zwischen dem zentralem und dem peripheren Kompartiment statt. Abschließend erfolgt die terminale Elimination aus dem Körper (Karow, 2016). Die Kontrastmittelkinetik bzw. der Kontrastmitteltransfer zwischen den Kompartimenten kann anhand sog. Perfusionsparameter, auch Austauschparameter, wiedergegeben werden (Tofts, 2010) (Sourbron & Buckley, 2011). Vermehrter Gegenstand der Forschung ist das pharmakokinetische Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts. Dabei wird der Blutfluss, das Kapillarleck und das Volumen des untersuchten Gewebes anhand der Parameter K_{trans}, K_{ep} und v_e verifiziert (Tofts, et al., 1999).

1.4.3 Aktueller Stellenwert der mpMRT und der MR-Perfusion

Die Aktualität der mpMRT und der MR-Perfusion der Prostata kann unter anderem anhand der Anzahl der Publikationen gemessen werden. 2020 waren auf Pubmed unter dem Stichwort "prostate mri" 11425 Publikationen gelistet (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, aufgerufen am 07.12.2020). Bei den Stichworten "*perfusion in prostate mri*" oder "DCE in prostate mri" finden sich 261 bzw. 5 Einträge im Verzeichnis von *Pubmed*.

Klinischen Studien zufolge kann der Prostata-MRT eine Sensitivität und Spezifität von 80-90 % zugesprochen werden (Hara, et al., 2018). Bezüglich der Detektion von csPCa konnte sogar eine Sensitivität von 93-96 % und eine Spezifität von 47-53 % ermittelt werden (Thompson, et al., 2014). Generell ist das PIRADS_{v2.1}-Protokoll nach aktuellem Stand im Jahr 2020 das etablierte Auswertungsverfahren der mpMRT. Thompson *et al.* konnten 2014 an einem Datenkol-lektiv zeigen, dass PIRADS 1 oder 2-Läsionen in keinem Fall einem *high-Risk* und nur in 1,3 % der Fälle einem *intermediate-Risk* PCa zugeordnet wurden (Thompson, et al., 2014). Ebenso resultierte ein PIRADS 5 in der Mehrzahl der Fälle (88 %) mit einem PCa (Schimmöller, et al., 2014).

Die PROMIS-Studie zeigte zwar, dass die mittels PIRADS_{v1} ausgewerteten mpMRT eine Sensitivität und Spezifität von 87-93 % und von 41-47 % ermittelt werden konnte und der positive bzw. negative Vorhersagewert bei 51-69 % bzw. 72-89 % lag, jedoch wurde anhand des Patientenkollektivs (n=576) auch festgestellt, dass in 16 % der Fälle nach negativer mpMRT in einer angeschlossenen, systematischen Biopsie ein csPCa histologisch nachgewiesen wurde (Ahmed, et al., 2017).

Einer Metaanalyse durch Woo *et al.* von 21 Studien mit insgesamt 3857 inkludierten Patienten zufolge konnte das PIRADS-Verfahren eine Sensitivität von 0,89 und eine Spezifität von 0,73 in der PCa-Detektion erreichen (Woo, et al., 2017). Nougaret und Kollegen errechneten eine Sensitivität und die Spezifität der PIRADS-Auswertung von 89 % bzw. 83 %. Der positive Vorhersagewert lag bei 68 %, der negative bei 95 %. Der Übereinstimmungsgrad in der Befundung unterschiedlicher Radiologen wird als *Interrater*-Reabilität (Kappa Wert k) bezeichnet und lag 2017 für PIRADS_{v2} bei k = 0,73. Der Kappa Wert kann zwischen + 1,0 (bei hoher Konkordanz) und 0 (bei niedriger Konkordanz) liegen, demnach bedeutet k=0,73 eine insgesamt eingeschränkte Konkordanz (Nougaret, et al., 2017).

Für das PIRADS_{v2.1}-Protokoll berechneten Rudolph *et al.* aktuell an einem Patientenkollektiv von 333 Personen eine Sensitivität von ca. 0.94 bei einer Spezifität maximal von 0,4 (Rudolph, et al., 2020). Die *Interrater*-Reabilität für das PIRADS_{v2.1}-Protokoll liegt einer aktuellen Arbeit von Bhayana *et al.* zufolge bei k = 0,6 (Bhayana, et al., 2020).

Sämtliche in das PIRADS_{v1}-Protokoll integrierten MRT-Sequenzen wurden gleichwertig bei der Ermittlung des PIRADS_{v1}-Scores berücksichtigt. Seit dem Update 2016 wurde die DCE im Vergleich zu den anderen beiden Sequenzen deutlich zurückgestuft und hat routinemäßig lediglich einen Stellenwert in der PZ, wenn es um die Differenzierung zwischen PIRADS-Score 3 und 4 geht. Darüber hinaus kann die DCE eine mögliche Ausweichmethode bei aufgrund von Artefakten inadäquater DWI sein (Turkbey, et al., 2019). Trotz dieser Herabstufung wurde in einigen Studien gezeigt, dass die DCE die Sensitivität der mpMRT insgesamt erhöhen kann (Greer, et al., 2017) (Rosenkrantz, et al., 2016) und bis zu 10 % mehr Tumore durch die DCE entdeckt werden können (Krishna, et al., 2107). Im Kontrast dazu gibt es andere Arbeiten, die deklarieren, dass die DCE-MRT keinen zusätzlichen Nutzen in der PCa-Detektion bringe und die mpMRT genauso effizient ohne die DCE-MRT sei (Kitajima, et al., 2010) (Delongchamps, et al., 2011) (Puech, et al., 2013) (Schimmöller, et al., 2014) (Vargas, et al., 2016).

Ebenfalls wurde mit dem PIRADS-Update 2016 das Auswertungsverfahren der DCE-MRT verändert. Während PIRADS_{v1} eine semi-quantitative Analyse der DCE verwendete und seit PI-RADS_{v2} ein qualitativer Ansatz gilt, bleibt die quantitative Auswertung aktuell nur ein Forschungsansatz und findet keinen Einzug in den klinischen Alltag, demnach auch keine Erwähnung in einer Leitlinie (Stand 2020) (Turkbey, et al., 2019).

1.5 Ziele der Arbeit

Eine qualitative DCE-Auswertung ist nach den PIRADS-Empfehlungen (Stand 2020) ein fester Bestandteil der mpMRT der Prostata. Jedoch wird der diagnostische Stellenwert der DCE-Auswertung in der Literatur kritisch bewertet und die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe diskutiert. Da die DCE durch verschiedene Auswertungsmethoden (qualitativ, semi-quantitativ oder quantitativ) analysiert werden kann, stellten sich Fragen nach der Eignung, dem Mehrwert und der Effizienz der Methoden.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, den diagnostischen Stellenwert der quantitativen und semi-quantitativen DCE-Auswertung hinsichtlich der Detektion eines PCa gegenüber der qualitativen Auswertung zu ermitteln und zu prüfen, inwiefern eine der DCE-Auswertungsmethoden einen Vorteil in der PCa-Diagnostik haben könnte. Dazu wurden quantitative und semiquantitative DCE-Auswertungen mit der etablierten qualitativen DCE-Auswertung, die im Rahmen der mpMRT-Befundung erfolgte, verglichen.

Zudem wurde untersucht, inwiefern die Sensitivität und die Spezifität der mpMRT-Auswertung durch die quantitative oder die semi-quantitative DCE-Auswertung ggf. gesteigert werden könnten.

Ein weiteres Ziel war es, zu analysieren, ob anhand der untersuchten DCE-Auswertungsverfahren (qualitativ, semi-quantitativ oder quantitativ) eine Differenzierung csPCa (GS \geq 7a; ISUP-Graduierungsgruppe \geq 2) von nsPCa (GS \leq 6; ISUP-Graduierungsgruppe 1) möglich ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Diese retrospektive und monozentrische Kohortenstudie wurde an dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Düsseldorf, Deutschland) im Zeitraum von August 2015 bis Mai 2020 erstellt und durch eine lokale Ethikkommission (Aktenzeichen Ethikvotum: 3612) geprüft und zugelassen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag eine schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten vor. Sämtliche in die Studie inkludierten Patienten erhielten im Zeitraum von Januar bis Dezember 2012 am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eine mpMRT (T2w, DWI und DCE), eine MRT-gesteuerte Biopsie und anschließend eine TRUSgesteuerte 12-fach Biopsie. Die Untersuchungen wurden prospektiv im Rahmen der klinischen Routine und anderen Forschungsprojekten aufgrund von erhöhten PSA-Werten durchgeführt. Sämtliche Patientennamen und Daten wurden mittels Identifikationsnummern im Sinne einer Pseudonymisierung versehen.

Das Patientenkollektiv umfasste 103 männliche Patienten im Alter von 46 - 83 Jahren. Der Mittelwert des Alters betrug 67 Jahre und die Standartabweichung (SD) wurde mit ± 7,7 Jahren berechnet. Der Median lag bei 68 Jahren. Ermittelt wurde für jeden Patienten das Patientenalter, ein präinterventioneller PSA-Wert, das Prostatavolumen sowie die Anzahl, die Lokalisation und das Ergebnis der Biopsien (benigne Läsionen, PCa; ggf. GS). Außerdem wurde für jeden Patienten eine mpMRT-Auswertung anhand des PIRADS_{v1}- und des PIRADS_{2.1}-Protokolls (inklusive qualitativer DCE-Auswertung), eine quantitative- und eine semi-quantitative DCE-Auswertung durchgeführt.

2.2 Bildgebung und -analyse

Die Bildgebung erfolgte durch ein Magnetresonanztomograph (*Magnetom TIM Trio Systems*) der Firma *Siemens Medical GmbH* (Erlangen, Deutschland). Weitere Apparate waren ein *Six-Channel Phased-array Body- und ein 32-Channel Spine Coil*. Die Feldstärke betrug 3 Tesla. Angefertigt wurden gemäß einer mpMRT eine T2w-Sequenz (axial, sagittal und koronal) und die T1w-, die DWI- sowe die DCE-Sequenz.

Die dynamische, kontrastmittelverstärkte T1w-Sequenz (*VIBE*) wurde mit einem *field of view* (*FoV*) von 192 x 192 mm und einer Auflösung von 128x128 Pixel erstellt. Die zeitliche Auflösung betrug 9,8 Sekunden, die Schichtdicke 3 mm. Es wurden 31 dynamische Scans in einem Zeitraum von 5 Minuten und 5 Sekunden erstellt. Verwendet wurde ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel Gd-DOTA (Dotarem R, Guerbet, Frankreich) nach vorangegangenem nativ

Scan. Die Dosierung betrug 0,1 mmol pro kg Körpergewicht. Die Injektion erfolgte als Bolus $(3\frac{ml}{s})$, gefolgt von 50 ml isotonischer Kochsalzlösung über einen peripheren Venenzugang. Die Patienten erhielten zusätzlich 20 mg Butylscopolamin zur Unterdrückung der Darmperistaltik.

Die Bildanalyse wurde anhand der kommerziellen DynaCAD-*Software* (DynaCAD *for Prostate* Version 3.1.0) der Firma Invivo (*Philips HealthCare*, USA) durchgeführt. Außerdem wurde das Volumen der Prostata mittels der *"Picture Achieving and Communicating System"-Software* (PACS; Sectra Imtec AB, IDS 7, Schweden) ermittelt.

2.3 MRT-gesteuerte Biopsie

Die MRT-gesteuerte Biopsie der suspekten Areale wurde anhand einer sagittalen und transversalen T2-haste Sequenz (TR: 2000 ms; TE: 76 ms; *FoV*: 28 cm; *voxel size*: 1,4 × 1,1 × 3,0 mm) transrektal in Bauchlage des Patienten durchgeführt. Zusätzlich wurde eine *6-channel-phased array body coil* auf dem Rücken des Patienten angebracht. Die Steuerung einer 18-gauge Biopsienadel (150 / 175 mm; Invivo, Orlando, USA) geschah über die DynaCAD *for Prostate - Software* (Invivo, *Philips HealthCare*, Ville Platte, USA). Die korrekte Lage der Nadel wurde erneut durch eine T2-haste Sequenz überprüft. Insgesamt wurden pro Läsion zwei Proben entnommen (Schimmöller, et al., 2016).

Im Anschluss wurde eine systematische TRUS-gesteuerte Biopsie nach den damaligen ESUR-*Guidelines* (Stand 2012) durchgeführt (Barentsz, et al., 2012). Sämtliche Biopsien wurden von einem Facharzt für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf gemäß den Empfehlungen der internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie untersucht. Im Falle eines Karzinomnachweises wurde die Probe einem GS zugeordnet (Epstein, et al., 2006). Die PCa mit einem GS kleiner oder gleich 6 wurden in dieser Arbeit als nsPCa zusammengefaßt. Die PCa größer oder gleich GS 7 wurden als csPCa gewertet. Diese Einteilung wird u.a. in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für das PCa angeführt (Wirth, et al., 2019).

2.4 Perfusionsauswertung

Die Perfusionsauswertung wurde als Teil der Bildanalyse (siehe 2.2) mit der DynaCAD-Software (Version 3.1.0) durchgeführt. Sämtliche MRT-Sequenzen (T2w, DWI, DCE) wurden in die DynaCAD-Software integriert. Eine Leckage-Analyse des gesamten Gewebes wurde durchgeführt. Zur Anwendung kam eine populationsbasierter AIF (Weinmann, et al., 1984). Im Zuge der Bildanalyse wurden die Läsionen in der DWI-Sequenz mittels ROI markiert. Die Platzierung der ROI erfolgte aufgrund von Annotationen im PACS-Programm (Sectra Imtec AB, IDS 7, Schweden), welche im Rahmen von klinischen Untersuchungen durch ärztliche Mitarbeiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf getätigt wurden. Abbildung (Abb.) 2 zeigt exemplarisch die Arbeitsmaske der DynaCAD-Software.



Abb. 2: Arbeitsmaske der DynaCAD-Software Exemplarische Darstellung einer mpMRT eines 72-jährigen Patienten. Hier wird im linken oberen Quadranten die farbkodierte DCE-Sequenz (T1w mit Kontrastmittel) gezeigt. Die Markierung zeigt eine Läsion in der PZ der Prostata. Im rechten oberen Quadranten ist eine KM-Zeit-Kurve zu sehen. Im unteren rechten Quadranten ist eine DWI-Sequenz, und im unteren linken Quadranten eine T2w-Sequenz abgebildet.

2.4.1 Die semi-quantitative DCE-Auswertung: Kontrastmittel-Zeit-Kurven

Das arithmetische Mittel der Signalintensität des Kontrastmittels wurde pixelweise innerhalb einer ROI im zeitlichen Verlauf abgebildet. Die DynaCAD-*Software* erfasste unter Verwendung des linearen Ansatzes nach Mouridsen *et al.* und des *Multi-Flip-Angle*-Ansatzes nach Preibisch *et al.* die Kurve der Signalintensität im zeitlichen Verlauf (Mouridsen , et al., 2006) (Preibisch & Deichmann, 2009).

Daraufhin erfolgte die Konversion in eine KM-Zeit-Kurve AIF-abhängig. Die Form der KM-Zeit-Kurven wurde im Anschluss einer der in PIRADS_{v1} beschriebenen Kurventypen zugeteilt (siehe auch Tabelle 4, Kapitel 1.4.2) (Barentsz, et al., 2012). Die Abb. 3 zeigt schematisch die drei KM-Zeit-Kurventypen und entspricht den Vorgaben der *"ESUR prostate MR Guidelines 2012"* (Barentsz, et al., 2012). Auf eine detaillierte Beschriftung der Achsen des Diagramms wurde zu Gunsten der Übersicht verzichtet.



