

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

**Validität des Prostatakarzinomstaging mittels  
multiparametrischer MRT mit radikaler Prostatektomie +/-  
Lymphadenektomie als histologischen Referenzstandard**

Dissertation

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

Vorgelegt von  
Doris Wißmann (geb. Demetrescu)

2023

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: PD Dr. med. Georg Flügen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

T Ullrich, B Valentin, **D Demetrescu**, R Al-Monajjed, D Mally, I Esposito, P Albers, G Antoch, C Arsov (2021) Magnetic resonance imaging improves the prediction of tumor staging in localized prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*; Impact Factor: 2.886

B Valentin, C Arsov, T Ullrich, **D Demetrescu**, J Morawitz, R Al-Monajjed, M Quentin, J Kirchner, I Esposito, P Albers, G Antoch, L Schimmöller (2021) Comparison of 3 T mpMRI and pelvic CT examinations for detection of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *European Journal of Radiology*; Impact Factor: 3.528

M Quentin, L Schimmöller, T Ullrich, B Valentin, **D Demetrescu**, R Al-Monajjed, D Mally, I Esposito, P Albers, G Antoch, C Arsov (2022) Pre-operative magnetic resonance imaging can predict prostate cancer with risk for positive surgical margins. *Abdom Radiol (NY)*; Impact Factor: 2.88

## Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die diagnostische Genauigkeit und Vorhersage von Informationen zur Prostatakarzinom-Ausdehnungsdiagnostik (Staging) mittels 3-Tesla Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt. Histopathologische Befunde der radikalen Prostatektomie (RPE) mit oder ohne Lymphadenektomie (LA) wurden mit der präoperativen multiparametrischen (mp)-MRT-Untersuchung verglichen.

Zur Detektion eines Prostatakarzinoms ist die mp-MRT mittlerweile fest in den urologischen Leitlinien integriert. Darüber hinaus sollte die mp-MRT auch zum Staging eines Prostatakarzinoms verwendet werden. Allerdings ist die diagnostische Genauigkeit und Wertigkeit von MRT-Kriterien bezüglich der lokalen Tumorausdehnung (T-Staging) und der Lymphknotenmetastasierung (N-Staging) variabel und uneinheitlich evaluiert.

Aus diesem Grund haben wir in dieser Arbeit bei 292 konsekutiven Patienten mit RPE im Zeitraum zwischen 01/2015 bis 05/2020 die histologischen Resultate retrospektiv mit der präoperativen mp-MRT verglichen. Einschlusskriterien waren eine vollständige mp-MRT sowie eine anschließende gezielte ± systematische Fusionsbiopsie. 56 Patienten hatten eine zusätzliche Computertomographie (CT) des Beckens, welche hinsichtlich des N-Stadiums betrachtet wurde. 44 Patienten wurden aufgrund fehlender Bildgebung oder Biopsie aus der Studiauswertung ausgeschlossen. Hinsichtlich des Tumorstadiums (T- und N-Stadium) und zur Vorhersage des positiven Resektionsrandes (R1-Stadium) verglichen wir jeweils sowohl klinische als auch MRT-basierte Parameter mit dem histopathologischen Korrelat.

In der Auswertung zum T-Stadium zeigte sich, dass die MRT-basierten Parameter extraprostatatische Ausdehnung (EPE) ( $p < 0,01$ ), Kapselkontaktlänge (LCC) ( $p = 0,05$ ) und Kontakt/Infiltration der Samenbläschen (SVC/SVI) ( $p = 0,01$ ) unabhängige Prädiktoren für ein pT3-Stadium waren. Eine LCC  $\geq 11$  mm war ein Hinweis auf ein pT3a-Stadium, während eine LCC  $\leq 5$  mm dieses in unserem Kollektiv ausschloss. Eine in der mp-MRT sichtbare SVI oder bereits ein SVC der PCa-Läsion war ein Prädiktor für ein pT3b-Stadium. In der Auswertung zum N-Stadium waren Lymphknotenmetastasen (LNM) insgesamt sehr selten bei Patienten mit einem PSA-Wert  $< 10$  ng/ml, PI-RADS  $\leq 4$  und einem klinischen T-Stadium  $\leq cT2$ . Eine höhere Spezifität zeigte sich bei der Detektion von LNM mittels mp-MRT ab einer Größe von 4 mm. Bezüglich der Ergebnisse der Auswertung zum R1-Status zeigte sich, dass positive Resektionsränder (PSM) vermehrt bei PCa-Läsionen apical und/oder posterior der Kapsel oder apical der Urethra auftraten. Die LCC war hierbei der beste Parameter für einen PSM an der Kapsel (mit einer Genauigkeit von 77%,  $J = 0,378$ , bei einer Länge  $\geq 22,5$  mm), während Abstand zur apikalen Urethra (UD) den besten Parameter für einen PSM an der apikalen Urethra darstellte (UD  $\leq 3,5$  mm, 95% Genauigkeit,  $J = 0,946$ ).

Zusammenfassend konnten signifikante MRT-basierte Parameter zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung, des Lymphknotenbefalls und risikobehafteten Resektionsrändern gefunden werden.

## Summary

In this dissertation, the diagnostic accuracy and predictive value of prostate cancer extension (staging) information were determined using 3-tesla magnetic resonance imaging (MRI). Histopathologic findings of radical prostatectomy (RPE) with or without lymphadenectomy (LA) were compared with preoperative multiparametric (mp)-MRI examination.

For the detection of prostate carcinoma, mp-MRI is now firmly integrated into urologic guidelines. In addition, MRI can also be used for extension diagnosis (staging) of prostate carcinoma. However, the diagnostic accuracy and value of MRI criteria regarding local extension (T staging) and lymph node metastasis (N staging) is variable and inconsistently evaluated.

Therefore, in this dissertation, we retrospectively compared histologic results with preoperative mp-MRI in 292 consecutive patients with RPE between 01/2015 and 05/2020. Inclusion criteria were complete mp-MRI and subsequent targeted  $\pm$  systematic fusion biopsy. 56 patients had an additional computer tomography (CT) of the pelvis, which was considered with respect to N stages. 44 patients were excluded from the overall study due to lack of imaging or biopsy. Regarding tumor stage (T and N stages) and to predict positive resection margin (R1 stage), we compared both clinical and MRI-based parameters with the histopathologic correlate, respectively.

Evaluation for T staging showed that the MRI-based parameters extraprostatic extension (EPE) ( $p < 0.01$ ), capsular contact length (LCC) ( $p = 0.05$ ), and seminal vesicle contact/infiltration (SVC/SVI) ( $p = 0.01$ ) were independent predictors of a pT3 stage. An LCC  $\geq 11$  mm was indicative of a pT3a stage, whereas an LCC  $\leq 5$  mm excluded it in our collective. An SVI visible on mp-MRI or already an SVC of the PCa lesion was a predictor for a pT3b stage. In the evaluation for N stage, lymph node metastases (LNM) were overall very rare in patients with a PSA  $< 10$  ng/ml, PI-RADS  $\leq 4$  and a clinical T stage  $\leq cT2$ . Higher specificity was seen in the detection of LNM by mp-MRI from a size of 4 mm. Regarding the results of the evaluation on R1 status, positive resection margins (PSM) were found to be more common in PCa lesions apical and/or posterior to the capsule or apical to the urethra. Here, LCC was the best parameter for a PSM at the capsule (with 77% accuracy, J = 0.378, at a length  $\geq 22.5$  mm), whereas distance to the apical urethra (UD) was the best parameter for a PSM at the apical urethra (UD  $\leq 3.5$  mm, 95% accuracy, J=0.946).

In conclusion significant MRI-based parameters were found to assess local tumor extension, lymph node involvement, and high-risk resection margins.

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient
AFS	anteriores fibromuskuläres Stroma
BDR	Vorstand des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
CZ	zentrale Zone
DRG	Vorstand der Deutschen Röntgengesellschaft e. V.
DCE	dynamische Kontrastmittel-gestützte Bildgebung
DRU	digital-rektale Untersuchung
DWI	diffusionsgewichtete Sequenz
EPE	Extrakapsuläre Ausdehnung
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
IQR	Interquartilsabstand (engl. Interquartile range)
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LCC	Kapselkontaktlänge
LNM	Lymphknotenmetastasen
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
Mp-MRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRL	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney U Test
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NVBI	Infiltration des Neurovaskulären Bündels
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostata Imaging Reporting and Data System
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSM	positiver Resektionsrand (engl. positive surgical margins)
PSMA-PET	Prostata spez. Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie
PZ	periphere Zone
RALP	robotisch-assistierte laparoskopische Prostatektomie
RPE	radikale Prostatektomie
RPP	radikale perineale Prostatektomie
RR	relatives Risiko
RRP	radikalen retropubische Prostatektomie
SAD	Querdurchmesser (engl. short axis diameter)
SPSS	Statistik- und Analyse-Software
SVC	Samenbläschenkontakt
SVI	Samenbläscheninfiltration
T2WI	T2-gewichtete Bildgebung (engl. T2-weighted imaging)
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TZ	Transitionszone
UD	Tumorabstand zur apikalen Urethra (Urethradistanz)
UICC	Union for International Cancer Control
USPIO	engl. ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1 Prostatakarzinom</b> .....	1
<b>1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie</b> .....	1
<b>1.1.2 Anatomie, Lokalisation und Klinik</b> .....	2
<b>1.2 Prostata-MRT</b> .....	3
<b>1.2.1 Indikation</b> .....	3
<b>1.2.2 Vorbereitung, Sequenzen, Akquisition</b> .....	4
<b>1.2.3 Befundung und Staging</b> .....	6
<b>1.3 Biopsie, Prostatektomie und Histologie</b> .....	8
<b>1.3.1 Prostatabiopsie</b> .....	8
<b>1.3.2 Radikale Prostatektomie</b> .....	9
<b>1.3.3 Pathologie</b> .....	10
<b>1.4 Aktueller Stellenwert der MRT für das Staging</b> .....	12
<b>1.5 Ziele der Arbeit</b> .....	14
<b>2. Methoden</b> .....	15
<b>2.1 Studiendesign</b> .....	15
<b>2.1.1 Einschlusskriterien/ Ausschlusskriterien</b> .....	15
<b>2.1.2 Studienziele</b> .....	16
<b>2.2 Untersuchungen</b> .....	16
<b>2.2.1 MRT - Durchführung und Protokoll</b> .....	16
<b>2.2.2 CT-Untersuchungen</b> .....	18
<b>2.2.3 Befundung</b> .....	18
<b>2.3 Fusionsbiopsie</b> .....	19
<b>2.4 Radikale Prostatektomie</b> .....	20
<b>2.5 Histologische Auswertung</b> .....	20
<b>2.6 Dokumentation</b> .....	21
<b>2.7 Auswertungen</b> .....	21

<b>3. Ergebnisse</b> .....	23
<b>3.1 Gesamtkollektiv</b> .....	23
<b>3.2 Analyse des lokalen Tumorstadiums (T-Stadium)</b> .....	24
<b>3.2.1 Patientenkollektiv</b> .....	24
<b>3.2.2 Vergleich zwischen T2- und T3-Stadium</b> .....	24
<b>3.2.3 Vergleich zwischen T3a- und T3b-Stadium</b> .....	26
<b>3.3 Analyse des Lymphknotenstatus (N-Stadium)</b> .....	28
<b>3.3.1 Patientenkollektiv</b> .....	28
<b>3.3.2 Vergleich zwischen N0- und N1-Stadium</b> .....	29
<b>3.3.3 Vergleich zwischen CT und MRT</b> .....	30
<b>3.4 Analyse des R-Status</b> .....	31
<b>4. Diskussion</b> .....	35
<b>4.1 Vorhersage des T-Stadiums</b> .....	35
<b>4.2 Vorhersage des N-Stadiums</b> .....	37
<b>4.3 Vorhersage des R1-Risikos</b> .....	40
<b>4.4 Ausblick</b> .....	42
<b>5. Literatur</b> .....	46
<b>6. Danksagung</b> .....	56



## **1. Einleitung**

### **1.1 Prostatakarzinom**

#### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Das PCa ist mit einem prozentuellen Anteil von 23% der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland [73]. Dabei besteht ein deutlicher Unterschied zu dem zweithäufigsten und dem dritthäufigsten malignen Tumor (Lungen- bzw. kolorektales Karzinom), welche mit jeweils 13% zu verzeichnen sind. Im Jahre 2016 wurden in Deutschland insgesamt 58.780 Neuerkrankungen gezählt, wobei im selben Jahr 14.417 Patienten an dieser Erkrankung verstarben. Aufgrund dieses Umfangs ist das PCa prozentuell mit 11% nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Ursache für tödlich verlaufende Krebserkrankungen des Mannes [73].

Mittlerweile ist ein deutlicher Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsrate in Deutschland sowie in vielen anderen Industrienationen zu beobachten. Seit den 1980er Jahren bis zum Anfang des Jahrtausends war eine progrediente Entwicklung zu erfassen, seitdem zeigte sich allerdings eine Trendumkehr. Die Zunahme der Inzidenz erfolgte zumeist in früheren Stadien, wobei diese am ehesten auf die vermehrt angewendeten Früherkennungsuntersuchungen unter anderem mittels PSA-Test zurückzuführen waren, welcher zunehmend weniger angewendet wird [73]. Seit den 90er Jahren ist die altersstandardisierte Letalität kontinuierlich gesunken und seit fast 13 Jahren stabil. Hierbei liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer, die an dem PCa erkrankt sind, bei 91% [73]. Allerdings sterben heutzutage absolut betrachtet fast doppelt so viele Männer an einem PCa verglichen mit den Zahlen aus den 1970er Jahren. Zudem liegen die Neuerkrankungszahlen heute verglichen mit den damaligen Daten bei nahezu fünffach höheren Werten. Beide Beobachtungen können vermutlich durch die zunehmend wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung, sowie auch durch das höhere durchschnittliche Erkrankungsalter, welches 2016 bei 72 Jahren lag, zu erklären sein [73].

Mit einer Inzidenz von 1,4 Millionen und 375.000 Todesfällen weltweit ist das PCa das zweithäufigste global vorkommende Karzinom und die fünfhäufigste Todesursache des Mannes im Jahre 2020 [92]. Die Inzidenz ist drei Mal höher in entwickelten Ländern als in Entwicklungsländern (37,5 und 11,3 pro 100.000, respektive), wobei die Letalität sich weniger unterscheidet (8,1 und 5,9 pro 100.000, respektive). In mehr als der Hälfte aller Länder weltweit (112 von 185) ist es die häufigste diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes. Die Inzidenzrate variiert hierbei von 6,3 bis 83,4 pro 100.000 Männern bezüglich ihrer Region. Die höchste Inzidenz zeigte sich im Norden und Westen

Europas, in der Karibik, in Nordamerika und Südafrika, während die niedrigste in Asien und Nordafrika ermittelt wurde. Eine hohe Letalität wurde in der Karibik, in der Sub-Sahara und in Micronesien/Polynesien erfasst. In 48 Ländern ist das PCa die führende Krebstodesursache von Männern, unter diesen befinden sich viele Länder der Sub-Sahara, der Karibik, Zentral- und Südafrika, sowie Schweden [92].

Obwohl das PCa der häufigste maligne Tumor des Mannes ist, bestehen nur wenige etablierte Risikofaktoren. Zu diesen gehören das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und eine positive Familienanamnese [60]: Mit zunehmendem Lebensalter erhöht sich das Risiko an einem PCa zu erkranken. Außerdem zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko, wenn Verwandte an einem PCa erkrankt waren. Bei Verwandten ersten Grades betrug das ermittelte relative Risiko (RR) 1,8, war der Vater und der Bruder betroffen so stieg das RR auf 5,5 und waren beide Brüder an dem PCa erkrankt, bestand ein relatives Risiko von 7,7 an einem PCa zu erkranken [60].

### **1.1.2 Anatomie, Lokalisation und Klinik**

Die Hauptfunktion der Prostata besteht in der Produktion von Samenflüssigkeit, welche zum Transport der Samenzellen relevant ist. Sie befindet sich subperitoneal im Bereich des unteren Beckens. Ihre Basis wird ventral vom Fundus der Harnblase und dorsal vom Rectum begrenzt. Der Apex der Prostata verläuft caudal über die Urethra. Basal der Prostata befinden sich die paarig angelegten Glandulae vesiculosae, auch Samenbläschen genannt. In der Histologie wird die Prostata in vier Zonen unterteilt: Dem anterioren fibromuskulären Stroma (AFS), der Transitionszone (TZ), der zentralen Zone (CZ) und der peripheren Zone (PZ). Das AFS enthält kein Drüsengewebe. In der Transitionszone, welches den proximalen Teil der Urethra umgibt, befindet sich ein fünfprozentiger Drüsenanteil. Dieser Drüsenanteil kann im Alter bei einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) prozentuell ansteigen. Die CZ enthält ungefähr 20% Drüsenanteil, da sie die Ductuli ejaculatorii umgibt. Der höchste Drüsenanteil ist in der PZ vorzufinden. Der Anteil dort beträgt ca. 80%. Da sich die PCa aus dem Drüsengewebe entwickeln, ist es nachvollziehbar, dass die Tumore mit einer Häufigkeit von 70-75% aller detektierten PCa in der PZ diagnostiziert werden. Mit einem Anteil von 20-30% werden an zweiter Stelle Karzinome in der TZ entdeckt, während Karzinome in der CZ eher unwahrscheinlich und tendenziell Folge der Infiltration eines Karzinoms aus der PZ sind [41].

Die meisten PCa fallen nicht durch ihre Klinik, sondern vielmehr durch ein auffälliges Labor auf [8, 81]. Typische Symptome wie Miktionsbeschwerden, Hämatospermie und

Impotenz kommen häufig aufgrund ihrer Lokalisation bei Karzinomen aus der PZ vor [46]. Diese treten allerdings erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Fallen Symptome wie Anämie oder Knochenschmerz auf, so könnte das Karzinom metastasiert sein. Bei einer lokalen Ausbreitung des Adenokarzinoms können periprostatitisches Fett, der Harnblasenhals und die Samenbläschen betroffen sein. Metastasen dagegen sind am ehesten in pelvinen Lymphknoten oder Knochen zu finden, bei diesen handelt es sich oftmals speziell um osteoblastische Knochenmetastasen [39].

