

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Multiparametrische 3T-MRT mit der 70cm-Röhre und 32-Kanal phased-array-Spule ohne Verwendung einer Endorektalspule: Stellenwert vor geplanter Prostata-Biopsie in der ambulanten Versorgung

Christoph Josef Egge

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. J. E. Gschwend
2. Priv.-Doz. Dr. K. Holzapfel

Die Dissertation wurde am 24.03.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2016 angenommen.

Diese Arbeit ist meinen Eltern
und
meinem Onkel Martin
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	05
1. Einleitung	07
1.1 Einführung in die Problematik	07
1.2 Fragestellung und Zielsetzung	10
2. Grundlagen	12
2.1 Anatomie der Prostata	12
2.2 Benigne Erkrankungen der Prostata	14
2.3 Das Prostatakarzinom	16
2.3.1 Histologie	17
2.3.2 Histologisches Grading - Gleason-Score	18
2.3.3 TNM-Klassifikation	20
2.3.4 Diagnoseverfahren	21
2.4 MR-Bildgebung der Prostata	27
2.4.1 T1-gewichtete Sequenz	28
2.4.2 T2-gewichtete Sequenz	29
2.4.3 Diffusionsgewichtete Sequenz	31
2.4.4 Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz	32
2.4.5 Protonen-Magnetresonanzspektroskopie	33
2.5 Prostatastanzbiopsie (TRUS/MRT)	34
2.6 Therapieoptionen	36
3. Patienten, Material und Methoden	39
3.1 Patientenkollektiv	39
3.2 Studiendurchführung	41
3.3 MRT Protokoll	42
3.4 Bildanalyse mit PI-RADS-System	44
3.4.1 PI-RADS-Bewertung in der T2-gewichtete Bildgebung	46

3.4.2 PI-RADS-Bewertung in der diffusionsgewichteten Bildgebung	49
3.4.3 T1-gewichtete Bildgebung	52
3.5 Standardisierte Befunderstellung	53
3.6 Gewährleistung der Datenqualität	54
3.7 Statistische Analyse	55
4. Ergebnisse	57
4.1 Deskriptive Statistik	57
4.2 Auswertung der Statistik	62
4.2.1 Vergleich MRT - Biopsie	62
4.2.2 Vergleich MRT/Biopsie - OP	68
4.2.3 Vergleich MRT - Biopsie/OP/Verlauf	71
4.2.4 Vergleich Biopsie - OP/Verlauf	76
4.2.5 Tumorlast der Patienten mit negativer Biopsie vor der MRT	77
5. Diskussion	79
6. Zusammenfassung	94
7. Literaturverzeichnis	96
8. Anhang	110
9. Danksagung	113

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADC	engl.: Apparent Diffusion Coefficient
AUC	engl.: Area under the ROC-curve
ASAP	engl.: Atypical Small Acinar Proliferation
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
¹¹ C	Kohlenstoff mit der Massenzahl 11
ca.	zirka
ccm	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
DCE-MRI	Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie
d.h.	das heißt
DW	Diffusionswichtung
DWI	engl.: Diffusion-weighted-Imaging
DW-MRI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EPI	Echo-planar-Imaging
ESUR	engl.: European Society of Urogenital Radiology
¹⁸ F	Fluor mit der Massenzahl 18
FDG	Fluorodesoxyglucose
FoV	engl.: Field of View
i.v.	Intravenös
Ligg.	Ligamenta
MHz	Megahertz
min	Minute
ML	engl.: Maximum-Likelihood
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
mp-MRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl

NaCl	Natriumchlorid
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NPV	engl.: Negative predictive value
SD	Standardabweichung
OP	Operation
PACS	engl.: Picture Archiving and Communication System
PC	Prostatakarzinom
PE	Probeexzision
PET	Positronenemissionstomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	engl.: Prostata-Imaging Reporting and Data System
PPV	engl.: Positive predictive value
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
p-Wert	Signifikanzwert
PZ	Periphere Zone
RIS	Radiologie Informationssystem
ROC	engl.: Receiver operating characteristic
ROI	engl.: Region of interest
Sens.	Sensitivität
SI	Signalintensität
Spez.	Spezifität
STIR	engl.: Short tau Inversion Recovery
T	Tesla
T1w	T1-Gewichtung
T2w	T2-Gewichtung
TEP	Totalendoprothese
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
T-Stadium	Tumorstadium
UICC	frz.: Union internationale contre le cancer
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Problematik

Nach der neuesten Ausgabe „Krebs in Deutschland 2009/2010“ steht das Prostatakarzinom beim Mann an dritter Stelle der malignombedingten Todesursachen und an erster Stelle der malignen Neoplasien. Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag im Jahr 2010 bei 65 800. Im gleichen Jahr war das Prostatakarzinom für 12 676 Todesfälle verantwortlich. Die Prognose für das Jahr 2014 sagt 70 100 Neuerkrankungen voraus (Kaatsch 2013).

In Europa macht das Prostatakarzinom bei den Männern 11,9% aller Malignome und 9% der krebsbedingten Todesursachen aus (Pinto 2011a).

Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom selten auf. Das Risiko für einen 35-jährigen Mann, in den nächsten zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken, liegt unter 0,1%, das eines 75-jährigen Mannes bei etwa 6% (Kaatsch 2013). Mit steigendem Lebensalter nimmt das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, also deutlich zu. Dabei sind die Ursachen für seine Entstehung im wesentlichen unbekannt. Es gibt allerdings relevante Unterschiede zwischen Nationen und Rassen. Die höchste Inzidenz für Prostatakarzinome wird in Nordamerika, hier vor allem bei der schwarzen Bevölkerung, und in Skandinavien beobachtet (Obort 2013). Es gibt auch eine Häufung der Erkrankung unter nahen Angehörigen. Eindeutig ist die Rolle der Androgene, ohne die es nicht zur Entstehung eines Prostatakarzinoms kommt (Kaatsch 2013).

Noch bis ins letzte Viertel des 20. Jahrhunderts erschöpfte sich die Diagnostik der Prostata in der digital-rektalen Untersuchung, die 1905 von dem Urologen Hugh H. Young als Methode beschrieben wurde und es ermöglicht, das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms zu erkennen (Schlemmer 2010). Mit ihr

konnten allein periphere Tumoren an der dorsalen Zirkumferenz der Prostata und somit nur etwa die Hälfte der Prostatakarzinome getastet werden. 50% der tastbaren Befunde wiederum sind histologisch nicht maligne (Mueller-Lisse 2011).

Mit Einführung des PSA-Tests in den 1980er Jahren konnte man erstmals Hinweise auf nicht palpable Prostatakarzinome erhalten. Die großen Hoffnungen auf einen einfachen Test zum Tumorscreening mit ausreichend hoher Genauigkeit konnten jedoch nicht erfüllt werden, da der festgelegte kritische Grenzwert von 4 ng/ml bei häufigen gutartigen Erkrankungen wie der benignen Prostatahyperplasie und der akuten oder chronischen Prostatitis oft überschritten werden kann, jedoch gerade die wichtigen frühen Tumorstadien nicht zu einer PSA-Erhöpfung führen müssen. Bis zu 25% der Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinome haben einen PSA-Wert unter dem kritischen Grenzwert (Mueller-Lisse 2003). Damit ist sowohl eine Unterscheidung einer benignen Erkrankung vom Malignom als auch ein Malignomausschluss anhand der Laboruntersuchung allein und auch in Kombination mit der digital rektalen Untersuchung nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Dennoch werden die digital-rektale Untersuchung in Kombination mit der PSA-Wert-Bestimmung aus Mangel an etablierten Verfahren höherer Validität auch in den aktuellen „S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Oktober 2014“ bei Männern ab dem 45. Lebensjahr und einer Lebenserwartung von wenigstens zehn Jahren zur Früherkennung empfohlen (Ackermann 2014).

Besteht nun anhand der klinischen Untersuchung und bzw. oder eines auffälligen PSA-Werts ein Malignomverdacht, wird in der Regel eine TRUS-gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt. Je nach Literaturangaben kann durch die erste Biopsie dann nur bei 25% (Dinter 2010) bzw. 29 - 34% (Keetch 1994; Roehl 2002) der Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden,

andererseits ist bei 20% (Rabbani 1998) - 23% (Roehl 2002) der Patienten das Biopsieergebnis falsch negativ. Das bedeutet, dass einerseits viele Patienten, die kein Prostatakarzinom haben, umsonst biopsiert werden; andererseits wissen sich PC-tragende Patienten durch ein falsch negatives Biopsieergebnis fälschlicherweise in Sicherheit oder müssen sich ggf. weiteren Biopsien unterziehen. Diese Strategie beinhaltet viele unnötige Biopsien und Rebiopsien inklusive deren Risiken und Unannehmlichkeiten in Kombination mit Unsicherheit bei negativem Biopsieergebnis. Dabei ist es nicht möglich, ein Prostatakarzinom mittels multipler Biopsien sicher auszuschließen (Andriole 1993). Dennoch gilt die Prostatastanzbiopsie bis heute als diagnostischer Standard zur Sicherung eines PC.

Ein nicht zu unterschätzendes Problem des zunehmend praktizierten Prostatakarzinom-Screenings unter Verwendung des PSA-Werts ist der dadurch bedingte Anstieg der Diagnostik nicht signifikanter Prostatakarzinome (Gosselaar 2005). Dies führt in vielen Fällen zu einer Übertherapie und den damit verbundenen Nebenwirkungen mit Verlust an Lebensqualität, ohne einen relevanten Nutzen für den Patienten. Als nicht signifikant gilt ein Prostatakarzinom, wenn keine krankheitsspezifischen Symptome vorliegen und im weiteren Verlauf keine krankheitsspezifische Morbidität bzw. Mortalität hervorgerufen wird (Bangma 2007). Da eine Therapie bzw. Übertherapie solcher Malignome für den Patienten keinen Nutzen, in Form der Nebenwirkungen aber zum Teil erhebliche Nachteile, mit Einschränkung der Lebensqualität hat, kommt der prätherapeutischen Erkennung signifikanter Prostatakarzinome eine wichtige Bedeutung zu.

Trotz der heute angewandten hochmodernen Medizin ist durch die derzeit anerkannten und in den S3-Leitlinien empfohlenen Verfahren der Ausschluss eines Prostatakarzinoms weiterhin schwierig. Gerade bei negativem Biopsieergebnis und anhaltendem Malignomverdacht sind Rebiopsien erforderlich, die mit einer nicht unerheblichen psychischen, körperlichen und

mitunter gesundheitlichen Belastung verbunden sind. Dabei kann es zu Nebenwirkungen wie Urosepsis, Prostatitis oder Prostataabszess durch zunehmend häufiger vorkommende multiresistente Darmkeime kommen (Lange 2009).

Es ist daher verständlich, dass intensiv an neuen geeigneten Methoden zur Diagnostik des Prostatakarzinoms geforscht wird. Dafür wurden in den letzten Jahren neue Methoden entwickelt, untersucht und verbessert. Vielversprechende Ergebnisse zeigte dabei die MRT der Prostata, eine nichtinvasive Methode ohne Strahlenbelastung mit hoher Ortsauflösung und hohem Weichteilkontrast. Die MRT hat in den letzten zehn Jahren eine deutliche Verbesserung der Hardware und der funktionellen Sequenzen (multiparametrische MRT) erfahren. In Studien mit histologischer Untersuchung der gesamten Prostata als Referenzstandard konnte bereits mehrfach eine hohe Treffsicherheit der MRT bezüglich relevanter Karzinome nachgewiesen werden (Langer 2009; Turkbey 2010). Die Prostata-MRT kann auf unterschiedliche Weisen durchgeführt werden. In den aktuellen S3-Leitlinien wird als Mindeststandard für die Untersuchung der Prostata ein Hochfeldgerät mit wenigstens 1,5 Tesla Magnetfeldstärke unter Verwendung einer Endorektalspule kombiniert mit einer Oberflächenspule gefordert. Untersucht man an einem 3-Tesla MR-Tomographen mit Oberflächenspule, kann in der Regel auf eine Endorektalspule verzichtet werden.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Es sollte geklärt werden, ob der Einsatz der multiparametrischen 3T-MRT ohne Endorektalspule für Patienten in der ambulanten Praxis bei gegebener Biopsieindikation Vorteile bringt. Dabei erfolgte ein Vergleich der MRT-Ergebnisse, basierend auf T2w- und DWI-Sequenzen, mit den histologischen

Ergebnissen aus einer anschließenden Biopsie oder Prostataoperation bzw. mit der klinischen Einschätzung nach mindestens zweijähriger Nachbeobachtungszeit.

Es ergeben sich somit folgende zu untersuchende Fragen:

1. Mit welcher Genauigkeit kann durch eine multiparametrische Prostata-MRT in der Praxis ein Prostatakarzinom erkannt bzw. ausgeschlossen werden?
2. Verbessert eine präbiptisch durchgeführte MRT die Ergebnisse der Biopsie unter Verwendung der „kognitiven Fusion“ ?
3. Kann eine präbiptisch durchgeführte MRT die Anzahl der biopsierten Patienten reduzieren, ohne klinisch relevante Prostatakarzinome zu übersehen?

Im Rahmen der Studie wurden in den Jahren 2011/2012 180 konsekutive Prostata-Patienten ausgewertet, die von Urologen aus dem Landkreis Miesbach zur MRT der Prostata überwiesen wurden.

2. Grundlagen

2.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata gehört wie die paarige Vesicula seminalis (Samenblase oder Bläschendrüse) und die ebenfalls paarig angelegte Glandula bulbourethralis (Cowpersche Drüse) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen und wiegt etwa 20g). Die rein exokrine Prostata hat etwa die Form und Größe einer Kastanie, liegt extraperitoneal und caudal der Harnblase. Sie ist an der Basis mit der Harnblase verwachsen und umgreift den Abgang der Urethra. Der kegelförmige Apex weist nach unten Richtung Diaphragma urogenitale. Nach ventral grenzt die Symphyse, nach dorsal die Rektumampulle an, durch welche die Prostata getastet werden kann. Die Prostata kann anatomisch anhand der Harnröhre in einen rechten (Lobus dexter), einen linken Lappen (Lobus sinister) und einen Isthmus, der weitgehend frei ist von Drüsengewebe und in der Prostata ventral gelegen ist, unterteilt werden. Der Mittellappen (Lobus medius) befindet sich zwischen den beiden Ductuli ejaculatorii und der Harnröhre.

Eine neuere Einteilung wurde von McNeal beschrieben (siehe Abb. 1). Sie beschreibt eine zonale anatomische Gliederung der Prostata, welche die Drüse in eine periphere Zone, eine zentrale Zone und eine Übergangszone unterteilt.

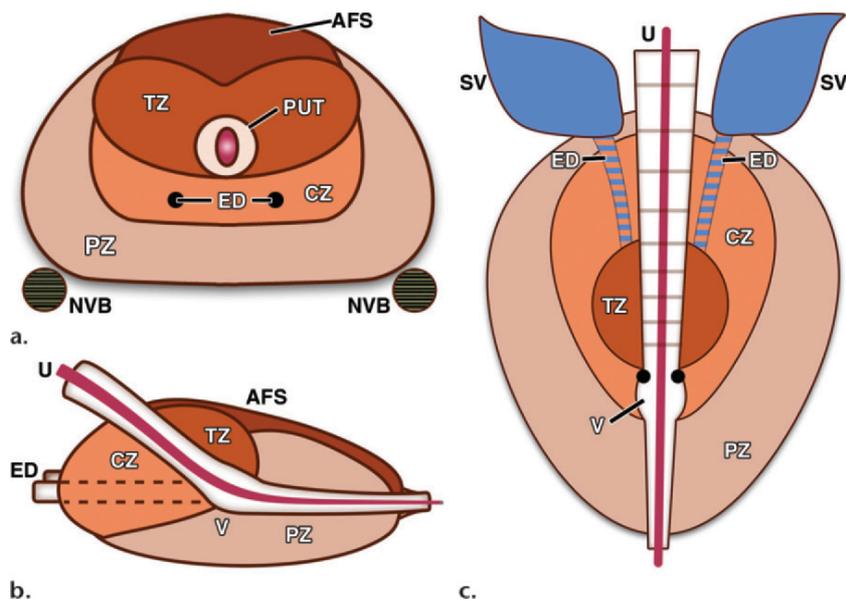


Abb. 1: Zonaler Aufbau der Prostata (Yacoub 2012)

Die Skizze stellt die zonale Anatomie der Prostata in der axialen (a), sagittalen (b) und koronaren Ebene dar. AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma, CZ = zentrale Zone, ED = Ductus ejaculatorius, NVB = neurovaskuläres Bündel, PUT = periurethrales Gewebe, PZ = periphere Zone, SV = Vesicula seminalis, TZ = Transitionalzone, U = Urethra, V = Verumontanum

Im mittleren Drüsendrittel reicht die Transitionalzone vom proximalen Anteil der Urethra bis zum Verumontanum. Die zentrale Zone macht den größten Anteil der Basis aus und reicht vom Blasenboden bis kaudal des Verumontanum, zu deutsch Samenhügel, im mittleren Drüsendrittel, wobei sie sich nach kaudal verjüngt. Sie umfasst die Urethra und die Transitionalzone, in ihr verlaufen die Ductuli ejaculatorii. Die periphere Zone umgibt die zentrale Zone mit Ausnahme des Bereichs des Blasenbodens und des anterioren Stroma. Außerdem verläuft die Urethra kaudal des Verumontanum durch die periphere Zone. Sie ist im apikalen Drittel am kräftigsten und dünnt sich zur Basis hin aus. Im ventralen Anteil befindet sich das drüsenfreie anteriore fibromuskuläre Stroma, bestehend aus Kollagen, Elastin und glatter Muskulatur. Das anteriore fibromuskuläre Stroma ist zentral am kräftigsten ausgeprägt, dünnt sich nach beiden Seiten aus und setzt sich in die Kapsel fort. Von ihr ziehen bindegewebige Septen ins Organinnere. Die Drüsenanteile können auch in eine Innendrüse oder zentrale Drüse, bestehend aus urethraler Zone und Transitionalzone und eine Aussendrüse, entsprechend der peripheren Zone

unterteilt werden. (McNeal 1981) Physiologisch beträgt beim jungen Mann der Anteil der peripheren Zone ca. 70%, der zentralen Zone 25% und der Transitionalzone mit periurethralen Drüsen 5% (Franiel 2011a).

Zu beiden Seiten dorsal befinden sich kranial der Prostata die Vesiculae seminales. Trotz ihrer Bezeichnung speichern sie keine Samenzellen, sondern produzieren ein Sekret, bestehend aus Fructose, Prostaglandinen und Vitamin C, welches den Hauptanteil des Ejakulats ausmacht.

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt beidseits über die A. vesicalis inferior, einem Ast aus der A. iliaca interna. Sie gibt Äste zur Versorgung der Samenblasen, des Blasenbodens und der Basis der Prostata ab.

Dorsolateral der Prostata befinden sich beidseits die neurovaskulären Bündel, bestehend aus Nerven, Blut- und Lymphgefäßen, die hier, ebenso wie die Ductus ejaculatorii, die Prostatakapsel penetrieren und somit eine verminderte Barriere im Falle eines Tumorwachstums darstellen. Diese Nervenversorgung steuert die erektile Funktion und den Musculus sphincter urethrae externus der Harnblase und ist damit für die Kontinenz von Bedeutung.

2.2 Benigne Erkrankungen der Prostata

Zu den häufigsten benignen Erkrankungen der Prostata, die in der MRT der Prostata regelmäßig ein Korrelat zeigen, zählt die benigne Prostatahyperplasie (BPH), heute benignes Prostatasyndrom (BPS) genannt. Hierbei handelt es sich um eine Organvergrößerung durch hyperplastisches Wachstum von Drüsenzellen, Bindegewebe und Muskelzellen. Das benigne Prostatasyndrom beinhaltet neben den pathoanatomischen Veränderungen auch die funktionelle Störung. Da der Begriff der benignen Prostatahyperplasie in der Urologie noch weit verbreitet ist und die MRT die funktionellen Veränderungen nur bedingt darstellen kann, wird er im Folgenden weiter verwendet.

Die benigne Prostatahyperplasie kommt häufig bei alternden Männern vor. Aber nicht jeder Mann mit einer benignen Prostatahyperplasie leidet an einer Miktionsstörung. In Deutschland haben etwa 25% der über 50-jährigen ein vergrößertes Prostatavolumen und 17,3% einen verminderten Urinfluss von weniger als 10 ml/s (Zwergel 2007b).

Die BPH entwickelt sich aus der Übergangszone und aus den periurethralen Drüsen. Makroskopisch unterscheidet man zwischen einer Vergrößerung der Seitenlappen und eines gesonderten, häufig vorkommenden Mittellappens, der von unten in die Blase hineinragt und früh zu einer Urethrakompression und damit zu Miktionsbeschwerden führen kann. Durch die BPH wird auch die periphere Zone komprimiert, was zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Verschmälerung derselben führen kann (Zwergel 2007a).

Eine weitere häufig vorkommende benigne Veränderung der Prostata ist die Prostatitis, die in bakterieller und abakterieller, akuter oder chronischer Form, klinisch symptomatisch oder asymptomatisch vorkommen kann. Sie kann ebenfalls wie die benigne Prostatahyperplasie und das Prostatakarzinom einen PSA-Anstieg verursachen. Die wichtigste Komplikation der Prostatitis stellt der Prostataabszess dar, der bei genetisch prädisponierten Personen einen akuten Schub einer ankylosierenden Spondylarthritis oder eines Morbus Reiter hervorrufen kann (Wagenlehner 2007).

Die granulomatöse Prostatitis ist hierbei eine Sonderform, die in eine spezifische, z.B. bei tuberkulöser Infektion, und eine unspezifisch-allergische Form unterschieden werden kann; sie kann auch nach TUR der Prostata auftreten. Bei der rektalen Untersuchung tastet man hier karzinomverdächtige Verhärtungen (Stillwell 1987).

2.3 Das Prostatakarzinom

Der häufigste maligne Tumor beim Mann in den Industrienationen ist das Prostatakarzinom (Wolf 2010). Insgesamt ist es in der männlichen Bevölkerung für etwa 10% der bösartigen Neuerkrankungen verantwortlich, dabei sind Entwicklungsländer mit 4,3% deutlich weniger betroffen als die Industrienationen mit 15,3% (Gronberg 2003). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen regional unterschiedlich häufig durchgeführten Screeninguntersuchungen und der Inzidenz des Prostatakarzinoms (Postma 2005). In den USA beträgt das Risiko für einen Mann, im Laufe des Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, etwa 28% und steht an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen (Siegel 2013). Basierend auf amerikanischen Studien, in denen autopsisch deutlich häufiger ein Prostatakarzinom gefunden wird, wird bei einer Lebenserwartung von 78 Jahren von einer 60 - 70 %igen Wahrscheinlichkeit ausgegangen, im Laufe des Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln (Schlemmer 2010). Nach Haese et al. gibt es von den vielen möglichen Risikofaktoren nur drei, die als etabliert gelten und nicht beeinflussbar sind: das Alter, die ethnische Herkunft und eine positive Familienanamnese. So weisen in den USA die hawaiianischen und indianischen Ureinwohner sowie die chinesischen Amerikaner die niedrigste, die schwarzafrikanische Bevölkerung die höchste Inzidenz und Mortalität auf (Haese 2007b). Der größte Risikofaktor stellt das Alter dar, mit einem sprunghaftem Anstieg der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Cooperberg 2005).

95% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome die sich aus den Azini der Prostatagänge entwickeln. Daher entstehen korrelierend zum Drüsenvolumen etwa 70% der Karzinome in der peripheren Zone, 5% in der zentralen Zone und 25% in der Transitionalzone (Bonekamp 2011). Selten kommen Sarkome und

Transitionalzellkarzinome, sehr selten primäre prostatiche Lymphome vor (Haese 2007a).

2.3.1 Histologie

Die Detektionsrate des Prostatakarzinoms wird einerseits von der Güte und Repräsentativität des Biopsiematerials, andererseits von der histopathologischen Aufarbeitung bestimmt. Das im stanzbioptisch gewonnenen Gewebe enthaltene Prostatakarzinom muss vom Pathologen bezüglich Ausdehnung, Differenzierung und Malignitätsgrad genauestmöglich beschrieben und klassifiziert werden. Aus den so gewonnenen Daten wird eine Einteilung des PC vorgenommen. Obwohl bekannt ist, dass es durch das Biopsat häufig zu einem Over- bzw. Undergrading und zur Fehleinschätzung der Größe und der Stadieneinteilung kommt, verglichen mit dem Ergebnis des Prostatektomiepräparats, wird mangels validerer Methoden dennoch daran festgehalten (Chun 2006). Außerdem werden in der TRUS-Biopsie die anterioren und apikalen Regionen nur schwer erreicht, was eine Unterrepräsentation der Prostatakarzinome aus diesen Arealen, verglichen mit Ergebnissen der transperinealen Biopsien, zur Folge hat (Hambrock 2010; Lawrentschuk 2010).

Wird histologisch ein Karzinom nachgewiesen, erfolgt im pathologischen Befund die Beschreibung der Anzahl und Lokalisation der positiven Stenzen, die Malignomausdehnung pro Stanze bzw. pro Gewebestück im Falle einer TURP und eine Gleason-Einstufung. Handelt es sich um ein Prostatektomiepräparat, werden zusätzlich die Malignomausdehnung und eventuell vorhandene Zweittumoren beschrieben. Es wird Bezug genommen auf eine perineurale oder kapsuläre Infiltration bzw. Penetration der Kapsel mit gegebenenfalls Infiltration der angrenzenden Strukturen. Danach erfolgt die

Einteilung nach der TNM-Klassifikation. Andere relevante Befunde wie eine High-grade-PIN oder eine granulomatöse Prostatitis werden ebenfalls im pathologischen Befundbericht erwähnt.

Nach Mostofi können folgende vier Manifestationsarten eines PC unterschieden werden:

- manifestes Karzinom: der Primarius verursacht Symptome oder ist klinisch diagnostizierbar.
- okkultes Karzinom: die Metastasen sind symptomatisch oder klinisch diagnostizierbar, nicht aber der Primärtumor.
- inzidentelles Karzinom: das PC wird als Zufallsbefund bei einer Untersuchung oder Operation unter anderer Fragestellung entdeckt.
- latentes Karzinom: das PC wird als zufälliger Obduktionsbefund entdeckt und entspricht nicht der Todesursache

(Mostofi 1992)

2.3.2 Histologisches Grading - Gleason-Score

Zur Prognoseabschätzung und Unterstützung der Therapieentscheidung wurde für das Prostatakarzinom der Gleason-Score entwickelt, der im pathologischen Befundbericht neben der TNM-Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation obligatorisch angegeben werden soll (Ackermann 2014). Der Gleason-Score basiert auf einer Graduierung des histologischen Wachstumsmusters nach Gleason und wird in fünf verschiedene Graduierungen unterteilt. Je höher die Graduierung, desto stärker weicht das Muster von der normalen Drüsenarchitektur der Prostata ab und desto ungünstiger ist die Prognose (Gleason 1974). Die Graduierungen und Festlegung zur Gleasonbestimmung wurden von Gleason 1966 entwickelt und seitdem mehrmals, zuletzt 2010, modifiziert. Da Prostatakarzinome häufig ein sehr heterogenes

Wachstumsmuster aufweisen, wird in Stanzbiopsien die Summe von zwei Gleason-Graduierungen gebildet, wobei der erste Wert aus dem Wachstumsmuster der am häufigsten vorkommenden, auch primären, Karzinomzellen bestimmt wird, der zweite Wert aus der zweithäufigsten, auch sekundären, Karzinomzellpopulation, die im Histologiepräparat maximal 50% und mindestens 5% der Zellen ausmacht (Franiel 2007). Nach Epstein wird der sekundäre Gleasonwert einer Zellpopulation unter 5% nicht gezählt, in diesem Fall wird der primäre Gleasonwert für den Gesamtwert verdoppelt. Handelt es sich bei der sekundären Zellpopulation um eine höhere Gleason-Graduierung im Vergleich zur primären, gilt die 5%-Grenze nicht und die beiden Werte werden addiert (Epstein 2010). Der minimale Gleason-Score beträgt somit 2, der höchste 10. In der Regel werden nicht nur die Summe, sondern zusätzlich die einzelnen Gleason-Einteilungen in der Reihe der Häufigkeit angegeben, damit die Graduierung des dominanten Zelltyps ersichtlich wird, z.B.: Gleason 9 (5+4). Als Besonderheit wird beim Summenscore 7 häufig unterschieden, welcher Gleason-Grad dominant ist. Ist der Grad 3 dominant, wird dies durch ein „a“ gekennzeichnet, bei dominantem Grad 4 durch ein „b“, z.B. Gleason 7b (4+3). Der Grund liegt in der Erkenntnis neuer Studien, dass für die Prognose und somit für die Therapie der dominante Grad bei Gleason 7 entscheidend ist (Stark 2009).

