

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Die Kontrastmittelsonografie (CEUS): Evaluation der
Aggressivität von Prostatakarzinomen anhand der quantitativen
Perfusionsanalyse im Vergleich zur DCE-MRT“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Julia Schwabe
aus Berlin

Datum der Promotion: 01.03.2019

Vorwort

Zur Wahrung der Grundsätze der guten wissenschaftlichen Praxis ist anzumerken, dass der vorliegenden Monographie ein Kongressbeitrag und zwei Publikationen mit Koautorenschaften der Promovendin vorausgegangen sind. Eine Anteilserklärung findet sich unter dem Punkt „Eidesstattliche Versicherung“.

Eine Vorstellung erster Ergebnisse erfolgte im Rahmen eines Kongressbeitrages:

Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Julia Schwabe, Ernst-Michael Jung, Thomas Fischer, Quantitative Perfusionsanalyse mittels Kontrastmittelsonografie (CEUS) zur Differenzierung eines aggressiven Prostatakarzinoms, *98. Deutscher Röntgenkongress, Leipzig, 2017*

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung im Fachjournal *European Journal of Ultrasound* eingereicht, im März 2018 akzeptiert und werden in Kürze publiziert unter dem Titel:

Publikation (1)

Andreas Maxeiner, Thomas Fischer, Julia Schwabe, Alexander D. J. Baur, Carsten Stephan, Robert Peters, Torsten Slowinski, Maximilian von Laffert, Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung, Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and quantitative perfusion analysis in patients with suspicion for prostate cancer, *Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound, 2018, accepted*

Weitere Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zudem wie folgt veröffentlicht:

Publikation (2)

Alexander D. J. Baur, Julia Schwabe, Julian Rogasch, Andreas Maxeiner, Tobias Penzkofer, Carsten Stephan, Marc Rudl, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung, Thomas Fischer, A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness, *European Radiology, 2017*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Tumorlokalisierung und histopathologische Stadieneinteilung	2
1.2.1 Tumorlokalisierung.....	2
1.2.2 TNM-Klassifikation	3
1.2.3 Gleason-Grading	4
1.2.4 Einteilung in Risikogruppen.....	5
1.3 Klinik, diagnostische Leitparameter und transrektaler Ultraschall (TRUS)	6
1.4 Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)	7
1.5 Echtzeit MRT/Ultraschall (US)-Fusionsbiopsie	9
1.6 Kontrastmittelultraschall (CEUS)	10
2 Aufgabenstellung	12
3 Material und Methoden	14
3.1 Studiendesign und Kohorte	14
3.2 mpMRT zur Identifizierung von Zielläsionen	15
3.3 MRT/US-Fusionsbiopsie und CEUS	16
3.4 Histopathologische Beurteilung	18
3.5 CEUS: Quantitative Perfusionsanalyse	19
3.6 Subgruppenanalyse: Auswertung der DCE-MRT	21
3.7 Statistische Auswertung	24
3.7.1 Analyse der CEUS-Daten	24
3.7.2 Subgruppenanalyse: CEUS versus DCE-MRT.....	25
4 Ergebnisse.....	26
4.1 CEUS-Studie.....	26
4.1.1 Deskriptive Statistik.....	26
4.1.2 MRT/US-Fusionsbiopsie versus standardisierte TRUS-Biopsie	28
4.1.3 Univariate Varianzanalyse (ANOVA) aller CEUS-Parameter.....	28
4.1.4 ROC-Analyse.....	32
4.1.5 Exkurs: PI-RADS-Score.....	33

4.2	Subgruppenanalyse: CEUS versus DCE-MRT	34
4.2.1	Deskriptive Statistik.....	34
4.2.2	Auswertung CEUS-Daten	35
4.2.3	Auswertung der DCE-MRT-Daten.....	38
4.2.4	Korrelation von CEUS- und DCE-MRT-Parametern	41
5	Diskussion	42
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	60
8	Lebenslauf	63
9	Publikationsliste	65
10	Danksagung	66