## **1.2 Prostata-MRT**

### **1.2.1 Indikation**

Bereits in der Primärdiagnostik, also vor der ersten Biopsie, sollte eine MRT der Prostata entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards der S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.1 durchgeführt werden [33]. Laut der Leitlinie liegen Indikationen für die Durchführung einer mp-MRT zur Detektion eines PCa sowohl bei klinisch erhöhten ( $\geq 4$  ng/ml) oder auffällig stark ansteigenden PSA-Werten als auch bei einer familiären Vorbelastung vor. Wird in der magnetresonanztomographischen Untersuchung der Verdacht auf einen malignen Prozess gestellt, so sollte möglichst zeitnah eine Biopsie zur Diagnosesicherung erfolgen [93]. Diese Biopsie soll systematisch sowie gezielt erfolgen [2, 85, 87]. Eine Sekundärindikation liegt vor, sobald eine negative transrektale Ultraschallbiopsie (TRUS-PE) erfolgt ist, dennoch konstant erhöhte oder auffällig stark ansteigende PSA-Werte vorhanden sind. Des Weiteren wird der mp-MRT der Prostata eine besondere Stellung bezüglich der Bestimmung der Tumorausbreitung beigemessen. Ist also ein Tumor per Biopsie bereits gesichert oder ein PCa zufällig gefunden worden, sollte zur Beurteilung der Ausdehnung oder zur Entdeckung weiterer Tumorherde eine mp-MRT möglichst mit einem Abstand von  $\geq 6$  Wochen erfolgen, sofern noch keine mp-MRT der Prostata vorab durchgeführt wurde [33, 67]. Außerdem soll die mp-MRT der Prostata bei einem bekannten Niedrig-Risiko-Karzinom zum Ausschluss höhergradiger oder weiterer Tumorherde und zur Verlaufskontrolle verwendet werden. Dieses Behandlungskonzept der „Active Surveillance“ bedeutet eine engmaschige Überwachung des Patienten, welcher einer kurativen Therapie bei Verschlechterung der Tumorerkrankung oder bei explizit geäußertem Patientenwunsch bedarf. Der Hintergrund dieses Konzepts ist, dass eine „Übertherapie“ des nur sehr langsam fortschreitenden PCa vermieden werden soll und dem Patienten durch das abwartende Verhalten die möglichen Nebenwirkungen einer kurativen Therapie erspart bleiben [60, 66]. Weiterhin sollte eine mp-MRT bei einem Verdacht auf ein PCa-Rezidiv, welches sich durch einem posttherapeutischen PSA-Anstieg oder bei klinisch unklaren

Befunden, wie unklarer Hämatospermie oder einem unklaren Ultraschallbefund, zeigt, durchgeführt werden [6].

### **1.2.2 Vorbereitung, Sequenzen, Akquisition**

Die Sequenzen zur Untersuchung der Prostata mittels mp-MRT werden in den ESUR-Richtlinien (European Society of Urogenital Radiology), den PI-RADS v2.1 (Prostata Imaging Reporting and Data System), sowie von der DRG (Vorstand der Deutschen Röntgengesellschaft e. V.) und BDR (Vorstand des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen) empfohlen [7, 28, 76]. Mit Fokus auf der klinischen Fragestellung sollte die mp-MRT immer die folgenden Sequenzen, bestehend aus T2-gewichteter Bildgebung (T2WI), diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) und dynamischer Kontrastmittel-gestützter Bildgebung (DCE) beinhalten, damit so die beste diagnostische Genauigkeit realisiert werden kann [7, 84].

#### **➤ T1WI und T2WI**

Zur hochauflösenden anatomischen Bildgebung werden vorwiegend die T1- und T2-gewichteten Messungen (T1WI und T2WI) verwendet. Die T1-gewichteten Bilder werden zur Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen verwendet und sind für die Bewertung postbiopischer Einblutungen in die Prostata und in die Samenbläschen relevant, welche sich in dieser Bildgebungsform hyperintens zeigen. Zur Diagnose eines PCa sind die T1-gewichteten Messungen eher ungeeignet, da sich die Prostata in dieser Sequenz homogen hypointens ohne Abgrenzung zu den verschiedenen Zonen darstellt. Das Messfeld der T1WI-Sequenzen sollte zur adäquaten Beurteilung der Prostata sowie pelviner Lymphknoten entsprechend groß gewählt werden.

Mit Hilfe der T2WI-Sequenz lassen sich aufgrund der hohen räumlichen Auflösung anatomische Strukturen, beispielsweise die Abgrenzung der verschiedenen Zonen, sowie die Pseudokapsel der Prostata präzise darstellen. Auf Grundlage dieser Befundung lassen sich Aussagen über die Lokalisation und die Ausbreitung treffen [13]. Zudem besteht durch diese T2-Bildgebung die Möglichkeit zur Beurteilung der Samenbläschen, der posterioren Harnblasenwand, des neurovaskulären Bündels, der Lymphknoten und der retro-prostatichen Winkel zum Ausschluss von extraprostatischem Wachstum [100]. In der Regel stellt sich das Karzinom in der PZ als hypointense, runde, fokale Läsion dar. Dennoch kann sich eine Prostatitis, eine Hyperplasie, Narbengewebe, eine Hämorrhagie sowie eine Atrophie ähnlich darstellen. In der TZ ist die Identifikation von Tumoren schwieriger, da die Signalstärke in dieser Zone der eines Tumors stark ähneln kann, insbesondere bei T2-hypointensen stromalen

Gewebe, in welchen Karzinome durch einen undeutlichen Rand auffallen. Zur Beurteilung der Tumoraggressivität anhand der Signalintensität eignen sich die T2-Aufnahmen in der Regel nicht. Tendenziell zeigen höher-gradige Tumore eine niedrigere Signalintensität als niedrig-gradige Tumore. Zur optimalen Beurteilung der Morphologie und Signalintensität sollte die T2-Sequenz in axial, coronar und sagittal befundet werden und zudem mit zwei weiteren funktionellen Techniken kombiniert werden [41, 70].

#### ➤ **DWI**

Mithilfe der DWI wird die Brownsche Molekularbewegung von Wassermolekülen im Gewebe gemessen, wodurch mögliche Einschränkungen von Beweglichkeit, beispielsweise durch die Zellverdichtung von Tumoren, festgestellt werden. Entsprechend der ESUR-Richtlinien gehört die DWI-Bildgebung als fester Bestandteil der Prostata-MRT Untersuchung an und weist mit dem ADC-Wert eine negative Korrelation zur Aggressivität des PCa auf [54, 76]. Bei Verwendung der DWI-Bildgebung sollten mehrere Diffusionswichtungsfaktoren (b-Werte) verwendet werden. Der Diffusionskoeffizient (ADC) wird von den MRT-Scannern automatisch kalkuliert. So können die Geräte die Diffusionseinschränkungen anschließend mittels ADC-Karte quantifizieren. In Karzinomen ist die Diffusion verglichen mit gesundem Prostatagewebe eingeschränkt und zeigt sich in den hohen b-Wert-Bildern hyperintens, sowie hypointens in der ADC-Karte. Vor allem in der aktiven Überwachung (Active Surveillance) spielt die DWI-Bildgebung eine wesentliche Rolle, da über den ADC-Wert Rückschlüsse auf die Aggressivität eines Karzinoms gezogen werden können [40]. Ein aggressiver Tumor zeigt sich hierbei tendenziell mit niedrigeren ADC-Werten als ein niedrig-gradiger Tumor. Für die ADC-Karte sollten mindestens zwei b-Werte gemessen werden: Der niedrigste b-Wert zwischen 0 und 100 sec/mm<sup>2</sup> und der höchste bei 800 bis 1000 sec/mm<sup>2</sup>. Zudem sollten hohe b-Werte  $\geq 1400$  sec/mm<sup>2</sup> berechnet werden. Die DWI-Sequenz wird axial durchgeführt. Eine Beurteilung der anatomischen Struktur sollte möglichst immer in Zusammenschau mit den T2-Bildern erfolgen [70].

#### ➤ **DCE**

Die DCE dient vor allem zur Darstellung der Perfusion des Prostatagewebes. Dazu wird eine Serie von zwei- oder dreidimensionalen axialen T1-gewichteten Bildern mit einer zeitlichen Auflösung  $\leq 10$  Sekunden erstellt. Die Messungen erfolgen vor, während und nach der Kontrastmittelgabe (Gadolinium) und verbildlichen somit die Vaskularisierung des Gewebes. Im Gegensatz zum gesunden Gewebe weist Tumorgewebe in der Regel eine frühere Kontrastmittelanreicherung an und kann damit detektiert werden [29, 77]. In

Studien konnte gezeigt werden, dass sich in dieser Sequenz Karzinome besser lokalisieren lassen als in der T2WI-Bildgebung. Darüber hinaus verbessert die DCE-Sequenz die Sensitivität und Spezifität der Detektion von Karzinomen in der CZ sowie von kleinen peripheren Karzinomen. Gegenüber der DWI-Sequenz ist sie weniger artefaktanfällig. In der standardisierten mp-MRT-Untersuchung der Prostata sollte initial mit der DCE-Sequenz zur Detektion von Karzinomen begonnen werden, um so auch kleine periphere Karzinome zu erfassen. Nichtsdestotrotz sollte sie mit der T2WI- und DWI-Messung korreliert und in Zusammenschau mit diesen Sequenzen interpretiert werden. Generell entspricht eine fokale Kontrastmittelanreicherung eines signifikanten Karzinoms in der DCE-Sequenz einem suspekten Befund in der T2WI- oder DWI-Bildgebung [3, 70].

### **1.2.3 Befundung und Staging**

Die Befundung in der mp-MRT erfolgt mittels der PI-RADS-Klassifikation, die ein strukturiertes internationales Befundungsschema darstellt und speziell für die multiparametrische Prostata-MRT-Untersuchung entwickelt wurde [76]. Diese wird zur einheitlichen Risiko- sowie Aggressivitätsabschätzung des PCa angewendet und erleichtert die standardisierte Interpretation sowie Dokumentation der mp-MRT-Untersuchung der Prostata. Hierbei sollte die Anatomie der Prostata in allen drei Ebenen in den hochaufgelösten T2-gewichteten Bildern durchgemustert werden. Zur Detektion der auffälligen Läsion dienen die funktionellen Sequenzen der DWI mit der ADC-Karte und den hohen b-Wert-Bildern, sowie die DCE-Bilder. Insgesamt sollte die auffällige Region unbedingt in allen Sequenzen (T2, DWI/ADC, DCE) untersucht werden, um anschließend eine ausführliche und valide Bewertung treffen zu können. Als Indexläsion wird die auffälligste und repräsentative Läsion bezeichnet [70]. Diese ist maßgeblich für die Einteilung des PCa in die PI-RADS Klassifikation und beruht auf einer fünf-Punkte-Skala-Bewertung in jeder einzelnen Sequenz (T2, DWI, DCE).

Relevante Informationen, die für den Radiologen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung verfügbar sein sollten, sind der zuletzt aktuelle PSA-Wert und der insgesamt Verlauf dieses Parameters, das Datum und die Ergebnisse mit Anzahl der Stenzen, den Lokalisationen und Gleason-Scores der positiven Biopsien (mit prozentueller Infiltration). Ferner werden weitere klinisch relevante Vorbefunde wie Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung (DRU), Vormedikationen, frühere Prostatainfektionen, Operationen im Beckenbereich und eine familiäre Vorbelastung in die Beurteilung miteinbezogen [76].

**Tabelle 1: Definition der MRT-basierten Parameter nach PI-RADS v2.1 [76].**

<b>Parameter</b>	<b>Definition</b>
LCC	Ausbreitung des Tumors ist auf die Kapsel begrenzt oder verläuft über die Kapsel hinaus mit unklaren, verschwommenen oder irregulären Rändern
EPE	Kapselretraktion, Kapselrückzug Durchbruch der Kapsel Direkte Tumorausbreitung über die Kapsel hinaus
SVI	Tumorausbreitung in die Samenbläschen Hierzu existieren drei Typen: 1 Tumorausbreitung entlang des Ductus ejaculatorius in die Samenbläschen oberhalb der Basis der Prostata 2 Direkte extraglanduläre Tumorausbreitung von der Basis der Prostata in und um die Samenbläschen herum 3 Tumoraufreten zu verschiedenen Zeiten mit separatem fokalem Auftreten im distalen Samenbläschen
NVBI	Tumorausbreitung in das neurovaskuläre Bündel der Prostata Asymmetrische Ausbreitung oder direkte Tumorbeteiligung des neurovaskulären Bündels Bewertung des retroprostatistischen Winkels (rechts und links): 1. Asymmetrie – abnormal, eine Seite ist entweder ausgelöscht oder abgeflacht 2. Fett im Winkel – infiltrierend (Strukturen können nicht abgegrenzt oder zugeordnet werden), klar (Strukturen sind noch sichtbar) 3. Direkte Tumorausbreitung
UD	Tumorausbreitung entlang der prostatichen Urethra mit Einbezug der membranösen Urethra

**LCC** = Kapselkontaktlänge, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **SVI** = Samenbläscheninfiltration, **NVBI** = Infiltration des Neurovaskulären Bündels, **UD** = Tumorabstand zur apikalen Urethra (Urethradistanz).

Zum Erreichen einer Gesamtbewertung einer Läsion (Läsionsscore) ist eine strukturierte Vorgehensweise definiert. Mittels mp-MRT der Prostata kann das Vorhandensein sowie das Ausmaß eines klinisch signifikanten PCa abgeschätzt werden (siehe Tabelle 2). In der PI-RADS v2.1 Klassifikation ist ein klinisch signifikantes PCa determiniert durch das Vorliegen eines oder mehrerer der vorliegenden Punkte [76]:

- Gleason-Score 3 + 4 und höher und/oder
- Prostatavolumen  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  und/oder
- Extraprostatistische Ausdehnung (EPE)

Bei hochgradigen Verdacht eines PCa, sollte neben der Detektion dessen auch ein MRT-Staging durchgeführt werden [51, 53]. Dieses sollte neben der Ausdehnung des Tumors, dem unilateralen bzw. bilateralen Befall und eventueller Multifokalität auch die Kapselkontaktlänge (LCC), die EPE, den Kontakt, sowie die Infiltration des

neurovaskulären Bündels (NVBI), der Samenbläschen (SVC/SVI) und der Urethra einschließen [88]. Über verschiedene Scoring Systeme kann eine Risikoeinschätzung erfolgen [11, 16, 17]. In Tabelle 1 sind die MRT-basierten Stagingparameter definiert.

Die vom Radiologen bewertete Indexläsion dient als Abschätzung des klinischen PCa-Stadiums. Dies hat Einfluss auf die Entscheidung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Tabelle 2 zeigt die wesentlichen Merkmale der jeweiligen Stadien auf.

**Tabelle 2: Stadien des MRT-Stagings nach Blondin, Schimmöller, Quentin [70].**

<b>MRT – Staging</b>	
cT2a-c	Ausdehnung (einseitig/beidseitig)
cT3a	Überschreitung der Kapselkontur von $\geq 3\text{mm}$ (EPE)
cT3b	Infiltration der Samenbläschen
cT4	Bei sichtbarer Infiltration von Nachbarstrukturen / -organen (Blase, Symphyse, Muskeln usw.)

c = klinisch, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung.

### 1.3 Biopsie, Prostatektomie und Histologie

#### 1.3.1 Prostatabiopsie

Die Stanzbiopsie ist ein invasives diagnostisches Verfahren, welches zur Gewinnung von krankheitsverdächtigen Körperregionen, wie dem suspekten Prostatagewebe, genutzt wird. Eine suspekta DRU mit und ohne erhöhten PSA-Wert, konstant erhöhte PSA-Werte in den Verlaufskontrollen, sowie eine karzinomverdächtige mp-MRT der Prostata rechtfertigen die Indikation einer Prostatastanzbiopsie [33]. Vor Beginn des Eingriffs kann eine örtliche Betäubung durchgeführt werden [52]. Diese erfolgt bei der rektalen Biopsieentnahme in der Regel durch eine Regionalanästhesie in Form einer perinealen Nervenblockade. Das Biopsat wird im Anschluss daran transrektal oder transperineal mithilfe einer 18G-TrueCut Stanznadel mit Stanzpistole unter transrektaler Ultraschallsteuerung gewonnen [21]. Aus diesem Grunde ist eine Gerinnungskontrolle vor Beginn des Eingriffs, sowie eine gründliche Medikamentenanamnese hinsichtlich einer aktuellen Antikoagulation notwendig [18]. Die am schnellsten verfügbare Methode der Biopsieentnahme erfolgt mittels kognitiver Fusionsbiopsie. In dieser wird die Probenentnahme durch einen Urologen durchgeführt, welcher die in der mp-MRT auffälligen Herde mittels TRUS-Biopsie punktiert. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer MRT-in-bore-Biopsie und einer Fusionsbiopsie. Während bei der in-bore MRT-Biopsie die Biopsieentnahme während der MRT-Untersuchung durchgeführt wird, erfolgt



bei der Fusionsbiopsie eine Soft- und Hardware gestützte Biopsie. Die mp-MRT Bilddaten werden anhand von Bezugspunkten mit dem Ultraschallbild fusioniert, sodass damit zielgerichtete Stanzbiopsien entnommen werden können. Die Proben werden in gepufferten Formalin (4%) fixiert, womit sich das entnommene Gewebe auch bei Raumtemperatur nicht mehr ändert. Bei der anschließenden Beurteilung der Prostatastanzbiopsie sind klinische Informationen wie Ergebnis des Tastbefundes, multiparametrisches MRT, Angaben zur Vortherapie und Vorerkrankungen, maßgeblich für den Pathologen [70].

### **1.3.2 Radikale Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie ist bei Patienten mit einem auf die Prostata begrenzten Karzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren der Goldstandard der kurativen Therapie. Zur Entfernung der Prostata bei einem histopathologisch bestätigten PCa stehen mehrere Operationstechniken zur Verfügung. Im Wesentlichen unterscheiden sich diese über ihren Zugangsweg, wobei die Dissektionsgrenzen bei allen Techniken gleich sind. Wichtige Faktoren für ein erfolgreiches postoperatives Ergebnis sind neben dem Tumorstadium, dem Alter und dem Gesundheitszustand des Patienten, ebenfalls die Erfahrung des Operateurs in seinem Operationsverfahren. Während bei der radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) die Prostata über einen Unterbauchschnitt entfernt wird, erfolgt dies bei der laparoskopischen (transperitonealen oder extraperitonealen) radikalen Prostatektomie (LRP) mit Hilfe einer Bauchspiegelung und bei der radikalen perinealen Prostatektomie (RPP) über einen Dammschnitt. Zunehmend wird die robotisch-assistierte laparoskopische (transperitoneale oder extraperitoneale) Prostatektomie (RALP) im klinischen Alltag gebraucht. Diese ist ein technisch aufwendiges Operationsverfahren, welches mit hohen Kosten verbunden ist, allerdings alle Vorteile des laparoskopischen Zugangs nutzt und die damit einhergehenden Schwierigkeiten durch die robotisch-assistierte Technik erleichtert.