In Stanzbiopsien sollte die Prozentzahl des primären und sekundären Gleason-Grades genannt werden. Falls ein dritter Grad vorhanden ist, sollte dieser erwähnt werden, wenn er einen höheren Malignitätsgrad repräsentiert; dieser wird dann aber nicht zur Gesamtsumme hinzugerechnet, zum Beispiel Grad 3 (55%), Grad 4 (35%), Grad 5 (10%) entspricht einem Gleason-Score von $3 + 4 = 7$. Enthalten Stanzbiopsien nur herdförmige Malignomzellen wird der primäre Grad verdoppelt. Der selten vorkommende Grad 1 und 2 soll in Stanzbiopsien nicht vergeben werden, da es sich dann meist um ein Undergrading eines

höhergradigen Karzinoms handelt, und das Ergebnis durch unterschiedliche Untersucher nicht verlässlich reproduziert werden kann (Epstein 2000).

2.3.3 TNM-Klassifikation

Das TNM-System beschreibt die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), den regionalen Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M) eines Malignoms (siehe Tab. 1). Es definiert eine Stadiumeinteilung und dient unter anderem als Entscheidungshilfe zum Therapievorgehen. Das T-Stadium wird mit den Ziffern 1 - 4 in vier Gruppen eingeteilt, die ihrerseits zusätzlich durch Buchstaben unterteilt werden. Die Größe bzw. Ausbreitung des Malignoms nimmt dabei mit aufsteigender Zahl zu. Die Beschreibung der Lymphknoten (N) und Metastasen (M) erfolgt mit „0“ für nicht vorhanden oder mit „1“ für vorhanden. Metastasen werden weiterhin unterteilt in a bis c. Ist eine Einteilung einer Modalität im TNM-System nicht möglich, wird der entsprechende Buchstabe mit einem „x“ ergänzt.

Erfolgt das Staging durch diagnostische Untersuchungen, wird dies durch ein kleines „c“ vor der TNM-Einteilung gekennzeichnet, mit einem kleinen „p“, wenn die Ausdehnung des Prostatakarzinoms mittels operativem und histopathologischem Ergebnis festgelegt werden. Die präoperativen Tumorstadien können zusammengefasst werden in ein lokal begrenztes (T1 oder T2, M0 N0), ein lokal fortgeschrittenes (T3 oder T4, N0 M0) und ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom (jedes T, N1 und / oder M1). Lokal begrenzte Prostatakarzinome können nach D'Amico abhängig vom T-Stadium, dem PSA-Wert und dem Gleason-Wert in drei Risikogruppen unterteilt werden: ein niedriges Risiko liegt vor bei einem PSA-Wert von höchstens 10 ng/ml, Gleason 6 und cT1 / cT2, ein mittleres Risiko bei einem PSA-Wert von kleiner 20 ng/ml oder einem Gleason-Wert von 7 oder cT2b, ein hohes Risiko bei einem

PSA von größer oder gleich 20 ng/ml, Gleason-Wert größer/gleich 8 oder cT2c (D'Amico 2002).

Tab. 1: TNM-Klassifikation beim Adenokarzinom der Prostata (UICC, 7. Auflage 2010)

Stadium	Beschreibung
Tx	Eine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors kann nicht getroffen werden
T1	Tumor ist histologisch nachweisbar, nicht aber klinisch oder bildmorphologisch fassbar.
T1a	Tumor befällt höchstens 5% des resezierten Gewebes
T1b	Tumor befällt über 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose erfolgte durch Nadelbiopsie
T2	Tumor ist begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt höchstens 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befällt über 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Extrakapsuläre Tumorausbreitung
T3a	Tumor extrakapsulär ohne Infiltration der Samenblasen
T3b	Tumor extrakapsulär mit Infiltration der Samenblasen
T4	Infiltration von Nachbarorganen wie Blasenhal, M. sphincter externus, M. levator, Rektum oder Beckenwand
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Befall nicht regionärer Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Metastasen

2.3.4 Diagnoseverfahren

Als Diagnoseverfahren stehen neben der digital-rektalen Untersuchung als günstigstes und jederzeit verfügbares Verfahren die Bestimmung des PSA-Werts als Laboruntersuchung und diverse Untersuchungen, wie der transrektale Ultraschall, die MRT der Prostata sowie die Computertomographie ggf. in Kombination mit der Positronenemissionstomographie zur Verfügung. Zur Histologiegewinnung im Rahmen der primären Diagnostik bei Verdacht auf Prostatakarzinom oder zur Diagnosesicherung wird derzeit eine

Prostatastanzbiopsie meist in Verbindung mit einem transrektalen Ultraschall, seltener mit MRT durchgeführt.

Laut Empfehlung der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms sollen Männer über 40 Jahre und einer anzunehmenden Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren über die Möglichkeiten einer Früherkennung aufgeklärt werden, die auch die Bedeutung positiver und negativer Testergebnisse, weiterer Testverfahren wie die Biopsie und Behandlungsoptionen umfasst. Als Früherkennungsuntersuchung wird neben der digital-rektalen Untersuchung die Bestimmung des PSA-Werts empfohlen. Je nach Alter des Patienten und Höhe des initialen PSA-Wert wird eine Verlaufskontrolle mit einem Intervall von vier Jahren (40 - 50 Jahre, PSA-Wert < 1 ng/ml), zwei Jahren (PSA-Wert < 2 ng/ml) oder weniger als einem Jahr bei Werten über 2 ng/ml empfohlen. Im Falle eines kontrollierten PSA-Werts von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungsuntersuchung, eines karzinomverdächtigen Befunds bei der digital-rektalen Untersuchung oder eines auffälligen PSA-Anstiegs bei gleichem Bestimmungsverfahren wird die Prostatastanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle mit 10 - 12 Gewebezylindern empfohlen, wobei die Prostata in Sextanten aufgeteilt pro Sextant zweimal biopsiert wird, um eine möglichst gleichmäßig Abdeckung zu erreichen. Zur Stanzbiopsie wird eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen.

Auf die Möglichkeit einer MR-Bildgebung wird zwar hingewiesen, jedoch nur als ergänzende Untersuchung nach negativer TRUS-Stanzbiopsie (Ackermann 2014).

Digital-Rektale Untersuchung (DRU):

Mit der digital-rektalen Untersuchung kann die Schleimhautverschieblichkeit über der Prostata beurteilt werden, die beim tiefsitzenden Rektumkarzinom und fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingeschränkt sein kann. Die Palpation lässt

eine erste Abschätzung der Prostatagröße zu und ermöglicht die Beurteilung der Konsistenz, normalerweise prallelastisch, und von Verhärtungen, die auf einen Tumor hinweisen können. Ein Druckschmerz der Prostata kann auf eine Prostatitis hinweisen.

Prostata-spezifisches Antigen (PSA):

Das PSA ist ein Enzym, das nahezu ausschließlich im Drüsenepithel der Prostata gebildet wird. Eine erhöhte Synthese in Prostatakarzinomen führt auch meist zu einem erhöhten Serumspiegel (Bjartell 2007).

Mit zunehmendem Patientenalter und Prostata-volumen erhöht sich der Serum-PSA-Spiegel. Je nach Alter des Patienten und Höhe des initialen PSA-Werts werden Empfehlungen für Verlaufskontrollen festgelegt. Im Falle eines als oberer Normwert etablierten PSA-Werts von 4 ng/ml wird zur Abklärung, wie oben bereits erwähnt, eine TRUS-Stanzbiopsie empfohlen.

Eine weitere Möglichkeit, Hinweise auf ein Malignom zu erhalten, besteht in der Bestimmung des Quotienten von freiem PSA zu Gesamt-PSA. Ein Quotient unter 0,15 deutet auf ein Prostatakarzinom hin (Weckermann 1999).

Durch die PSA-Dichte-Bestimmung kann abgeschätzt werden, ob eine PSA-Erhöhung durch eine Vergrößerung der Prostata bedingt ist. Sie errechnet sich aus dem Quotienten des Gesamt-PSA (ng/ml) zu Prostata-volumen (ml) und kann bei einem Wert von über 0,15 ng/ml PSA/g auf ein Karzinom hinweisen (Weckermann 1999).

Weitere Möglichkeiten zur Risikoabschätzung bestehen in der Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit und der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit.

Die unterschiedlichen Auswertungen des prostata-spezifischen Antigen bergen verschiedene Fehlerquellen, u.a. die Verwendung unterschiedlicher Immunoassays in der Verlaufsbestimmung (Semjonow 2001). Außerdem sollte vor Bestimmung des PSA-Werts eine Anamnese durchgeführt werden bezüglich Ejakulation oder Prostatamassage, zu der indirekt auch das Radfahren, die

digital-rektale Untersuchung und der transrektale Ultraschall gezählt werden können, da sich dadurch Erhöhungen bis auf das dreifache des Werts ergeben können. Eine Karenzzeit von etwa sieben Tagen sollte dann vor der Laborbestimmung eingehalten werden (Klomp 1994).

Transrektaler Ultraschall (TRUS):

Eine oft eingesetzte Methode stellt der transrektale Ultraschall dar, der zwar eine hohe Ortsauflösung des schallkopfnahen Gewebes leisten kann, in der Detektion eines Prostatakarzinoms jedoch eine niedrige Sensitivität und Spezifität aufweist (Frauscher 2003; Halpern 2000; Kuligowska 2001). Er wird mit einer transrektal eingeführten Ultraschallsonde bei einer Frequenz zwischen 7,5 und 10 MHz durchgeführt (Franiel 2007). Klassischerweise stellt sich das Prostatakarzinom im Ultraschall hypoechogen dar, kann aber auch iso- oder hyperechogen erscheinen. Sensitivität und Spezifität betragen 26,9 - 33% bzw. 88%, der positiv prädiktive Wert 57% (Beyersdorff 2002; Shimizu 2009). Häufig ist das Prostatakarzinom in der Sonographie nicht zu erkennen (Pinto 2011a). Hypoechogene Areale können auch bei einer Prostatitis oder im gesunden Prostatagewebe vorkommen (Franiel 2007). Wie in den S3-Leitlinien empfohlen, wird die systematische Stanzbiopsieentnahme meist gesteuert durch einen transrektalen Ultraschall durchgeführt. Dieser dient hier vor allem zur anatomischen Orientierung im Organ und, durch eine Führung für die Biopsienadel, zur gezielten Gewebeentnahme unter Sichtkontrolle (Halpern 2000). Außerdem kann man damit das Prostatavolumen errechnen, das wiederum zur Bestimmung der PSA-Dichte notwendig ist.

Eine Weiterentwicklung stellt der dreidimensionale Ultraschall dar, wie er in der Gynäkologie und der Geburtshilfe zunehmend angewandt wird. Eine Verbesserung der Genauigkeit in der Detektion des PC gelingt aber nur für echoarme Läsionen (Balaji 2002). Für das Staging des Lymphknoten- und Organbefalls ist der transrektale Ultraschall nicht geeignet.

Die kontrastverstärkte Sonographie wird mit intravenöser Gabe von 1 - 15 ml einer 1 - 10 μm großer Mikrobläschen enthaltenden Injektionslösung durchgeführt. Die Mikrobläschen sind aufgrund ihrer geringen Größe kapillargängig, können im B-Bild und der Dopplersonographie sichtbar gemacht werden und somit die Intensität der Durchblutung im Gewebe anzeigen. In ausgewählten Studien konnte so die Prostatakarzinom-Detektionsrate im Vergleich zu randomisierten Biopsien um den Faktor 1,5 - 2 verbessert werden. 20% der Karzinome, die in randomisierten Studien entdeckt worden wären, sind aber dem Nachweis mit dieser Methode entgangen (Pinto 2011a). Außerdem weisen nicht nur Prostatakarzinome eine zum umgebenden Gewebe verstärkte Durchblutung auf, sondern auch BPH-Knoten und Areale mit Prostatitis, was zu einer niedrigen Spezifität führt (Franiel 2007).

In der Ultraschall-Elastographie kann die Elastizität des Gewebes durch von außen ausgeübten Druck gemessen und farblich dargestellt werden. Da Prostatakarzinome aufgrund einer erhöhten Zelldichte zum normalen Prostatagewebe eine teils verminderte Kompressibilität aufweisen, können sie mit dieser Methode abgegrenzt werden. Auch andere Veränderungen im Gewebe, die eine verminderte Elastizität bedingen, stellen sich mit dieser Methode dar. Retrospektive Studien bei kleinen Studienkohorten zeigen Sensitivitäten von 75 - 100% bei hoher Spezifität (Pallwein 2007; Salomon 2008).

CT, PET, PET-CT

Nach Hricak et al. spielt die Computertomographie in der primären Bildgebung des Prostatakarzinoms aufgrund des geringen Gewebekontrastes auch bei Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels eine untergeordnete Rolle. Mit einer Sensitivität von 36 - 78% und einer Spezifität von 25 - 100% kann sie zum Staging von Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen angewandt werden. Allerdings wird sie erst bei PSA-Werten von über 20 ng/ml, Gleason-

Score über 7 oder einem T3- oder T4-Stadium empfohlen, da es im Krankheitsverlauf erst relativ spät zu einer in der CT suspekten, über 1 cm durchmessenden Lymphknotenvergrößerung durch metastatischen Befall kommt. Zur Planung des Bestrahlungsfelds in der Strahlentherapie und zur Schwächungskorrektur in der PET-CT hat sie einen deutlich höheren Stellenwert (Hricak 2007).

Die Positronenemissionstomographie stellt ein nuklearmedizinisches Verfahren dar, welches die Vernichtungsstrahlung, die beim Aufeinandertreffen eines Positron mit einem Elektron entsteht, durch einen Ringdetektor, in dem der Patient liegt, misst, und durch einen mathematischen Algorithmus den Ort der Entstehung rückberechnen kann. Abhängig von der Fragestellung stehen unterschiedliche PET-Tracer zur Verfügung, die sich je nach Gewebeeigenschaften und Stoffwechselumsatz unterschiedlich stark anreichern können. Für die Diagnostik des Prostatakarzinoms und seiner Lymphknotenmetastasen verwendet man ^{18}F - und ^{11}C -markierte Tracer, z.B. Acetat- und Cholinderivate, die jeweils eine Rolle im Zellmembranaufbau spielen und daher in rasch proliferierende Malignome eingebaut werden. ^{11}C -markierte Tracer werden nur gering renal ausgeschieden, was zu einer geringeren Überstrahlung und besseren Karzinomdetektion im Bereich der Urethra, Harnblase und Ureteren führt (de Jong 2003). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 20 Minuten sind sie nur in der Nähe eines Zyklotron verfügbar, in dem diese Stoffe synthetisiert werden können. An Standorten ohne Zyklotron können auch ^{18}F -markierte Derivate mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten genutzt werden, mit jedoch etwas ungünstigeren Bindungseigenschaften an Prostatakarzinome und durch die renale Ausscheidung etwas schlechtere Abbildungseigenschaften des tumorbedingten Uptake (de Jong 2002).

In der Literatur werden in der Primärdiagnostik Sensitivitäten zwischen 66 und 100% und Spezifitäten von 62 - 84% angegeben, bei jeweils kleinen

Studiengruppen von unter 45 Individuen, wobei die Werte je nach Tracer deutlich differieren (Dinter 2010). Insgesamt ist mit der PET-CT eine mäßige bis gute Abgrenzbarkeit des primären Prostatakarzinoms möglich. Allerdings gibt es auch in der PET-CT Differenzierungsschwierigkeiten zwischen BPH, Prostatitis und High-grade-PIN (Dinter 2010).

2.4 MR-Bildgebung der Prostata

Entscheidend für eine hochauflösende und kontrastreiche Bildgebung der Prostata ist die Untersuchung an einem Hochfeldgerät von wenigstens 1,5 T Magnetfeldstärke. Generell können durch eine Endorektalspule das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, der Kontrast und die Bildauflösung in der Prostata verbessert werden (Hegde 2013). Insbesondere bei 1,5T-Geräten wird die Verwendung einer Endorektalspule in Kombination mit einer Oberflächenspule empfohlen (Dinter 2010). Mehrere Studien zeigten aber, dass 3T-Geräte gute Bildergebnisse auch ohne Endorektalspule generieren (Gibbs 2009; Kim 2010; Kitajima 2010; Metens 2012; Zelhof 2009a). So kann eine verbesserte Patientenakzeptanz der Untersuchung angenommen werden, da das Einführen der Spule und der intrarektale Druck während der Untersuchung durch die insufflierte Spule oft vom Patienten als unangenehm empfunden wird. Außerdem können Kosten durch den Einmalartikel Endorektalspule eingespart werden.

Von cranial nach caudal wird die Prostata in ein basales, mittleres und apikales Drittel unterteilt. Sie besteht anatomisch aus vier Zonen: die periphere Zone, die 70 - 80% des Drüsengewebes enthält, die Transitionalzone mit 5% Drüsengewebe, die zentrale Zone mit 20% Drüsengewebe und das nichtglanduläre fibromuskuläre anteriore Stroma (siehe Abb.1, S.12) (Kundra 2007). Meist kann in der MRT die Transitionalzone von der zentralen Zone

nicht unterschieden werden, bedingt durch die Knoten der benignen Prostatahyperplasie und die damit verbundenen Signalinhomogenitäten. Beide Zonen werden daher oft als zentrale Drüse zusammengefasst (Boonsirikamchai 2013; Coakley 2000).

Die multiparametrische MRT der Prostata untergliedert sich in eine morphologische Bildgebung, bestehend aus T1- und T2-gewichteten Sequenzen, und in eine funktionelle Bildgebung, bestehend aus Diffusionswichtung, dynamisch kontrastverstärkten Sequenzen und der MR-Spektroskopie.

Für die morphologische Darstellung der Prostata und ihrer Umgebung sind sowohl native T1w- als auch T2w-Sequenzen erforderlich.

2.4.1 T1-gewichtete Sequenz

In der T1-gewichteten Bildgebung stellt sich die Prostata homogen mit mittlerer Signalintensität dar (Schnall 1990; Sommer 1993). Die Sequenz eignet sich, um Verkalkungen, dunkel dargestellt, und Einblutungen nach Biopsie, bis ca. 8 Wochen postbiopisch hell dargestellt, abzugrenzen, die sich in der T2w jeweils hypointens darstellen und als Malignom fehlgedeutet werden können (Dinter 2010; Qayyum 2004). Da sich Prostatakarzinome in T1-gewichteten Sequenzen zur übrigen Prostata iso- bis hypointens darstellen, dient die T1w-Sequenz somit zur Abgrenzung zwischen Malignom und postbiopischer Einblutung. Wenn medizinisch vertretbar, sollte eine MRT der Prostata frühestens 4 - 6 Wochen nach Biopsie erfolgen, um blutungsbedingte Signalveränderungen und Suszeptibilitätsartefakte möglichst gering zu halten. Bei entsprechend großem field of view kann man Lymphknoten, das Spongiosasignal des Beckenskeletts und Zufallsbefunde im Becken abgrenzen und bewerten. Zur Abgrenzung eines PC eignet sich die T1w wegen des geringen Kontrasts innerhalb der Prostata nicht.

2.4.2 T2-gewichtete Sequenz

Die hochauflösende T2-gewichtete Bildgebung stellt die Basis der morphologischen Bildgebung der Prostata dar. Sie ermöglicht die beste Darstellung der zonalen Prostataanatomie, der Kapsel und gegebenenfalls einer Tumorausdehnung mit Umgebungsinfiltration (Franiel 2011a). Die T2w-Sequenz weist einen hohen Kontrast zwischen zentraler Drüse und peripherer Zone auf und muss die gesamte Prostata einschließlich Samenblasen abbilden.

Die periphere Zone einer normalen Prostata weist in der T2w ein homogen hohes Signal auf, umfasst von einer schmalen Kapsel mit niedriger Signalintensität. Die periphere Zone erstreckt sich die posterioren, lateralen und apikalen Anteile und macht beim jungen Erwachsenen 70% des Drüsengewebes aus. In ihr sind die meisten Prostatakarzinome lokalisiert. Sie stellen sich in der Regel umschrieben, oft linsenförmig und meist deutlich hypointens im Vergleich zum normalen Gewebe der peripheren Zone dar (Hricak 1999). Als sichere Malignitätskriterien werden Befunde mit raumforderndem Charakter oder mit Kapselüberschreitung gewertet. Kleinere Karzinome können unregelmäßig begrenzt sein mit fingerförmigen Ausläufern (Roethke 2013). Abzugrenzen von Prostatakarzinomen sind schwache bis deutliche Signalabsenkungen in der peripheren Zone, wie sie durch chronische oder akute Prostatitiden, postentzündliche oder postbiopische Narben und Einblutungen, Atrophien, aber auch nach Bestrahlung oder als Folge einer Hormontherapie auftreten können. Diese Signalabsenkungen stellen sich oft geometrisch streifig, keilförmig oder flächenhaft dar, häufig auch bilateral (Barentsz 2012; Dinter 2010; Kim 2006).

Die zentrale Drüse, bestehend aus Transitionalzone und zentraler Zone, macht normalerweise etwa 30% der Drüsenmasse aus und weist ab dem mittleren Alter zunehmend knotige Veränderungen im Rahmen des benignen Prostatasyndroms auf, die zu einer unterschiedlich starken Vergrößerung des Drüsenanteils mit

entsprechender Kompression der von ihr umschlossenen Urethra und der anschließenden und dann verschmälerten peripheren Zone führt (Zwergel 2007a). Man unterscheidet epitheliale BPH-Knoten, die sich in der T2w hyperintens darstellen, von stromalen Knoten, in T2w hypointens, wobei Mischformen vorkommen. BPH-Knoten sind typischerweise durch hypointense Septen scharf vom umgebenden Gewebe abgegrenzt (Janus 1992). Stromale Knoten können ein ähnlich hypointenses Signal aufweisen wie Prostatakarzinome und insbesondere bei schlecht abgrenzbarer Septierung mit einem malignen Tumor verwechselt werden, der ohne randbildende Septe und oft unscharf zur Darstellung kommt (Ishida 1994; Schiebler 1989). Prostatakarzinome haben mit höherem Gleason-Grad häufig ein zunehmend hypointenses T2-Signal, dabei zeigen Malignome der zentralen Drüse bei vergleichbarem Gleason-Score ein dunkleres Signal im Vergleich zu solchen der peripheren Zone (Wang 2008). Das anteriore fibromuskuläre Stroma besitzt kein Drüsenparenchym und lagert sich der Prostata ventral kappenförmig auf. Es kann eine variable Stärke aufweisen und stellt sich in T2w deutlich signalarm scharf begrenzt dar. Zur Seite hin wird es dünner und geht in die hypointense Prostatakapsel über, die ebenfalls aus fibromuskulärem Gewebe besteht und von der hyperintens peripheren Zone gut abgrenzbar ist (Ayala 1989; Yacoub 2012). Die periprostatichen neurovaskulären Bündel verlaufen beidseits posterolateral der Prostata und sind in der MR-Bildgebung gut zu erkennen. Sie geben Fasern an die Prostata ab, die die Kapsel an der Basis und am Apex penetrieren und somit eine Schwachstelle in Bezug auf eine extraprostatice Ausbreitung eines PC darstellen (Bonekamp 2011). Sie bedürfen daher besonderer Beachtung bei der Bildbeurteilung.

Aufgrund der unterschiedlichen Signalcharakteristika von zentraler Drüse und peripherer Zone und der Besonderheiten durch die BPH wurden für die T2-gewichteten Sequenzen jeweils eigene Kriterien für die Punktevergabe im PI-RADS-Score festgelegt.

2.4.3 Diffusionsgewichtete Sequenz

Die diffusionsgewichtete Bildgebung, in der zerebralen MRT bereits seit langem etabliert, wird zu den funktionellen Techniken gerechnet. Mit ihr kann die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen im Intra- und Extrazellularraum sichtbar gemacht werden. Die Molekülbewegung wird durch eine Einengung der Räume eingeschränkt, z.B. im Extrazellularraum bedingt durch zelluläre Ödeme oder auch durch Zunahme der Zelldichte, wie sie in malignen Tumoren der Prostata beobachtet wird. Untersuchungen haben ergeben, dass der Extrazellularraum in einer normalen Prostata von etwa 100 μm in einem Prostatakarzinom auf unter 1 - 10% des Normalwerts verringert sein kann und dadurch die Wassermoleküle in ihrer Bewegung einschränkt, was in der DWI-Sequenz sichtbar gemacht werden kann (Xu 2009). Dadurch kann diese Methode genutzt werden, um benigne Läsionen von malignen zu unterscheiden (Hosseinzadeh 2004). Prostatakarzinome weisen im Vergleich zum normalen Drüsengewebe niedrigere ADC-Werte auf und zeigen eine inverse Korrelation zum Gleason-Wert (Hambrock 2011; Itou 2011; Zelhof 2009b). Echo-planar-imaging-Sequenzen (EPI-Sequenzen) werden zur Erzeugung diffusionsgewichteter Bilder genutzt, die Höhe der Diffusionsgewichtung wird dabei durch unterschiedliche b-Werte dargestellt. Als T2-Durchscheineffekt bezeichnet man eine hohe T2w-Signalintensität von Flüssigkeit in Zysten oder im Gewebe in Form von Ödemen, die ein hohes Signal in diffusionsgewichteten Bildern bewirkt und eine Diffusionsstörung vortäuschen kann. Um diesen Effekt zu eliminieren, wird der sogenannte Apparent Diffusion Coefficient (ADC) aus wenigstens zwei Diffusionsgewichtungen unterschiedlicher b-Werte errechnet. Während der T2-Durchscheineffekt in der ADC keine Signalminderung zeigt, stellt sich eine Diffusionseinschränkung in der diffusionsgewichteten Sequenz hell, in der ADC dunkel dar und kann als ADC-Wert gemessen werden. Diese Werte hängen

jedoch von vielen Faktoren ab, unter anderem von der verwendeten Gerätehardware, den Parametereinstellungen der DWI-Sequenz und den zur Errechnung verwendeten b-Werten sowie deren Anzahl, so dass ADC-Werte bei unveränderter Parametereinstellung zwar anhand von Erfahrungswerten zur Charakterisierung und Verlaufskontrolle von Läsionen geeignet, nicht aber auf verschiedene Geräte übertragbar sind (Bonekamp 2011). Prostatakarzinome, die meist eine erhöhte Zelldichte aufweisen, haben typischerweise einen erniedrigten ADC-Wert und eine unterschiedlich deutliche Signalanhebung in der Diffusionswichtung mit hohen b-Werten. Dies gilt insbesondere für die periphere Zone (Langer 2009; Mazaheri 2008; Tamada 2008). In der zentralen Drüse ist der ADC-Wert abhängig vom vorherrschenden Gewebetyp. In glandulärem Gewebe ist er höher, niedriger in Bindegewebe und glatter Muskulatur, wie es im anterioren fibromuskulären Stroma und den stromalen BPH-Knoten anzutreffen ist (Kim 2008). Dadurch kann es zur Überschneidung der ADC-Werte von Prostatakarzinomen und stromalen BPH-Knoten kommen (Hoeks 2013). Da die Transitionalzone im Vergleich zur peripheren Zone mehr stromale Anteile enthält, ist das ADC-Signal einer unauffälligen Prostata in den zentralen Drüsenanteilen bereits etwas niedriger als peripher.

2.4.4 Dynamische Kontrastmittelverstärkte Sequenz

Auch die dynamische Kontrastmitteluntersuchung wird zur funktionellen Bildgebung gerechnet. Da das gesunde Prostatagewebe bereits eine hohe Durchblutung aufweist, ist eine einfache Kontrastmitteluntersuchung, die nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Diagnostik bringt, einer dynamischen Kontrastmitteluntersuchung deutlich unterlegen und daher nicht ausreichend (Alonzi 2007). Zur dynamischen Kontrastmitteluntersuchung werden T1w-Datensätze der Prostata, möglichst als 3D-Volumendatensatz, in hoher zeitlicher

Auflösung von höchstens 5 - 10 Sekunden erstellt (Hegde 2013). Aber auch Protokolle mit längeren Akquisitionszeiten und einer dadurch erreichbaren höheren räumlichen Auflösung werden diskutiert (Hoeks 2011). Primär erfolgt eine Nativuntersuchung, nach Injektion eines Kontrastmittelbolus werden dann in regelmäßigen, möglichst kurzen Zeitintervallen von maximal 30s weitere Akquisitionen der Prostata über eine Zeitspanne von ca. fünf Minuten angefertigt. Aus diesen Datensätzen lassen sich Kurven der Kontrastmitteldynamik für jeden Bereich in der Prostata errechnen. Prostatakarzinome zeigen aufgrund von Neovaskularisation und erhöhter Gefäßpermeabilität häufig einen früheren und steileren Kurvenanstieg mit höherem Peak im Vergleich zum normalen Prostatagewebe, entsprechend einer schnelleren und kräftigeren Kontrastmittelaufnahme, häufig gefolgt von einem Plateau oder einem raschem Abfall der Kontrastmittelkurve, dem „wash-out“ (Engelbrecht 2003). Allerdings können auch Knoten der benignen Prostatahyperplasie und entzündliche Areale einer Prostatitis häufig eine solche Kontrastmitteldynamik aufweisen und so zu falsch positiven Befunden führen (Alonzi 2007; Franiel 2008).