Abb. 2: Kontrastmittel-Zeit-Kurventyp Schematische Darstellung der drei KM-Zeit-Kurven der semi-quantitativen DCE-Auswertung. Die Graphen zeigen die Signalintensität des Kontrastmittels (y-Achse= Signalintensität) im zeitlichen Verlauf (x-Achse= Zeit). Typ 1: Progressive Kurve, Typ 2: Plateaukurve und Typ 3: wash-in-wash-out-Kurve.

Der PIRADS_{v1}-DCE-Score wurde i.R. des PIRADS_{v1}-Protokolls gemäß der Tabelle 5 bestimmt. Die Tabelle entstammt aus der Originalarbeit *"ESUR prostate MR Guidelines 2012"* von Barentsz *et al.* und wurde sinngemäß übersetzt (Barentsz, et al., 2012).

PIRADSv1-DCE-Score	Kriterium		
1	Typ 1: Progressive Kurve		
2	Typ 2: Plateaukurve		
3	Typ 3: wash-in-wash-out-Kurve		
+1	Für fokales Kontrastmittel -Enhancement bei Typ 2- und Typ 3-		
	Kurven		
+1	Für asymmetrische Läsionen oder unnormale Lokalisation bei Typ		
	2- und Typ 3-Kurven		

Tabelle 5: Ermittlung des PIRADSv1-DCE-Scores i.R. das PIRADSv1-Protokoll sinngemäß übersetzt aus "*ESUR prostate MR Guidelines 2012"*, DCE= *dynamic contrast-enhanced* (Barentsz, et al., 2012).

2.4.2 Die Quantitative DCE-Auswertung: 2-Kompartimenten-Modell nach Tofts

Die quantitative DCE-Auswertung erfolgte durch das Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts. Die zwei Kompartimente waren das Blutplasma und der extravaskuläre, extrazelluläre Raum. Die Perfusionsparameter umfassten gemäß Tofts *et al.* die Transferkonstante K_{trans}, die Rückflusskonstante K_{ep} und die Extrazelluläre-Volumenfraktion v_e. Zur Anwendung kam die erweiterte Tofts-Gleichung (Abb.4, Tabelle 6). (Tofts, et al., 1999) (Tofts, 2010).

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(t') e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t-t')} dT + v_p * C_p(t)$$

Abb. 3: Erweiterte Tofts- Gleichung zur Ermittlung der Perfusionsparameter anhand der Kontrastmittelkonzentration im zeitlichen Verlauf. Aus *"Estimating Kinetic Parameters from Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols"* **(Tofts, et al., 1999)**. t=Zeit, C= Kontrastmittelkonzentration, V= Volumen, p= Plasma, e= Extravaskulärer, extrazellulärer Raum, K_{trans} = Transferkonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion.

Die quantitativen DCE-Parameter K_{trans} und K_{ep} wurden durch Integrationsrechnung der KM-Zeit-Kurven innerhalb einer ROI durch die DynaCAD-*Software* für sämtliche Läsionen ermittelt. Der Parameter v_e rechnerisch ermittelt (Abb.4).

Größe	Definition	Einheit
C _p	Kontrastmittel -Konzentration im arteriellen Blutplasma	mmol/l
C_t	Kontrastmittel -Konzentration im Gewebe	mmol/l
Ve	Volumen des extravask. extrazell. Raum	ml
V _p	Volumen des Blutplasmas	ml
V _t	Gewebsvolumen	ml

Tabelle 6: Arbeitsmengen des Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts sinngemäß übersetzt aus "*Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI Tracer: Standardized Quantities and Symbols*" **(Tofts, et al., 1999)**, C = Konzentration, V= Volumen, p= Plasma, e= Extravaskulärer, extrazellulärer Raum, I= Liter, mI= Milliliter, mmol= Millimol.

Tabelle 7 gibt die drei Standard-Perfusionsparameter gemäß der erweiterten Tofts-Gleichung von Tofts *et al.* wieder (Tofts, et al., 1999) (Tofts, 2010).

Größe	Kurzbezeichnung	Einheit	Definition
K _{trans}	Transfer Constant	[min ⁻¹]	Volumen Transferkonstante zwischen Blut-
			plasma und EES
<i>k</i> _{ep}	Rate Constant	[min ⁻¹]	Rate-Konstante (Rückflusskonstante) zwi-
			schen dem EES und dem Blutplasma
Ve	Extracellular Vo-	0> v _e >1	Volumen des EES im Verhältnis zum ge-
	lume Fraction	0> v _e > 100 %	samten Gewebsvolumen

Tabelle 7: Standard-Perfusionsparameter des Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts Definition und Einheit der Perfusionsparameter sinngemäß übersetzt aus *"Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols"* (Tofts, et al., 1999). (Tofts, 2010) *EES = Extravaskulärer, Extracellular Space*, min = Minuten. Die Transferkonstante K_{trans} ist ein Maß für den Volumentransfer des Kontrastmittels ausgehend vom Blutplasma in den extravaskulären, extrazellulären Raum (EES; *Extravaskular, Extracellular Space*). Die Einheit von K_{trans} ist min⁻¹.

Der Parameter v_e (*Extracellular Volume Fraction*) bezeichnet das anteilige Volumen des extravaskulären, extrazellulären Raums am Gesamtvolumen der Prostata und kann als Quotient von K_{trans} und K_{ep} ermittelt werden (siehe Abb. 5):

$$Ve = \frac{Ktrans}{Kep}$$

Abb. 4: Formel zur Ermittlung von v_e aus *"Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols"* (Tofts, et al., 1999). v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, V_e =Volumen des extravaskulären, extrazellulären. Raums, V_t =Gewebsvolumen.

Die Rückflusskonstante K_{ep} zeigt den Übergang des Kontrastmittels vom EES in das Blutplasma an. K_{ep} kann analog zu Abb. 5 als Quotient aus K_{trans} und v_e gemäß dem Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts errechnet werden (Abb. 6).

$$Kep = \frac{Ktrans}{Ve}$$

Abb. 5: Formel zur Ermittlung von K_{ep} aus *"Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols"* **(Tofts, et al., 1999)**. K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion

2.4.3 Qualitative DCE-Auswertung: PIRADS_{2.1}-DCE-Score

Die qualitative DCE-Auswertung umfasst die Ermittlung des PIRADS_{v2.1}-DCE-Einzelscores von jeder Läsion und erfolgte im Zuge mpMRT-Analysen (siehe 2.5). Karzinomverdächtig im Sinne eines positiven DCE-Befundes wurde die fokale und früher als im umliegenden, gesunden Gewebe stattfindende Kontrastmittelanreicherung gewertet. Ebenfalls muss Karzinomverdacht in einer oder beiden anderen Sequenzen (DWI, T2w) vorliegen (Turkbey, et al., 2019).

2.5 Multiparametrische MRT-Analysen: PIRADS_{v1} und PIRADS_{v2.1}

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten mpMRT-Analysen inkludierten den PI-RADS_{v1}- und den PIRADS_{v2.1}-Score. Zur Anwendung kamen die Auswertungsprotokolle PI-RADS_{v1} von Barentsz *et al.* und PIRADS_{v2.1} von Turkbey *et al.* (Barentsz, et al., 2012) (Turkbey, et al., 2019).Gemäß dem jeweiligen PIRADS-Protokoll wurden die T2w, die DCE und die DWI als mpMRT-Sequenzen in dieser Arbeit angewandt. Die MRSI also optionale Sequenz des PIRADS_{v1}-Protokolles wurde nicht berücksichtigt. Der entsprechende PIRADS-Score von 1-5 wurde durch zwei Fachärzte für Radiologie (9 und 11 Jahre Erfahrung im Bereich der Prostata-MRT) des Universitätsklinikums Düsseldorf "verblindet" ermittelt.

2.6 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik und die Diagramme wurden anhand Excel 2010 (Microsoft Inc., Redmond, USA) erstellt. Die Ergebnisse werden deskriptiv durch den Mittelwert oder den Median, die SD bzw. den Interquartilsabstand (IQR) wiedergegeben.

Die analytische Statistik wurde mit dem *Software*paket SPSS 21 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde anhand des Kolmogorov-Smirnow-Tests ermittelt. Die Signifikanztestung wurde durch den Test nach Mann-Whitney (unpaarige Stichproben) durchgeführt. Berechnete p - Werte kleiner oder gleich 0,05 wurden als signifikant festgelegt.

Zusätzlich wurde zur Ermittlung der Testgüte bzw. der Eignung (Sensitivität und Spezifität) der untersuchten Parameter eine ROC-Analyse (*Receiver Operating Characteristic* bzw. Operationscharakteristik) inklusive der Ermittlung der *Area under the Curve* (AUC, Fläche unter der Kurve) im Sinne eines Qualitätsmaßes durchgeführt. Eine AUC von 1 entspricht einer vollen Eignung des Parameters zur Unterscheidung des untersuchten Merkmals; 0 bedeutet in dem Zusammenhang keine Eignung (0,9-1 = *excellent*; 0,8-0,9 = *good*; 0,7-0,8 = *fair*, 0,6-0,7 = *poor*; $\leq 0,6 = fail$).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Basisdaten

3.1.1 Diagnose und Alter der Patienten

Es wurden insgesamt 103 männliche Patienten in die Studie inkludiert. Bei der histologischen Untersuchung wurde bei 53 Patienten ein PCa nachgewiesen, 50 Patienten waren karzinomfrei (siehe Tabelle 8).

	Alle Patienten	PCa Patienten	Nicht-PCa Patienten
n	103	53	50

Tabelle 8: Anzahl der Patienten insgesamt und PCa- vs. Nicht-PCa Patienten.

Die im Vorfeld durchgeführten mpMRT-Untersuchungen ergaben 209 karzinomsuspekte Läsionen der Prostata (siehe Tabelle 9). Dabei wurde in 92 Läsionen mittels MRT-gesteuerter Biopsie ein PCa nachgewiesen; 117 Läsionen blieben ohne Karzinomnachweis, sog. benigne Läsionen.

	Alle Läsionen	PCa Läsionen	benigne Läsionen
n	209	92	117

Tabelle 9: Anzahl der untersuchten Läsionen insgesamt und PCa vs. benigne Läsionen.

Das Alter im Mittelwert der PCa- bzw. nicht-PCa-Patienten betrug 68 \pm 7,7 Jahre (49 - 83 Jahre) bzw. 66 \pm 7,2 Jahre (46 - 79 Jahre). Das durchschnittliche Alter belief sich auf 67 \pm 7,5 Jahre; der jüngste Patient war 46, der älteste 83 Jahre alt (siehe Tabelle 10).

Alter (Jahren)	Alle Patienten	PCa	Nicht-PCa
		Patienten	Patienten
n	103	53	50
Mittelwert	67	68	66
SD	7,5	7,7	7,2
Minimum	46	49	46
Maximum	83	83	79

Tabelle 10: Patientenalter (Jahren) insgesamt und PCa vs. nicht-PCa Patienten SD = Standardabweichung (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 1: Altersverteilung - PCa vs. nicht-PCa Patienten Die y-Achse zeigt die Altersverteilung in Prozent an den ermittelten Patientenjahren auf der x-Achse. Die Staffelung des Patientenalters beträgt 5 Jahresschritte. Die PCa-Patienten (tumorpositiv) sind blau und die nicht-PCa-Patienten (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt.

Die PCa-Patienten waren demnach im Durchschnitt geringfügig älter als die Patienten der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede in der Altersverteilung konnten jedoch keine statistische Signifikanz zeigen (p = 0,15). Die meisten Patienten waren in der Alterskategorie von 61-65 Jahren enthalten. Der prozentuale Anteil der Patienten in den einzelnen Alterskategorien wird in dem Diagramm in Grafik 1 abgebildet.

3.1.2 Prostataspezifisches Antigen

Zur statistischen Auswertung dieser Arbeit lagen 103 erhobene PSA-Laborwerte vor. Der Median der PSA-Werte lag bei 7,71 ng/ml, der IQR bei 6 bis 10 ng/ml. Der höchste gemessene Wert betrug 36,56 ng/ml, der niedrigste 2,86 ng/ml.

In der Gruppe der PCa-Patienten wurde ein Median von 8,13 ng/ml mit einem IQR von 6 bis 11 ng/ml ermittelt. Der geringste Wert betrug in dieser Gruppe 4,10 ng/ml und der höchste 36,81 ng/ml. Bei den Nicht-PCa Patienten wurde ein Median von 7,13 ng/ml (IQR 6-10 ng/ml) ermittelt; der Minimalwert ergab 2,86 ng/ml und der Maximalwert 28,44 ng/ml (siehe Tabelle 11).

Die Unterschiede zwischen den PSA-Werten der beiden verglichenen Gruppen (PCa vs. nicht-PCa) war statistisch nicht signifikant (p = 0,34).
PSA-Werte	Alle Patienten	PCa	Nicht-PCa
[ng/ml]		Patienten	Patienten
n	103	53	50
Minimalwert	2,86	4,10	2,86
Maximalwert	36,56	36,81	28,44
Median	7,71	8,13	7,13
IQR	6-10	6-11	6-10

Tabelle 11: PSA-Werte aller Patienten insgesamt und PCa vs. Nicht-PCa Patienten IQR = Interquartilabstand, ng= Nanogramm, ml= Milliliter (Ziayee, et al., 2021).



Die anteilsmäßige Verteilung der PCa- bzw. nicht-PCa-Patienten in den jeweiligen Kategorien der PSA-Werte wird in dem Diagramm der Grafik 2 veranschaulicht.

Grafik 2: Verteilung der PSA-Werte - PCa vs. nicht-PCa Patienten Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der PSA-Werte - Die x-Achse entsprechende erhobenen PSA-Werte in 5 mg/ml Staffelung. Die PCa-Patienten (tumorpositiv) sind blau und die nicht-PCa-Patienten (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt. ng=Nanogramm, ml=Milliliter, PSA= Prostataspezifisches Antigen.

3.1.3 **Prostatavolumen**

Die Tabelle 12 sowie die Grafik 3 zeigen die Ergebnisse der Volumenbestimmung der Prostata im gesamten Patientenkollektiv sowie getrennt bei PCa- und nicht-PCa Patienten.

Prostatavolumen	Alle Patienten	PCa	Nicht-PCa
[ml]		Patienten	Patienten
Anzahl	103	53	50
Median	47	45	58
IQR	36-71	33-62	40-84
Minimalwert	11	11	16
Maximalwert	204	154	204

Tabelle 12: Prostatavolumen aller Patienten und PCa vs. Nicht-PCa Patienten IQR = Interquartilabstand; ml= Milliliter (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 3:Verteilung der Prostatavolumina – PCa- vs. Nicht-PCa Patienten Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil des Prostatavolumens. Die x-Achse das entsprechende Volumen in 20 ml Staffelung. Die PCa-Patienten (tumorpositiv) sind blau und die nicht-PCa-Patienten (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt.ml = Milliliter, Vol.= Volumen.

Der Median des Volumens aller Prostatae umfasste 47 ml mit einem IQR von 36 ml bis 71 ml; das geringste gemessene Prostatavolumen im gesamten Patientenkollektiv war 11 ml, das größte umfasste 204 ml. In der Gruppe der PCa-Patienten war der Median 45 ml, der IQR reichte von 33 bis 62 ml, der Minimalwert betrug 11 ml und der Maximalwert 154 ml. Der Median des Volumens der karzinomfreien Vorsteherdrüsen zeigte 58 ml (IQR: 40 - 84 ml) an. Das geringste Volumen in dieser Gruppe lautete 16 ml und das höchste 204 ml. Das Prostatavolumen war bei den Nicht-PCa Patienten des hier untersuchten Kollektivs statistisch signifikant höher (p = 0,01) als bei den PCa-Patienten.