Im Rahmen der radikalen Prostatektomie ist die Staging-Lymphadenektomie ein standardisierter Bestandteil, auf das nur bei Patienten mit einem Niedrig-Risiko-PCa (PSA < 10ng/ml und Gleason < 7) verzichtet werden kann [68]. Die laterale Begrenzung der Dissektionslinie ist die A. iliaca externa und die mediale Begrenzung erfolgt durch das Ligamentum umbilicale und die Harnblase. Die Dissektionsgrenzen kranial bestehen am Ureter und der Gabelung der A. iliaca communis und kaudal am Ramus superior des Os pubis. Ist eine ausgeprägte Lymphadenektomie notwendig, kann die Dissektion bis zur Aorta präsakral ausgedehnt werden [33, 63].

Eine 10-Jahres-Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie liegt je nach klinischem Risiko zwischen 29-83%. Die karzinomspezifische 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 89-99%. Hierbei sind pathologische Prognosefaktoren relevant, wie die Gleason-Graduierung, ein Befall der Schnittränder (R1), eine EPE, eine SVI oder NVBI, sowie das Vorhandensein von LNM (Lymphknotenmetastasen) [15, 33].

### 1.3.3 Pathologie

#### Gleason-Graduierung

Die Gleason-Einteilung basiert auf der Beurteilung der Drüsenmorphologie im Biopsat. Anhand der vorhandenen Drüsenarchitektur erfolgt die Einteilung in sogenannten „Gleason pattern“ [43].

**Tabelle 3: Histologische Kriterien der Gleason-Einteilung.**

Gleason	Histologische Kriterien
1-2	Rundlich bis oval konfigurierte, scharf begrenzte mittelgroße Drüsen. Keine Invasion ins Stroma.
3	Kleinere Drüsen als in Grad 1 und 2. Infiltration von Tumorzellen in das Stroma und in nicht neoplastische Drüsen. Variation in Form und Größe. Kleine kribriforme Tumorknoten.
4	Wenig differenzierte Drüsen. Unscharfe Begrenzung der Tumorzellinfiltrate. Große kribriforme Tumorknoten.
5	Kleine klare Drüsenformationen mit soliden Epithelsträngen/Komplexen/Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen.

Der Gleason-Score in der Stanzbiopsie wird aus dem vorherrschenden und dem schlechtesten differenzierten Gleason-Grad zusammengefasst. Die Summe kann zwischen zwei (1+1) und zehn (5+5) betragen und korreliert mit der Prognose des Tumors. Im Prostatektomiepräparat ist ebenfalls die Angabe eines Tertiärmusters möglich, sofern im Präparat noch geringe Anteile eines schlechter differenzierten Gleason-Grad vorhanden sind [91].

2014 wurde von der International Society of Urological Pathology (ISUP) die Gleason-Graduierung des PCa eingeführt, um die Gleason-Summe mit anderen Tumoren vergleichen zu können. Außerdem ist eine Differenzierung zwischen den Gleason-Graden 3+4 und 4+3 möglich, die sich in ihren Prognosen unterscheiden [43].

**Tabelle 4: Gegenüberstellung des Gleason-Scores mit der ISUP-Graduierung.**

Gleason-Score	ISUP-Graduierung
6	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8	4
9-10	5

ISUP = International Society of Urological Pathology.

## TNM

Zur standardisierten Kategorisierung des PCa wurde das TNM-System nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entwickelt. Dieses teilt das histopathologische Tumorstadium von 1 bis 4 ein (pT1 – 4) und beschreibt, ob ein lokoregionaler Befall der Lymphknoten (pN0/pN1) oder eine Fernmetastasierung vorliegt (M0, M1). Diese Klassifikation ist prognostisch entscheidend und Grundlage der weiteren Therapieplanung. In Tabelle 5 ist die genaue Einteilung aufgelistet [70].

**Tabelle 5: TNM-Klassifikation des PCa.**

Stadium	Beschreibung
<b>T- Primärtumor</b>	
Tx	Keine mögliche Aussage zum Primärtumor
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Inzidental tumor, welcher klinisch nicht erkennbar ist. Keine Klinik oder Bildgebung.
	T1a: histologischer Zufallsbefund in bis zu 5% des resezierten Gewebes
	T1b: histologischer Zufallsbefund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
	T1c: Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
	T2a: Befall von weniger als die Hälfte eines Seitenlappens
	T2b: Befall von mehr als die Hälfte eines Seitenlappens
	T2c: Befall beider Seitenlappen
T3	Kapselüberschreitendes Wachstum
	T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung ohne Samenblaseninfiltration
	T3b: Extrakapsuläre Ausbreitung mit Samenblaseninfiltration
T4	Infiltration benachbarter Strukturen
<b>N – regionale Lymphknoten</b>	
Nx	Keine mögliche Aussage zu regionalen Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
<b>M - Metastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a: Nichtregionale Lymphknoten
	M1b: Knochen
	M1c: Organmetastasen

## R1-Status

Nach erfolgter Operation ist die histopathologische Einteilung nach dem Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe von Bedeutung. Die definierte Einteilung ist in Tabelle 6 aufgelistet [33].

**Tabelle 6: R-Stadien des PCa nach RPE.**

Stadium	Bedeutung
R0	Kein Vorhandensein von Residualtumor. Patient ist vollkommen tumorfrei.
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
RX	Keine Beurteilung bezüglich eines Residualtumors möglich

### 1.4 Aktueller Stellenwert der MRT für das Staging

Entsprechend der ESUR ist die mp-MRT die hilfreichste Methode hinsichtlich des lokalen Stagings eines PCa und erfährt in der Prostatakarzinomdiagnostik einen immer wichtigeren Stellenwert [60, 72, 75]. So wird sie in der aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des PCa zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards bereits in der Primärdiagnostik empfohlen. Hintergrund dieser Empfehlung war, dass bereits in der Vergangenheit bei der Ermittlung der Tumorausdehnung mit der MRT bessere Werte als mit dem transrektalen Ultraschall mittels Graustufentechnik erreicht wurden [71]. Die mp-MRT birgt allerdings bei einem unauffälligen Befund (PI-RADS < 3) ein Restrisiko für das Verpassen eines signifikanten Tumors, weshalb dem Patienten eine systematische Biopsie zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte [33].

**Tabelle 7: Risikogruppen nach D'Amico et al. 1998 [20].**

Risikogruppe	Definition
niedrig	<ul style="list-style-type: none"><li>• PSA &lt; 10ng/ml</li><li>• Gleason-Score &lt; 6</li><li>• cT ≤ 2a</li></ul>
intermediär	<ul style="list-style-type: none"><li>• PSA 10-20ng/ml</li><li>• Gleason-Score 7</li><li>• cT 2b</li></ul>
hoch	<ul style="list-style-type: none"><li>• PSA</li><li>• Gleason-Score ≥ 8</li><li>• cT 2c</li></ul>

c = klinisch, T = Tumorstadium, PSA = Prostata-spezifisches Antigen.

Ist ein PCa detektiert worden, ist die Einschätzung dessen von relevanter Bedeutung für das weitere therapeutische Vorgehen. Zunächst sollten die in der Prostata-MRT beschriebenen karzinomsuspekten Herde gezielt, systematisch biopsiert werden [2].

Denn ob ein lokal begrenztes PCa therapiert werden soll oder nicht, hängt von verschiedenen Prognosefaktoren ab. Dazu zählen neben dem PSA-Wert und dem Gleason-Score nach erfolgter Biopsie, die klinische T-Kategorie aus der mp-MRT-Befundung. Mit Hilfe dieser Parameter lässt sich das PCa in drei Risikogruppen unterteilen: Ein Niedrig-Risiko-PCa mit einem cT1- oder cT2a-Stadium, ein Intermediäres-Risiko-PCa mit einem cT2b-Stadium und ein Hoch-Risiko-PCa mit einem cT2c-Stadium. Ein Vorteil dieser Einteilung ergibt sich vor allem für die Niedrig-Risiko-PCa-Gruppe mit einem cT1- oder cT2a-Stadium, welche aktiv überwacht werden können. Somit soll eine Übertherapie des nur sehr langsam fortschreitenden PCa möglichst vermieden werden, welche wie in Tabelle 8 aufgeführt, zahlreiche Komplikationen vorweist. Sollte sich der Patient allerdings gegen eine aktive Überwachung und für eine radikale Prostatektomie (RPE) entscheiden, so kann bei einem PCa mit niedrigem Risiko auf eine LA verzichtet werden [59].

**Tabelle 8: Morbidität und Letalität nach RPE nach der EAU-Leitlinie 2011 [59].**

<b>Komplikation</b>	<b>Inzidenz (%)</b>
Perioperativer Tod	0-2,1
Therapierelevante Blutung	1,0-11,5
Rektale Verletzung	0-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-5,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0-0,7
Urethrastriktur	2,0 – 9,0

## **1.5 Ziele der Arbeit**

Die multiparametrische MRT der Prostata stellt aktuell das genaueste Bildgebungsverfahren zur Detektion und Darstellung von PCa dar [33]. In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Resultate aus der gezielten und systematischen Biopsie mit gefolgter radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie mit der standardisierten, qualitativer multiparametrischen MRT verglichen, um valide Prädiktoren für Lokalausbreitung, Lymphknotenmetastasierung sowie Rezidivdetektion zu eruieren. Wir analysierten klinische Parameter wie Alter, PSA-Wert, PSAD, Prostatavolumen, ISUP-Graduierung, als auch MRT-basierte Parameter wie PI-RADS, EPE, LCC, NVBI, SVC, SVI und UD. Hinsichtlich des Tumorstadiums wollten wir signifikante Parameter für die Lokalausbreitung herausarbeiten. Insbesondere interessierte uns hierbei eine Differenzierung zwischen dem T2- und T3-Stadium, sowie den T3a- und T3b-Substadien. Eine weitere Fragestellung bezüglich des N-Stadiums war der Vergleich und die Analyse zwischen mp-MRT, CT und histopathologischen Befund hinsichtlich der Detektion und Morphologie von LNM während wir in der Auswertung zum R1-Stadium retrospektiv MRT-basierte Parameter detektieren wollten, die zuverlässige Prädiktoren für ein erhöhtes Auftreten von PSM darstellen.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen einer retrospektiven Single-center-Kohorten-Studie sollte bei konsekutiven Patienten, die vor ihrer radikalen Prostatektomie eine mp-MRT der Prostata erhielten, das histologische Korrelat mit den präoperativen MRT-Befunden in Bezug auf die T- und N-Stadien sowie der Korrelation der R1-Befunde verglichen werden. Die Datenaufnahme erfolgte von Januar 2015 bis Mai 2020. Zum Gesamtkollektiv gehörten all die Patienten, die nach erfolgter radikaler Prostatektomie ein histologisch gesichertes PCa aufwiesen und vor dem operativen Eingriff eine Diagnostik in Form einer mp-MRT sowie gezielter ± systematischer Fusionsbiopsie erhielten. Bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte zunächst eine Aufklärung über den Ablauf, die Untersuchungen, sowie das Erlangen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Alle Patienten wurden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Düsseldorf untersucht. Genehmigt wurden die Studien von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Amendment zu der Studiennummer 2018-227-RetroDEuA vom 20.11.2018).

#### **2.1.1 Einschlusskriterien/ Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa nach erfolgter radikaler Prostatektomie, welche zuvor eine mp-MRT der Prostata mittels 3T-Kernspintomographen und Körperspule leitlinienkonform zum damaligen Stand erhielten. Zunächst wurden alle Patienten, die eine RPE am Uniklinikum Düsseldorf mit einem histologisch bestätigten PCa im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Mai 2020 erhalten hatten, in die Studie aufgenommen. Anschließend überprüften wir retrospektiv, welche präoperative Bildgebung durchgeführt wurde. Patienten ohne eine präoperative Bildgebung oder ohne Fusionsbiopsie wurden aus der Gesamtstudie ausgeschlossen. Anschließend teilte sich das Patientenkollektiv in mehrere Subgruppen auf, für welche weitere Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurden. Für das T-Staging wurden nur Patienten mit einer vorab gelaufenen mp-MRT der Prostata sowie einer positiven MR-gezielten, bzw. systematischen und gezielten Fusionsbiopsie eingeschlossen. Für das N-Staging hingegen, wurden neben einer RPE mit Lymphadenektomie, eine mp-MRT der Prostata, eine Becken-CT-Untersuchung oder beide bildgebende Verfahren vorausgesetzt. Bezüglich des R-Stagings war die mp-MRT-Untersuchung der Prostata das wesentliche Einschlusskriterium. Im Fokus standen die klinischen, sowie MRT-basierten Parameter als mögliche Prädiktoren für die jeweiligen TNM-Stadien.

### **2.1.2 Studienziele**

Diese Dissertation umfasst drei Auswertungen mit unterschiedlichen Endpunkten bzw. Fragestellungen. Die erste Auswertung hatte das Ziel, klinische und insbesondere MRT-basierte Prädiktoren für das T-Stadium herauszufinden, insbesondere für eine Differenzierung zwischen T2- und T3- sowie T3a- und T3b-Stadium. Ziel der zweiten Auswertung war es, MRT-basierte Prädiktoren hinsichtlich dem histopathologischen N-Stadium zu eruieren, während Ziel der dritten Auswertung die Klärung der MRT-basierten prädiktive Parameter für ein R1-Risiko war.

Zu den MRT-basierten Prädiktoren gehörte die Größenausdehnung des Tumors, der uni- bzw. bilateralen Befall und eventuelle Multifokalität, die LCC (längster gemessener Kontakt der Läsion zur Pseudokapsel), die EPE sowie die NVBI, der SVC bzw. die SVI. Hinsichtlich des N-Stadiums wurden u.a. Lymphknotengröße, -lage und -form erfasst und für das R1-Risiko zusätzlich die UD.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 MRT - Durchführung und Protokoll**

Nach ausführlicher Aufklärung über den Ablauf sowie Risiken der Untersuchung, erhielt der Patient einen intravenösen Zugang. Die Untersuchungen erfolgten am 3-Tesla-Ganzkörper-Kernspintomographen (Magnetom Trio TM oder Skyra System, Siemens Healthcare GmbH). Hierzu wurden eine 18-Kanal-Körperspule, sowie eine 32-Kanal-Körperspule verwendet. Gemäß den ESUR-Guidelines von 2018 und der PI-RADS-Klassifikation, enthielten die Untersuchungsprotokolle T1- und T2-gewichtete Aufnahmen, sowie DWI- und DCE-Sequenzen. Alle Patienten erhielten, sofern keine Kontraindikationen bestanden, vor der Untersuchung Butylscopolamin (20 mg Buscopan ©, Boehringer Ingelheim Pharma) um eine möglicherweise störende Peristaltik zu unterdrücken. Die PI-RADS-Klassifikation Version 2.1 wurde anschließend retrospektiv angewendet [76].



**Tabelle 9: 3T Magnetom Skyra® (Siemens Healthcare GmbH) Sequenzprotokoll.**

<b>3T Magnetom Skyra® (Siemens Healthcare GmbH)</b>							
Sequenz	T2 TSE			rs-EPI DWI	ss-EPI DWI	T1 TSE	T1 Vibe DCE
Ausrichtung	Sagittal	Coronal	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial
TR (ms)	7870	7430	8770	6200	7800	712	3,90
TE (ms)	98	98	79	56/84	88	13	1,39
Matrix	320	320	256	112	136	576	256
Schichtdicke (mm)	3	3	3	3	3	5	3
Voxelgröße (mm)	0,5x0,5x3	0,5x0,5x3	0,5x0,5x3	1,8x1,8x3	1,5x1,5x3	0,6x0,6x5	0,8x0,8x3
Bildfeld (mm)	170	170	130	200	200	350	200
b-Werte (s/mm <sup>2</sup> )	-	-	-	0, 1000 + 1600 (errechnet)	0, 500, 1000 + 1500 (errechnet)	-	-
Kontrastmittel	-	-	-	-	-	-	0,1 mmol/Kg Gadolinium
Auflösungsdauer	-	-	-	-	-	-	7 s

**TR** = Repetitionszeit, **TE** = Echozeit, **EPI** = Echo-Planar-Imaging, **DWI** = diffusionsgewichtete Sequenz, **TSE** = Turbo-spin-echo, **DCE** = dynamische Kontrastmittelgestützte Bildgebung, **s** = Sekunden, **mm** = Millimeter, **ms** = Millisekunden.

**Tabelle 10: 3T Magnetom Trio® Sequenzprotokoll.**

<b>3T Magnetom Trio® (Siemens Healthcare GmbH)</b>						
Sequenz	T2 TSE			ss-EPI DWI	T1 TSE	T1 Vibe DCE
Ausrichtung	Sagittal	Coronal	Axial	Axial	Axial	Axial
TR (ms)	11330	11330	10630	4700	650	3,62
TE (ms)	103	103	117	90	13	1,27
Matrix	256	256	256	136	320	128
Schichtdicke (mm)	3	3	3	3	5	3
Voxelgröße (mm)	0,7x0,7x3	0,7x0,7x3	0,5x0,5x3	1,5x1,5x3	1,3x0,9x5	1,5x1,5x3,3
Bildfeld (mm)	170	170	128	200	300	192
b-Werte (s/mm <sup>2</sup> )	-	-	-	0, 500, 1000 + 1400	-	-
Kontrastmittel	-	-	-	-	-	0,1 mmol/Kg Gadolinium
Auflösungsdauer	-	-	-	-	-	9 s

**TR** = Repetitionszeit, **TE** = Echozeit, **EPI** = Echo-Planar-Imaging, **DWI** = diffusionsgewichtete Sequenz, **TSE** = Turbo spin echo, **DCE** = dynamische Kontrastmittel-gestützte Bildgebung, **s** = Sekunden, **mm** = Millimeter, **ms** = Millisekunden.