2.4.5 Protonen-Magnetresonanztomographie

Ebenfalls zur funktionellen MR-Technik gehörend, kann mit der MR-Spektroskopie eine semiquantitative Analyse der Metaboliten Cholin, Creatin und Citrat in der Prostata durchgeführt werden. Die gesunde Prostata produziert, speichert und sezerniert Citrat. Prostatakarzinome verlieren diese Fähigkeit umso mehr, je weniger differenziert die Zellen sind, und verbrauchen Citrat. Cholin, ein Bestandteil der Zellmembran, steigt in Arealen mit erhöhter Zellproliferation. Somit verschiebt sich das Verhältnis messbar vom Citrat zum Cholin. Da in der Spektroskopie der Peak von Cholin sehr nahe an dem von

Creatin liegt und diese nicht eindeutig zu trennen sind, wird aus praktischen Gründen das Verhältnis (Cholin + Creatin) / Citrat für die Analyse gebildet (Franiel 2007). Um die im Vergleich zu Wasser und Fett deutlich seltener vorkommenden Moleküle Citrat, Creatin und Cholin quantitativ messen zu können, benötigt die Sequenz eine stabile Unterdrückung des Wasser- und Fettsignals durch Sättigungsimpulse und eng an die Prostata angepasste Sättigungsbalken. Unter anderem dadurch ist die Sequenz relativ anfällig für Artefakte durch Bewegung oder Feldinhomogenitäten z.B. nach Biopsie, Bestrahlung oder Implantation einer Hüft-TEP und erfordert einen hohen Zeitaufwand von etwa 10 - 15 Minuten (Kurhanewicz 2008). Auch bei der MR-Spektroskopie gibt es Überlappungen der Spektren und Verhältnisse von Cholin, Creatin und Citrat in Prostatakarzinomen, Prostatitis und BPH-Knoten; somit ist auch hier das Risiko falsch positiver Befunde gegeben (van Dorsten 2004; Engelhard 2000; Zakian 2003).

2.5 Prostatastanzbiopsie (TRUS/MRT)

Für die Histologiegewinnung sind zwei Zugangswege möglich: transrektal oder transperineal. Standardverfahren ist die transrektale, systematisch randomisierte Biopsie mit Entnahme von 10 - 12 Stanzzyklern unter Verwendung eines transrektalen Ultraschall (TRUS) zur Orientierung im Organ. Zur Erhöhung der Sensitivität existieren mehrere Möglichkeiten, ein zuvor durchgeführtes MRT einzusetzen, z.B. die kognitive Fusion von MRT und TRUS-Biopsie, die softwaregestützte Fusion von MRT und TRUS und die MR-gesteuerte Biopsie. Bei der kognitiven Fusion wird die TRUS-Biopsie nach präbiptisch angefertigter MRT mittels sogenannter kognitiver Überlagerung durchgeführt. Hier erfolgt die Biopsieentnahme unter Kenntnis des MR-gesicherten, suspekten Areal im Organ. Mit der transrektalen Sonographie orientiert man sich an

Bezugspunkten wie den Prostatagrenzen, anatomischen auffälligen Landmarken, oder anderen sonographisch sichtbaren Befunden und entnimmt die Biopsien aus dem Areal des kernspintomographisch auffälligen Befunds, gegebenenfalls ergänzt durch eine randomisierte 12-fach-Stanzbiopsie. Der Vorteil dieser Technik besteht darin, dass man keine zusätzliche Software oder Hardware benötigt und somit keine extra Kosten entstehen. Nachteil der kognitiven Fusion ist die fehlende direkte visuelle Kontrolle, ob der in der MRT suspekt beschriebene Befund tatsächlich bioptisch getroffen wurde. Dies kann zu Unsicherheiten führen, wenn das Biopsieergebnis negativ ausfällt oder das histologische Ergebnis nicht der Erwartung entspricht.

Mit der softwaregestützten Bildfusion werden MR-Bilder und die Bilder des konventionellen transrektalen Ultraschalls durch einen zusätzlichen externen Computer überlagert und auf einem Monitor dargestellt. Durch diese Methode kann ein suspekter Befund in der MRT durch die TRUS gezielt biopsiert werden. Verschiedene Firmen haben unterschiedlich aufwändige Techniken entwickelt, um eine möglichst exakte Überlagerung zu gewährleisten (Marks 2013). Hierbei stellt eine Verformung der Prostata durch unterschiedliche Patientenlagerung, Kompression durch den Ultraschallkopf oder eine Endorektalspule und unterschiedliche Blasenfüllung eine besondere Herausforderung an die unterschiedlichen Systeme dar (Hu 2012). Eine akkurate Überlagerung der Bildmodalitäten ist jedoch Voraussetzung für eine zuverlässige Biopsie des Zielvolumens, da der Befund in der TRUS oft nicht zu erkennen ist. Stimmt die Überlagerung nicht überein, kommt es zu einer systematischen Fehlbiopsie.

Eine weitere Möglichkeit der gezielten Biopsie besteht in der MRT-gesteuerten Biopsieentnahme über einen transrektalen oder transperinealen Zugangsweg mit deutlich besserer Treffsicherheit der relevanten Karzinome, aber auch erheblich höherem Aufwand an Material und Zeit mit einer Gerätezeit von deutlich über 60 Minuten (Pondman 2008; Taira 2013). Für die Treffsicherheit suspekter

Areale aus dem anterioren Drüsenanteil ist insbesondere die transperineale Technik von Vorteil (Penzkofer 2015). Man benötigt dafür zwei MR-Untersuchungen: die multiparametrische diagnostische Untersuchung zur Detektion tumorsuspekter Befunde und die MR-Untersuchung zur Biopsie derselben. Der Hauptvorteil dieses Vorgehens ist der direkte visuelle Nachweis der Lokalisation der Biopsienadel im Zielvolumen. Da für jede Biopsieentnahme die Nadellage erneut kontrolliert werden muss, ist dieses Verfahren sehr zeitaufwändig und damit kostenintensiv, weshalb nur eine begrenzte Anzahl an Biopsien gewonnen werden kann (Pinto 2011b).

Schmerzen bei der herkömmlichen Biopsie können durch eine Lokalanästhesie vermieden oder deutlich reduziert werden. Leichte Komplikationen nach Biopsie wie Hämaturie oder Hämatospermie sind mit etwa 7% relativ häufig und können bis zu einer Woche anhalten (Kam 2014). Durch eine prophylaktische Antibiotikagabe kann die Infektionsrate vermindert werden, ist aber mit einer in US-Studien beschriebenen Rate von 3 - 11% relativ hoch und durch zunehmende Antibiotikaresistenzen nicht unproblematisch (Loeb 2011; Zaytoun 2011). Eine Septikämie mit notwendigem stationärem Aufenthalt tritt bei maximal 4% der Patienten auf (Yacoub 2012). Das Risiko einer Infektion kann durch eine transperineale Biopsie deutlich reduziert werden, da sie unter sterilen Bedingungen durchgeführt wird (Chang 2013). Sie hat außerdem den Vorteil, dass transrektal schlecht zugängliche Areale, insbesondere die apikalen und anterioren Drüsenanteile, problemlos erreicht werden können (Satoh 2005).

2.6 Therapieoptionen

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, die einem raschen Wandel unterworfen sind. Am häufigsten kommen die radikale Prostatektomie, die externe Radiatio, die Brachytherapie,

die hormonablativ Therapie, Kryo- und Chemotherapie zum Einsatz. Die Wahl der Therapie richtet sich nach Tumorstadium, Grading, Patientenalter und -gesundheit sowie nach der persönlichen Entscheidung des Patienten. Wie auch bei anderen malignen Erkrankungen unterscheidet man einen kurativen und einen palliativen Ansatz.

Als besondere Option gibt es die Möglichkeiten der „active surveillance“ bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und das „watchful waiting“ beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, falls jeweils nicht sofort eine lokale Therapie erforderlich ist (Heidenreich 2014).

Ziel der „active surveillance“ ist es, nur solche Malignome zu behandeln, die einer Therapie bedürfen. Man weiß inzwischen sehr gut, dass viele gut differenzierte Prostatakarzinome im frühen Stadium für den Tumorträger im Laufe seines Lebens nie Beschwerden machen werden und somit auch keiner Behandlung bedürfen, die eventuell für den Patienten Nebenwirkungen haben und eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann. Durch den häufigen Einsatz der PSA-Bestimmung werden Prostatakarzinome heute bis zu neun Jahre früher entdeckt als vor der PSA-Ära (Draisma 2003). Die „aktive Überwachung“ erfordert eine engmaschige Kontrolle mit wiederholten PSA-Messungen zur Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit und regelmäßigen Biopsieentnahmen zur Beurteilung eines Upgrading, um im Falle einer Tumorprogression eine entsprechende kurative Therapie einleiten zu können.

Wird eine kurative Therapie von Arzt oder Patient abgelehnt, sei es aufgrund eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, einer anderen limitierenden Erkrankung oder einfach auf Wunsch des Patienten, besteht für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome neben oben genannter Therapieverfahren die Möglichkeit des „watchful waiting“. Auch hierbei wird der Patient engmaschig überwacht, eine palliative Therapie wird bei Auftreten von Beschwerden eingeleitet. Dadurch können die teils schwerer wiegenden therapiebedingten

Nebenwirkungen zumindest vorübergehend, eventuell sogar ganz vermieden werden.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war in Abstimmung mit der lokalen Ethikkommission ein Ethik-Antrag nicht erforderlich. Jeder Patient wurde für die MR-Untersuchung umfassend aufgeklärt und erklärte sich mit der Durchführung schriftlich einverstanden.

Die retrospektive Studie umfasste 180 konsekutive Patienten, die von Juli 2011 bis Dezember 2012 in der Praxis Radiologie Oberland eine MRT der Prostata erhielten und bis dahin kein bioptisch nachgewiesenes Prostatakarzinom hatten. Alle Patienten wurden mit einer 32-Kanal body-phased-array Spule ohne Endorektalspule an einem 3T-MRT (Skyra, Siemens, Erlangen) untersucht. Das Patientenalter betrug zwischen 42 und 82 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 66,4 Jahren.

Alle Patienten wurden von einem der drei im Landkreis Miesbach niedergelassenen Urologen bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom überwiesen. Für die Anmeldung zur Prostata-MRT wurde ein praxisintern erstelltes Anmeldeformular (Abb. 14, S. 109) verwendet. Die Untersuchungen fanden am Standort Krankenhaus Agatharied im täglichen Routinebetrieb statt. In das Anmeldeformular wurden vom überweisenden Urologen bereits bekannte, relevante Befunde und Daten eingetragen, z.B. aktuelle und frühere PSA-Werte, Beschwerden oder Medikamenteneinnahme, bereits durchgeführte Stanzbiopsien mit Datum und histologischem Ergebnis sowie Art und Zeitpunkt einer durchgeführten Therapie. Nach der MR-Untersuchung hatte einer der befundenden Radiologen die Gelegenheit, mit dem Patienten zu sprechen und weitere Informationen zu erfragen.

Bereits an der Prostata operierte oder bestrahlte Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten nach transurethraler Resektion der Prostata

innerhalb der letzten drei Jahre oder erfolgter Stanzbiopsie innerhalb der letzten drei Monate. Weitere Ausschlusskriterien waren intraprostatiche metallhaltige Fremdkörper (Seeds, Marker) oder deutliche MRT-Artefakte im Bereich der Prostata, z.B. nach Implantation einer beidseitigen Hüft-TEP. Patienten mit Herzschrittmacher, Schmerzschrittmacher, nicht für das MRT zugelassenen Herzklappen, Innenohrimplantaten oder intracerebralen Clips und solche mit Adipositas per magna konnten nicht untersucht werden. Untersuchungen, die durch den Patienten aufgrund von Klaustrophobie vorzeitig beendet wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Durch diese Rahmenbedingungen wurde eine heterogene Studiengruppe, wie sie in der ambulanten Praxis realistischerweise anzutreffen ist, erfasst.

Alle Untersuchungen waren an einer RIS (Medavis, Medavis GmbH, Karlsruhe) - PACS (Jivex, Medavis GmbH, Karlsruhe) - Befundungseinheit routinemäßig ausgewertet und schriftlich befundet worden. Die für die vorliegende Studie relevanten, konsekutiven 180 Patienten wurden dann über eine RIS-Suche ermittelt. Es wurde eine Datenbank mit Erfassung von Patientenalter, Untersuchungsdatum, Überweiser, Tastbefund und PSA-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie Vorbiopsien erstellt. Zur Anonymisierung wurden Patientenname und Geburtsdatum durch eine entsprechend der Untersuchungen fortlaufende Nummerierung ersetzt. Nach der MRT wurden bis Ende 2014 sämtliche relevanten klinischen Daten von den überweisenden urologischen Kollegen telefonisch oder schriftlich ermittelt und dokumentiert. Eine Subpopulation von Patienten erhielt nach der MR-Untersuchung eine Prostatastanzbiopsie, eine weitere zusätzlich eine Prostatektomie. Die Durchführung der Biopsie lag in der Hand der überweisenden Urologen, Vorgaben im Rahmen der Studie gab es nicht. Nach Angaben der Kollegen wurde zur TRUS-Standardbiopsie in dem beschriebenen MR-supekten Areal meist zusätzlich eine fokal verdichtete Biopsie (3-5 Stanzzyylinder) vorgenommen. Dieses Vorgehen wurde jedoch nicht gezielt dokumentiert oder

ausgewertet. Bei den Patienten ohne Histologiegewinnung durch Biopsie oder OP wurde eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten gefordert, danach wurde vom betreuenden Urologen anhand von Klinik und Labor, gegebenenfalls auch durch eine Verlaufs-MRT, schriftlich entschieden, ob eine Malignomfreiheit besteht oder ein Prostatakarzinom vorliegt.

3.2 Studiendurchführung

Alle Untersuchungen wurden am selben 3T-MR-Tomographen (MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen) mit einer 32-Kanal phased-array-body-Spule ohne Verwendung einer Endorektalspule angefertigt.

Die Patienten wurden 30 Minuten vor dem Untersuchungstermin einbestellt. Es erfolgte die Aufklärung über die Untersuchung und Abklärung eventueller Kontraindikationen zur Durchführung der Untersuchung oder zur Gabe von Butylscopolamin oder Glucagon. Die Patienten wurden dann gebeten, mittels Klistier (Microlax, McNeill Consumer Healthcare GmbH, Neuss) den Enddarm und direkt vor der Untersuchung noch einmal die Harnblase zu entleeren. Vor Beginn der Untersuchung wurde ein intravenöser Verweilzugang, in der Regel kubital, gelegt. Der Patient wurde auf dem Rücken gelagert, wobei auf eine bequeme Positionierung geachtet wurde. Zur Minderung peristaltikbedingter Bewegungsartefakte, vor allem durch den Darm, wurden gewichtsunabhängig direkt vor Untersuchungsbeginn 20 mg Butylscopolamin (Butylscopolamin-Rotexmedica, Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerke, Trittau) i.v. und weitere 20 mg verdünnt in 50 ml NaCl-Lösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) als i.v.-Infusion während des Scans verabreicht. Bei Kontraindikationen gegen Butylscopolamin wurde, wenn kein Diabetes vorlag, auf 1 mg Glucagon (Glucagen Hypokit, Novo Nordisk Pharma AG, Küssnacht, Schweiz), vor der Untersuchung langsam i.v. verabreicht,

ausgewichen. Im Zweifel oder bei Nichtzustimmung des Patienten wurde auf eine peristaltikreduzierende Medikation verzichtet.

3.3 MRT-Protokoll

Das der Studie zugrundeliegende Untersuchungsprotokoll (siehe Tab. 2) beinhaltet nach einem 3D-Lokalizier zuerst eine axiale T1w-Sequenz über das gesamte Becken zur Beurteilung des Lymphknotenstatus, zur Unterscheidung zwischen Fett und Flüssigkeit und zum Nachweis von Einblutungen in die Prostata. Bei exakterer Darstellung der Anatomie im Vergleich zum Lokalizier konnte daran eine eventuelle Planungsanpassung der nachfolgenden Sequenzen erfolgen.

Tab. 2: Technische Parameter der Messsequenzen für die MRT der Prostata am 3T-MRT in der Radiologie Oberland, Standort Krankenhaus Agatharied

	Lokalizer	T1w TSE axial	T2w TSE sagittal	T2w TSE axial	DWI EPI axial	ADC
TR (ms)	3,15	706	6020	7000	3300	
TE (ms)	1,38	7	101	101	73	
FOV (mm)	300 x 300	359 x 359	200 x 200	200 x 200	245 x 245	
Bildmatrix (Voxel)	256 x 256	448 x 448	320 x 320	320 x 320	320 x 320	
Akquisitionsmatrix	0-128-128-0	0-448-336-0	0-320-310-0	0-320-310-0	160-0-0-120	
Voxelgröße (mm)	1,17 x 1,17	0,804 x 0,804	0,625 x 0,625	0,625 x 0,625	0,766 x 0,766	
Schichtdicke (mm)		7	3	3,5	3,5	
Schichtabstand (mm)		7,7	3,3	3,5	3,5	
Schichtanzahl	17 (in 3 Raumebenen)	32	20	24	18	
Echozuglänge	1	3	25	25	51	
Number of averages	1	1	2	3	8	
Flipwinkel (Winkelgrad)	49	120	160	160	90	
Messzeit	25s	1:52min	3:44min	4:21min	5:35min	
b-Werte					50-200-400-1000	50-1000

Anschließend wurden zur Körperachse sagittale T2w-Sequenzen über die gesamte Prostata, danach zur Körperachse axiale T2w-Sequenzen vom Unterrand der Symphyse bis kranial der Samenblasen zur Beurteilung der Prostatamorphologie angefertigt. Als letzte Sequenz wurde eine zur Körperachse axiale diffusionsgewichtete Spinecho-echo-planare Sequenz angefertigt, mit identischer Schichtdicke, Schichtabstand und Tischposition zur axialen T2-gewichteten Sequenz, um eine optimale Zuordnung entsprechender Befunde in den beiden Sequenzen zu gewährleisten. Aus den b-Werten 50s/mm^2 und 1000s/mm^2 wurde durch die MR-Software automatisch der „apparent diffusion coefficient“ (ADC) monoexponentiell errechnet. Weitere Untersuchungssequenzen, wie zum Beispiel die dynamische 3D-Kontrastmitteluntersuchung oder eine STIR-Sequenz über das Becken wurden zwar im Rahmen der Routineuntersuchung regelmäßig mitangefertigt, waren jedoch nicht Bestandteil der Studienauswertung, weswegen darauf nicht näher eingegangen wird.

Die reine Messzeit für die Sequenzen des Studienprotokolls betrug ca. 16 Minuten, wenn die voreingestellten Parameter, insbesondere die Schichtanzahl beibehalten wurde. Eine Erhöhung der Schichtanzahl, wie sie bei deutlich vergrößerter Prostata in Einzelfällen vorgenommen werden musste, führte zu einer entsprechenden Zeitverlängerung. Für das voreingestellte Routineprotokoll wurde inklusive Lagerung und Sequenzplanung eine Gerätezeit, d.h. die Zeit, in der das Gerät für die Untersuchung belegt ist, von ca. 20 Minuten benötigt. Die Vorbereitungszeit inklusive Entleerung des Enddarms, Aufklärung und Ablegen der Kleidung und Utensilien, die nicht in den Untersuchungsraum gelangen dürfen, wurde mit 30 Minuten eingeplant.

3.4 Bildanalyse mit PI-RADS-System

Die Bildbefundung erfolgte jeweils routinemäßig zeitnah nach Abschluss der MRT durch zwei Radiologen. Dabei erfolgte eine Unterteilung der Prostata in Sextanten: apikales, mittleres und basales Drittel, getrennt nach Seiten. Andererseits wurden die periphere Zone, v.a. dorsal und apikal gelegen, die zentrale Drüse, bestehend aus zentraler Zone, Transitionalzone und periurethraler Zone, v.a. ventral und basal gelegen, sowie das anteriore fibromuskuläre Stroma der Prostata unterschieden. Da sich die Transitionalzone, zentrale und periphere Zone, insbesondere bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie in der MRT nicht unterscheiden lassen, werden sie in der MRT-Bildgebung im Allgemeinen zur zentralen Drüse zusammengefasst (Coakley 2000).

In Anlehnung zur bereits seit längerem etablierten BI-RADS Einteilung bei der Mamma wurde zur strukturierten Bildanalyse eine von der ESUR im Jahr 2011 entwickelte PI-RADS-Einteilung empfohlen (Barentsz 2012). Bezüglich Anzahl und Bewertung der einzelnen MR-Modalitäten unterliegt diese aktuellen Veränderungen und Anpassungen. Die neueste Version, PI-RADS Version 2, war für Ende 2014 angekündigt (Bomers 2014), zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit aber noch nicht vollständig veröffentlicht. Die Version von 2011 wurde praxisintern modifiziert, an das verwendete Untersuchungsprotokoll angepasst und ab 2011 routinemäßig in der Befundung verwendet.

Die Punkteverteilung im PI-RADS-System erfolgte durch Auswertung der T2w-Sequenz („morphologische Bildgebung“) und der DWI-Sequenz („funktionelle Bildgebung“). Hierzu wurde seitenbezogen und seitengetrennt der auffälligste Befund, die sogenannte Indexläsion, nach im Folgenden aufgeführten Kriterien für jede der beiden Sequenzen mit den Ziffern 1 - 5 bewertet, eine Summe gebildet, diese durch zwei dividiert und gegebenenfalls nach oben aufgerundet.

Das so ermittelte Ergebnis entsprach dem jeweiligen Score der seitengetrennten PI-RADS-Einteilung. Der höhere der beiden Werte stellte zugleich den PI-RADS-Gesamtscore der Prostata dar. War ein suspekter Befund im anterioren Stroma gelegen, wurde dies bei der Auswertung besonders gekennzeichnet, da diese Lokalisation mit der TRUS-Stanzbiopsie nur schwer erreichbar sind (Penzkofer 2015).

Eine vereinfachte seitengetrennte Zuordnung des Befundes erfolgte, um die MRT-Ergebnisse mit den Histologieergebnissen der transrektal durchgeführten Stanzbiopsien seitengetrennt vergleichen zu können. Da die Biopsien in der Prostata anatomisch bedingt in unterschiedlicher Ausprägung von dorsoapikal nach ventrobasal erfolgen, ist eine exakte Zuordnung zum apikalen, mittleren und basalen Drittel nicht immer möglich (Schulte 2008). Darüber hinaus wurde in den histologischen Berichten keine zonale Unterscheidung der Prostata vorgenommen. Auf diese Unterteilungen wurde daher in unserer Studie verzichtet.

Ein PI-RADS-Score von 1 entsprach einem unauffälligen Befund, von 2 einem höchstwahrscheinlich gutartigen und von 3 einem wahrscheinlich gutartigen Befund. Beim Scorewert 3 wurde im schriftlichen Befund in der Regel eine Verlaufskontrolle in 6 - 12 Monaten empfohlen. Die Bewertung 4 entsprach einem sehr wahrscheinlich malignen, von 5 einem sicher malignen Befund, jeweils verbunden mit der Empfehlung einer histologischen Abklärung.

Bei einem PI-RADS-Wert von 4 oder 5, wurde das Tumolvolumen geschätzt und in Milliliter angegeben. Die MR-Stadieneinteilung des Malignoms erfolgte nach der unter 3.4.2 beschriebenen TNM-Klassifikation nach UICC, Auflage 7 im Jahr 2010. Tumorgröße und TNM-Klassifikation wurden in der Auswertung der Studie nicht berücksichtigt.

Die PI-RADS-Kriterien für die periphere Zone, die zentrale Drüse und das anteriore Stroma unterscheiden sich im Arbeitsprotokoll der ESUR sowohl in

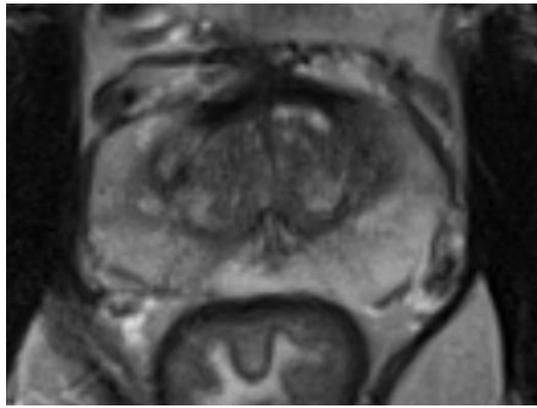
der T2w als auch in der DWI, wie später genauer erläutert. Dies hängt einerseits von der Gewebezusammensetzung und der dadurch bedingten unterschiedlichen Signalgebung ab, andererseits von den im Alter auftretenden typischen zonalen morphologischen Veränderungen. Als Beispiel seien genannt die Knoten der benignen Prostatahyperplasie, die in der zentralen Drüse entstehen. Dadurch kommt es zu einer Vergrößerung der zentralen Drüse und in dessen Folge auch des gesamten Organs, gleichzeitig aber zu einer Verschmälerung und Signaländerung der peripheren Zone. Auch die malignen Befunde weisen ein für die jeweilige Zone charakteristisches Erscheinungsbild auf.

3.4.1 PI-RADS-Bewertung in der T2-gewichteten Bildgebung

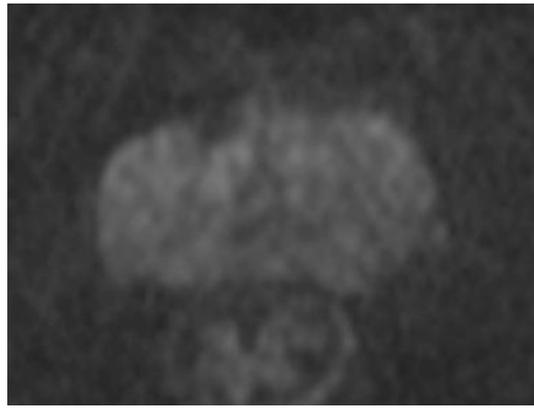
Zentrale Drüse und anteriores Stroma (siehe Tab. 3):

In der zentralen Drüse wurde für gleichmäßig hohe und heterogene Signalintensität mit scharf abgrenzbaren Arealen eine „1“, bei scharf begrenzten Befunden mit gleichmäßig niedriger SI und Ursprung aus der zentralen Zone bzw. aus Knoten der benignen Prostatahyperplasie (BPH) eine „2“ vergeben (siehe Abb. 2). Knoten der benignen Prostatahyperplasie sind charakterisiert durch eine kugelige Form und eine allseits scharfe, oft hypointense Berandung. Glanduläre BPH-Knoten stellen sich dabei in T2w hyperintens, stromale Knoten hypointens dar.

Unschärf berandete Areale mit gleichmäßig niedriger SI, deren Erscheinungsbild auch als „ausgelöschtes Kohlezeichen“ bezeichnet wird, wurden mit „4“ klassifiziert (siehe Abb. 4). War ein suspekter Befund, meist linsen- oder wassertropfenförmig, im anterioren fibromuskulären Stroma oder



a



b



c

Abb. 2: Axiale Schichtung T2w (a), DWI ($b=1000\text{s/mm}^2$) (b) und ADC (c); PI-RADS 2: BPH-Knoten in der zentralen Drüse, streifige Veränderungen in der peripheren Zone rechts; leichte Signalabsenkung in der ADC im Vorderhorn links, keine Auffälligkeiten in der DWI.

im Vorderhorn der peripheren Zone gelegen wurde der Wert „5“ für die entsprechende Seite vergeben (siehe Abb. 5).