3.1.4 Lokalisation der punktierten Läsion

Die meisten Läsionen fanden sich in der TZ (n= 119; 56,94 %). Weitere 35,89 % (n= 75) der Läsionen waren in der PZ. Im AS lagen nur 5,74 % (n= 12) aller Läsionen. In der CZ wurden lediglich 3 Läsionen (=1,43 %) diagnostiziert.

Die PCa-Läsionen waren am häufigsten in der PZ (52,17 %) und am zweithäufigsten in der TZ (35,87 %) lokalisiert (siehe Tabelle 13).

Region	Alle Läsionen		PCa Lä	PCa Läsionen		Benigne Läsionen	
	n	%	n	%	n	%	
Läsionen gesamt	209	100	92	100	117	100	
Periphere Zone	75	35,89	48	52,17	27	23,08	
Transitionszone	119	56,94	33	35,87	86	73,50	
anteriores Stroma	12	5,74	11	11,96	1	0,85	
Zentrale Zone	3	1,43	0	0	3	2,56	

Tabelle 13: Lokalisation der Läsionen insgesamt und PCa vs. benignen Läsionen (Ziayee, et al., 2021).

Die benignen Läsionen befanden sich dagegen am häufigsten in der TZ (73,50 %) und deutlich seltener in der PZ (23,08 %). Die Verteilung der Läsionslokalisationen auf die Prostatazonen wird durch Tabelle 13 und Grafik 4 dargestellt.



Grafik 4: Verteilung der Läsionslokalisationen - PCa vs. benignen Läsionen Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der Läsionslokalisationen. Die x-Achse präsentiert die jeweilige Zone der Prostata. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt.

3.1.5 Gleason-Score

In der histologischen Auswertung wurde bei den meisten PCa (64 Fälle = 69,56 %) ein GS von 7 (a + b) ermittelt. Nach Aufteilung der PCa in die Gruppen mit GS 7a und 7b zeigte sich, dass der größte Anteil einen GS 7a hatte (52 Patienten = 56,5 %). Ein GS 7b fand sich insgesamt bei nur 12 Patienten (13,04 %). Allerdings wurden bei insgesamt acht Patienten höhere GS gesichtet: So wurde bei vier Patienten (4,35 %) ein GS gleich 8 und bei weiteren vier Patienten (4,35 %) ein GS gleich 9 diagnostiziert. Ein GS von 6 wurde nur bei 20 Patienten ermittelt. Dies entsprach 21,74 %. Ein GS 10 wurde nicht gefunden. Die Unterschiede in der Verteilung der GS waren statistisch nicht signifikant (p = 0,915). Die detaillierte Auflistung ist in Tabelle 14 und das entsprechende Diagramm in Grafik 5 festgehalten.

Gleason-Score	n	%
Alle PCa Patienten	92	100,00
6	20	21,74
7 (a + b)	64	69,56
7a	52	56,52
7b	12	13,04
8	4	4,35
9	4	4,35

Tabelle 14: Verteilung der Gleason-Scores der Prostatakarzinome (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 5: Verteilung der Gleason-Scores der Prostatakarzinome Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der ermittelten GS sämtlicher PCa der x-Achse. Die meisten PCa konnten einem GS größer oder gleich 7a zugeordnet werden. Lediglich 21,74 % der PCa hatten einen GS von kleiner oder gleich 6 (Tabelle 15).

Gleason-Score	%
<u><</u> 6	21,74
<u>></u> 7a	78,26

Tabelle 15: Verteilung der Gleason-Score – csPCa (≥ 7a) vs. nsPCa (≤ 6) (Ziayee, et al., 2021).

3.2 Semi-quantitative DCE-Auswertung: Kontrastmittel-Zeit-Kurven

Die semi-quantitative DCE-Auswertung umfasste in dieser Dissertation die Ermittlung des KM-Zeit-Kurventyps und den PIRADS_{v1}-DCE-Score.

3.2.1 Kontrastmittel-Zeit-Kurven

Die Häufigkeitsverteilung der drei KM-Zeit-Kurventypen in diesem Patientenkollektiv wird in der Tabelle 16 aufgelistet. Das entsprechende Diagramm ist in Grafik 6 enthalten.

KM-Zeit-Kur-	Alle		PCa		benigne	
ventyp	Läsionen		nen Läsionen		Läs	sionen
	n	%	n	%	n	%
Kurventyp 1	40	19,14	19	21,18	21	18,18
Kurventyp 2	148	70,81	63	68,24	85	72,73
Kurventyp 3	21	10,05	10	10,59	11	9,09

Tabelle 16: Verteilung der KM-Zeit-Kurven insgesamt und PCa vs. benigne Läsionen Kurventyp 1 = progressive Kurve, Kurventyp 2 = Plateaukurve, Kurventyp 3 = *wash-in-wash-out*-Kurve.

Der häufigste KM-Zeit-Kurventyp aller untersuchten Läsionen war mit 70,8 % die sog. Plateaukurve (KM-Zeit-Kurventyp 2). Bei 19,14 % der Läsionen wurde die sog. "progressive" Kurvenform (KM-Zeit-Kurventyp 1) beobachtet. Nur bei einem kleinen Teil der Läsionen (10,05 %) fand sich der KM-Zeit-Kurventyp 3 (*wash-in-wash-out*).

Eine getrennte Beobachtung der PCa-KM-Zeit-Kurventypen und jener der benignen Läsionen ergab ähnliche Ergebnisse. In beiden verglichenen Gruppen war der plateauförmige KM-Zeit-Kurventyp 2 am häufigsten Vertreten: bei den PCa-Läsionen mit 68,24 % und bei den benignen Läsionen mit 72,73 %. Als zweithäufigster KM-Zeit-Kurventyp wurde die progressive Kurvenform beobachtet: bei 21,18 % der PCa-Läsionen und bei 18,18 % der benignen Läsionen. Deutlich seltener – und mit praktisch gleicher Frequenz in beiden Gruppen – fand sich die

"rasche" *wash-in-wash-out*-Kurve: bei zehn PCa-Läsionen (10,59 %) und bei elf benignen Läsionen (9,09 %). Der ermittelte Median der KM-Zeit-Kurven ergibt sowohl für die PCa als auch für die benignen Läsionen 2 (IQR = 2 - 2). Gleiches gilt für die csPCa und die nsPCa (Median = 2, IQR = 2 - 2). Die Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen KM-Zeit-Kurventypen zwischen PCa- und benignen Läsionen bzw. csPCa und nsPCa sind mit einem p = 0,12 bzw. p = 0,51 nicht signifikant.



Grafik 6: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven - PCa vs. benigne Läsionen Die y-Achse zeigt die Verteilung der KM-Zeit-Kurven. Die x-Achse präsentiert den entsprechenden Kurventyp (1-3) für alle untersuchten Läsionen. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt. Kurvenform 1 = progressive Kurve, Kurvenform 2 = Plateaukurve, Kurvenform 3 = *wash-in-wash-out*-Kurve.

Weiterhin wurde der KM-Zeit-Kurventyp der PZ isoliert betrachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und in Grafik 7 dargestellt.

Kurventyp der PZ	PCa Läsionen		PCa Läsionen		ben Läsie	igne onen
	n	%	n	%		
Kurventyp 1	2	4,17	13	48,15		
Kurventyp 2	37	77,08	13	48,15		
Kurventyp 3	9	18,75	1	3,70		

Tabelle 17: Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der PZ - PCa vs. benigne Läsionen PZ= PeriphereZone.

Der Median für die PCa und für die benignen Läsionen in der PZ ergab in beiden Fällen 2. Der IQR der PCa lautet 2 - 2. Der IQR der benignen Läsionen umfasste den Kurventyp 1 und 2. Der ermittelte p-Wert PCa vs. benigne Läsionen für die Kurventyp der PZ war kleiner als 0,01 und somit statistisch signifikant.



Grafik 7: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven in der PZ - PCa vs. benigne Läsionen Die y-Achse zeigt die Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der PZ. Die x-Achse präsentiert den entsprechenden Kurventyp (1-3). Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt. Kurvenform 1 = progressive Kurve, Kurvenform 2 = Plateaukurve, Kurvenform 3 = *wash-in-wash-out*-Kurve. PZ= Periphere Zone.

Ebenfalls wurde der KM-Zeit-Kurventyp der TZ untersucht. Die Tabelle 18 und das Balkendiagramm der Grafik 8 veranschaulichen die Ergebnisse. Der Median der PCa-Läsionen ist 2 mit einem IQR von 2 bis 3. Die benignen Läsionen ergaben ebenfalls einen Median von 2 (IQR = 2 - 2). Somit ergab sich ein p-Wert von 0,30 und demnach zeigte sich keine statistische Signifikanz.

KM-Zeit-Kurventyp der TZ	PCa-Läsionen		benigne	Läsionen
	n	%	n	%
Kurventyp 1	4	12,12	6	6,98
Kurventyp 2	20	60,61	70	81,40
Kurventyp 3	9	27,27	10	11,62

Tabelle 18: Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der TZ (%) –PCa vs. benigne Läsionen Kurventyp 1 = progressive Kurve, Kurventyp 2 = Plateaukurve, Kurventyp 3 = *wash-in-wash-out*-Kurve. TZ= Transitionszone.



Grafik 8: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven in der TZ –PCa vs. benigne Läsionen Die y-Achse zeigt die Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der TZ. Die x-Achse präsentiert den entsprechenden Kurventyp (1-3) Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt. Kurvenform 1 = progressive Kurve, Kurvenform 2 = Plateaukurve, Kurvenform 3 = *wash-in-wash-out*-Kurve TZ= Transitionszone.

3.2.2 PIRADSv1-DCE-Score

Für alle untersuchten Läsionen wurde der DCE-Score gemäß dem PIRADS_{v1}-Protokoll bestimmt und statistisch ausgewertet (siehe Tabelle 19). Das entsprechende Diagramm ist in der Grafik 9 abgebildet.

PIRADS _{v1} -DCE- Score	PCa- Läsionen	benigne Läsionen
Anzahl	92	117
Median	4	3
IQR	3-4	2-3

Tabelle 19: PIRADS_{v1}**-DCE-Score –PCa vs. benigne Läsionen** IQR = Interquartilabstand, DCE= dynamic contrast-enhanced (Ziayee, et al., 2021).

Zwischen den PIRADS_{v1}-DCE-Scores der PCa und der benignen Läsionen sind Unterschiede erkennbar. Die benignen Läsionen wurden häufiger einem PIRADS_{v1}-DCE-Score von 1 bis 3 zugeordnet. Hingegen kehrt sich ab PIRADS_{v1}-DCE-Score 4 die Verteilung um: In der Gruppe des PIRADS_{v1}-DCE-Score 5 ist der relative Anteil bei den PCa-Läsionen deutlich höher als bei den benignen Läsionen (Grafik 9). Dies zeigt sich auch in der statistischen Testung, welche signifikante Unterschiede zwischen den PCa- und benignen Läsionen für den PIRADS_{v1}-DCE-Score ($p \le 0.01$) ergab.



Grafik 9: Verteilung des PIRADS_{v1}-DCE-Scores –PCa vs. benigne Läsionen Die y-Achse zeigt die Verteilung des PIRADS_{v1}-DCE-Scores. Die x-Achse präsentiert den entsprechenden PIRADS_{v1}-DCE-Scores (1-5) für alle untersuchten Läsionen. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt. DCE= *dynamic contrastenhanced.*

3.3 Quantitative DCE-Auswertung: Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts

Die quantitative DCE-Auswertung anhand des Zwei-Kompartimenten -Modells nach Tofts umfasst die Perfusionsparameter K_{trans} , K_{ep} und v_e (Tofts, et al., 1999) (Tofts, 2010).

3.3.1 Die Transferkonstante Ktrans

Die ermittelten Zahlenwerte der Transferkonstante K_{trans} für insgesamt 209 Läsionen (PCa: n=92; benigne Läsionen: n = 117) werden in Tabelle 20 und Grafik 10 zusammengefasst.

K [min-1]	PCa-	Benigne
	Läsionen	Läsionen
n	92	117
Mittelwert	0,18	0,17
SD	0,17	0,14
Minimalwert	0,02	0,00
Maximalwert	0,43	0,48

Tabelle 20: K_{trans} - PCa vs. benignen Läsionen K_{trans}=Transferkonstante, min= Minuten, SD= Standardabweichung (Ziayee, et al., 2021). Der Mittelwert der PCa-Läsionen lag bei 0,18 min⁻¹ bei einem Maximalwert von 0,43 min⁻¹ und einem Minimalwert von 0,02 min⁻¹. Die SD betrug 0,17 min⁻¹. Für die benignen Läsionen ergab sich ein Mittelwert von 0,17 min⁻¹; der Maximalwert war 0,48 min⁻¹ und der Minimalwert 0 min⁻¹. Die SD wurde mit 0,14 min⁻¹ errechnet. Der Unterschied zwischen den K_{trans}-Werten der benignen und denen der PCa-Läsionen ohne weitere zonale Unterteilung war mit einem p-Wert von 0,92 nicht signifikant.



Grafik 10: K_{trans}-gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen A) Verteilung K_{trans}. Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten K_{trans}-Werte für alle untersuchten Läsionen. B) Boxplot-Diagramm von K_{trans}. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) sind blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt. K_{trans}=Transferkonstante, min= Minuten.

3.3.2 Die Rückflusskonstante Kep

A)

Für die Rückflusskonstante K_{ep} wurden Zahlenwerte für 92 PCa und 117 benigne Läsionen bestimmt. Die gemessenen Werte werden in Tabelle 21 und Grafik 11 zusammengefasst. Der Minimalwert bei den PCa-Läsionen war 0,33 min⁻¹, der Maximalwert 11,52 min⁻¹ und der Mittelwert 2,33 min⁻¹. Die SD belief sich auf <u>+</u> 1,40 min⁻¹.

K _{ep} [min⁻¹]	PCa-Läsionen	benigne Läsionen
n	92	117
Mittelwert	2,33	2,37
SD	1,40	1,52
Minimalwert	0,33	0,48
Maximalwert	11,52	45,29

Tabelle 21: K_{ep} - PCa vs. benigne Läsionen K_{ep} = Rückflusskonstante, min= Minuten, SD= Standardabweichung (Ziayee, et al., 2021).

Für die K_{ep}-Werte in den benignen Läsionen wurde ein Minimalwert von 0,48 min⁻¹ ermittelt; der höchste gemessene K_{ep}-Wert betrug 45,29 min⁻¹. Der Mittelwert war 2,37 min⁻¹ bei einer SD von 1,52 min⁻¹. Bei der Sichtung der K_{ep}-Werte waren keine statistisch-signifikanten Unterschiede zwischen den PCa- und den benignen Läsionen, ohne weitere zonale Unterteilung zu beobachten (p = 0,92).





Grafik 11: K_{ep}-gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen A) Verteilung K_{ep}. Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten K_{trans}-Werte für alle untersuchten Läsionen. B) Boxplot-Diagramm von K_{ep}. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) sind blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt. K_{ep} = Rückflusskonstante, min= Minuten.

3.3.3 Die Extrazellulärvolumenfraktion (ve)

Die v_e -Werte der PCa-Läsionen (n = 92) ergaben einen Maximalwert von 0,13 und ein Minimalwert von 0,01. Der Mittelwert lag bei 0,06, die SD betrug 0,02. Die benignen Läsionen (n = 117) hatten einen Maximalwert von 0,13 und einen Minimalwert von 0. Dieses Ergebnis war äquivalent zu den PCa-Läsionen. Auch in dieser Gruppe lag der Mittelwert bei 0,06 und unterschied sich somit auch nicht von den PCa-Läsionen. Die ermittelte SD lag bei 0,03. In Tabelle 22 und Grafik 12 werden diese Ergebnisse zusammengefasst.

