

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

**Validierung der standardisierten Befundung der
multiparametrischen Prostata-MRT nach PI-RADS
anhand gezielter und systematischer Biopsieergebnisse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Nina Laqua

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Schimmöller

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Andreas Krieg

Für Ayla und Joschi.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ullrich T, Quentin M, Arsov C, Schmaltz AK, Tschischka A, **Laqua N**, Hiester A, Blondin D, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Schimmöller L., Risk stratification of equivocal lesions on multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate. J Urol. 2018; 199(3): S. 691-698

Impact Factor 5.157

Ullrich T, Arsov C, Quentin M, **Laqua N**, Klingebiel M, Martin O, Hiester A, Blondin D, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Schimmöller L., Analysis of PI-RADS 4 cases: Management recommendations for negatively biopsied patients. Eur J Radiol. 2019; 113: S. 1-6

Impact Factor 2.843

Ullrich T, Quentin M, Arsov C, **Laqua N**, Abrar D, Hiester A, Albers P, Antoch G, Schimmöller L. Value of dynamic-contrast-enhanced (DCE) MR imaging in peripheral lesions in PI-RADS-4-patients. Röfo 2020; 192(5): S. 441-447

Impact Factor 1.636

Zusammenfassung

Beim Prostatakarzinom (PCa) handelt es sich um die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Neben der konventionell-urologischen Diagnostik hat sich zunehmend die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata mit einer standardisierten, strukturierten Befundung nach PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) etabliert. Mithilfe der PI-RADS-Klassifikation erfolgt die Einstufung auffälliger MRT-Läsionen auf einer Skala von 1 bis 5 je nach Risiko des Vorliegens eines klinisch-signifikanten Prostatakarzinoms (csPCa; Gleason-Score $\geq 3+4=7$). Bei wahrscheinlich benignen Läsionen (PI-RADS 1 und 2) und wahrscheinlich malignen Veränderungen (PI-RADS 4 und 5) ist die Empfehlung für oder gegen eine Biopsie wissenschaftlich gut belegt. Es liegen jedoch keine klaren Empfehlungen für Patienten mit PI-RADS-3-Befunden sowie PI-RADS-4-Befunden mit anschließend negativer gezielter Biopsie vor. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Tumordetektion der PI-RADS-Klassifikation zu validieren und risikoadaptierte Empfehlungen für Patienten der PI-RADS-Klassifikationen 3 oder 4 zu formulieren.

Im Rahmen der Arbeit wurden insgesamt 1306 Patienten, bei denen im Zeitraum von 01/2014 bis 09/2017 eine mpMRT der Prostata im 3-Tesla-Gerät mit Befundung nach PI-RADS durchgeführt wurde, eingeschlossen. 592 Patienten erhielten im Anschluss eine gezielte und systematische MRT/US-Fusionsbiopsie und wurden analysiert. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen der Patienten mit PI-RADS-3- und PI-RADS-4-Befunden durchgeführt. Neben den Tumordetektionsraten wurden klinische Parameter (u.a. PSA-Dichte; PSA-D) und topografische sowie morphologische MRT-Kriterien zur Vorhersagekraft bzw. zum Ausschluss von csPCa bewertet.

Die PI-RADS-Klassifikation (v2) zeigte eine sehr gute Korrelation zur Tumordetektionsrate mit hohen Detektionsraten bei einer PI-RADS-5-Klassifikation (98%) und einem Tumorausschluss bei einer PI-RADS-1 und PI-RADS-2-Klassifikation. Im Kollektiv der PI-RADS-3-Befunde zeigte sich eine Tumordetektionsrate für PCa von 11% mit geringer Rate an csPCa (4,2%). Beim PI-RADS-3-Kollektiv zeigte sich die PCa-Detektion abhängig von der PSA-D (0,19 zu 0,12 ng/ml/cm³) und der Lokalisation (Transitionszone vs. peripherer Zone). Bei Patienten mit PI-RADS-4-Klassifikation wurde eine Tumordetektionsrate von 62% (48% csPCa) nachgewiesen. PI-RADS-4-Befunde ließen sich in drei Untergruppen mit unterschiedlichen Detektionsraten graduieren. Dabei wies die S1-Gruppe eine hohe Tumordetektionsrate von 95% und 73% für csPCa auf, in der S2-Gruppe fanden sich 28% PCa insgesamt und 26% csPCa. In der S3-Gruppe lagen mit 11% Karzinomen bei 4,5% csPCa die niedrigsten Detektionsraten vor.

Für PI-RADS-3-Befunde konnte somit gezeigt werden, dass unter der Voraussetzung einer qualitativen mpMRT und Expertise csPCa selten waren und unter Beachtung der PSA-D und Lokalisation auf eine sofortige Biopsie zugunsten eines Verlaufs-MRT verzichtet werden könnte. Bei PI-RADS-4-Befunden mit anschließend negativer Biopsie zeigten sich weniger PCa bei parallel vorliegenden Prostatitis- (S2) oder Hyperplasie-Veränderungen (S3) in der MRT, so dass in diesen Subgruppen zunächst eine Verlaufs-MRT nach 6-12 Monaten ohne erhöhtes Risiko erfolgen könnte. Bei eindeutigen PI-RADS-4-Befunden ohne begleitende MRT-Morphologie (S1) sollte jedoch aufgrund des hohen Karzinomrisikos eine zeitnahe Re-Biopsie erfolgen. Eine erhöhte PSA-D ($>0,15$ ng/ml/cm³) kann als Risikofaktor für ein Prostatakarzinom und als Entscheidungshilfe zur (Re-) Biopsieindikation dienen.

Summary

Prostate carcinoma (PCa) is the most common malignancy in men. Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate has been established in the standard detection pathway of PCa. PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) is used as a standardized and structured way of mpMRI interpretation and acquisition. PI-RADS assesses lesions into categories from score 1 to 5 according to the likelihood of the presence of clinical significant prostate cancer (csPCa; Gleason Score $\geq 3+4=7$). As PI-RADS 1 or 2 lesions are likely benign and PI-RADS 5 and 4 lesions are associated with csPCa, there are recommendations for or against biopsy for patients being assigned to these groups. However, clear recommendations for patients with PI-RADS-3-lesions or PI-RADS-4-lesions with subsequent negative targeted biopsies are lacking. With this study we aimed to validate PI-RADS detection rates and tried to find recommendations for patients within category PI-RADS 3 or 4 by examining possible MRI or clinical risk factors.

In this study 1306 patients, who underwent mpMRI on a 3 Tesla-scanner from 01/2014 to 09/2017, were evaluated according to PI-RADS by experienced readers. After subsequent combined targeted and systematic MRI/ultrasound-fusion-guided biopsy tumor detection rates and localisation were analysed in 592 patients. Further evaluations of the predictive power and accuracy of PI-RADS of subgroups with PI-RADS-3- and PI-RADS-4-lesions were performed. In addition to tumor detection rates, clinical parameters (such as PSA density; PSA-D) and topographic plus morphological MRI criteria were evaluated.

By revealing high tumor detection rates in PI-RADS-5-lesions (98%) and ruling out tumor in PI-RADS 1 and 2, PI-RADS showed a great correlation to the likelihood of PCa. Patients with a PI-RADS score of 3 showed a low rate of PCa (11%) and an even lower rate of csPCa (4,2%). In patients with PI-RADS-3-lesions PCa detection rates were depending on tumor localization (transition vs. peripheral zone) and PSA-D (0.19 vs. 0.12 ng/ml/cm³). In the PI-RADS-4-group with subsequent negative biopsy results PCa was detected in 62%, 48% had csPCa. PI-RADS 4-lesions were divided into subgroups according to morphological MRI characteristics, in which S1 showed the highest (95% in general, 73% csPCa) and S3 the lowest PCa detection rates (11% PCa, 4.5 % csPCa).

As lesions with a PI-RADS 3 score rarely contained csPCa these patients could be assigned to follow-up MRI rather than prompt re-biopsy. Next to high-quality MRI-examination another requirement for implementing these recommendations are experienced readers and notice of PSA-D and lesion localisation. PI-RADS 4-lesions with overlaying signs of prostatitis (S2) or hyperplasia (S3) showed lower PCA detection rates for PCa and csPCa, which leads to the assumption that these lesions might receive follow-up MRI in 6 to 12 months. If the MRI shows clear PCa suspect lesions (S1) with high likelihood of csPCa they should undergo prompt re-biopsy. Elevated PSA-D (> 0.15 ng/ml/cm³) has shown to be a reliable risk factor for csPCA both in PI-RADS 3 and 4 and can be helpful for patient management.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	Amerikanische Radiologiegesellschaft („ <i>American College of Radiology</i> “)
ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient (<i>engl.: apparent diffusion coefficient</i>)
AFS	Anteriores fibromuskuläres Stroma
BI-RADS	Standardisierte Klassifikation zur Mammographie-Befundung („ <i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i> “)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bpMRT	Biparametrische Magnetresonanztomographie
Bzw.	Beziehungsweise
csPCa	Klinisch-signifikantes Prostatakarzinom (<i>clinically significant prostate carcinoma</i>)
CT	Computertomographie
CZ	Zentrale Zone (<i>central zone</i>)
DCE	Dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung (<i>dynamic contrast-enhanced imaging</i>)
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (<i>diffusion weighted imaging</i>)
ESUR	Europäische Gesellschaft für Uroradiologie („ <i>European Society of Urogenital Radiology</i> “)
FOV	Messfeld (<i>field of view</i>)
Ggf.	Gegebenenfalls
IQR	Interquartilsabstand (<i>interquartile range</i>)
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urothologie („ <i>International Society of Urological Pathology</i> “)
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM	Kontrastmittel
mpMR	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney U Test
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PACS	Digitales Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem („ <i>Picture Archiving and Communication System</i> “)
PCa	Prostatakarzinom

PI-RADS	Standardisiertes Befundungsschema für Prostata-MRT („ <i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i> “)
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA-D	PSA-Dichte
PZ	Periphere Zone
RIS	Radiologie-Informationssystem
SB	Systematische Biopsie (<i>systematic biopsy</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (<i>signal-to-noise-ratio</i>)
START	Richtlinien zum Erstellen von Studien über MRT-gesteuerte Prostatabiopsien („ <i>Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies</i> “)
T	Tesla
T1WI	T1-gewichtete Sequenzen (<i>T1-weighted image</i>)
T2WI	T2-gewichtete Sequenzen (<i>T2-weighted image</i>)
TB	Gezielte Biopsie (<i>targeted biopsy</i>)
TE	Echozeit (<i>echo time</i>)
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen-Klassifikation
TR	Repetitionszeit (<i>repetition time</i>)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TRUS-PE	Transrektale Ultraschallbiopsie der Prostata
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenzen
TZ	Transitionszone
US	Ultraschall
WHO	Weltgesundheitsorganisation („ <i>World Health Organization</i> “)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Prostatakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Anatomie	2
1.1.3 Pathologie	2
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Leitlinien	6
1.2. Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata	7
1.2.1 Entwicklung der Prostata-MRT	7
1.2.2 Technische Grundlagen und Empfehlungen	8
1.3 Befundung der Prostata-MRT	11
1.3.1 Standardisierte und strukturierte Befundung	11
1.3.2 PI-RADS (v1, v2 und v2.1)	11
1.4. MRT-gestützte Prostatabiopsie	15
1.4.1 Entwicklung	15
1.4.2 Biopsiemethoden	16
1.5 Ziele der Arbeit	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.1.1 Subgruppenanalysen	19
2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
2.1.3 Studienendpunkte	20
2.2 Untersuchungen und MRT-Protokoll	20
2.3 MRT-Befundung	21
2.4 Biopsie	24
2.5 Dokumentation	25
2.6 Auswertung	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Gesamtkollektiv	27
3.2 PI-RADS 3	29
3.3 PI-RADS 4	33
4. Diskussion	39
4.1 Probleme der Prostatakarzinomdiagnostik	39
4.2 Verbesserung der Diagnostik durch mpMRT und MRT-basierte Biopsie	41
4.3 Erhöhte Schwierigkeit und Variabilität bei PI-RADS-3- und 4-Befunden	42
4.4 Probleme der Prostata-MRT/Befundung	45
4.5 Limitationen	48
4.6 Ausblick	49

4.7 Schlussfolgerungen	51
5. Literaturverzeichnis	53
6. Anhang	59
7. Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 23% der häufigste maligne Tumor bei Männern in Deutschland. Die zweit- und dritthäufigste Tumorerkrankung der männlichen Bevölkerung sind Malignome der Lunge und des Darms, welche ca. 14% und 13% der Tumorerkrankungen ausmachen [1]. Während in Deutschland gegen Ende des letzten Jahrhunderts eine deutliche Inzidenzzunahme zu beobachten war, ist seit Anfang der 2000er Jahre eine Stabilisierung und in den letzten Jahren eine leichte Regredienz der Erkrankungsrate zu vermerken [1]. Das PCa tritt insbesondere im höheren Lebensalter auf, das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 bei 72 Jahren. Während ein junger Mann mit 35 Jahren ein Erkrankungsrisiko von unter 0,1% hat, wird bei einem Mann mit 75 Jahren innerhalb der nächsten 10 Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 5,2% ein PCa nachweisbar sein [1]. Bezüglich der regionalen Verteilung des PCa fällt auf, dass die Anzahl an diagnostizierten PCa in Industrieländern, wie z.B. Australien, Nordamerika und Nord-/Westeuropa, deutlich höher ist als in Schwellen- und Entwicklungsländern, so ist die Inzidenz in Industriestaaten dreimal so hoch. Insbesondere in Asien und in afrikanischen Staaten tritt das PCa dahingegen seltener auf [2]. Obwohl es sich beim PCa um einen äußerst häufigen Tumor handelt, ist die Mortalität vergleichsweise gering. So starben 2016 bei 58.780 Neuerkrankungen im selben Jahr 14.417 Menschen an einem PCa, das relative 5-Jahres-Überleben der Patienten lag damit bei ungefähr 89% [1]. Nach dem Bronchialkarzinom ist das PCa jedoch nach wie vor die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern. Ein weiterer Risikofaktor neben dem steigenden Lebensalter stellt die Ethnizität dar, so machen auch afroamerikanische Männer eine Gruppe mit hohem Erkrankungsrisiko aus [2]. Männer aus den Risikogruppen weisen neben einem bis zu 75-80% erhöhten Risiko, an einem PCa zu erkranken, häufig auch einen früheren Erkrankungszeitpunkt als die Durchschnittsbevölkerung auf [3]. Wie auch bei anderen Malignomen spielt beim PCa die familiäre Vorbelastung eine wichtige Rolle, das individuelle Risiko ist dabei abhängig vom Erkrankungsalter des Angehörigen und der Anzahl an betroffenen Verwandten. Männer mit erkrankten Verwandten ersten Grades (z.B. Vater oder Bruder) haben ein 2-3-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem PCa zu erkranken [4].

1.1.2 Anatomie

Die Prostata ist im kleinen Becken des Mannes lokalisiert, wo sie basal der Harnblase anliegt und mit dem Harnblasenboden verwachsen ist. Die kaudalen Organabschnitte, als Apex bezeichnet, grenzen an den Beckenboden (Diaphragma urogenitale). Das auch als „Vorsteherdrüse“ bekannte Organ umschließt die Urethra und befindet sich ventral des Rektums, diese Lagebeziehung ermöglicht die Explorationsmöglichkeit der dorsalen Drüsenanteile durch die digital-rektale Untersuchung (DRU). Eine zonale Einteilung der Prostata nach McNeal gliedert das Organ in vier Areale [5]:

- Die periphere Zone (PZ), welche den Großteil des Drüsengewebes ausmacht. Hier tritt mit einem Anteil von 70-75% die überwiegende Mehrheit der PCa auf [6, 7].
- Eine Transitionszone (TZ), diese umgibt die intraprostatichen Abschnitte der Urethra und bildet den Ausgangspunkt der benignen Prostatahyperplasie (BPH). PCa treten hier lediglich mit einer Häufigkeit von 20-30% auf [6].
- Eine zentrale Zone (CZ) mit einem geringen Drüsenanteil von ca. 25%. PCa treten hier nur sehr sporadisch auf, meist handelt es sich um eine sekundäre Invasion durch einen Primarius aus der PZ oder TZ.
- Das anteriore fibromuskuläre Stroma (AFS), welches kein Drüsengewebe enthält und sich aus Bindegewebe und muskulären Bestandteilen zusammensetzt. Das AFS befindet sich ventral der Urethra und ist bisher äußerst selten als Ursprungsort von Karzinomen beschrieben [7].

1.1.3 Pathologie

Die histopathologische Einteilung der vorwiegend Adenokarzinome der Prostata beruht auf dem Gleason-Grading, welches Auskunft über den Differenzierungs- und damit den Malignitätsgrad der Tumorzellen gibt. Als Basis dient die Unterscheidung von fünf verschiedenen Gleason-Mustern, wobei es sich beim Gleason-Muster 1 um gut differenzierte Zellen mit hoher Übereinstimmung zum Ursprungsgewebe und beim Muster 5 um schlecht bzw. entdifferenzierte Zellen handelt. Aus den Gleason-Mustern wird dann der Gleason-Score gebildet, dieser setzt sich bei Stanzbiopsaten nach dem Leitsatz „*the most and the worst*“ aus dem häufigsten und dem aggressivsten Muster zusammen [8, 9]. Beim Prostatektomiepräparat hingegen

werden häufigstes und zweithäufigstes Muster betrachtet [7]. Da die Gleason-Muster 1 und 2 nur äußerst selten auftreten und ein Gleason-Score zwischen 2 und 5 keinen Malignitätswert besitzt, finden diese in der aktuellen Kategorisierung keine Beachtung mehr [9]. Das niedrigst-gradige PCa hat somit einen Gleason-Score von $3+3=6$. Aufgrund des Verlaufes und der Prognose wurden durch die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) und World Health Organization (WHO) Graduierungsgruppen von 1 bis 5 zugeordnet (ISUP-Graduierungsgrad 1-5), welche zur Risikostratifizierung und damit Planung des therapeutischen Vorgehens dienen (**Tabelle 1**) [8, 9].

Tabelle 1: Histopathologische Einteilung des Prostatakarzinoms anhand des Gleason-Scores nach ISUP/WHO [9]

Gleason-Score	ISUP-/WHO-Grad
6 (3+3)	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
9-10	5

ISUP = International Society of Urological Pathology, WHO = World Health Organization

Es gibt bedeutsame Unterschiede zwischen den diagnostizierten Karzinomen, so wird zwischen aggressiven, klinisch-signifikanten (csPCa) und klinisch-insignifikanten Tumoren unterschieden. Als klinisch-insignifikante Karzinome (auch „stumm“ genannt) werden gut differenzierte, nicht kapselüberschreitend wachsende PCa (in der Regel ISUP 1) bezeichnet, welche auch ohne therapeutisches Eingreifen zeitlebens nicht zur Metastasierung oder zum Tod führen würden [10]. Eine allgemeingültige Definition für csPCa gibt es aktuell nicht, in der Literatur haben sich jedoch die folgenden Kriterien durchgesetzt: ein Gleason-Score $\geq 3+4=7$ (\geq ISUP 2), ein Volumen $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ und/oder extraprostatatisches Tumorwachstum [6].

1.1.4 Diagnostik

Prostata-spezifisches Antigen (PSA):

Das PSA ist ein organspezifisches Enzym, welches vom Drüsenepithel der Prostata als Bestandteil des Ejakulats gebildet wird und in den letzten Jahrzehnten eine wichtige Rolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms eingenommen hat. Aus der Messung des PSA-Wertes im Serum lässt sich ein Rückschluss auf die

Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Prostatakarzinoms ziehen: je höher der PSA-Spiegel, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines Karzinoms [11, 12]. So hat sich gezeigt, dass über 50% der Männer mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml ein PCa aufwiesen, während es bei einem PSA von 2,6-4,0 ng/ml lediglich 20% waren [11, 12]. Aktuell wird von einer Erhöhung des PSA, welche eine intensiviertere Diagnostik zur Folge hat, ab einem Grenzwert ≥ 4 ng/ml gesprochen. Jedoch schließt auch ein PSA unterhalb des Grenzwertes das Vorliegen eines Karzinoms nicht aus. Das PSA zeichnet sich insbesondere durch seine hohe Sensitivität (72%) und einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 25% aus [13], seine Schwäche liegt hingegen in der geringen Spezifität. Denn obwohl es sich beim PSA um einen organspezifischen Marker handelt, ist dieser nicht Tumor-spezifisch und kann auch durch diverse benigne Prozesse, beispielsweise BPH oder Prostatitiden sowie Manipulation im Rahmen der digital-rektalen Untersuchung, erhöht sein [14]. Weitere Faktoren für eine PSA-Erhöhung sind ein höheres Lebensalter sowie ein vergrößertes Prostatavolumen. Um die Aussagekraft des PSA zu verbessern, wurden einige davon abgeleitete Parameter wie beispielsweise die PSA-Dichte (PSA-D), welche das Verhältnis des Serum-PSA-Wertes (ng/ml) zum Prostatavolumen (ml) beschreibt, ergänzt.

Digital-rektale Untersuchung (DRU):

Ein weiteres Untersuchungsverfahren in der Diagnostik des PCa ist die DRU, deren Vorteile in der einfachen Durchführung und Nicht-Invasivität begründet sind. Als karzinomverdächtig gelten dabei Befunde wie Verhärtungen oder Asymmetrie. Da erst Tumorbefunde ab einem Volumen unter 0,2 ml detektiert werden können, ist die DRU nicht selten erst auffällig, wenn das PCa bereits fortgeschritten ist und es zu einem Befall der angrenzenden Strukturen gekommen ist [9, 11]. Ein weiterer Nachteil der DRU besteht darin, dass ihre Aussagekraft stark abhängig vom Untersucher und dessen Erfahrung ist.