## **2.2.2 CT-Untersuchungen**

Die CT-Beckenaufnahmen erfolgten als zusätzliche Untersuchung der Lymphknotendetektion. Diese präoperativen, kontrastmittelgestützten (Accupaque 300, GE Healthcare) Becken-CT-Aufnahme wurden an Computertomographen (Somatom Definition Flash, Somatom Definition Edge, Somatom Definition AS, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) mit automatisch modulierter Strahlenbelastung und iterativer Rekonstruktion durchgeführt. Nach gründlicher Indikationsprüfung sowie ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung seitens des Patienten, erhielt dieser einen intravenösen Zugang über welchen das Kontrastmittel appliziert werden konnte. Hierzu wurde der Patient in Rückenlage auf einen fahrbaren Untersuchungstisch gelegt, der in den Tomographen (Gantry) hineingefahren wurde. Sowohl das Weichteil- als auch das Knochenfenster wurden rekonstruiert, bewertet und standardisiert. Hierbei betrug die Schichtdicke des Weichteilfensters zwei Millimeter.

## **2.2.3 Befundung**

Alle präoperativen MRT-Befunde wurden anhand des standardisierten Bewertungssystems PI-RADS bewertet. Im Rahmen der Diagnostik einer suspekten Läsion, wurde diese in ihrer spezifischen Region in allen Sequenzen miteinander korreliert, analysiert und erhielt einen spezifischen Score. Die Vorgehensweise zum Erhalt einer Gesamtbeurteilung hinsichtlich einer Läsion ist klar definiert. Die Gesamtbeurteilung für den Patienten erfolgt abschließend mit einem einzigen Wert beruhend auf der PI-RADS-Klassifikation. Hierbei spiegelt die finale Gesamtbewertung von eins bis fünf einer Prostatata-MRT die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikantem PCa.

Alle PI-RADS 4 und 5 erhielten ein prospektives Staging. Dieses bewertete neben der Ausdehnung des Tumors, dem unilateralen bzw. bilateralen Befall und eventueller Multifokalität, auch weitere MRT-basierte Parameter. Zu diesen gehörte die LCC axial, coronar oder sagittal in der T2-gewichteten Sequenz gemessen, die EPE ( $\geq 3$  mm messbaren Abstand des Tumors über der Pseudokapsel), NVBI welche bestand, wenn eine neu aufgetretene Asymmetrie des NVB, eine begleitende Protrusion der Pseudokapsel und/oder eine sichtbare pseudokapsuläre Protrusion mit einem detektierbaren Wachstum des Tumors in das NVB bestand. Außerdem wurde ein SVC bzw. SVI beschrieben, sobald kein Abstand zur Urethra sichtbar war oder eine messbare Infiltration der Samenbläschen von  $\geq 3$  mm gemessen werden konnte. Ein SVC bestand, wenn zwischen SV und PCA keine Fettschicht mehr sichtbar war. Die mp-MRT-

Untersuchung wurde retrospektiv durch zwei erfahrene, in der Auswertung von Prostata-MRT spezialisierte Radiologen durchgeführt.

Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung wurden fünf verschiedene Lymphknoten-gruppen untersucht: Paraaortal, parailiacal (um die A. iliaca interna und externa), pararektal, in der Fossa obturatoria und im periprostatichen Gewebe. Die Form der Lymphknotenmetastasen wurde in beiden Modalitäten (CT und MRT) sowohl sagittal, coronar als auch axial rekonstruiert und bewertet. In der MRT wurden die Lymphknoten in den axial T1-gewichteten, sowie sagittal, coronar und axial T2-gewichteten Sequenzen gemessen. In der CT-Untersuchung wurden die Lymphknotenmetastasen im Weichteilfenster rekonstruiert und gemessen. Als suspekta Befunde wurden asymmetrisch konfigurierte Lymphknoten mit einem maximalen Achsendurchmesser von mehr als acht Millimeter, sowie rundlich konfigurierte Lymphknoten mit einem maximalen Achsendurchmesser von mehr als drei Millimeter definiert. Zudem wurden asymmetrische Lymphknoten mit einem schwächeren Signal in den T2-gewichteten Sequenzen in der MRT als auffällig beschrieben.

### **2.3 Fusionsbiopsie**

Die in der mp-MRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde wurden basierend auf der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie von Oktober 2021 als auch der europäischen sowie internationalen Leitlinien MRT-gestützt biopsiert [7, 33, 60]. Diesen Leitlinien entsprechend, wurden die Patienten nach gründlicher Indikationsprüfung auf die Biopsie vorbereitet. Die Patienten wurden hierzu mit einem ausreichenden Zeitintervall von 24 Stunden über mögliche Risiken, Nebenwirkungen und Alternativen des Eingriffs ausgeklärt. Sofern keine Kontraindikationen bestanden, erhielten die Patienten eine Stunde vor der transrektalen Biopsie eine single-shot-Antibiose mit einem Cephalosporin der dritten Generation (Ceftriaxon; Cefotrix®, Rocephin®, Tercefon®) [50, 99]. Zudem wurde eine standardisierte Blutungsanamnese erhoben, die aktuellen Gerinnungsparameter überprüft und die Medikation auf mögliche Kontraindikationen für die Intervention kontrolliert. Kurz vor der Biopsie entleerten die Patienten gründlich ihre Blase, um so eine unnötige Unruhe während des Eingriffs zu verhindern. Außerdem erhielten die Patienten von uns eine Schlitzhose mit der Öffnung am Gesäß, wodurch die Biopsie erfolgen konnte.

Der Eingriff erfolgte in Form einer MRT/US-Fusionsbiopsie mit Hilfe des UroNAV-Fusionsbiopsie-Systems (Phillips-Healthcare; Invivo Corporation, Gainesville, FL, USA) über einen transrektalen oder transperinealen Zugang in Steinschnittlage mit elastischer Registrierung. Vor dem Eingriff erfolgte eine lokale Schleimhaut-Anästhesie mittels einer

digito-rektalen Anwendung eines Lidocain-Gels (bspw. 2%-iges Instillagel®, Farco-Pharma GmbH). Im Anschluss an die Applikation des Anästhesie-Gels konnte die Biopsieentnahme erfolgen. Hierzu erfolgen im ersten Schritt eine vollautomatische Segmentierung der Prostata im Ultraschallbild mit Möglichkeit zur manuellen Nachbesserung über die DynaCAD-Software. Dazu wurde der Schallkopf manuell von der Basis bis zur Apex der Prostata geschwenkt. Die Datensätze wurden anschließend zu einem 3D-Datensatz rekonstruiert. Für die Fusion der MRT- und Ultraschall-Datensätze waren vor allem die identischen Definitionen der Prostatagrenzen entscheidend. Im nachfolgenden Schritt erfolgte die Verfolgung („Tracking“) des Ultraschallkopfes während der Untersuchung und die Biopsieentnahme. Dazu wurde ein Sensor an den Schallkopf angesteckt, welcher dessen räumliche Lage über ein oberhalb des Beckens generiertes, elektromagnetisches Feld konkret bestimmen konnte. Mit Hilfe der DynaCAD-Software konnte gezielt das zu biopsierende Areal manuell in den MRT-Aufnahmen umrandet, segmentiert und an die Workstation registriert werden. Während der Untersuchung zeigte sich eine grüne Zielscheibe mit einer roten Mitte, sobald die Biopsienadel im suspekten Areal lag. Die Lage der entnommenen Zylinder wurde im Anschluss anhand der aufgezeichneten Ultraschall-Bilder am UroNav-Arbeitsplatz bestimmt und dokumentiert. Im Anschluss an diesen Eingriff wurden die Prostatagewebeprobe nach Lokalisation entsprechend separiert fixiert und zur weiteren Beurteilung an die Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf verschickt.

#### **2.4 Radikale Prostatektomie**

Die Entscheidung zur kurativen Therapie sowie einer damit verbundenen Lymphadenektomie erfolgten entsprechend der Leitlinien der ESUR [60]. Die Roboter-assistierte RPE wurde mit einem Da-Vinci-Surgical Si System (Intuitive Surgical) von drei verschiedenen langjährig erfahrenen Operateuren des Universitätsklinikums Düsseldorf über einen transperitonealen Zugang durchgeführt. Die Entscheidung hinsichtlich einer kurativen operativen Therapie, sowie einer Lymphadenektomie wurde gemäß der Leitlinien der EAU getroffen [60]. Das intraoperativ gewonnene Biopsat wurde anschließend zur histopathologischen Bewertung an die Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf weitergeschickt. Es erfolgte eine histologische Befundmitteilung entsprechend der ISUP-Empfehlungen.

#### **2.5 Histologische Auswertung**

Im histopathologischen Befund der Stanzbiopsate wurde zunächst eine Beurteilung zur Repräsentativität der Gewebeprobe abgegeben. Dies konkretisiert, ob das tatsächliche

parenchymatöse Gewebe oder nur periprostatitisches Weichgewebe erfasst wurde. Danach wurden alle Lokalisationen einzeln detailliert analysiert und beurteilt. Für jede Stanzgewebsprobe wurde neben einer Gleason-Graduierung zusätzlich das prozentuelle Ausmaß der Karzinominfiltration angegeben. Zum Teil erhielten die Patienten eine globale Gleason-Graduierung, sofern die Läsion der Stanzbiopsate bildmorphologisch der gleichen Lokalisation zugehörig definiert wurde.

Nach durchgeführter Prostatektomie wurde das in gepuffertem Formalin liegende Biopsat durch einen langjährig erfahrenen Pathologen der Uniklinik Düsseldorf vollständig aufgearbeitet, analysiert und befundet. Neben den im histopathologischen Befund benannten Major- und Minorkriterien, sowie den zum Teil durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen, wurde wie nach erfolgter Fusionsbiopsie, eine Gleason-Graduierung aufgeführt. Entsprechend dieser Summe erfolgte eine Graduierung des vorliegenden Prostatapräparates im histopathologischen Befund. Darüber hinaus erfolgte eine WHO- und UICC/TNM-bezogene Diagnostik. In diesem TNM-System wurde das histopathologische Tumorstadium pT-Stadium von 1 bis 4 klassifiziert und der histopathologische negative oder positive Befall lokoregionaler Lymphknoten (pN0/pN1) sowie das Vorhandensein von histopathologischen Fernmetastasen (M0/M1) angegeben. Diese Angaben stellten für uns die histologischen Referenzdaten dar, mit welchen wir die präoperativen MRT-Angaben korrelierten.

## **2.6 Dokumentation**

Zur Dokumentation der Daten nutzten wir eine MS-Excel-Tabelle (Microsoft Corporation), welche sich auf einen lokalen Rechner befand und in einem Passwort-gesicherten sowie zugriffslimitierten Ordner gespeichert wurde. Die ausschließlich im Rahmen der Studie verwendeten patientenbezogenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet und verschlüsselt gespeichert. Gemäß dem Datenschutzstandard wurden die datenschutzrechtlichen Bestimmungen eingehalten. Es wurden keine personenbezogenen Patientendaten für die Publikationen oder Veröffentlichungen verwendet. Zudem bestand zu keinem Zeitpunkt eine Weitergabe der Daten an Dritte.

## **2.7 Auswertungen**

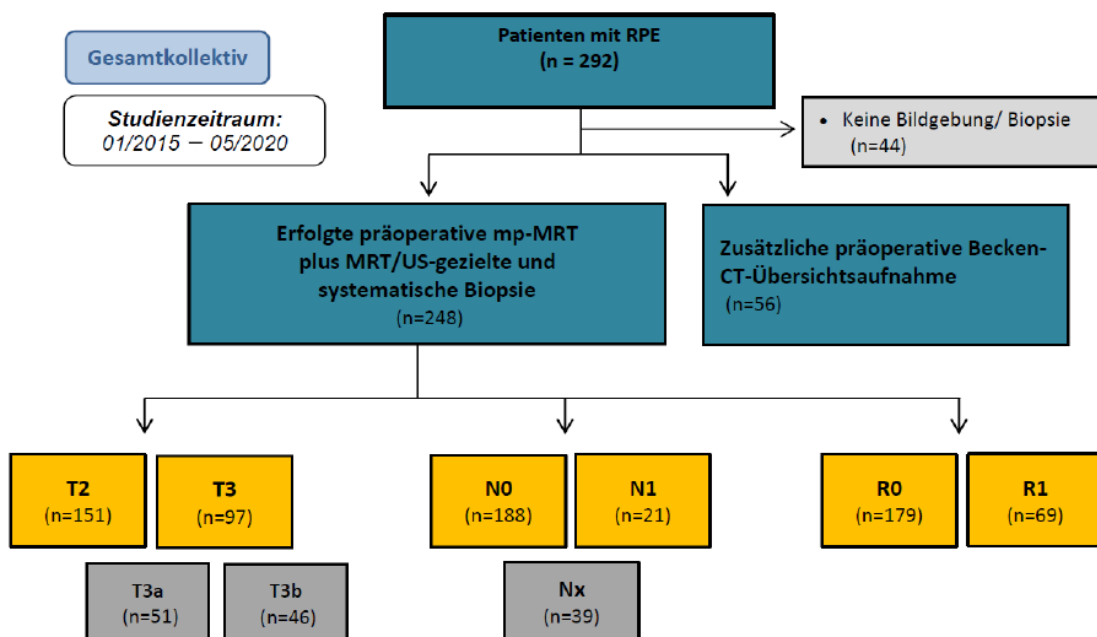
Die erhobenen Daten wurden mittels IBM SPSS® Statistics (Version 21, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) statistisch analysiert. Die demographischen Patientendaten wurden durch eine deskriptive Statistik beschrieben. Erfasst wurden der Mittelwert  $\pm$  SD oder der Median mit Interquartilsabstand (IQR). Mittels Mann-Whitney U (MWU) wurden nicht-normverteilte Daten verglichen. Die

statistische Signifikanz wurde als ein p-Wert  $< 0,05$  definiert. Im Lymphknoten-Staging wurde zudem der exakte Test nach Fisher zur Beschreibung von Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV), sowie dem 95%-Konfidenzintervall (KI) verwendet. Bezüglich eines postoperativen positiven Resektionsrandes wurde eine ROC-Analyse zur Quantifizierung der Bedeutung der klinischen und MRT-basierten Prädiktoren verwendet. Der Youden-Index ( $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ) wurde dabei zur Messung der klinischen diagnostischen Fähigkeit von LCC und UD verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfasste 292 Patienten, wobei 44 Patienten aus der statistischen Auswertung aufgrund fehlender Bildgebung ausgeschlossen wurden. Demnach erfüllten 248 Patienten das Einschlusskriterien mit einer präoperativen mp-MRT-Aufnahme sowie einer gezielten und/oder systematischen Fusionsbiopsie (siehe Abb.1). 56 Patienten davon hatten darüber hinaus eine zusätzliche CT-Becken-Aufnahme, welche hinsichtlich der Auswertung zum N-Stadium retrospektiv betrachtet wurden. Insgesamt hatten 188 Patienten keinen auffälligen Lymphknotenstatus (N0), während dieser bei 21 Patienten positiv ausfiel (N1) und bei 39 Patienten ungeklärt (Nx) verblieb. In Bezug auf das Tumorstadium zeigte sich bei 151 Patienten ein T2- und bei 97 Patienten ein T3-Stadium. Von diesen 97 Patienten mit einem histologisch gesicherten T3-Stadium unterteilten sich wiederum 51 Patienten in ein T3a- und 46 Patienten in ein T3b-Stadium. Betreffend den positiven Resektionsrandes (R1) war dieser bei 69 Patienten histologisch gesichert, während bei 179 Patienten die Prostata im Gesunden entnommen wurde (R0).



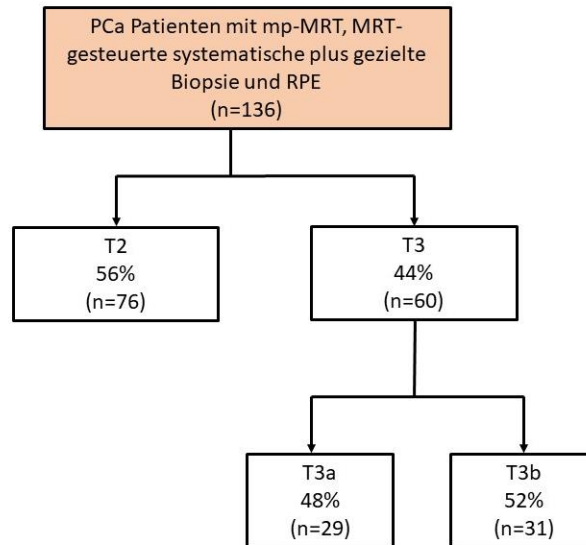
**Abb.1: Gesamtkollektiv.**

**RPE** = Radikale Prostatektomie, **mp-MRT** = multiparametrische Magnetresonanztomographie, **CT** = Computertomographie, **US** = Ultraschall, **T** = Tumorstadium, **N** = Lymphknotenstadium, **R** = Stadium des Residualtumors.

### 3.2 Analyse des lokalen Tumorstadiums (T-Stadium)

#### 3.2.1 Patientenkollektiv

Die Einschlusskriterien waren bei 136 Patienten erfüllt. Das mittlere Alter von diesem Kollektiv lag bei  $67 \pm 5$  Jahre und erwies einen mittleren PSA-Wert von 9,3 (IQR 7,0-14) ng/ml, sowie eine mittlere PSAD von  $0,24 \text{ ng/ml/cm}^3$ . Im Durchschnitt erhielten die Patienten den operativen Eingriff einer RPE mit einer zehnwöchigen Latenz nach erfolgter mp-MRT-Untersuchung.



**Abb. 2: Patientenkollektiv im T-Stadium.**

**PCa** = Prostatakarzinom, **RPE** = Radikale Prostatektomie, **mp-MRT** = multiparametrische Magnetresonanztomographie, **T** = Tumorstadium.

**Tabelle 11: Basisdaten der untersuchten klinischen Parameter.**

Patientenanzahl		136
Alter	Median (IQR)	67 (62-72)
PSA ng/ml	Median (IQR)	9,3 (7,0-14)
Prostatavolumen (ml)	Median (IQR)	37 (30-50)
PSAD ng/ml/cm <sup>3</sup>	Median (IQR)	0,25 (0,17-0,39)
ISUP-Graduierung	Median (IQR)	
Post-bioptisch		3 (2-4)
Postoperativ		3 (2-4)

**PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifische Antigen Dichte, **ISUP** = International Society of Urological Pathology.