Ve	PCa- Läsionen	Benigne Läsionen
n	92	117
Mittelwert	0,06	0,06
SD	0,02	0,02
Minimalwert	0,01	0,00
Maximalwert	0,13	0,13

Tabelle 22: v_e –PCa vs. benigne Läsionen v_e = Extrazellulärvolumenfraktion, SD= Standardabweichung (Ziayee, et al., 2021).





Grafik 12: v_e-gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen A) Verteilung v_e. Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten K_{trans}-Werte für alle untersuchten Läsionen. B) Boxplot-Diagramm von v_e. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) sind blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) sind orangefarben dargestellt. v_e= Extrazellulärvolumenfraktion.

Die Testung der Unterschiede zwischen den ermittelten v_e -Werten bei PCa- und benignen Läsionen ergab einen p-Wert von 0,94. Der statistische Unterschied war ohne weitere zonale Unterteilung nicht signifikant.

38

3.4 Qualitative DCE-Auswertung: PIRADS_{v2.1}-DCE-Score

Für sämtliche Läsionen wurde ein PIRADS _{v2.1}-DCE-Score ermittelt. Der Median der PCa-Läsionen ergab einen PIRADS_{v2.1}-DCE-Score von 1 (IQR=1-1). Die benignen Läsionen hatten einen Median von 0 (IQR= 0-0). Die Tabelle 23 gibt den Median und den IQR des PIRADS_{v2.1}-DCE-Scores wieder:

PIRADS _{v2.1} -DCE-Score	PCa Läsionen	Benigne Läsionen
Anzahl	92	117
Median	1	0
IQR	1-1	0-0

Tabelle 23: PIRADS_{v2.1}-DCE-Score - PCa vs. benigne Läsionen IQR= Interquartilabstand, DCE= dynamic contrast-enhanced (Ziayee, et al., 2021).

Grafik 13 ist zu entnehmen, dass 95,65 % der PCa-Läsionen einem PIRADS_{v2.1}-DCE-Score von 1 entsprechen. Im Gegensatz dazu wurde für 84,62 % der benignen Läsionen ein PI-RADS_{v2.1}-DCE-Score = 0 bestimmt. Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den PCa- und benignen Läsionen für den PIRADS_{v2.1}-DCE-Score (p < 0,01).



Grafik 13:Verteilung des PIRADS_{v2.1}**-DCE-Score – PCa vs. benigne Läsionen** Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten PIRADS_{v2.1} -DCE-Scores für alle untersuchten Läsionen. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt. DCE= dynamic contrast-enhanced.

3.5 Multiparametrische MRT-Auswertungen

3.5.1 PIRADSv1- Score

Die statistische Verteilung der PIRADS_{v1}- Scores wird in Tabelle 24 und Grafik 14 angegeben. Der Median der PCa-Läsionen lag für den PIRADS_{v1}-Score bei 4 (IQR = 4 - 5). Die benignen Läsionen hatten einen Median von 3 bei einem IQR von 3 bis 4. Die Tabelle 24 gibt den Median und den IQR des PIRADS_{v1}-DCE-Scores wieder:

PIRADS _{v1} - Score	PCa-Läsionen	benigne Läsionen
n	92	117
Median	4	3
IQR	4-5	3-4

Tabelle 24: PIRADS_{v1}- Score – PCa- vs. benigne Läsionen IQR = Interquartilabstand (Ziayee, et al., 2021).

Ein PIRADS_{v1}- Score von 1 wurde in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen. In den niedrigeren Kategorien (PIRADS_{v1}- Score 2 und 3) sind die Werte der benignen Läsionen höher als der PCa-Läsionen. Keiner der untersuchten PCa-Läsionen wurde ein Score von 2 zugeteilt. Ab der Score-Kategorie 4 überwiegen die PCa-Läsionen (43,75 % vs. 28,2 %). In der höchsten Score-Kategorie (PIRADS_{v1}- Score 5) sind die PCa-Läsionen deutlich stärker vertreten (37,5 % vs. 4 %). Die statistischen Testungen bestätigten signifikante Unterschiede zwischen den benignen und den PCa-Läsionen (p ≤ 0,01).



Grafik 14: Verteilung PIRADS_{v1}- **Score – PCa- vs. benigne Läsionen** Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten PIRADS_{v1}-Gesamt-Scores für alle untersuchten Läsionen.

3.5.2 PIRADS_{v2.1}- Score

Der Median der PIRADS_{v2.1}- Scores ergab für die PCa-Läsionen den Wert 5 mit einem IQR von 4-5. Der ermittelte Median der benignen Läsionen war 3 (IQR 3-3) (Tabelle 25).

	PCa- Läsionen	Benigne Läsionen
Anzahl	92	117
Median	5	3
IQR	4-5	3-3

 Tabelle 25: PIRADS_{v2.1}- Score – PCa vs. benigne Läsionen IQR= Interquartilabstand (Ziayee, et al., 2021).

Für keine der untersuchten Läsionen wurde ein PIRADS_{v2.1}-Score=1 ermittelt. Einen Score von 2 hatten lediglich 17,95 % der benignen Läsionen und kein PCa. In der Score-Kategorie 3 waren mehr benigne Läsionen (62,39 %) als PCa Läsionen (5,43 %) vertreten. Einem PIRADS_{v2.1}-Score von 4 waren mehr PCa-Läsionen als benigne Läsionen zuzuordnen (41,31 % vs. 19,66 %). Insgesamt 53,26 % aller PCa-Läsionen hatten einen PIRADS_{v2.1}-Score von 5 (Grafik 15). Die Testung auf statistische Signifikanz ergab deutliche Unterschiede zwischen den benignen und den PCa-Läsionen (p ≤ 0,01).



Grafik 15: Verteilung PIRADS_{v2.1}-Score (%) – PCa- vs. benigne Läsionen Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der in der x-Achse dargestellten PIRADS_{v2.1}-Scores für alle untersuchten Läsionen. Die PCa-Läsionen (tumorpositiv) werden blau und die benignen Läsionen (tumornegativ) werden orangefarben dargestellt.

In Tabelle 26 werden schließlich die statistischen Daten sämtlicher untersuchten Parameter sowie die Resultate der Signifikanztestungen für sämtliche untersuchten Parameter für die Merkmalsunterscheidung PCa vs. benignen Läsionen übersichtlich zusammengefasst.

	PCa-Läsionen	benigne	p-Wert
		Läsionen	
n	92	117	
PIRADS _{v1} DCE	4	3	<0,01
(Median + IQR)	(3-4)	(2-3)	
PIRADSv2.1 DCE	1	0	<0,01
(Median + IQR)	(1-1)	(0-0)	
PIRADS _{v1}	4	3	<0,01
(Median + IQR)	(4-5)	(3-4)	
PIRADS _{v2.1}	5	3	<0,01
(Median + IQR)	(4-5)	(3-3)	
KM-Zeit-Kurventyp	2	2	0,13
(Median + IQR)	(2-2)	(2-2)	
K _{trans} [min ⁻¹]	0,18	0,17	0,92
(Mean ± SD)	±0,17	±0,14	
K _{ep} [min ⁻¹]	2,3	2,3	0,91
(Mean ± SD)	±1,4	±1,5	
Ve	0,06	0,06	0,91
(Mean ± SD)	±0,02	±0,02	

Tabelle 26: Vergleich sämtlicher Parameter - PCa vs. benigne Läsionen Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. PZ = periphere Zone, IQR= Interquartilabstand, SD = Standardabweichung, Mean= Mittelwert, K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, min = Minuten (**Ziayee, et al., 2021**).

Tabelle 26 zeigt, dass die erhobenen PIRADS-DCE-Scores (_{v1} und _{v2.1}) und die PIRADS-Gesamtklassifikation (_{v1} und _{v2.1}) zwischen karzinomhaltigen und benignen Läsionen statistisch signifikant unterscheiden konnte. Der Typ der KM-Zeit-Kurve (semi-quantitativ) und die quantitative DCE-Analyse anhand K_{trans}, K_{ep} und v_e waren im Gegensatz dazu nicht in der Lage, statistisch signifikant zwischen PCa und nicht-PCa, ohne weitere zonale Unterteilung der Prostata zu unterscheiden.

3.7 Unterschied PCa- vs. benigne Läsionen nach Lokalisation

Nachfolgend werden die Ergebnisse sämtlicher untersuchter Parameter getrennt für die PZ und die TZ dargestellt. Die Ergebnisse des AS (n=12) und der CZ (n=3) wurden hier aufgrund der geringen Läsionsanzahl nicht berücksichtigt.

Tabelle 27 zeigt den Mittelwert inklusive des Medians und die SD mit dem entsprechenden IQR der PCa- und benignen Läsionen der PZ. In der PZ wurden signifikante Unterschiede für K_{trans} (mit p = 0,001 hoch signifikant), den KM-Zeit-Kurventyp (p <0,01), den PIRADS_{v1+2.1}-DCE- und den PIRADS_{v1+2.1}-Score (jeweils mit p \leq 0,01) errechnet.

Periphere Zone	PCa	benigne	p-Wert
	Läsionen	Läsionen	
n	48	27	
KM-Zeit-Kurventyp	2	2	<0.01
(Median + IQR)	(2-2)	(1-2)	~0,01
PIRADSv1 DCE	4	2	<0.01
(Median + IQR)	(3-4)	(2-3)	-0,01
PIRADS _{v2.1} DCE	1	0	<0.01
(Median + IQR)	(1-1)	(0-0)	~0,01
PIRADS _{v1}	5	3	<0.01
(Median + IQR)	(4-5)	(3-4)	~0,01
PIRADS _{v2.1}	4	3	<0.01
(Median + IQR)	(4-5)	(3-3)	~0,01
K _{trans} [min ⁻¹]	0,15	0,9	0.001
(Mean ± SD)	± 0,10	± 0,08	0,001
K _{ep} [min ⁻¹]	2,5	2,0	0.05
(Mean ± SD)	± 1,5	± 1,7	0,05
Ve	0,06	0,05	0.20
(Mean ± SD)	± 0,02	± 0,02	0,20

Tabelle 27: Vergleich sämtlicher Parameter in der PZ – PCa vs. benigne Läsionen Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, **v**_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. PZ= periphere Zone, IQR= Interquartilabstand, SD = Standardabweichung, Mean= Mittelwert, K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, **v**_e =Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, min = Minuten (**Ziayee, et al., 2021**).

In der TZ konnten der PIRADS_{v2.1} DCE-Score, der PIRADS_{v1}-Score und der PIRADS_{v2.1}-Score statistisch-signifikant (jeweils p <0,01) zwischen PCa-Läsionen und benignen Läsionen unterscheiden. Hier hatten alle drei ermittelten quantitativen DCE-Parameter (K_{trans}, K_{ep} und v_e) bei den benignen Läsionen höhere Mittelwerte als bei den PCa-Läsionen. Jedoch zeigte diese Beobachtung keine statistische Signifikanz. Ebenfalls nicht signifikant war die Unterscheidung zwischen PCa und benignen Läsionen anhand der KM-Zeit-Kurve und des PIRADS_{v1}-DCE-Scores. Tabelle 28 veranschaulicht die Resultate der Ergebnisse sämtlicher erhobener Parameter für die analysierten Läsionen der TZ.

Transitionszone	PCa	Benigne Läsi-	p-Wert
	Läsionen	onen	
n	33	86	
PIRADS _{v2.1} -DCE-Score	1	0	~0.01
(Median + IQR)	(1-1)	(0-0)	<0,01
PIRADS _{v2.1} -Score	5	3	<0.01
(Median + IQR)	(4-5)	(3-3)	\0,01
PIRADS _{v1} -Score	4	3	<0.01
(Median + IQR)	(3-5)	(3-4)	~0,01
K _{ep} [min ⁻¹]	2,0	3,5	0.34
(Mean ± SD)	± 2,1	± 3,8	0,34
KM-Zeit-Kurventyp	2	2	0.37
(Median + IQR)	(2-3)	(2-2)	0,57
K _{trans} [min ⁻¹]	0,13	0,19	0.46
(Mean ± SD)	± 0,22	± 0,12	0,40
Ve	0,05	0,06	0.64
(Mean ± SD)	± 0,03	± 0,03	0,04
PIRADS _{v1} -DCE-Score	3	3	0.88
(Median + IQR)	(2-4)	(2-3)	0,00

Tabelle 28: Vergleich sämtlicher Parameter in der TZ – PCa vs. benigne Läsionen Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, **v**_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. TZ= Transitionszone, IQR= Interquartilabstand, SD = Standardabweichung, Mean= Mittelwert, K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, min = Minuten (**Ziayee, et al., 2021**).

Ebenfalls wurde geprüft, inwiefern anhand der untersuchten Parameter eine Unterscheidung zwischen nsPCa (GS \leq 6) und csPCa (GS \geq 7a) möglich war. Tabelle 29 zeigt, dass keiner der untersuchten Parameter dieses Merkmal statistisch signifikant unterscheiden (p = 0,14 - 0,92) konnte.

	csPCa	nsPCa	p-Wert
n	72	20	
PIRADS _{v2.1} -Score	5	4	0,14
(Median + IQR)	(4-5)	(4-5)	
PIRADS _{v1} -Score	4	4	0,22
(Median + IQR)	(3-5)	(4-5)	
Ve	0,06	0,05	0,20
(Mean ± SD)	±0,02	±0,02	
K _{trans} [min ⁻¹]	0,19	0,14	0,44
(Mean ± SD)	±0,18	±0,1	
KM-Zeit-Kurventyp	2	2	0,56
(Median + IQR)	(2-2)	(2-2)	
PIRADSv1-DCE-Score	4	3	0,81
(Median + IQR)	(3-4)	(3-4)	
PIRADSv2.1-DCE-Score	1	1	0,92
(Median + IQR)	(1-1)	(1-1)	
K _{ep} [min ⁻¹]	2.9	2.9	0,91
(Mean ± SD)	±2.1	±2.2	

Tabelle 29: Vergleich sämtlicher Parameter - csPCa vs. nsPCa Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, **v**_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. TZ= Transitionszone, IQR= Interquartilabstand, SD = Standardabweichung, Mean= Mittelwert, K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, min = Minuten, nsPCa = nicht signifikante Prostatakarzinome, csPCa = klinisch-signifikante Prostatakarzinome (**Ziayee, et al., 2021**).

3.9 Testgüte der untersuchten Parameter: ROC-Analyse

Die Testgüte bzw. die Eignung der untersuchten mpMRT-Parameter inklusive des KM-Zeit-Kurventyps, K_{trans}, K_{ep}, v_e, des PIRADS_{v1}-DCE-, des PIRADS_{v2.1}-DCE-, des PIRADS_{v1}- und des PIRADSv_{2.1}-Scores bezüglich der Unterscheidung der untersuchten Läsionseigenschaften wurde anhand einer ROC-Analyse inklusive AUC-Wertes ermittelt.

Die Läsionen wurden auf ihre Dignität (benigne vs. PCa-Läsionen) in der gesamten Prostata, in der PZ und in der TZ untersucht. Weiter wurde die Testgüte sämtlicher Parameter für die Unterscheidung csPCa vs. nsPCa in der gesamten Prostata untersucht.

3.9.1 Testgüte sämtlicher Parameter - PCa vs. benigne Läsionen

3.9.1.1 Gesamte Prostata

Der PIRADS_{v2.1}-Gesamt-Score und der PIRADS_{v2.1}-DCE-Score erzielten in der ROC-Analyse für die gesamte Prostata die höchsten AUC Werte (0,94 und 0,92). Die PIRADS_{v1}-Gesamtund PIRADS_{v1}-DCE-Scores folgten mit einer AUC über 0,7. Die "neuen" Parameter (K_{trans}, v_e und K_{ep}) und der KM-Zeit-Kurventyp zeigten die kleinsten AUC-Werte (Tabelle 30, Grafik 16).