Transrektaler Ultraschall (TRUS):

Beim TRUS handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches mittels rektal eingeführter Ultraschallsonde ein Graustufen-Bild erzeugt und sowohl eine Volumenbestimmung als auch die Identifikation von suspekten Läsionen ermöglicht. Obwohl der TRUS eine gute Abgrenzbarkeit der verschiedenen Prostatazonen voneinander sowie von umliegenden Geweben erlaubt, stehen auch hier diverse

kritische Aspekte der Nutzung gegenüber. Während zu Beginn der TRUS-Diagnostik Hypoechogenität als Hinweis auf ein Prostatakarzinom galt, hat sich gezeigt, dass dieses Kriterium äußerst tumorunspezifisch ist und sich ein PCa auch iso- oder hyperechogen darstellen kann [15]. Wenn die Biopsieindikation lediglich durch den TRUS-Befund gestellt wird, können bis zu 40% der Tumore übersehen werden [16]. Der Hauptnutzen des TRUS besteht insbesondere in der TRUS-gesteuerten Biopsie.

Transrektale Ultraschall-gesteuerte Biopsie der Prostata (TRUS-PE):

Die TRUS-PE stellte lange Zeit den Goldstandard in der Diagnostik des PCa dar. Zumeist wird unter Verwendung einer Endorektalsonde eine systematische Biopsie mit Entnahme von Gewebezyllindern nach einem festen Schema aus Basis, Mitte und Apex durchgeführt. Während zu Beginn der systematischen TRUS-Biopsien meist nach dem Sextanten-Schema verfahren wurde, gilt dieses heutzutage als veraltet. Denn obwohl mehrfach gezeigt werden konnte, dass mit steigender Anzahl der entnommenen Stenzen auch die Anzahl an positiven Befunden steigt [17, 18], hat sich die Entnahme von 10 bis 12 Stenzen durchgesetzt. So werden durch das 12-Stenzen-Schema 31% mehr PCa entdeckt als durch die Sextanten-Biopsie [18]. Durch die Entnahme von 18 oder mehr Stenzen lassen sich hingegen nicht signifikant mehr PCa detektieren, jedoch steigt dabei die Komplikationsrate [18, 19]. Es besteht neben der systematischen TRUS-PE auch die Möglichkeit, eine gezielte Biopsie mit gerichteter Entnahme von auffälligen Gewebearealen (welche beispielsweise in der DRU auffällig sind) durchzuführen, hierbei liegt die Sensitivität deutlich höher [17]. Bei negativer Primärbioptie und anhaltendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom können Re-Biopsien sinnvoll sein, jedoch ist zu beachten, dass mit steigender Anzahl der Re-Biopsien die Tumordetektionsrate sinkt. So kann in Primärbioptien eine Tumordetektionsrate von 29% nachgewiesen werden, während diese in der fünften Biopsie nur noch bei 9% liegt [20]. Es besteht die Möglichkeit, das Biopsieschema anhand von Parametern wie PSA-Volumen, Serum-PSA oder PSA-D zu verändern. Eine weitere Alternative stellt die Sättigungsbiopsie dar, hier werden angepasst an das Prostatavolumen ca. 20-30 Stenzen entnommen. Obwohl sich zum Biopsieren der Prostata sowohl der transperineale als auch der transrektale Zugangsweg anbieten, hat sich der rektale Zugangsweg etabliert. Ein signifikanter Unterschied in Tumordetektions- oder

Komplikationsrate zwischen den beiden Zugangswegen konnte nicht nachgewiesen werden [21].

1.1.5 Leitlinien

Die aktuelle „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ sieht für Männer ab dem 45. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren die Möglichkeit der Früherkennung vor, bei erhöhtem Risiko kann der primäre Untersuchungszeitpunkt um fünf Jahre vorverlegt werden. Dabei wird großen Wert auf die Information des Patienten über die Vor- und Nachteile (insbesondere Überdiagnose und -therapie) gelegt. Die Früherkennungsmaßnahmen bestehen primär aus PSA und untergeordnet auch der DRU, dabei ist der Untersuchungsabstand abhängig von Serum-PSA und Patientenalter. Es ergeben sich folgende Indikationen zur Biopsie: ein PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml in der Erstuntersuchung, ein tumorverdächtiger Befund in der DRU sowie ein suspekter PSA-Anstieg [22]. Zur histologischen Sicherung wird unter Antibiotikaprophylaxe die Entnahme von 10-12 systematischen Gewebeproben unter transrektaler Ultraschall-Kontrolle empfohlen. Weiterhin sollen auch in DRU oder Bildgebung (TRUS, MRT) auffällige Läsionen gezielt biopsiert werden. Inzwischen hat sich die multiparametrische MRT (mpMRT) im Rahmen der Primärdiagnostik etabliert. Unter anderem sollen zusätzlich zur systematischen Biopsie Läsionen, die in der MRT tumorverdächtig imponieren, gezielt biopsiert werden. Auch nach negativer, systematischer Primärbioptie mit weiterhin bestehendem Tumorverdacht wird eine mpMRT durch die S3-Leitlinie empfohlen [22]. Weitere Anwendungsgebiete der mpMRT, die durch die Leitlinie empfohlen werden, sind die aktive Überwachung bei niedriggradigen PCa und das lokale Tumorstaging. Bezüglich der Biopsieindikation wird zwischen Primär- (Biopsie-naive Patienten) und Sekundärbioptie (Patienten mit zuvor negativer systematischer Biopsie) unterschieden. Da sowohl die gezielte MRT-gestützte Biopsie als auch systematische Biopsieschemata alleine Tumore übersehen können, ist deshalb insbesondere bei Biopsie-naiven Patienten eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie sinnvoll und wird von der S3-Leitlinie empfohlen [22, 23]. Genaue Empfehlungen, welche Art der gezielten MRT-gestützten Biopsie erfolgen soll, liegen aktuell nicht vor. Bei Patienten mit zuvor negativer Biopsie führt die gezielte MRT-Biopsie im Vergleich zur systematischen Probenentnahme zu deutlich höheren Detektionsraten insgesamt sowie für csPCa,

gleichzeitig werden weniger klinisch-insignifikante Tumore detektiert [24]. In der S3-Leitlinie werden deshalb bei Männern mit negativer Vorbiopsie MRT-gezielte Verfahren favorisiert [22].

1.2. Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata

1.2.1 Entwicklung der Prostata-MRT

Das erste MRT-Bild eines lebenden Menschen stammt aus dem Jahr 1977 und beruht auf der Arbeit von Raymond Damadian [25]. Seitdem hat sich durch eine Vielzahl an technischen Neuerungen ein großes Feld an Einsatzmöglichkeiten für die MRT ergeben. Die ersten Versuche, die MRT, welche früher trotz fehlender Verwendung von Radioaktivität noch als „*nuclear magnetic resonance*“ bezeichnet wurde, für die Diagnostik des PCa zu nutzen, begannen in den 1980er Jahren. Bei noch sehr niedrigen Feldstärken von ca. 0,3-5 Tesla (T) und deutlich zeit- und kostenintensiverer Bildakquisition zeichnete sich schon damals eine Überlegenheit der MRT gegenüber der Computertomographie (CT) in Bezug auf die Beurteilung der Organe des kleinen Beckens ab [26, 27]. So konnte die MRT bereits in ihren Anfangszeiten durch die Anfertigung von Bildern in den drei Raumebenen (axial, coronal und sagittal) eine gute Abbildung der anatomischen Verhältnisse bieten. Die Stärken der MRT lagen insbesondere in der Beurteilung von intraprostatistischen Läsionen, extraprostatistischem Tumorwachstum und pelviner Lymphadenopathie [27]. Schon seinerzeit ließen sich malignomsuspekte Läsionen in Form von inhomogenen, teils nodulär konfigurierten Signalintensitäten von gesundem Prostatagewebe abgrenzen [26]. Eine eindeutige Differenzierung zwischen malignen und benignen Prozessen der Prostata war durch die damaligen MRT-Untersuchungen der Prostata jedoch noch nicht gegeben [26, 27]. Bereits 10 Jahre später stiegen die Feldstärken auf 1,5 T und es wurden zunehmend anatomische T1-gewichtete Sequenzen (T1WI) und T2-gewichtete (T2WI) Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) angefertigt. Insbesondere die TSE überzeugte durch eine schnellere Durchführung und bessere Auflösung. Seit Anfang der 2000er Jahre werden zunehmend auch Prostata-MRTs an 3 Tesla-Geräten durchgeführt, bei diesen kann aufgrund der durch die Feldstärke erhöhten Signal-zu-Rausch Ratio (SNR) und damit einhergehend besseren Ortsauflösung auf den Einsatz einer Endorektalspule verzichtet und qualitativ hochwertige Aufnahmen auch mittels Körperspule angefertigt werden [6, 28, 29]. Ein weiterer wichtiger Meilenstein der Prostatabildgebung war die Etablierung der Diffusionsgewichteten Bildgebung

(DWI, *diffusion weighted imaging*), welche im Vergleich zur T2WI eine verbesserte Differenzierung von tumorösem und gesunden Gewebe erlaubt [30]. Im Rahmen der Einführung von funktionellen Sequenzen wie der DWI hat sich in den letzten Jahren zunehmend die multiparametrische (mp) MRT der Prostata etabliert, diese soll im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.2 Technische Grundlagen und Empfehlungen

Als mpMRT wird die Kombination aus anatomischen und funktionellen Sequenzen bezeichnet, welche gegenüber der Verwendung von lediglich T1WI- und T2WI-Sequenzen eine erhöhte Sensitivität und Spezifität aufweist [6]. Die mpMRT der Prostata ermöglicht so die Detektion von intermediären und hochgradigen PCa auch mit kleinen Volumina, insbesondere von $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ [6]. Hauptaufgaben sind die Detektion, Lokalisation und das Staging von PCa. Die mpMRT kommt jedoch auch im Rahmen der Nachsorge zum Rezidivausschluss und in der aktiven Überwachung zum Einsatz. Die moderne Prostata-MRT bildet außerdem die Basis für weitere interventionelle und therapeutische Maßnahmen, wie die MRT-gesteuerte Biopsie und Bestrahlungs- oder OP-Planung.

T2-gewichtete Bildgebung (T2WI):

Die T2WI als Grundpfeiler der mpMRT dient zur genauen Beurteilung der Prostataanatomie und erlaubt eine Differenzierung der verschiedenen Zonen. Klassischerweise stellt sich die PZ T2-hyper- und die CZ hypointens dar, die TZ weist aufgrund der Mischung aus Drüsengewebe und stromalen Anteilen heterogene Signalintensitäten auf [6]. Der Großteil der PCa zeichnet sich durch geminderte Signalintensitäten in der T2WI aus [6, 7, 31]. Da sich jedoch auch viele benigne Prozesse wie BPH, Atrophie oder Prostatitis ebenfalls T2-hypointens darstellen können, ist das Signalverhalten ein unspezifisches Charakteristikum und die Akquisition zusätzlicher Sequenzen von Nöten. Trotz allem ist die T2WI insbesondere für die Beurteilung der TZ die wichtigste Sequenz und unverzichtbar [6, 31]. Neben der hochauflösenden Darstellung des Prostatagewebes können mittels T2WI auch Nachbarstrukturen beurteilt und ein mögliches extraprostatatisches Tumorwachstum (z.B. in Form von Samenblaseninfiltration oder Beteiligung des neurovaskulären Bündels) ausgeschlossen werden. Die Anfertigung der zumeist TSE-Sequenzen soll mit möglichst kleinem Messfeld und einer geringen Schichtdicke von 3 mm erfolgen [6, 7, 32]. Obligat sind T2WI-Sequenzen in axialer

und mindestens einer weiteren Ebene, eine optimale Darstellung der Prostata wird durch die Anfertigung von Aufnahmen in allen drei Raumachsen erreicht [33].

T1-gewichtete Bildgebung (T1WI):

In der T1WI ist aufgrund des niedrigeren Weichteilkontrasts keine genaue Differenzierung der intraprostatistischen Strukturen möglich, die Zonen stellen sich homogen hypointens dar. Hauptaufgabe der T1WI ist die Beurteilung von Veränderungen nach Biopsie oder Entzündung. Postbiopsische Blutungen weisen klassischerweise eine T1WI-Hyperintensität auf [6, 32]. Ferner erlaubt die T1WI die Evaluation der Strukturen des kleinen Beckens und dient dem Ausschluss von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen [7, 32]. Es empfiehlt sich auch hier eine Bildakquisition von TSE-Sequenzen, zumeist in der axialen Ebene mit Messfeld von der Aortenbifurkation bis zum Beckenboden [32].

Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI):

Die DWI als funktionelle Sequenz basiert auf dem Konzept der Brown'schen Molekularbewegung und der Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe. In physiologischem, gesunden Gewebe läuft die Diffusion ungestört ab, wohingegen es durch tumoröse oder entzündliche Prozesse aufgrund einer erhöhten Zelldichte zu einer lokalen Diffusionsstörung kommt, welche bildmorphologisch in Form eines hyperintensiven Signals durch die MRT dargestellt werden kann [34, 35]. Die DWI erhöht nachweislich die Sensitivität und Spezifität der mpMRT [36], für die Lokalisation von PCa in der PZ hat sich die DWI als führende Sequenz etabliert [6, 31]. Eine wichtige Rolle spielt die Verwendung von b-Werten, welche die Stärke der Diffusionswichtung in den durchgeführten Sequenzen angeben. Aktuell werden die Nutzung von 0-100 sec/mm² und 800-1000 sec/mm² empfohlen, zusätzlich soll die Bestimmung eines hohen b-Wertes von ≥ 1400 sec/mm² erfolgen [32, 33]. Zu beachten ist, dass mit steigenden b-Werten das T2-Signal abnimmt, allerdings führen hohe b-Werte auch zu einer schlechteren SNR und somit eingeschränkter Bildqualität [6, 37]. Durch die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC, *apparent diffusion coefficient*) und Erstellen einer zugehörigen ADC-Karte, in der sich ein niedriger ADC-Wert hypo- und ein hoher Koeffizient hyperintens darstellt, kann der Ausprägungsgrad der Diffusionsstörung bestimmt werden [7]. Der ADC weist eine negative Korrelation zum Malignitätsgrad des Tumors auf, je niedriger der ADC-Wert ist, desto aggressiver ist der Tumor [37]. Neben der ADC-

Reduktion zeigen sich PCa in der DWI durch eine Hyperintensität in den hohen b-Werten von $> 1400 \text{ sec/mm}^2$, diese Morphologie ist jedoch unspezifisch und kann auch durch benigne Veränderungen wie eine Prostatitis oder BPH auftreten [35]. Der ADC kommt insbesondere bei Patienten der niedrigen und mittleren Risikogruppe zum Einsatz, eine tragende Rolle spielt die DWI auch in der aktiven Überwachung zum Monitoring von PCa [34]. Vorteile der DWI sind eine schnelle Durchführbarkeit und der fehlende Einsatz von Kontrastmittel [36]. Jedoch sind die Sequenzen stark Artefakt-anfällig, bei unzureichender Bildqualität sollte eine Wiederholung angestrebt werden [38].

Dynamische Kontrastmittel-gestützte Bildgebung (DCE):

Unter der DCE (*dynamic contrast-enhanced imaging*) versteht man die Ergänzung von axialen T1WI-Sequenzen um die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM). Die Bildakquisition sollte vor, während und nach KM-Gabe erfolgen [6]. Angestrebt wird eine hohe zeitliche Auflösung von $\leq 15 \text{ sec}$ oder $\leq 10 \text{ sec}$ [32, 33]. PCa weisen aufgrund einer veränderten Gefäßarchitektur mit erhöhter Endothelpermeabilität und ausgeprägter Neovaskularisation ein spezifisches KM-Verhalten auf. So zeigen tumoröse Läsionen der Prostata ein früheres und stärkeres KM-Enhancement als umliegendes, physiologisches Gewebe [39, 40]. Ein weiteres Charakteristikum, welches jedoch nicht bei allen PCa beobachtet werden kann, ist ein rasches *Wash-out* von KM [41]. Insbesondere in der PZ erhöht die DCE Sensitivität und Spezifität der mpMRT, für die Beurteilung der TZ ist sie dahingegen schwieriger zu interpretieren und im Rahmen des aktuellen Bewertungssystems (PI-RADS-Klassifikation; *Prostate Imaging Reporting and Data System*) für diese Zone von untergeordneter Bedeutung [41, 42]. Gerade bei Patienten mit Zustand nach Prostatektomie oder Radiatio ist die DCE relevant, da sie residuelles Prostatagewebe relativ zuverlässig von Rezidiven differenzieren kann [43]. Ein Vorteil der DCE ist, dass sie weniger Artefakt-anfällig ist als die DWI.

Nach aktuell gültigen Empfehlungen sollten die Protokolle der mpMRT individuell an den Patienten, das MRT-Gerät und die klinische Indikation angepasst werden, obligat ist jedoch die Akquisition von T2WI, DWI und DCE [6, 32]. So hat sich gezeigt, dass die Kombination aus T2WI, DWI und DCE insbesondere für höhergradige PCa und Tumore der PZ hohe Detektionsraten erzielt [42]. Dabei sollen alle axialen Serien in gleicher Ausrichtung und Angulation wie die (para-)

axiale T2WI angefertigt werden [7, 32]. Bei unzureichender Bildqualität aufgrund von Artefakten sollte eine Wiederholung der jeweiligen Sequenz angestrebt werden.

1.3 Befundung der Prostata-MRT

1.3.1 Standardisierte und strukturierte Befundung

Nachdem die mpMRT der Prostata in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Relevanz und Bedeutung gewonnen hat, gab es lange Zeit keine allgemein gültigen Kriterien und Richtlinien zur strukturierten Auswertung, was einen internationalen Befundvergleich und eine zielführende Diagnostik erschwerte. Da zuvor eine Vielzahl an unterschiedlichen Bewertungssystemen existierte, wurden 2012 erstmals Empfehlungen in Form der PI-RADS-Klassifikation (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) durch eine Expertengruppe der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) veröffentlicht [43]. Ziele dieser Richtlinien durch ein international standardisiertes Bewertungssystem waren neben der Verringerung in Unterschieden der Bildakquisition die Objektivierung von Durchführung und strukturelle Befundung der mpMRT. Nach der ersten Version (v1) von 2012 folgte 2015 in Zusammenarbeit mit dem *American College of Radiology* (ACR) und der *AdMe Tech Foundation* die überarbeitete Form PI-RADS v2 als Anpassung auf aufgezeigte Einschränkungen und Schwachpunkte der ersten Version [6]. 2019 erschien die zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit aktuell gültige Version PI-RADS v2.1 [33]. Im deutschsprachigen Raum wurden 2017 durch die Arbeitsgemeinschaft Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) Empfehlungen veröffentlicht und 2021 aktualisiert, welche durch die Definition der Qualitätsstandards Einzug in die S3-Leitlinie gefunden haben. Die Empfehlungen basieren zwar stark auf der PI-RADS-Klassifikation, sind jedoch nicht komplett deckungsgleich mit dieser und fokussieren sich primär auf Vorbereitung und Durchführung der mpMRT und weniger auf die Befundung [32].

1.3.2 PI-RADS (v1, v2 und v2.1)

Bei der PI-RADS-Klassifikation handelt es sich, in Anlehnung an andere Klassifizierungssysteme (z.B. BI-RADS; *Breast Imaging-Reporting and Data System* beim Mammakarzinom), um eine 5-stufige Skala zur Karzinomdetektion: je höher der Wert, desto wahrscheinlicher liegt ein csPCa vor [44]. Auffällige Läsionen erhalten in jeder durchgeführten MRT-Sequenz nach speziell festgelegten Kriterien

einen Wert zwischen 1 und 5, anschließend wird eine finale Bewertung jeder Läsion gebildet, um die Ergebnisse von T2WI, DWI und DCE in Einklang zu bringen. Jedes Prostata-MRT erhält eine abschließende Gesamtklassifikation, welche dann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines csPCa abbildet [6, 33]. Einen Überblick über das PCa-Risiko anhand der Gesamtklassifikation gibt **Tabelle 2**.

Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit für Vorliegen eines csPCa nach PI-RADS v2.1 [33]

PI-RADS Gesamtklassifikation nach v2.1	
PI-RADS 1	sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für csPCa
PI-RADS 2	geringe Wahrscheinlichkeit für csPCa
PI-RADS 3	intermediäre Wahrscheinlichkeit für csPCa
PI-RADS 4	hohe Wahrscheinlichkeit für csPCa
PI-RADS 5	sehr hohe Wahrscheinlichkeit für csPCa

PI-RADS v2.1 = Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1,
csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom

Tabelle 3: Bewertung der peripheren Zone in T2WI nach PI-RADS v2.1 [7, 33]

Kategorie	T2WI – periphere Zone (PZ)
1	gleichmäßig hyperintensives Signal (normal)
2	lineare, keilförmige oder diffuse diskrete Hypointensitäten, üblicherweise mit unscharfen Rändern (post-/entzündliche Veränderungen)
3	heterogene Signalintensität oder nicht-umschriebene, rundliche und moderate Hypointensitäten
4	umschriebenes, homogen hypointenses fokales Areal/Raumforderung auf die Prostata beschränkt mit maximalem Durchmesser < 1,5 cm
5	wie 4, aber mit maximalem Durchmesser ≥ 1,5 cm <i>oder</i> mit extraprostatischer Ausdehnung <i>oder</i> invasivem Verhalten

T2WI = T2-gewichtete Sequenz, PZ = periphere Zone

Die PI-RADS-Klassifikation zeichnete sich bereits in v1 neben einer hohen Sensitivität durch einen ebenso hohen negativen prädiktiven Wert (NPW) aus [45]. Die Bewertung von T2WI und DWI erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala, wobei bezüglich der T2WI für PZ und TZ unterschiedliche Kriterien vorliegen (**Tabelle 3** und **4**). Für die DCE wird lediglich zwischen positiver und negativer Bewertung unterschieden [33]. Führende Sequenz für die abschließende Bewertung von PZ-Läsionen ist die DWI, für TZ-Läsionen ist die T2WI führend. Wenn DWI und T2WI qualitativ gut sind, ist die DCE oft weniger entscheidend, vor allem bei niedriger (PI-RADS 1 und 2) sowie hoher Bewertung (PI-RADS 4 und 5). Wichtiger ist die DCE

jedoch bei einem PI-RADS 3 in der PZ, die jeweiligen Läsionen können durch einen positiven Wert in der DCE auf einen PI-RADS 4 hochgestuft werden [6, 33]. Eine weitere Möglichkeit des Hochstufens besteht bei TZ-Läsionen, hier kann ein T2WI-Einzelwert von 2 durch eine auffällige DWI (PI-RADS 4 oder 5) auf eine Läsionsbewertung von 3 gesteigert werden [46]. Eine Steigerung kann mittels suspekter DWI auch von einer Einzelbewertung von 3 auf 4 erfolgen. Sowohl in Version v2 als auch in v2.1 sollen jeweils nur die vier auffälligsten Läsionen beschrieben und die Indexläsion ermittelt werden, diese wird definiert als die Läsion mit dem höchsten PI-RADS Läsionsscore. Falls mehrere Läsionen die gleiche Bewertung aufweisen, wird das Areal mit extraprostatlichem Wachstum oder dem größten Durchmesser als Indexläsion gewertet [6, 33].

Tabelle 4: Bewertung der Transitionszone in T2WI nach PI-RADS v2.1 [7, 33]

Kategorie	T2WI – Transitionszone (TZ)
1	normale TZ (selten) oder runder, vollständig umkapselter Knoten (typischer Hyperplasieknoten)
2	größtenteils umkapselter <i>oder</i> homogen umschriebener Knoten ohne Kapsel (atypischer Hyperplasieknoten) <i>oder</i> homogen gering hypointenses Areal zwischen Knoten
3	heterogene Signalintensität (diskrete bis moderate Hypointensitäten), nicht abgrenzbare Ränder
4	linsenförmiges oder nicht-umschriebenes (unscharf begrenztes), homogen hypointenses Areal mit maximalem Durchmesser < 1,5 cm
5	wie 4, aber mit maximalem Durchmesser ≥ 1,5 cm <i>oder</i> mit extraprostatlicher Ausdehnung <i>oder</i> invasivem Verhalten

T2WI = T2-gewichtete Sequenz, TZ = Transitionszone

Die Auswertung nach PI-RADS basiert auf der mpMRT der Prostata, weitere klinische oder anamnestische Faktoren werden zur Beurteilung der Läsionen nicht berücksichtigt. Da die klinischen Angaben wichtige Informationen für die Auswertung liefern und auch Einfluss darauf haben können, sollten immer Informationen wie PSA, Anzahl und Ergebnisse von vorherigen Biopsien, Medikation und urologischer Anamnese erfasst werden [6]. Die PI-RADS-Klassifikation dient vorwiegend zur Tumordetektion und Biopsieplanung, bei bereits histologisch gesichertem PCa liegt der Fokus hingegen mehr auf dem Staging mit Frage nach extraprostatlichem Tumorwachstum oder lokoregionären Metastasen. Da nicht jedes PCa MR-graphisch eindeutig maligne imponiert, ist eine PI-RADS-Klassifizierung von bekannten Karzinomläsionen eher weniger sinnvoll [7].

Empfehlungen zum Vorgehen bei Patienten in der aktiven Überwachung oder zur Rezidivdiagnostik liefert der PI-RADS aktuell nicht [46].

Bei der PI-RADS-Klassifikation handelt es sich um eine dynamische Entwicklung, in die auch in Zukunft technische Innovationen und neue Erkenntnisse eingearbeitet werden sollen. Neu in der v2.1 ist unter anderem die Bewertung von auffälligen Läsionen in CZ und AFS, welche sich durch fokales und frühes KM-Enhancement, eine Asymmetrie oder veränderte Signalintensitäten zeigen können. Da PCa selten ihren Ursprung in diesen beiden Zonen haben und es sich bei Karzinomen meist um eine sekundäre Ausbreitung handelt, ist in diesen Fällen eine dezidierte Betrachtung von PZ und TZ nötig. Als weitere Neuerung in v2.1 sollen Form, Diffusionsrestriktion und Berandung von BPH-Knoten in der TZ beurteilt werden. Da sie selten csPCa enthalten, erhalten unauffällige, runde Hyperplasieknoten mit klassisch umgebender Kapsel in der T2WI einen PI-RADS 1, atypische Knoten hingegen werden als PI-RADS 2 klassifiziert (**Tabelle 4**) [33].

Tabelle 5: Bewertung der diffusionsgewichteten Bildgebung für periphere Zone und Transitionszone nach PI-RADS v2.1 [7, 33]

Kategorie	Diffusionsbildgebung (DWI)
1	keine Auffälligkeiten in ADC und hohen b-Werten (normal)
2	lineare/keilförmige Hypointensität in ADC <i>und/oder</i> lineare/keilförmige Hyperintensität in hohen b-Werten
3	fokales (i.d.R. diskret bis moderat) hypointenses Areal in ADC <i>oder</i> fokal hyperintenses Areal in hohen b-Werten (kein gemeinsames Auftreten)
4	fokales eindeutig hypointenses Areal in ADC und betont hyperintens in hohen b-Werten mit maximalem Durchmesser von < 1,5 cm
5	wie 4, aber mit maximalem Durchmesser $\geq 1,5$ cm <i>oder</i> mit extraprostatischer Ausdehnung <i>oder</i> invasivem Verhalten

ADC = Scheinbarer Diffusionskoeffizient

Da eine Diffusionsrestriktion ebenfalls hinweisend auf ein PCa sein kann, wird in der Version 2.1 die DWI zur Beurteilung von atypischen BPH-Knoten miteinbezogen. Atypische Knoten, die in der T2WI eine PI-RADS-Bewertung von 2 erhalten, können durch eine DWI von ≥ 4 auf eine Läsionsbewertung von 3 hochgestuft werden. Bei einer lediglich moderaten Diffusionsrestriktion mit PI-RADS 3 sollte hingegen kein Upgrading erfolgen [33]. Erneuert wurden in der v2.1 außerdem die Definitionskriterien für einen PI-RADS-Score 2 und 3 in der DWI (**Tabelle 5**) sowie für eine negative Bewertung in der DCE (**Tabelle 6**).

Tabelle 6.: Bewertung der Perfusionsbildung in peripherer und Transitionszone nach PI-RADS v2.1 [7, 33]

Kategorie	Perfusionsbildung (DCE)
0 (-)	keine frühe/gleichzeitige Anreicherung <i>oder</i> diffuse multifokale/flächige Anreicherung ohne fokales korrespondierendes Areal in T2WI und/oder DWI (Prostatitis) <i>oder</i> fokale Anreicherung korrespondierend zu Hyperplasieareal in T2 (Hyperplasieknoten)
1 (+)	fokale Anreicherung <i>und</i> frühere/gleichzeitige Anreicherung zum angrenzend normalen Prostatagewebe <i>und</i> korrelierende Anreicherung zu suspektem Areal in T2WI und/oder DWI

DCE = Dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung, TWI2 = T2-gewichtete Sequenz

1.4. MRT-gestützte Prostatabiopsie

1.4.1 Entwicklung

Lange Zeit war die Prostata das einzige Organ, bei dem die histologische Sicherung von soliden und bildmorphologisch erkennbaren Tumoren systematisch nach einem festen Schema und nicht gezielt durch die Biopsie auffälliger Herde erfolgte [47, 48]. Die ultraschallgesteuerte Punktion stellte somit in der Vergangenheit den Goldstandard zur Diagnostik des PCa dar. Mit zunehmender Verbreitung der mpMRT der Prostata etablierten sich in den vergangenen Jahren zunehmend verschiedene Methoden der gezielten MRT-gestützten Biopsie. Da eine unauffällige mpMRT aufgrund des hohen negativ prädiktiven Werts mit sehr großer Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines csPCa ausschließt, können überflüssige Biopsien vermieden und um bis zu 50% reduziert werden [49, 50]. Ein Vorteil der gezielten MRT-gestützten Biopsie ist neben einer erhöhten Effizienz ferner eine schnellere und bessere Detektion von csPCa im Vergleich zur systematischen Biopsie, welche nicht die gesamte Prostata abdeckt [7, 48]. So werden durch eine gezielte MRT-basierte Biopsie signifikant mehr csPCa diagnostiziert als durch die systematische 12-Stanzen-TRUS-PE (Sensitivität von 91% vs. 76%), weiterhin werden weniger klinisch-insignifikante PCa detektiert [24, 48, 50]. Da die gezielte MRT-gestützte Biopsie mit weniger Stanzen auskommt als eine systematische Biopsie, ist sie mit weniger Komplikationen und möglicherweise auch einem geringeren Infektionsrisiko assoziiert [32, 51, 52]. Durch die histologische Untersuchung von Prostatektomiepräparaten nach erfolgter Biopsie hat sich gezeigt, dass die systematische, TRUS-gesteuerte Biopsie häufig den Gleason-Score unterschätzt [23]. Bei der gezielten MRT-gestützten Biopsie hingegen ist das Risiko des anschließenden Gleason-Upgradings durch die Prostatektomie deutlich geringer, sie stellt somit eine bessere Möglichkeit zur Risikostratifizierung und

Therapieplanung dar [23]. Ein weiterer Vorteil der gezielten MRT-gestützten Biopsie besteht im Vergleich zur systematischen Biopsie im prozentual deutlich höheren Tumoranteil je entnommener Stanze [23, 52].

1.4.2 Biopsiemethoden

Kognitive MRT/US-Biopsie:

Bei der kognitiven MRT/US-Biopsie erfolgt eine gezielte Ultraschall-Biopsie unter Kenntnis der MRT-Bilder, jedoch ohne direktes technisches Übereinanderlegen von MR- und Ultraschall (US)-Bild. Die Korrelation der Befunde erfolgt lediglich mental durch die biopsierende Person. Es hat sich gezeigt, dass die kognitive MRT/US-Biopsie der MRT/US-Fusionsbiopsie bezüglich Gesamtdetektion und Detektion von csPCa nicht unterlegen ist [24, 53]. Obwohl sie die simpelste und kosteneffektivste Methode der gezielten MRT-gestützten Biopsie darstellt, ist sie stark abhängig von der Erfahrung der Untersucher:innen und dem richtigen Umgang mit der Technik, Expertise sowohl in der MRT- als auch in der US-Bildgebung sind essentiell [7]. Mögliche Fehlerquellen sind, ähnlich wie bei der MRT/US-Fusionsbiopsie, eine insuffiziente mpMRT oder fehlende Abgrenzbarkeit der MRT-Läsion im Ultraschall [7].

MRT/US-Fusionsbiopsie:

Die MRT/US-Fusionsbiopsie bezeichnet eine gezielte Biopsiemethode im Ultraschall bei der mittels Computersoftware die zuvor angefertigten Bilder der mpMRT über die „live“ in Echtzeit erfassten US-Bilder gelegt werden. Mittels gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie werden im Vergleich zur systematischen, lediglich TRUS-gesteuerten Biopsie bis zu 30% mehr csPCa und 17% weniger niedriggradige Tumore entdeckt [47]. Die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie gilt gegenüber der systematischen Biopsie auch deshalb als effizienter, da sie mit weniger Stanzen eine höhere Tumordetektionsrate für csPCa (33% vs. 24%) erreicht [54]. Durch technische Innovationen und Neuerungen im Feld der gezielten MRT/US-Fusionsbiopsie ist dies die mittlerweile am häufigsten genutzte MRT-gestützte Biopsie und gilt indirekt als der Goldstandard zur Sicherung von auffälligen mpMRT-Läsionen [7, 32]. Die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie zeichnet sich im Vergleich mit der kognitiven MRT/US-Biopsie durch eine Überlegenheit in der histologischen Sicherung kleiner MRT-Läsionen aus [53]. Sie bietet außerdem einen höheren histologischen Informationsgewinn als die kognitive MRT/US-

Biopsie, da sie auch vermehrt nicht-maligne Pathologika (Prostatitis, etc.) detektiert [53]. In der Regel wird die MRT/US-Fusionsbiopsie als gezielte MRT-Biopsie mit einer systematischen 12-Stanzen-TRUS-PE kombiniert, dies kann in einer Sitzung erfolgen. Diese sogenannte Kombinationsbiopsie bietet einen Vorteil gegenüber anderen gezielten MRT-gestützten Biopsiemethoden zum einen in der kürzeren Behandlungsdauer und dem geringeren Schmerzlevel der Patienten [55]. Technisch lässt sich der Ablauf der gezielten MRT/US-Fusionsbiopsie in Segmentierung und Registrierung (Fusion der Bilder) unterteilen, bei letzterer wird zwischen rigider (nicht deformierbarer) und elastischer (deformierbarer) Registrierung unterschieden. Da die Prostata durch Manipulation verformbar ist, stellt sie sich unter MR- und US-Untersuchungsbedingungen jeweils unterschiedlich dar (bedingt durch z.B. Endorektalspule oder TRUS-Sonde). Bei der elastischen Registrierung wird eine Anpassung der Organkonturen und Volumina vollzogen, um eine bessere Fusion von mpMRT und US zu garantieren [7].

MRT-(*in-bore*)-Biopsie:

Bei der MRT-(*in-bore*)-Biopsie handelt es sich um die initiale Art der MR-gestützten Biopsie, hierbei wird die meist transrektale Punktion unter MR-graphischer Sichtkontrolle im MRT-Gerät durchgeführt. Da eine Lagekontrolle der Nadel in mindestens zwei Raumebenen erfolgen kann und somit eine Garantie besteht, auffällige Läsionen exakt getroffen zu haben, handelt es sich bei der MRT-(*in-bore*)-Biopsie um die genaueste Art der gezielten MRT-gestützten Biopsie [7, 56]. Sie ist insbesondere dann indiziert, wenn trotz auffälligem Befund in der mpMRT die gezielt entnommenen MR-Stanzen histologisch unauffällig waren und kann somit als Reserve dienen [32, 56, 57]. Im Vergleich zu anderen gezielten MRT-Biopsietechniken ist die MRT-(*in-bore*)-Biopsie jedoch teurer, nicht überall verfügbar und zeitintensiver, die Durchführung von mpMRT und Biopsie können nicht in einem Termin erfolgen [7, 38]. Zumeist werden pro auffälliger MRT-Läsion zwei biopsische Stanzen entnommen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei zuverlässig getroffenem Herd in der MRT-(*in-bore*)-Biopsie auch eine Gewebeprobe ausreichen könnte und eine Reduktion der Stanzenanzahl vertretbar wäre [58]. Eine weitere Studie hat belegt, dass die MRT-(*in-bore*)-Biopsie bei deutlich weniger Stanzen als die systematische Biopsie eine gleich gute Tumordetektionsrate sowohl insgesamt als auch für csPCa erreicht [52]. Während in der systematischen 12-Stanzen-TRUS-PE Areale wie AFS und TZ nur sehr

schwer oder gar nicht erreicht werden können, liegt die Stärke der MRT-(*in-bore*)-Biopsie in der Erreichbarkeit auch von ungünstig gelegenen oder kleinen Läsionen in anteriorer, lateraler und apikaler Lokalisation [7, 56].

1.5 Ziele der Arbeit

Bei der in den letzten Jahren immer weiter entwickelten und optimierten standardisierten Befundung der Prostata-mpMRT ist das Procedere für Patientengruppen mit besonders niedriger oder hoher PI-RADS-Gesamtklassifikation relativ eindeutig belegt. Da ein PI-RADS-1- oder 2-Befund ein csPCa mit recht hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann [33], kann bei diesen Patienten meist auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei Männern mit PI-RADS-4- oder 5-Befunden und dementsprechendem Verdacht auf das Vorliegen eines csPCa sollte eine zeitnahe MRT-gestützte Biopsie folgen. Patienten mit einer PI-RADS-3-Bewertung werden hingegen aufgrund von schwankenden Tumorprävalenzen als intermediäre Risikogruppe bezeichnet, ob hier zeitnah eine gezielte Biopsie oder besser eine Verlaufs-MRT erfolgen sollte, ist bisher nicht klar definiert bzw. wird diskutiert [59-61]. Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb die Frage beantwortet werden, inwiefern bei diesen Patienten bei qualitativer Befundung eine Biopsie von Nöten ist. Ferner soll evaluiert werden, ob es Auffälligkeiten in der MRT oder den klinischen Parametern gibt, welche die Notwendigkeit einer Biopsie bei PI-RADS 3 vorhersagen können. Kontrovers ist auch das aktuelle Vorgehen bei Patienten mit einer PI-RADS-4-Klassifikation und anschließend negativer MRT-gezielter Biopsie, da diese Läsionen zum Teil durch eine Prostatitis oder stromale Hyperplasie vorgetäuscht werden aber auch csPCa verpasst worden sein können [59, 61]. Deshalb hat es sich diese Arbeit zum weiteren Ziel gesetzt, bildmorphologische Auffälligkeiten zu finden, die das Vorliegen von PI-RADS-4-Befunden besser stratifizieren können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Zuge dieser klinisch-retrospektiven Arbeit wurden alle Patienten erfasst, welche zwischen Januar 2014 und September 2017 eine mpMRT der Prostata im 3T-MRT mit Körperspule und anschließender Biopsie erhalten hatten. Alle Patienten, die im Anschluss eine gezielte (TB) und systematische (SB) MRT/US-Fusionsbiopsie erhielten, wurden daraufhin analysiert. Sowohl MRT als auch Biopsie fanden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Kooperation mit der Klinik für Urologie statt. Als Indikation für die Durchführung von MRT und Biopsie galten neben erhöhtem PSA auch auffällige DRU-Befunde sowie der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines PCa. Die Daten von einem Teil der Patientenkohorte wurde bereits veröffentlicht [62]. Die Durchführung der Studie wurde am 13.07.2017 durch die Ethikkommission genehmigt (Studennummer 5910R; Registrierungs-ID: 2017034171). Alle Patienten legten nach eingehender Aufklärung über Studienablauf und die Untersuchungen eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.1.1 Subgruppenanalysen

Neben der Betrachtung des Gesamtkollektivs im Zeitraum von 01/2014 bis 09/2017 erfolgte eine genauere Unterteilung anhand der PI-RADS-Klassifikation, besonderes Augenmerk lag auf den Kategorien mit PI-RADS 3 und 4. Für die Kategorie PI-RADS 3 wurden Patienten in der Zeit von Oktober 2013 bis März 2017 erfasst [63], bei der Kategorie PI-RADS 4 lag der Aufnahmezeitraum zwischen Januar 2015 und September 2017 [64]. Sowohl das Kollektiv von Patienten mit PI-RADS 3 als auch mit PI-RADS 4 wurden zur genauen Risikostratifizierung jeweils in Subgruppen unterteilt.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie mit aufgenommen wurden alle Patienten, welche nach Indikationsstellung eine vollständige mpMRT der Prostata mit strukturierter Befundung nach PI-RADS erhalten hatten. Eine vollständige Biopsie mit gezielten und systematischen Stanzen war ebenfalls Grundvoraussetzungen für den Einschluss und Auswertung in dieser Studie. Sowohl Biopsie-naive (ohne vorherige Biopsie) als auch Patienten mit negativer Vorbiopsie wurden miteingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten neben einer insuffizienten oder extern durchgeführten

Bildgebung auch auswärtig angefertigte Prostata-Biopsien, nicht aussagekräftige Pathologiebefunde und eine fehlende oder inkomplette Biopsie. Patienten mit bereits bekanntem PCa unter aktiver Überwachung waren zwar Bestandteil des Gesamtkollektivs, wurden aber zur Betrachtung der Kategorien PI-RADS 3 und 4 aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Studienendpunkte

In der PI-RADS 3-Kategorie war der primäre Endpunkt die Tumordetektionsrate, in der PI-RADS 4-Kategorie lag der Fokus dahingegen auf der Tumordetektionsrate der unterschiedlichen Subgruppen. Beide Gruppen betrachteten als sekundäre Endpunkte die Lokalisation des PCa und die Detektionsraten in der gezielten und systematischen Biopsie. Die PI-RADS 3-Kategorie befasste sich zusätzlich mit der Verteilung der Gleason-Scores und der Risikostratifizierung durch eine Subgruppenanalyse, wohingegen in der PI-RADS-4-Kategorie ein weiterer sekundärer Endpunkt die Analyse von klinischen Parametern war.