#### 3.2.2 Vergleich zwischen T2- und T3-Stadium

Alle Patienten mit einem histopathologisch bestätigten pT2-Stadium zeigten in der vorab gelaufenen Diagnostik signifikant niedrigere Laborparameter verglichen mit denjenigen, die ein histopathologisches pT3-Stadium aufwiesen. Demzufolge waren PSA-, PSAD-, PI-RADS- und post-bioptische ISUP-Werte von den 76 Patienten mit einem pT2-Stadium



wesentlich niedriger als die von den 60 Patienten mit einem pT3-Stadium. Zudem waren alle am MRT gemessenen Prädiktoren, namentlich EPE, NVBI, SVC, SVI und LCC, deutlich höher bei den Patienten mit einem pT3-Stadium im Vergleich zu den Patienten, die ein histopathologisches T2-Stadium aufwiesen. In einem Fall wurde eine EPE in der mp-MRT-Diagnostik beschrieben, die in der histopathologischen Untersuchung widerlegt werden konnte. Patienten mit einem pT2-Stadium zeigten weder eine sichtbare noch messbare NVBI oder SVI. Der SVC, sowie der totale LCC waren im pT2-Stadium signifikant niedriger als im pT3-Stadium. Die PI-RADS Klassifikation betrug vier oder fünf bei all den histopathologisch gesicherten pT3-Stadien. Der Läsionsdiameter bei den PI-RADS-5-Läsionen betrug  $1,8 \pm 4,5$  cm und bei den PI-RADS-4-Läsionen  $1,2 \pm 2,4$  cm. Ein detaillierter Vergleich der beiden histopathologischen T-Stadien ist in Tabelle 2 ersichtlich. Die ROC-Analyse zeigte, dass die EPE (AUC 0,885) und LCC (AUC 0,812) die besten Parameter zur Differenzierung zwischen einem pT2- und pT3-Stadium darstellten (Abb. 3). Für die pT3-Vorhersage erwies ein LCC-Schwellenwert von 11 mm eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 58% ( $J= 0,512$ ), während ein LCC-Schwellenwert von 12,5 mm eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 62% vorwies ( $J = 0,485$ ). Der Schwellenwert von 13,5 mm zeigte eine Spezifität von 80% und eine Spezifität von 63% ( $J = 0,432$ ). Eine Spezifität von mehr als 88% wurde bei einer  $LCC \geq 20,5$  mm erreicht ( $J=0,332$ ). Der LCC-Schwellenwert von 5 mm wurde bei keinem der histopathologisch gesicherten T3-Stadien unterschritten. Eine multivariate Analyse zeigte, dass sowohl LCC als auch EPE unabhängige Prädiktoren in Zusammenschau mit den klinischen Parametern für die post-bioptische ISUP-Klassifikation darstellten (Tabelle 13).

**Tabelle 12: Vergleich zwischen klinischen und MRT-basierten Parametern im pT2 vs. pT3 Stadium.**

	pT2	pT3	p-Wert
<b>Klinische Parameter</b>			
Patienten	76	60	
PSA ng/ml median (IQR)	8,8 (6,7 – 11)	12 (7,3 – 18)	< 0,01
PSAD ng/ml/ml median (IQR)	0,23 (0,15 – 0,33)	0,28 (0,18 – 0,49)	< 0,01
ISUP, post-bioptisch median (IQR)	2 (2 – 3)	4 (2 – 5)	< 0,001
<b>MRT-basierte Parameter</b>			
PI-RADS 3 % (n)	4 (3)	0	< 0,001
PI-RADS 4 % (n)	49 (37)	18 (11)	
PI-RADS 5 % (n)	47 (36)	82 (49)	
EPE % (n)	1,3 (1)	70 (42)	< 0,001
NVBI % (n)	0	28 (17)	< 0,001
SVC % (n)	7 (5)	55 (33)	< 0,001
LCC mm median (IQR)	10 (4 – 17)	20 (14 – 27)	< 0,001
LCC ≥ 10 mm % (n)	54 (41)	96 (58)	< 0,001
LCC ≥ 15 mm % (n)	33 (25)	70 (42)	< 0,001

**PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifisches Antigen Dichte, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **PI-RADS** = Prostata Imaging Reporting and Data System, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **NVBI** = Infiltration des Neurovaskulären Bündels, **LCC** = Kapselkontaktlänge.

**Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalyse bezüglich der Vorhersage des T3-Stadiums.**

	$\beta$	S	OR	P	95% KI	
<b>Klinische Parameter</b>						
Alter	-0,07	0,05	0,94	0,17	0,85	10
PSAD	-50	21	0,01	0,04	<0,01	0,78
ISUP, post-bioptisch	-10	0,41	0,27	< 0,01		
<b>MRT-basierte Parameter</b>						
PI-RADS	0,77	0,75	20	0,30	0,50	90
LCC	-0,11	0,06	0,89	0,05	0,80	10
SVC	-20	0,87	0,09	0,01	0,02	0,50
EPE	-40	10	0,02	< 0,01	< 0,01	0,16

**PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifisches Antigen Dichte, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **PI-RADS** = Prostata Imaging Reporting and Data System, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **LCC** = Kapselkontaktlänge, **SVC** = Samenbläschenkontakt,  $\beta$  = Beta-Koeffizient, **S** = Standardabweichung, **OR** = Odds Ratio, **P** = p-Wert, **KI** = Konfidenzintervall.

### 3.2.3 Vergleich zwischen T3a- und T3b-Stadium

Die post-bioptische ISUP-Graduierung sowie MRT-gemessene Parameter, wie EPE, SVC oder SVI unterschieden sich signifikant bei den Patienten zwischen dem pT3a und pT3b-Stadium. 82% der pT3a- oder pT3b-Stadium-Patienten (n=49) wurden als PI-RADS 5 klassifiziert. Bei 42 von den 60 Patienten mit einem histologisch gesicherten

pT3-Stadium wurde eine EPE ( $\geq 3$  mm) im MRT detektiert, was für diesen Parameter eine PPV von 98% (KI 0,88-1) und Spezifität von 99% (KI 0,93-1) bedeutet. Bei 29 Patienten wurde ein kontinuierlicher Kapselkontakt der PCa-Läsion zur SV im MRT beschrieben, aus welcher damit eine Sensitivität von 94% (KI 0,79-0,98) und Spezifität von 91% (KI 0,85 – 0,95) resultierte. Eine messbare Samenbläscheninfiltration zeigte sich bei 23 Patienten und keiner dieser Patienten hatte ein histopathologisches pT2-Stadium (PPV 100%, KI 0,86 – 1; Spezifität 100%; KI 0,97 – 1).

**Tabelle 14: Vergleich zwischen klinischen und MRT-basierten Parametern von Patienten mit pT3a vs. pT3b.**

	T3a	T3b	p-Wert
<b>Klinische Parameter</b>			
Patienten	29	31	
PSA ng/ml median (IQR)	13 (7,7 – 17)	11 (6,9 – 25)	0,95
PSAD ng/ml/ml median (IQR)	0,37 (0,18 – 0,49)	0,26 (0,2 – 0,49)	0,91
ISUP, post-bioptisch median (IQR)	3 (2 – 4)	4 (3-5)	0,01
<b>MRT-basierte Parameter</b>			
PI-RADS % (n)			
4	21 (6)	16 (5)	0,65
5	79 (23)	84 (26)	
EPE % (n)	58 (17)	80 (25)	0,02
NVBI % (n)	20 (6)	35 (11)	0,21
SVC % (n)	14 (4)	94 (29)	<0,001
SVI % (n)	0	74 (23)	<0,001
LCC mm median (IQR)	18 (14-23)	21 (15-28)	0,09
LCC $\geq 15$ mm % (n)	62 (18)	77 (24)	0,20

**PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifisches Antigen Dichte, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **PI-RADS** = Prostata Imaging Reporting and Data System, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **NVBI** = Infiltration des Neurovaskulären Bündels, **SVC** = Samenbläschenkontakt, **SVI** = Samenbläscheninfiltration, **LCC** = Kapselkontaktlänge, **T** = Tumorstadium.

**Tabelle 15: Genauigkeit der T3a oder T3b Vorhersage im MRT.**

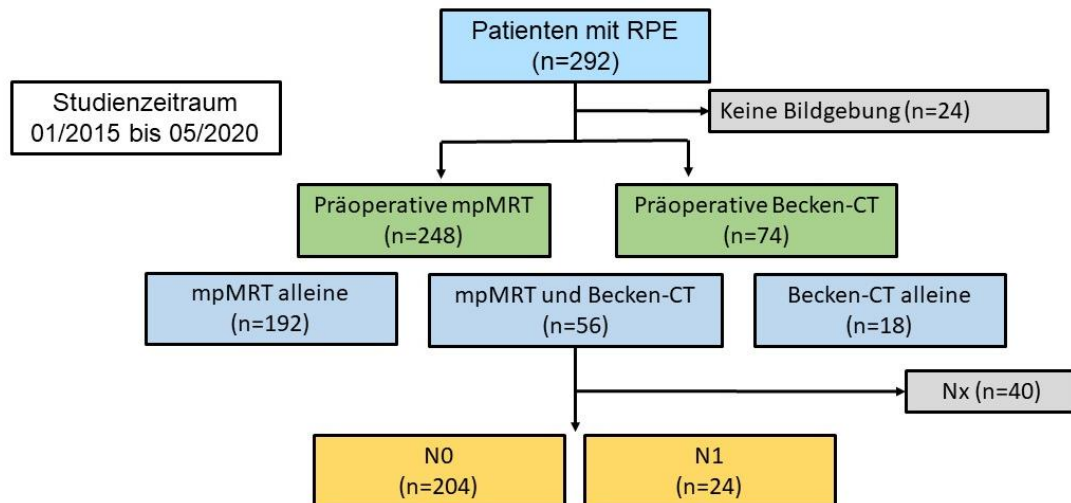
Im MRT sichtbar		Sensitivität (KI 95%)	Spezifität (KI 95%)	PPV (KI 95%)	NPV (KI 95%)
<b>T3a</b>	EPE	0,70 (0,58 – 0,80)	0,99 (0,93 – 1,00)	0,98 (0,88 – 1,00)	0,80 (0,70 – 0,87)
	NVBI	1,00 (0,81 – 1,00)	0,64 (0,55 – 0,72)	0,28 (0,18 – 0,41)	1,00 (0,95 – 1,00)
<b>T3b</b>	SVI	0,74 (0,57 – 0,86)	1,00 (0,97 – 1,00)	1,00 (0,86 – 1,00)	0,93 (0,87 – 0,96)
	SVC	0,94 (0,79 – 0,98)	0,91 (0,85 – 0,95)	0,76 (0,61 – 0,87)	0,98 (0,93 – 0,99)

**EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **NVBI** = Infiltration des Neurovaskulären Bündels, **SVC** = Samenbläschenkontakt, **SVI** = Samenbläscheninfiltration, **T** = Tumorstadium, **PPV** = Positiver prädiktiver Wert, **NPV** = Negativer prädiktiver Wert, **KI** = Konfidenzintervall.

### 3.3 Analyse des Lymphknotenstatus (N-Stadium)

#### 3.3.1 Patientenkollektiv

Während des Studienzeitraums von Januar 2015 bis Mai 2020 erhielten 292 eine RPE. Hierbei wurde bei 268 Patienten eine präoperative Bildgebung in Form einer MRT (71%), CT (7%) oder beider Bildgebungsarten (21%) durchgeführt. Patienten ohne Angabe des Lymphknotenbefalls wurden aus der Studie ausgeschlossen (Nx). Insgesamt ergab dies ein Gesamtkollektiv von 228 Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre (64-75 Jahre), der Durchschnitts-PSA-Wert lag bei 9,7 ng/ml (6,5-14,1) und die durchschnittliche PSAD bei 0.23 ng/ml/cm<sup>3</sup> (0,15-0,36 ng/ml/cm<sup>3</sup>). Das durchschnittliche Prostatavolumen betrug 40 ml (30-53 ml).



**Abb. 3: Patientenkollektiv im N-Stadium.**

**RPE** = Radikale Prostatektomie, **mp-MRT** = multiparametrische Magnetresonanztomographie, **CT** = Computertomographie, **N** = Lymphknotenstadium.

### 3.3.2 Vergleich zwischen N0- und N1-Stadium

Von den 228 retrospektiv analysierten Patienten zeigten insgesamt 24 Patienten (11%) einen histopathologisch bestätigten Lymphknotenbefall. Patienten mit LNM hatten ein medianes PSA von 14,2 ng/ml (IQR 7,2-26 ng/ml) und eine mediane PSAD von 0,31 ng/ml/cm<sup>3</sup>. Ein signifikant höheren PSA, PI-RADS, post-biopsische und -chirurgische ISUP-Klassifikation, cT- und pT-Stadium wurde bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus beobachtet. Das klinische N-Stadium konnte 67% der Fälle vorhergesagt werden. Die ROC-Analyse zeigte das klinische N-Stadium mit dem höchsten AUC von 0,872.

**Tabelle 16: Gesamtkollektiv N-Stadium Charakteristika.**

Patienten (n)	228
Alter in Jahren; Median (IQR)	70 (64 – 75)
PSA ng/ml; Median (IQR)	10 (6,8 – 14,2)
Prostatavolumen in ml; Median (IQR)	40 (30 – 53)
PSAD ng/ml/ml; Median (IQR)	0,23 (0,15 – 0,36)

**PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifische Antigen Dichte, **IQR** = Interquartilsabstand, **ng** = Nanogramm, **ml** = Milliliter.

**Tabelle 17: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne histopathologisch positiven Lymphknotenstatus.**

		<b>pN0</b>	<b>pN1</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Klinisch</b>	Patienten (n)	204	24	
	Alter Durchschnitt $\pm$ SD	70 (64 – 75)	70 (65 – 74)	0,86
	PSA ng/ml; Median (IQR)	9,7 (6.8-13,7)	14 (7,2 – 26)	0,04
	PSAD ng/ml/cm <sup>3</sup> ; Median (IQR)	0,22 (0,15 – 0,35)	0,31 (0,19 – 0,49)	0,08
	ISUP, post- bioptisch % (n)	1 11 (22) 2 42 (85) 3 19 (39) 4 19 (39) 5 10 (20)	0 17 (4) 17 (4) 25 (6) 38 (9)	<b>&lt;0,01</b>
<b>MRT</b>	PI-RADS % (n)	3 1 (2)	0	0,02
		4 30 (62)	13 (3)	
		5 41 (84)	67 (16)	
	cN positive % (n)	1 (2)	67 (16)	<b>&lt;0,01</b>
	cT-Stadium	cT2 55 (113)	38 (9)	<b>0,01</b>
		cT3a 6 (12)	13 (3)	
cT3b 7 (15)		21 (5)		
<b>RPE</b>	ISUP, post- operativ % (n)	1 6 (12)	0	<b>&lt;0,01</b>
		2 48 (97)	13 (3)	
		3 25 (52)	29 (7)	
		4 9 (18)	13 (3)	
		5 12 (25)	42 (10)	
	pT-Stadium % (n)	T2 60 (122)	17 (4)	<b>&lt;0,01</b>
		T3a 22 (45)	25 (6)	
		T3b 18 (37)	54 (13)	

**p** = pathologisch, **c** = klinisch, **MRT** = Magnetresonanztomographie, **RPE** = radikale Prostatektomie, **SD** = Standardabweichung, **PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **IQR** = Interquartilsabstand, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **T** = Tumorstadium, **N** = Lymphknotenstadium, **ng** = Nanogramm, **ml** = Milliliter, **cm<sup>3</sup>** = Kubikzentimeter.

### 3.3.3 Vergleich zwischen CT und MRT

Die präoperative MRT-Untersuchung wurde bei 12 der 24 Patienten mit LNM durchgeführt, dagegen erfolgte die CT-Untersuchung bei 11 dieser 24 Patienten, neun Patienten erhielten beide Formen der Bildgebung. Die MRT-Untersuchung zeigte hierbei eine höhere Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die Detektion von LMN verglichen mit der CT-Untersuchung. Falsch-positive LNM wurden bei 0,2% der MRT- und 3,3% der CT-Untersuchungen befundet.

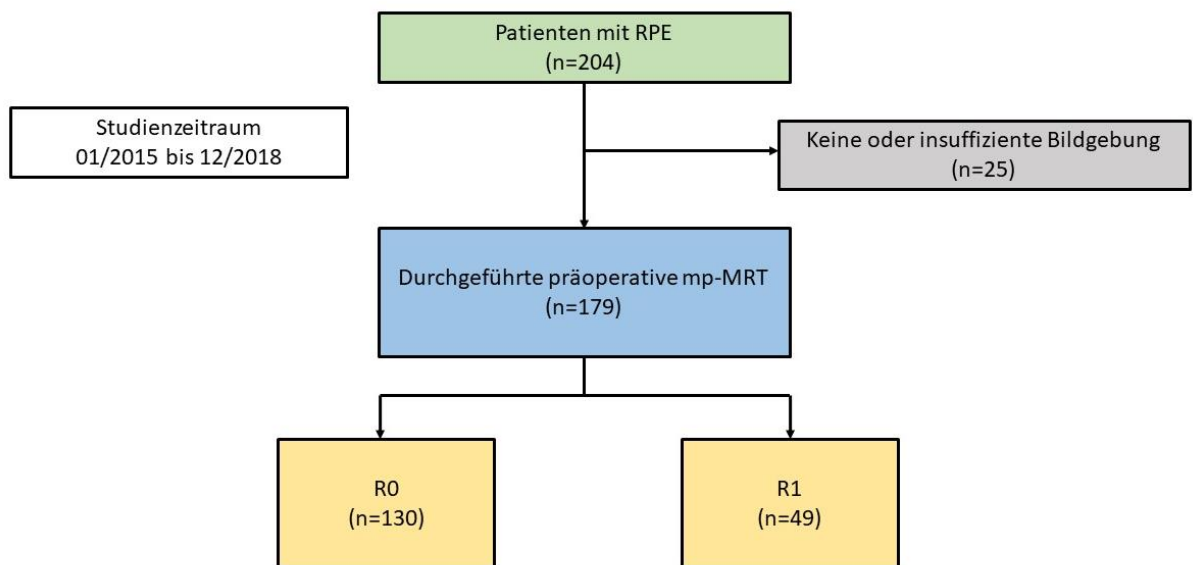
**Tabelle 18: Vergleich von MRT und CT bei Patienten mit pN0 und pN1.**

	<b>MRT</b>	<b>CT</b>
Patientenanzahl	209	72
Falsch-positive LNM (n)	2	2
Falsch-negative-LNM (n)	4	8
Richtig-positive-LNM (n)	17	4
Richtig-negative-LNM (n)	186	58
Sensitivität (%; 95% KI)	81; 60-92	33; 13,8-61
Spezifität (%; 95% KI)	99; 96-99,8	97; 88,6-99,4
PPW (%; 95% KI)	89; 67-98	67; 30-94
NPW (%; 95% KI)	98; 95-99	88; 77,8-93,7
Messbarer SAD der positiven LNM; Abstand in mm	4 - 30	8 - 23

**MRT** = Magnetresonanztomographie, **CT** = Computertomographie, **LNM** = Lymphknotenmetastasen, **PPW** = Positiver prädiktiver Wert, **NPW** = Negativer prädiktiver Wert, **SAD** = Querdurchmesser, **mm** = Millimeter.