Parameter	AUC
PIRADS _{v2.1} -Score	0,94
PIRADS _{v2.1} - DCE-Score	0,92
PIRADSv1-DCE-Score	0,79
PIRADS _{v1} -Score	0,78
KM-Zeit-Kurventyp	0,57
Ktrans	0,51
Ve	0,49
K _{ep}	0,49

Tabelle 30: AUC-Werte sämtlicher Parameter– Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, AUC = Area under the curve, DCE= dynamic contrast-enhanced (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 15: ROC-Kurven der gesamten Prostata– Unterscheidung PCa vs. nicht-Pca. Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1}-DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (Ktrans, Kep, ve =ve) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADS_{v1} sind multiparametrische Analysen. Ktrans = Transferkonstante, Kep= Rückflusskonstante, ve=Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, DCE_v1= PIRADS_{v1}-DCE-Score, DCE_v2= PIRADS_{v2.1}-DCE-Score, PIRADS_v1= PIRADS_{v1}-Score, PIRADS_v2= PIRADS_{v2.1}-Score, *Curve-type*= KM-Zeit-Kurventyp.

3.9.1.2 Periphere Zone

Alle PIRADS-Scores, außer dem PIRADS v1-Score (AUC=0,84), konnten in der PZ einen AUC-Wert größer oder gleich 0,9 erzielen. Der KM-Zeit-Kurventyp schnitt mit einer AUC von 0,75 etwas besser in der PZ als ohne Lokalisationsbeschränkung ab. Gleiches gilt für die ermittelten AUC-Werte der quantitativen Parameter: 0,6 - 0,7 (Tabelle 31, Grafik 17).

Parameter	AUC
PIRADS _{v2.1} - Score	0,91
PIRADSv1-DCE-Score	0,91
PIRADSv2.1- DCE-Score	0,90
PIRADSv1- Score	0,84
KM-Zeit-Kurventyp	0,75
K _{trans}	0,71
K _{ep}	0,66
Ve	0.62

Tabelle 31: AUC-Werte sämtlicher Parameter der PZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADSv2.1 DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PI-RADSv1 DCE) und quantitative (Ktrans, Kep, ve) DCE-Auswertung; PIRADSv2.1 und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. PZ= periphere Zone, Ktrans = Transferkonstante, Kep= Rückflusskonstante, ve =Extrazellulärvolumenfraktion, AUC = Area under the curve, DCE= dynamic contrastenhanced (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 16: ROC-Kurven der PZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa aus "Impact of Qualitative, Semi-guantitative, and Quantitative Analyses of Dynamic Contrast-enhanced Magnet Resonance Imaging on prostate cancer Detection" (Ziayee, et al., 2021) Sämtliche Parameter = qualitative (PI-RADSv2.1 DCE), semi-quantitative (Kurventyp, PIRADSv1 DCE) und quantitative (Ktrans, Kep, ve) DCE-Auswertung; PIRADSv2.1 und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. PZ= periphere Zone, Ktrans = Transferkonstante, Kep= Rückflusskonstante, ve= ve = Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= dynamic contrast-enhanced, DCE_v1= PIRADSv1-DCE-Score, DCE_v2= PIRADSv2.1- DCE-Score, PIRADS v1= PIRADSv1- Score, PIRADS v2= PIRADSv2.1- Score, Curve-type= Kurventyp

3.9.1.3 Transitionszone

In der TZ war die Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa anhand des PIRADS_{v2.1} -und des PI-RADS_{v2.1} DCE-Scores statistisch signifikant möglich. Beide Parameter zeigten aufgrund der höchsten AUC-Werte (0,95 und 0,92) die beste Eignung in der TZ. Der PIRADS_{v1}- Score erzielte eine AUC von 0,73, die restlichen Parameter zeigten eingeschränkte AUC-Werte (AUC= 0,40 - 0,56). Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 und Grafik 18 dargestellt.

Parameter	AUC
PIRADSv2.1- Score	0,95
PIRADSv2.1- DCE-Score	0,92
PIRADSv1- Score	0,73
PIRADSv1-DCE-Score	0,58
KM-Zeit-Kurventyp	0,55
Ve	0,45
K _{ep}	0,42
K _{trans}	0,40

Tabelle 32:AUC-Werte sämtlicher Parameter der TZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{V2.1} DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PI-RADS_{V1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{V2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. TZ= Transitionszone, K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückfluss-konstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, AUC = *Area under the curve*, DCE= *dynamic contrast-enhanced* (Ziayee, et al., 2021).



Grafik 17: ROC-Kurven der TZ– Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa aus "*Impact of Qualitative, Semi-quantitative, and Quantitative Analyses of Dynamic Contrast-enhanced Magnet Resonance Imaging on prostate cancer Detection"* **(Ziayee, et al., 2021)** Sämtliche Parameter = qualitative (PI-RADSv2.1 DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PIRADSv1 DCE) und quantitative (Ktrans, Kep, ve) DCE-Auswertung; PIRADSv2.1 und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. TZ= Transitionszone, Ktrans = Transferkonstante, Kep = Rückflusskonstante, ve= ve = Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= dynamic contrast-enhanced, DCE_v1= PIRADSv1-DCE-Score, DCE_v2= PIRADSv2.1 DCE-Score, PIRADSv2.1 Score, PIRADSv1-Score, PIRADSv1-Score, Curve-type= KM-Zeit-Kurventyp.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse csPCa vs. nsPCa sind in Tabelle 33 und Grafik 19 festgehalten. Insgesamt konnte keiner der untersuchten Parameter einen AUC-Wert über 0,7 erreichen. Der PIRADS_{v1}-Score und der Parameter v_e waren mit einer AUC von 0,63 die am "stärksten" geeigneten Parameter.

Parameter	AUC
PIRADS _{v1} - Score	0,63
Ve	0,63
KM-Zeit-Kurventyp	0,61
PIRADS _{v2.1} - Score	0,60
K _{trans}	0,55
PIRADSv1-DCE-Score	0,52
K _{ep}	0,50
PIRADSv2.1- DCE-Score	0,47

Tabelle 33:AUC-Werte sämtlicher Parameter– Unterscheidung csPCa vs. nsPCa Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. aus K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, AUC = *Area under the curve*, DCE= *dynamic contrast-enhanced* (Ziayee, et al., 2021).

Grafik 18: ROC-Kurven - Unterscheidung csPCa vs. nsPCa aus "*Impact of Qualitative, Semi-quantitative, and Quantitative Analyses of Dynamic Contrast-enhanced Magnet Resonance Imaging on prostate cancer Detection"* **(Ziayee, et al., 2021)**. Sämtliche Parameter = qualitative (PIRADS_{v2.1} DCE), semi-quantitative (KM-Zeit-Kurventyp, PIRADS_{v1} DCE) und quantitative (K_{trans}, K_{ep}, v_e) DCE-Auswertung; PIRADS_{v2.1} und PIRADSv1 sind multiparametrische Analysen. K_{trans} = Transferkonstante, K_{ep}= Rückflusskonstante, ve= v_e =Extrazellulärvolumenfraktion, DCE= *dynamic contrast-enhanced*, DCE_v1= PIRADS_{v1}-DCE-Score, DCE_v2= PIRADS_{v2.1}- DCE-Score, PIRADS_v1= PIRADS_{v1}- Score, PIRADS_v2= PIRADS_{v2.1}- Score, *Curve-type*= KM-Zeit-Kurventyp.

4 Diskussion

4.1 Aktueller Literaturüberblick

Aktuell wird die MRT-morphologische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa nach internationalem Konsens der PIRADS-Arbeitsgruppe durch eine kombinierte Auswertung der anatomischen Sequenzen - T2w in mindestens 2 Ebenen – und den funktionellen Sequenzen - DWI und DCE - ermittelt (Turkbey, et al., 2019). Die im Rahmen des PIRADS_{v2.1}-Protokolls festgelegte qualitative Auswertung bestätigte sich in zahlreichen Studien als valider Standard für die DCE-MRT der Prostata (Ahmed, et al., 2017) (Meier-Schroers, et al., 2016) (Vargas, et al., 2016). Die DCE-Sequenz wird in der Literatur kritisch hinterfragt, da ein zusätzlicher Nutzen neben der T2w und der DWI in einigen Arbeiten angezweifelt wurde (Puech, et al., 2013) (Turkbey, et al., 2019) (Scialpi, et al., 2018) (Niu, et al., 2018). Es fehlen aber auf der anderen Seite ausreichend valide Daten, um die DCE-Sequenz und den damit verbundenen Einsatz von Kontrastmittel aus dem PIRADS-Protokoll zu streichen. Daher ist die DCE trotz kritischer Stimmen weiter ein Bestandteil des PIRADS-Protokolls. Anzumerken ist, dass die Auswertung der DCE die deutlichste Überarbeitung zwischen PIRADS _{v1} und _{v2.1} erfuhr (Barentsz, et al., 2012) (Weinreb, et al., 2016) (Turkbey, et al., 2019).

Die semi-quantitative DCE-Auswertung des PIRADS_{v1}-Protokolls wurde auf eine qualitative Analyse umgestellt. Die aufwendigere quantitative Auswertung der DCE-MRT, insbesondere nach dem Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts inklusive K_{trans}, wurde in den letzten Jahren von einer ganzen Reihe von Autoren als wichtiges Instrument zur nicht-invasiven Unterscheidung benigner und maligner Prostataläsionen, aber auch zur Einschätzung der Invasivität des PCa angesehen (van Dorsten, et al., 2004) (Oto, et al., 2010) (Noworolski, et al., 2005) (Cho, et al., 2015) (Ocak, et al., 2007) (van Dorsten, et al., 2004). (Gao, et al., 2016) (Mehrabian, et al., 2015) (Vos, et al., 2013) (Ocak, et al., 2007). Trotz dieser Ergebnisse konnte sich die quantitative DCE-Auswertung nicht durchsetzen und wird aktuell in keiner internationalen Leitlinie in der Diagnostik des PCa empfohlen (Turkbey, et al., 2019) (Wirth, et al., 2019) (National Institute for Health and Care Exellence, 2019).

4.2 Quantitative DCE-Auswertung

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resultate der quantitativen DCE-Auswertung zeigen, dass ohne weitere Lokalisationsunterteilung der Läsionen innerhalb der Prostatazonen keine sichere Differenzierung zwischen PCa-Läsionen und benignen Läsionen möglich ist (siehe 3.6; Tabelle 26). Der durchschnittliche K_{trans}-Wert lag in den PCa-Läsionen bei $0,18 \pm 0,17$ min⁻¹ und in den benignen Läsionen bei $0,17 \pm 0,14$ min⁻¹. Die statistische Analyse

des K_{trans}-Parameters in beiden Gruppen zeigte ohne weitere zonale Unterteilung mit p = 0,92 keine Signifikanz an (siehe 3.3.1). Der Perfusionsparameter K_{ep} ergab weder einen numerischen noch einen statistischen Unterschied zwischen den Mittelwerten der PCa- und benignen Läsionen der gesamten Prostata (2,3 ± 1,4 min⁻¹ vs. 2,3 ± 1,5 min⁻¹). Somit war der Unterschied mit p = 0,91 ebenfalls nicht signifikant (siehe 3.3.2). Die ermittelten v_e -Werten waren bei den PCa-Proben mit 0,06 ± 0,02 min⁻¹ identisch zu den benignen Proben (0,06 ± 0,02 min⁻¹). Zusammenfassend also ebenfalls mit p = 0,91 nicht signifikant (siehe 3.3.3). Demnach war in unserem Kollektiv anhand der Parameter der quantitativen DCE-Auswertung, ohne weitere zonale Unterteilung, keine Aussage über die Dignität einzelner Läsionen möglich.

Anders stellt es sich bei isolierter Betrachtung der Läsionen der PZ dar. Die PCa (0,15 ± 0,1 min⁻¹) zeigten dort signifikant höhere Werte des Parameters K_{trans} (p < 0,01) als die benignen Läsionen (0,9 ± 0,08 min⁻¹). Ebenso war der Perfusionsparameter K_{ep} in den benignen Läsionen niedriger (2,0 ± 1,7 min⁻¹) als in den karzinomhaltigen Läsionen (2,5 ± 1,5 min⁻¹) der PZ. Dieser Unterschied lag mit p = 0,05 knapp an der Signifikanzgrenze. Die v_e -Werte waren in der Gruppe der PCa-Läsionen leicht erhöht im Vergleich zu den benignen Proben der PZ. Jedoch waren die Unterschiede mit einem p = 0,20 nicht statistisch signifikant (siehe 3.7; Tabelle 27).

In der TZ fanden sich unter den quantitativen DCE-Parametern keine signifikanten Unterschiede (p = 0,34-0,64). Überraschenderweise war auch anhand des PIRADS_{v1}-DCE-Einzelscores keine Unterscheidung möglich. Für die malignen Läsionen war dieser nicht signifikant (p = 0,88) höher (siehe 3.7; Tabelle 28).

In der Literatur berichteten van Dorsten *et al.* schon im Jahr 2004, ähnlich den Ergebnissen und Methoden dieser Arbeit, über die Resultate ihrer Untersuchungen bei 23 Patienten mit histopathologisch diagnostiziertem PCa nach radikaler Prostatektomie. Die Parameter K_{trans} und K_{ep} waren in PCa signifikant höher (p < 0,05) als in gesundem Prostatagewebe der PZ. Eine Beobachtung, die ebenfalls auf unsere Studienergebnisse zutrifft (siehe 3.7; Tabelle 28). Weiter heißt es, dass insbesondere in der Kombination mit der Auswertung von Prostatametaboliten (Citrat, Cholin und Kreatin) im Sinne einer MRSI die o.g. DCE-Parameter eine exzellente Hilfe bei der Identifikation und Charakterisierung des PCa seien (van Dorsten, et al., 2004). Die MRSI wurde in unserer Studienarbeit nicht berücksichtigt. Diese Methode ist im diagnostischen Stellenwert deutlich abgefallen und spielt aktuell keine Rolle im PIRADS_{v2.1}-Protokoll (Turkbey, et al., 2019).

Oto und Kollegen befassten sich 2010 ebenfalls mit dem DCE-Parameter K_{trans} und bestätigten, dass insbesondere die Kombination aus der DWI-Sequenz und dem hieraus berechneten ADC-Wertes (*Apparent Diffusion Coefficient*) die Identifikation von Karzinomen der Prostata verbessern könnte (Oto, et al., 2010). Eine Tatsache, die sich nur teilweise durch unsere Ergebnisse bekräftigen lässt. Zwar konnten wir zeigen, dass der Parameter K_{trans} in der Lage ist, ein PCa der PZ zu diagnostizieren (siehe 3.7; Tabelle 28), jedoch ist aufgrund der schwächeren Eignung des Parameters in der ROC-Analyse nicht von einer Überlegenheit der quantitativen DCE-Auswertung zur etablierten qualitativen DCE-Auswertung auszugehen. Bestätigt kann dennoch werden, dass durch die Kombination von mindestens zwei mpMRT-Sequenzen im Sinne des PIRADS-Protokolls auch in unserem Datenkollektiv die diagnostische Eignung der Prostata-MRT erhöht werden konnte (siehe 3.9; Tabelle 30-32).

Auch Noworolski und Kollegen kamen zu mit unseren Daten vergleichbaren Ergebnissen. In der Studie wurden die DCE-Parameter bei 25 Patienten mit PCa der PZ mit Proben aus gesundem Gewebe der gleichen Zone (stromale und glanduläre Hyperplasie) verglichen. Das Ergebnis dieser Studie besagt, dass die Bestimmung der DCE-MRT-Parameter der Unterscheidung von malignem von benignem Prostatagewebe in der PZ dienen kann (Noworolski, et al., 2005). Eine Tatsache, welche äquivalent zu den Ergebnissen dieser Arbeit die PZ als mögliche Anwendungslokalisation für die quantitative DCE-Auswertung hervorhebt (siehe 3.7; Tabelle 27).