2.2 Untersuchungen und MRT-Protokoll

Die mpMRT wurden an verschiedenen 3T-Kernspintomographen mit Körperspule angefertigt (Magnetom TIM Trio™ und Skyra™; Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland).

Tabelle 7: MRT-Protokolle der 3T-MRT Magnetom-Geräte [63, 64].

Gerät	Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	FOV [mm]	Voxelgröße [mm]
Trio™	T2WI axial	10630	117	130	0,5 x 0,5 x 3,0
	T1WI axial	650	13	300	1,3 x 0,9 x 5,0
	DWI	4600	90	204	1,5 x 1,5 x 3,0
	DCE	5,26	1,76	192	1,5 x 1,5 x 3,0
	b-Werte [sec/mm ²]	0, 500, 1000 + ≥ 1400			
Skyra™	T2WI axial	8770	79	130	0,5 x 0,5 x 3,0
	T1WI axial	712	13	350	0,6 x 0,6 x 5,0
	DWI	7800	88	200	1,5 x 1,5 x 3,0
	DCE	3,9	1,39	200	0,8 x 0,8 x 3,0
	b-Werte [sec/mm ²]	0, 500, 1000 + ≥ 1400			

DCE = Dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung, FOV = field of view, MRT = Magnetresonanztomographie, T1WI = T1-gewichtete Sequenz, T2WI = T2-gewichtete Sequenz, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

Die Protokolle wurden dabei an die internationalen Empfehlungen zur Anfertigung der mpMRT angepasst [6, 32]. Standardmäßig wurden als anatomische Sequenzen axiale, sagittale und coronale T2WI-TSE und axiale T1WI-TSE durchgeführt. Die DCE wurde als Gradientenechosequenz mit einer Scanzeit von 3 min und einer zeitlichen Auflösung von < 9 sec (PI-RADS 3-Kategorie) und < 8 sec (PI-RADS 4-Kategorie) angefertigt. Die Berechnung des ADC erfolgte mittels monoexponentiellem Modell. **Tabelle 7** gibt einen Überblick über die genauen Parameter der MRT-Protokolle, die sich nur gering zwischen den verschiedenen MRT-Geräten unterschieden.

2.3 MRT-Befundung

Die Befundung der mpMRT erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen (T.U., L.S.) mit 7 und 12 Jahren Erfahrung in der Befundung der Prostata-MRT mittels PI-RADS-Klassifikation. Zu Beginn der Studie wurde die Befundung anhand von PI-RADS v1 durchgeführt und 2015 mit Veröffentlichung von v2 auf diese umgestellt. Das Prostatavolumen in ml wurde manuell anhand der axialen und sagittalen T2WI und mittels der Formel $V \text{ (Volumen)} = \text{Höhe} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} / 2$ berechnet. Ergänzend wurde zur Segmentierung der Prostata und weiteren Bildverarbeitung die Software Dyna-CAD (Invivo, Gainesville, USA) verwendet. Die Bestimmung der PSA-D in ng/ml/cm^3 erfolgte als Quotient aus PSA-Serumwert und Prostatavolumen. Neben der Befundung nach PI-RADS wurden die mpMRT auch hinsichtlich des Vorliegens einer Prostatitis (diffuse, teils unscharf berandete, leicht- bis mäßiggradig hypointense Veränderungen der Peripherie in axialer T2WI mit symmetrischer Hyperperfusion) sowie einer diffusen stromalen Hyperplasie (diffuse oder multiple T2WI-hypointense, runde oder kugelige Veränderungen der TZ, ohne Korrelat in der DWI) beurteilt. Die befundenden Radiologen wurden bezüglich der Biopsieergebnisse verblindet. Im Kollektiv von Patienten mit PI-RADS 4-Bewertung erfolgte durch die gleichen Radiologen eine Einteilung in weitere Untergruppen anhand des Vorliegens von Prostatitis und Hyperplasie in die Subgruppen S1 bis S3 [64]:

- Subgruppe 1 (S1): suspekte PI-RADS 4-Läsionen ohne Artefakte, keine Überlagerung durch Zeichen einer peripheren Prostatitis oder transitionalen stromalen Hyperplasie (fokale Diffusionsrestriktion mit niedrigem Signal in ADC-Karte und korrespondierend hohem Signal in hohen b-Werten, fokale

Hyperperfusion und hypointense Signalveränderungen in axialer T2WI; ähnlich zu PI-RADS 5-Läsion, jedoch < 15 mm; **Abbildung 1**)

- Subgruppe 2 (S2): fokale PI-RADS 4-Läsionen mit Überlagerung durch Prostatitis in der PZ und Artefakten in der DWI (diffuse, unscharf berandete und keilförmige, mild- bis mäßiggradig hypointense Veränderungen in axialer T2WI, partielle oder leichte Diffusionsrestriktion und symmetrische frühe Hyperperfusion; **Abbildung 2**)
- Subgruppe 3 (S3): fokale PI-RAD 4-Läsionen mit Überlagerung durch ausgeprägte stromale Hyperplasie in der TZ (runde, diffuse oder kugelige T2-hypointense Veränderungen der TZ, teilweise ohne abgrenzbare Ränder mit leichter fokaler Diffusionsrestriktion, ggf. mit atypischem Enhancement; **Abbildung 3**).

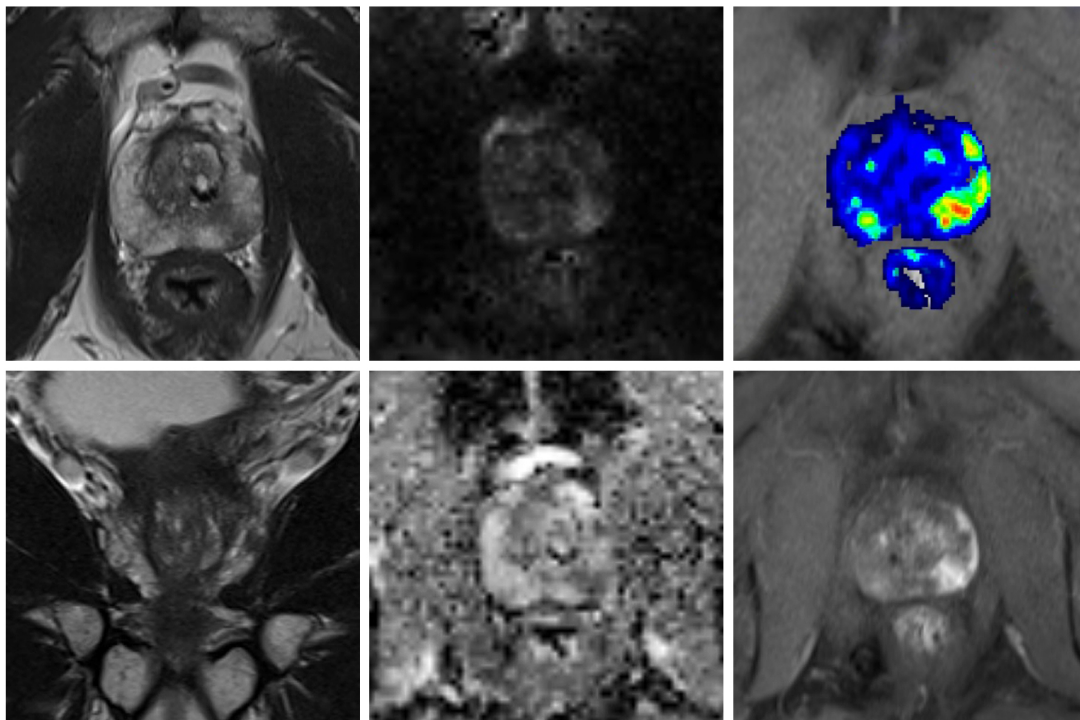


Abb. 1: **Beispielhaftes MRT für Subgruppe 1** [64]; eindeutige PI-RADS-4-Läsion links-mittig in der peripheren Zone mit T2WI-hypointensem Signal, fokaler Diffusionsrestriktion in der ADC und Hyperperfusion in der DCE.

ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient, DCE = dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, MRT = Magnetresonanztomographie, T2WI = T2-gewichtete Sequenz

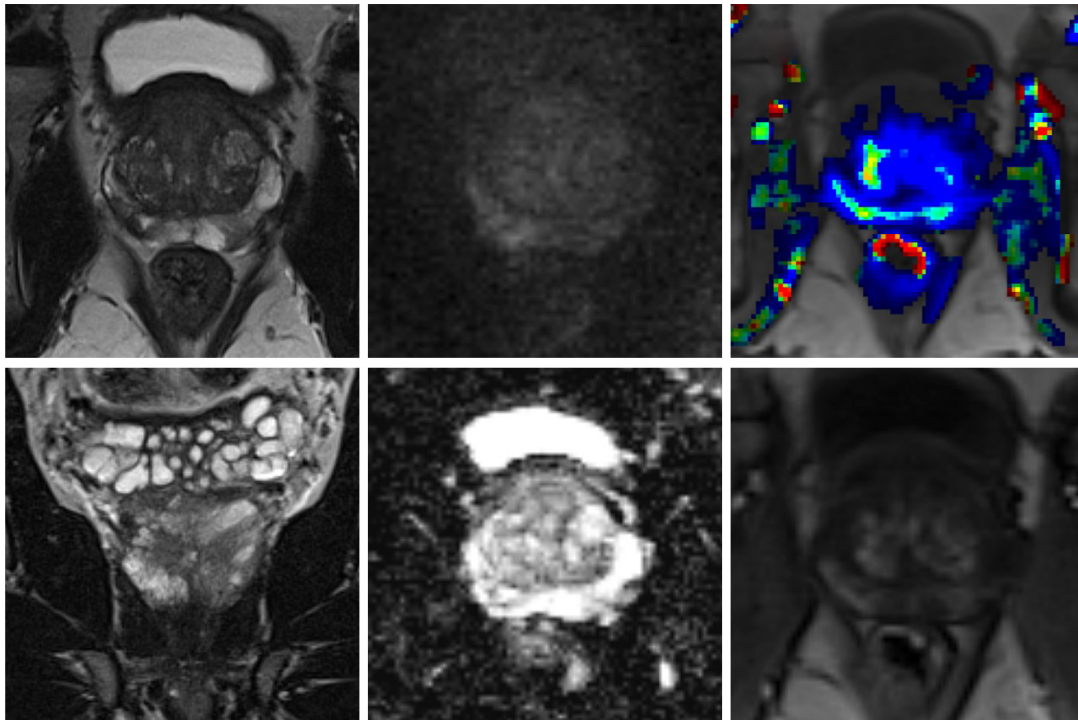


Abb. 2: **Beispielhaftes MRT für Subgruppe 2** [64]; fokale PI-RADS-4-Läsion mit gleichzeitigen Zeichen einer Prostatitis rechts-basal in der peripheren Zone, keilförmige Konfiguration und nur moderat hypointense Signalgebung in T2WI, lediglich geringe Diffusionsrestriktion in ADC-Karte und lokal betonte Hyperperfusion in DCE.

ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient, DCE = dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, MRT = Magnetresonanztomographie, T2WI = T2-gewichtete Sequenz

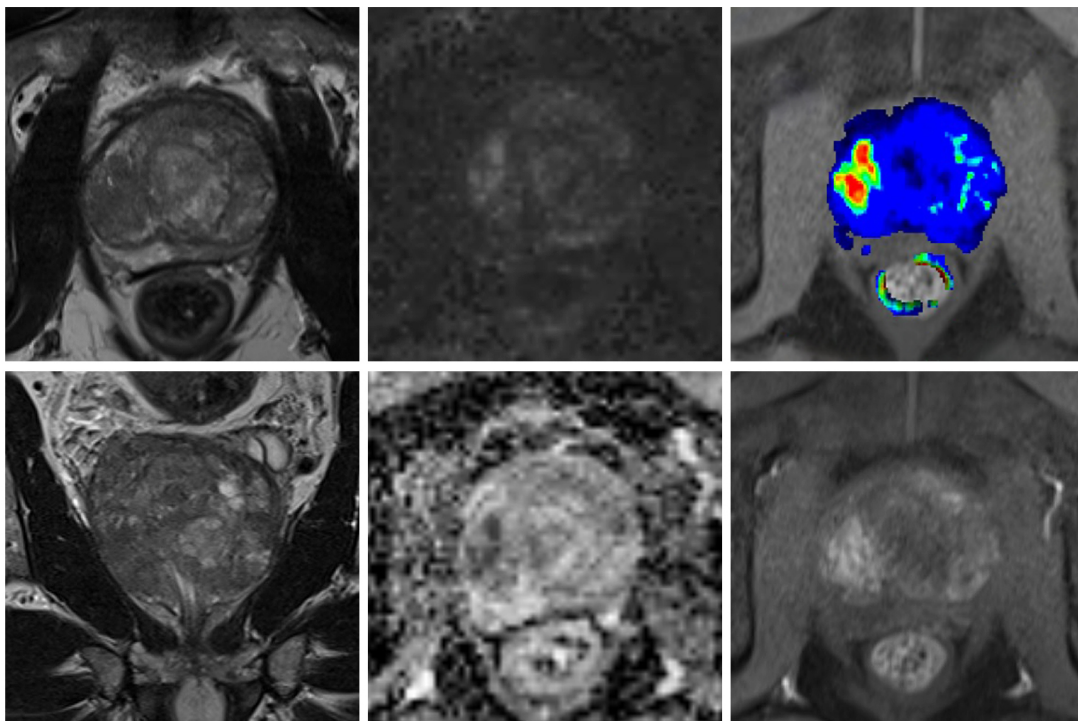


Abb. 3: **Beispielhaftes MRT für Subgruppe 3** [64]; fokale PI-RADS-4-Läsion mit begleitend stromaler Hyperplasie in der links-mittigen Transitionszone, nur gering hypointens und erschwert abgrenzbar in T2WI, fokale Diffusionsrestriktion in ADC-Karte und deutliche Hyperperfusion in der DCE.

ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient, DCE = dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, MRT = Magnetresonanztomographie, T2WI = T2-gewichtete Sequenz

Neben der Bestimmung von Prostatavolumen und PSA-D beinhaltete die Befundung nach PI-RADS v2 die Beurteilung von TZ inklusive AFS sowie der PZ und der CZ. Auch die Betrachtung von Samenbläschen, Lymphknoten, Knochen und Harnblase war fester Bestandteil der standardisierten Befundvorlage, weiterhin wurden auch Nebenbefunde beurteilt [7]. Jedes auffällige Areal wurde einzeln beurteilt, indem neben der genauen Lokalisation anhand des Schemas (**Abbildung 4**) auch der größte Läsionsdiameter, ADC-Wert und die Einzel- sowie die gesamte Läsionsbewertung angegeben wurden. In der abschließenden Beurteilung wurden Gesamtklassifikation, die MR-graphische TNM-Klassifikation und eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen zwecks Biopsie angegeben [7].

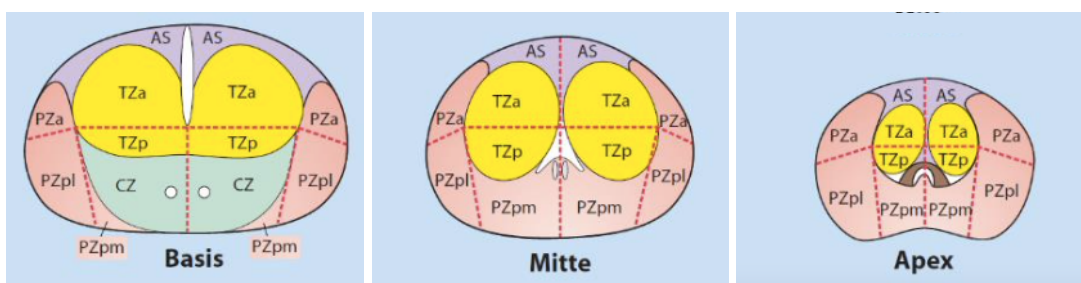


Abb. 4: Lokalisationsschema nach PI-RADS v2.1 mit zonaler Einteilung der Prostata [7]. PZ = periphere Zone, TZ = Transitionszone, CZ = zentrale Zone, AFS = anteriores Stroma

2.4 Biopsie

Die transrektal durchgeführte, gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie (TB) erfolgte mit elastischer Registrierung und der Entnahme von je 2 Stanzen pro Läsion. Durchgeführt wurden die gezielte und systematische MRT/US-Fusionsbiopsie mittels Urostation® (Koelis, La Tronche, Frankreich) oder UroNAV (Invivo, Gainesville, USA), verwendet wurde eine vollautomatische 18 Gauge Biopsienadel (Bard Medical, Karlsruhe, Deutschland). Im Rahmen der systematischen Biopsie wurden 12 Prostatastanzen entnommen. Da sowohl gezielte und systematische MRT/US-Fusionsbiopsie durch den gleichen Untersucher vorgenommen wurden, wurde eine Verblindung durch ein standardisiertes Stanzenschema aus Apex, Mitte und Basis jedes Prostatalappens garantiert. Die Biopsien wurden durch 2 Urologen (C.A., A.H.) mit langjähriger Erfahrung in der Prostatabiopsie durchgeführt. Die histopathologische Auswertung wurde anhand der ISUP-Empfehlungen durch erfahrene Pathologen durchgeführt, für jede Stanze wurden Gleason-Score und der Infiltratanteil pro Stanze in Prozent angegeben [9]. Als csPCa wurde ein Gleason-Score von $\geq 3+4=7$ (ISUP-Grad ≥ 2) gewertet [9].

2.5 Dokumentation

Sowohl die Erhebung, als auch die Überprüfung und Auswertung der erhobenen Daten erfolgte anhand der START-Kriterien (*Standards of Reporting for MRI-targeted biopsy studies*) [65]. Die Histologiebefunde wurden dem Krankenhausinformationssystem der Universität Düsseldorf entnommen (Medico KIS, CGM Clinical Europe, Koblenz, Deutschland). Die MRT-Befunde waren im RIS-System (Radiologie-Informationssystem) hinterlegt. Als PACS (Picture Archiving and Communication System) zur Bildbefundung diente das SECTRA IDS 7 (Sectra AB, Linköping, Schweden). Sämtliche Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle (Version 2019; Microsoft, Redmond, WA, USA) anonymisiert und randomisiert gesammelt, die Speicherung der Datenbank erfolgte auf einem passwortgeschützten Rechner. Die demographischen Daten der Patienten erfassten das Alter sowie das Biopsiedatum, außerdem wurde die Anzahl an Vorbiopsien angegeben. Als klinische Parameter wurden PSA und die PSA-D erfasst. Die MR-graphisch bestimmten Daten umfassten neben dem Prostatavolumen und der Lokalisation von auffälligen Arealen (**Abbildung 4**) auch den größten Diameter in Millimeter. Für jede suspekte Läsion wurden ADC sowie die PI-RADS-Einzelbewertungen in T2WI, DWI und DCE festgehalten. Jedes auffällige Areal erhielt abschließend eine zusammenfassende Läsionsbewertung und jeder Patient eine Gesamt-PI-RADS-Klassifikation unter Berücksichtigung aller Areale. In der Datenbank wurde für jeden Patienten neben dem höchsten Gleason auch der niedrigste ADC-Wert von PCa-Herden dokumentiert. Zur Dokumentation der gezielten MRT/US-Fusionsbiopsie wurden die Anzahl an positiven (tumorhaltigen) Stanzen sowie der Gleason-Score und der höchste Infiltrationsanteil festgehalten. Auch die Anzahl an positiven systematischen Stanzen mit jeweils höchstem Gleason-Score und höchster Tumorerinfiltration wurden dokumentiert, zusätzlich wurde in der Datenbank die Lokalisation des Areals mit dem höchsten Gleason-Score hinterlegt. Es wurde außerdem in der Tabelle vermerkt, ob das PCa im rechten, linken oder in beiden Prostatalappen lokalisiert war. Wenn lediglich die Indexläsion positiv war, wurde in der jeweiligen Zeile eine 0 notiert, wenn hingegen bei mehreren Karzinomherden ein multifokales PCa vorlag, wurde eine 1 eingetragen. Untersucht wurde weiterhin, ob ein Korrelat zwischen MRT-Befund und Histologie vorlag (0 = kein Korrelat, 1 = Korrelation). Wenn ein Gleason-Upgrade verzeichnet und die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie bei gleicher Lokalisation einen höheren Gleason-Score erzielte als die systematische Biopsie,

wurde eine 1 eingetragen. Wenn die systematische Biopsie einen höheren Gleason-Score erzielte, wurde hingegen eine 2 verwendet. Auch ein Infiltrations-Upgrade zwischen gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie wurde nach dem gleichen Schema in der Tabelle notiert. In der letzten Spalte wurden histologische Zusatzinformationen über Prostatitis, BPH oder fokale high-grade Neoplasien festgehalten.

2.6 Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde anhand von IBM SPSS® Statistics (Version 21, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) und Microsoft Excel 2019 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt. Patientenmerkmale wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben und als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) sowie als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte eine Testung mittels Mann-Whitney U Test (MWU). Zur Überprüfung von Unterschieden der Anteile diente der Chi-Quadrat-Test. Zum Vergleich der Detektionsraten von systematischer und gezielter Biopsie wurde der McNemar Test verwendet. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von $< 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2014 bis September 2017 wurde bei insgesamt 1306 Patienten eine mpMRT der Prostata durchgeführt, 697 der Patienten erhielten entweder keine oder lediglich eine auswärtig angefertigte Biopsie und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei den verbliebenen 609 Patienten wurden eine gezielte und systematische MRT/US-Fusionsbiopsie durchgeführt. Nachdem nochmals 17 Patienten aufgrund eines inkompletten Biopsieschemas ausgeschlossen wurden, verblieb ein zu analysierendes Patientenkollektiv von 592 Patienten (**Abbildung 5**).