### 3.4 Analyse des R-Status

Von den 179 eingeschlossenen Patienten hatten 49 Patienten einen positiven Resektionsrand (R1) in mindestens einer Lokalisation. Der Zeitraum zwischen der mp-MRT-Untersuchung und der operativen Versorgung mittels RPE betrug hierbei im Durchschnitt  $12 \pm 7,3$  Wochen. Wir verglichen die R0- und R1-Gruppen hinsichtlich der klinischen und MRT-basierten Parameter, wobei als klinischer Parameter der PSA-Wert signifikant höher bei Patienten mit einem R1-Stadium war verglichen mit Patienten, die einen R0-Status aufwiesen. Allerdings zeigten die klinischen sowie postoperativen Parameter eine begrenzte Möglichkeit in ihrer Vorhersagekraft, das Risiko von postoperativ ermittelten positiven Resektionsrändern zu ermitteln: Alter (AUC 0,507), Prostatavolumen (AUC 0,549), PSAD (AUC 0,597), PSA (AUC 0,633;  $p=0,006$ ), ISUP-Klassifikation in der Biopsie (AUC 0,554), ISUP-Klassifikation nach erfolgter RPE (AUC 0,597) und schließlich das postoperativen T-Stadium (AUC 0,681), welches den besten Parameter darstellte.



**Abb. 4: Patientenkollektiv im R-Stadium.**

**RPE** = Radikale Prostatektomie, **mp-MRT** = multiparametrische Magnetresonanztomographie, **R** = Residualtumor.

**Tabelle 19: Gesamtkollektiv R-Status Charakteristika.**

		<b>R0</b>	<b>R1</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Klinisch</b>	Patientenanzahl	130	49	
	Alter in Jahren; Durchschnitt ± SD	66 ± 8,08	66 ± 7,95	0,879
	PSA in ng/ml; median (IQR)	8,84 (6,29- 12,79)	11 (7,60 – 15,17)	0,006
	PSAD in ng/ml/cm <sup>3</sup> ; median (IQR)	0,23 (0,15- 0,37)	0,27 (0,22 – 0,40)	0,046
	Prostatavolumen in ml; median (IQR)	36 (29 – 51)	38 (32 – 50)	0,315
	ISUP; post-bioptisch median (IQR)	2 (2 – 3)	2 (2 – 4)	0,239
<b>RPE</b>	ISUP; post-operativ median (IQR)	2 (2 – 3)	3 (2 – 4)	0,031
	T2a-c, % (n)	65% (85)	35% (17)	<b>&lt;0,001</b>
	T3a, % (n)	22% (28)	24% (12)	
	T3b, % (n)	13% (17)	41% (20)	

**RPE** = radikale Prostatektomie, **SD** = Standardabweichung, **PSA** = Prostata-spezifisches Antigen, **PSAD** = Prostata-spezifische Antigen Dichte, **IQR** = Interquartilsabstand, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **T** = Tumorstadium, **R0** = negativer Resektionsrand, **R1** = positiver Resektionsrand, **ng** = Nanogramm, **ml** = Milliliter, **cm<sup>3</sup>** = Kubikzentimeter.



Die PI-RADS-Klassifikation sowie die EPE und SVI im MRT waren signifikant höher bei Patienten mit einem PSM. In Bezug auf die Indexläsion zeigten diese Patienten einen signifikant höhere LCC und niedrigere UD. Die LCC war der beste MRT-basierte Parameter zur Vorhersage des PSM (AUC 0,716). Die AUC-Werte für die anderen Parameter ergaben Folgendes: EPE 0,693, UD 0,327, SVI 0,638, PI-RADS 0,627 und cT3-Stadium 0,562.

In den Fällen mit einem positiven Resektionsrand lokalisiert an der apikalen Urethra, betrug die AUC für die UD 0,981 ( $p < 0,001$ ). Eine  $UD \leq 3,5$  mm zeigte die höchste Genauigkeit mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 95% ( $J = 0,946$ ) für ein R1-Stadium; ein LCC von  $\geq 22,5$  zeigte dagegen eine Sensitivität von 49% und Spezifität von 89% ( $J = 0,378$ ) für einen positiven Resektionsrand an der Kapsel.

Ein positiver Resektionsrand wurde in 70 verschiedenen Lokalisationen dokumentiert. Am häufigsten (57%) zeigte sich dieser an der Kapsel, insbesondere apikal und posterior. Die apikale Urethra war (22%) die am häufigsten infiltrierte Struktur.

**Tabelle 20: MRT-basierte Parameter zur Vorhersage eines positiven Resektionsrandes.**

			<b>R0</b>	<b>R1</b>	<b>p-Wert</b>
PI-RADS v2.1 % (n)	3		3% (4/139)	2% (1/49)	0,002
	4		43% (56/130)	18% (9/49)	
	5		54% (70/130)	80% (39/49)	
cT3 % (n)			72% (107/130)	94% (46/49)	0,040
EPE % (n)			18% (24/130)	57% (28/49)	<b>&lt;0,001</b>
EPE in mm; Median (IQR)			3 mm (2 – 5)	4 mm (3 – 6)	
SVI % (n)			9% (12/130)	37% (18/49)	<b>&lt;0,001</b>
SVI in mm; Median (IQR)			7 mm (5,25 – 11)	8 mm (6 – 11)	
Index Läsion	Lokalisation	basal	27% (35/130)	29% (14/49)	0,235
		zentral	33% (43/130)	45% (22/49)	
		apikal	40% (52/130)	26% (13/49)	
		Anterior	30% (39/130)	37% (18/49)	0,143
		posterior	34% (44/130)	41% (20/49)	
		lateral	36% (47/130)	22% (11/49)	
LCC in mm; Median (IQR)		12 (8 – 18)	20 (13 – 26) Fälle mit R1 an der Kapsel 22 (14 – 28)	<b>&lt; 0,001</b>	
UD in mm; Median (IQR)		15 (12 – 27)	8 (3 – 15) Fälle mit R1 an der Urethra 2 (1 -3)	< 0,001	

**R0** = negativer Resektionsrand, **R1** = positiver Resektionsrand, **c** = klinisch, **PI-RADS** = Prostata Imaging Reporting and Data System, **T** = Tumorstadium, **EPE** = Extrakapsuläre Ausdehnung, **SVI** = Samenbläscheninfiltration, **LCC** = Kapselkontaktlänge, **IQR** = Interquartilsabstand, **ISUP** = International Society of Urological Pathology, **UD** = Urethradistanz, **mm** = Millimeter.

## 4. Diskussion

### 4.1 Vorhersage des T-Stadiums

Im Rahmen dieser Dissertation und speziell der Auswertung zum T-Staging, zeigten wir zuverlässige Prädiktoren zur Differenzierung zwischen einem pT2-Stadium und einem pT3-Stadium an 3-Tesla-Magnetresonanztomographen. Unsere Daten ergaben, dass eine messbare EPE  $> 3\text{mm}$  und eine LCC  $\geq 11\text{ mm}$  die besten unabhängigen Prädiktoren für ein pT3-Stadium sind und eine messbare SVI bereits ein pT3b-Stadium bestätigen kann.

In den Fällen mit einer LCC  $\geq 11\text{ mm}$  beobachteten wir eine Sensitivität von 93% bezüglich der Vorhersage eines histopathologisch bestätigten T3-Stadiums, während diese Sensitivität bei einer LCC von  $\geq 12,5\text{ mm}$  auf 87% sank. Die Ergebnisse von Dominguez et al. erzielten mit einer LCC von 12 mm eine geringere Sensitivität mit 69% für eine potenzielle periprostatiche Invasion unter Verwendung von 1,5-Tesla-mp-MRTs [22]. Eine LCC  $\geq 20\text{ mm}$  war hochspezifisch für das Vorhandensein eines pT3-Stadiums und in keinem Fall mit histopathologisch bestätigten T3-Stadien wurde eine LCC von  $\leq 5\text{ mm}$  gemessen. Daraus schlussfolgernd kann eine gering bis gar nicht gemessene LCC im MRT eine EPE und somit ein pT3b-Stadium nahezu ausschließen.

Die mittlere Sensitivität von 70% für die Detektion einer EPE bei Verwendung eines 3-Tesla mp-MRT in unserer Kohorte ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Feng et al. allerdings höher als die berichteten 58% von Dominguez et al. oder 55% von Gaunay et al. [22, 27, 30]. Feng et al. zeigte jedoch eine geringere Genauigkeit der mp-MRT zur Vorhersage des Bestehens einer EPE in der Apex der Prostata. Baco et al. waren in der Lage die Spezifität für die Detektion von EPE zu verbessern, indem sie indirekte Eigenschaften wie eine Protrusion der Kapsel und einer LCC  $> 20\text{ mm}$  einbezogen. Dies erhöhte die initiale Spezifität von 57% auf 85%. Jedoch würde wahrscheinlich die Sensitivität bei einem höheren Cutt-off-Wert verringert werden und mehrere histopathologische T3-Tumore bei einer LCC von weniger als 20 mm falsch klassifiziert werden.

In Bezug auf die Vorhersage der NVBI ergaben sich bei unserer Auswertung ähnliche Ergebnisse wie in anderen Studiengruppen [80]. Allerdings macht ein T3a-Stadium die komplett nervensparende Operationstechnik in der Regel nicht unmöglich. Häufig können kontralaterale Nerven ausgespart werden, während die ipsilateralen Nerven abhängig von dem Grad der EPE nervensparend operiert werden. Die Sensitivität der messbaren SVI zeigte sich bei uns höher als bei Roethke et al. (74% vs. 48%), welche für die Ergebnisse ein 1.5 Tesla-MRT mit endorektaler Spule nutzten [74]. Ansätze zur Klärung dieser Erkenntnis könnten die höhere Feldstärke des 3-Tesla-MRT, die

verbesserte Bildqualität und die erhöhte DWI-Leistung sein [74, 94]. Dementsprechend zeigten sich ähnliche Ergebnisse für die Vorhersage einer SVI im Vergleich mit Studiengruppen, die ein 3-Tesla-MRT nutzen [31]. Eine geringere Sensitivität kann neben der geringeren Feldstärke und postinflammatorischen Veränderungen in den Samenbläschen auch aus einer Wandverdickung oder das Kollabieren der Samenbläschen resultieren.

Aktuell werden in der klinischen Routine zur individuellen Risikoberechnung für primär diagnostizierte PCa verschiedene prädiktive Modelle wie der CAPRA-Score, die D'Amico-Klassifikation, die Partin staging tables, das Kattan-Nomogramm oder die CART-Analyse angewendet. Ergebnisse dieser Modelle sind vor allem für die Entscheidung der Behandlung essenziell. Ergänzende Prädiktoren für ein pT3-Stadium wie z.B. durch eine Bildgebung, ermöglichen eine genauere, nichtinvasive präoperative Einschätzung des T-Stadiums. Diese wiederum geben dem Operateur detaillierte Informationen an die Hand, die ihm zur Entscheidung einer angemessenen Therapie behilflich sein können.

Die mp-MRT bietet nicht nur Informationen bezüglich der LCC, sondern kann Aussagen hinsichtlich der Tumormorphologie sowie Tumorlokalisierung treffen [83]. Aus diesem Grunde könnten präoperative Grenzen, insbesondere in Arealen, wo der Tumor an der Kapsel oder den NVB angrenzt, definiert werden. Die 3-Tesla-MRT zeigt eine höhere Sensitivität beispielsweise für die LCC im Vergleich zur 1,5-Tesla-MRT, sodass nur die 3-Tesla-MRT eine akkurate prädiktive Methode für die präoperative Bewertung des PCa darstellt [4]. Zudem ist die Bildgebung der 3-Tesla-mp-MRT fortschrittlicher als die der 1,5-Tesla-MRT, auch unter Verwendung einer endorektalen Spule [56]. Eine präzise Bildgebung ist für die weitere Therapieentscheidung von hoher Bedeutung, so kann darüber entschieden werden, ob eine adjuvante Strahlentherapie notwendig ist. Außerdem ist sie für das chirurgische Vorgehen von besonderer Relevanz, hierbei kann sie Aussagen bezüglich des chirurgischen Vorgehens bestehend aus der seitenspezifisch-nervensparenden-Resektion, der Blasenhaldissektion oder der Erweiterung auf eine Lymphadenektomie treffen [4, 12, 56]. Das operative Vorgehen ist von besonderer Relevanz, da beispielsweise der Erhalt des NVB besser für das funktionale Outcome der erektilen Funktion ist [33]. Dies wiederum hat einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität. Außerdem bessert sich durch eine aussagekräftige Bildgebung auch das endgültige onkologische Outcome, da hieraus weniger positive Resektionsränder entstehen und damit verbunden weniger Rezidive auftreten [98]. Diese Vorteile zusammenfassend kann eine akkurate Vorhersage eines

T3-Stadiums unter Verwendung eines 3-Tesla-mp-MRT die präoperative Bewertung eines PCa komplimentieren und verbessern.

Auch unsere Studie hatte Limitationen, wie das retrospektive Studiendesign und die single-center Evaluation, die fehlende Verblindung, die relativ geringe Patientenzahl mit einem erhöhten Risiko und das Zeitintervall zwischen MRT und RPE, welche einen möglichen Einfluss auf unsere Resultate haben können. Unser Zeitintervall zwischen MRT und RPE betrug durchschnittlich 11 Wochen, wobei PCa, verglichen mit anderen Tumorentitäten, für gewöhnlich langsam wachsende Karzinome sind.

Schlussfolgernd bietet die 3-Tesla mp-MRT mit Oberflächenspule eine akkurate Bewertung des T-Stadiums des PCa. MRT-basierte Parameter, wie eine messbare EPE, LCC und SVC der Karzinomläsion sind zuverlässige, unabhängige Prädiktoren für ein histopathologisches T3-Stadium neben einer sichtbaren NVBI. Die SVC zeigt darüber hinaus eine starke Korrelation zu einem pT3b-Stadium und eine messbare Infiltration der SV bestätigt nahezu dieses T-Stadium. Diese Erkenntnisse ermöglichen der mp-MRT eine akkurate und individuelle Therapieplanung, und in Ergänzung einer MRT-gesteuerten Biopsie kann das funktionale sowie therapeutische Patienten-Outcome verbessert werden.

#### **4.2 Vorhersage des N-Stadiums**

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die präoperative MRT-Bildgebung LNM ab einer Größe von  $\geq 4$  mm mit einer moderaten bis guten Sensitivität und einer hohen Spezifität detektieren konnte.

Dadurch ist diese Form von Untersuchung nützlich für die Risikoabschätzung und Bewertung des PCa und hilfreich für die Lymphadenektomieplanung bei Patienten mit einem begründeten Verdacht. Dies ist von besonderer Relevanz, da dieser Eingriff mit Komplikationen wie Lymphozelenbildung, embolischen Ereignissen, Gefäß-, Nerven-, sowie Urethraverletzungen assoziiert ist [49]. Die CT war in unserer Studie der MRT-Bildgebung deutlich unterlegen und zeigte klare Grenzen hinsichtlich der N-Stadiums Bewertung. Bezüglich der klinischen Parameter waren LNM deutlich seltener bei Patienten mit einem PSA  $< 10$  ng/ml, PI-RADS  $\leq 4$  und  $\leq cT2$ .

Das PCa kann bereits in frühen Stadien in Lymphknoten Mikrometastasen verursachen [19, 62]. Auch in unseren Daten bestätigte sich, dass LNM überwiegend klein sind. In der Studie von Sankineni et al. wurden LNM mit einem SAD (Querdurchmesser) von 3 mm magnetresonanztomographisch detektiert [79]. Besonders die anatomische Verteilung sowie die Morphologie der LNM war relevant für die LNM-Vorhersage. Dies

sollte aufgrund der möglichen Verwechslung zwischen entzündeten LN und den vom PCa verursachten LNM berücksichtigt werden. Ein malignomverdächtiges PCa (mit einer PI-RADS-Klassifikation 5) und einem klinischen Verdacht auf ein T-Stadium  $\geq 3$  erhöhte das Risiko für das Auftreten von LNM. Zudem stieg die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von LNM klinisch mit einer PSA-Erhöhung. Die S3-Leitlinie empfiehlt weiterhin die präoperative CT-Untersuchung für die Detektion von Metastasen [33]. Unsere Daten zeigten jedoch, dass die MRT-Untersuchung die präoperative LNM-Detektion deutlich verbessern konnte. Obwohl die DWI die sensitivste Sequenz bezüglich der Detektion des PCa in der MRT darstellte, ist sie nicht spezifisch genug für die LNM [24]. Eine Sensitivität von 100% wurde in der von Vallini et al. geführten Studie für die alleinige Verwendung der DWI in der Detektion erzielt, allerdings betrug die Spezifität nur 7.9% [96]. Daher sollten LNM zunächst in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung detektiert werden. Außerdem konnten entzündliche Veränderungen der Lymphknoten nicht zuverlässig von LNM unterschieden werden [34]. Nichtsdestotrotz kann die DWI ergänzend als Suchsequenz zur Lokalisation von LN und LNM genutzt werden [38].

Des Weiteren ist die LNM-Detektion stark Untersucher-/erfahrungsabhängig. Unsere Daten wiesen eine hohe Sensitivität für die alleinige Nutzung einer MRT ohne endorektale Spule auf (81%), welche die zuvor berichteten Sensitivitäten von Harisinghani et al. (35%), Hövels et al. (39%), Woo et al. (56%) und Below et al. (55%) übertrafen [9, 34, 38, 97]. Ein Grund für die höher erzielte Sensitivität unserer Studie könnte durch die höhere Auflösung des 3 T MRT-Gerät im Gegensatz zu den der 1.5 T MRT-Geräten bedingt sein.

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten zur Verbesserung der Sensitivität der MRT hinsichtlich der LNM-Detektion. Insbesondere bei einer kleinen SAD ist die Schichtdicke ein wichtiger Parameter in der Evaluation der LNM. In unserer Studie nutzen wir eine Schichtdicke von 3 mm in der T2-gewichteten Sequenz und 5 mm in der T1-gewichteten Sequenz. Allerdings blieben hierunter ebenfalls kleinere LNM unentdeckt. In Fällen, in denen Lymphknoten nur zum Teil erfasst wurden, konnten unscharfe Kanten LNM nachahmen. Daher sollte die T1-gewichtete Sequenz tendenziell dünnschichtiger gewählt werden (z.B. 1,5 – 3 mm) und dreidimensional, bzw. koronar evaluiert werden, um so die Detektion der LNM zu verbessern.