Ein ähnliches Ergebnis, jedoch mit einer eindeutigen Gewichtung der Parameter K_{trans} und K_{ep}, erlangten Ocak und Kollegen in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2007. Hier zeigten die DCE-MRT-Parameter bei 50 Patienten mit bioptisch gesichertem PCa für K_{trans} und K_{ep} in kanzerösem Prostatagewebe signifikant höhere Werte als in normalem Prostatagewebe der PZ. Dem gegenüber fand sich bei v_e kein signifikanter Unterschied zwischen PCa und gesundem Prostatagewebe (Ocak, et al., 2007). Parallel ergaben sich in unserer statistischen Auswertung signifikante Unterschiede – stark-signifikant für K_{trans} (p = 0,001) und schwach-signifikant für K_{ep} (p = 0,05). Der Parameter v_e war wie bei Ocak *et al.* nicht signifikant in der Unterscheidung eines PCa von einer benignen Läsion der PZ (siehe 3.7; Tabelle 27).

Die Arbeitsgruppe um Mehrabian *et al.* fand ebenfalls heraus, dass sich die K_{trans}-Werte der PZ von 23 PCa-Patienten statistisch signifikant von K_{trans}-Werten der benignen Läsion unterscheiden. Die ermittelten, durchschnittlichen Zahlenwerte von Mehrabian (tumorpositiv K_{trans}=0,2; tumornegativ K_{trans}=0,9) sind sogar fast identisch mit den Ergebnissen aus unserem Patientenkollektiv (tumorpositiv K_{trans}=0,15; tumornegativ K_{trans}=0,9) (Mehrabian, et al., 2015).

Eine Beobachtung, die auch durch eine Metaanalyse von Gao und Kollegen vor 4 Jahren bestätigt werden konnte. Die Arbeit war auf Läsionen der PZ fokussiert und umfasste 14 Studien mit insgesamt 484 Patienten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass K_{trans} in Karzinomen signifikant höher war als in benignen Geweben. Das Gleiche traf laut dieser Arbeit für den DCE-Parameter K_{ep} zu, während die v_e -Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen positiven und negativen Gewebeproben aufwiesen (Gao, et al., 2016).

Sanz-Requena und Kollegen konnten hiervon abweichend nicht nur für den DCE-Parameter K_{trans}, sondern auch für v_e signifikante Unterschiede zwischen kanzerösem und normalem Prostatagewebe erheben (Sanz-Reequena, et al., 2016). Dieses Ergebnis konnten wir nur für K_{trans} der PZ kongruent zwischen Literaturlage und unseren Ergebnissen erkennen (Tabelle 26, 27 und 28). Der Parameter v_e wird in der Fachliteratur häufig diskutiert. Während K_{trans}-Werte in PCa in der Regel höher als in benignem Gewebe sind, treffe dies für die v_e-Werte häufig nicht zu. Die eigentliche Rolle des v_e-Parameters sei noch nicht eindeutig geklärt (Fenessy, et al., 2014). Es liegen einige weitere Berichte vor, wonach signifikante Unterschiede bezüglich des v_e-Parameters zwischen malignem und benignem Prostatagewebe nicht belegbar waren (Cho, et al., 2015) (Ocak, et al., 2007) (van Dorsten, et al., 2004).

Doch auch die Eignung der beiden anderen DCE-Parameter – K_{trans} und K_{ep} – zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren blieb in der Fachliteratur nicht unwidersprochen. Oto und Mitarbeiter wiesen beispielsweise bereits im Jahr 2010 darauf hin, dass insbesondere im Bereich der TZ gerade hinsichtlich der K_{trans}-Werte eine große Ähnlichkeit zwischen Karzinomen und stromaler Hyperplasie beobachtet wurde (Oto, et al., 2010). Ein Ergebnis, das ebenfalls für unser Datenkollektiv zutrifft (siehe 3.7; Tabelle 28). Auch befassten sich Elbuluk und Kollegen mit der Frage, ob eine quantitative Auswertung der DCE-Parameter K_{trans} und K_{ep} zur Unterscheidung zwischen Karzinomen der TZ einerseits und benigner Prostatahyperplasie andererseits herangezogen werden könnte. Insgesamt werteten sie 24 PCa sowie Hyperplasie-Noduli aus. Wie ihre Resultate zeigten, waren bei keinem individuellen DCE-MRT-Parameter signifikante Unterschiede zwischen Karzinomen und Hyperplasie feststellbar (Elbuluk , et al., 2016).

Unser Datenkollektiv betreffend, konnte vergleichbar zur Literatur, zumindest in der PZ, eine Unterscheidung zwischen PCa- und benignen Läsionen anhand von K_{trans} und K_{ep} gezeigt werden (siehe 3.7; Tabelle 27). Während der Durchsicht der Literatur konnte unser Kollektiv ebenfalls durch eine hohe inkludierte Patienten- und Fallzahl (siehe 3.1; Tabelle 8 und 9) überzeugen. Die AUC-Analyse ergab aber, dass die qualitative DCE-Auswertung der quantitativen überlegen war (siehe 3.9; Tabelle 31-32). Wäre somit der zusätzliche Aufwand der quantitativen DCE-Analyse nicht durch eine Verbesserung der PCa-Detektion gerechtfertigt, könnte aber anhand der quantitativen DCE-Auswertung die Reproduzierbarkeit und damit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessert werden. Die Problematik der *Interrater*-Reabilität wäre bei der quantitativen DCE-Auswertung außer Kraft gesetzt Dies könnte ein potenzieller Vorteil gegenüber der qualitativen Analyse u.a. im Monitoring des Therapieverlaufs sein.

4.3 Semi-quantitative DCE-Auswertung

Die semi-quantitative DCE-Auswertung unseres Patientenkollektivs umfasste die Ermittlung des KM-Zeit-Kurventyps und den PIRADS_{v1}-DCE-Scores. Interessant war die Beobachtung, dass der Typ der KM-Zeit-Kurven zumindest teilweise abhängig von der Lokalisation der untersuchten Läsion war. So zeigte sich nach der Auswertung unserer Daten, dass beide semiquantitativen DCE-Auswertungsmethoden signifikant zwischen PCa und nicht-malignen Läsionen lediglich in der PZ unterscheiden konnten (p< 0,01) (siehe 3.7; Tabelle 27).

Ähnliche Erkenntnisse erlangten Tan *et al.* 2015 durch die Metaanalyse von 56 Studien. Hier konnte gezeigt werden, dass die PCa-Detektion durch die semi-quantitative DCE-Auswertung sogar ohne zonale Subgruppierung möglich war. Weiter sei die Analyse des KM-Zeit-Kurventyps auch isoliert in der PZ eine valide Methode zur PCa-Detektion. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Eignung der semi-quantitativen DCE-Auswertung (AUC=0,82) zur PCa-Detektion sogar der qualitativen (AUC=0,77) überlegen war (Tan, et al., 2015). Diese Tatsache kann durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden (siehe 3.9; Tabelle 30). Hier konnte eine klare Überlegenheit der qualitativen DCE-Auswertung dargelegt werden (KM-Zeit-Kurventyp AUC= 0,57; PIRADS_{V1} DCE-Score AUC=0,79; PIRADSv2.1 AUC= 0,94).

Im Gegensatz zu der Eignung des KM-Zeit-Kurventyps zur PCa-Detektion in der PZ ergab die statistische Auswertung unserer Daten der TZ keine Signifikanz für die Unterscheidung PCa vs. benigne Läsion (siehe 3.7; Tabelle 28). Zu vergleichbaren Resultaten für die TZ kamen Chesnais *et al.* bereits im Jahr 2013. Es wurden insgesamt 137 Läsionen (117 benigne u. 20 maligne) von 52 Patienten u.a. durch eine semi-quantitative DCE-Auswertung untersucht. Keiner der Parameter konnte signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden (Chesnais, et al., 2013). Diese Beobachtung konnte auch durch Sanz-Requena und Kollegen im Jahr 2016 bestätigt werden. Die Arbeitsgruppe führte bei 36 Patienten mit PCa- und 33 Patienten mit benignen Läsionen eine Analyse des KM-Zeit-Kurventyps durch. Final konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Typ der KM-Zeit-Kurven bei PCa- vs. benigne Läsionen (p = 0,70) ermittelt werden (Sanz-Reequena, et al., 2016).

Hansforf *et al.* analysierten ebenfalls die Eignung der semi-quantitativen DCE-Auswertung in der PZ an 95 benignen Läsionen und 156 PCa. Dabei wurden AUC Werte zwischen 0,58-0,63 für die KM-Zeit-Kurventypisierung ermittelt (Hansforf, et al., 2015). Unsere ROC-Analysen lagen zwar höher (KM-Zeit-Kurventyp AUC= 0,75; PIRADS_{v1}-DCE-Score AUC=0,91), jedoch bleibt auch in diesem Fall die qualitative Auswertung nach PIRADSv_{2.1} mit einer AUC von 0,916 zwar nur knapp, trotzdem aber in Sensitivität und Spezifität überlegen (siehe 3.9; Tabelle 31).

Abhängig von der Mikrogefäßdichte und der Durchlässigkeit der Gefäße in einem PCa können alle drei KM-Zeit-Kurventypen der semi-quantitativen DCE-Auswertung dort auftreten, wodurch die Spezifität dieser Methode insgesamt fraglich erscheint. Dies erklärt zumindest theoretisch die Inhomogenität der aufgeführten Ergebnisse. Sowohl der Kurventyp 2 als auch der Kurventyp 3 zeigen ein rasches *"wash-in"* des Kontrastmittels. Demnach imponiert das Kontrastmittel-*Enhancement* dieser Kurventypen auch früh-sichtbar in der qualitativen DCE-Auswertung. Diese Beobachtung entspräche im Sinne des PIRADS_{v2.1}-Protokolls einem PCa in der DCE-Sequenz, sodass beide Kurventypen PCa-Verdacht anzeigen könnten. Eine losgelöste Betrachtung der semi-quantitativen DCE-Auswertung wie in unserer Methodik, die letztlich unabhängig von der T2w- und der DWI-Sequenz erfolgte, ist demnach nicht sinnvoll und wurde schließlich mit dem ersten Update des PIRADS-Protokolls verdrängt.

Die Analyse der DCE-Sequenz ist seitdem stets an die Berücksichtigung der T2w- und der DWI-Sequenz geknüpft. Im PI-RADS_{v2.1}-Protokoll ist darüber hinaus die Empfehlung verschriftlicht, die DWI in Zusammenschau mit den anderen Sequenzen zu bewerten. Bei dieser Art der Auswertung werden stets weitere mpMRT-Informationen in die Auswertung eingeschlossen (Turkbey, et al., 2019). Der dadurch entstehende Vorteil in der PCa-Detektion könnte die höheren AUC-Werte in unserer ROC-Analyse der PIRADS-Protokolle erklären (siehe 3.9; Tabelle 30-32).

Unseren AUC-Werten zufolge kann davon ausgegangen werden, dass die semi-quantitativen DCE-Auswertungsmethoden (KM-Zeit-Kurventyp und PIRADS_{v1}-DCE-Score) keinen diagnostischen Gewinn zur bereits etablierten PCa-Detektion der PZ gemäß des PIRADS_{v2.1}-Protokolls bringen (siehe 3.9; Tabelle 30-32).

Generell scheint die semi-quantitative DCE-Auswertung offenbar nicht dazu geeignet zu sein, zwischen benignem und malignem Prostatagewebe nicht nur der TZ, sondern auch innerhalb der gesamten Drüse zu unterscheiden. Dies bestätigt die Heterogenität der in diesem Abschnitt aufgeführten Studien und Publikationen, weswegen die semi-quantitative DCE-Auswertung insgesamt als nicht valide Methode zur PCa-Detektion imponiert.

4.4 mpMRT-Auswertungen und die qualitative DCE-Auswertung

Der PIRADS_{v2.1}-Gesamtscore ist ebenso wie der PIRADS_{v1}-Gesamtscore eine Möglichkeit der mpMRT-Auswertung. Der PIRADS_{v2.1}-DCE-Score ist ein Teil des PIRADS_{v2.1}-Gesamtscore somit auch der qualitativen DCE-Auswertung zuzuordnen. Der PIRADS_{v1}-Gesamtscore umfasst jedoch keine qualitative DCE-Auswertung.

Einige aktuelle wissenschaftliche Arbeiten konnten zeigen, dass die Protokolle PIRADS_{v2} und PIRADS_{v2.1} vergleichbare Ergebnisse in der PCa-Detektion erzielten (Rudolph, et al., 2020) (Hötker, et al., 2020) (Tamada, et al., 2019). Eine Arbeit von Wie *et al.* zeigte sogar, dass die Auswertung gemäß des PIRADS_{v2.1}-Protokolls der Fassung von 2016 in der diagnostischen Genauigkeit überlegen sei (Wei, et al., 2020). Diese Beobachtung und die Feststellung der Autoren Barett *et al.*, dass die Änderungen im PIRADS_{v2.1}-Protokoll marginal waren, erlaubt der nachfolgenden Diskussion der PIRADS_{v2} Ergebnisse auch hinsichtlich des aktuellen PI-RADS-Protokolls_{v2.1} (Barett, et al., 2019).

Unsere Untersuchungen ergaben in den niedrigen PIRADS _{v2.1}-Scores (1–3) anteilsmäßig wenige PCa-Läsionen. Ab einem PIRADS _{v2.1}-Score von 4 waren dann deutlich mehr PCa-Läsionen als benigne Läsionen zu finden. Der PIRADS_{v2.1}-Score 5 enthielt ausschließlich PCa-Läsionen (siehe 3.5.2; Grafik 15). Für das komplette Patientenkollektiv umfassend konnte ein hoch signifikanter Unterschied (p< 0,01) zwischen benignen und PCa-Läsionen ermittelt werden (siehe 3.6; Tabelle 26). Auch die ROC-Analyse unserer Daten ergab für den PIRADS_{v2.1}-Score die höchsten ermittelten AUC-Werte (PZ: AUC=0,92; TZ: AUC=0,95) (siehe 3.9; Tabelle 31 und 32). Demnach kann das aktuell etablierte multiparametrische Auswertungsverfahren der Prostata-MRT nach dem PIRADS_{v2.1}-Protokoll inklusive der qualitativen DCE-Auswertung durch unsere Ergebnisse als valide Methode in der PCa-Diagnostik bestätigt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Vargas und Kollegen 2016. Die Gruppe beobachtete in ihrem 150 Patienten zählenden Kollektiv mit insgesamt 169 inkludierten Läsionen, dass 95 % aller karzinomhaltigen Läsionen anhand des PIRADS_{v2}-Protokolls korrekt identifiziert werden konnten (Vargas, et al., 2016). Meier-Schroers und Kollegen prüften, ob anhand des PI-RADS_{v2}-Protokolls eine Unterscheidung zwischen PCa und Prostatitis möglich sei. Sowohl für den PIRADS_{v2}-DCE-Score als auch für weitere PIRADS_{v2}-Sequenzscores (T2w, DWI) und für den PIRADS_{v2}- Gesamtscore stellten die Autoren signifikant höhere Werte (p < 0,001) bei PCa im Vergleich zu entzündlichem oder anderem benignem Prostatagewebe fest (Meier-Schroers, et al., 2016).