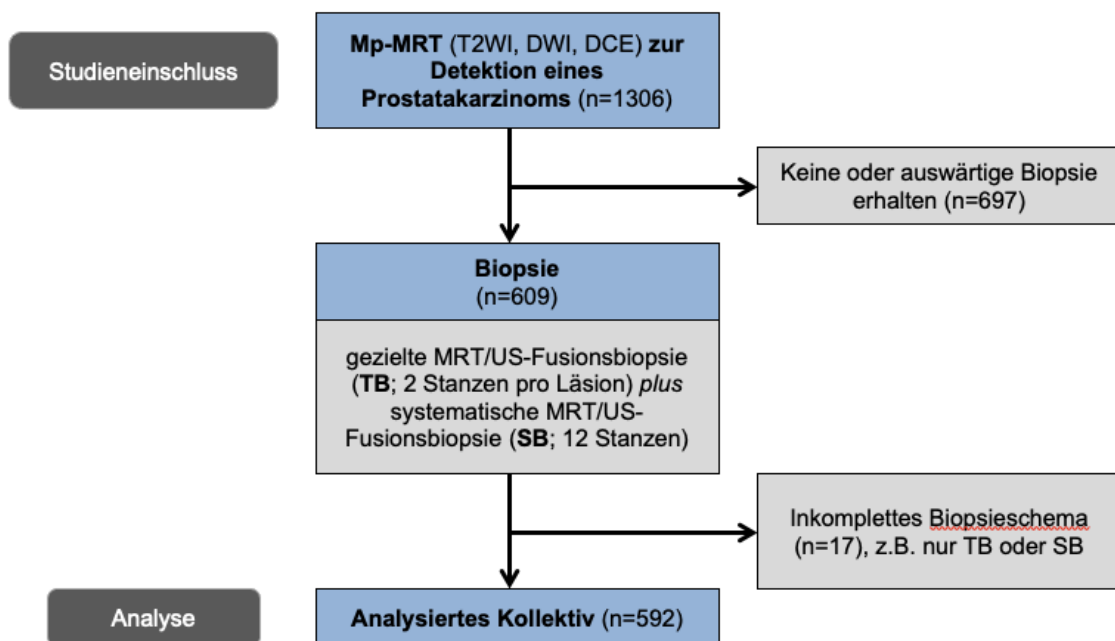


Abb. 5: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung des Studiengesamtkollektivs

DCE = Dynamisch Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung, mpMRT = multiparametrische MRT, n = Anzahl, SB = systematische Biopsie, T2WI = T2-gewichtete Bildgebung, TB = gezielte Biopsie, US = Ultraschall

Die klinischen Daten des Patientenkollektivs können **Tabelle 8** entnommen werden. Durchschnittlich lag das Alter bei 65 Jahren, wobei die Altersspanne von 44 bis 86 Jahren reichte. Der mediane PSA befand sich bei 8 ng/ml, schwankte jedoch innerhalb des Patientenkollektivs zwischen 0,6 ng/ml und 64,4 ng/ml. Auch das PSA-Volumen variierte zwischen 9 ml bis zu 313 ml, es ergab sich ein medianes PSA-Volumen von 46 ml. Während ca. 45% der Patienten Biopsie-naiv waren, lagen bei 45% bereits negative Biopsie-Befunde vor. 10% der Patienten befanden sich in der aktiven Überwachung. Bei 335 Patienten (57% des Gesamtkollektivs)

konnte histologisch ein PCa nachgewiesen werden, in 258 Fällen (44% des Gesamtkollektivs) handelte es sich um ein csPCa.

Tabelle 8: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs mit klinischen Daten

Anzahl Patienten (n)		592
Primärbiopsie	% (n)	45 (269)
Sekundärbiopsie	% (n)	45 (266)
Active Surveillance	% (n)	10 (57)
Alter (J)	Mittelwert ± SD	65 ± 8,97
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	8 (5,97-12)
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	46 (33-65)
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,18 (0,1-0,27)
Anzahl PCa insgesamt (n)		335
Anzahl csPCa (n)		258

cm³ = Kubikzentimeter, csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, SD = Standardabweichung

Tabelle 9 dient dem Vergleich der klinischen Daten zwischen Patienten ohne sowie mit PCa und csPCa. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit histologisch gesichertem PCa meist älter waren und einen höheren PSA-Wert sowie eine vergleichsweise höhere PSA-Dichte vorwiesen. Das Prostatavolumen hingegen war bei Patienten mit PCa und csPCa im Vergleich zu tumorfreien Patienten niedriger.

Tabelle 9: Unterteilung des Gesamtkollektivs anhand des Vorliegens eines Prostatakarzinoms mit klinischen Daten der Untergruppen

		kein PCa	PCa	csPCa
Anzahl Patienten (n)		257	335	258
Primärbiopsie (n)		97	172	140
Sekundärbiopsie (n)		148	118	89
Active Surveillance (n)		12	45	29
Alter (J)	Mittelwert ± SD	65 ± 8,97	67 ± 8,17	68 ± 7,84
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	7,9 (5,86-11,72)	8,5 (6,06-12,89)	8,9 (6,3-13,94)
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	59 (44-86)	37 (30-51)	37 (29-49)
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,14 (0,1-0,18)	0,22 (0,16-0,35)	0,23 (0,16-0,37)

cm³ = Kubikzentimeter, csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, SD = Standardabweichung

MRT- und Biopsieergebnisse:

Im Gesamtkollektiv wurde 24% der Patienten ein PI-RADS-3-Befund zugeordnet, bei 49% der Männer wurden PI-RADS-4-Läsionen beschrieben. Die genaue Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen PI-RADS-Gruppen sowie die zugehörigen Tumordetektionsraten können **Tabelle 10** entnommen werden. Mit zunehmender PI-RADS-Gruppierung stiegen die Raten aller PCa insgesamt sowie von csPCa deutlich an.

Tabelle 10: Gleason-Verteilung des Gesamtkollektivs mit Tumordetektionsraten

PI-RADS	Patienten (n)	PCa gesamt (n)	csPCa (n)
2	2% (13)	-	-
3	24% (139)	13% (18)	2,2% (3)
4	49% (292)	59% (172)	44% (127)
5	25% (148)	98% (145)	87% (128)

csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, n = Anzahl, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System

3.2 PI-RADS 3

Im Zeitraum von Oktober 2013 bis März 2017 wurde 120 Patienten eine PI-RADS-3-Bewertung zugeordnet (**Abbildung 6**).

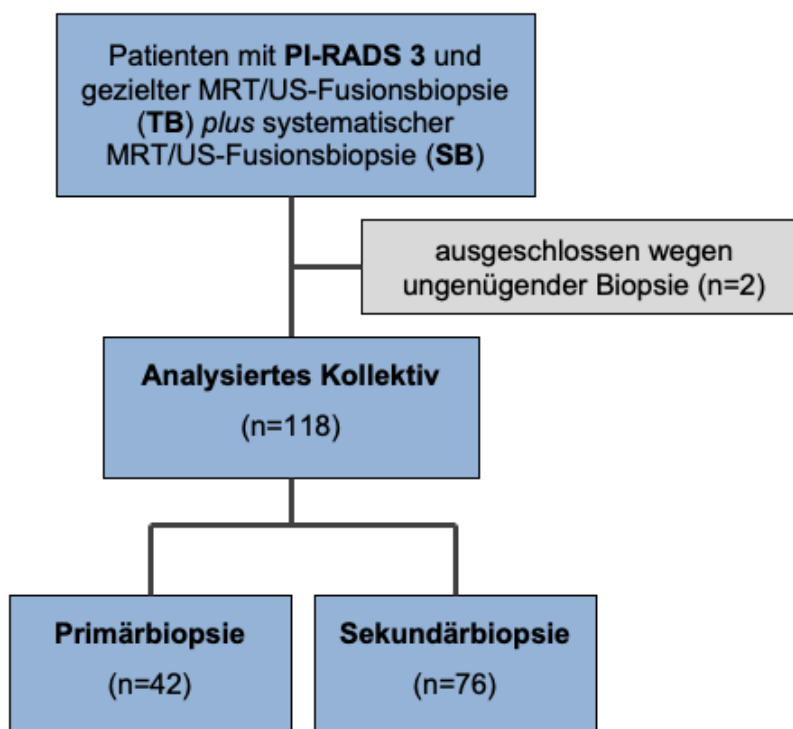


Abb. 6: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung der Kategorie PI-RADS 3 [63]

MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, SB = systematische Biopsie, TB = gezielte Biopsie, US = Ultraschall

2 Patienten wurden aufgrund eines unvollständigen Biopsieschemas aus der Studie ausgeschlossen, so dass ein zu analysierendes Patientenkollektiv von 118 Patienten verblieb. Bei 42 der Patienten (36%) handelte es sich um eine Primärbiopsie, während bei 76 Patienten (64%) bereits eine negative Vorbiopsie vorlag [63]. Die Patientencharakteristika der PI-RADS-3-Kategorie (**Tabelle 11**) wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen Primär- und Sekundärbiopsie auf.

Tabelle 11: Klinische Charakteristika der Patienten mit PI-RADS-3-Bewertung nach Primär- und Sekundärbiopsie mit Tumordetektionsraten und Gleason-Score-Verteilung [63]

		Gesamt	Primär-Bx	Sekundär-Bx
Anzahl Patienten (n)		118	42	76
Alter (J)	Mittelwert ± SD	62 ± 8,1	61 ± 9,4	63 ± 7,2
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	7,8 (6,2-11,8)	6,8 (5,1-9,6)	8,3 (6,8-13)
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,12 (0,10-0,18)	0,11 (0,09-0,18)	0,15 (0,11-0,19)
Prostata-volumen (ml)	Median (IQR)	64 (48-90)	58 (43-83)	67 (49-95)
Anzahl an PCa in n (%)	gesamt	13 (11)	3 (7,1)	10 (13)
GS-Verteilung in n (%)	GS ≥ 7	5 (4,2)	1 (2,4)	4 (5,3)
	GS 6 (3+3)	8 (6,8)	2 (4,8)	6 (7,9)
	GS 7a (3+4)	2 (1,7)	1 (2,4)	1 (1,3)
	GS 7b (4+3)	3 (2,5)	0	3 (3,9)
Anzahl an nicht malignen Befunden (%)	Prostatitis	8 (6,8)	5 (12)	3 (3,9)
	ASAP	5 (4,2)	0	5 (6,6)

ASAP = atypische mikroazinäre Proliferation, cm³ = Kubikzentimeter, GS = Gleason-Score, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostata Imaging Reporting and Data System, Primär-Bx = Primärbiopsie, SD = Standardabweichung, Sekundär-Bx = Sekundärbiopsie

Tumordetektionsraten:

Die Tumordetektionsrate bei Patienten mit PI-RADS-3-Befund lag insgesamt bei 11% (13 der 118 Patienten), bei 4,2% (5 von 118) konnte ein csPCa nachgewiesen werden [63]. Während in der Biopsie-naiven Gruppe bei insgesamt 3 PCa (7,1%) lediglich 1 csPCa (2,4%) vorlag, zeigten sich bei den Patienten mit negativen TRUS-Vorbefunden insgesamt 10 PCa (13%), wovon 4 (5,3%) klinisch-signifikant waren [63]. Bei keinem Patienten mit PI-RADS-3-Befund konnte ein PCa mit Gleason-Score von ≥ 8 nachgewiesen werden [63].

Subgruppenanalyse:

In der Patientenkategorie mit PI-RADS-3-Bewertung erfolgte eine Subgruppenanalyse durch die Aufteilung des Kollektivs in Patienten mit und ohne PCa. **Tabelle 12** veranschaulicht die eingehende Analyse in Form der ermittelten Daten bezüglich des Vergleichs von demographischen und klinischen Patientencharakteristika sowie von MRT-Parametern.

Tabelle 12: Subgruppenanalyse anhand von demographischen und klinischen Patientendaten sowie MRT-Parametern zur Assoziation des Vorliegens eines Prostatakarzinoms [63]

		PCa	kein PCa	p-Wert*
Anzahl Patienten (n)		13	105	-
Alter (J)	Mittelwert ± SD	62 ± 8,2	62 ± 8,2	0,89
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	7,3 (6,3-12)	7,8 (6,2-12)	0,87
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,19 (0,10-0,24)	0,12 (0,10-0,18)	0,31
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	47 (31,5-71)	65 (50-93)	0,02
Größter Läsionsdiameter (mm)	Mittelwert ± SD	11,0 ± 4,0	12 ± 2,7	0,39
Anzahl an bildmorphologischen Nebenfunden in n (%)[†]	Prostatitis	23 (3)	28 (29)	0,79
	Stromale Hyperplasie	23 (3)	53 (56)	0,19
	Prostatitis + stromale Hyperplasie	54 (7)	15 (16)	0,02*

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz; Bestimmung des p-Werts mittels Mann-Whitney-U-Test

[†]Beurteilung durch 2 Radiologen im Konsens

cm³ = Kubikzentimeter, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, mm = Millimeter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, SD = Standardabweichung

Hinsichtlich des Alters und PSA-Wertes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PCa. Obwohl die PSA-Dichte bei Patienten mit PCa mit einem durchschnittlichen Wert von 0,19 ng/ml/cm³ höher war als bei tumorfreien Patienten (0,12 ng/ml/cm³), ließ sich keine statistische Signifikanz beweisen [63]. Patienten mit PCa wiesen ein signifikant niedrigeres Prostatavolumen auf als tumorfreie Patienten (47 ml vs. 65 ml, p-Wert = 0,02). Im Vergleich zu der tumorfreien Subgruppe zeigten sich in der mpMRT bei Patienten mit PCa signifikant häufiger Zeichen einer peripheren Prostatitis in Kombination mit

stromaler Hyperplasie (54% vs. 15%, p-Wert = 0,02) [63]. Der maximale Läsionsdurchmesser der beiden Subgruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tumorlokalisation:

Es wurden in der Patientenkategorie mit PI-RADS-3-Befunden insgesamt 282 Läsionen in der mpMRT beschrieben. Davon befanden sich 23% (64/282) in der PZ, 75% (212/282) in der TZ und 2% (6/282) im AFS. Es ergab sich eine Tumordetektionsrate von 11% pro Patient für die PZ, für die TZ lag diese bei 2,9% und im AFS bei 17% [63]. Bei 3 der 212 Läsionen (1,4%) in der TZ sowie bei 6/64 (9,4%) Läsionen der PZ konnte ein PCa nachgewiesen werden. Die Detektionsrate von PCa gesamt sowie von csPCa war in der PZ höher als in der TZ (6,3% vs. 0,5%), für die Detektion von csPCa ließ sich bei einem p-Wert von 0,003 ein signifikanter Unterschied nachweisen. Im AFS zeigten sich keine csPCa. **Tabelle 13** verdeutlicht die Lokalisations-abhängigen Tumordetektionsraten.

Tabelle 13: Lokalisation der mittels mpMRT detektierten Prostatakarzinome nach Läsion und Patient [63]

Detektion % in Zone (Anzahl/Gesamtanzahl)		TZ	PZ	AFS	p-Wert*
PCa	pro Läsion	1,4 (3/212)	9,4 (6/64)	17 (1/6)	0,002
	pro Patient	2,9 (3/105)	11 (5/46)	17 (1/6)	0,06
csPCa (GS ≥ 7)	pro Läsion	0,5 (1/212)	6,3 (4/64)	0	0,003
	pro Patient	1 (1/105)	6,5 (3/46)	0	0,06

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz; ANOVA zur Berechnung von Unterschieden in TZ, PZ und AFS und Chi-Quadrat-Test zur Berechnung von Unterschieden zwischen TZ und PZ verwendet

AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma, csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, GS = Gleason-Score, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, PZ = periphere Zone, TZ = Transitionszone

Tumordetektionsraten von gezielter und systematischer Biopsie:

Die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie erzielte bei 4 der 13 Tumorpatienten falsch-negative Ergebnisse, in einem Fall handelte es sich um ein csPCa. Die systematische MRT/US-Fusionsbiopsie verpasste ebenfalls 4 der 13 PCa, hierbei lag kein csPCa vor. Die Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie detektierte signifikant mehr PCa gesamt als die Methoden allein, für die Detektion von csPCa zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Methoden [63]. Bezüglich der Detektion von csPCa konnte kein signifikanter Unterschied zwischen gezielter, systematischer und der Kombinationsbiopsie nachgewiesen

werden [63]. Einen Überblick über die Detektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden gibt **Tabelle 14**.

Tabelle 14: Prostatakarzinomdetektionsraten von gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie sowie Kombination aus beiden Biopsiearten [63]

		Anzahl n	Tumordetektion %	p- Wert*
PCa gesamt	gezielt vs. systematisch	9 vs. 9	7,6 vs. 7,6	0,99
	gezielt vs. Kombination	9 vs. 13	7,6 vs. 11	0,05
	systematisch vs. Kombination	9 vs. 13	7,6 vs. 11	0,05
csPCa	gezielt vs. systematisch	4 vs. 5	3,4 vs. 4,2	0,32
	gezielt vs. Kombination	4 vs. 5	3,4 vs. 4,2	0,32
	systematisch vs. Kombination	5 vs. 5	4,2 vs. 4,2	0,99
PCa gesamt + PSA-D < 0,15 ng/ml/cm³	gezielt	8	6,8	-
	systematisch	8	6,8	
	Kombination	12	10	
csPCa + PSA-D < 0,15 ng/ml/cm³	gezielt	3	2,5	-
	systematisch	4	3,4	
	Kombination	4	3,4	

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz; Bestimmung des p-Wertes mittels McNemar-Test
 cm³ = Kubikzentimeter, csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, ml = Milliliter,
 MRT = Magnetresonanztomographie, ng = Nanogramm, PSA-D = PSA-Dichte,
 PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, US = Ultraschall

Bei 4 der 118 Patienten wurden die Karzinom-enthaltenden Läsionen nicht initial in der mpMRT detektiert, in einem Fall lag dabei ein csPCa vor. Es konnte jedoch bei allen 5 Patienten mit csPca retrospektiv nach Abgleich mit den histologischen Befunden die tumorhaltige Indexläsion mit der mpMRT korreliert werden. Bei Verwendung eines Grenzwertes von 0,15 ng/ml/cm³ für die PSA-Dichte hätte bei 63 Patienten (53%) auf eine zeitnahe Biopsie verzichtet werden können, ohne dass ein PCa übersehen worden wäre. Dabei wäre lediglich ein csPCa (0,8%) nicht histologisch diagnostiziert worden.

3.3 PI-RADS 4

Zwischen 01/2015 und 09/2017 erhielten 204 Patienten einen PI-RADS-4-Befund, aufgrund eines inkompletten Biopsieschemas wurden 11 Patienten im Verlauf aus

der Studie ausgeschlossen (**Abbildung 7**). Es verblieb ein zu analysierendes Patientenkollektiv von 193 Patienten, bei denen insgesamt 326 PI-RADS-4-Läsionen in der MRT detektiert wurden.

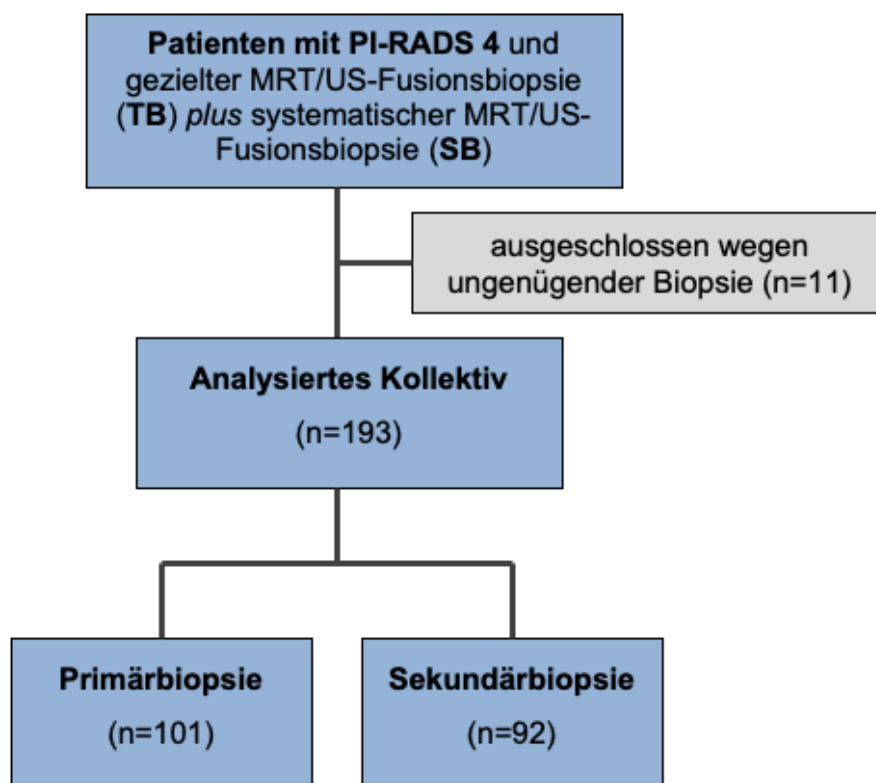


Abb. 7: **Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung der Kategorie PI-RADS 4** [64]
 MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, SB = systematische Biopsie, TB = gezielte Biopsie, US = Ultraschall

Im PI-RADS-4-Kollektiv lag das Durchschnittsalter bei 65 Jahren (± 9 Jahren), der mediane PSA bei 7,6 ng/ml (5,6-11 ng/ml) und das mediane Prostatavolumen bei 45 ml (31-67 ml). 52% der Patienten (101/193) erhielten eine Primärbiopsie, während bei 48% (92/193) eine Sekundärbiopsie mit bereits negativen Vorbiopsien durchgeführt wurde [64]. Die Patienten mit Primärbiopsie hatten signifikant niedrigere Prostatavolumina (38 ml vs. 55 ml) sowie niedrigere PSA-Werte (6,3 ng/ml vs. 9,0 ng/ml) als die Patienten mit Sekundärbiopsie (**Tabelle 15**). Die Tumordetektionsraten und Verteilung der Gleason-Scores sind ebenfalls **Tabelle 15** zu entnehmen.