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Globale Inzidenzen des Prostatakarzinoms	1
Abb. 2: Schematische Darstellung der Prostatazonen.....	2
Abb. 3: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose	4
Abb. 4: Histopathologische Gleason-Einteilung	4
Abb. 5: mpMRT mit links-anterior gelegener Läsion	7
Abb. 6: MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie.....	9
Abb. 7: CEUS eines 75-jährigen Patienten.....	10
Abb. 8: Equipment zur Durchführung von CEUS und der MRT/US-Fusionsbiopsie.....	16
Abb. 9: Schematische Darstellung der TRUS-gestützten Prostatastanzbiopsie.....	18
Abb. 10: Histopathologischer Befund	19
Abb. 11: CEUS: Zeit-Intensitätskurve	20
Abb. 12: Schematische Darstellung einer Zeit-Intensitätskurve für CEUS	20
Abb. 13: Schematische Darstellung einer Zeit-Intensitätskurve für DCE-MRT.....	22
Abb. 14: DCE-MRT: Zeit-Intensitätskurve.....	22
Abb. 15: Prozentualer Anteil der Stanzbiopiate	27
Abb. 16: Boxplots für RT (a) und TTP^{CEUS} (b).....	29
Abb. 17: Boxplots für signifikante Parameter der Gruppe 3	31
Abb. 18: ROC-Kurve der mTT für Gruppe 3	32
Abb. 19: ROC-Kurve für den PI-RADS-Score.....	33
Abb. 20: ROC-Analyse zwischen dem PI-RADS-Score und allen CEUS-Parametern ..	34
Abb. 21: Boxplots für TTP^{CEUS}	36
Abb. 22: ROC-Kurven für TTP^{CEUS} für Läsionen der peripheren Zone.....	37
Abb. 23: Boxplots für Kep.....	39
Abb. 24: ROC-Kurven für Kep	41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	3
Tab. 2: EAU-Risikogruppen für ein biochemisches Rezidiv von PCa.....	5
Tab. 3: Neues Grading-System nach ISUP 2014	6
Tab. 4: Prostata Imaging - Reporting and Data System.....	8
Tab. 5: Technische Details zur mpMRT	15
Tab. 6: Parameter der quantitativen Perfusionsanalyse	21
Tab. 7: Kodierung des histopathologisch beurteilten Prostatagewebes	24
Tab. 8: CEUS-Auswertung: Gruppeneinteilung	24
Tab. 9: Subgruppenanalyse CEUS versus DCE-MRT: Gruppeneinteilung	25
Tab. 10: Patientencharakteristik	26
Tab. 11: CEUS-Parameter der Gruppe 1.....	29
Tab. 12: CEUS-Parameter der Gruppe 2.....	30
Tab. 13: CEUS-Parameter der Gruppe 3.....	31
Tab. 14: Ausschnitt aus den Koordinaten der ROC-Kurve für die mTT.....	32
Tab. 15: Kontingenztafelanalyse	33
Tab. 16: CEUS-Parameter ausgewertet nach Gruppen.....	36
Tab. 17: DCE-MRT-Parameter ausgewertet nach Gruppen	38
Tab. 18: ROC-Analyse (Prostata gesamt): Ergebnisse für DCE-MRT-Parameter.....	39
Tab. 19: ROC-Analyse (periphere Zone): Ergebnisse für DCE-MRT-Parameter	40
Tab. 20: Kriterien für Active Surveillance (Aktive Überwachung)	44

Abkürzungsverzeichnis

[a.u]	arbitrary units
AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
AS	Active Surveillance
ASAP	Atypische mikroazinäre Proliferation
AT	Arrival Time
AUC	Area Under the Curve
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
DCE-MRT	Dynamic contrast-enhanced MRT
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EES	Extravaskulärer, extrazellulärer Raum
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FOV	Field of View
FT	Fall Time
GS	Gleason-Score
HG PIN	High-grade PIN, hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie
IQR	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
Kep	Rate constant
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
Ktrans	Transfer constant
MI	Mechanischer Index
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
mTT	mean Transit Time
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PCa	Prostatakarzinom
PE	Peak Enhancement
PEI	Peak Enhancement Intensity
PI-RADS	Prostate Imaging - Reporting and Data System
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	Periphere Zone
QOF	Passgenauigkeit zwischen dem Echointensitätssignal und $f(t)$ [%], Quality of Fit
ROI	Region of interest
RT	Rise Time
SI-t-Kurve	Zeit-Intensitätskurve
T	Tesla
T2w	T2-weighted imaging, T2-gewichtete Sequenzen
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TTP	Time to Peak
TZ	Transitionale Zone

V_e	Extravascular extracellular space
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve
WiPI	Wash-in Perfusion Index
WiR	Wash-in Rate
WiWoAUC	Wash-in and wash-out Area Under the Curve
WoAUC	Wash-out Area Under the Curve
WoR	Wash-out Rate
ZZ	Zentrale Zone

Zusammenfassung

Einleitung: Die Darstellung einer veränderten Mikrovaskularisation im Gewebe durch den Kontrastmittelultraschall (CEUS) kann auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (PCa) hinweisen. Die visuelle Beurteilung des Kontrastmittelverlaufs ist dabei untersucherabhängig. Ziel der Studie war es, das Verfahren, insbesondere in Hinblick auf die Detektion von Hochrisikoläsionen (Gleason-Score (GS) $\geq 4+3$, \geq ISUP 3), anhand der quantitativen Perfusionsanalyse zu objektivieren. Die erhobenen CEUS-Parameter wurden darüber hinaus mit äquivalenten Parametern der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT (DCE-MRT) verglichen.