Eine Publikation von Bhayana *et al.* im Jahr 2020 konnte anhand von 80 Prostataläsionen (40 in der PZ, 40 in der TZ) AUC-Werte für den PIRADS_{v2.1}-Gesamtscore von 0,85 für die PZ und 0,69 für die TZ ermitteln (Bhayana, et al., 2020). Ein Vergleich mit dieser Arbeit zeigt ähnliche

AUC-Werte (0,85 vs. 0,91) in der PZ (siehe 3.9.1.2, Tabelle 31). Die AUC-Werte in der TZ unserer Arbeit (siehe 3.9.1.3, Tabelle 32) sind für den PIRADS_{v2.1}-Gesamtscore jedoch höher (0,95 vs. 0,69). Eine Beobachtung, die ebenfalls durch eine aktuelle Arbeit von Wei *et al.* bestätigt werden konnte. Die Kollegen demonstrierten an einem 355 Patienten umfassenden Kollektiv äquivalent zu unseren Ergebnissen statistisch-signifikant (p-Werte <0,001), dass anhand des PIRADS_{v2}-Protokolls eine suffiziente PCa-Detektion in der TZ (AUC-Werte 0,87 - 0,93) möglich war. Die ermittelten AUC-Werte liegen ebenso wie unsere Ergebnisse um das 0,9-Niveau (Wei, et al., 2020).

Die Auswertung gemäß dem PIRADS_{v1}-Protokoll berücksichtigt ebenfalls sämtliche Sequenzen der mpMRT und wurde in unserem Datenkollektiv untersucht. Die ROC-Analyse ergab keinen diagnostischen Vorteil gegenüber der aktuell etablierten Auswertung gemäß des PI-RADS_{v2.1}-Protokolls (siehe 3.9; Tabelle 30, 31 und 32). Diese Beobachtung bestätigt die Methodik des PIRADS_{v2.1}-Protokolls und bekräftigt die Änderungen in den PIRADS-Updates der Jahre 2016 und 2019 (Weinreb, et al., 2016) (Turkbey, et al., 2019).

Obwohl die mpMRT der Prostata das mittlerweile etablierte Verfahren darstellt, erscheinen auch wissenschaftliche Arbeiten, welche den diagnostischen Nutzen der DCE-Sequenz als Teil der mpMRT in Frage stellen, da die DCE-Sequenz häufig nur die PCa detektiert, welche schon in der DWI oder T2w erkannt wurden. Somit erscheint der Benefit dieser Methode einigen Autoren zufolge, zumindest was die PCa-Detektion im klinischen Alltag angeht, fraglich (Kitajima, et al., 2010) (Delongchamps, et al., 2011) (Puech, et al., 2013) (Schimmöller, et al., 2014) (Vargas, et al., 2016). Weiter gibt es die Empfehlung, eine Reduktion des Protokolls auf eine biparametrische MRT zu diskutieren. Im Rahmen dieser wären dann lediglich die T2w und die DWI als Sequenzen vorgesehen (Scialpi, et al., 2018). Die Motivation zu dieser Vorgehensweise liegt in der Idee, dass das Prostata-MRT dann "einfacher" anzufertigen wäre und die – wenn auch seltenen – Risiken einer Gadolinium-Gabe zu vermeiden wären. Als weitere Gründe werden der Zeitaufwand und der finanzielle Aspekt der DCE aufgeführt (Niu, et al., 2018).

Abschließend bleibt bezüglich des PIRADS_{v2.1}-DCE-Scores zu bemerken, dass trotz der hohen AUC-Werte (siehe 3.9; Tabelle 31 und 32: TZ: AUC=0,92; PZ: AUC=0,90) und trotz der statistisch-relevanten p-Werte in der PZ und TZ (siehe 3.7; Tabelle 27 und 28: p<0,01), der Parameter aufgrund seiner Dichotomie und mangels einer möglichen Abstufung seinen diagnostischen Wert ohne zusätzliche Parameter verliert. Wie oben erwähnt, erfordert der DCE-Score gemäß PIRADS_{v2.1} immer einen korrespondierenden Befund in der T2w- oder der DWI-Sequenz.

4.5 Unterscheidung klinisch-signifikante vs. nicht-signifikante Prostatakarzinome

Die Unterscheidung zwischen nsPCa (GS \leq 6) und csPCa (GS \geq 7a) wurde ebenfalls im Rahmen dieser Dissertation untersucht. Bereits ein Blick auf die Tabelle 29 zeigt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe 3.8; Tabelle 29: p = 0,20 - 0,91) bezüglich des oben genannten Merkmals für die untersuchten Parameter nachzuweisen war. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu den Aussagen von Cho und seinen Mitarbeitern. Die Arbeitsgruppe fand überzeugende Unterschiede der quantitativen DCE-MRT-Parameter in Abhängigkeit von der Aggressivität von PCa. Ein *Cut-off*-Wert für PCa mit hohem (> 7) und niedrigem GS (\leq 7) wurde festgestellt (*Cut-Off-Value* für K_{trans} = 0,184 min⁻¹ und für K_{ep} = 0,695 min⁻¹). V_e war von dieser Beobachtung jedoch ausgenommen (Cho, et al., 2015).

Auch Vos *et al.* befassten sich mit den Resultaten der DCE-MRT von 45 Patienten, die wegen eines gesicherten PCa für eine Prostatektomie vorgesehen waren. Die Gruppe konnten signifikante Unterschiede zwischen den K_{trans}-Werten bei niedrig- und hochgradigen Karzinomen der PZ feststellen. Demnach seien die quantitativen (K_{trans} und K_{ep}) DCE-Werte, insbesondere in Ergänzung durch semi-quantitative Parameter, zur Beurteilung der Aggressivität von PCa potenziell geeignet (Vos, et al., 2013).

Ähnliche Ergebnisse berichteten Sanz-Raquena *et al.* für die Evaluation der Aggressivität von 36 PCa. Die quantitative (K_{trans}) und semi-quantitative DCE-Analyse seien in der Lage, PCa signifikant zwischen GS 6 und GS 7 zu unterscheiden. Somit konnte entgegen unseren Ergebnissen gezeigt werden, dass die Tumoraggressivität durch K_{trans} und die Auswertung des KM-Zeit-Kurventyps feststellbar war (Sanz-Reequena, et al., 2016).

Vergleichbares konnte aktuell auch die Arbeitsgruppe Mirak *et al.* an 323 PCa-Läsionen von insgesamt 254 Männern beobachten. Die Kollegen fanden heraus, dass die quantitativen Parameter K_{trans} und K_{ep} signifikant zwischen *High-Grade* (GS≥7) und *Low-Grade* (GS≤6) PCa unterscheiden konnten. Auch wurde gezeigt, dass anhand des KM-Zeit-Kurventyps und der entsprechenden *AUC*, als Variante der semi-quantitativen DCE-Auswertung, die Differenzierung der Tumoraggressivität möglich war (Afshari Mirak, et al., 2020).

In dem *Review*-Artikel von Fütterer *et al.* aus dem Jahr 2015 wird berichtet, dass durch die mpMRT csPCa der Prostata erkannt werden konnten. Insgesamt wurden 12 Studien mit 1981 Patienten inkludiert. Die DCE-MRT war als Teil der mpMRT in jeder Studie vertreten, wurde jedoch nicht als einzelnes Verfahren statistisch analysiert. Es werden Sensitivitäten von über 90 % in 5 Studien und Spezifitäten von über 90 % in 3 Studien für die Evaluation der Tumo-raggressivität berichtet. Insgesamt variieren die Testgütekriterien jedoch stark: Sensitivität 58-96 % und Spezifität 23-87 % (Fütterer, et al., 2015).

Eine weitere Arbeit von Sun *et al.* zeigt an einem Patientenkollektiv von 30 Patienten, dass die mpMRT durch Verwendung des ADC-Wertes der DWI-Sequenz in Kombination mit auffälligen Texturmerkmalen der T2w-Sequenz (=T2w-TF: *Grey-level Co-Occurrence Matrix, Grey-level Run Length Matrix, Grey-level size Zone Matrix)* eine Differenzierung zwischen GS \geq 7a und GS \leq 6 PCa statistisch signifikant ermögliche. Aufgrund der kleinen Patientenkohorte sind jedoch auch nach Meinung der Autoren weitere Untersuchungen dieses Ansatzes in Zukunft nötig (Sun , et al., 2019).

Die Inhomogenität der in diesem Abschnitt aufgeführten Arbeiten zeigt, auch bekräftigt durch unsere Ergebnisse, dass aktuell keine valide Unterscheidung anhand der nichtinvasiven mpMRT-Diagnostik von csPCa und nsPCa möglich ist. Weitere Studienarbeiten sind an dieser Stelle nötig, um eine "sichere" Diagnostik im klinischen Alltag gewährleisten zu können.

4.6 Limitationen

Unsere Studie inkludiert eine geringe Fallzahl von nsPCa (n=20). Die Aussagekraft einer derart kleinen Fallzahl muss kritisch hinterfragt werden. Außerdem lagen zu wenige der untersuchten Läsionen im AS oder der CZ, sodass eine sinnvolle statistische Auswertung für diese beiden Regionen der Prostata nicht durchführbar war.

Der Algorithmus der DynaCAD-*Software* zur Ermittlung der quantitativen Perfusionsparameter wurde durch die Firma Invivo vorgegeben und konnte im Rahmen der Datenakquirierung nicht kontrolliert werden. Die erhobenen Messungen konnten dadurch nicht auf ihre Korrektheit überprüft werden. Knight und Mitarbeiter erforschten 2016 die Fehlerquoten der in ihrer Studie ebenfalls untersuchten quantitativen Perfusionsparameter am *in-vitro*-Modell. Knight *et al.* wiesen in dieser experimentellen Arbeit darauf hin, dass bei Berechnungen von K_{trans}-, v_e - und K_{ep}-Werten Fehler um bis zu 42 %, 31 % und sogar 50 % entstehen können. (Knight, et al., 2016) Somit ist auch in unserer Datenerhebung von eventuellen Messfehlern auszugehen.

Die fehlende Dokumentation von Komorbiditäten bzw. Diagnosen ist eine weitere Einschränkung, da der Anteil von Patienten mit einer BPH oder Prostatitis im vorliegenden Patientenkollektiv nicht für die statistische Auswertung verwendet werden konnte. Die DCE-Einzelparameter K_{trans} und K_{ep} sind auch bei benignen Erkrankungen wie Hyperplasie und/oder Prostatitis nach Elbuluk *et al.* und Quon *et al.* erhöht (Elbuluk , et al., 2016) (Quon, et al., 2015).

4.7 Schlussfolgerung

Sowohl die quantitative als auch die semi-quantitative Auswertung der MR-Perfusion der Prostata zur Karzinomdetektion konnten unseren Daten zufolge lediglich in der PZ statistisch-signifikant zwischen PCa und benignen Läsionen unterscheiden (siehe 3.7; Tabelle 27). Der ROC-Analyse zufolge blieben jedoch beide Auswertungsmethoden in der Eignung zur Unterscheidung des Merkmals PCa oder nicht-PCa der qualitativen DCE-Auswertung im Rahmen des PIRADS_{v2.1}-Protokolls unterlegen. Weiter konnte die ROC-Analyse sämtlicher untersuchten Parameter die Auswertung gemäß des aktuellen PIRADS_{v2.1}-Protokolls als das am meisten geeignete Verfahren zur mpMRT-morphologischen PCa-Detektion bestätigen (siehe 3.9; Tabelle 30-32).

Demnach bleibt der diagnostische Stellenwert der quantitativen und semi-quantitativen DCE-Auswertung dem PIRADS-_{v2.1}-Protokoll insgesamt unterlegen. Die Ermittlung dieser Parameter, z.B. im Rahmen eines neuen PIRADS-Protokolls, ist aufgrund des zeitlichen und apparativen Mehraufwandes dieser Methoden, zumindest nach unserem Datenkollektiv, aktuell nicht empfehlenswert.

Während somit der zusätzliche Aufwand der quantitativen DCE-Auswertung nicht durch eine Verbesserung der mpMRT-Testgüte (Sensitivität u. Spezifität) gerechtfertigt werden kann, könnte aber die Reproduzierbarkeit und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch diese Methode positiv beeinflusst werden. Die Problematik der *Interrater*-Reabilität wäre bei der quantitativen DCE-Auswertung behoben. Dies könnte ein potenzieller Vorteil gegenüber der qualitativen Analyse, u.a. im Monitoring des Therapieverlaufs, sein.

Die therapierelevante Unterscheidung zwischen csPCa und nsPCa konnte in unserem Kollektiv keine der untersuchten mpMRT- bzw. Perfusionsauswertungen leisten. Somit sind ggf. weitere wissenschaftliche Aufarbeitungen nötig, auch um an dieser Stelle eine "Überdiagnose" und die damit verbundene Komplikationen abzuwenden.

5 Literaturverzeichnis

Afshari Mirak, S. et al., 2020. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MR imaging: the role of qualitative and quantitative parameters for evaluating prostate tumors stratified by Gleason score and PI-RADS v2. *Abdom Radiol (NY)*, 45(7), p. 2225-34.

Ahmed, H. U. et al., 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 389(10071), pp. 815-22.

Arsov, C. et al., 2013. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol*, 64(6), pp. 873-5.

Arsov, C. et al., 2015. Prospective randomized trial comparing resonance imaging (MRI)guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol*, 68(4), pp. 713-20.

Barentsz, J. O. et al., 2012. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22(4), pp. 746-57.

Barett, T. et al., 2019. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate. *Clinical Radiology*, 74(11), pp. 841-52.

Bhayana, R. et al., 2020. PI-RADS versions 2 and 2.1: Interobserver Agreement and Diagnostic Performance in Peripheral and Transition Zone Lesions Among Six Radiologists. Online ahead of print. *AJR Am J Roentgenol*.

Bonekamp, D. & Macura, K. J., 2008. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging*, 19(6), pp. 273-84.

Brierley, J., Gospdarowicz, M. & Wittekind, C., 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*, Band 8, pp. 229-233.

Calmante, F., 2013. Arterial input function in perfusion MRI: a comprehensive review. *Prog Nuci Magn Reson Spectosc*, Band 74, pp. 1-32.

Chesnais, A. L. et al., 2013. Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. *Clin Radiol*, 68(6), pp. 323-30.

Cho, E. et al., 2015. Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness assocciated with Gleason score. *Clin Imaging*, 39(5), pp. 834-40.
de Gorski, A. et al., 2015. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol*, 194(3), pp. 669-73.

Delongchamps, N. B., Rouanne, M. & Flam, T., 2011. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int*, 107(9), pp. 1411-8.

Egevad, L. et al., 2013. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*, 62(2), p. 247–56.

Egevad, L. et al., 2016. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS*, 124(6), pp. 433-5.

Elbuluk , O. et al., 2016. Differentiating Transition Zone Cancers From Benign Prostatic Hyperplasia by Quantitatie Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 40(2), pp. 218-24.

Epstein, J., Allsbrook, W., Amin, M. & Egevad, L., 2006. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *European Urology*, 49(4).

Fenessy, F. M. et al., 2014. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Clinical Trials: Potential Roles and Possible Pitfalls. *Translational Oncology*, 7(1), pp. 120-9.

Filson, C. P. et al., 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*, 122(6), pp. 884-92.

Franiel, T., Hamm, B. & Hricak, H., 2011. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol*, 21(3), p. 616–26.

Fütterer, J. J. et al., 2015. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 68(6), pp. 1045-53.

Gao, P. et al., 2016. Differential diagnosis of prostate cancer and noncancerous tissue in the peripheral zone and central gland using the quantitative parameters of DCE-MRI: A metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(52), pp. 1-11.

Greer, M. D. et al., 2017. Validation of the dominant sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. *Radiology*, 285(3), pp. 859-69.

Haas, G. et al., 2008. The Worldwide Epidemology of Prostate Cancer. Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol*, 15(1), pp. 3866-71.

Haider, M. A., Yao, X., Loblaw, A. & Finelli, A., 2016. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol*, 28(9), pp. 550-67.

Hansforf, B. G. et al., 2015. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone?. *Radiology*, 275(2), pp. 448-57.