Bei 119 der 193 Patienten (62%) ließ sich in insgesamt 131 karzinomhaltigen Läsionen ein PCa nachweisen. In 92 Fällen (48%; 94 PCa-haltige Läsionen) lag ein csPCa vor [64]. Patienten mit PCa waren nachweislich signifikant älter und hatten höhere Prostatavolumina als tumorfreie Patienten (**Tabelle 16**). Auch für die PSA-Dichte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, Patienten mit

PCa hatten höhere PSA-Dichten als Patienten ohne Karzinom. Bezüglich des größten Läsionsdurchmessers ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen [64].

Tabelle 15: Klinische Charakteristika der Patienten mit PI-RADS-4-Bewertung nach Primär- und Sekundärbiopsie mit Tumordetektionsraten und Gleason-Score-Verteilung [64]

		Gesamt	Primär-Bx	Sekundär-Bx
Anzahl Patienten (n)		193	101	92
Alter (J)	Mittelwert ± SD	65 ± 8,7	64 ± 9,7	65 ± 7,5
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	7,7 (5,6-10)	6,3 (4,8-8,8)	9,0 (7,1-13)
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,17 (0,11-0,24)	0,17 (0,11-0,23)	0,17 (0,12-0,24)
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	45 (31-64)	38 (29-54)	55 (37-74)
Anzahl an PCa in % (n)	gesamt	62 (119)	73 (74)	49 (45)
	GS ≥ 7	48 (92)	55 (56)	39 (36)
GS-Verteilung in % (n)	6 (3+3)	14 (27)	18 (18)	9,8 (9)
	7a (3+4)	26 (50)	31 (31)	21 (19)
	7b (4+3)	12 (23)	15 (15)	8,7 (8)
	8	6,7 (13)	5,0 (5)	8,7 (8)
	9	2,6 (5)	4,0 (4)	1,1 (1)
	10	0,5 (1)	1,0 (1)	0

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz

cm³ = Kubikzentimeter, GS = Gleason-Score, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, Primär-Bx = Primärbioptie, SD = Standardabweichung, Sekundär-Bx = Sekundärbioptie

Tabelle 16: Unterteilung des PI-RADS-4-Kollektivs anhand des Vorliegens eines Prostatakarzinoms mit klinischen und demographischen Daten der Untergruppen [64]

		PCa	kein PCa	p-Wert*
Anzahl Patienten (n)		119/193	74/193	
Alter (J)	Mittelwert ± SD	67 ± 8	61 ± 9	< 0,001
PSA (ng/ml)	Median (IQR)	7,4 (5,7-9,7)	8,1 (5,5-12)	0,32
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)	Median (IQR)	0,19 (0,13-0,25)	0,14 (0,1-0,21)	< 0,001
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	38 (29-57)	55 (39-81)	< 0,001
Größter Läsionsdiameter (mm)	Mittelwert ± SD	12 ± 3	12 ± 4	0,29

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz

cm³ = Kubikzentimeter, IQR = Interquartilsabstand, J = Jahre, ml = Milliliter, mm = Millimeter, n = Anzahl, ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, SD = Standardabweichung

Analyse der MRT-Subgruppen:

Von den insgesamt 193 Patienten konnten aufgrund der MR-graphischen Läsionsmorphologie 109 (57%) der Untergruppe S1 zugeordnet werden, bei diesen Patienten lagen, wie bereits oben beschrieben, eindeutige PI-RADS-4-Läsionen ohne Artefakte oder Zeichen von Prostatitis oder stromaler Hyperplasie vor. Bei 95% der Patienten in Subgruppe S1 (103/109) wurde ein PCa nachgewiesen, in 73% der Fälle (80/109) handelte es sich um ein csPCa [64]. Aufgrund von fokalen, peripheren PI-RADS-4-Läsionen mit begleitender Überlagerung durch eine Prostatitis der PZ oder Artefakten der DWI wurden 39 der 193 Patienten (20%) der Subgruppe S2 zugewiesen. Dabei hatten 11 der 39 Patienten (28%) ein PCa, wobei bei 10 Patienten (26%) ein csPCa nachgewiesen wurde. In Subgruppe S3 fanden sich 45 der 193 Patienten (23%) mit fokalen Läsionen der TZ und begleitenden Zeichen einer stromalen Hyperplasie. Die Tumordetektionsrate gesamt lag hier bei 11% (5/45), bei 2 der 45 Patienten (4,4%) handelte es sich um ein csPCa [64]. Eine Übersicht über die Subgruppen-Analyse mit den jeweiligen Tumordetektionsraten gibt **Tabelle 17**.

Tabelle 17: Subgruppenanalyse der PI-RADS-4-Läsionen anhand verschiedener MR-graphischer Auffälligkeiten bezüglich der Assoziation zum Vorliegen eines Prostatakarzinoms [64]

MRT-Subgruppen		PCa	csPCa
S1	% (n)	95 (103/109)	73 (80/109)
S2		28 (11/39)	26 (10/39)
S3		11 (5/45)	4,4 (2/45)

csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, n = Anzahl, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, S1 = Subgruppe 1 (eindeutige Läsion), S2 = Subgruppe 2 (begleitende Prostatitis oder Artefakte), S3 = Subgruppe 3 (begleitend stromale Hyperplasie)

Tumorlokalisierung:

Von den insgesamt 326 Läsionen, welchen mittels mpMRT ein PI-RADS-4-Befund zugewiesen wurde, waren 200 in der PZ (61%), 117 in der TZ (36%) und 7 im AFS (2,1%) lokalisiert. **Tabelle 18** veranschaulicht die genaue Verteilung der Lokalisation von PCa-haltigen PI-RADS-4-Läsionen. Sowohl PCa insgesamt sowie csPCa ließen sich in der PZ signifikant häufiger nachweisen als in der TZ, die Tumordetektionsraten waren hier mit 79% vs. 18% für alle PCa und mit 82% vs. 17% für csPCa signifikant höher [64]. Von den 109 Läsionen, die S1 zugeordnet

wurden, waren 75% (82/109) in der PZ, 22% in der TZ (24/109) und 3% im AFS (3/109) lokalisiert.

Tabelle 18: Verteilung und Lokalisation der mittels mpMRT detektierten, tumorhaltigen PI-RADS-4-Läsionen mit Tumordetektionsraten [64]

		PZ	TZ	AFS	p-Wert*
Lokalisation aller Läsionen in % (n)		61 (200/326)	36 (117/326)	2,1 (7/326)	< 0,001
Lokalisation PCa-haltiger Läsionen in % (n)	PCa gesamt	79 (103/131)	18 (24/131)	3,1 (4/131)	< 0,001
	csPCa	82 (77/94)	17 (16/94)	1,1 (1/94)	< 0,001
Tumordetektionsrate je Läsion in % (n)	PCa gesamt	52 (103/200)	21 (24/117)	57 (4/7)	< 0,001
	csPCa	39 (77/200)	14 (16/117)	14 (1/7)	< 0,001
Verteilung der Subgruppe S1 in % (n)		75 (82/109)	22 (24/109)	3 (3/109)	

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz; ANOVA zur Berechnung von Unterschieden in TZ, PZ und AFS verwendet

AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma, csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, n = Anzahl, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, PZ = periphere Zone, S1 = Subgruppe 1 (eindeutige Läsion), S2 = Subgruppe 2 (begleitende Prostatitis oder Artefakte), S3 = Subgruppe 3 (begleitend stromale Hyperplasie), TZ = Transitionszone

Tumordetektionsrate gezielter Biopsien:

Bei 25 der 119 Patienten mit PCa führte die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie zu falsch-negativen Ergebnissen, bei 14 Patienten wurde dabei ein csPCa durch die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie nicht histologisch gesichert. Durch die systematische Biopsie wurden 20 der 119 Patienten nicht detektiert, dabei handelte es sich in 15 Fällen um ein csPCa. Einen genauen Überblick über die Detektionsraten der jeweiligen Biopsiemethoden gibt **Tabelle 19**. Zwischen den Tumordetektionsraten der einzelnen Methoden ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen, jedoch konnte die Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie signifikant mehr Karzinome detektieren als die Techniken allein [64]. Ein Gleason-Upgrade, bei welchem höhere Gleason-Scores in den gezielten als in den systematischen Stenzen vorliegen, konnte bei 40 Läsionen nachgewiesen werden. Die 14 Fälle von csPCa, die lediglich in der systematischen Biopsie gesichert werden konnten, waren allesamt in der MR-graphisch vorbeschriebenen Region lokalisiert und konnten retrospektiv nach Abgleich mit den histologischen Befunden korreliert werden [64]. Von den 25 falsch-

negativen Befunden der gezielten MRT/US-Fusionsbiopsie, die lediglich mittels systematischer Biopsie gesichert wurden, konnten 5 Karzinome nicht retrospektiv mit den MRT-Befunden korreliert werden, dabei handelte es sich um niedriggradige PCa mit einem Gleason-Score von 6 (3+3).

Tabelle 19: Prostatakarzinomdetektionsraten von gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie sowie Kombination aus beiden Biopsiearten [64]

		Anzahl (n)	Tumordetektion (%)	p-Wert*
PCa gesamt	gezielt vs. systematisch	94 vs. 99	49 vs. 51	0,06
	gezielt vs. Kombination	94 vs. 119	49 vs. 62	< 0,001
	systematisch vs. Kombination	99 vs. 119	51 vs. 62	< 0,001
csPCa	gezielt vs. systematisch	78 vs. 77	40 vs. 40	1,0
	gezielt vs. Kombination	78 vs. 92	40 vs. 48	< 0,001
	systematisch vs. Kombination	77 vs. 92	40 vs. 48	< 0,001
Gleason-Upgrade durch gezielte Biopsie (%)		40	34	
MRT-Läsion nur in systematischer Biopsie entdeckt (%)	PCa gesamt	20	80	
	csPCa	14	100	

*Fettdruck als Zeichen für klinische Signifikanz; Bestimmung des p-Wertes mittels McNemar-Test

csPCa = klinisch-signifikantes Prostatakarzinom, ml = Milliliter, MRT = Magnetresonanztomographie
ng = Nanogramm, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System, US = Ultraschall

4. Diskussion

4.1 Probleme der Prostatakarzinomdiagnostik

Insbesondere das rein PSA-basierte Screening ist in der Vergangenheit kritisiert und kontrovers diskutiert worden, da der ungezielte Einsatz mit der Gefahr einer relevanten Überdiagnostik und -therapie einhergeht [66]. Unter anderem besteht die Gefahr, dass eine relevante Anzahl an PCa durch das PSA-Screening über- oder unterschätzt wird. Durch Biopsien sowie teils übermäßige, nicht angemessene Therapien von nicht behandlungsbedürftigen oder klinisch-insignifikanten Karzinomen können außerdem unnötige Komplikationen auftreten. Ein geringer Nutzen geht mit einem höheren Risiko für die Patienten einher. Die Rate der Überdiagnostik schwankt in der Literatur deutlich, trotzdem wird sie als Hauptnachteil des reinen PSA-Screenings betrachtet [66]. Neben einer Vielzahl von psychischen und physischen Aspekten auf Patientenebene, die in Folge der Durchführung von vermeidbaren Prostatabiopsien auftreten können, führen Überdiagnostik und -therapie durch ein populationsbasiertes PSA-Screening außerdem zu einer nicht unwesentlichen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems [67]. Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob mittels PSA-Wert und DRU-basiertem Screening eine Senkung der Mortalität erzielt werden kann. Während einige Quellen von einer Mortalitätsreduktion um 20% berichten [68], stehen im Widerspruch dazu jedoch die Ergebnisse anderer Studien, welche keine nachhaltige Mortalitätsreduktion feststellen konnten [69]. Weitere, ausgehend vom PSA entwickelte Kenngrößen sind die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sowie altersspezifische PSA-Grenzwerte. Jedoch haben sich auch diese PSA-basierten Parameter nicht als Lösung bzw. Verbesserung erweisen und größtenteils keinen Einzug in die Leitlinien der Prostatakarzinom-Diagnostik finden können [7]. Der PSA-Wert eignet sich somit aufgrund der geringen Spezifität nicht als alleiniges diagnostisches Instrument. Auch die DRU ist trotz einer relativ hohen Spezifität aufgrund einer schlechten Sensitivität von 53% und einem PPW von 18% nicht als alleiniges Diagnostikum zur Detektion von PCa geeignet [13]. Der TRUS ist ebenfalls kein zuverlässiges solitäres Screeningtool. Wenn die Biopsieindikation ausschließlich aufgrund des TRUS-Befundes gestellt wird, können bis zu 40% der Tumore übersehen werden [16]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine größere diagnostische Sicherheit und verbesserte Tumordetektionsraten durch eine Kombination aus PSA, DRU und TRUS erzielt werden [11, 14]. Durch die systematische 12-Stanzen-TRUS-PE wird, wie oben bereits genannt, vorwiegend

die PZ erfasst, insbesondere die anterioren Drüsenabschnitte werden nicht abgedeckt, so dass nur eine geringe Sensitivität für die Lokalisation anterior gelegener PCa besteht [56]. Obwohl 70% der Prostatakarzinome von der PZ ausgehen, wird somit durch die systematische Biopsie eine nicht unwesentliche Anzahl an Karzinomen übersehen [5, 52]. Weiterhin handelt es sich bei einem nicht zu vernachlässigenden Anteil der mittels systematischer Biopsie detektierten PCa um klinisch-insignifikante Tumore, was wiederum die Gefahr einer Überdiagnostik und -therapie erhöht [49, 50]. Ein nicht unbedeutender Teil der systematischen Biopsien wäre aufgrund von indolenten Tumoren vermeidbar [8, 49]. Neben der psychischen Belastung der Patienten durch eine mögliche Tumordiagnose spielen auch Nebenwirkungen der Diagnostik eine Rolle. Obwohl bei der systematischen, TRUS-gesteuerten Biopsie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Sepsis, septischer Schock und starke Blutungen nur selten auftreten, sind leichte Komplikationen wie Hämaturie, Hämatospermie, Dysurie oder schwache rektale Blutungen häufig [70-72]. Diese sind zwar meist selbstlimitierend, trotzdem schränken sie die Lebensqualität der Patienten nicht unwesentlich ein. Mittels antibiotischer Prophylaxe sollen infektiöse Komplikationen nach systematischer Biopsie vermieden werden. Hier ist neben der genauen Darreichungsform und dem zeitlichen Schema unklar, welche Substanzgruppen zum Einsatz kommen und wie eine zunehmende Resistenzbildung der Bakterienstämme abgewendet werden kann [71]. In den letzten Jahren konnte außerdem ein Anstieg der Hospitalisierungsrate nach Prostatabiopsien insbesondere durch Infektionsassoziierte Komplikationen verzeichnet werden [72]. Aufgrund dessen sollte die Indikationsstellung zur systematischen Prostatabiopsie streng gestellt werden. Da die Diagnostika, die routinemäßig zur Detektion des PCa zum Einsatz kommen, teils nur ungenau und nicht zuverlässig sind, werden fundierte Untersuchungsmethoden benötigt, um mehr Sicherheit für eine schnelle Diagnosestellung und Therapieplanung zu erlangen. Aufgrund dieser Schwachstellen der konventionellen Diagnostik besteht mit der mpMRT der Prostata eine komplikationsarme Möglichkeit zur guten und sicheren Differenzierung zwischen insignifikanten und aggressiven Karzinomen. Somit kann eine bessere und gezielte therapeutische Versorgung der Patienten gewährleistet und gleichzeitig die Anzahl an vermeidbaren Biopsien reduziert werden.

4.2 Verbesserung der Diagnostik durch mpMRT und MRT-basierte Biopsie

Der hohe Stellenwert der mpMRT der Prostata wird durch die Auswertungen unseres Gesamtkollektivs deutlich. So zeigten sich für die PI-RADS-Klassifikation (v2) für PI-RADS 1 bis 5 steigende Detektionsraten sowohl für PCa als auch für csPCa, was sich mit anderen Arbeiten deckt [59]. Der sehr hohe NPW der PI-RADS-Klassifikation konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden [7, 49]. Bei Läsionen der PI-RADS-Kategorie 5 zeigte sich zu 98% ein PCa und zu 87% ein csPCa, während in den PI-RADS-Gruppen 1 und 2 keine Karzinome nachgewiesen wurden. Mittels qualitativ hochwertiger mpMRT der Prostata können csPCa demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit nahezu ausgeschlossen bzw. zuverlässig detektiert werden. Dies wurde bereits auch für die erste PI-RADS-Version (v1) gezeigt [45]. Die PI-RADS-Klassifikation v2 weist somit eine sehr gute Korrelation zur Tumordetektion auf und stellt eine elementare Ergänzung zu den konventionellen Diagnostikinstrumenten dar.

In einer Vielzahl von Arbeiten konnten bereits hohe Tumordetektionsraten und damit eine zielführendere Diagnostik durch die gezielte MRT-gestützte Biopsie nachgewiesen werden [7, 47, 50]. Auch im Rahmen unserer Arbeit wurden die Detektionsraten für PCa und csPCa von gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie sowie der Kombination aus beiden Methoden betrachtet. So erzielte die Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie bei PI-RADS-3-Befunden höhere Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein, allerdings lag lediglich für die Detektion aller PCa insgesamt eine statistische Signifikanz vor [63]. Hier findet sich eine Divergenz zu der Studie von Hansen et. al., in welcher durch die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie insbesondere mehr csPCa entdeckt wurden [73]. Im PI-RADS-4-Kollektiv konnten dahingegen sowohl für PCa insgesamt sowie auch für csPCa signifikant mehr Tumore durch die Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie entdeckt werden als durch die alleinigen Methoden [64]. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus anderen Studien, in denen eine Kombination der Biopsiemethoden ebenfalls bessere Ergebnisse erzielte als die alleinigen Biopsien [23, 52, 73, 74]. Wie sich bereits durch andere Arbeiten unserer Arbeitsgruppe gezeigt hat, liegen sowohl bei der Primär- als der Sekundärbiopsie hohe Tumordetektionsraten vor [56]. Obwohl sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen finden und zumeist von sinkenden Tumorraten bei steigender Biopsiezahl berichtet wird, waren sowohl die Tumordetektionsrate für PCa

insgesamt als auch für csPCa in der Sekundärbiopsie höher als bei Biopsie-naiven Patienten [20, 63].

4.3 Erhöhte Schwierigkeit und Variabilität bei PI-RADS-3- und 4-Befunden

Die Frage, ob bei Patienten mit PI-RADS-3-Befund nach mpMRT eine Biopsie oder zunächst eine MRT-Verlaufskontrolle erfolgen sollte, ist nicht einheitlich geklärt. Diese Kontroverse über das Vorgehen bei PI-RADS-3-Läsionen wird unter anderem durch teils sehr stark variierende Tumordetektionsraten der Kategorie PI-RADS-3 verursacht [59-61, 75]. Neben der Frage, inwiefern bei PI-RADS-3-Befunden und qualitativer Befundung eine Biopsie von Nöten ist, sollte im Rahmen dieser Arbeit auch geklärt werden, ob es mögliche Auffälligkeiten in der MRT oder den klinischen Parametern gibt, die das Vorliegen bzw. das Risiko für ein csPCA innerhalb der PI-RADS-3-Kohorte besser selektieren können [63]. Washino et. al. zeigten bei Patienten mit PI-RADS-3-Befunden und einer PSA-D $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, dass hochgradige bzw. csPCa unter der Voraussetzung einer qualitativ hochwertigen mpMRT und Befundungsexpertise eher unwahrscheinlich sind und kaum vorkommen [75]. Andere Studien wiesen mit max. 4% ebenfalls eine niedrige csPCa-Detektionsrate bei einem gleichzeitig hohen NPW der mpMRT von 96% auf [76]. In unserer Arbeit konnten in der PI-RADS-3-Patientengruppe keine höhergradigeren PCa mit einem Gleason-Score $\geq 4+4=8$ nachgewiesen werden [63]. Die geringe Anzahl an csPCa konnte retrospektiv in allen Fällen mit der tumorhaltigen Indexläsion korreliert werden und wäre somit durch die mpMRT zu detektieren [63]. Daraus resultiert die Vermutung, dass PI-RADS-3-Befunde eine Verlaufs-MRT anstatt einer zeitnahen (Re-)Biopsie erhalten könnten, ohne dass das Risiko besteht, klinisch-signifikante oder höhergradige PCa zu übersehen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Osses et. al., nach denen eine generelle Biopsie bei PI-RADS-3-Befunden ohne Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils nicht gerechtfertigt ist. Vielmehr könnten MRT-Verlaufskontrollen eine sinnvolle Alternative darstellen, um zumindest den Biopsiezeitpunkt hinauszuzögern oder eine Biopsie sogar gänzlich entfallen zu lassen und somit die Diagnose niedriggradiger, nicht lebens einschränkender Tumore reduzieren zu können. Unter der Prämisse, dass $\leq 5\%$ aller csPCa initial verpasst würden, könnten durch einen risikobezogenen Ansatz bei PI-RADS-3-Befunden mittels Verlaufs-MRT anstelle einer Biopsie 34% aller MRT-gestützten Biopsien vermieden und 23% weniger niedriggradige Tumordiagnosen erzielt werden [77].