Tab. 3: PI-RADS-Bewertung von zentraler Drüse und anteriorem Stroma in der T2-gewichteten Sequenz in Anlehnung an die Empfehlung der ESUR. ADC-Werte jeweils in mm^2/s , DWI-Werte jeweils in s/mm^2

T2-w zentrale Drüse/BPH:

- | | |
|---|---|
| 1 | Gleichmäßig hohe SI oder heterogene SI mit scharf abgrenzbaren Arealen („organisiertes Chaos“) |
| 2 | Areale mit gleichmäßig niedriger SI, jedoch scharf begrenzt, mit Ursprung aus der TZ/BPH |
| 3 | Intermediäre Erscheinungsformen, die nicht in die Kategorien 1/2 bzw. 4/5 einzuordnen sind |
| 4 | Areale mit gleichmäßig niedriger SI, unscharf begrenzt („erased charcoal sign - ausgelöschtes Kohlezeichen“) |
| 5 | Idem zu 4, aber im anterioren fibromuskulären Stroma oder dem Vorderhorn der PZ; meist linsen- oder wassertropfenförmig |

Eine Lage im anterioren fibromuskulären Stroma wurde extra notiert. Befunde, die nicht den Kategorien 1,2,4 oder 5 zugeordnet werden konnten, wurden mit „3“ bezeichnet.

Periphere Zone (siehe Tab. 4):

In der peripheren Zone wurde eine gleichmäßig hohe Signalintensität als Normalbefund mit „1“ bewertet. Wies die periphere Zone lineare, keilförmige oder geographische nicht fokale oder raumfordernde Regionen mit niedriger SI auf, die meist nicht gut demarkiert erschienen, wurde sie mit „2“ bewertet (siehe Abb. 2). Ein umschriebenes homogenes ggf. raumforderndes Areal mit niedriger

Tab. 4: PI-RADS-Bewertung der periphere Zone in der T2-gewichteten Sequenz in Anlehnung an die Empfehlung der ESUR. ADC-Werte jeweils in mm^2/s , DWI-Werte jeweils in s/mm^2

<u>T2-w periphere Zone:</u>	
1	Gleichmäßig hohe SI
2	Lineare, keilförmige oder geographische nicht-fokale Regionen mit niedriger SI, meist nicht gut demarkiert
3	Intermediäre Erscheinungsformen, die nicht in die Kategorien 1/2 bzw. 4/5 einzuordnen sind
4	Umschriebene/s, homogene/s Areal/Raumforderung mit niedriger SI, begrenzt auf die Prostata
5	Umschriebene/s, homogene/s Areal mit extrakapsulärer Ausdehnung, invasivem Verhalten, raumfordernder Wirkung auf die Kapsel (bulging) oder Kapselkontakt > 10mm.

SI, eventuell mit breitem Kapselkontakt, aber Begrenzung auf die Prostata ergab den Wert „4“ (siehe Abb. 4) bei Vorwölbung der Kapsel, wandüberschreitendem oder die Umgebung infiltrierendem Wachstum den Wert „5“ (siehe Abb. 5). Befunde mit intermediärer Erscheinungsform, die sich nicht eindeutig der Kategorie 1, 2, 4 oder 5 zuordnen ließen, wurden als „3“ gewertet (siehe Abb. 3).

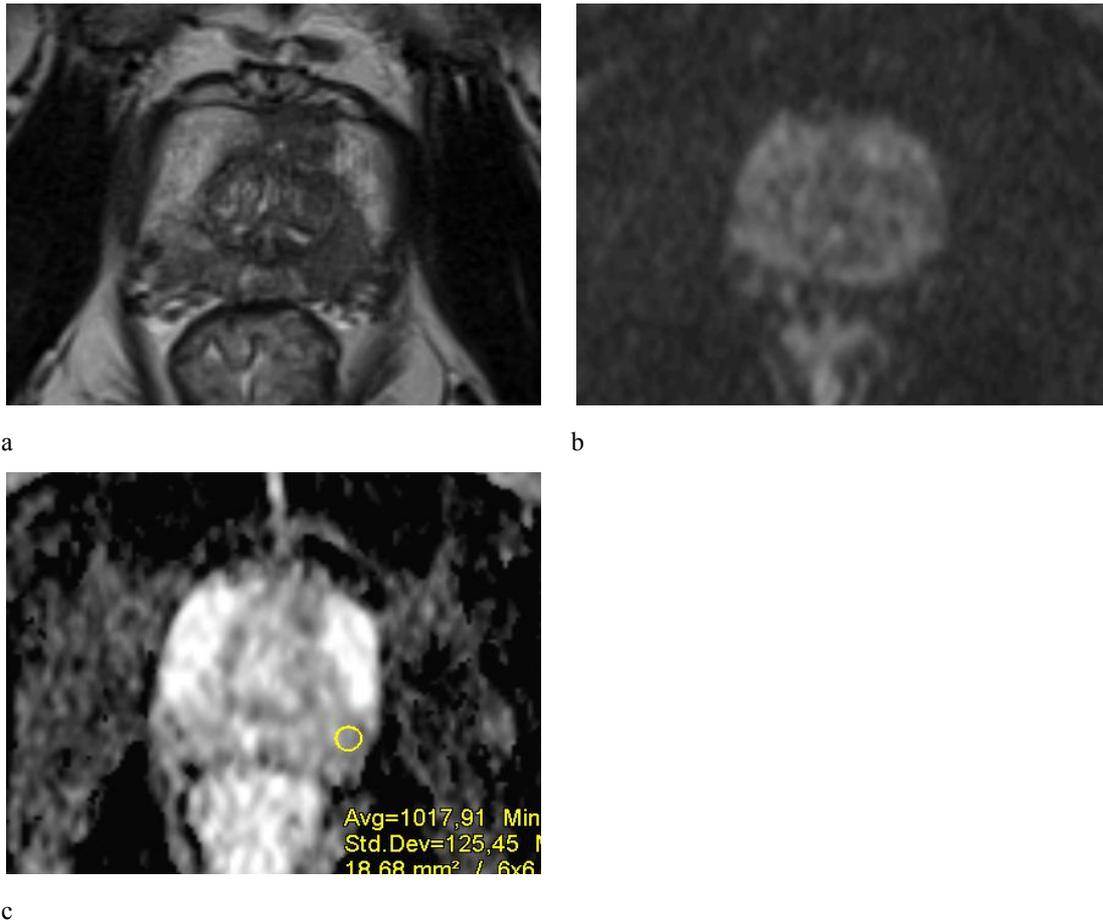


Abb. 3: Axiale Schichtung T2w (a), DWI ($b=1000\text{s/mm}^2$) (b) und ADC (c); PI-RADS 3: BPH-Knoten in der zentralen Drüse, ovaläre T2w-Signalabsenkung in der peripheren Zone links; ADC-Wert $> 1000\text{ mm}^2/\text{s}$, keine Auffälligkeiten in der DWI.

3.4.2 PI-RADS-Bewertung in der diffusionsgewichteten Bildgebung

Zentrale Drüse (siehe Tab. 5):

In der zentralen Drüse wurden Befunde in der Diffusionsbildgebung nur dann als auffällig bewertet, wenn ein entsprechend suspektes Korrelat in der T2w-Bildgebung vorlag. Fehlte ein Korrelat im T2w-Bild oder konnte man eindeutig einen BPH-Knoten abgrenzen, wurde der Befund mit „1“ gewertet, unabhängig vom ADC-Wert und der Signalgebung in der DWI. Dabei war es nicht relevant, ob es sich um einen in T2w hyperintensiven oder hypointensen BPH-Knoten handelte. Außerdem wurde eine „1“ vergeben, wenn der ADC-Wert im Vergleich zum normalen Drüsengewebe nicht vermindert und das

Diffusionssignal (b-Wert 1000 s/mm²) nicht erhöht war. Eine „2“ wurde vergeben für Befunde mit visuell verminderten ADC-Werten, die messtechnisch über 800 mm² /s gelegen waren, gegebenenfalls mit einer diffusen Hyperintensität in der DWI (b-Wert 1000 s/mm²). Fokale Areale mit ADC-Werten unter 800 mm² /s, aber isointenser SI in der DWI (b-Wert 1000 s/mm²), wurden mit „4“ (siehe Abb. 4), solche mit erhöhtem Signal in der DWI mit „5“ bewertet (siehe Abb. 5). Die Bewertung „3“ wurde für Muster vergeben, die sich weder der Kategorie 1, 2 noch der Kategorie 4 oder 5 zuordnen ließen (siehe Abb. 3).

Tab. 5: PI-RADS-Bewertung der zentralen Drüse und peripheren Zone in der diffusionsgewichteten Sequenz in Anlehnung an die Empfehlung der ESUR. ADC-Werte jeweils in mm² /s, DWI-Werte jeweils in s/mm²

DWI

(ohne T2-Korrelation gültig für die periphere Zone; für zentrale Drüse/BPH nur gültig, wenn konkordant zu T2W, sonst 1):

- | | |
|----------|---|
| 1 | Kein reduzierter ADC-Wert im Vgl. zum normalen Drüsengewebe; kein Signalanstieg bei hohem b-Wert (b=1000). Bei eindeutig BPH-Knoten in T2w jeder ADC-Wert erlaubt |
| 2 | ADC>800 (>1000 periphere Zone): Diffuse Hyperintensität bei b=1000 mit niedrigem ADC; keine fokalen Auffälligkeiten - lineare, dreieckförmige oder geographische Muster erlaubt |
| 3 | Intermediäre Erscheinungsformen, die nicht in die Kategorien 1/2 bzw. 4/5 einzuordnen sind. |
| 4 | ADC<800 (<1000 periphere Zone): Fokale(s) Areal(e) mit reduziertem ADC, aber isointenser Signalintensität bei hohen b-Werten (b=1000) |
| 5 | ADC<800 (<1000 periphere Zone): Fokale(s) Areal(e) oder Raumforderung(en) mit reduziertem ADC und Signalintensitätserhöhung bei hohen b-Werten (b=1000) |

Periphere Zone (siehe Tab. 5):

In der peripheren Zone wurde, im Gegensatz zur zentralen Drüse, ein auffälliger Befund auch ohne morphologisches Korrelat in der T2w gewertet.

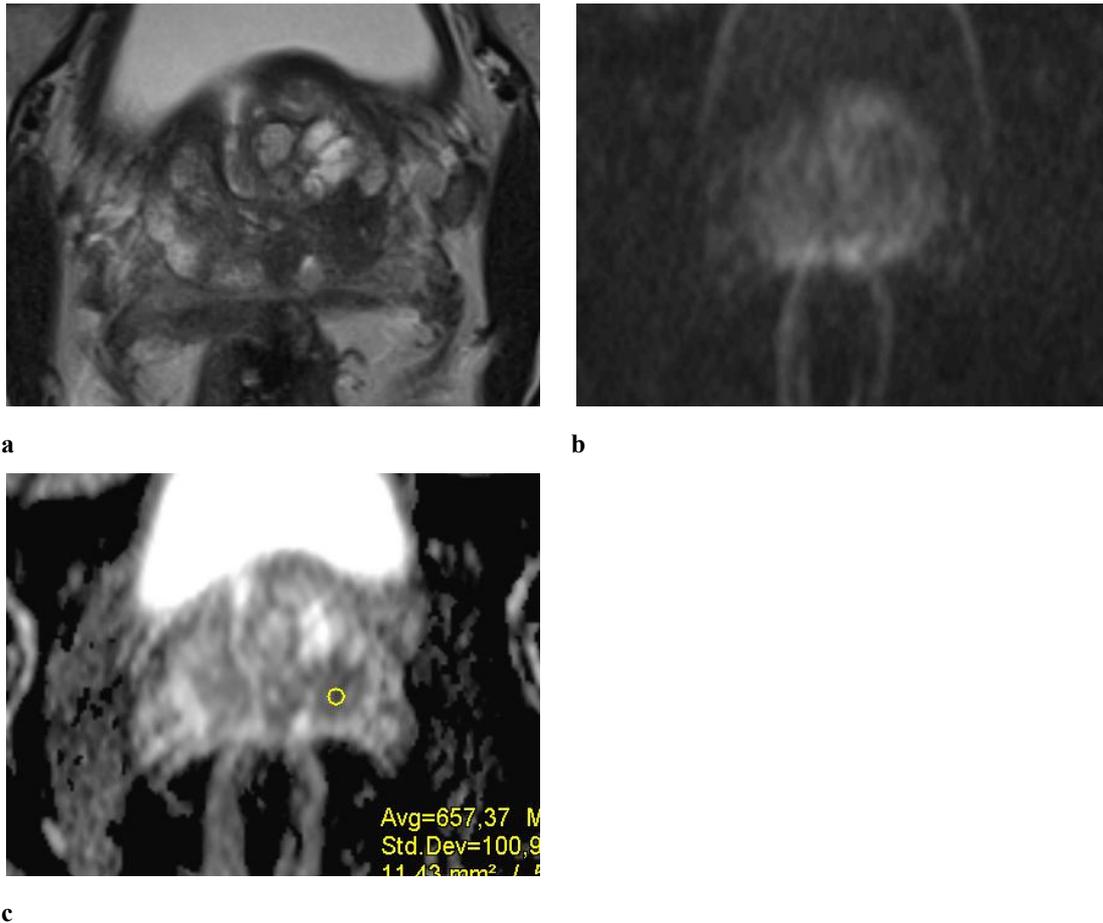


Abb. 4: Axiale Schichtung T2w (a), DWI (b=1000s/mm²) (b) und ADC (c); PI-RADS 4: irregulär berandete T2w-Signalabsenkung in der zentralen Drüse mit Unschärfe zur peripheren Zone links; ADC-Wert 657 mm²/s, keine Signalanhebung in der DWI. OP-Histologie Gleason 9-Prostatakarzinom

Für einen gleichmäßig hohen ADC-Wert ohne Signalanstieg in der DWI (b-Wert 1000 s/mm²), wurde eine „1“ vergeben. Eine „2“ wurde gegeben für einen ADC-Signalabfall, der messtechnisch über 1000 mm²/s lag, gegebenenfalls in Verbindung mit einer diffusen Signalsteigerung in der DWI (b-Wert 1000 s/mm²), falls keine fokalen Auffälligkeiten zu sehen waren, wobei lineare, dreiecksförmige oder geographische Muster erlaubt waren (siehe Abb. 2). Mit „4“ wurde ein ADC-Signal in fokalen Arealen unter 1000 mm²/s bewertet, mit „5“, wenn es zusätzlich zu einem Signalanstieg in der DWI (b-Wert 1000 s/mm²) kam.

Die Bewertung „3“ wurde für Muster vergeben, die sich weder der Kategorie 1, 2 noch der Kategorie 4 oder 5 zuordnen ließen (siehe Abb. 3).

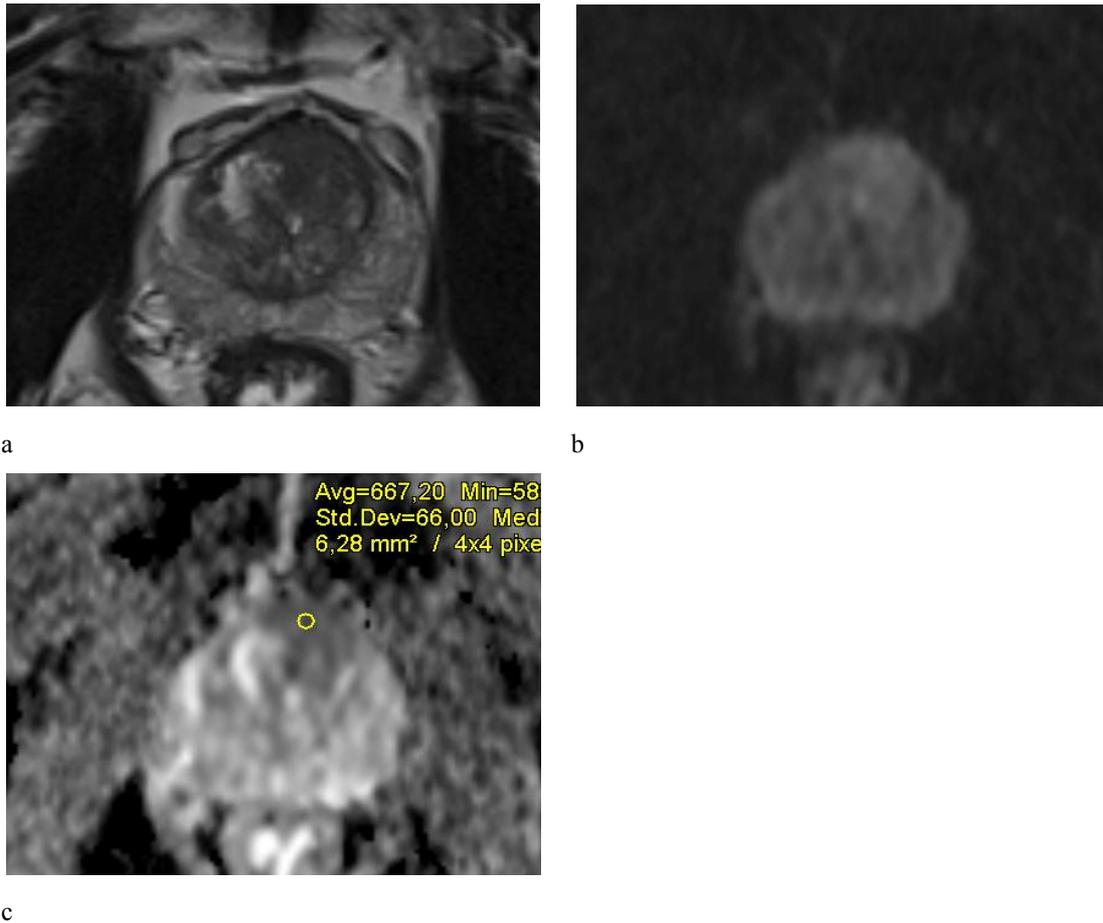


Abb. 5: Axiale Schichtung T2w (a), DWI ($b=1000\text{s/mm}^2$) (b) und ADC (c); PI-RADS 5: T2w-Signalabsenkung im anterioren Stroma bds. bis in die zentrale Drüse reichend und Vorwölbung der Kapsel links ventral; ADC-Wert $667\text{ mm}^2/\text{s}$, Signalanhebung in der DWI. OP-Histologie Gleason 7a-Prostatakarzinom

3.4.3 T1-gewichtete Bildgebung

Die native T1-gewichtete Bildgebung diente der Beurteilung einer Einblutung in die Prostata, der Beurteilung des Lymphknotenstatus und der Abgrenzung suspekter Knochenläsionen im Becken. Sie floss in die Befundung und Beurteilung mit ein, nicht jedoch in die PI-RADS-Klassifikation oder in die Studienstatistik. Da eine innerhalb der letzten drei Monate vor Durchführung der Prostata-MRT erfolgte Stanzbiopsie zum Ausschluss aus der Studie führte, war eine T1w-Signalanhebung infolge einer Einblutung in die Prostata nicht wahrscheinlich und wurde auch bei keinem Patienten beobachtet.

3.5 Standardisierte Befunderstellung

Die exakte und nachvollziehbare Beschreibung eines suspekten MR-Befunds innerhalb der Prostata ist eine wesentliche Voraussetzung für die fokussierte Biopsie. Dadurch können falsch negative Biopsieergebnisse minimiert und erforderliche Folgebiopsien vermieden werden.

Für die überweisenden Urologen und anderen Kollegen wurde ein standardisierter Befund nach einer im RIS implementierten Befundvorlage angefertigt, in der nach Briefkopf, Patientendaten, klinischen Angaben und Untersuchungstechnik eine Tabelle folgte, mit folgenden Befunddaten: Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, aktuelle und frühere PSA-Werte, frühere Stanzbiopsien und Operationen, ggf. mit histologischen Ergebnissen, und Einnahme prostataspezifischer Medikamente.

Darunter folgte die Befundung der MRT der Prostata inklusive Umgebungsstrukturen.

Nach der Volumenberechnung der Prostata folgte die PI-RADS-Klassifikation, jeweils für die T2w-, die DWI-Sequenz und als Gesamtscore für die gesamte Prostata. Bei einem malignomsuspekten Befund wurden das T-Stadium und das Tumolvolumen angegeben. Die meist routinemäßig durchgeführte kontrastmitteldynamische 3D-T1w-Sequenz floss nicht in den PI-RADS-Score ein und wurde deshalb in dieser Studie nicht berücksichtigt. Bestand ein Malignomverdacht (PI-RADS 4 oder 5), wurde der Befund graphisch in zwei Dimensionen (axial und sagittal) dokumentiert, um dem Überweiser eine einfache visuelle Orientierung für die TRUS-Biopsie an die Hand zu geben.

Abschließend erfolgte eine prägnante Zusammenfassung, ggf. mit Empfehlung.

Als Anhang war eine Tabelle aufgeführt, aus welcher der von uns verwendete PI-RADS-Score mit Interpretation der Punktwerte nachvollzogen werden konnte.

Ab Juni 2012 erfolgte zur Verbesserung der Übersichtlichkeit eine kleine Umstellung im Befundaufbau (Abb. 15, S. 110/111). Die abschließende Beurteilung und der Gesamt-PI-RADS-Score wurden an die erste Stelle nach der Untersuchungstechnik gestellt, darunter die graphische Darstellung des suspekten Befundes, sofern ein Malignomverdacht bestand. Die Reihenfolge der übrigen Punkte wurde belassen. Durch diese Umstellung waren alle wesentlichen Ergebnisse inklusive graphischer Darstellung bereits auf der ersten Befundseite dargestellt.

3.6 Gewährleistung der Befundungsqualität

Die Untersuchungen wurden jeweils von zwei Radiologen (R.S., M.W.) mit je mehrjähriger Erfahrung in der Befundung der Prostata-MRT während des täglichen Praxisroutinebetriebs unabhängig voneinander, bei diskrepanten Befunden im Konsens, ausgewertet. Bis 2011 wurden etwa 100 Patienten pro Jahr, nach Inbetriebnahme des neuen 3T-MRT im September 2010 200 - 300 Patienten pro Jahr an der Prostata untersucht. Das dazu angewandte strukturierte Befundungs- und Bewertungsschema unter Verwendung der praxisintern modifizierten PI-RADS-Klassifikation wurde, wie unter 4.3 beschrieben, jeweils lappenbezogen sowie auf die gesamte Prostata bezogen angewendet. Die Befundung erfolgte jeweils zeitnah, in der Regel innerhalb von zwei Werktagen, in jedem Fall aber vor Durchführung einer weiterführenden Diagnostik bzw. Stanzbiopsie, so dass, abgesehen vom PSA-Wert, der Anamnese und den klinischen Angaben keine weiteren Befunde zur Bildbeurteilung vorlagen. Eine nachträgliche Änderung des Befunds oder der PI-RADS-Bewertung wurde in keinem Fall vorgenommen.

Die Indikation zur Biopsie lag ausschließlich in der Entscheidung des Urologen in Abstimmung mit dem Patienten.

Erfolgte eine Histologiegewinnung durch Stanzbiopsie mit anschließender Prostatektomie, wurde die Histologie des OP-Präparats als Goldstandard festgelegt. Erfolgte keine Operation, diente die Histologie der Stanzbiopsie als untergeordneter Goldstandard. Fanden weder eine Biopsie noch eine Operation statt, wurde der Patient nach einer Verlaufsbeobachtung von mindestens zwei Jahren durch den ihn betreuenden Urologen als PC-tragend oder PC-frei eingestuft, gestützt durch Klinik, Labor und gegebenenfalls eine MRT-Verlaufskontrolle. Dieses Ergebnis diente als niedrigster Goldstandard.

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS, Version 22 (IBM), Microsoft Excel 2008 für MAC, Version 12.3.6 (Microsoft) und dem open-source-Programm R, Version 3.1.2 (www.r-statistik.de).

Die erhobenen Daten wurden jeweils für die gesamte Prostata und getrennt nach Prostatahälften in einer Exceltabelle angelegt. Für die MRT-Bewertung wurde der PI-RADS-Score, für die Ergebnisse der Biopsie und Operation jeweils der Gleason-Score eingetragen. Anhand des Histologiebefunds wurde eine Bewertung bezüglich eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms vorgenommen. Weitere Spalten wurden angelegt für Patientenalter, Untersuchungsdatum, PSA-Wert zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, Anzahl der bereits durchgeführten Biopsien und, falls erfolgt, das Datum der Biopsie und der Operation. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurde eine Spalte für die Bewertung „Träger eines PC“ oder „klinisch kein PC“ angelegt. Zur Wahrung der Datensicherheit wurden die persönlichen Patientendaten durch Nummern ersetzt.

Es wurden Kreuztabellen gebildet und daraus jeweils Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit, positiver und negativer Vorhersagewert errechnet, jeweils für die gesamte Prostata und, falls möglich, nach Prostatahälften getrennt.

Als Goldstandard wurde in absteigender Reihenfolge verwendet: Histologie aus dem OP-Präparat, Histologie aus der Biopsie, klinischer Verlauf. Außerdem wurden zur Güte der Prostatakarzinom-Vorhersage ROC-Kurven für die MRT und die Biopsie nach MRT angefertigt. Die Errechnung des Kappa-Koeffizienten und die Erstellung von Punktdiagrammen illustrieren die Übereinstimmung von MRT und Biopsie.

Auf eine sextantenbasierte Korrelation wurde wegen des Risikos der systematischen Fehlklassifikation der Biopsie bezüglich Basis - Mitte - Apex verzichtet. Eine solche ist erklärbar durch den anatomisch und technisch vorgegebenen schrägen Biopsiewinkel zur posterioren Oberfläche der Prostata (Wei 2010). Regelhaft war zwar die Seitenlokalisierung des Prostatakarzinoms in der OP-Histologie, aber nicht immer eine Zuordnung zu Basis - Mitte - Apex beschrieben.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

In die Studie wurden 180 konsekutive Patienten aufgenommen, die jeweils von einem urologischen Facharzt aus dem Landkreis Miesbach zur MRT vor geplanter Prostatastanzbiopsie überwiesen worden waren. Drei Patienten wurden nachträglich aus der Studie genommen, da sie zum Ausschluss eines Rezidivs eines bereits behandelten Prostatakarzinoms untersucht worden waren. Es blieben also 177 Patienten, die in die Studie eingeschlossen und zwischen Juli 2011 und Dezember 2012 untersucht wurden, entsprechend 354 Prostatahälften. Alle 177 Untersuchungen waren von guter diagnostischer Qualität, nur ein Patient mit einseitiger Hüft-TEP war auf der entsprechenden Seite durch Suszeptibilitätsartefakte eingeschränkt beurteilbar.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 66,4 Jahre (Spanne 42 - 82 Jahre, Median 68), der zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung aktuelle mittlere PSA-Wert 10,5 ng/ml (Spanne 0,3 - 49,8 ng/ml, Median 8,62, siehe Tab. 6). Bei zwölf Patienten wurde vom jeweiligen überweisenden urologischen Kollegen ein auffälliger Tastbefund angegeben, entsprechend 6,7% des Patientenkollektivs. Davon waren 50% PC-frei, bei den anderen sechs konnte ein Prostatakarzinom gesichert werden, einer davon war klinisch nicht relevant.

Tab. 6: Patientencharakteristika

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Alter	66,4	42	82
PSA	10,5	0,3	49,8

Bei 121 von 177 Patienten war vor Durchführung der MRT noch keine Stanzbiopsie durchgeführt worden. 31,6 % der untersuchten Patienten waren bereits im Vorfeld gestanzt worden mit jeweils negativem Ergebnis, davon 44

Patienten einmal, elf Patienten zweimal und ein Patient dreimal. Die letzte Biopsie lag jeweils mindestens drei Monate zurück, wobei nur zwei Patienten innerhalb von zwölf Monaten vor der MRT-Untersuchung biopsiert worden waren. Im Falle einer vorausgegangenen Biopsie betrug der durchschnittliche zeitliche Abstand zur MRT 3,1 Jahre (Spanne 0,25 - 10 Jahre).

73 Patienten, entsprechend 41,2% des Gesamtkollektivs, erhielten in der MRT-Untersuchung die Bewertung PI-RADS 4 oder 5, wurden also als malignomtragend eingestuft (siehe Tab. 7). Dabei wurden 60 rechte (33,9%) und 64 linke (35,2%) Prostatalappen als suspekt bewertet. Somit ergaben sich 124 suspekte Befunde in insgesamt 354 Prostatahälften (35,0%) (siehe Tab. 8). Vorwiegend im anterioren Stroma wurden 19 Prostatakarzinome (10,7%) beschrieben. 104 Patienten wurden als malignomfrei mit PI-RADS 1 - 3 eingestuft.