Hara, T. et al., 2018. Prostate Cancer Detection with Multiparametric MRI: A Comparison of 1 M-Concentration Gadobutrol with 0.5 M-Concentration Gadolinium-Based Contrast Agents. *Curr Urol*, 11(4), pp. 201-5.

Hoeks, C. M. et al., 2011. Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging. *Radiology*, 261(1), pp. 46-66.

Hötker, A. et al., 2020. Comparison of the PI-RADS 2.1 scoring system to PI-RADS 2.0: Impact on diagnostic accuracy and inter-reader agreement. *PLOS ONE*, 15(10), pp. 1-8.

Huggins, C. & Hodges, C., 2002. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*, 167(2), pp. 948-51.

Janqueira, U. & Carneiro, J., 2004. Histologie: 6. Auflage. In: s.I.:Springer-Lehrbuch, p. 383.

Karow, T., 2016. Allgemeine und Spezielle Phamakologie und Toxikologie. In: s.I.:Elsevier, pp. 34-35.

Kitajima, K. et al., 2010. 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*, 31(3), pp. 625-31.

Klinke, R., Pape, H. & Silbernagel, S., 2005. Physiologie: 5., komplett überarbeitete Auflage. In: s.l.:Thieme Verlag Stuttgart, pp. 566-70.

Knight, S. et al., 2016. A novel anthropomorphic flow phantom for the quantitative evaluation of prostate DCE-MRI acquisition techniques. *Phys Med Biol*, 61(20), pp. 7466-83.

Krishna, S. et al., 2107. Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 for the Detection of Peripheral Zone Gleason Score 3 + 4 = 7 Cancers. *Am Jour of Roent*, 209(6), pp. 365-73.

Matsuda, T. & Saika, K., 2007. Comparison of time trends in prostate cancer incidence (1973 1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents. *Jpn J Clin Oncol*, 37(7), pp. 556-7.

Mehrabian, H., Da Rosa, M., Haider, M. A. & Martel, A. L., 2015. Pharmacokinetic analysis of prostate cancer using independent component analysis. *Magn Reson Imaging*, 33(10), p. 1236–45.

Meier-Schroers, M. et al., 2016. Differentiation of prostatitis and prostate cancer using the Prostate Imaging-Reporting and Data System (PIRADS). *Eur J Radiol*, 85(7), pp. 1304-11.

Mischi, M. et al., 2014. Magnetic resonance dispersion imaging for localization of angiogenesis and cancer. *Investigate radiology*, 49(8), pp. 561-9.

Mottet , N. et al., 2020. EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. *Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*, Band ISBN 978-94-92671-07-3.

Mouridsen , K., Christensen, S., Gyldensted, L. & Ostergaard, L., 2006. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magn Reson Med*, 55(3), pp. 524-31.

National Institute for Health and Care Exellence, 2019. Prostate cancer: diagnosis and management. *NICE Guideline 131*, Band ISBN: 978-1-4731-3375-4.

Niu, X. et al., 2018. Diagnostic Performance of Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer: A systemic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol*, 211(2), pp. 369-78.

Nougaret, S. et al., 2017. The performance of PI-RADSv2 and quantitative apparent diffusion coefficient for predicting confirmatory prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 42(7), pp. 1968-74.

Noworolski, S. M., Henry, R. G., Vigneron, D. B. & Kurhanewicz, J., 2005. Dynamic contrastenhanced MRI in normal and abnormal prostate tissues as defined by biopsy, MRI, and 3D MRSI. *Magn Reson Med*, 53(2), pp. 249-55.

Ocak, I. et al., 2007. Dynamic Contrast-Enhanced MRI of Prostate Cancer at 3T: A Study of Pharmacokinetic Parameters. *Am Jou of Roent*, 4(189), pp. 192-201.

Othman, A. E. et al., 2016. Comparison of different population-averaged arterial-inputfunctions in dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: Effects on pharmacokinetic parameters and their diagnostic performance. *Magn Reson Imaging*, 34(4), pp. 496-501.

Oto, A. et al., 2010. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiol*, 257(3), pp. 715-23.

Preibisch, C. & Deichmann, R., 2009. T1 mapping using spoiled FLASH-EPI hybrid sequences and varying flip angles. *Magn Reson Med*, 62(1), pp. 240-6.

Puech, P., Sufana-Iancu, A., Renrad, B. & Lemaitre, L., 2013. Prostate MRI: Can we do without DCE sequences in 2013?. *Diagn Interv Imaging*, 94(12), pp. 1299-311.

Quon, J. S. et al., 2015. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. *Insights Imaging*, 6(4), pp. 449-63.

Robert Koch-Institut, 2019. *Krebs in Deutschland 2015/2016.* 12. Ausgabe Hrsg. Berlin: Robert Koch-Institut.

Rosenkrantz, A. B., Babb, J. S., Taneja, S. S. & Ream, J. M., 2016. Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection. *Radiology*, 283(1), pp. 119-29.

Rosenkrantz, A. B. et al., 2013. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AM J Roentgenol*, 201(3), pp. 471-8.

Rudolph, M. M. et al., 2020. Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer. *Sci Rep*, 10(1), pp. 1-10.

Sanz-Reequena, R., Marti-Bonmati, L., Perez-Martinez, R. & Garcia-Marti, G., 2016. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol*, 85(11), pp. 2119-26.

Sanz-Requena, R. et al., 2015. Automatic individual arterial input functions calculated from PCa outperform manual and population-averaged approaches for the pharmacokinetic modeling of DCE-MR images. *J Magn Reson Imaging*, 42(2), pp. 477-87.

Schimmöller, L. et al., 2016. MRI-Guided In-Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection an dLocalization in Primary and Secondary Biopsy Setting. *AJR*, 206(1), pp. 92-9.

Schimmöller, L. et al., 2014. MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. *Eur Radiol*, 24(10), pp. 2582-9.

Schimmöller, L. et al., 2014. Predictive power of the ESUR scoring system for prostate cancer diagnosis verified with targeted MR guided in- Bore biopsy. *Eur J Radiol*, 83(12), pp. 2103-8.

Schimmöller, L. et al., 2013. Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *Eur Radiol*, 23(11), pp. 3185-90.

Schmelz, H. U., Sparwasser, C. & Weidner, W., 2014. Facharztwissen Urologie (3. Auflage). In: Heidelberg: Springermedizin, pp. 224-56.

Schoots, I. G. et al., 2015. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 68(3), pp. 438-50.

Schröder, F. H. et al., 2009. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360(13), pp. 1320-8.

Scialpi, M., Aisa, M. C., D'Andrea, A. & Martorana, E., 2018. Simplified Prostate Imaging Reporting and Data System for Biparametric Prostate MRI: A Proposal. *Am J Roentgenol*, 211(2), pp. 379-82.

Scialpi, M., Rondoni, V. & Aisa, M. C., 2017. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI?. *Transl Androl Urol*, 6(3), pp. 499-509.

Siddiqui, M. M. et al., 2015. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*, 313(4), pp. 390-7.

Sourbron, S. P. & Buckley, D. L., 2011. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med*, 66(3), pp. 735-54.

Sun , Y. et al., 2019. Automatic of prostate tomur aggressiveness using multiparametric MRI: a horizontal comparison of textures features. *Acta Oncol*, 58(8), pp. 1118-26.

Tamada, T. et al., 2019. Comparison of PI-RADS version 2 and PI-RADS version 2.1 for the detection of transition zone prostate cancer. *Eur J Radiol*, Band 12, pp. 1-6.

Tan, C. H., Hobbs, B. P. & Kundra, V., 2015. Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 204(4), pp. 439-48.

Thompson, J. E. et al., 2014. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. *J of Urol*, 192(1), pp. 67-74.

Tofts, P., 2010. T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis. *Magnetom Flash*, Band 3, pp. 30-39.

Tofts, P. S. et al., 1999. Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *J Magn Reson Imaging*, 10(3), p. 223–32. Turkbey, B. et al., 2019. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 76(3), pp. 340-51.

Valentini, A. et al., 2012. T2-weighted hypointense lesions within prostate gland: differential diagnosis using wash-in rate parameter on the basis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging--hystopatology correlations. *Eur J Radiol*, 81(11), pp. 3090-5.

van Dorsten, F. A. et al., 2004. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*, 20(2), pp. 279-87.

Vargas, H. A. et al., 2016. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *EUR Radiol*, 26(6), pp. 1606-12.

Vos, E. K. et al., 2013. Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness Using Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Eur Urol*, 64(3), pp. 448-455.

Wei, C. et al., 2020. Diagnostic Accuracy and Inter-observer Agreement of PI-RADS Version 2 and Version 2.1 for the Detection of Transition Zone Prostate Cancers. *AJR Am J Roentgenol. Online ahead of print*.

Weinmann, H., Mütze & Mützel, W., 1984. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*, 16(2), pp. 167-72.

Weinreb, J. C. et al., 2016. PI-RADS: Prostate Imaging and Reporting and Data System 2015: Version 2. *Eur Urol*, 69(1), pp. 16-40.

Wirth, M. et al., 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1,. *AWMF Registernummer: 043/0220L*.

Woo, S., Suh, C. & Kim, S., 2017. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 72(2), pp. 177-88.

Ziayee, F. et al., 2018. Influence of arterial input function (AIF) on quantitative prostate dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and zonal prostate anatomy. *Magn Reson Imaging*, Band 53, pp. 28-33.

Ziayee, F. et al., 2021. Impact of qualitative, semi-quantitative, and quantitative analyses of dynamic contrast-enhanced magnet resonance imaging on prostate cancer detection. *PLoS ONE*, 16(4), pp. 1-12.

6 Grafikverzeichnis

Grafik 1: Altersverteilung - PCa vs. nicht-PCa Patienten	25
Grafik 2: Verteilung der PSA-Werte - PCa vs. nicht-PCa Patienten	26
Grafik 3:Verteilung der Prostatavolumina – PCa- vs. Nicht-PCa Patienten	27
Grafik 4: Verteilung der Läsionslokalisationen - PCa vs. benignen Läsionen	28
Grafik 5: Verteilung der Gleason-Scores der Prostatakarzinome	29
Grafik 6: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven - PCa vs. benigne Läsionen	31
Grafik 7: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven in der PZ - PCa vs. benigne Läsionen .	32
Grafik 8: Verteilung der Kontrastmittel-Zeit-Kurven in der TZ –PCa vs. benigne Läsionen	33
Grafik 9: Verteilung des PIRADS _{v1} -DCE-Scores –PCa vs. benigne Läsionen	34
Grafik 10: K _{trans} -gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen	35
Grafik 11: K _{ep} -gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen	37
Grafik 12: v _e -gesamte Prostata –PCa vs. benigne Läsionen	38
Grafik 13:Verteilung des PIRADS _{v2.1} -DCE-Score – PCa vs. benigne Läsionen	39
Grafik 14: Verteilung PIRADS _{v1} - Score – PCa- vs. benigne Läsionen	40
Grafik 15: Verteilung PIRADS _{v2.1} -Score - (%) – PCa- vs. benigne Läsionen	41
Grafik 16: ROC-Kurven der gesamten Prostata– Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa	46
Grafik 17: ROC-Kurven der PZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa	47
Grafik 18: ROC-Kurven der TZ– Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa	48
Grafik 19: ROC-Kurven - Unterscheidung csPCa vs. nsPCa	49

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	6
Tabelle 2: PIRADS-SCORE Ermittlung in der PZ i. R. des PIRADS _{v2.1} – Protokolls	9
Tabelle 3: PIRADS-SCORE Ermittlung in der TZ i. R. des PIRADS _{v2.1} -Protokolls	9
Tabelle 4: Kurventypen der Kontrastmittel-Zeit-Kurven	. 13
Tabelle 5: Ermittlung des PIRADSv ₁ -DCE-Scores i.R. das PIRADSv1-Protokoll	. 20
Tabelle 6: Arbeitsmengen des Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts	. 21
Tabelle 7: Standard-Perfusionsparameter des Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts	. 21
Tabelle 8: Anzahl der Patienten insgesamt und PCa- vs. Nicht-PCa Patienten	. 24
Tabelle 9: Anzahl der untersuchten Läsionen insgesamt und PCa vs. benigne Läsionen	. 24
Tabelle 10: Patientenalter (Jahren) insgesamt und PCa vs. nicht-PCa Patienten	. 24
Tabelle 11: PSA-Werte aller Patienten insgesamt und PCa vs. Nicht-PCa Patienten	. 26
Tabelle 12: Prostatavolumen aller Patienten und PCa vs. Nicht-PCa Patienten	. 27
Tabelle 13: Lokalisation der Läsionen insgesamt und PCa vs. benignen Läsionen	. 28
Tabelle 14: Verteilung der Gleason-Scores der Prostatakarzinome	. 29
Tabelle 15: Verteilung der Gleason-Score – csPCa (> 7a) vs. nsPCa (< 6)	. 30
Tabelle 16: Verteilung der KM-Zeit-Kurven insgesamt und PCa vs. benigne Läsionen	. 30
Tabelle 17: Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der PZ - PCa vs. benigne Läsionen	. 31
Tabelle 18: Verteilung der KM-Zeit-Kurven in der TZ (%) –PCa vs. benigne Läsionen	. 32
Tabelle 19: PIRADS _{v1} -DCE-Score –PCa vs. benigne Läsionen	. 33
Tabelle 20: K _{trans} - PCa vs. benignen Läsionen	. 34
Tabelle 21: K _{ep} - PCa vs. benigne Läsionen	. 36
Tabelle 22: v _e –PCa vs. benigne Läsionen	. 37
Tabelle 23: PIRADS _{v2.1} -DCE-Score - PCa vs. benigne Läsionen	. 39
Tabelle 24: PIRADS _{v1} - Score – PCa- vs. benigne Läsionen	. 40
Tabelle 25: PIRADS _{v2.1} - Score – PCa vs. benigne Läsionen	. 41
Tabelle 26: Vergleich sämtlicher Parameter - PCa vs. benigne Läsionen	. 42
Tabelle 27: Vergleich sämtlicher Parameter in der PZ – PCa vs. benigne Läsionen	. 43
Tabelle 28: Vergleich sämtlicher Parameter in der TZ – PCa vs. benigne Läsionen	. 44
Tabelle 29: Vergleich sämtlicher Parameter - csPCa vs. nsPCa	. 45
Tabelle 30: AUC-Werte sämtlicher Parameter– Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa	. 46
Tabelle 31: AUC-Werte sämtlicher Parameter der PZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-Pca	ı 47
Tabelle 32:AUC-Werte sämtlicher Parameter der TZ – Unterscheidung PCa vs. nicht-PCa	. 48
Tabelle 33:AUC-Werte sämtlicher Parameter– Unterscheidung csPCa vs. nsPCa	. 49

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: m	npMRT der Prostata mit einem PCa der peripheren Zone	2
Abb. 2: A	rbeitsmaske der DynaCAD-Software1	9
Abb. 3: K	ontrastmittel-Zeit-Kurventyp2	0
Abb. 4: E	rweiterte Tofts- Gleichung2	1
Abb. 5: F	ormel zur Ermittlung von v _e 2	2
Abb. 6: F	ormel zur Ermittlung von K _{ep} 2	2

Danksagung

Besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. D. Blondin. Herrn PD Dr. med. L. Schimmöller und Herrn Dr. med. F. Ziayee danke ich für das Engagement bei der Korrektur dieser Arbeit und die stets freundliche Hilfe. Weiter gilt mein Dank Herrn PD Dr. Michael Quentin für die Hilfe am Anfang der Arbeit.

Außerdem danke ich meiner Mutter Nicola Wisbrun-Irmer und Herrn Jörg Seele für die immerwährende Unterstützung. Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. Fabian Seiler für seine kritische Korrekturlesung danken.

Zuletzt möchte ich meiner geliebten Christina für ihr bewundernswertes Wesen und das fleißige Korrekturlesen danken. Die Zukunft gehört uns.