Ein weiterer, bisher strittiger Aspekt im Rahmen der mpMRT ist das Vorgehen bei Patienten mit PI-RADS-4-Läsionen mit anschließend unauffälligem Histologiebefund. Auch hier stellt sich die Frage, ob die Patienten von einer weiteren Re-Biopsie oder ggf. mehr von einer Verlaufs-MRT profitieren. Die Identifikation von Risikofaktoren, die ein erhöhtes Tumorrisiko belegen würden, könnte zur genaueren Festlegung des Patientenmanagements beitragen. In unserer Studie haben sich hohe Detektionsraten für PCa sowie für csPCa bei PI-RADS-4-Befunden gezeigt, auch andere Arbeiten konnten dies belegen [49, 59, 64, 74].

Es wurde bereits durch mehrere Studien belegt, dass die PSA-Dichte (PSA-D) ein probates klinisches Diagnostik-Tool für die Vorhersage eines PCa darstellt [7, 59, 60, 73, 75, 77, 78]. Hansen et. al. konnten aufzeigen, dass das Hinzuziehen der PSA-D die Aussagekraft der PI-RADS-Klassifikation insbesondere in den Kategorien 3 bis 5 deutlich verbessert und so mit der PSA-D auch der PPW steigt [73]. Auch Washino et. al. wiesen nach, dass die Kombination aus den zuverlässigen Prädiktoren PI-RADS und PSA-D den Entscheidungsprozess bezüglich Biopsie oder Verlaufs-MRT vereinfachen kann [75]. Durch Daten von Distler et. al. konnte ebenso gezeigt werden, dass der NPW der PI-RADS-Klassifikation bei gleichzeitiger Berücksichtigung der PSA-D nochmals deutlich verbessert werden konnte, gleichzeitig konnten bis zu 20% der Biopsien vermieden werden ohne ein csPCa zu übersehen [78]. Im Rahmen dieser Arbeit wiesen Tumorpatienten (sowohl mit PI-RADS-3- als auch mit PI-RADS-4-Befund) ein signifikant niedrigeres Prostatavolumen auf und in beiden Kollektiven konnte bei Patienten mit nachgewiesenem PCa eine höhere PSA-D als bei tumorfreien Patienten festgestellt werden, in der PI-RADS-4-Gruppe lag dabei eine statistische Signifikanz vor [63, 64]. Auch Hofbauer et. al. konnten dies belegen [74]. Es hat sich klinisch für die PSA-D ein Grenzwert von $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ etabliert, bei Patienten unterhalb des Schwellenwertes wird - natürlich unter Berücksichtigung des MRT-Befundes - zunehmend auf eine Biopsie verzichtet [61, 73, 75, 78]. Auch im Kollektiv der PI-RADS-3-Befunde hätte bei etwas mehr als 50% der Patienten auf eine Biopsie verzichtet werden können, dabei wäre lediglich 1 PCa übersehen worden [63]. Eine PSA-D von $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ könnte somit als Kriterium für die Entscheidung zur Verlaufs-MRT und gegen die Biopsie bei PI-RADS-3 dienen [63]. In die Entscheidung zur Verlaufskontrolle mittels mpMRT sollten aber auch weitere Vorhersage- und Risikofaktoren wie Alter, PSA und Allgemeinzustand mit einbezogen werden [63, 73, 77]. Es empfiehlt sich nach unseren Ergebnissen, die

Nomenklatur in Bezug auf die PI-RADS-3-Gruppe ggf. nicht als „fragwürdig“ oder „uneindeutig“, sondern vielmehr als „kontrollbedürftig“ zu bezeichnen [63].

Die Tumordetektionsraten für PCa insgesamt sowie für csPCa waren in der PZ signifikant höher als in der TZ [63]. Dies deckt sich mit Erkenntnissen von Liddell et. al., die besagen, dass PI-RADS-3-Läsionen in der TZ häufiger gutartig sind als in der PZ [60]. Patienten mit PI-RADS-3-Befund und Läsionen der TZ könnten somit eher für eine Verlaufs-MRT in Frage kommen als für eine zeitnahe Biopsie, ohne dass eine größere Gefahr bestünde, csPCa zu übersehen oder zu verpassen [63]. Auch im PI-RADS-4-Kollektiv war der Großteil der PCa und csPCa in der PZ lokalisiert [64].

Bezüglich der MRT-Morphologie bei PI-RADS-3-Befunden zeigte sich bei Tumorpatienten häufiger die Kombination aus Prostatitis und stromaler Hyperplasie als bei tumorfreien Patienten. Auch das Vorliegen lediglich eines dieser „MRT-Nebenbefunde“ war mit geringeren Tumordetektionsraten assoziiert als bei der Kombination aus Prostatitis und Hyperplasie [63]. Wie Rosenkrantz et. al. 2014 schon beschrieben, besteht durch benigne MRT-Veränderungen wie Entzündungsprozesse, welche bösartige Prozesse vortäuschen können, die Verwechslungsgefahr mit Tumoren [79]. Damit könnte auch eine Graduierung bzw. ein vermehrtes Auftreten der stromalen/atypischen Hyperplasie und/oder Prostatitis in die Entscheidungsfindung zur Re-Biopsie oder MRT-Verlaufskontrolle bei PI-RADS 3 mit einbezogen werden. Eine Verlaufs-MRT bietet sich bei fehlenden Zeichen einer Prostatitis oder Hyperplasie an.

Auch in der PI-RADS-4-Kategorie wirken sich benigne Begleitveränderungen in der mpMRT auf die Tumordetektion aus, hier sind insbesondere die Prostatitis in der PZ und die stromale/atypische Hyperplasie in der TZ zu nennen [64]. In der S1-Subgruppe mit eindeutigen PI-RADS-4-Befunden ohne begleitende Nebenbefunde konnte eine hohe Tumordetektionsrate für csPCa nachgewiesen werden, die Befunde waren vorwiegend in der PZ lokalisiert. Da sich diese Läsionen ähnlich wie PI-RADS-5-Läsionen verhalten und mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Tumor vorliegt, wäre hier eine zeitnahe Wiederholungsbiopsie sinnvoll [64]. Sobald in der mpMRT zusätzlich eine Prostatitis oder stromale Hyperplasie vorliegt, ist die Tumordetektion deutlich erschwert, was unter anderem durch Vortäuschen oder Verdecken von Läsionen zu einer verminderten Rate an csPCa führt [64]. Gerade bei diesen Artefakt-begleiteten Befunden ist es wichtig, adäquate Empfehlungen zum weiteren Vorgehen aussprechen zu können. In der S3-Subgruppe, welche

Befunde in der TZ mit zusätzlichen Zeichen einer stromalen Hyperplasie umfasst, konnte lediglich eine sehr geringe Anzahl von csPCa nachgewiesen werden, so dass eine Re-Biopsie nicht notwendig erscheint und eine Verlaufs-MRT nach ungefähr 12 Monaten erfolgen könnte [64]. Dies wird durch die Empfehlungen von Hauth et. al., welche pauschal zu einer Wiederholungsbiopsie bei PI-RADS-4-Befunden mit unauffälliger Histologie raten, differenzierter betrachtet [76]. Jedoch wäre, ähnlich wie bei den PI-RADS-3-Befunden, ein Risiko-adaptiertes Vorgehen mit Berücksichtigung der Risikofaktoren ggf. zu bevorzugen, um auch die Überdiagnostik insignifikanter PCa zu reduzieren [64]. Patienten mit Überlagerungen durch eine Prostatitis in der PZ, die der S2-Subgruppe zugeordnet wurden, wiesen deutlich niedrigere Tumordetektionsraten auf als die S1-Gruppe, es lagen jedoch noch mehr csPCa vor als in S3-Gruppe mit stromalen Veränderungen in der TZ. Hier wäre deshalb am ehesten eine Verlaufs-MRT nach sechs Monaten zu empfehlen [64].

4.4 Probleme der Prostata-MRT/Befundung

Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass nicht nur die konventionelle Prostatadiagnostik Limitationen aufweist. Auch in Bezug auf die mpMRT und die Befundung nach PI-RADS konnten einige Einschränkungen und Fallstricke aufgezeigt werden. Die einzelnen funktionellen Sequenzen weisen in der alleinigen Auswertung nicht selten Probleme auf, beispielsweise können mögliche Differentialdiagnosen wie Prostatitis und BPH nicht immer zuverlässig durch die Einzelsequenzen erkannt werden, so dass falsch positive oder falsch negative Ergebnisse vorliegen können [39]. Bei der Prostatitis, welche akut und chronisch auftreten kann, handelt es sich um die häufigste gutartige Veränderung der Prostata, die durch Signalveränderungen in fast allen Sequenzen zu falsch positiven MRT-Befunden insbesondere in der PZ führt [79]. Rourke et. al. konnten durch benigne Entzündungsprozesse wie die chronische Prostatitis, welche tumoröse Läsionen imitieren kann, eine hohe Rate an falsch-positiven Befunden von bis zu 70% in der MRT/US-Fusionsbiopsie feststellen, die Befundung der mpMRT wird somit deutlich erschwert [80]. Da sich sowohl PCa der TZ als auch stromale BPH-Knoten vorwiegend T2-hypointens darstellen, stellt auch hier die zuverlässige Unterscheidung eine Herausforderung an den Radiologen und die Radiologin dar [79]. Unter anderem durch das Hochstufen von Läsionen von einer niedrigen auf eine höhere PI-RADS-Kategorie mittels DWI und DCE hat sich

gezeigt, dass eine Bewertung nur der Zonen-dominanten Sequenzen (T2WI und DWI) nicht ausreicht, da es sonst zu Fehlbewertungen kommen kann [46]. Neben der Artefakt-Anfälligkeit der DWI kann auch die Wahl der b-Werte die Beurteilbarkeit einschränken, da insbesondere bei den hohen b-Wert-Bildern eine zuverlässige Abgrenzung tumorhaltiger Läsionen unter 1400 sec/mm^2 erschwert sein kann. Die ADC-Karte hingegen sollte mit b-Werten von $0-1000 \text{ sec/mm}^2$ berechnet werden [79]. Generell ist für eine valide und adäquate Auswertung der mpMRT langjährige Erfahrung nötig [46]. Ferner ist eine detaillierte Kenntnis von möglichen Fehlerquellen bei der Bildbefundung und -auswertung entscheidend für ein zuverlässiges Ergebnis [79]. Ein Hauptkritikpunkt der PI-RADS v2 war die lediglich moderate Reproduzierbarkeit der Befunde aufgrund einer mäßigen Interobserver-Variabilität, welche das Unterscheidungsmaß von Ergebnissen durch unterschiedliche Befunder:innen oder Untersucher:innen angibt [8, 61, 77, 81]. Die Interobserver-Variabilität wird neben Biopsie-abhängigen Faktoren als Hauptursache der schwankenden Tumorprävalenzen bei PI-RADS-3-Befunden gesehen, sie wird unter anderem bedingt durch Unterschiede in Befundungsexpertise und technischer Durchführung der mpMRT. Eine Optimierung der Interobserver-Variabilität soll durch v2.1 erfolgen [33, 46].

Es hat sich in der Version v2 herausgestellt, dass hochgradige PCa mit einem kleinen Volumen von unter $0,5 \text{ ml}$ schwerer mittels mpMRT detektierbar sind, lediglich 24% dieser Tumore zeigen sich in der Prostata-MRT [82]. Bezüglich der Tumordetektion fällt ferner auf, dass PCa in der PZ einfacher entdeckt werden können, eine Schwäche der mpMRT ist die erschwerte Diagnostik von Tumoren der TZ [33, 36]. Denn obwohl der Großteil der PCa in PZ und TZ durch eine Bewertung nach PI-RADS erkannt wird, ist die Detektionsrate in der PZ höher als in der TZ [45]. Auch die Reproduzierbarkeit der Befunde zwischen verschiedenen Untersucher:innen ist in der PZ höher als in der TZ, in der PZ hat sich die DCE als schwächste Sequenz bezüglich der Interobserver-Variabilität herausgestellt [81]. Insbesondere bei PCa mit einem Gleason-Grad 3 hat sich gezeigt, dass die mpMRT die Tumorgöße und -ausdehnung im Vergleich zur Histologie meist unterschätzt [33]. Diese Kritikpunkte wurden in der aktuellen PI-RADS-Version berücksichtigt, um somit eine verbesserte Qualität der mpMRT und der PI-RADS-Befundung zu ermöglichen. Wie bereits beschrieben, schwanken die Angaben zu den Tumordetektionsraten für PCa und csPCa teils deutlich in der Literatur. Mögliche Gründe sind neben unterschiedlichen MRT-Protokollen zur Bildakquisition auch die

Verwendung verschiedener Biopsiemethoden sowie die Tatsache, dass die MRT-Befundung zu einem Anteil weiterhin subjektiv ist. Die Ergebnisse von MRT und Biopsie sind somit von der Erfahrung der ärztlichen Mitarbeiter:innen aus Radiologie, Urologie und Pathologie abhängig, eine adäquate Schulung und Erfahrung sind elementar [64]. Diese Punkte unterstreichen die Notwendigkeit der PI-RADS-Klassifikation zur standardisierten Untersuchungsdurchführung und -befundung, um aussagekräftige und verlässliche Ergebnisse zu erhalten [64].

Ein weiterer Punkt zur PI-RADS-Klassifikation ist die fehlende Angabe von strikten, an die jeweiligen PI-RADS-Gruppen gebundenen Vorgehensweisen. Grobe Empfehlungen zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen werden aktuell nur in Zusammenschau mit zusätzlichen Befunden und der Krankengeschichte ausgesprochen [6]. Endgültige Aussagen zwecks weiteren Vorgehens und Therapieplanung könnten in zukünftigen Versionen jedoch eine wichtige Rolle spielen [46]. Es ist außerdem fraglich, inwiefern der Entschluss zu möglichen MRT- oder Biopsie-Verlaufskontrollen allein auf dem PI-RADS basieren sollte oder ob zusätzliche Faktoren, wie beispielsweise die PSA-D, mit in die Entscheidungsfindung einbezogen werden sollten [75]. Neben der Überlagerung von PI-RADS-4-Befunden durch benigne Nebenbefunde stellt die womöglich erschwerte Detektion der Herde aufgrund der im Vergleich zu PI-RADS 5 geringeren Größe von unter 1,5 cm eine weitere Problematik von PI-RADS-4-Läsionen dar. Da auch in der PI-RADS-4-Kategorie viele Tumore vorliegen ist fragwürdig, inwiefern der Schwellenwert von 1,5 cm gerechtfertigt ist [64, 83].

Obwohl sie im Vergleich zur systematischen Biopsie viele Vorzüge aufweist, geht auch die gezielte MRT-gestützte Biopsie mit einigen Einschränkungen einher. Es hat sich gezeigt, dass nicht nur in der systematischen Biopsie, sondern auch in gezielten MRT-gestützten Biopsien, PCa verpasst werden, indem sich beispielsweise Tumore in der mpMRT als unauffällig darstellen oder die Herde verfehlt werden [24, 48, 50, 74]. Auch in dieser Arbeit wurde bei einem geringen Anteil der PI-RADS-4-Läsionen der csPCa-Herd durch die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie verfehlt und erst mittels systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie gesichert. Es wird daher aktuell die Durchführung einer Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie empfohlen [64]. Retrospektiv konnten jedoch alle csPCa-Herde, die in der gezielten MRT/US-Fusionsbiopsie falsch-negativ waren und erst mittels systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie histologisch nachgewiesen wurden, mit dem MRT-Befund korreliert werden. Die Tumore, welche

sich nicht nachträglich einem MRT-Herd zuordnen ließen, waren alle niedriggradig [64]. Die Genauigkeit der gezielten MRT-gestützten Biopsie ist neben der Abgrenzbarkeit der anatomischen Prostata-Leitstrukturen und der Erfahrung des Biopsierenden abhängig von der Läsionsgröße und der Qualität der zuvor angefertigten mpMRT [53, 54]. Bedingt durch Artefakte oder ein unvollständiges Untersuchungsprotokoll kann eine ungenügende mpMRT die Resultate der gezielten MRT-gestützten Biopsie deutlich einschränken. Besonders in diesen Fällen ist eine enge Zusammenarbeit von Radiologie und Urologie entscheidend [7]. Eine weitere Fehlerquelle stellt, sowohl bei MRT/US-Fusionsbiopsie als auch bei kognitiver MRT/US-Biopsie, die fehlerhafte Fusion der Bilder dar [7]. Zu beachten ist außerdem, dass nicht alle suspekten MRT-Läsionen im Ultraschall sichtbar sind und eine MRT/US-Fusionsbiopsie dann nur erschwert erfolgreich durchgeführt werden kann. Die gezielte MRT-gestützte Biopsie erfolgt ähnlich wie die systematische 12-Stanzen-TRUS-PE unter Antibiotikaphylaxe und Lokalanästhesie, jedoch sind auch hier unerwünschte Ereignisse nicht vermeidbar [32]. Borghesi et. al. konnten nachweisen, dass die MRT-(*in-bore*)-Biopsie mit weniger Komplikationen assoziiert ist als die systematische Biopsie, neben der geringeren Rate an Symptomen des unteren Harntrakts berichteten die Patienten von weniger Schmerzen [72]. Ob eine geringere Stanzenanzahl durch die gezielte MRT-gestützte Biopsie nachweislich einen positiven Einfluss auf die Komplikations- und insbesondere Infektionsrate hat, ist durch weitere Studien zu untersuchen [84].

4.5 Limitationen

Die durchgeführte Studie weist einzelne Limitationen auf. Aufgrund des unizentrischen und retrospektiven Studiendesigns ist eine generelle Übertragung und Verallgemeinerung der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Da in unserer Klinik jährlich eine Vielzahl an mpMRT und Prostatabiopsien durchgeführt wird und demnach eine hohe Erfahrung seitens der Radiologie und Urologie vorliegt, sind die Ergebnisse sehr wahrscheinlich auf weniger erfahrene Zentren nicht eins zu eins übertragbar. Als histologischer Referenzstandard dienen die gezielte und systematische MRT/US-Fusionsbiopsie, es fehlt jedoch ein abschließender Vergleich mit Prostatektomiepräparaten. Aktuell stellt das Gleason-Grading nach Prostatektomie den prognostisch wertvollsten Marker zur Beurteilung des PCa und zur weiteren Therapieplanung dar [23]. Als weitere Limitation ist die fehlende Nachbeobachtung der Patienten zu sehen. Da die Bewertung des Vorliegens einer

Prostatitis oder stromalen Hyperplasie gemeinsam durch die befundenden Radiologen erfolgte, konnten zudem keine Analyse von *inter-* oder *intra-reader-*Übereinstimmung erfolgen. Ein Teil der mpMRT wurde initial nach PI-RADS v1 befundet, mit Veröffentlichung von v2 erfolgte entsprechend die Umstellung der Befundung. Auch wenn andere Studien zeigen konnten, dass nur geringe Unterschiede zwischen v1 und v2 hinsichtlich der Tumordetektion bestehen und die Befundung analog v2 für das gesamte Kollektiv retrospektiv nachgeholt wurde, ist die uneinheitliche Befundung als mögliche Limitation der Ergebnisse anzusehen [82]. Da darüber hinaus auch keine allgemeingültige Definition eines csPCa existiert, könnten die Ergebnisse anhand unterschiedlicher Definitionen möglicherweise gering variieren.

4.6 Ausblick

Nachdem diese Studie gezeigt hat, dass für PI-RADS-3-Läsionen eine MRT-Verlaufskontrolle der zeitnahen Biopsie überlegen sein könnte, ohne dass ein relevantes Risiko besteht eine relevante Anzahl an csPCa zu übersehen, ist darüber hinaus nicht zu belegen, welcher Zeitabstand für die Kontrollen gewählt werden sollte. Einige Autoren und Autorinnen geben ein jährliches Intervall und bei unauffälliger mpMRT eine Ausweitung auf Kontrollen alle zwei Jahre vor [76]. Weitere Studien zur näheren Evaluation eines geeigneten Zeitintervalls sind sinnvoll, um ein zuverlässiges Patientenmanagement zu gewährleisten [63]. Auch in Bezug auf die PI-RADS-4-Läsionen mit anschließend negativem Biopsiebefund sind die empfohlenen Zeitabstände zwischen den Verlaufs-MRTs noch nicht durch Studien validiert. Generell könnte in Zukunft ein individualisiertes Vorgehen, adaptiert an Risikofaktoren und den jeweiligen mpMRT-Befund anstelle eines festen, schematischen Procedere favorisiert werden.