Tab. 7: PC-Diagnosen in der MRT patientenbezogen

	Häufigkeit	Prozent
PC-negativ	104	58,8
PC-positiv	73	41,2
Summe	177	

Tab. 8: PC-Diagnosen in der MRT lappenbezogen

	Häufigkeit	Prozent
PC-negativ	230	65,0
PC-positiv	124	35,0
Summe	354	

Insgesamt wurden nach Durchführung der MRT 83 von 177 Patienten (46,9%) biopsiert, davon waren 91,8% (67 von 73) aus dem Kollektiv mit suspektem und 15,4% (16 von 104) ohne suspekten MR-Befund (siehe Tab. 9).

Tab. 9: PC-Diagnose in der Biopsie patientenbezogen

	Häufigkeit	Prozent
PC-negativ	22	26,5
PC-positiv	61	73,5
Summe	83	

Tab. 10: PC-Diagnose in der Biopsie lappenbezogen

	Häufigkeit	Prozent
PC-negativ	74	44,6
PC-positiv	92	55,4
Summe	166	

94 Patienten erhielten keine Biopsie, davon sechs mit einem PI-RADS-Score über 3.

Zu 73,5% (61 von 83 Patienten) ergab die Biopsie einen PC-positiven Befund, davon 42 mal im rechten, 50 mal im linken Prostatalappen (siehe Tab. 10). Bei 22 Patienten konnte in der Biopsie kein Malignom nachgewiesen werden.

Bei der Auswertung der Biopsieergebnisse kam der Gleason-Grad 7 sowohl patientenbezogen (30 Fälle) als auch lappenbezogen (45 Fälle) am häufigsten vor. Davon wurde patientenbezogen 16 mal Gleason 7a, 13 mal Gleason 7b diagnostiziert. Einmal wurde in der Histologie keine Angabe zum dominanten Gleason-Score gemacht. Lappenbezogen ergab sich 27 mal ein Gleason 7a, 15 mal Gleason 7b, in drei Fällen fehlten genaue Angaben. Die am zweithäufigsten vorherrschende PC-Bewertung entsprach dem Gleason-Grad 6, gefolgt von den Graden 8, 9 und 10. In der Biopsie von 22 Patienten bzw. von 74 Prostatahälften konnte kein Malignom nachgewiesen werden. (siehe Tab. 11 und 12)

Tab. 11: Gleason-Grading in der Biopsie patientenbezogen

Gleason	Anzahl
<6	22
6	15
7	30
8	11
9	4
10	1

Tab. 12: Gleason-Grading in der Biopsie lappenbezogen

Gleason	Anzahl
<6	74
6	28
7	45
8	13
9	4
10	2

39 Patienten, alle biopsiert, unterzogen sich einer Operation in Form einer Prostatektomie. 37 der operierten Patienten hatten zuvor einen positiven Biopsiebefund. Bei einem Patienten wurde in zwei kurz aufeinanderfolgenden Biopsien und einer anschließenden TURP kein Prostatakarzinom gefunden. Hier erbrachte erst eine anteriore Prostatateilresektion den Malignomnachweis. In 38 Fällen bestätigte sich im OP-Präparat das Prostatakarzinom, dabei wurde 37 mal jeweils ein PC im rechten und linken Prostatalappen gefunden, somit hatten nur

zwei Patienten einen einseitigen Malignombefall. Die OP-Histologie eines Patienten ergab keinen malignen Befund.

Auch in der OP-Histologie war der Gleason-Grad 7 patienten- und lappenbezogen am häufigsten vertreten, mit 25 bzw. 49 Fällen. In 13 Prostatektomiepräparaten wurde ein Grad 7a (3+4), elfmal ein Grad 7b (4+3) festgestellt, einmal war der dominante Gleason-Anteil nicht bekannt. Eine lappenbezogene Auswertung war aus den OP-Histologiebefunden nicht möglich, da zwar die Ausdehnung, Infiltrationsdichte und der Gleason-Score für den aggressivsten Karzinomanteil aufgeführt waren, nicht aber eine seitenbezogene Gleasonbewertung. Die geringen Unterschiede zwischen der lappenbezogenen Auswertung, die nicht in allen Fällen den doppelten Wert der patientenbezogenen Auswertung ergaben, beruhten darauf, dass in zwei Fällen eine der beiden Prostatahälften im Histologiebericht als malignomfrei angegeben war und daher als Gleason <6 gewertet wurde. Zweithäufigste Gleasonbewertung war eine 9, dicht gefolgt von 8 und 6. Der Grad 10 wurde in der OP-Histologie nicht vergeben. (siehe Tab. 13 und 14)

Tab. 13: Gleason-Grading in der OP patientenbezogen

Gleason	Anzahl
< 6	1
6	2
7	25
8	4
9	7
10	0

Tab. 14 : Gleason-Grading in der OP lappenbezogen

Gleason	Anzahl
<6	4
6	3
7	49
8	8
9	14
10	0

Patienten, die weder eine Biopsie noch eine Operation und solche, die ein negatives Biopsieergebnis hatten, wurden über einen Zeitraum von 24 - 41 Monate nachbeobachtet (Median 31 Monate) und vom betreuenden Urologen anhand von Klinik, Laborparametern und einer eventuell durchgeführten MRT-Verlaufskontrolle als PC-tragend bzw. PC-frei eingestuft. Im gesamten

Patientenkollektiv hatten somit 67 von 177 Patienten (37,9%) ein Prostatakarzinom. (siehe Tab. 15)

Tab. 15: Beurteilung Gesamtkollektiv anhand Histologie und Verlauf

	Häufigkeit	Prozent
PC-negativ	110	62,1
PC-positiv	67	37,9

Weiterhin wurde differenziert zwischen Nachweis eines PC und Nachweis eines klinisch relevanten PC. Ein klinisch relevantes Prostatakarzinom wurde nach den Kriterien der „University College London definition 2“ festgelegt: hierzu zählen Karzinome mit einem Gleasonwert größer 6 oder einem Gleasonwert von 6 und einer Gesamttumorlänge in der Biopsie von mindestens 4 mm (Ahmed 2011; Kasivisvanathan 2013). Bei vier Patienten, die aufgrund von MRT und Verlaufsbeobachtung als PC-positiv gewertet wurden, existierte keine positive Histologie, daher wurden sie für die Auswertung der klinisch relevanten Malignome herausgenommen. Nach diesen Kriterien konnte bei 63 Patienten mit histologischem Malignomnachweis eine eindeutige Einteilung stattfinden in Patienten mit klinisch relevantem (n=54) und Patienten mit klinisch nicht relevantem (n=9) Prostatakarzinom (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Klinisch relevante Prostatakarzinome bei histologischer Sicherung eines Karzinoms

	Häufigkeit	Prozent
klin. rel. PC	54	85,7
klin. nicht rel. PC	9	14,3

Das Zeitintervall zwischen MRT und Biopsie betrug im Median 28 Tage, zwischen Biopsie und OP 38 Tage, zwischen MRT und OP 63 Tage (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Zeitintervall in Tagen

	Median	Minimum	Maximum
Intervall MRT - Biopsie	28	2	837
Intervall Biopsie - OP	38	14	205
Intervall MRT - OP	63	28	494

4.2 Auswertung der Statistik

Die Datenauswertung erfolgte jeweils für die gesamte Prostata und, zur genaueren Korrelation mit dem histologischen Ergebnis, zusätzlich lappenbezogen.

4.2.1 Vergleich MRT und TRUS-Biopsie

In dieser Auswertung wurde die TRUS-Biopsie aller Patienten, die biopsiert wurden, als Goldstandard herangezogen (n=83).

Auswertung aller Prostatakarzinome, patientenbezogen

Primär wurden die Ergebnisse der MRT und der TRUS-Biopsie patientenbezogen verglichen. Diese stimmten in 85,5% (71 von 83) der Fälle überein. Davon waren 13 Patienten in beiden Diagnosearten übereinstimmend negativ, 58 übereinstimmend positiv. Zwölf Patienten wurden in den beiden Modalitäten unterschiedlich bewertet, dabei wurden durch die MRT drei Prostatakarzinome nicht erkannt, von denen zwei klinisch nicht relevant waren. In neun Fällen konnte ein suspekter MRT-Befund in der Biopsie nicht bestätigt werden (siehe Tab. 18).

Der Kappa-Koeffizient ergab mit einem Wert von 0,593 eine moderate bis gute Übereinstimmung der beiden Methoden.

Tab. 18: Korrelation MRT mit Biopsie, patientenbezogen

	MR-	MR+	
PE-	13	9	22
PE+	3	58	61
	16	67	83

Sensitivität	0,95	PPV	0,59
Spezifität	0,81	NPV	0,87

Auswertung aller Prostatakarzinome, lappenbezogen

Weiterhin erfolgte eine Korrelation von MRT und Biopsie lappenbezogen. Hier gab es in 73,5% (122 von 166) eine Übereinstimmung, dabei waren die Bewertungen in 41 Prostatahälften übereinstimmend negativ und in 81 übereinstimmend positiv. In elf Fällen entdeckte die MRT ein nachfolgend biotisch gesichertes PC nicht, 33 mal erbrachte ein suspekter MRT-Befund kein positives histologisches Ergebnis (siehe Tab. 19 und Abb. 6). Mit 0,448 ergab der Kappa-Koeffizient eine moderate Übereinstimmung der Methoden.

Tab. 19: Korrelation MRT mit Biopsie, lappenbezogen

	MR-	MR+	
PE-	41	33	74
PE+	11	81	92
	52	114	166

Sensitivität	0,88	PPV	0,55
Spezifität	0,79	NPV	0,71

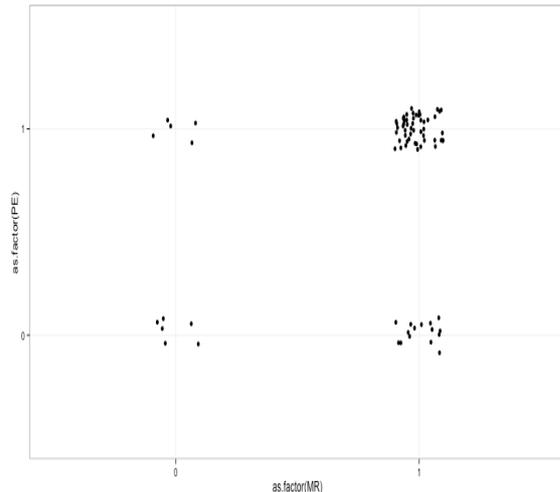


Abb. 6: Korrelation MRT mit Biopsie, lappenbezogen

Auswertung klinisch relevanter Prostatakarzinome, patientenbezogen

Im folgenden wurde ein Vergleich zwischen MR-Diagnose und Biopsie bezüglich klinisch relevanter Prostatakarzinome angestellt. Die Auswertung konnte bei 81 der 83 biopsierten und / oder operierten Patienten vorgenommen werden. Zwei Patienten mit negativem Biopsieergebnis, die im klinischen Verlauf einen Tumorprogress aufwiesen, wurden nicht in die Bewertung der relevanten Prostatakarzinome aufgenommen, da keine Histologie vorlag und somit die Kriterien der klinischen Relevanz nicht überprüft werden konnten. Von 81 Patienten hatten 27 kein oder ein klinisch nicht relevantes, 54 ein relevantes Prostatakarzinom.

Tab. 20: Korrelation MRT mit klinisch relevantem PC, patientenbezogen

	kein kl. rel. PC	kl. rel. PC	
MR-	15	1	16
MR+	12	53	65
	27	54	81

Sensitivität	0,98	PPV	0,82
Spezifität	0,56	NPV	0,94

Zuerst wurden die MR-Diagnosen auf klinisch relevante Prostatakarzinome überprüft. In diesem Kollektiv wurden 68 Patienten (84%) richtig erkannt, davon 15 richtig positiv und 53 richtig negativ. Daraus errechnete sich eine Sensitivität von 0,98 und ein NPV von 0,94 (siehe Tab. 20).

Anschließend wurden die TRUS-Biopsieergebnisse auf klinisch relevante Prostatakarzinome hin verglichen. Sie lagen in 72 Fällen (88,9%) richtig, mit 19 richtig negativen und 53 richtig positiven. Acht Patienten mit positivem Biopsieergebnis hatten kein klinisch relevantes Prostatakarzinom, bei einem Patienten konnte das Karzinom erst in einer Teilresektion, nicht aber durch die Biopsie gesichert werden. Im Vergleich zur MRT hatte die Biopsie die gleiche Sensitivität (0,98) bei höherer Spezifität (0,70) (siehe Tab. 21).

Tab. 21: Korrelation Biopsie mit klinisch relevanten PC, patientenbezogen

	kein kl. rel. PC	klin. rel. PC	
PE-	19	1	20
PE+	8	53	61
	27	54	81

Sensitivität	0,98	PPV	0,87
Spezifität	0,70	NPV	0,95

In der Gruppe „kein oder klinisch nicht relevantes Prostatakarzinom“ wurden durch die MRT und die Biopsie übereinstimmend 13 Patienten als malignomfrei und sechs als malignomtragend klassifiziert. In zwei Fällen entdeckte die Probebiopsie ein klinisch nicht relevantes Prostatakarzinom, das in der MRT nicht zu sehen war, sechsmal wurde ein Befund in der MRT als positiv gewertet, der kein Korrelat in der Biopsie fand (siehe Tab. 22).

Tab. 22: Ergebnisse MRT und Biopsie betreffend Kriterium „kein Prostatakarzinom oder klinisch nicht relevantes Prostatakarzinom“

	MR-	MR+	
PE-	13	6	19
PE+	2	6	8
	15	12	27

In der Gruppe der klinisch relevanten Prostatakarzinome wurden durch beide Diagnoseverfahren jeweils ein Befund nicht, 52 übereinstimmend richtig erkannt (siehe Tab. 23).

Tab. 23: Ergebnisse MRT und Biopsie betreffend Kriterium „klinisch relevantes Prostatakarzinom“

	MR-	MR+	
PE-	0	1	1
PE+	1	52	53
	1	53	54

Auswertung klinisch relevantes Prostatakarzinom, lappenbezogen

Die seitenbezogene Auswertung konnte bei 81 Patienten in 160 Fällen durchgeführt werden, bei zwei Patienten wurde jeweils nur eine Seite biopsiert. Von 160 Prostatalappen war in 64 kein oder ein klinisch nicht relevantes Karzinom nachzuweisen, in 96 Hälften wurde ein relevantes Prostatakarzinom gesichert.

Primär wurden wiederum die MR-Diagnosen auf klinisch relevante Prostatakarzinome hin überprüft. Dabei wurden 128 Hälften von 160 (80%) richtig erkannt, davon 42 richtig negativ und 86 richtig positiv. 22 suspekte MR-Befunde zeigten kein klinisch relevantes Prostatakarzinom, in zehn Hälften wurde ein klinisch relevantes PC übersehen. In 81% korrelierte ein negativer MRT-Befund mit dem Ergebnis „kein oder nicht relevantes Prostatakarzinom“ (NPV), die Sensitivität betrug 90% (siehe Tab. 24).

Tab. 24: Auswertung MRT - klinisch relevantes Prostatakarzinom, lappenbezogen

	kl. rel. -	kl. rel. +	
MR-	42	10	52
MR+	22	86	108
	64	96	160

Sensitivität	0,90	PPV	0,80
Spezifität	0,66	NPV	0,81

Die Biopsieergebnisse waren in 130 Fällen richtig (81%), 51 richtig negativ und 79 richtig positiv. 13 mal entsprach ein positives Biopsieergebnis einem nicht relevanten PC, in 17 Hälften wurde ein relevantes PC verfehlt. Der NPV und die Sensitivität waren mit 75% bzw. 82% jeweils im Vergleich zur MR-Diagnose etwas niedriger (siehe Tab. 25).

Tab. 25: Auswertung PE - klinisch relevantes Prostatakarzinom, lappenbezogen

	kl. rel. -	kl. rel. +	
PE-	51	17	68
PE+	13	79	92
	64	96	160

Sensitivität	0,82	PPV	0,86
Spezifität	0,80	NPV	0,75

Bei Betrachtung der Prostatahälften ohne klinisch relevantes PC stimmten MRT und Biopsie in 38 von 64 Fällen richtig negativ überein. In der MRT wurden 22, in der Biopsie 13 Hälften positiv bewertet, davon neun übereinstimmend positiv (siehe Tab. 26).

Tab. 26: Auswertung PE - MRT betreffend Kriterium „kein PC oder klinisch nicht relevantes PC“, lappenbezogen

	MR-	MR+	
PE-	38	13	51
PE+	4	9	13
	42	22	64

Von den klinisch relevanten Prostatakarzinomen in 96 Prostatahälften wurden 72 übereinstimmend erkannt und drei in beiden Verfahren verfehlt. In der MRT wurden 14 Malignome richtig bewertet, die der Biopsie entgangen sind, dagegen wurden sieben in der Biopsie nachgewiesene Prostatakarzinome in der MRT übersehen (siehe Tab. 27).

Tab. 27: Auswertung PE - MRT betreffend Kriterium klinisch relevantes PC, lappenbezogen

	MR-	MR+	
PE-	3	14	17
PE+	7	72	79
	10	86	96

4.2.2 Vergleich MRT/Biopsie und Prostatektomie (OP)

Als Goldstandard für diese Auswertung diente das jeweils histologische Ergebnis des Prostatektomiepräparats der Patienten, die operiert wurden (n=39). Bis auf einen Patienten, der aufgrund einer Prostatahyperplasie prostatektomiert wurde und kein Malignom hatte, hatten alle operierten Patienten ein relevantes Karzinom.

Auswertung aller Prostatakarzinome, patientenbezogen

Die Ergebnisse der MRT und Biopsie wurden mit denen der Operation von insgesamt 39 operierten Patienten verglichen. Die MRT bewertete 38 Patienten positiv und einen negativ (siehe Tab. 28), die Biopsie 37 positiv und zwei negativ (siehe Tab. 29).

Die MRT erkannte alle durch die OP klassifizierten Prostatakarzinome richtig positiv und richtig negativ, die Biopsie übersah ein Prostatakarzinom.

Tab. 28: Auswertung MRT - OP, patientenbezogen

	OP-	OP+	
MR-	1	0	1
MR+	0	38	38
	1	38	39

Tab. 29: Auswertung PE - OP, patientenbezogen

	OP-	OP+	
PE-	1	1	2
PE+	0	37	37
	1	38	39

Auswertung aller Prostatakarzinome, lappenbezogen

Um eine Übersicht über die lappenbezogene Diagnosequalität zu bekommen, wurden rechte und linke Prostatahälften zusammengefasst, und dann jeweils die Ergebnisse der MRT und der TRUS-Biopsie mit den OP-Ergebnissen verglichen. In der Operationshistologie wurden vier Prostatalappen als malignomfrei, 74 als malignombefallen, jeweils klinisch signifikant, identifiziert.

Die MRT diagnostizierte 69 Seiten richtig und neun falsch, dabei übersah sie jeweils das PC in acht Lappen (siehe Tab. 30 und Abb. 7).

Tab. 30: Auswertung MRT - OP, lappenbezogen

	OP-	OP+	
MR-	3	8	11
MR+	1	66	67
	4	74	78

Sensitivität	0,89	PPV	0,99
Spezifität	0,75	NPV	0,27

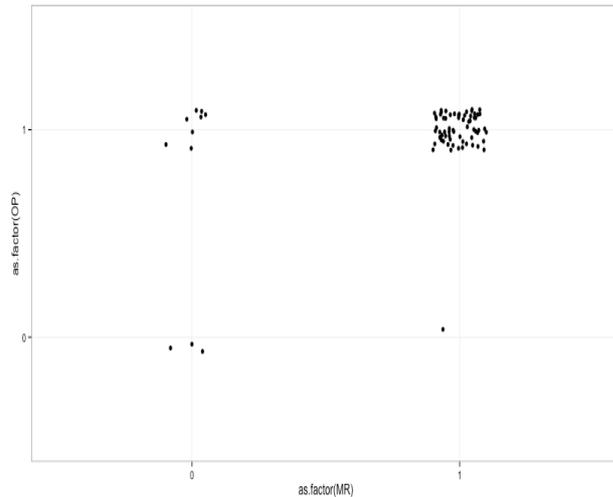


Abb. 7: Korrelation bezüglich Prostatakarzinome MRT - OP, lappenbezogen

Demgegenüber lag die Biopsie in 61 Fällen richtig und verfehlte das Prostatakarzinom in 17 Lappen. Die Sensitivität der MRT betrug 89%, die der Biopsie 77% (siehe Tab. 31).

Die ROC-Kurven ergaben einen statistisch nicht signifikant unterschiedlichen AUC-Wert von 0,821 für die MRT und 0,885 für die Biopsie ($p = 0,617$) (siehe Abb. 8).

Tab. 31: Auswertung PE - OP, lappenbezogen

	OP-	OP+	
PE-	4	17	21
PE+	0	57	57
	4	74	78

Sensitivität	0,77	PPV	1,00
Spezifität	1,00	NPV	0,19

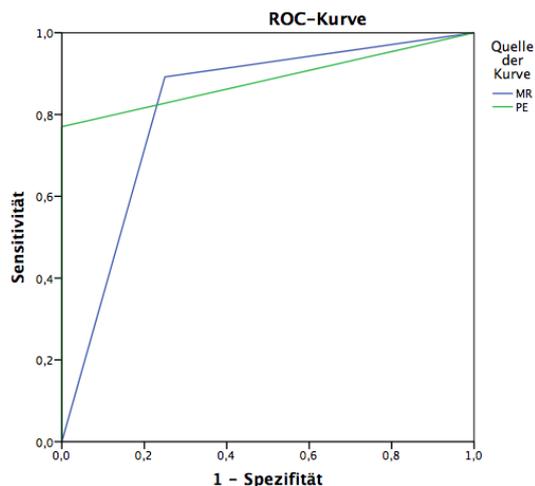


Abb. 8: ROC-Kurve MRT und Biopsie bezüglich PC in Prostatektomiepräparaten, lappenbezogen

4.2.3 Vergleich MRT und Biopsie/OP/Verlauf

Bei Betrachtung aller Patienten (n=178) wurden Goldstandards in unterschiedlicher Wichtung verwandt. Höchster Goldstandard war das Histologieergebnis nach Prostatektomie, zweithöchster Goldstandard das Histologieergebnis der Biopsie und niedrigster Goldstandard die klinische Einschätzung nach einer Verlaufskontrolle über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren. Das Ergebnis eines höheren Standards stand hierbei über dem Ergebnis eines niedrigeren Standards. Beispielsweise korrigierte ein positives Ergebnis nach Prostatektomie ein negatives TRUS-Biopsieergebnis.

Auswertung aller Prostatakarzinome, patientenbezogen

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs konnten mit der MRT 100 Patienten richtig als malignomfrei und 63 richtig als malignomtragend erkannt werden. Zehn verdächtige Läsionen bestätigten sich nicht, vier Prostatakarzinome wurden durch die MRT nicht erkannt. Daraus ergab sich ein NPV von 0,96 und eine Sensitivität von 0,94. Der Kappa-Koeffizient von 0,83

beschreibt eine sehr gute Übereinstimmung der MR-Diagnosen mit den tatsächlichen Diagnosen bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (siehe Tab. 32).

Tab. 32: Auswertung MRT - Prostatakarzinom (Histologie und klinischer Verlauf) bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, patientenbezogen

	PC-	PC+	
MR-	100	4	104
MR+	10	63	73
	110	67	177

Sensitivität	0,94	PPV	0,86
Spezifität	0,91	NPV	0,96

Auswertung aller Prostatakarzinome, lappenbezogen

Lappenbezogen war das Ergebnis der MRT 317 mal richtig, davon bei 214 Seiten richtig negativ und 103 Seiten richtig positiv. In 37 Prostatalappen stimmte die MRT-Diagnose nicht mit der Histologie oder dem Ergebnis der Verlaufsbeobachtung überein. In 16 Hälften lag sie falsch positiv, 21 mal übersah sie ein Prostatakarzinom.

Tab. 33: Auswertung MRT - Prostatakarzinom (Histologie und klinischer Verlauf) bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, lappenbezogen

	PC-	PC+	
MR-	214	16	230
MR+	21	103	124
	235	119	354

Sensitivität	0,87	PPV	0,83
Spezifität	0,91	NPV	0,93

Im Vergleich zur patientenbezogenen Auswertung sind die Sensitivität, der negativ und positiv prädiktive Wert etwas geringer bei gleicher Spezifität. Der Kappa-Koeffizient mit 0,77 fiel ebenfalls etwas niedriger aus; er beschreibt

einen guten Zusammenhang der MRT mit den tatsächlichen Diagnosen bei Betrachtung der Prostatahälften des Gesamtkollektivs (siehe Tab. 33).

Auswertung klinisch relevanter Prostatakarzinome, patientenbezogen

Tab. 34: Auswertung MRT - Prostatakarzinom (Histologie und klinischer Verlauf), patientenbezogen, Betrachtung des Gesamtkollektivs bezüglich klinisch relevanter Prostatakarzinome

	kl. rel. PC-	kl. rel. PC+	
MR-	103	1	104
MR+	16	53	69
	119	54	173
Sensitivität	0,98	PPV	0,77
Spezifität	0,87	NPV	0,99

Eine Überprüfung der MR-Diagnose auf klinisch relevante Prostatakarzinome hin konnte bei 173 Patienten erfolgen. Demgegenüber wurde unter „kein klinisch relevantes PC“ subsumiert: klinisch nicht relevantes Prostatakarzinom und Patienten ohne Prostatakarzinom. Hier lag die MR-Untersuchung in 156 von 173 Fällen (90,2%) richtig, davon waren 103 richtig negativ und 53 richtig positiv. Ein klinisch relevantes Prostatakarzinom wurde übersehen, welches in der TRUS-Biopsie histologisch 8mm eines Gleason 7a- und 2mm eines Gleason 6-Tumors aufwies (siehe Tab. 34).

Die aus Sensitivität und Spezifität ermittelte ROC-Kurve lieferte einen AUC-Wert von 0,924, was einem exzellenten Zusammenhang entspricht zwischen den Ergebnissen der MRT-Untersuchung und den klinisch relevanten Prostatakarzinomen, ermittelt aus Biopsie, OP und klinischer Verlaufskontrolle (siehe Abb. 9).

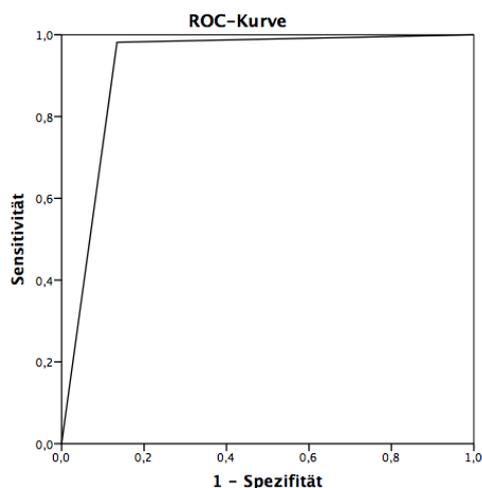


Abb. 9: ROC-Kurve MRT - klinisch relevante PC bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, patientenbezogen

Auswertung klinisch relevanter Prostatakarzinome, lappenbezogen

Die Auswertung der MR-Diagnose bezogen auf klinisch relevante Prostatakarzinome, aufgeschlüsselt nach Prostatahälften, konnte in 344 Fällen erfolgen. Zwei Patienten wurden nur einseitig biopsiert, hier wurde jeweils nur diese Seite in die Statistik mit einbezogen. Im Vergleich zur patientenbezogenen Auswertung stieg die Spezifität etwas an, Sensitivität, positiv und negativ prädiktiver Wert fielen etwas geringer aus. Im Vergleich zur lappenbezogenen Auswertung aller PC waren Sensitivität und NPV höher, Spezifität und PPV geringer (siehe Tab. 35, Abb. 10 und 11).