Material und Methoden: 158 Patienten mit Verdacht auf ein PCa und vorausgegangener negativer Biopsie wurden in die Studie eingeschlossen. Von Dezember 2012 bis Januar 2015 unterzogen sich alle Patienten einer multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) und anschließend einer MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie. CEUS erfolgte während der Endosonografie nach Gabe des Kontrastmittels (KM) SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien). Mithilfe der quantitativen Perfusionsanalysesoftware VueBox (Bracco, Mailand, Italien) wurden im Anschluss Gewebeareale in der Prostata verblindet markiert und Parameter erhoben, welche den Kurvenverlauf charakterisieren. Die Parameter im Bereich der mittels mpMRT identifizierten Zielläsion wurden schließlich auf Basis der histopathologischen Ergebnisse ausgewertet. In einer Subgruppenanalyse von 92 Patienten wurde die beschriebene Zielläsion hinsichtlich einer Vergleichbarkeit von CEUS- und DCE-MRT-Parametern erneut untersucht.

Ergebnisse: Die CEUS-Parameter Rise Time (RT) ($p = 0,026$ bzw. $p = 0,018$) und Time to Peak (TTP^{CEUS}) ($p = 0,037$ bzw. $p = 0,03$) zeigten signifikante Unterschiede zwischen PCa und gutartigem bzw. niedrigmalignem (GS 3+3, ISUP 1) Gewebe. In Bezug auf Hochrisikoläsionen hoben sich die Wash-in-Parameter Peak Enhancement (PE) ($p = 0,012$), Wash-in Rate (WiR) ($p = 0,011$) und Wash-in Perfusion Index (WiPI) ($p = 0,014$) sowie der Wash-out-Parameter Wash-out Rate (WoR) ($p = 0,007$) von den übrigen Parametern ab. In der Subgruppenanalyse war der CEUS-Parameter TTP^{CEUS} in der Lage, PCa in der peripheren Zone signifikant zu identifizieren (AUC 0,65). In Bezug auf die DCE-MRT konnte Kep von allen getesteten Parametern für die gesamte Prostata (AUC 0,83) und für die periphere Zone (AUC 0,89) am besten zwischen Hochrisikoläsionen und Restgewebe diskriminieren. In der direkten Gegenüberstellung

beider Verfahren korrelierten TTP^{CEUS} und TTP^{DCE} miteinander.

Schlussfolgerung: Die untersuchten CEUS-Parameter haben nach Detektion der Zielläsion durch die mpMRT das Potenzial, PCa zu charakterisieren. In Hinblick auf die Identifikation hochmaligner Karzinome ist die DCE-MRT CEUS überlegen. Eine Unterteilung in periphere (PZ) und transitionale Zone (TZ) ist sinnvoll, da beide Verfahren peripher gelegene Läsionen besser erkennen.

Abstract

Purpose The visualization of changed microvascularization in tissue by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) may indicate prostate carcinoma (PCa). Visual assessment of contrast agent enhancement may vary depending on the examiner. The aim of the study was to objectify the procedure, especially the detection of high-risk lesions (gleason score (GS) $\geq 4+3$, \geq ISUP 3), using quantitative perfusion analysis. In addition, the CEUS parameters were compared with equivalent parameters of the dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI).

Material and methods Data of 158 patients with suspected PCa and previous negative biopsy were evaluated. From December 2012 to January 2015, all patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and subsequent MRI/Ultrasound fusion-guided biopsy. CEUS was performed during endosonography after administration of the contrast agent SonoVue® (Bracco, Milan, Italy). The quantitative perfusion analysis software VueBox (Bracco, Milan, Italy), enabled subsequent blind marking of tissue areas in the prostate gland and collection of parameters characterizing the curve. The parameters for the area of the target lesion identified by mpMRI were evaluated on the basis of the histopathological results. In a subgroup analysis of 92 patients, the described target lesion was examined again with regard to the comparability of CEUS and DCE-MRI parameters.