Eine andere Vorgehensweise zur Verbesserung der Sensitivität der MRT in der LNM-Detektion könnte durch eine zusätzliche Verwendung von UPSIO (von engl. ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide) erzielt werden [61]. Durch die Verwendung

dieser sehr kleinen Eisenoxidnanopartikel wird das gesunde Gewebe in der T2-gewichteten Sequenz hypointenser dargestellt, während Metastasen wie bspw. LNM hyperintenser erscheinen. In der Studie von Birkhäuser et al. konnte durch Verwendung dieser Methode die Sensitivität der LNM von 65% auf 75% erhöht werden [10]. Jedoch erzielte die Kombination von 1.5-T-MRT und USPIO in den Studien von Birkhäuser und Harisinghani weiterhin eine geringere Sensitivität verglichen mit unserer Studie, in welcher wir ausschließlich 3-T-MRT-Geräte nutzten. Eine weitere Untersuchungsform zur Verbesserung der LNM-Detektion könnte durch die MRL (von engl. magnetic resonance lymphographie) erreicht werden. Diese war in der Lage LNM mit einem SAD von 3 mm mit einer Sensitivität von 90% zu detektieren [34].

In aktuellen Leitlinien werden zunehmend PSMA-PET-Untersuchungen (Prostata spezifisches Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie) als Standard zur LNM-Detektion bei Patienten mit einem Rezidiv des PCa oder einem aggressiven PCa empfohlen. Die berichtete Sensitivität und Spezifität der PSMA-PET-CT-Untersuchungen betrug hierbei 93% und 100% [42]. Die Detektionsrate stieg bei einer Größe von  $> 2,3$  mm bis  $\geq 4,5$  mm von 50% auf 90% an. Nichtsdestotrotz können auch bei dieser Untersuchungsform Mikrometastasen übersehen werden. Entsprechend der Leitlinien sollte eine mp-MRT-Untersuchung vor Biopsieentnahme oder zur präoperativen Diagnostik erfolgen, sodass damit eine Bewertung des lokoregionalen Lymphknotenstatus gegeben ist. Bei suspekten Lymphknotenbefunden kann die PSMA-PET-CT ergänzend erwogen werden [32, 36].

In Bezug auf die Detektion von LNM im Rahmen der CT-Untersuchung zeigten wir eine geringere Sensitivität als in der Studie von Hövels et al (42%), allerdings höhere Sensitivitäten im Vergleich zu der Studie von Abuzallouf et al. (30%) [1]. Ein möglicher Grund für die geringere Sensitivität in der CT-Untersuchung könnte die geringere Auflösung verglichen mit den MRT-Untersuchungen sein, auch wenn die Schichtdicke in der CT-Untersuchung dünner gewählt ist als in der MRT-Bildgebung. Damit können kleine runde Lymphknoten schneller als benigne missinterpretiert werden. Außerdem werden nicht beide Untersuchungsformen (CT und MRT) an allen Patienten präoperativ durchgeführt.

Auch in dieser Auswertung gab es Limitationen. So bestand ein kleines Patientenkollektiv der histopathologisch bestätigten Patienten mit pN1, trotz der hohen Anzahl an durchgeführten RPE in unserer Klinik. Eine mögliche Begründung könnte darin liegen, dass nicht alle LNM in der Bildgebung detektiert wurden und somit keine Lymphadenektomie im weiteren Verlauf der Therapie erhielten. Im klinischen Alltag

werden postoperative CT-Untersuchungen nicht regulär durchgeführt, sodass keine validierte morphologische Kontrolluntersuchung nach erfolgter Lymphadenektomie erfolgen konnte. Aus diesem Grund ist die Festlegung von falsch-positiven, richtig-positiven, falsch-negativen und richtig-negativen Lymphknoten schwierig.

Zusammenfassend ist die MRT-Untersuchung in der Lage LNM ab einer Größe von 4 mm zu detektieren und kann die präoperative Risikobewertung sowie die Planung der Lymphadenektomie optimieren. Eher untypisch sind LNM bei Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert ( $< 10$  ng/ml), PI-RADS  $\leq 4$ ,  $\leq$ cT2-Stadium und cN0 in der MRT-Bildgebung. Bei Patienten mit einem Hochrisiko-PCa und einer hohen Wahrscheinlichkeit für LNM, könnte eine zusätzliche Untersuchung mittels PSMA-PET die diagnostische Genauigkeit verbessern. Die CT- und MRT-Bildgebung im Vergleich zeigte, dass die CT der MRT unterlegen war und klare Grenzen in der LNM-Detektion aufwies.

### **4.3 Vorhersage des R1-Risikos**

Die 3-Tesla mp-MRT zeigte in unserer Studie prädiktive Parameter für einen postoperativen PSM, welcher sich insbesondere apikal und posterior an der Kapsel sowie an der apikalen Urethra befand.

Nur in sechs Fällen wurde bei Patienten mit einem PSM kein Tumor in der vorab gelaufenen mp-MRT Untersuchung beschrieben. Bei 35% der Patienten mit einem PSM war der Primarius auf das Organ beschränkt. Der beste klinische Parameter zur Vorhersage eines positiven Resektionsrandes war das postoperative T-Stadium. Seitens der MRT-basierten Parameter zeigte sich bei der LCC die beste Vorhersage bezüglich eines PSM an der Kapsel, welcher sich darüber hinaus als aussagekräftiger als der klinische Parameter darstellte. Hinsichtlich der PSM an der apikalen Urethra war jedoch die UD zur Vorhersage der beste MRT-basierte Parameter. So zeigte eine von uns dokumentierte UD  $\leq 3,5$  mm die höchste Signifikanz für ein hohes Risiko eines Karzinoms an der apikalen Urethra, während eine LCC  $\geq 22.5$  mm auf ein hohes Risiko für ein Karzinom an der anterioren/posterioren Kapsel hindeutete. Durch die Verwendung dieser Parameter in der mp-MRT bestünde somit eine Risikobestimmung für einen PSM.

Die Studiengruppe von Park et al. entwickelte ein Scoring-System für die MRT-basierte Vorhersage hinsichtlich eines postoperativen positiven Resektionsrandes, welches die PI-RADS-Klassifizierung, die Tumorlokalisierung an der Apex oder posterolateralen Seite und die Länge des Kapselkontakts einschloss. Hieraus ergab sie ein AUC-Wert von 0,80



[65]. Verglichen mit unseren Ergebnissen war dieses Scoring-System geringer signifikant als die LCC als alleinstehender Parameter, der UD zur Detektion apikaler Tumoren jedoch unterlegen. Allerdings müssen beim Vergleich dieser zwei Studien einige Faktoren berücksichtigt werden: Zum einen wurde der PI-RADS-Klassifikation mehr Bedeutung gegeben als der histopathologischen Tumorlokalisierung. Außerdem wurde die PI-RADS-3-Klassifikation der PI-RADS-4-Klassifikation gleichgesetzt, obwohl sich die klinische Konsequenz beider Klassifikationsstufen deutlich unterscheidet. Zuletzt wurde ein Kapselkontakt mit einer Länge von  $\leq 14$  mm mit null Punkten im Score bewertet. Dieser Punkt ist vor allem nach Erkenntnis unserer Ergebnisse aus dem T-Stadium als kritisch zu betrachten. Diese wiesen nämlich signifikant auf, dass ein erhöhtes Risiko für ein EPE ab einer LCC  $\geq 11$  mm bestand [95]. Die Hauptlimitation für einen positiven Resektionsrand war vor allem die Lokalisation, für die verschiedene Risikofaktoren bestanden. Aus diesem Grund sollten für PSM an der Urethra, sowie an der Kapsel unterschiedliche Risikofaktoren separat analysiert und bewertet werden.

Die diagnostische Leistung der mp-MRT wurde stark von der unterschiedlichen Häufigkeit auftretender EPE in unterschiedlichen risikostratifizierten Kohorten beeinflusst [90]. Hohe negative prädiktive Werte (88%) wurden nur in der niedrigen Risikokohorte erzielt. In dieser Kohorte erhielten die Patienten eine nervensparende Operationstechnik, beschlossen auf Grundlage des vorausgegangenen MRTs und profitierten vom weniger risikobehafteten Eingriff. Der positive prädiktive Wert war in der Hochrisikokohorte mit 89% am höchsten, wodurch mit diesem Wissen das Risiko einer PSM reduziert werden könnte. In einer prospektiven randomisierten single-center Studie konnte eine präoperative MRT-Untersuchung das Risiko für PSM nur für Niedrig-Risiko PCa reduzieren [78]. Eines der in dieser Studie genannten Hauptprobleme war die fehlende Kommunikation zwischen Radiologen und Urologen, welche maßgeblich für die Erwägung einer chirurgischen Therapie ist.

Eine kürzliche Metaanalyse zeigte wiederum, dass die mp-MRT einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Resektion während einer RPE hat. Allerdings hatten Veränderungen des neurovaskulären Bündels keinen Einfluss auf die PSM-Rate [45]. Daher, unberücksichtigt der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien, den überwiegenden retrospektiven Studiendesigns, den unterschiedlichen MRT-Protokollen, -Geräten und Feldstärken, könnte ein weiterer Grund für diese Ergebnisse das Fehlen von standardisierten MRT-Befunden sein.

In dieser Auswertung waren die Limitationen ebenfalls zum einen das retrospektive Design und zum anderen die single-center Evaluation. Obwohl das PCa ein für gewöhnlich langsam wachsender Tumor ist, kann das Zeitintervall zwischen mp-MRT-

Untersuchung und Operation die Ergebnisse beeinflusst haben. Die MRT-Bilder wurden an 3-Tesla-Geräten akquiriert und von erfahrenen Radiologen im Konsensus befundet. Hierbei erlaubten wir keine zwischenlesende Variabilität, sodass weniger erfahrene Radiologen wohlmöglich anders vorgegangen wären. Zudem haben positive Resektionsränder an der Kapsel und Urethra einen unterschiedlichen klinischen Einfluss, wodurch sich andere therapeutische Konsequenzen ergeben und schließlich ein verändertes Risiko für ein biochemisches Wiederauftreten bestehen. Aus diesem Grund fokussierte sich diese R1-Studie auf die Sichtbarkeit und Vorhersage von PSM im MRT.

Zusammenfassend ist die mp-MRT ein exzellentes Instrument für die Visualisierung von PCa und kann bei der Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für ein PSM helfen. Diese weisen vor allem Karzinome apikal und/oder posterior an der Kapsel oder an der apikalen Urethra auf. Der beste prädiktive Parameter für Tumoren an der Kapsel waren die LCC und für Tumoren an der apikalen Urethra der UD. Da die Kommunikation zwischen Radiologen und Urologen maßgeblich für das therapeutische Vorgehen ist, sollten MRT-basierte Parameter wie EPE, LCC und UD in der strukturierten Befundung hervorgehoben werden.

#### **4.4 Ausblick**

Eine der größten Herausforderung in der Prostatakarzinomdiagnostik ist der Konflikt zwischen den falsch-negativen Biopsieentnahmen der systematischen TRUS und die Übertherapie indolenter PCa. Mit der Einführung der mp-MRT konnten klinisch signifikante PCa leichter detektiert und eine Übertherapie von nicht invasiven, indolenten PCa reduziert werden. Mittlerweile ist die mp-MRT fest in den S3-Leitlinien integriert. Nichtsdestotrotz werden nicht alle klinisch signifikanten PCa bei dieser Diagnostik erfasst [57, 58, 82] .

Mit der PET wurde seit Anfang des 21. Jahrhunderts die Diagnostik des PCa erweitert. Dennoch ist die mp-MRT laut S3-Leitlinie und europäischer EAU-Leitlinie das Verfahren der Wahl für die Primärdetektion [33, 60]. Neben Faktoren, wie der besseren Verfügbarkeit und den geringeren Kosten, kann darüber hinaus der MRT-Datensatz als Grundlage für die MRT-/US-Fusionsbiopsie als wesentlicher Vorteil gegenüber der PET-Bildgebung genutzt werden. In aktuellen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass die ergänzende PET/MRT-Untersuchung die Genauigkeit der MRT für die Primärdetektion erhöhen kann [35, 89]. So zeigte die Studie von Chen et al., dass eine ergänzende Diagnostik mittels PET/MRT die Detektionsrate von klinisch signifikanten

PCa bei Patienten mit moderaten MRT-Ergebnissen verbessern kann [14]. Es reduzierte die falsch-negative Ergebnisrate verglichen mit der alleinigen MRT-Untersuchung in der PI-RADS Gruppe 2 (30% vs. 36,4%), in der PI-RADS Gruppe 3 (40% vs. 66,7%) und reduzierte die falsch-positive Ergebnisrate in der PI-RADS Gruppe 4 (3,4% vs. 9,7%). Insbesondere die PI-RADS Gruppe 3 könnte von der ergänzenden Diagnostik profitieren, da es sich bei dieser Gruppe um einen kontrollbedürftigen Befund handelt. Eine zu schnelle Entscheidung zur Biopsieentnahme führe möglicherweise zur Übertherapie, während eine abwartende Haltung bei einem klinisch signifikanten Karzinom dessen Progress bedeuten würde. Diese Studie hatte allerdings ihre Limitationen. So wurden die endgültigen histopathologischen Ergebnisse als Referenzstandard verwendet, weshalb eine Selektionsverzerrung wahrscheinlich ist. Außerdem war die Gesamtstichprobe der Studie begrenzt, sodass die Zahl der wirklich negativen Läsionen möglicherweise nicht groß genug war. Zudem erfolgte bei der Auswertung der PET/CT-Untersuchung eine Semiquantifizierung, in welcher Läsionsform oder -ort unberücksichtigt blieben, wodurch die geringere Spezifität von PET/CT als alleinige Untersuchungsform zu erklären wäre.

Dem Dilemma der Entscheidung zwischen Übertherapie und abwartender Haltung könnte die ergänzende PET/MRT-Untersuchung durch die funktionale und molekulare Informationsgewinnung entgegenwirken. Denn das PSMA ist ein transmembranöses Glykoprotein, welches an der Zelloberfläche in über 90% der Prostatakarzinomfälle exprimiert wird. Dabei ist die Zunahme der Rezeptorexpression abhängig von der Aggressivität und der Metastasierung des PCa [44]. Auf gesunden Prostatazellen und anderen Gewebestrukturen findet sich dieses Oberflächeneiweiß dagegen nur selten oder in geringerer Konzentration. Die steigende Expression in aggressiveren Karzinomphänotypen steht hierbei im Zusammenhang mit der pro-proliferativen Rolle der Rezeptoren des intrazellulären PI3K/Akt-Signalweges in den Karzinomzellen [48]. Allerdings zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit Patienten, die ein intermediäres PCa-Risiko aufwiesen, dass die PSMA-PET Karzinome mit einem ISUP-Grad 2 häufiger als solche mit einem ISUP-Grad 1 mit einer Sensitivität von 88% vs. 18% entdeckte. Sowohl mp-MRT als auch PSMA-PET zeigten Defizite hinsichtlich der Detektionsrate von ISUP-Grad 1-Karzinomen [82]. In der Studie von Zhou et al. war die PSMA PET/CT der mpMRT in der Detektion von Niedrig-Risiko-Karzinomen und solchen mit einem intermediärem Risiko unterlegen, bei einem Hoch-Risiko-Karzinom dagegen, zeigte sich die PSMA PET/CT der mpMRT überlegen [101]. Auch die prospektive PRIMARY Studie bestätigte die hohe Sensitivität (90%) der PSMA-Untersuchung für das Vorliegen einer Malignität vom ISUP-Grad 2 [26]. Des Weiteren fanden Eiber et al. heraus, dass die

PET/MRT und PET/CT der MRT in der Sensitivität der Prostatakarzinomdetektion überlegen ist (98% vs. 92%), wie auch Hicks et al., die ebenfalls berichteten, dass die PET/MRT sensitiver ist als die MRT sei [25, 37]. Eine Limitation bei der Studie von Eiber et al. war, dass die Einteilung der Prostata in Sextanten potenziell zu falschen Zuordnungen der Tumorherde führen konnte und zudem keinen Läsionsvergleich mit dem histopathologischen Resultat ermöglichte. Hierzu wäre eine Koregistrierung der Bildgebung mit der histopathologischen Querschnittsuntersuchung der gesamten Drüse erforderlich. Zudem war eine intraoperative Resektion der posterioren Anteile der Prostata zur Beurteilung von EPE und PSM nicht bei allen Patienten durchführbar, sodass diese Studie keinen Vergleich zwischen PET/MRT und mpMRT hinsichtlich der Tumordetektion in der Peripherie und Übergangszone ziehen konnte.

Dem gegenüber zeigte sich in der retrospektiven Multicenterstudie von Parathithasan et al., dass die beiden Modalitäten mpMRI und 18F-DCFPyL-PSMA-PET/CT über eine hohe Sensitivität bezüglich der Detektion des klinischen PCa mit einer hohen (91%) gemeinsamen Übereinstimmung verfügen. Und obwohl die 18F-DCFPyL-PSMA-PET/CT eine höhere sensitive Detektionsrate mit 97% erwies, zeigte sich für die 18F-DCFPyL-PSMA-PET/CT keine statistisch signifikante Überlegenheit verglichen mit der MRT [64]. Die PSMA-basierte PET-Bildgebung ist laut Leitlinien zwar nicht in der Primärdetektion eines PCa integriert, dennoch bestehen Indikationen für diese Form der Bildgebung. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie stellen rechtfertigende Indikationen ein PSA-Anstieg  $>0,2\text{ng/ml}$  nach erfolgter RPE, sowie einer biochemischen Persistenz nach Strahlentherapie dar. Auch ist die PSMA-basierte PET-Bildgebung aktuell das Verfahren der Wahl, wenn der Verdacht hinsichtlich eines lokalen Rezidivs oder Fernmetastasen besteht [33]. Damit könnte sie aufgrund ihrer Empfindlichkeit und der Ganzkörperdarstellung eine wesentliche Rolle in der klinischen Routine der Zukunft spielen [55].

In aktuellen Studien wird das Potential der PET-Untersuchung im kurativen Bereich untersucht und erweitert. So soll mit Hilfe von hybriden PSMA-bindenden Wirkstoffen, die sowohl aus radioaktiven als auch fluoreszierenden Markern bestehen, die Diagnose und Therapie von PCa verbessert werden [5, 69, 86].