Tab. 35: Auswertung MRT - Prostatakarzinom (Histologie und klinischer Verlauf) bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bezüglich klinisch relevanter Prostatakarzinome, lappenbezogen

	kl. rel. PC-	kl. rel. PC+	
MR-	220	10	230
MR+	28	86	114
	248	96	344

Sensitivität	0,90	PPV	0,75
Spezifität	0,89	NPV	0,96

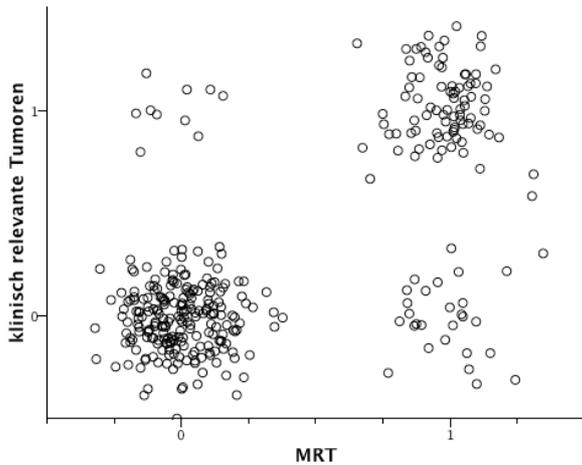


Abb. 10: Korrelation relevante Prostatakarzinome MRT - Gesamtkollektiv, lappenbezogen

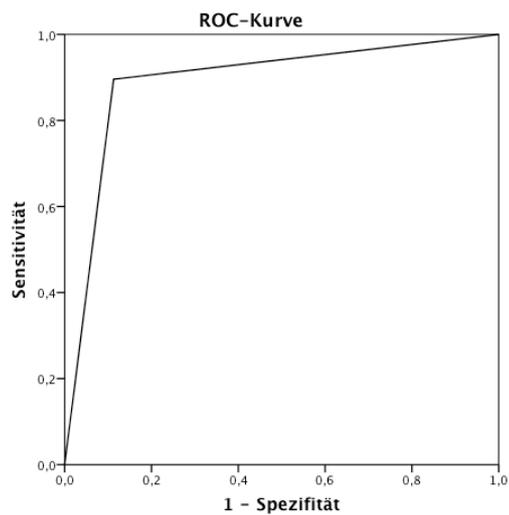


Abb. 11: ROC-Kurve MRT bezüglich klinisch relevanter Prostatakarzinome bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, lappenbezogen

Auch der AUC-Wert der ROC-Kurve von 0,891 ist im Vergleich zur patientenbezogenen Auswertung etwas geringer, weist aber zwischen den Ergebnissen der MRT-Untersuchung und den diagnostizierten klinisch relevanten PC weiterhin auf einen sehr guten Zusammenhang hin.

4.2.4 Vergleich Biopsie und OP/Verlauf

Für diese Betrachtung aller Patienten mit TRUS-Biopsie (n=83) wurden zwei Goldstandards unterschiedlicher Wichtung definiert: das Ergebnis der Prostatektomiehistologie als höherer Standard, und, bei negativer Histologie der TRUS-Biopsie, die klinische Verlaufsbeurteilung.

Auswertung aller Prostatakarzinome, patientenbezogen

Bei den 83 Patienten, die eine TRUS-Biopsie erhielten, wurde in 61 Fällen ein Prostatakarzinom gesichert. 18 mal konnte bei negativer Biopsie auch im Verlauf kein Malignom nachgewiesen werden, in vier Fällen wurde ein Prostatakarzinom bei der Biopsie verfehlt (siehe Tab. 36).

Tab. 36: Auswertung Biopsie - Prostatakarzinom (Histologie und klinischer Verlauf), betreffend Kriterium „alle Patienten, die biopsiert wurden“, patientenbezogen

	PC-	PC+	
PE-	18	4	22
PE+	0	61	61
	18	65	83

Sensitivität	0,94	PPV	1
Spezifität	1	NPV	0,82

Von diesen vier Prostatakarzinomen waren drei im anterioren Anteil der Prostata gelegen, wovon eins in einer Prostatateilresektion gesichert wurde. Zwei wurden nicht operiert und zeigten einen Progress während der Verlaufsbeobachtung. Das vierte Prostatakarzinom war ein Zufallsbefund im Rahmen einer TURP und in der MRT nicht abgrenzbar (siehe Tab. 37).

Tab. 37: Patienten mit negativer TRUS-Biopsie und Malignomnachweis durch eine OP/TURP oder durch den klinischen Verlauf. Alle PC mit richtig positiver MRT und negativer TRUS-Biopsie waren in der Prostata anterior lokalisiert. Ein PC (Patient 3), das in der MRT negativ war, wurde durch Zufall in der TURP entdeckt; es war klinisch nicht relevant.

Patient	1	2	3	4
MR PIRADS re.	5	4	2	5
MR PIRADS li.	5	4	2	5
MR PIRADS ventral	5	4	0	5
PE re. (Gleason)	0	0	0	0
PE li. (Gleason)	0	0	0	0
OP-Histo re. (Gleason)		7		
OP-Histo li. (Gleason)		7		
Klin. Einschätzung Stand 30.11.2014	PC+	PC+	PC+	PC+
Bemerkung	In der MRT PC anterior; PSA-Anstieg von 7,95 auf 18 in 22 Monaten	In der MRT PC anterior; PE und TURP negativ, anteriore Teilresektion positiv	PE negativ, TURP inzidentelles PC 5% des Materials	In der MRT PC anterior; PSA-Anstieg von 5,5 auf 13 und Progredienz im MR-Verlauf (22 Monate)

Lappenbezogen konnte zwischen den Ergebnissen der Biopsie und der OP in 40 Fällen ein Upgrade des Gleason-Score beobachtet werden, davon 24 mal rechts und 16 mal links. 14 mal fiel der Gleason-Score der OP niedriger aus, davon fünfmal rechts, neunmal links.

4.2.5 Ergebnisse der Patienten mit negativer Biopsie vor der MRT

Schließlich wurden diejenigen 56 Patienten betrachtet, die bereits vor der MRT eine Biopsie mit negativem Ergebnis gehabt hatten. Bei 41 konnte letztlich kein PC festgestellt werden, davon waren bei zehn bereits zwei Biopsien durchgeführt. Bei 15 Patienten (27%) mit negativer Biopsie vor MRT wurde in der Studie ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Von diesen hatte ein Patient zwei, ein anderer bereits drei Biopsien mit negativen Ergebnissen (siehe Tab. 38).

Tab. 38: Patienten mit negativer Biopsie vor MRT

	PC-	PC+	
PE 0	69	52	121
PE 1	31	13	44
PE 2	10	1	11
PE 3	0	1	1
	110	67	177

5. Diskussion

Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist der sichere Nachweis bzw. Ausschluss eines Malignoms trotz Anwendung modernster diagnostischer Verfahren oft schwierig. Dass die bisher in den S3-Leitlinien empfohlenen Verfahren inklusive der TRUS-Biopsien kein zufriedenstellendes Ergebnis liefern, weder zum Nachweis noch zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms, bestätigen zahlreiche bereits veröffentlichte Studien. So gelingt bei Patienten mit Prostatakarzinom der Nachweis desselben durch eine einmalige TRUS-Biopsie in 77 - 80% der Fälle. In anderen Studien verfehlt die TRUS-gesteuerte randomisierte Stanzbiopsie ein Prostata-Ca sogar in bis zu 35% der Fälle und übersieht in über 85% eine Multifokalität (Pinto 2011a).

Es existieren bereits zahlreiche Veröffentlichungen, die den Nutzen der MRT zur Detektion eines PC nach erster negativer TRUS-Biopsie (Franiel 2011b; Scheidler 2012) oder vor Biopsie (Rosenkrantz 2013) belegen. Auch zu den verschiedenen Verfahren der PE-Entnahme aus einem suspekten Befund nach diagnostischer MRT und zu deren Vorteilen gegenüber einer TRUS-Biopsie wurden bereits Untersuchungen durchgeführt, unter anderem von Penzkofer et al. und Pokorny et al. (Penzkofer 2015; Pokorny 2014). Möglichkeiten sind unter anderem die kognitive Fusion der MR- und TRUS-Bilder, die softwaregestützte Fusionstechnik und die MR-gesteuerte Biopsie. Für die kognitive Überlagerung benötigt man, im Gegensatz zu den beiden anderen Verfahren, keine zusätzliche Hardware oder Software, somit entstehen keine extra Kosten. Andererseits lassen die beiden anderen Techniken theoretisch eine höhere Genauigkeit erwarten, die in einer Studie von Puech et al. im Vergleich zur kognitiven Fusion jedoch nicht nachgewiesen werden konnte (Puech 2013). Letztlich muss bei der Wahl der Fusionsmethode eine Abwägung zwischen Kosten und Nutzen erfolgen, wobei auf zukünftige Studien verwiesen werden

soll. Ein wesentliches Entscheidungskriterium ist sicherlich die Akzeptanz der jeweiligen Methode durch den urologischen Kollegen.

In unserer Studie sollte geklärt werden, ob eine radiologische Landkreispraxis in Kooperation mit den ansässigen niedergelassenen Urologen durch eine präbioptisch durchgeführte Routine-MRT mit einem kurzen Untersuchungsprotokoll (20 Minuten Untersuchungszeit), einem klar strukturiertem Befundungsschema inklusive graphischer Darstellung und einer modifizierten PI-RADS-Klassifikation die positive Biopsierate verbessern und gleichzeitig Biopsien reduzieren kann, jeweils im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur. Dabei wurde von den beteiligten Urologen meist die Methode der kognitiv-gezielten TRUS-Biopsie gewählt, da jede andere Methode derzeit noch zu kostenintensiv und deswegen für die urologische Einzelpraxis nicht zumutbar ist. Dasselbe gilt für die zeit- und kostenintensive MR-gesteuerte Biopsie für den Radiologen. Um die Akzeptanz der MRT der Prostata zu fördern, war es von Vorteil, die Biopsieentnahme weiterhin in der Hand der Zuweiser zu belassen und hierfür kein fest definiertes Biopsieschema zu vereinbaren.

Alle Patienten unserer Studiengruppe wurden zwecks abklärungsbedürftiger Prostata zur MRT-Untersuchung vor geplanter TRUS-Stanzbiopsie überwiesen. Es kann somit angenommen werden, dass bei allen überwiesenen Patienten die Indikation zur Probebiopsieentnahme bestand und, hätte im Vorfeld keine MR-Untersuchung stattgefunden, alle 177 Patienten biopsiert worden wären, die Patientenzustimmung zur Intervention vorausgesetzt. 56 Patienten waren bereits vor der Prostata-MRT biopsiert worden, mit jeweils negativem Ergebnis, davon nur zwei innerhalb der letzten zwölf Monate. Im Median lag die letzte Biopsie drei Jahre zurück. Eine postbioptische blutungsbedingte Signalveränderung in der Prostata war somit nicht mehr zu erwarten.

Von insgesamt 177 untersuchten Patienten wurden durch die MRT 63 der insgesamt 67 PC richtig und vier nicht erkannt, entsprechend einer Sensitivität

von 94%. Eines dieser nicht erkannten Prostatakarzinome war klinisch relevant mit stanzbioptisch 8 mm eines Gleason 7a- und 2 mm eines Gleason 6-Anteils. Ausgedehnte, flächig inhomogene T2w-Signalabsenkungen in der peripheren Zone führten in diesem Fall dazu, dass sich das links bioptisch gesicherte PC sowohl in T2w als auch in der ADC bei zusätzlich bestehender Prostatitis kaum vom umgebenden Gewebe abhob und, da es gegenüber den Prostatagrenzen keine Zeichen der Raumforderung erkennen ließ, nicht als maligne gewertet wurde (Abb. 12).

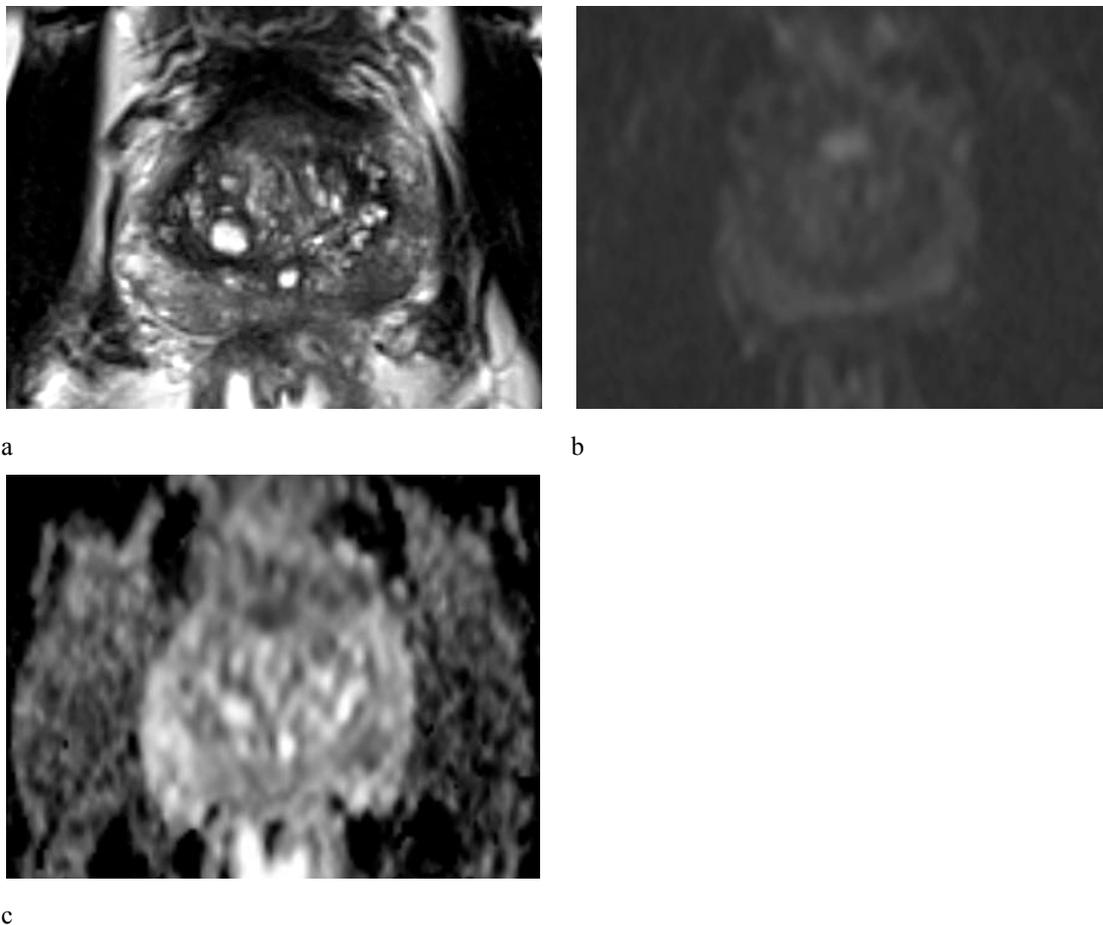


Abb. 12: Axiale Schichtung T2w (a), DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) (b) und ADC (c): maskiertes PC links dorsolateral in der peripheren Zone bei chronischer Prostatitis

In einem solchen Fall sollte, trotz bildgebend fehlendem Tumornachweis, immer eine ergänzende Biopsie empfohlen werden, zumindest jedoch eine kurzfristige Kontrolle, wie in diesem Fall auch geschehen, da flächige Signalabsenkungen in

der peripheren Zone, wie sie vor allem bei chronischer Prostatitis vorkommen, ein Prostatakarzinom bekanntermaßen maskieren können (Scheidler 2012).

Die übrigen drei in der MRT nicht erkannten Prostatakarzinome waren klinisch nicht signifikant. In einem der drei Fälle wurde das Prostatakarzinom weder in der MRT noch in der nachfolgenden Biopsie entdeckt; auch retrospektiv war es nicht zu erkennen, weswegen es in der Gruppe „Vergleich MRT – Biopsie“ nicht erscheint und den Unterschied von insgesamt nur drei zusätzlich in der Biopsie nachgewiesenen PC erklärt. Als Zufallsbefund fand sich dieses PC in einer anschließend durchgeführten TURP als inzidentelles Gleason-6-Prostatakarzinom mit 5% Tumorlast im gewonnenen Material. Wegen des geringen Malignomanteils wurde der Befund als klinisch nicht signifikant gewertet.

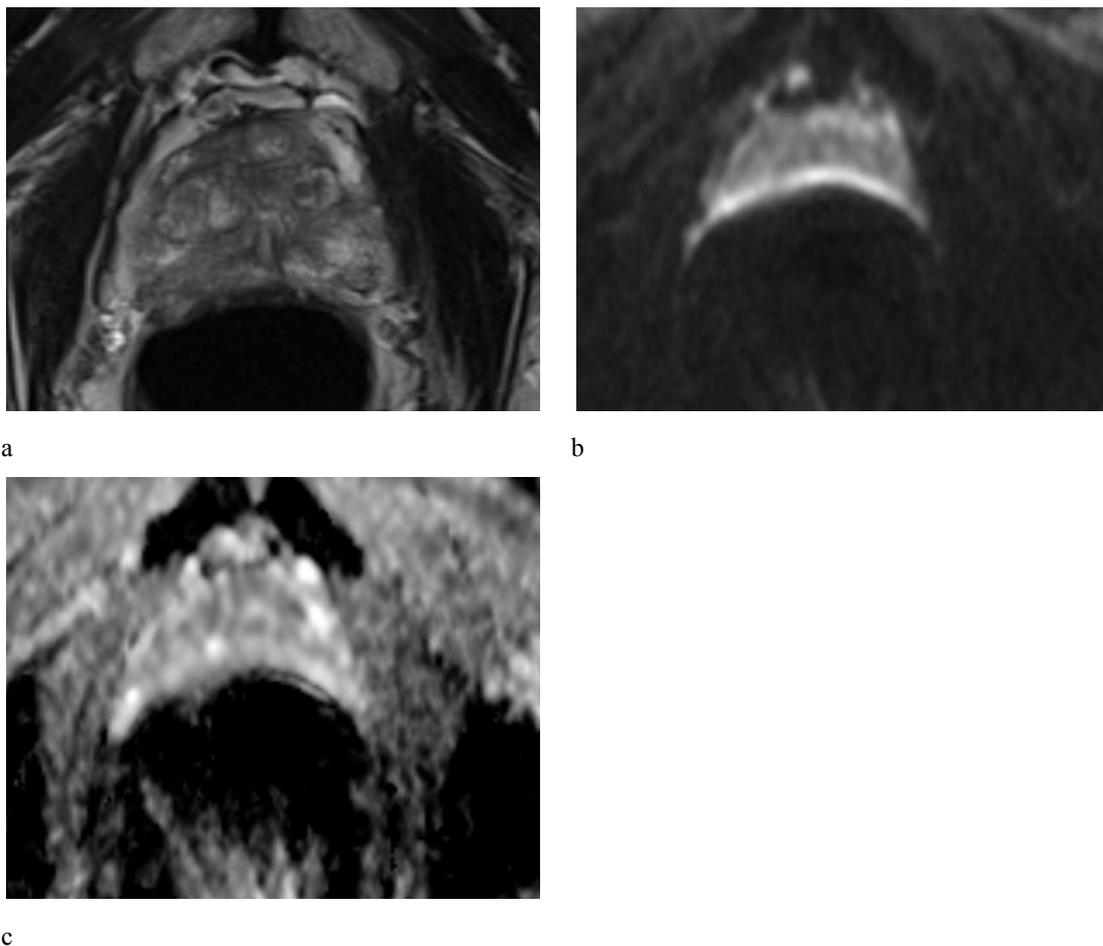


Abb. 13: Axiale Schichtung T2w (a), DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) (b) und ADC (c): Artefakt durch Luft im Rektum, vor allem in den diffusionsgewichteten Sequenzen

Ein weiteres der klinisch nicht signifikanten PC wies bei elf Stanzzyklindern und 147 mm Biopsatlänge einen Malignomanteil von 1 mm Gleason 6 auf. Hier bereiteten Artefakte in den dorsalen Anteilen der Prostata vor allem in der diffusionsgewichteten Sequenz Probleme, verursacht durch eine größere Luftansammlung im Rektum, wodurch die Raumforderung möglicherweise maskiert wurde (Abb. 13). Im Vergleich zu Studien mit Endorektalspule zeigen MR-Untersuchungen ohne Endorektalspule allerdings deutlich geringere Probleme mit Bildverzerrungen (Mazaheri 2008; Portalez 2010).

Das vierte nicht entdeckte PC wies in der MR-Untersuchung ebenfalls ausgedehnte Signalabsenkungen in der peripheren Zone auf. In der Biopsie fand sich bei zehn Zylindern und 170 mm Biopsatlänge in einem Zylinder ein 3 mm Gleason 6-Anteil.

Demgegenüber stehen zehn Patienten, die in der MRT einen verdächtigen Befund zeigten, der sich aber in der Biopsie (sechs Fälle) bzw. im Verlauf ohne Biopsie (vier Fälle) nicht bestätigen ließ, bei einer Gesamtanzahl von 110 malignomfreien Patienten (Spezifität 91%). Auch hier ergibt sich ein Unterschied in der Auswertung „MRT - Biopsie“, in der neun MR-suspekte Läsionen kein Korrelat in der Biopsie zeigten. Die Erklärung findet man in den Ergebnissen der OP und des klinischen Verlaufs. Während dreimal ein jeweils positiver MR-Befund im ventralen Drüsenanteil, einmal operativ und zweimal im klinischen Verlauf, nachgewiesen werden konnte, obwohl die Biopsie zuvor ein negatives Ergebnis erbrachte, bestätigte sich in sechs Fällen die Tumorfreiheit bei negativer Biopsie auch im Verlauf. Ersteres unterstützt die Annahme, dass anteriore PC durch die TRUS-Biopsie auch in Kenntnis der Lokalisation nicht zuverlässig erreicht werden, wie bereits Lawrentschuk et al. gezeigt hat (Lawrentschuk 2010). Im dorsalen Drüsenanteil wurde dagegen, soweit mit der MRT und klinischen Verlaufskontrolle einzuschätzen, durch die Biopsie kein Prostatakarzinom verfehlt. Andere Studien beschreiben nach mehrfach negativer TRUS-Biopsie eine auffällige Häufung von

Prostatakarzinomen in der zentralen Drüse, was darauf schließen lässt, dass die Trefferquote der Biopsie in der peripheren Zone im Vergleich zur weiter anterior gelegenen zentralen Drüse höher ist und nach Mehrfachbiopsien die Malignome in der zentralen Drüse übrigbleiben (Franiel 2011b; Pinkstaff 2005). Bei Betrachtung aller Patienten und Prostatakarzinome wies unsere Studie eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 94%, 91%, 86% und 96% auf. Haider et al. erreichte bei einer Population von 49 Patienten an einem 1,5T-MRT mit Endorektalspule durch T2w- und DWI-Sequenzen entsprechende Werte von 81%, 84%, 75% und 88% (Haider 2007). In der Studie von Tanimoto et al. mit 83 Patienten, untersucht mit 1,5T-MRT und Endorektalspule, sind Sensitivität und Spezifität unter Verwendung von T2w- und DWI-Sequenzen 84% und 85%, bei Auswertung von T2w-, DWI- und DCE-Sequenzen 95% und 74% (Tanimoto 2007). Kim et al. kommt in seiner Studie mit einem 3T-Tomographen ohne Endorektalspule unter Verwendung von T2w- und DWI-Sequenzen auf eine Sensitivität von 88% mit einem b-Wert von 1000 und 71% bei einem b-Wert von 2000 (Kim 2010). In einer Metaanalyse aus sieben Studien mit 526 Patienten konnten mit T2w-, DWI- und DCE-MRT eine Sensitivität von 74%, Spezifität von 88% und ein NPV von 65% - 94% erreicht werden (de Rooij 2014). Bis auf die Studie von Tanimoto et al. mit einem dezent besseren Wert, war die Sensitivität bei allen genannten Arbeiten im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich niedriger. Tanimoto et al. erreichte die höhere Sensitivität nur durch Anwendung einer zweiten funktionellen Bildgebung, der dynamischen Kontrastmittel-MRT, die jedoch eine deutliche Verschlechterung der Spezifität zur Folge hatte, im Vergleich zur MR-Untersuchung mit T2w- und DWI-Sequenzen allein.

Betrachtet man die 173 Patienten, die sich bezüglich klinisch signifikanter Prostatakarzinome einordnen lassen - vier Karzinome bestätigten sich in der Verlaufsbeobachtung ohne Histologiegewinnung und werden daher aus dieser Bewertung herausgenommen - wäre man mit der MRT in 53 Fällen richtig

positiv gelegen (Sensitivität 98%), in 103 von 104 Fällen richtig negativ (NPV 99%), nur ein PC hätte man übersehen. 16 mal (9,2%) war die MRT falsch positiv; entweder ergab die Histologie hier ein nicht signifikantes PC (6 Fälle) oder es konnte bioptisch und im Studienverlauf keines nachgewiesen werden (10 Patienten) Daraus ergibt sich eine Spezifität von 87% und ein PPV von 77%.

Von den 81 biopsierten Patienten hatten 61 einen positiven Befund, davon waren acht letztlich nicht signifikant (13,1%). In einer 525 Patienten umfassenden Studie von Catto et al. mit jeweils bioptisch gesichertem Prostatakarzinom und nachfolgender Prostatektomie wurde nach den Epstein-Kriterien, die unseren verwendeten Kriterien für klinisch signifikante PC weitestgehend entsprechen, durch die Biopsie in 39% der Fälle ein nicht signifikantes PC diagnostiziert, andererseits wurde jedes vierte in seiner Signifikanz unterschätzt (Catto 2011). Verglichen mit diesen Daten deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine präbiopische MRT und kognitive Fusion die Anzahl an diagnostizierten nicht signifikanten Prostatakarzinomen in der TRUS-Biopsie auf 1/3 reduzieren und den Patienten somit eine unnötige Therapie wenigstens vorerst, eventuell sogar auf Dauer, ersparen kann. Haffner et al. erreichte in seiner Studie mit der kognitiven Fusion eine um 16% höhere Rate an Karzinomen mit Gleason 4- und 5-Anteilen im Vergleich zur Standard-TRUS-Biopsie (Haffner 2011), Siddiqui bestätigte sogar eine um 67% höhere Rate an Malignomen mit Gleason 4+3 oder höher (Siddiqui 2013). In Anlehnung an diese Ergebnisse hätte man – rein rechnerisch - durch eine Standardbiopsie ohne vorherige MRT zwei Prostatakarzinome mit einem Gleason-Wert zwischen 8 und 10 nicht entdeckt.

Wären von allen 177 Patienten nur diejenigen 73 Patienten biopsiert worden, die einen positiven MR-Befund hatten, hätte man vier Prostatakarzinome übersehen, davon ein signifikantes. Damit wurden durch die MRT 98% der klinisch relevanten PC erkannt, das entspricht einem Risiko eines unentdeckten klinisch

relevanten PC von 0,6%, entsprechend einem Patienten. Dabei wären zehn Patienten (5,6%) umsonst, 104 Patienten (58,8%) nicht biopsiert worden. Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass durch ausschließliche Anwendung einer kognitiven Fusionsbiopsie ohne systematische Biopsien 37% der Patienten eine Probeexzision erspart werden kann und gleichzeitig 13% weniger klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome diagnostiziert werden (Haffner 2011).

In unserem Patientengut wurden vor der MRT-Untersuchung von den letztendlich malignomfreien Patienten 32% nach negativer Erstbiopsie erneut biopsiert. Überträgt man diese Zahl auf das Gesamtkollektiv, hätten von den 104 Patienten, denen man durch die MRT eine Biopsie ersparen hätte können, 33 wenigstens eine Folgebiopsie erhalten hätten. Demzufolge hätte man in unserem Kollektiv 104 Patienten eine Erstbiopsie und von diesen 33 eine Folgebiopsie ersparen können, entsprechend 137 Patientenbiopsien, verbunden mit Schmerzen und möglichen Komplikationen wie Blutung, Harnverhalt, Infekt, und eventuell Klinikaufenthalt. Weitere Folgebiopsien bei einzelnen Patienten wären anzunehmen.

Während bei 73,5% der biopsierten Patienten der Nachweis eines Prostatakarzinoms gelang, wurden nur vier PC bei 83 biopsierten Patienten, entsprechend 4,8%, durch die Biopsie verfehlt, wovon eines klinisch relevant war. Die MRT erreichte eine Sensitivität von 94% bzw. 98% bezüglich aller bzw. klinisch relevanter Prostatakarzinome. In anderen Studien erhielten Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch die erste TRUS-Standardbiopsie nur in 25 - 34% der Fälle ein positives Ergebnis bei einer Sensitivität zwischen 65% und 80%; bei anhaltendem Malignomverdacht war eine zweite Biopsie sogar in 81 - 83% negativ (Dinter 2010; Keetch 1994; Rabbani 1998; Roehl 2002). Umgekehrt bedeutet dies, dass ohne präbiopsisch durchgeführte MRT 66 - 75% der Erstbiopsien negativ waren, dabei wurden 20 - 35% der Prostatakarzinome nicht diagnostiziert. Überträgt man diese Daten auf

unsere Studienpopulation von 177 Patienten, würde man 55 - 92 Prostatakarzinome erwarten. 44 - 60 Patienten hätten durch die erste TRUS-Biopsie einen positiven Befund erhalten, bei 11 - 32 Patienten wäre das Prostatakarzinom durch die Biopsie verfehlt worden.