Results The CEUS parameters rise time (RT) ($p = 0.026$ or $p = 0.018$) and time to peak (TTP) ($p = 0.037$ or $p = 0.03$) showed significant differences between PCa and benign or low-malignancy (GS 3+3, ISUP 1) tissue. For high-risk lesions the wash-in parameters peak enhancement (PE) ($p = 0.012$), wash-in rate (WiR) ($p = 0.011$) and wash-in perfusion index (WiPI) ($p = 0.014$) and the wash-out parameter wash-out rate (WoR) ($p = 0.007$) differed from the other parameters. In the subgroup analysis, the CEUS

parameter TTP^{CEUS} was able to significantly identify PCa in the peripheral zone (AUC 0.65). With respect to DCE-MRI, Kep was best able to differentiate between high-risk lesions and residual tissue for the entire prostate gland (AUC 0.83) and the peripheral zone (AUC 0.89). Comparison of both methods showed correlation for the parameters TTP^{CEUS} and TTP^{DCE} .

Conclusion CEUS parameters have the potential to characterize PCa after detection of the target lesion by mpMRI. DCE-MRI is superior for the identification of high-grade carcinomas. It makes sense to group lesions according to their location in either the peripheral (PZ) or the transitional zone (TZ), as both methods are better at detecting lesions located in the peripheral zone.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) hat für die Humanmedizin einen hohen Stellenwert. Zahlreiche Patienten sind von dieser Erkrankung betroffen. In den Industrienationen ist es das häufigste Malignom des Mannes [1,2]. Bezogen auf Deutschland ist das PCa nach dem Bronchialkarzinom zudem die zweithäufigste Todesursache bei Männern, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate annähernd 90 % beträgt. Für das Jahr 2014 ist eine Inzidenz von rund 57.400 Fällen angegeben. Damit ist in Deutschland seit 2011 eine Regredienz der altersstandardisierten Erkrankungsrate zu verzeichnen [3].

Weltweit liegt das PCa hinsichtlich der Neuentdeckungsrate an zweiter und bezogen auf die Sterblichkeitsrate an fünfter Stelle [4].

Es bestehen ausgeprägte länderspezifische Unterschiede. In der westlichen Welt (Nordamerika, Westeuropa und Australien) treten vergleichsweise hohe, in den Osteuropäischen Ländern, Russland und Japan eher mittlere Fallzahlen auf. In den afrikanischen Ländern sowie dem gesamten asiatischen Raum werden tendenziell niedrige Inzidenzen gesehen. Die einzige Ausnahme in der letzten Gruppe bildet das hochentwickelte Südafrika mit ähnlich hoher Inzidenzrate wie beispielsweise Deutschland von 45,3 bis 81,1 Fällen je 100.000 Männer (Abb. 1) [5].

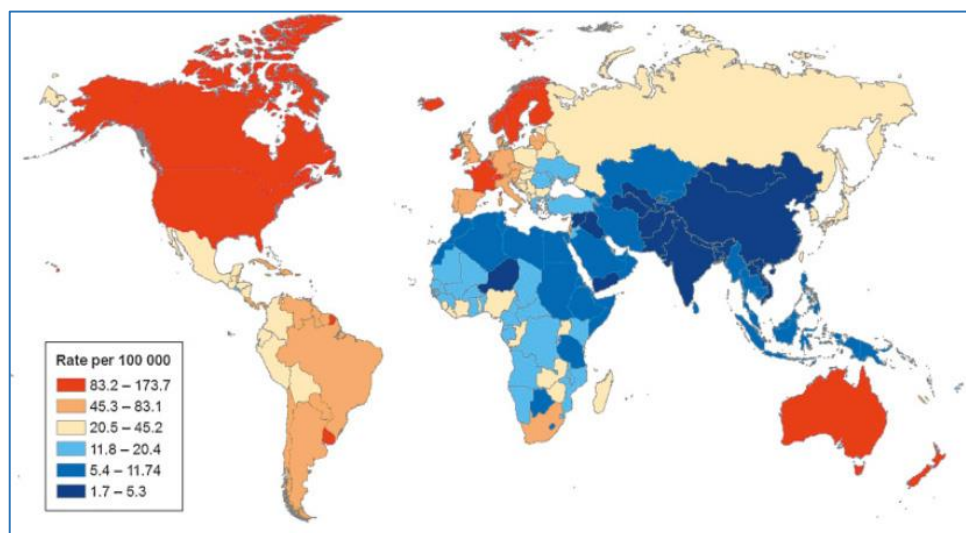


Abb. 1: Globale Inzidenzen des Prostatakarzinoms [5]

Die globale Spannweite in der Erfassung von PCa ist multifaktoriell bedingt und wird unter anderem beeinflusst von der Registrierung von Patientendaten und vom Zugang zum Gesundheitssystem in den jeweiligen Ländern [6].