Als weitere sinnvolle Ergänzung sollte untersucht werden, wie häufig sich PI-RADS-3-Befunde mit der Zeit im Rahmen der Verlaufskontrollen zu einer PI-RADS Kategorie 4 oder 5 umwandeln und ob es klinische oder bildmorphologische Prädiktoren gibt, die diesen Befundwandel voraussagen können [63]. Es gilt auch zu evaluieren, inwiefern der Schwellenwert von 15 mm zur Differenzierung zwischen PI-RADS 4 und 5 geeignet ist oder ob nicht bereits durch Läsionsgrößen von 10 bis 14 mm eine Hochstufung sinnvoll wäre [64, 83]. Auch die Aufnahme von *Upscoring*-Kriterien von PI-RADS-3-Befunden zu PI-RADS-4-Läsionen unter Berücksichtigung nicht nur der Zonen-dominanten Sequenzen könnte diskutiert

werden, um die Sensitivität der PI-RADS-Klassifikation zur Detektion csPCa weiter zu erhöhen [61, 83]. Es werden somit trotz der bereits vollzogenen Veränderungen in v2.1 auch in Zukunft Anpassungen und Ergänzungen der PI-RADS-Klassifikation stattfinden, um die standardisierte und zuverlässige mpMRT-Diagnostik zu optimieren und auf Neuerungen, wie beispielsweise künstliche Intelligenz und technischen Fortschritt, einzugehen [46, 80].

Ein weiterer in Zukunft interessanter Aspekt in Bezug auf die Optimierung der mpMRT ist auch die Rolle der DCE. Da die Applikation von Kontrastmittel nicht nur mit einem erhöhten Kosten- und Zeitfaktor, sondern auch mit möglichen allergischen Komplikationen einhergeht, wird die Anwendung der Sequenz zunehmend kontrovers diskutiert [33]. Es herrscht aktuell Unklarheit über die diagnostische Wertigkeit und den Informationsgewinn durch die DCE. Alternativ wird die mögliche Durchführung der biparametrischen Prostata-MRT (bpMRT) diskutiert, bei der lediglich T2WI und DWI angefertigt werden und auf die DCE verzichtet wird. Die bpMRT wird in der aktuellen PI-RADS v2.1 jedoch nicht standardmäßig empfohlen und ist der mpMRT noch unterlegen [33]. Wie bereits erwähnt kann durch eine positive DCE-Bewertung ein PI-RADS-3-Befund zu einer Läsion mit PI-RADS-4-Bewertung hochgestuft werden [6, 33]. Ullrich et al. konnten diesbezüglich nachweisen, dass die Detektionsraten von allen PCa insgesamt sowie von csPCa durch die beschriebene Aufwertung verbessert werden kann [62]. Dies unterstreicht die Relevanz der DCE, mit der eine zu niedrige Fehlklassifikation vermieden werden kann. Die DCE könnte außerdem der falsch-positiven Rate durch Entzündungsprozesse entgegenwirken, da diese ein anderes Vaskularisationsverhalten aufzeigen als maligne Prozesse [62, 80]. Auch die Verwendung der DCE und ihre diagnostische Aussagekraft ist somit ein Feld, das von weiteren Untersuchungen mit dem Ziel der Befundungsoptimierung der mpMRT profitieren könnte. Es bieten sich außerdem Vergleiche zwischen großen Zentren mit interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Radiologie, Urologie und Pathologie im Gegensatz zu kleineren Praxen sowie Kliniken, in denen die PI-RADS-Befundung noch etabliert wird, an, um zu beurteilen, wie groß die Unterschiede zwischen mpMRT-Befunden und Biopsieergebnissen sind. Da bis dato noch unklar ist, welche der verschiedenen Methoden der gezielten MRT-gestützten Biopsie bezüglich der zuverlässigen Detektion von PCa und csPCa überlegen ist, sollten auch hier weitere Studien durchgeführt werden.

4.7 Schlussfolgerungen

Es kann abschließend festgehalten werden, dass die PI-RADS-Klassifikation eine exzellente Korrelation mit den Tumordetektionsraten aufweist. Bei PI-RADS-3-Befunden handelte es sich mit geringer Wahrscheinlichkeit um csPCa, so dass demnach Patienten mit einem PI-RADS-3-Befund in der mpMRT zunächst eine Verlaufskontrolle erhalten sollten und auf eine Biopsie von PI-RADS-3-Läsionen verzichtet werden könnte [63]. Voraussetzungen sind dabei eine qualitativ hochfertige Bildakquisition und -befundung sowie ausreichende Erfahrung der Mitarbeiter:innen aus Radiologie und Urologie [46, 63, 64]. Insbesondere bei Läsionen in der TZ und einer PSA-D $\leq 0,15$ ng/ml/cm³ könnte von einer Biopsie abgesehen werden, da das Vorliegen eines csPCa bei PI-RADS 3 hier sehr unwahrscheinlich war [63]. Sowohl bei PI-RADS-3- als auch PI-RADS-4-Befunden handelte es sich bei Läsionen in der PZ häufiger um PCa als in der TZ [63, 64]. Patienten mit PI-RADS-4-Befund wiesen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein PCa auf, deshalb sollten diese Patienten eine initiale Prostatabiopsie erhalten [6]. Bei unauffälligem Histologiebefund nach gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie und PI-RADS-4 in der mpMRT könnte das weitere Vorgehen risikoadaptiert und angepasst an das Vorliegen von möglichen Artefakten und MRT-Nebenbefunden erfolgen. Bei eindeutigen Läsionen der PZ ohne begleitende Artefakte ist eine zeitnahe, gezielte Re-Biopsie dringend zu empfehlen, da hier weiterhin ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines csPCa bestand [64]. Patienten mit Prostatitiszeichen in der PZ könnten dahingegen bspw. eine Verlaufs-MRT z.B. nach sechs Monaten erhalten, bei Läsionen der TZ mit Zeichen einer stromalen Hyperplasie könnte die Verlaufs-MRT nach 12 Monaten stattfinden, da hier die Wahrscheinlichkeit für csPCa am geringsten war [64].

Eine erhöhte PSA-Dichte gilt bei PI-RADS 3 und 4 als unabhängiger zusätzlicher Risikofaktor, der zur Entscheidungshilfe bezüglich der weiteren Diagnostik dient, beispielsweise bei fraglicher Biopsieindikation und/oder anschließender Therapieplanung [61, 63, 64, 73, 75, 78]. Es zeigte sich außerdem, dass eine Kombination aus gezielter und systematischer MRT/US-Fusionsbiopsie auch kleine csPCa histologisch sichern und nicht verfehlen konnte [63, 64].

Zusammenfassend bietet die mpMRT mit der Auswertung nach PI-RADS eine verlässliche Methode zur sicheren Differenzierung zwischen benignen Veränderungen und csPCa, welche gleichzeitig die Planung einer gezielten Biopsie mittels genauer Risikostratifikation vereinfacht [79]. Dabei rückt das Ziel der PI-

RADS-Klassifikation, ein Gleichgewicht zwischen der Detektion von csPCa und gleichzeitigem Vermeiden verzichtbarer Biopsien herzustellen, um Überdiagnostik und -therapie zu reduzieren, zunehmend näher [61]. Die mpMRT mit der Befundung nach PI-RADS stellt somit aufgrund der exzellenten Korrelation mit der Tumordetektion einen verlässlichen Grundpfeiler in der Diagnostik dar und kann in Kombination mit gezielten MRT-gestützten Biopsieverfahren zuverlässig klinisch-signifikante Prostatakarzinome detektieren.

5. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019. S. 16-17; 10.
2. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, et. al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): S. 209- 249.
3. Catalona WJ, Antenor JA, Roehl KA, et. al. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol.* 2002 Nov;168(5): S. 1980-3; discussion S. 1983-4.
4. Humphrey, PA, Cancers of the male reproductive organs, in *World Cancer Report*, Stewart, BW, Wild CP, Editors. 2014, World Health Organisation: Lyon. S. 453-461.
5. McNeal, JE, The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2(1): S. 35-49.
6. Weinreb, JC, Barentsz, JO, Choyke, PL, et. al., PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69(1): S. 16-40.
7. Blondin, D, Schimmöller, L, Quentin, M, *Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie. 2. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2020.*
8. Mottet, N, et. al., EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021., <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (abgerufen am: 12.02.2022)
9. Epstein, JI, Egevad L, Amin MB, et. al., The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2): S. 244-252.
10. Ploussard, G, Epstein, JI, Montironi, R, et. al., The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011; 60(2): S. 291-303.
11. Kash, DP, Lal, M, Hashmi, AH, et. al, Utility of digital rectal examination, serum prostate specific antigen, and transrectal ultrasound in the detection of prostate cancer: a developing country perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(7): S. 3087-3091.
12. Antenor JA, Han M, Roehl KA, et. al, Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol.* 2004; 172(1): S. 90-93.
13. Mistry, K, Cable, G, Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *J Am Board Fam Pract.* 2003; 16(2): S. 95-101.
14. Catalona, WJ, Smith DS, Ratliff, TL, et. al, Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med.* 1991; 324(17): S. 1156-1161.
15. Onur, R, Littrup PJ, Pontes JE, et. al, Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol.* 2004; 172(2): S. 512-514.
16. Catalona, WJ, Richie, JP, Ahmann, FR, et. al, Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol.*, 1994 May; 151: S. 1283-1290.
17. Heijmink, SW, van Moerkerk, H, Kiemeney, LA, et. al., A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2006; 16(4): S. 927-938.

18. Eichler, K, Hempel, S, Wilby, J, et. al, Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006; 175(5): S. 1605-1612.
19. Cormio, L, Scattoni, V, Lorusso, F, et. al., Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World J Urol.* 2014; 32(2): S. 341-346.
20. Roehl, KA, Antenor, JA, Catalona, WJ, Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002; 167(6): S. 2435-2439.
21. Xue, J, Qin, T, Cai, H, et. al., Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(14): S. 23322-23336.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 28.06.2021).
23. Arsov C, Becker, N, Rabenalt, R, et. al., The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141(11): S. 2061-2068.
24. Schoots, IG, Roobol, MJ, Niebor, D, et. al., 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.* 2015; 68(3): S. 438-450.
25. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys.* 1977;9(1):S. 97-100.
26. Bryan, PJ, Butler, HE, Nelson, AD, et. al., Magnetic resonance imaging of the prostate. *AJR Am J Roentgenol.* 1986; 146(3): S.543-548.
27. Hricak, H, Williams, RD, Spring, DB, et. al., Anatomy and pathology of male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1983; 141(6): S.1101-1110.
28. Kim, BS, Kim TH, Kwon, TG, et. al., Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 Tesla for local staging of prostate cancer. *Yonsei Med J.* 2012; 53(3): S. 550-556.
29. Morakkabati-Spitz, N, Bastian, PJ, Gieseke, J, et. al., MR-imaging of the prostate at 3.0T with external phased array coil - preliminary results. *Eur J Med Res.* 2008; 13(6): S. 287-291.
30. Gibbs, P, Pickles, MD, Turnbull, LW., Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla. *Invest Radiol.* 2006; 41(2): S. 185-188.
31. Franiel, T, Quentin, M, Mueller-Lisse, UG, et. al., MRI of the prostate: recommendations on patient preparation and scanning protocol. *Rofo.* 2017; 189(1): S. 21-28.
32. Franiel, T, Asbach, P, Beyersdorff, D, et. al., mpMRI of the prostate (MR-prostatography): updated recommendations of the DRG and BDR on patient preparation and examination protocol. *Fortschr Röntgenstr.* 2021; 193: S. 763-776.
33. Turkbey, B, Rosenkrantz, AB, Haider, MA, et. al., Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data version 2. *Eur. Urol.* 2019; 76(3): S. 340-351.
34. van As, NJ, de Souza, NM, Riches, SF, et. al., A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur. Urol.* 2009; 56(6): S. 981-988.

35. Quentin, M, Schimmöller, L, Arsov, C, et. al., Increased signal intensity of prostate lesions on high *b*-value diffusion-weighted images as a predictive sign of malignancy. *Eur Radiol.* 2014; 24(1): S. 209-213.
36. Haider, MA, van der Kwast, TH, Tanguay, J, et. al., Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(2): S. 323-328.
37. Vargas, HA, Akin, O, Franiel, T, et. al., Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011; 259(3): S. 775-784.
38. Hoeks, CM, Barentsz, JO, Hambroek, T, et. al., Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology.* 2011; 261(1): S. 46-66.
39. Puech, P, Sufana-lancu, A, Renard, B, et. al., Prostate MRI: can we do without DCE sequences in 2013? *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94(12): S. 1299-1311.
40. Nicholson, B, Schaefer, G, Theodorescu, D, Angiogenesis in prostate cancer: Biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev.* 2001; 20(3-4): S. 297-319.
41. Rosenkrantz, AB, Sabach, A, Babb, JS, et. al., Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201(3): S. 471-478.
42. Schimmöller, L, Quentin, M, Arsov, C, et. al., MR-sequences for prostate-cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. *Eur Radiol.* 2014; 24(10): S.2582-2589.
43. Barentsz, JO, Richenberg, J, Clements, R, et. al., ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012; 22(4): S. 746-757.
44. Barkovich, EJ, Shankar, PR, Westphalen, AC, A systematic review of the existing Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (P-RADSv2) literature and subset meta-analysis of PI-RADSv2 categories stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 212(4): S. 847-854.
45. Schimmöller, L, Quentin, M, Arsov, C, et. al., Predictive power of the ESUR scoring system for prostate cancer diagnosis verified with targeted MR-guided in-bore biopsy. *Eur J Radiol.* 2014; 83(12): S. 2103-2108.
46. Ullrich, T, Schimmöller, L, Perspective: a critical assessment of PI-RADS 2.1. *Abdom Radiol.* 2020; 45(12): S. 3961-3968.
47. Siddiqui, MM, Rais-Bahrami, S, Turkbey, B, et. al., Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015; 313(4): S. 390-397.
48. Moore, CM, Robertson, NL, Arsanious, N, et. al., Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol.* 2013; 63(1): S. 125-140.
49. Fütterer, JJ, Briganti, A, De Visschere, P, et. al., Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of literature. *Eur Urol.* 2015; 68(6): S. 1045-1053.
50. Pokorny, MR, de Rooij, M, Duncan, E, et. al., Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014; 66(1): S. 22-29.
51. Arsov, C, Rabenalt, R, Blondin, D, et. al, Prospective randomized trial comparing magnetic 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.* 2015; 68(4): S. 713-720.

52. Quentin, M, Blondin, D, Arsov, C, et. al., Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2014; 192(5): S. 1374-1379.
53. Wysock, JS, Rosenkrantz, AB, Huang, WC, et. al., A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol.* 2014; 66(2): S. 343-351.
54. Valerio, M, Donaldson, I, Emberton, M, et. al., Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol.* 2015; 68(1): S. 8-19.
55. Arsov, C, Rabenalt, R, Quentin, M, et. al., Comparison of patient comfort between MR-guided in-bore and MRI/ultrasound fusion-guided prostate biopsies within a prospective randomized trial. *World J Urol.* 2016; 34(2): S. 215-220.
56. Schimmöller, L, Blondin, D, Arsov, C, et. al., MRI-guided in-bore biopsy: differences between prostate cancer detection and localization in primary and secondary biopsy settings. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(1): S. 92-99.
57. Klingebiel, M, Ullrich, T, Rabenalt, R, et. al., MRT-(in-bore)-Biopsie zur sicheren Detektion kleiner oder ungünstig gelegener Prostatakarzinome bei negativer MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie. *Rofo.* 2018; 190(11): S. 1067-1069.
58. Schimmöller, L, Quentin, M, Blondin, D, et. al., Targeted MRI-guided prostate biopsy: are two biopsy cores per MRI-lesion required? *Eur Radiol.* 2016; 26(11): S. 3858-3864.
59. Venderink, W, van Luijckelaar, A, Bomers, JGR, et. al., Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *Eur Urol.* 2018; 73(3): S. 353-360.
60. Liddell, H, Jyoti, R, Haxhimolla, HZ, mp-MRI prostate characterised PIRADS 3 lesions are associated with a low risk of clinically significant prostate cancer – a retrospective review of 92 biopsied PIRADS 3 lesions. *Curr Urol.* 2015; 8(2): S. 96-100.
61. Schoots, IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol.* 2018; 7(1): S. 70-82.
62. Ullrich, T, Quentin, M, Arsov, C, et. al., Value of dynamic contrast enhanced (DCE) MR imaging in peripheral lesions in PI-RADS-4 patients. *Rofo.* 2020; 192(5): S. 441-447.
63. Ullrich, T, Quentin, M, Arsov, C, et. al., Risk stratification of equivocal lesions on multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate. *J Urol.* 2018; 199(3): S. 691-698.
64. Ullrich, T, Arsov, C, Quentin, M, et. al., Analysis of PI-RADS 4 cases: Management recommendations for negatively biopsied patients. *Eur J Radiol.* 2019; 113: S. 1-6.
65. Moore, CM, Kasivisvanathan, V, Eggener, S, et. al., Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol.* 2013; 64(4): S. 544-552.
66. Loeb, S, Bjurlin, MA, Nicholson, J, et. al., Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65(6): S. 1046-1055.
67. Heijnsdijk, EA, der Kinderen, A, Wever, EM, et. al., Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101(11): S. 1833-1838.

68. Hugosson, J, Roobol, MJ, Månsson, M, et. al, A 16-yr follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019 July; 76(1): S. 43-51.
69. Andriole, GL, Crawford ,ED, Grubb, RL, et. al, Prostate cancer Screening in randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): S. 125-132.
70. Loeb, S, Vellekoop, A, Ahmed, HU, et. al., Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64(6): S. 876-892.
71. Klemann, N, Helgstrand, JT, Brasso, K, et. al., Antibiotic prophylaxis and complications following prostate biopsies – a systematic review. *Dan Med J.* 2017; 64(1):A5323.
72. Borghesi, M, Ahmed, H, Nam, R, et. al., Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol.* 2017; 71(3): S. 353-365.
73. Hansen, NL, Kesch, C, Barrett, T, et. al., Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int.* 2017; 120(5): S. 631-638.
74. Hofbauer, SL, Maxeiner, A, Kittner, B, et. al., Validation of prostate imaging reporting and data system version 2 for the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 2018; 200 (4):S. 767-773.
75. Washino, S, Okochi, T, Salto, K, et. al., Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int.* 2017; 119(2): S. 225-233.
76. Hauth, E, Jaeger, H, Hohmuth, H, et. al., Follow-up MR imaging of PI-RADS 3 and PI-RADS 3 prostate lesions. *Clin Imaging.* 2017; 43: S. 64-86.
77. Osses, DF, Arsov, C, Schimmöller, L, et. al., Equivocal PI-RADS three lesions on prostate magnetic resonance imaging: risk stratification strategies to avoid MRI-targeted biopsies. *J Pers Med.* 2020; 10(4):270.
78. Distler, FA, Radtke, JP, Bonekamp, D, et. al., The value of PSA density in combination with PI-RADS™ for the accuracy of prostate cancer prediction. *J Urol.* 2017; 198(3): S. 575-582.
79. Rosenkrantz, AB, Taneja, SS., Radiologists, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(1): S. 109-120.
80. Rourke, e, Sunnapwar, A, Mais, D, et. al., Inflammation appears as high prostate imaging-reporting and data system scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false positive MRI fusion biopsy. *Investig Clin Urol.* 2019; 60(5): S. 388-395.
81. Rosenkrantz, AB, Ginocchio, LA, Cornfeld, D, et. al., Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: a multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology.* 2016; 280(3): S. 793-804.
82. Vargas, HA, Hötter, AM, Goldman, DA, et. al., Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard reference. *Eur Radiol.* 2016; 26(6): S. 1606-1612.
83. Rosenkrantz, AB, Babb, JS, Taneja, SS, et. al., Proposed adjustments to PI-RADS version 2 decision rules: impact on prostate cancer detection. *Radiology.* 2017; 283(1): S. 119-129.

84. Wenzel, M, Theissen, L, Preisser, F, et. al., Complication rates after TRUS guided transrectal systematic and MRI-targeted prostate biopsies in a high-risk region for antibiotic resistances. *Front Surg.* 2020; 7:7.

6. Anhang

7. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Lars Schimmöller, nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern für die stetige Unterstützung, Motivation und Geduld über die letzten Jahre. Vielen Dank für die tolle Betreuung und Hilfsbereitschaft! Seine Begeisterung für die Radiologie hat definitiv auf mich „abgefärbt“ und einen großen Einfluss auf meine Berufslaufbahn genommen.

Ein weiterer Dank gilt außerdem meinem Betreuer PD Dr. med. Tim Ullrich sowie meinem Co-Betreuer PD Dr. med. Christian Arsov für die Unterstützung und Beratung während des Projekts.

Ich möchte außerdem allen beteiligten Personen der „Arbeitsgruppe Uroradiologie“ des Universitätsklinikums Düsseldorf für die produktive Zusammenarbeit und ihr Engagement danken.

Ein ebenso großer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während des gesamten Medizinstudiums und der Arbeit an der Dissertation. Insbesondere meinen Eltern Evi und Christian möchte ich ein Dankeschön für ihren bedingungslosen Rückhalt, nicht nur während der Dissertation, sondern über die ganzen letzten Jahre aussprechen. Danke für jedes aufbauende Telefonat, jedes liebe Wort und ein offenes Ohr zu jeder Tag- und Nachtzeit.

Nicht zuletzt gilt ein ganz besonderes Dankeschön Fabian: Worte können nicht beschreiben, wie froh ich bin, dich an meiner Seite zu haben. Danke für deine Zuversicht und den Glauben an mich sowie den ein oder anderen motivierenden Tritt in den Hintern.