Bei vorliegendem MRT-Ergebnis und nach Entscheidung des Urologen mit dem Patienten unterzogen sich 83 von 177 Patienten (46,9%) einer Biopsie. In 61 von 83 Fällen (73,5%) brachte die PE einen positiven Befund, vier Prostatakarzinome (4,8%) konnten durch die Biopsie nicht gesichert werden. Zwei Patienten, deren klinischer Verlauf ein Malignom zeigte, stimmten einer Biopsie nicht zu und erhielten daher keine PE.

Unter der Annahme, dass ohne MRT alle Patienten eine Indikation zur Biopsie hatten, konnte die positive Rate einer Standard-TRUS-Biopsie von 25% - 34% durch die präbiopisch durchgeführte MRT auf 73,5% um das 2- - 3-fache gesteigert und die Falsch-negativ-Rate von 20% - 35% auf 6,2% um 3/4 für klinisch relevante Prostatakarzinome gesenkt werden. Dies gelang einerseits durch eine positive Vorauswahl der Patienten durch den MR-Befund, andererseits durch eine verbesserte Treffgenauigkeit und damit eine Reduzierung von falsch negativen Biopsien. Gleichzeitig konnten approximativ 137 Biopsien inklusive Folgebiopsien eingespart werden.

Bezogen auf klinisch relevante Prostatakarzinome ist die Sensitivität der MRT noch einmal deutlich höher als bei Betrachtung aller Prostatakarzinome. Das ist insofern wünschenswert, da durch eine Therapie nicht relevanter PC häufig Nachteile in Form von Nebenwirkungen mit Verlust an Lebensqualität auftreten, die die geringen bzw. fraglichen Vorteile der Therapie deutlich überwiegen können. Tatsächlich werden auch durch die MRT nicht signifikante PC entdeckt, in unserem Fall in 14%, und damit deutlich seltener als durch die TRUS-Biopsie alleine mit etwa 50% klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome (Catto 2011; Onik 2009; Sonn 2014). Allerdings muss es kein Nachteil sein, wenn die MRT einen Befund detektiert, der sich in der

anschließenden Biopsie als klinisch nicht signifikant erweist. Die histologische Diagnose „nicht relevantes PC“ nach MR-positivem Befund ist verlässlicher, als nach Standardbiopsie alleine, da die Indexläsion durch Kenntnis der Lokalisation bioptisch mit größerer Sicherheit getroffen wird und man durch die MRT Hinweise auf die Ausdehnung und eventuelle Infiltration von Nachbarstrukturen erhält, was wiederum gegen ein klinisch nicht relevantes Prostatakarzinom sprechen würde. In einer Standardbiopsie kann man sich dagegen nie sicher sein, ob das histologische Ergebnis dem relevantesten Befund entspricht und dieser repräsentativ getroffen wurde, ob es ein irrelevanter Zweittumor oder zufällig im Randbereich getroffene Malignomanteile sind, wodurch es in der Folge zu einer bedeutenden Fehleinschätzung der Erkrankung kommen kann. Nach King et al. und Pinthus et al. repräsentiert die Histologie in 33% - 50% der präoperativ positiven TRUS-Biopsien nicht den aggressivsten Tumoranteil (King 2004; Pinthus 2006). Wird in Kenntnis der Indexläsion durch die MRT histologisch ein klinisch nicht signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen, kann durch dieses zusätzliche diagnostische Argument eine Entscheidung zur „active surveillance“ unterstützt werden, da weitere höhergradige Karzinome mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen sind. Zusätzlich steht für die dann notwendigen Verlaufskontrollen die MRT als potentes diagnostisches Werkzeug, zusätzlich zur PSA-Bestimmung und der Biopsie als zweite nichtinvasive Methode, zur Verfügung. Vor allem für bioptisch schwer erreichbare anteriore oder apikale Prostatakarzinome bietet sich diese Möglichkeit an. Dabei erhält man neben Erkenntnissen über die Befundgröße auch Hinweise auf eine Zunahme des Gleason-Score, der für periphere Prostatakarzinome gut mit dem ADC-Wert korreliert, wie unter anderem Vargas et. al. zeigten. Voraussetzung zur Vergleichbarkeit der ADC-Werte ist dabei allerdings die Durchführung der Untersuchung am selben Gerät bei unveränderter Parametereinstellung (Vargas 2011). Ob durch Verlaufskontrollen mit der MRT das Biopsieintervall

verlängert werden kann, oder ob eine bioptische Kontrolle möglicherweise erst bei Hinweisen auf einen Tumorprogress in der MRT erfolgen kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Betrachtet man die PI-RADS-Bewertung bezüglich klinisch signifikanter Prostatakarzinome lappenbezogen, fällt eine etwas geringere Sensitivität bei höherer Spezifität auf. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass in der MRT bis zur Mittellinie reichende lappenbezogene Prostatakarzinome eher als einseitig gewertet wurden, in der OP-Histologie dennoch häufig beide Lappen infiltriert waren. Hierbei ist uns die angewandte genaue Definition der Mittellinie nicht bekannt. Denkbar wäre eine Linie exakt in der Mitte oder aber eine Mittellinie, definiert durch die Urethra, die gegebenenfalls durch BPH-Knoten oder andere raumfordernde Elemente verlagert sein kann. Der entscheidendere Grund dürfte aber eine tatsächliche mikroskopische Infiltration der Gegenseite sein, die bildgebend nicht erfasst werden konnte. Eine andere Möglichkeit wäre, dass Prostatakarzinome auch häufig multifokal wachsen und zum Teil mikroskopisch kleine Herde aufweisen (Schulte 2008). Eine weitere Erklärung ist, dass man sich bei der MRT-Auswertung meist auf die wichtigsten ein oder zwei Indexläsionen beschränkt. Würde man alle Veränderungen und möglichen malignen Befunde beschreiben, deren Erscheinungsbild in den verschiedenen Sequenzen bekanntlich zu benignen Befunden, wie BPH-Knoten, Narben und Prostatitis Überschneidungen aufweisen können - umso mehr bei Malignomen mit niedriger Gleason-Graduierung - wäre der schriftliche Befund für den überweisenden und behandelnden Kollegen rasch unübersichtlich. Die Rate an falsch positiven Befunde in der MRT würde dadurch steigen und, viel schwerwiegender, es könnte durch eine Fülle von Diagnosen die Indexläsion übersehen bzw. vernachlässigt werden. Zudem gäbe es ein erhöhtes Risiko, einen beschriebenen suspekten Befund zu biopsieren, der nicht der Indexläsion entspricht, mit konsekutiver Fehleinschätzung der Situation. Es ist daher nach Meinung des Autors wesentlicher, die entscheidenden Befunde knapp und

verständlich darzustellen und, je nach Abwägung, nicht relevante Details wegzulassen, insbesondere wenn sie die Therapie und Prognose höchstwahrscheinlich nicht beeinflussen. Umso erstaunlicher ist es, dass der AUC-Wert der seitengetrenten ROC-Auswertung nur gering niedriger im Vergleich zur patientenbezogenen Auswertung ist und auch hier einen guten Zusammenhang zwischen MRT-Beurteilung und klinisch signifikanten Prostatakarzinomen belegt. Lappenbezogen wurden von insgesamt 96 Hälften mit relevantem Prostatakarzinom durch die MRT sieben übersehen, die in der Biopsie detektiert wurden. Dagegen diagnostizierte die MRT 14 Hälften richtig positiv, die durch die Biopsie trotz Kenntnis des MRT-Befundes verfehlt wurden und in der OP-Histologie bestätigt werden konnten. Nur in drei Hälften wurde ein Prostatakarzinom durch beide Methoden nicht erkannt. Ob eine Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV von 90%, 89%, 96% und 75% für klinisch relevante Prostatakarzinome, bezogen auf die Prostatahälften, zur Entscheidung für eine Hemiablation bei einseitiger Lokalisation ausreicht, muss selbstverständlich im Einzelfall diskutiert werden. Die Ergebnisse stellen aber eine solide Basis dar und sind deutlich vielversprechender als in der Studie von Rosenkrantz et al. mit entsprechend 65%, 84%, 86% und 60% bei einer Kohorte von 42 Patienten (Rosenkrantz 2013). Scheidler et al. erreichten in ihrer Studie für die seitengetrente Bewertung durch morphologische Bildgebung allein (T1w und T2w) entsprechend 83%, 69%, 96%, 33% bei 115 Patienten nach vorausgegangener negativer 12-fach-Biopsie (Scheidler 2012). Der NPV, wichtig für die Entscheidung zur Hemiablation, erreichte in der Studie von Scheidler et al. zwar den gleichen Wert mit 96%, damit sind nur 4% der als malignomfrei gewerteten Prostatahälften dennoch positiv. Die Spezifität war in der Studie jedoch mit 69% um 20 Prozentpunkte niedriger. Dadurch würde etlichen Patienten die Möglichkeit einer Hemiablation verwehrt. Dies bestätigt, dass die DWI als funktionelle Bildgebung die Spezifität erhöht, wie bereits in anderen Studien beschrieben; diese wird von der „European society of

urogenital Radiology“ (ESUR) zur PI-RADS-Klassifikation empfohlen und heute auch gefordert (Bomers 2014; Hambrock 2011; Nagel 2013; Tamada 2008).

Wenn man bedenkt, dass bei Verwendung einer 18 G-Biopsienadel mit 20 mm Zylinderlänge eine systematische Biopsie mit 10 - 12 Stanzzyklindern maximal 0,25 ml Gewebe entnimmt, was bei einer normal großen Prostata etwa 1% des Volumens entspricht, ist es vorstellbar, dass mit dieser Methode ein Malignom ohne Kenntnis der Lokalisation verfehlt werden kann. Gerade die anterioren und apikalen Anteile der Prostata sind bei Standardbiopsien kaum zu erreichen. Dies trifft umso mehr bei einer vergrößerten Prostata zu. Andererseits gibt es Untersuchungen, die belegen, dass Sättigungsbiopsien mit 32 Zylindern keine höhere Treffsicherheit gegenüber solchen mit 18 Zylindern aufweisen (Delongchamps 2009). Eine Studie von Tareen et al. mit 1458 Patienten, alle biopsiert, erreichte durch Biopsie allein einen NPV von lediglich 27,6% (Tareen 2009).

Die vorliegende Arbeit beherbergt einige Limitationen:

- Es handelt sich bei der Untersuchung um eine Single-center-Studie. Hierbei werden nur ein Gerät und ein Setup untersucht. Die Ergebnisse sind daher nicht auf andere Geräte oder abweichende Studienprotokolle übertragbar. Dafür wären weiterführende Multicenterstudien notwendig.
- Die MRT-Untersuchungen wurden von zwei Radiologen unabhängig analysiert, die abschließende Bewertung mit PI-RADS-Einteilung erfolgte dann aber im Konsens. Dieses Vorgehen birgt zwar das Risiko eines systematischen Fehlers. Die Ergebnisse werden so jedoch homogener und besser vergleichbar als bei Befundung der Untersuchungen durch nur jeweils einen Radiologen ohne die interne Kontrolle der Doppelbefundung.

- Im Rahmen der Studie werden Patienten nach mindestens zwei Jahren Verlaufsbeobachtung als malignomfrei klassifiziert, obwohl nicht sichergestellt werden kann, ob nach einer längeren Beobachtungszeit nicht doch ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden könnte. Obwohl dies nur bei wenigen, vor allem langsam wachsenden Prostatakarzinomen der Fall sein dürfte, stellt dies eine inhärente Schwäche der Studie dar. Eine definitive Malignomfreiheit könnte nur durch eine Prostatektomie aller Patienten geklärt werden. Dieses Vorgehen ist aber bei fehlendem Verdacht auf ein PC ethisch nicht vertretbar. Dies ist auch der Grund, warum in der vorliegenden Studie keine belastbaren Daten falsch negativer Biopsien aus dem Apex oder der anterioren Prostatahälfte existieren, wodurch es zu einer geringen Erhöhung falsch positiver MR-Befunde in der Studie gekommen sein könnte. Besteht in der MRT nach negativer Biopsie ein anhaltender Malignomverdacht in einer dieser Regionen, sollte eine transperineale MR-gesteuerte Biopsie in Erwägung gezogen werden.
- Außerdem wird davon ausgegangen, dass das histologische Ergebnis den korrekten Tumorgrad im untersuchten Gewebe, sei es Biopsie oder Prostatektomiepräparat, widerspiegelt. Die histologischen Untersuchungen aus Probeexzisionen und OP-Präparaten erfolgte bei verschiedenen Pathologen in unterschiedlichen Instituten. Es ist bekannt, dass die Güte der pathologischen Bewertung und damit die korrekte Gleason-Einteilung mit der Erfahrung des Pathologen und seiner Untersuchungsanzahl pro Woche abhängt. Dies trifft umso mehr zu, wenn es sich um kleine Prostatakarzinome handelt, die häufig zu geringgradig eingeschätzt werden (Burchardt 2008).
- Obwohl für den in der Studie verwendeten PI-RADS-Score nur die durchgeführten T2w- und DWI-Sequenzen herangezogen wurden, wurde bei allen Prostata-MRT-Untersuchungen standardmäßig auch eine dynamische Kontrastuntersuchung angefertigt. Obwohl deren Ergebnisse nicht in die PI-

RADS-Bewertung einfließen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch diese in unsicheren Fällen (z.B. PI-RADS 3) die Bewertung beeinflusst wurde

- Es liegen uns weder Daten vor, wie häufig von der routinemäßigen TRUS-12-fach-Biopsie abgewichen und die kognitive Fusion tatsächlich angewandt wurde, noch existiert eine exakte Anleitung zur Durchführung der TRUS-Biopsie mit kognitiver Fusion. Da die MRT-Untersuchungen und deren Auswertungen vor Durchführung einer Stanzbiopsie erfolgten und dem Überweiser schriftlich übermittelt wurden, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse für eine fokussierte Biopsie, bzw. kognitive Überlagerung regelmäßig zur Hilfe genommen wurden.

Unsere Studie verdeutlicht, in welchem Ausmaß die Kombination von MRT und Biopsie das Ergebnis einer alleinigen Biopsie verbessern kann und bestätigt damit andere Veröffentlichungen. Die Studiendaten sprechen dafür, dass bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine präbiopsische Prostata-MRT mit funktioneller Bildgebung im Workflow einen festen Stellenwert haben sollte, falls gegen die MRT keine Kontraindikationen bestehen. Allerdings sind hierfür hohe Standards an Gerät, Durchführung und Bildinterpretation erforderlich. Dass diese in einer Landkreispraxis mit einem 3T-MR-Tomographen ohne Endorektalspule zuverlässig erfüllt werden können und zu einer erheblichen Verbesserung der Biopsieergebnisse führen, verdeutlicht die vorliegende Studie. Ob sich dieser Weg im Vergleich zum heutigen Standardvorgehen mit zahlreichen, oft unnötigen Biopsien, Behandlung von Komplikationen und Übertherapie mit gegebenenfalls weiteren Folgekosten durch therapiebedingte Arbeitsausfälle oder kostenintensivere Therapie durch verfehlte und dadurch zu spät diagnostizierte Prostatakarzinome für das Gesundheitswesen rechnet, müssen zukünftige Studien zeigen.

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist weltweit der häufigste maligne Tumor beim Mann, jedoch sind die derzeit eingesetzten Diagnoseverfahren nicht zufriedenstellend.

Als Beitrag zur Versorgungsforschung untersuchten wir retrospektiv an einem auf Landkreisüberweiser beschränkten Patientengut (177 Patienten) mit abklärungsbedürftiger Prostata, ob eine präbiptisch durchgeführte multiparametrische MR-Untersuchung mit T2w- und DWI-Sequenzen die Treffsicherheit einer anschließenden TRUS-Biopsie durch kognitive Fusion erhöhen kann, und ob dadurch in der Praxis weniger Biopsien durchgeführt werden. Als Goldstandard dienten die Histologie nach Prostatektomie (n=39), nach TRUS-Biopsie (n=83) bzw. einer mindestens zweijährigen klinischen Verlaufskontrolle (n=177).

Die urologischen Überweiser erhalten in der Radiologie Oberland standardmäßig einen strukturierten MRT-Befund per Fax einschließlich exakter graphischer Darstellung der Tumorlokalisation und -ausdehnung. Das weitere Vorgehen inklusive Biopsieindikation liegt vollständig in ihrer Entscheidungsfreiheit.

Die MRT der Prostata erreichte - bei Betrachtung aller Prostatakarzinome - im Vergleich mit Literaturergebnissen hohe Werte für Sensitivität (94%), Spezifität (91%), NPV (96%) und PPV (86%). Bei der ausschließlichen Betrachtung der klinisch signifikanten Prostatakarzinome ergaben sich folgende Werte: Sensitivität 98%, Spezifität 87%, NPV 99% und PPV 77%. Damit qualifiziert sich diese Methode als primäres diagnostisches Verfahren bei abklärungsbedürftiger Prostata. In dieser Studie lag die positive Biopsierate bei 73,5% und konnte somit um das 2,5 - 3-fache im Vergleich zur TRUS-Standardbiopsie gesteigert werden, obwohl bereits 56 Patienten negativ vorbiopsiert waren. Diese deutlich verbesserten Biopsieergebnisse dürften

sowohl auf die Qualität des MRT-Befundes als auch auf die Möglichkeit zur kognitiven Fusion zurückzuführen sein.

Unter Berücksichtigung des MRT-Befundes wurden weniger als die Hälfte (47%) der Patienten im Beobachtungszeitraum biopsiert. Hätte man nur den MR-Befund für die Indikation zur Biopsie herangezogen, wäre eine Biopsie bei nur 41% der Patienten erforderlich gewesen, obwohl das Patientengut mit negativen Vorbiopsien bei 32% der Patienten eher ungünstig selektioniert war.

Letztlich wurde mit der MRT nur ein klinisch relevantes Gleason-7b-Prostatakarzinom übersehen, trotz deutlich reduzierter Biopsierate.

Gerade für nicht- oder gering-invasive zukünftige Therapieverfahren wie “active surveillance“, Hemiablation, fokale Therapien und andere Verfahren, stellt die präbiopsische MRT eine vielversprechende Methode dar, da sie in der Lage ist, die komplette Prostata hochauflösend darzustellen und exakte Hinweise auf die therapierelevante Indexläsion zu liefern.

Die aktuelle Studie zeigt das große Potential einer routinemäßig vor Prostatabiopsie durchgeführten multiparametrischen MRT mit realistischen Zahlen aus dem urologisch-radiologischen Versorgungsalltag auf und könnte als Grundlage für weitere Studien unter Berücksichtigung der finanziellen Aspekte dienen.

7. Literaturverzeichnis

Ackermann, R.A., W.; Albrecht, C.; Beyersdorff, D.; Blana, A.; Böhmer, D.; Börgermann, C.; Borchers, H.; Burchardt, M.; Deger, S.; Doehn, C.; Donner-Banzhoff, N.; Ebermayer, J.; Ebert, T.; Egidi, G.; Enders, P.; Fichtner, J.; Fiebrandt, H.-J.; Fornara, P.; Fröhner, M.; Galalae, R.-M.; Ganswindt, U.; Göckel-Beining, B.; Goldner, G.; Graefen, M.; Grimm, M.-O.; Grün, A.; Hampel, C.; Hakenberg, O.; Hammerer, P.; Hartmann, A.; Hautmann, R.; Heidenreich, A.; Henkel, T.-O.; Hinkelbein, W.; Höcht, S.; Hölscher, T.; Hoffmann, W.; Jakse, G.; Jocham, D.; Jünemann, K.-P.; Kahl, P.; Kaufmann, S.; Klein, T.; Kotzerke, J.; Krause, B.; Kristiansen, G.; Küfer, R.; Lein, M.; Loch, T.; Loertzer, H.; Luboldt, H.-J.; Lümmen, G.; Machtens, S.; Martin, T.; Miller, K.; Moser, L.; Mueller-Lisse, U.; Otto, U.; Palmedo, H.; Pummer, K.; Rohde, V.; Roth, W.; Rübber, H.; Schmitz-Dräger, B. J.; Schostak, M.; Schrader, M.; Schulz, W. A.; Sedlmayer, F.; Semjonow, A.; Steuber, T.; Stöckle, M.; Tedsen, S.; Thomas, C.; Thüroff, J.; Vögeli, T.-A.; Volkmer, J.-P.; Wagner, S.; Walden, O.; Wedding, U.; Weißbach, L.; Wenz, F.; Wernert, N.; Wetterauer, U.; Wiedemann, A.; Wiegel, T.; Wirth, M.; Wörmann, B.; Wolff, J. M. Zacharias, J.-P.; Zastrow, S.; Zips, D., (2014)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

(http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf)

Abrufdatum 15.02.2015

Ahmed, H.U., Hu, Y., Carter, T., Arumainayagam, N., Lecornet, E., Freeman, A., Hawkes, D., Barratt, D.C., Emberton, M.

Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol* 186, (2011), 458-464.

Alonzi, R., Padhani, A.R., Allen, C.

Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer.

Eur J Radiol 63, (2007), 335-350.

Andriole, G.L., Catalona, W.J.

Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience.

Urol Clin North Am 20, (1993), 647-651.

Ayala, A.G., Ro, J.Y., Babaian, R., Troncoso, P., Grignon, D.J.

The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma.

Am J Surg Pathol 13, (1989), 21-27.

Balaji, K.C., Fair, W.R., Feleppa, E.J., Porter, C.R., Tsai, H., Liu, T., Kalisz, A., Urban, S., Gillespie, J.

Role of advanced 2 and 3-dimensional ultrasound for detecting prostate cancer.

J Urol 168, (2002), 2422-2425.

Bangma, C.H., Roemeling, S., Schroder, F.H.

Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer.

World J Urol 25, (2007), 3-9.

Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Rouviere, O., Logager, V., Futterer, J.J., European Society of Urogenital, R.
ESUR prostate MR guidelines 2012.
Eur Radiol 22, (2012), 746-757.

Beyersdorff, D., Taupitz, M., Winkelmann, B., Fischer, T., Lenk, S., Loening, S.A., Hamm, B.
Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging.
Radiology 224, (2002), 701-706.

Bjartell, A.
PSA and prostate cancer screening: the challenge of the new millennium.
Eur Urol 52, (2007), 1284-1286.

Bomers, J.G., Barentsz, J.O.
Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS.
Biomed Res Int 2014, (2014), 431680.

Bonekamp, D., Jacobs, M.A., El-Khouli, R., Stoianovici, D., Macura, K.J.
Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions.
Radiographics 31, (2011), 677-703.

Boonsirikamchai, P., Choi, S., Frank, S.J., Ma, J., Elsayes, K.M., Kaur, H., Choi, H.
MR imaging of prostate cancer in radiation oncology: what radiologists need to know.
Radiographics 33, (2013), 741-761.

Burchardt, M., Engers, R., Muller, M., Burchardt, T., Willers, R., Epstein, J.I., Ackermann, R., Gabbert, H.E., de la Taille, A., Rubin, M.A.
Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays.
J Cancer Res Clin Oncol 134, (2008), 1071-1078.

Catto, J.W., Robinson, M.C., Albertsen, P.C., Goepel, J.R., Abbod, M.F., Linkens, D.A., Davis, M., Rosario, D.J., Warren, A.Y., Varma, M., Griffiths, D.F., Grigor, K.M., Mayer, N.J., Oxley, J.D., Deshmukh, N.S., Lane, J.A., Metcalfe, C., Donovan, J.L., Neal, D.E., Hamdy, F.C., Protec, T.s.g.
Suitability of PSA-detected localised prostate cancers for focal therapy: experience from the ProtecT study.
Br J Cancer 105, (2011), 931-937.

Chang, D.T., Challacombe, B., Lawrentschuk, N.
Transperineal biopsy of the prostate--is this the future?
Nat Rev Urol 10, (2013), 690-702.

Chun, F.K., Steuber, T., Erbersdobler, A., Currlin, E., Walz, J., Schlomm, T., Haese, A., Heinzer, H., McCormack, M., Huland, H., Graefen, M., Karakiewicz, P.I.
Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology.
Eur Urol 49, (2006), 820-826.

- Coakley, F.V., Hricak, H.
Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach.
Radiol Clin North Am 38, (2000), 15-30.
- Cooperberg, M.R., Moul, J.W., Carroll, P.R.
The changing face of prostate cancer.
J Clin Oncol 23, (2005), 8146-8151.
- D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Cote, K., Loffredo, M., Schultz, D., Chen, M.H., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Wein, A., Richie, J.P.
Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era.
Cancer 95, (2002), 281-286.
- de Jong, I.J., Pruim, J., Elsinga, P.H., Vaalburg, W., Mensink, H.J.
Visualization of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography.
Eur Urol 42, (2002), 18-23.
- de Jong, I.J., Pruim, J., Elsinga, P.H., Vaalburg, W., Mensink, H.J.
Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET.
J Nucl Med 44, (2003), 331-335.
- de Rooij, M., Hamoen, E.H., Futterer, J.J., Barentsz, J.O., Rovers, M.M.
Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis.
AJR Am J Roentgenol 202, (2014), 343-351.
- DeLongchamps, N.B., de la Roza, G., Jones, R., Jumbelic, M., Haas, G.P.
Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer.
BJU Int 103, (2009), 49-54.
- Dinter, D.J., Weidner, A.M., Wenz, F., Pelzer, A.E., Michel, M.S., Schoenberg, S.O.
Bildgebung der Prostata.
Der Urologe 49, (2010), 963-975.
- van Dorsten, F.A., van der Graaf, M., Engelbrecht, M.R., van Leenders, G.J., Verhofstad, A., Rijpkema, M., de la Rosette, J.J., Barentsz, J.O., Heerschap, A.
Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer.
J Magn Reson Imaging 20, (2004), 279-287.
- Draisma, G., Boer, R., Otto, S.J., van der Crujisen, I.W., Damhuis, R.A., Schroder, F.H., de Koning, H.J.
Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.
J Natl Cancer Inst 95, (2003), 868-878.
- Engelbrecht, M.R., Huisman, H.J., Laheij, R.J., Jager, G.J., van Leenders, G.J., Hulsbergen-Van De Kaa, C.A., de la Rosette, J.J., Blickman, J.G., Barentsz, J.O.
Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging.

Radiology 229, (2003), 248-254.

Engelhard, K., Hollenbach, H.P., Deimling, M., Kreckel, M., Riedl, C.
Combination of signal intensity measurements of lesions in the peripheral zone of prostate with MRI and serum PSA level for differentiating benign disease from prostate cancer.
Eur Radiol 10, (2000), 1947-1953.

Epstein, J.I.
Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made.
Am J Surg Pathol 24, (2000), 477-478.

Epstein, J.I.
An update of the Gleason grading system.
J Urol 183, (2010), 433-440.

Franiel, T.
[Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate - technique and clinical applications].
Rofo 183, (2011a), 607-617.

Franiel, T., Beyersdorff, D.
Prostatakarzinom - Diagnostik und Staging.
Radiologie up2date 7, (2007), 95-112.

Franiel, T., Ludemann, L., Rudolph, B., Rehbein, H., Staack, A., Taupitz, M., Prochnow, D., Beyersdorff, D.
Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence.
Invest Radiol 43, (2008), 481-487.

Franiel, T., Stephan, C., Erbersdobler, A., Dietz, E., Maxeiner, A., Hell, N., Huppertz, A., Miller, K., Strecker, R., Hamm, B.
Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning.
Radiology 259, (2011b), 162-172.

Frauscher, F., Klauser, A., Berger, A.P., Halpern, E.J., Feuchtner, G., Koppelstaetter, F., Pallwein, L., Pinggera, G.M., Weirich, H., Horninger, W., Bartsch, G., zur Nedden, D.
[The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer].
Radiologe 43, (2003), 455-463.

Gibbs, P., Liney, G.P., Pickles, M.D., Zelhof, B., Rodrigues, G., Turnbull, L.W.
Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla.
Invest Radiol 44, (2009), 572-576.

Gleason, D.F., Mellinger, G.T.
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.

J Urol 111, (1974), 58-64.

Gosselaar, C., Roobol, M.J., Schroder, F.H.

Prevalence and characteristics of screen-detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant?

BJU Int 95, (2005), 231-237.

Gronberg, H.

Prostate cancer epidemiology.

Lancet 361, (2003), 859-864.

Haese, A., Schlomm, T., Graefen, M.