Hierzu erfolgte der erste klinische Einsatz mittels PSMA-914 bei einem 71-jährigen Patienten mit einem hochmalignen PCa. Präoperativ wurde eine PET/CT-Bildgebung mit  $^{68}\text{Ga}$ -Glu-urea-Lys-(HE)<sub>3</sub>-HBED-CC-IRDye800CW ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-914) veranlasst. Am darauffolgenden Tag wurde die DaVinci-assistierte radikale Prostatektomie durchgeführt. Eine Stunde vor der geplanten Operation wurde PSMA-914 intravenös

verabreicht. Der Tumor war während der Operation durch das spezifische (grün) fluoreszierende Signal deutlich erkennbar und gut abgrenzbar vom umliegenden gesunden Gewebe. Nach erfolgter RPE konnte das intraoperative Ergebnis durch die tumorspezifische molekulare Anreicherung direkt überprüft werden [23]. In zukünftigen Studien muss nun gezeigt werden, ob PSMA-914 auch zu verbesserten therapeutischen Ergebnissen führen kann. Denn das biochemische Wiederauftreten von positiven Resektionsrändern hängt von vielen Faktoren wie z.B. von der Anzahl, der Länge (>3mm) und einem hohen Gleason-Score (>4) an den positiven Resektionsrändern ab [47].

Schlussfolgernd sollte die Aussagekraft der PET-Untersuchung durch klinische Studien weiter untersucht werden. Bezüglich der Verfügbarkeit, den Kosten und der Strahlenbelastung ist sie der mp-MRT in der Detektion und im lokalen Staging des PCa aktuell unterlegen. Die mp-MRT ist bereits ein etabliertes Verfahren in der Primärdetektion des PCa, welche in den vergangenen Jahren eine Vereinheitlichung in der Befundung durch die Einführung der PI-RADS Klassifikation erhalten hat [33, 76]. Zudem werden die MRT-basierten Parameter kontinuierlich untersucht, sodass mittlerweile bereits valide Aussagen hinsichtlich der histopathologischen Tumorausbreitung, der Lymphknotenmetastasierung sowie der Risikoeinschätzung des R1-Stadiums getroffen werden können. Im klinischen Alltag ist diese Form der Untersuchung leicht umsetzbar und ermöglicht somit eine bessere Diagnostik und Therapieplanung, was letztlich dem Patienten zugutekommt.

## 5. Literatur

1. Abuzallouf, S., I. Dayes, H. Lukka (2004) Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of Urology* 70(271): 2122–2127. doi: 10.1046/j.0013-0427.2003.00027.x
2. Arsov C, Becker N, Rabenalt R et al (2015) The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *Journal of cancer research and clinical oncology* 141(11): 2061–2068. doi: 10.1007/s00432-015-1991-5
3. B. G. Muller, W. van den Bos, M. Brausi et al Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project
4. Baack Kukreja J, Bathala TK, Reichard CA et al (2020) Impact of preoperative prostate magnetic resonance imaging on the surgical management of high-risk prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 23(1): 172–178. doi: 10.1038/s41391-019-0171-0
5. Baranski A-C, Schäfer M, Bauder-Wüst U et al (2018) PSMA-11-Derived Dual-Labeled PSMA Inhibitors for Preoperative PET Imaging and Precise Fluorescence-Guided Surgery of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 59(4): 639–645. doi: 10.2967/jnumed.117.201293
6. Barbosa et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? 2017
7. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology* 22(4): 746–757. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y
8. Barry MJ, Simmons LH (2017) Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *The Medical clinics of North America* 101(4): 787–806. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.009
9. Below C von, Daouacher G, Wassberg C et al (2016) Validation of 3 T MRI including diffusion-weighted imaging for nodal staging of newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clinical radiology* 71(4): 328–334. doi: 10.1016/j.crad.2015.12.001
10. Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM et al (2013) Combined ultras-small superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized

- pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. *European urology* 64(6): 953–960. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.032
11. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR (2017) The CAPRA Score at 10 Years: Contemporary Perspectives and Analysis of Supporting Studies. *European urology* 71(5): 705–709. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.065
  12. Breyer BN., Greene KL., Dall'Era MA. et al. (2008) Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*
  13. Caglic I, Kovac V, Barrett T (2019) Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiology and oncology* 53(2): 159–170. doi: 10.2478/raon-2019-0021
  14. Chen et al. (2019) Combination of 68Ga-PSMA PETCT and Multiparametric MRI Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Lesion-by-Lesion Analysis. *The Journal of Nuclear Medicine*
  15. Chuang A-Y, Epstein JI (2008) Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *The American journal of surgical pathology* 32(8): 1201–1206. doi: 10.1097/PAS.0b013e318162a8bf
  16. Chun et al. Prostate Cancer Nomograms: An Update. *European urology* 2006
  17. Cooperberg, M. R., Pasta, D. J., Elkin, E. P. et al. (2005) The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy
  18. Coscarella M, Motte S, Dalati M-F et al (2018) New oral anti-coagulation drugs and prostate biopsy: a call for guidelines. *Therapeutic advances in urology* 10(12): 437–443. doi: 10.1177/1756287218811037
  19. Coutinho AC, Krishnaraj A, Pires CE et al (2011) Pelvic applications of diffusion magnetic resonance images. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 19(1): 133–157. doi: 10.1016/j.mric.2010.10.003
  20. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11): 969–974. doi: 10.1001/jama.280.11.969
  21. Das CJ, Razik A, Sharma S et al (2019) Prostate biopsy: when and how to perform. *Clinical radiology* 74(11): 853–864. doi: 10.1016/j.crad.2019.03.016

22. Dominguez C, Plata M, Cataño JG et al (2018) Diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting extracapsular extension in intermediate and high - risk prostate cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 44(4): 688–696. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0485
23. Eder A-C, Omrane MA, Stadlbauer S et al (2021) The PSMA-11-derived hybrid molecule PSMA-914 specifically identifies prostate cancer by preoperative PET/CT and intraoperative fluorescence imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48(6): 2057–2058. doi: 10.1007/s00259-020-05184-0
24. Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K et al (2010) Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Investigative radiology* 45(1): 15–23. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181bbdc2f
25. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K et al (2016) Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *European urology* 70(5): 829–836. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.053
26. Emmett L, Buteau J, Papa N et al (2021) The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *European urology* 80(6): 682–689. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.002
27. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Smith SC et al (2015) Multiparametric magnetic resonance imaging localizes established extracapsular extension of prostate cancer. *Urologic oncology* 33(3): 109.e15-22. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.007
28. Franiel et al. (2021) mpMRI of the prostate (MR-prostatography): updated recommendations of the DRG and BDR on patient preparation and scanning protocol. *Fortschr Röntgenstr*
29. Fuchsjäger et al. *Prostate Cancer Imaging*
30. Gaunay GS, Patel V, Shah P et al (2017) Multi-parametric MRI of the prostate: Factors predicting extracapsular extension at the time of radical prostatectomy. *Asian Journal of Urology* 4(1): 31–36. doi: 10.1016/j.ajur.2016.07.002
31. Grivas N, Hinnen K, Jong J de et al (2018) Seminal vesicle invasion on multiparametric magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *European journal of radiology* 98: 107–112. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.013



32. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S et al (2018) Initial risk stratification and staging in prostate cancer with prostatic-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography: A first-stop-shop. *World journal of nuclear medicine* 17(4): 261–269. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_79\_17
33. Haring, Andrea (AZQ) S3-Leitlinie Prostatakarzinom
34. Harisinghani Mukesh G., Barentsz Jelle, Hahn Peter F. et al (1928) The New England Journal of Medicine. *N Engl J Med* 198(1): 50. doi: 10.1056/NEJM192802231980115
35. Hartenbach M, Hartenbach S, Bechtloff W et al (2014) Combined PET/MRI improves diagnostic accuracy in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20(12): 3244–3253. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2653
36. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A et al (2016) 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *European urology* 70(4): 553–557. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051
37. Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer
38. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM et al (2008) The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology* 63(4): 387–395. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022
39. Humphrey P (2017) *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine
40. Javier Romero Otero, Borja García Gómez, José Manuel Duarte Ojeda et al *Active Surveillance for Prostate Cancer*
41. Jeffrey C. Weinreb, Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke et al (2016) *PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2*
42. Jilg C.A. et al. (2017) Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-ligand-PET/CT Before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *European urology* 72(3): 470–471. doi: 10.1016/j.eururo.2017.05.007

43. Jonathan Epstein, Lars Egevad, Mahul B. Amin, Brett Delahunt, John Srigley, Peter Humphrey (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma
44. Kaittanis C, Andreou C, Hieronymus H et al (2018) Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors. *The Journal of experimental medicine* 215(1): 159–175. doi: 10.1084/jem.20171052
45. Kozikowski M, Malewski W, Michalak W et al (2019) Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *PloS one* 14(1): e0210194. doi: 10.1371/journal.pone.0210194
46. Kumar P, Kapoor S, Nargund V (2006) Haemospermia - a systematic review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 88(4): 339–342. doi: 10.1308/003588406X114749
47. Lee W, Lim B, Kyung YS et al (2021) Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence in localized prostate cancer. *Prostate international* 9(3): 151–156. doi: 10.1016/j.pnil.2020.12.004
48. Leslie Ann Caromile and Linda H. Shapiro (2017) PSMA redirects MAPK to PI3K-AKT signaling to promote prostate cancer progression, *MOLECULAR & CELLULAR ONCOLOGY*
49. Loeb et al. Complications of pelvic lymphadenectomy: do the risks outweigh the benefits? *MedReviews* 2010
50. Loeb et al. (2012) Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *The Journal of Urology* 188(2): 431. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.073
51. Lowrance et al. (2009) Predictive models for newly diagnosed prostate cancer patients
52. Maccagnano C, Scattoni V, Roscigno M et al (2011) Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: which is the most effective technique? *Urologia internationalis* 87(1): 1–13. doi: 10.1159/000327827
53. Magnetta MJ, Catania R, Girometti R et al (2020) Prostate MRI: staging and decision-making. *Abdominal radiology (New York)* 45(7): 2143–2153. doi: 10.1007/s00261-020-02431-8

54. Manetta R, Palumbo P, Gianneramo C et al (2019) Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland surgery* 8(Suppl 3): S216-S222. doi: 10.21037/gs.2019.05.02
55. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M et al (2016) Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nature reviews. Urology* 13(4): 226–235. doi: 10.1038/nrurol.2016.26
56. McClure, T.D., Margolis, D.J., Reiter. R.E. et al. (2012) Use of MR imaging to Determine Preservation of the Neurovascular Bundles at Robotc-assisted Laparoscopoc Prostatectomy
57. Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, Shakeri S et al (2019) Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADSV2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdominal radiology (New York)* 44(3): 1052–1061. doi: 10.1007/s00261-018-1823-6
58. Moldovan PC, van den Broeck T, Sylvester R et al (2017) What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *European urology* 72(2): 250–266. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.026
59. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology* 59(4): 572–583. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.025
60. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology* 79(2): 243–262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
61. Muteganya R, Goldman S, Aoun F et al (2018) Current Imaging Techniques for Lymph Node Staging in Prostate Cancer: A Review. *Frontiers in surgery* 5: 74. doi: 10.3389/fsurg.2018.00074
62. Oyen et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinom with ct and ct-guided finde-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients 1994
63. Pano et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvis malignancies. *RadioGraphics* 2011

64. Parathithasan et al. (Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology) Combination of MRI prostate and 18F-DCFPyl PSMA PET/CT detects all clinically significant prostate cancers in treatment-naive patients: An international multicentre retrospective study 2022
65. Park MY, Park KJ, Kim M-H et al (2021) Preoperative MRI-based estimation of risk for positive resection margin after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: development and validation of a simple scoring system. *European radiology* 31(7): 4898–4907. doi: 10.1007/s00330-020-07569-z
66. Pepe P, Fraggetta F, Galia A et al (2008) Is quantitative histologic examination useful to predict nonorgan-confined prostate cancer when saturation biopsy is performed? *Urology* 72(6): 1198–1202. doi: 10.1016/j.urology.2008.05.045
67. Petralia G, Musi G, Padhani AR et al (2015) Robot-assisted radical prostatectomy: Multiparametric MR imaging-directed intraoperative frozen-section analysis to reduce the rate of positive surgical margins. *Radiology* 274(2): 434–444. doi: 10.1148/radiol.14140044
68. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F et al (2018) Indication to pelvic lymph nodes dissection for prostate cancer: the role of multiparametric magnetic resonance imaging when the risk of lymph nodes invasion according to Briganti updated nomogram is <5. *Prostate cancer and prostatic diseases* 21(1): 85–91. doi: 10.1038/s41391-017-0026-5
69. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M et al (2016) Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43(12): 2114–2121. doi: 10.1007/s00259-016-3435-0
70. Quentin, M., Blondin, D., Schimmöller, L. (2016) *Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie*. UNI-MED Verlag AG
71. Rahel A. Huch Böni, Bettina E. Hutter, F. Trinkler, W. Jochum, D. Pestalozzi, G.P. Krestin (1996) *Präoperatives T-Staging des Prostatakarzinoms: Endorektale Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden und klinischen Methoden*
72. Raisa S. Abrams-Pompe, Stefano Fanti, Ivo G. Schoots, Caroline M. Moore, Baris Turkbey, Andrew J. Vickers, Jochen Walz, Thomas Steuber, James A. Eastham *The role of MRI and PET/CT in the primary staging of newly diagnosed prostate cancer: a systematic review of the literature*

73. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Krebs gesamt
74. Roethke M, Kaufmann S, Kniess M et al (2014) Seminal vesicle invasion: accuracy and analysis of infiltration patterns with high-spatial resolution T2-weighted sequences on endorectal magnetic resonance imaging. *Urologia internationalis* 92(3): 294–299. doi: 10.1159/000353968
75. Rooij M de, Hamoen EHJ, Witjes JA et al (2016) Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology* 70(2): 233–245. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029
76. Rook M (2018) Prostate Imaging-Reporting and Data System. In: Definitions. *Qeios*
77. Rose M, Berman, Anna M, Brown, Silvia D, Chang et al DCE MRI of prostate cancer
78. Rud E, Baco E, Klotz D et al (2015) Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *European urology* 68(3): 487–496. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.039
79. Sandeep Sankineni, Anna M. Brown, Michele Fascelli et al Lymph Node Staging in Prostate Cancer
80. Sauer M, Weinrich JM, Fraune C et al (2018) Accuracy of multiparametric MR imaging with PI-RADS V2 assessment in detecting infiltration of the neurovascular bundles prior to prostatectomy. *European journal of radiology* 98: 187–192. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.019
81. Schatten H (2018) Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Advances in experimental medicine and biology* 1095: 1–14. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0\_1
82. Scheltema et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET) and multiparametric (mp)MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: impact of the addition of 68Ga-PSMA PET to mpMRI
83. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M et al (2018) MRI Displays the Prostatic Cancer Anatomy and Improves the Bundles Management Before Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of endourology* 32(4): 315–321. doi: 10.1089/end.2017.0701

84. Schimmöller L, Quentin M, Arsov C et al (2014) MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. *European radiology* 24(10): 2582–2589. doi: 10.1007/s00330-014-3276-9
85. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D et al (2015) Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology* 68(3): 438–450. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037
86. Schottelius M, Wurzer A, Wissmiller K et al (2019) Synthesis and Preclinical Characterization of the PSMA-Targeted Hybrid Tracer PSMA-I&F for Nuclear and Fluorescence Imaging of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60(1): 71–78. doi: 10.2967/jnumed.118.212720
87. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4): 390–397. doi: 10.1001/jama.2014.17942
88. Siegel C (2019) Re: A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. *The Journal of Urology* 202(3): 440–441. doi: 10.1097/JU.0000000000000371
89. Solari EL, Gafita A, Schachoff S et al (2022) The added value of PSMA PET/MR radiomics for prostate cancer staging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 49(2): 527–538. doi: 10.1007/s00259-021-05430-z
90. Somford DM, Hamoen EH, Fütterer JJ et al (2013) The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *The Journal of Urology* 190(5): 1728–1734. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.021
91. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H et al (2019) Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology* 51(5): 463–473. doi: 10.1016/j.pathol.2019.05.001
92. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185

- Countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
93. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D et al (2016) The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. *The Journal of Urology* 195(5): 1428–1435. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.140
94. Ullrich T, Quentin M, Oelers C et al (2017) Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0T: A prospective comparison study of image quality. *European journal of radiology* 90: 192–197. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.044
95. Valentin B, Schimmöller L, Ullrich T et al (2021) Magnetic resonance imaging improves the prediction of tumor staging in localized prostate cancer. *Abdominal radiology (New York)* 46(6): 2751–2759. doi: 10.1007/s00261-020-02913-9
96. Vallini V, Ortori S, Boraschi P et al (2016) Staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: Usefulness of multiple b value SE-EPI diffusion-weighted imaging on a 3.0 T MR system. *European journal of radiology open* 3: 16–21. doi: 10.1016/j.ejro.2015.11.004
97. Woo S, Suh CH, Kim SY et al (2018) The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR. American journal of roentgenology* 210(3): W95-W109. doi: 10.2214/AJR.17.18481
98. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA et al (2014) Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *European urology* 65(2): 303–313. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.039
99. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy
100. Zarzour JG, Galgano S, McConathy J et al (2017) Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World journal of radiology* 9(10): 389–399. doi: 10.4329/wjr.v9.i10.389
101. Zhou C, Tang Y, Deng Z et al (2022) Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for the detection of low- and intermediate-risk prostate cancer. *EJNM research* 12(1): 10. doi: 10.1186/s13550-022-00881-3

## **6. Danksagung**

Zunächst gilt mein ganz besonderer Dank Herrn PD Dr. med. Schimmöller, für das Übertragen des interessanten Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete Betreuung. Ich bedanke mich für seine großartige Unterstützung und die Einführung inklusive Anleitung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Des Weiteren danke ich Univ.-Prof. Dr. Antoch für die Möglichkeit meine Dissertation an dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erstellen zu dürfen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Ellger für seine überragende Hilfe und das Korrekturlesen dieser Dissertation.

Ich bedanke mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Frau Ada-Roberta Demetrescu und Herr Cristian Demetrescu, ohne die mein Traum der Medizin nicht möglich gewesen wäre. Und ganz besonders danke ich meinem Ehemann Jan Erik Wißmann für die liebevolle Motivation, Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung dieser Dissertation.