Prostatatumoren

In: "Praxis der Urologie in zwei Bänden", Jocham, D. Miller, K.(Hrsg.), Georg Thieme

Verlag, Stuttgart-New York, 2007a, 3. überarb. und erw. Aufl., 128.

Haese, A., Schlomm, T., Graefen, M.

Prostatatumoren, Ätiologie

In: "Praxis der Urologie in zwei Bänden", Jocham, D. Miller, K.(Hrsg.), Georg Thieme

Verlag, Stuttgart-New York, 2007b, 3. überarb. und erw. Aufl., 131.

Haffner, J., Lemaitre, L., Puech, P., Haber, G.P., Leroy, X., Jones, J.S., Villers, A.

Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection.

BJU Int 108, (2011), E171-178.

Haider, M.A., van der Kwast, T.H., Tanguay, J., Evans, A.J., Hashmi, A.T., Lockwood, G., Trachtenberg, J.

Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer.

AJR Am J Roentgenol 189, (2007), 323-328.

Halpern, E.J., Strup, S.E.

Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer.

AJR Am J Roentgenol 174, (2000), 623-627.

Hambrock, T., Somford, D.M., Hoeks, C., Bouwense, S.A.W., Huisman, H., Yakar, D., van Oort, I.M., Witjes, J.A., Fütterer, J.J., Barentsz, J.O.

Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen.

The Journal of Urology 183, (2010), 520-528.

Hambrock, T., Somford, D.M., Huisman, H.J., van Oort, I.M., Witjes, J.A., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., Scheenen, T., Barentsz, J.O.

Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer.

Radiology 259, (2011), 453-461.

Hegde, J.V., Mulkern, R.V., Panych, L.P., Fennessy, F.M., Fedorov, A., Maier, S.E., Tempany, C.M.

Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer.

J Magn Reson Imaging 37, (2013), 1035-1054.

Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., Mottet, N.

EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013.

Eur Urol 65, (2014), 124-137.

Hoeks, C.M., Barentsz, J.O., Hambrock, T., Yakar, D., Somford, D.M., Heijmink, S.W., Scheenen, T.W., Vos, P.C., Huisman, H., van Oort, I.M., Witjes, J.A., Heerschap, A., Futterer, J.J.

Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging.

Radiology 261, (2011), 46-66.

Hoeks, C.M., Hambrock, T., Yakar, D., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., Feuth, T., Witjes, J.A., Futterer, J.J., Barentsz, J.O.

Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging.

Radiology 266, (2013), 207-217.

Hosseinzadeh, K., Schwarz, S.D.

Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue.

J Magn Reson Imaging 20, (2004), 654-661.

Hricak, H.

Imaging prostate cancer.

J Urol 162, (1999), 1329-1330.

Hricak, H., Choyke, P.L., Eberhardt, S.C., Leibel, S.A., Scardino, P.T.

Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective.

Radiology 243, (2007), 28-53.

Hu, Y., Ahmed, H.U., Taylor, Z., Allen, C., Emberton, M., Hawkes, D., Barratt, D.

MR to ultrasound registration for image-guided prostate interventions.

Med Image Anal 16, (2012), 687-703.

Ishida, J., Sugimura, K., Okizuka, H., Kaji, Y., Moriyama, M., Nagaoka, S., Mizutani, M., Ishida, T.

Benign prostatic hyperplasia: value of MR imaging for determining histologic type.

Radiology 190, (1994), 329-331.

Itou, Y., Nakanishi, K., Narumi, Y., Nishizawa, Y., Tsukuma, H.

Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer?

J Magn Reson Imaging 33, (2011), 167-172.

Janus, C., Lippert, M.

Benign prostatic hyperplasia: appearance on magnetic resonance imaging.

Urology 40, (1992), 539-541.

Kaatsch, P., Spix, C., Hentschel, S., Katalinic, A., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Cernaj, J., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Krieghoff-Henning, E., Kunz, B., Penzkofer, A., Treml, K., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A., Wolf, U. Ergebnisse nach ICD-10, Prostata

In: "Krebs in Deutschland 2009/2010", Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.),Berlin, 2013, 9. Ausgabe, 88-91.

Kam, S.C., Choi, S.M., Yoon, S., Choi, J.H., Lee, S.H., Hwa, J.S., Chung, K.H., Hyun, J.S. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. Korean J Urol 55, (2014), 732-736.

Kasivisvanathan, V., Dufour, R., Moore, C.M., Ahmed, H.U., Abd-Alazeez, M., Charman, S.C., Freeman, A., Allen, C., Kirkham, A., van der Meulen, J., Emberton, M.

Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer.

J Urol 189, (2013), 860-866.

Keetch, D.W., Catalona, W.J., Smith, D.S.

Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values.

J Urol 151, (1994), 1571-1574.

Kim, C.K., Park, B.K., Kim, B.

Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging.

J Comput Assist Tomogr 30, (2006), 7-11.

Kim, C.K., Park, B.K., Kim, B.

High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm².

AJR Am J Roentgenol 194, (2010), W33-37.

Kim, J.H., Kim, J.K., Park, B.W., Kim, N., Cho, K.S.

Apparent diffusion coefficient: prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region.

J Magn Reson Imaging 28, (2008), 1173-1179.

King, C.R., McNeal, J.E., Gill, H., Presti, J.C., Jr.

Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 59, (2004), 386-391.

Kitajima, K., Kaji, Y., Fukabori, Y., Yoshida, K., Suganuma, N., Sugimura, K.

Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging.

J Magn Reson Imaging 31, (2010), 625-631.

Klomp, M.L., Hendrikx, A.J., Keyzer, J.J.

The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA).

Br J Urol 73, (1994), 71-74.

Kuligowska, E., Barish, M.A., Fenlon, H.M., Blake, M.
Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers.
Radiology 220, (2001), 757-764.

Kundra, V., Silverman, P.M., Matin, S.F., Choi, H.
Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: diagnosis, staging, and surveillance of prostate cancer.
AJR Am J Roentgenol 189, (2007), 830-844.

Kurhanewicz, J., Vigneron, D.B.
Advances in MR spectroscopy of the prostate.
Magn Reson Imaging Clin N Am 16, (2008), 697-710, ix-x.

Lange, D., Zappavigna, C., Hamidizadeh, R., Goldenberg, S.L., Paterson, R.F., Chew, B.H.
Bacterial sepsis after prostate biopsy--a new perspective.
Urology 74, (2009), 1200-1205.

Langer, D.L., van der Kwast, T.H., Evans, A.J., Trachtenberg, J., Wilson, B.C., Haider, M.A.
Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI.
J Magn Reson Imaging 30, (2009), 327-334.

Lawrentschuk, N., Haider, M.A., Daljeet, N., Evans, A., Toi, A., Finelli, A., Trachtenberg, J., Zlotta, A., Fleshner, N.
'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging.
BJU Int 105, (2010), 1231-1236.

Loeb, S., Carter, H.B., Berndt, S.I., Ricker, W., Schaeffer, E.M.
Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare.
J Urol 186, (2011), 1830-1834.

Marks, L., Young, S., Natarajan, S.
MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy.
Curr Opin Urol 23, (2013), 43-50.

Mazaheri, Y., Shukla-Dave, A., Hricak, H., Fine, S.W., Zhang, J., Inurrigarro, G., Moskowitz, C.S., Ishill, N.M., Reuter, V.E., Touijer, K., Zakian, K.L., Koutcher, J.A.
Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings.
Radiology 246, (2008), 480-488.

McNeal, J.E.
The zonal anatomy of the prostate.
Prostate 2, (1981), 35-49.

Metens, T., Miranda, D., Absil, J., Matos, C.
What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T?

Eur Radiol 22, (2012), 703-709.

Mostofi, F.K., Davis, C.J., Jr., Sesterhenn, I.A.
Pathology of carcinoma of the prostate.
Cancer 70, (1992), 235-253.

Mueller-Lisse, U.G., Mueller-Lisse, U.L., Zamecnik, P., Schlemmer, H.P., Scherr, M.K.
[Diffusion-weighted MRI of the prostate].
Radiologe 51, (2011), 205-214.

Mueller-Lisse, U.L., Hofstetter, A.
[Urological diagnosis of prostate carcinoma].
Radiologe 43, (2003), 432-440.

Nagel, K.N., Schouten, M.G., Hambroek, T., Litjens, G.J., Hoeks, C.M., ten Haken, B.,
Barentsz, J.O., Futterer, J.J.
Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and
MR-guided biopsy at 3 T.
Radiology 267, (2013), 164-172.

Obort, A.S., Ajadi, M.B., Akinloye, O.
Prostate-Specific Antigen: Any Successor in Sight?
Rev Urol 15, (2013), 97-107.

Onik, G., Miessau, M., Bostwick, D.G.
Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate
cancer management.
J Clin Oncol 27, (2009), 4321-4326.

Pallwein, L., Mitterberger, M., Struve, P., Pinggera, G., Horninger, W., Bartsch, G., Aigner,
F., Lorenz, A., Pedross, F., Frauscher, F.
Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience.
BJU Int 100, (2007), 42-46.

Penzkofer, T., Tuncali, K., Fedorov, A., Song, S.E., Tokuda, J., Fennessy, F.M., Vangel,
M.G., Kibel, A.S., Mulkern, R.V., Wells, W.M., Hata, N., Tempany, C.M.
Transperineal In-Bore 3-T MR Imaging-guided Prostate Biopsy: A Prospective Clinical
Observational Study.
Radiology 274, (2015), 170-180.

Pinkstaff, D.M., Igel, T.C., Petrou, S.P., Broderick, G.A., Wehle, M.J., Young, P.R.
Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year
experience.
Urology 65, (2005), 735-739.

Pinthus, J.H., Witkos, M., Fleshner, N.E., Sweet, J., Evans, A., Jewett, M.A., Krahn, M.,
Alibhai, S., Trachtenberg, J.
Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at
radical prostatectomy: implication on outcome.
J Urol 176, (2006), 979-984; discussion 984.

Pinto, F., Totaro, A., Calarco, A., Sacco, E., Volpe, A., Racioppi, M., D'Addessi, A., Gulino, G., Bassi, P.

Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives.

Urol Int 86, (2011a), 373-382.

Pinto, P.A., Chung, P.H., Rastinehad, A.R., Baccala, A.A., Jr., Kruecker, J., Benjamin, C.J., Xu, S., Yan, P., Kadoury, S., Chua, C., Locklin, J.K., Turkbey, B., Shih, J.H., Gates, S.P., Buckner, C., Bratslavsky, G., Linehan, W.M., Glossop, N.D., Choyke, P.L., Wood, B.J. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging.

J Urol 186, (2011b), 1281-1285.

Pokorny, M.R., de Rooij, M., Duncan, E., Schroder, F.H., Parkinson, R., Barentsz, J.O., Thompson, L.C.

Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies.

Eur Urol 66, (2014), 22-29.

Pondman, K.M., Fütterer, J.J., ten Haken, B., Schultze Kool, L.J., Witjes, J.A., Hambroek, T., Macura, K.J., Barentsz, J.O.

MR-Guided Biopsy of the Prostate: An Overview of Techniques and a Systematic Review.

European Urology 54, (2008), 517-527.

Portalez, D., Rollin, G., Leandri, P., Elman, B., Mouly, P., Jonca, F., Malavaud, B. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies.

Eur Radiol 20, (2010), 2781-2790.

Postma, R., Schroder, F.H.

Screening for prostate cancer.

Eur J Cancer 41, (2005), 825-833.

Puech, P., Rouviere, O., Renard-Penna, R., Villers, A., Devos, P., Colombel, M., Bitker, M.O., Leroy, X., Mege-Lechevallier, F., Comperat, E., Ouzzane, A., Lemaitre, L.

Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study.

Radiology 268, (2013), 461-469.

Qayyum, A., Coakley, F.V., Lu, Y., Olpin, J.D., Wu, L., Yeh, B.M., Carroll, P.R., Kurhanewicz, J.

Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging.

AJR Am J Roentgenol 183, (2004), 1079-1083.

Rabbani, F., Stroumbakis, N., Kava, B.R., Cookson, M.S., Fair, W.R.

Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies.

J Urol 159, (1998), 1247-1250.

Roehl, K.A., Antenor, J.A., Catalona, W.J.

Serial biopsy results in prostate cancer screening study.
J Urol 167, (2002), 2435-2439.

Roethke, M., Blondin, D., Schlemmer, H.P., Franiel, T.
[PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate].
Rofo 185, (2013), 253-261.

Rosenkrantz, A.B., Kim, S., Lim, R.P., Hindman, N., Deng, F.M., Babb, J.S., Taneja, S.S.
Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate
Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales.
Radiology 269, (2013), 482-492.

Salomon, G., Kollerman, J., Thederan, I., Chun, F.K., Budaus, L., Schlomm, T., Isbarn, H.,
Heinzer, H., Huland, H., Graefen, M.
Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison
with step section pathological analysis after radical prostatectomy.
Eur Urol 54, (2008), 1354-1362.

Satoh, T., Matsumoto, K., Fujita, T., Tabata, K., Okusa, H., Tsuboi, T., Arakawa, T., Irie, A.,
Egawa, S., Baba, S.
Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy.
Urology 66, (2005), 114-118.

Scheidler, J., Weöres, I., Brinkschmidt, C., Zeitler, H., Panzer, S., Scharf, M., Heuck, A.,
Siebels, M.
Diagnosis of prostate cancer in patients with persistently elevated PSA and tumor-negative
biopsy in ambulatory care: performance of MR imaging in a multi-reader environment.
Rofo 184, (2012), 130-135.

Schiebler, M.L., Tomaszewski, J.E., Bezzi, M., Pollack, H.M., Kressel, H.Y., Cohen, E.K.,
Altman, H.G., Gefter, W.B., Wein, A.J., Axel, L.
Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and
histopathologic findings.
Radiology 172, (1989), 131-137.

Schlemmer, H.P.
[Multiparametric MRI of the prostate: method for early detection of prostate cancer?].
Rofo 182, (2010), 1067-1075.

Schnall, M.D., Pollack, H.M.
Magnetic resonance imaging of the prostate gland.
Urol Radiol 12, (1990), 109-114.

Schulte, R.T., Wood, D.P., Daignault, S., Shah, R.B., Wei, J.T.
Utility of extended pattern prostate biopsies for tumor localization: pathologic correlations
after radical prostatectomy.
Cancer 113, (2008), 1559-1565.

Semjonow, A., Oberpenning, F., Weining, C., Schon, M., Brandt, B., De Angelis, G.,
Heinecke, A., Hamm, M., Stieber, P., Hertle, L., Schmid, H.P.

Do modifications of nonequimolar assays for total prostate-specific antigen improve detection of prostate cancer?
Clin Chem 47, (2001), 1472-1475.

Shimizu, T., Nishie, A., Ro, T., Tajima, T., Yamaguchi, A., Kono, S., Honda, H.
Prostate cancer detection: the value of performing an MRI before a biopsy.
Acta Radiol 50, (2009), 1080-1088.

Siddiqui, M.M., Rais-Bahrami, S., Truong, H., Stamatakis, L., Vourganti, S., Nix, J., Hoang, A.N., Walton-Diaz, A., Shuch, B., Weintraub, M., Kruecker, J., Amalou, H., Turkbey, B., Merino, M.J., Choyke, P.L., Wood, B.J., Pinto, P.A.
Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy.
Eur Urol 64, (2013), 713-719.

Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A.
Cancer statistics, 2013.
CA Cancer J Clin 63, (2013), 11-30.

Sommer, F.G., Nghiem, H.V., Herfkens, R., McNeal, J.
Gadolinium-enhanced MRI of the abnormal prostate.
Magn Reson Imaging 11, (1993), 941-948.

Sonn, G.A., Chang, E., Natarajan, S., Margolis, D.J., Macairan, M., Lieu, P., Huang, J., Dorey, F.J., Reiter, R.E., Marks, L.S.
Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen.
Eur Urol 65, (2014), 809-815.

Stark, J.R., Perner, S., Stampfer, M.J., Sinnott, J.A., Finn, S., Eisenstein, A.S., Ma, J., Fiorentino, M., Kurth, T., Loda, M., Giovannucci, E.L., Rubin, M.A., Mucci, L.A.
Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$?
J Clin Oncol 27, (2009), 3459-3464.

Stillwell, T.J., Engen, D.E., Farrow, G.M.
The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: a report of 200 cases.
J Urol 138, (1987), 320-323.

Taira, A.V., Merrick, G.S., Bennett, A., Andreini, H., Taubenslag, W., Galbreath, R.W., Butler, W.M., Bittner, N., Adamovich, E.
Transperineal template-guided mapping biopsy as a staging procedure to select patients best suited for active surveillance.
Am J Clin Oncol 36, (2013), 116-120.

Tamada, T., Sone, T., Jo, Y., Toshimitsu, S., Yamashita, T., Yamamoto, A., Tanimoto, D., Ito, K.
Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade.
J Magn Reson Imaging 28, (2008), 720-726.

Tanimoto, A., Nakashima, J., Kohno, H., Shinmoto, H., Kuribayashi, S.
Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging.
J Magn Reson Imaging 25, (2007), 146-152.

Tareen, B., Godoy, G., Sankin, A., Temkin, S., Lepor, H., Taneja, S.S.
Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer?
BJU Int 104, (2009), 195-199.

Turkbey, B., Pinto, P.A., Mani, H., Bernardo, M., Pang, Y., McKinney, Y.L., Khurana, K., Ravizzini, G.C., Albert, P.S., Merino, M.J., Choyke, P.L.
Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation.
Radiology 255, (2010), 89-99.

Vargas, H.A., Akin, O., Franiel, T., Mazaheri, Y., Zheng, J., Moskowitz, C., Udo, K., Eastham, J., Hricak, H.
Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness.
Radiology 259, (2011), 775-784.

Wagenlehner, F.M.E., Schiefer, H.G., Weidner, A.M.
Unspezifische urogenitale Entzündungen, Prostatitis
In: "Praxis der Urologie in zwei Bänden", Jocham, D. Miller, K.(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007, 3. überarb. und erw. Aufl., 506-510.

Wang, L., Mazaheri, Y., Zhang, J., Ishill, N.M., Kuroiwa, K., Hricak, H.
Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy.
Radiology 246, (2008), 168-176.

Weckermann, D., Maassen, C., Wawroschek, F., Harzmann, R.
Improved discrimination of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by means of the quotient of free and total PSA.
Int Urol Nephrol 31, (1999), 351-359.

Wei, J.T.
Limitations of a contemporary prostate biopsy: the blind march forward.
Urol Oncol 28, (2010), 546-549.

Wolf, A.M., Wender, R.C., Etzioni, R.B., Thompson, I.M., D'Amico, A.V., Volk, R.J., Brooks, D.D., Dash, C., Guessous, I., Andrews, K., DeSantis, C., Smith, R.A., American Cancer Society Prostate Cancer Advisory, C.
American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010.
CA Cancer J Clin 60, (2010), 70-98.

Xu, J., Humphrey, P.A., Kibel, A.S., Snyder, A.Z., Narra, V.R., Ackerman, J.J., Song, S.K.
Magnetic resonance diffusion characteristics of histologically defined prostate cancer in humans.
Magn Reson Med 61, (2009), 842-850.

Yacoub, J.H., Verma, S., Moulton, J.S., Eggener, S., Aytakin, O.
Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques.
Radiographics 32, (2012), 819-837.

Zakian, K.L., Eberhardt, S., Hricak, H., Shukla-Dave, A., Kleinman, S., Muruganandham, M., Sircar, K., Kattan, M.W., Reuter, V.E., Scardino, P.T., Koutcher, J.A.
Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results.
Radiology 229, (2003), 241-247.

Zaytoun, O.M., Vargo, E.H., Rajan, R., Berglund, R., Gordon, S., Jones, J.S.
Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment.
Urology 77, (2011), 1035-1041.

Zelhof, B., Lowry, M., Rodrigues, G., Kraus, S., Turnbull, L.
Description of magnetic resonance imaging-derived enhancement variables in pathologically confirmed prostate cancer and normal peripheral zone regions.
BJU Int 104, (2009a), 621-627.

Zelhof, B., Pickles, M., Liney, G., Gibbs, P., Rodrigues, G., Kraus, S., Turnbull, L.
Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer.
BJU Int 103, (2009b), 883-888.

Zwergel, T., Zwergel, U.
Benignes Prostatasyndrom, Anatomie
In: "Praxis der Urologie in zwei Bänden", Jocham, D. Miller, K.(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007a, 3. überarb. und erw. Aufl., 241.

Zwergel, T., Zwergel, U.
Benignes Prostatasyndrom, Inzidenz und Epidemiologie
In: "Praxis der Urologie in zwei Bänden", Jocham, D. Miller, K.(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007b, 3. überarb. und erw. Aufl., 240.

8. Anhang



Anmeldung zur multiparametrischen Prostata-MRT (mpMRP)

per Fax an 08026-389601

Patientenname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Telefon: _____

Prostata-Biopsie geplant am: _____

Dr. med. Michael Wild
Dr. med. Roland Scheck
Ärzte für Radiologie
Gemeinschaftspraxis*

Krankenhaus Agatharied
Norbert-Kerkel-Platz
83734 Hausham
Tel. 08026 / 38 96 00
Fax 08026 / 38 96 01

Dr. med. Volker Spies
Arzt für Radiologie
Atrium Holzkirchen
Münchner Straße 56 a
83607 Holzkirchen

info@radiologie-oberland.de
www.radiologie-oberland.de

*Ausgelagerte Praxisräume im
Atrium Holzkirchen

	im Jahr 2011	im Jahr 2010	im Jahr 2009	
Digital-rektale Untersuchung				Datum / Ergebnis
PSA (gebunden, in ng/ml)				Datum / Ergebnis
PSA-Quotient (NW>0,15)				Datum / Ergebnis
Prostata-Volumen (ccm, TRUS)				Datum / Ergebnis
Stanzbiopsie (Histologie bitte beifügen)				Datum / Ergebnis

TUR: ja nein _____ (falls ja, bitte Datum)

Radiatio: ja nein _____ (falls ja, bitte Datum)

Prostataspezifische Medikation: _____

Sonstige Angaben:

Datum:

Stempel/Unterschrift:

Abb. 14: Anmeldeformular zur Prostata-MRT

??
??
??
??
?? ??

Agatharied, ??, ??

??

??

??, ?? ?? ??

geb. am: ??

wohnhaft: ??, ?? ??

Ihre klinischen Angaben / Untersuchungsanforderung / rechtfertigende Indikation (§23 RöV):

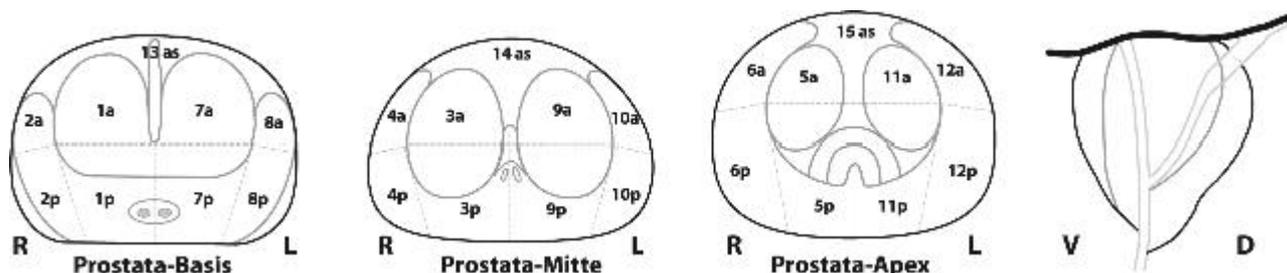
??

?? ?? vom ??:

In hochauflösender Phased-array-32-Kanal-Technik nach 1-2A Buscopan i.v. DWI B-50-400-1000 axial mit Berechnung der ADC map. Dünnschichtung der Prostata (3,5mm Sd.) in T2W TSE axial u. sagittal. DCE 3D-Messung axial (60 Messungen á 4s) mit ROI-Auswertung. 3D-H1-MR-Spektroskopie der Prostata. Becken: TIRM cor., T1W TSE ax. +/- Gd. i.v.; LWS: T2 TSE u. T1 TSE sag. u. fs cor. +/- Gd. i.v..

Gesamtbeurteilung:

***PI-RADS**



A. Klinische Daten:

	Wert / Datum	Wert / Datum
Digitale rektale Untersuchung	o.p.B.	
PSA-Wert (aktuell bzw. < 1 J.) in ng/ml		
PSA-Wert (vor > 1 Jahr) in ng/ml		
fPSA (ng/ml)		
PSA-Quotient = fPSA : gPSA (NW>0,15)		
PSA-Dichte (ng/ml/ccm, NW<0,10)		
Prostata-Volumen (ccm, Methode)		
PCA-3-Sc. (NW<35)		
Stanzbiopsie (aktuell < 1 Jahr)		

Stanzbiopsie (früher vor > 1 Jahr)		
Medikamentöse Therapie / Art		
Strahlentherapie		
TUR-Prostata / operative Verfahren		
Sonstiges		

B. Befund der multimodalen Prostatauntersuchung (T2-w, DWI-MRI, DCE-MRI):

C. MR-Prostatavolumen (ccm) = 0,52 x

D. Prostata-Score (1=unauffällig, 5=malignomtypisch)

<i>T2-w*</i>	<i>DWI*</i>	<i>*Summe</i>	<i>*PI-RADS</i>	<i>DCE</i>	<i>Stadium (Volumen)</i>
/ 5	/ 5	/ 10	/ 5	- / 5	---
<i>re: T2-w*</i>	<i>DWI*</i>	<i>*Summe</i>	<i>*PI-RADS</i>	<i>DCE</i>	<i>Volumen (ccm)</i>
/ 5	/ 5	/ 10	/ 5	- / 5	
<i>li: T2-w*</i>	<i>DWI*</i>	<i>*Summe</i>	<i>*PI-RADS</i>	<i>DCE</i>	<i>Volumen (ccm)</i>
/ 5	/ 5	/ 10	/ 5	- / 5	
<i>v: T2-w*</i>	<i>DWI*</i>	<i>*Summe</i>	<i>*PI-RADS</i>	<i>DCE</i>	<i>Volumen (ccm)</i>
/ 5	/ 5	/ 10	/ 5	- / 5	

E. Prostata-Score (in Anlehnung an das Arbeitsprotokoll der ESUR 6/2011):

*PI-RADS:

PI-RADS 0: Diagnostik unvollständig, zusätzliche Bildgebung erforderlich

PI-RADS 1: Summe 1-2 Punkte (= kein Befund, Routine-Kontrolle)

PI-RADS 2: Summe 3-4 Punkte (= sicher benigner Befund, Routine-Kontrolle)

PI-RADS 3: Summe 5-6 Punkte (= wahrscheinlich benigner Befund, kurzfristige Kontrolle)

PI-RADS 4: Summe 7-8 Punkte (= unklarer, möglicherweise maligner Befund, Biopsie angeraten)

PI-RADS 5: Summe 9-10 Punkte (= malignomtyp. Befund, Biopsie u. adäquate Therapie erforderlich)

PI-RADS 0-5 analog zu BIRADS-Klassifikation für Mammographie

Mit freundlichen Grüßen

Abb. 15: Befundvorlage zur standardisierten Befunderstellung

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, möchte ich für die Überlassung des Themas, die stete Erreichbarkeit und Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Roland Scheck, der durch die Einführung der multiparametrischen MRT der Prostata in der Praxis Radiologie Oberland den Grundstein für diese Arbeit gelegt hat und durch exakte Untersuchungsergebnisse und seine Begeisterungsfähigkeit die Urologen im Landkreis zu einer Kooperation gewinnen konnte. Ich danke ihm für seine außerordentlich engagierte Unterstützung und Betreuung während aller Phasen dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Kathleen Herkommer danke ich für Ihre wertvollen Tipps zur Form der Arbeit.

Mein großer Dank gilt Herrn Dr. Günter Ernst für sein enormes Interesse, die MRT der Prostata als neues Verfahren kooperativ zu erkunden, sowie den anderen mitwirkenden Urologen im Landkreis Miesbach, Herrn Dr. Claus Eisenreich und Herrn Dr. Günter Voigt, insbesondere für die Indikationsstellung zur Durchführung einer Prostata-MRT, Überweisung der Patienten und Bereitstellung ihrer erhobenen Daten und Biopsieergebnisse.

Vielen Dank auch an meine Kollegen Dr. Thomas Sießmeier, Dr. Volker Spies und Dr. Michael Wild und an alle Mitarbeiter in der Radiologie Oberland.

Meiner lieben Frau, Dr. Isabella Münster, danke ich für ihre unendliche Geduld und ihre große moralische Unterstützung. Ich danke meinen Eltern, die für mich immer ein Vorbild waren und mich in allen Lebenslagen unterstützt haben.