Relevant für die variable Inzidenz der Erkrankung sind zudem die Risikofaktoren. Die genetische Disposition erweist sich in zahlreichen Studien als wichtiger Einflussfaktor. Eine familiäre Vorbelastung steht in Verdacht, das Risiko, ein PCa zu entwickeln, auf das 2-3,5-fache zu erhöhen [7]. Auch die ethnische Zugehörigkeit ist assoziiert mit der Entstehung von malignen Tumoren der Prostata. Afro-amerikanische Männer haben hierbei das größte Erkrankungsrisiko [7]. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Lebenserwartung. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose PCa steigt mit jeder Lebensdekade. Bell et al. ermittelten anhand von Autopsiestudien eine Prävalenz von etwa 5 % für unter 30-Jährige und rund 59 % für über 79-Jährige [8].

Nicht zuletzt wird diskutiert, inwieweit die Entstehung von PCa auf die Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist. Eine ausgewogene gemüsereiche Kost, insbesondere mit Kreuzblütengewächsen (Kohlsorten, Brokkoli, Raps) und Tomaten scheint einen protektiven Effekt zu haben [9].

1.2 Tumorlokalisation und histopathologische Stadieneinteilung

1.2.1 Tumorlokalisation

Die Gliederung der Prostata erfolgt nach dem Modell von McNeal in 3 Areale: die periphere, die transitionale und die zentrale Zone (Abb. 2) [10].

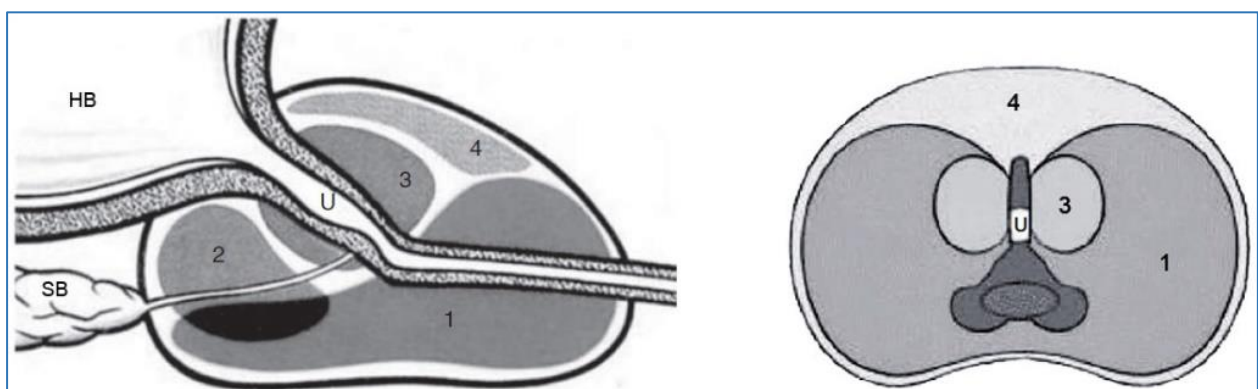


Abb. 2: Schematische Darstellung der Prostatazonen (links: Sagittalschnitt, rechts: Transversalschnitt): periphere Zone (1), zentrale Zone (2), Transitionalzone (3), fibromuskuläres Stroma (4), Harnblase (HB), Urethra (U), Samenblase (SB), modifiziert nach [10]

Prostatakarzinome sind überwiegend (70-80 %) in der peripheren Zone (PZ) lokalisiert [11,12]. Die Transitionalzone (TZ) ist Ausgangspunkt der benignen Prostatahyperplasie und Entstehungsort eines geringen Prozentsatzes maligner Tumore. Die zentrale Zone (ZZ) atrophiert mit zunehmendem Alter und spielt in der Tumorentstehung eine untergeordnete Rolle [13]. Das PCa imponiert darüber hinaus häufig multifokal (85 %) und unterliegt einem sehr langsamen Wachstum [13,14].

1.2.2 TNM-Klassifikation

Histopathologisches Korrelat ist im Wesentlichen ein Adenokarzinom, ein epithelialer von den Drüsenzellen der Prostata ausgehender Tumor [13,15].

Bei einem kapselüberschreitenden Wachstum kann es zu einer Infiltration der umgebenden Strukturen wie Samenblasen, Harnblase, Darm und Becken kommen.

Eine Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen und im Verlauf hämatogen mit konsekutiven Skelett-, Lungen- und Lebermetastasen [13]. Das TNM-System dient der Erfassung der Tumorausbreitung (Tab. 1).

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Primärtumor (T)

TX Nicht beurteilbar

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar

T1a Tumor in weniger als 5 % des Biopsie-Gewebes

T1b Tumor in mehr als 5 % des Biopsie-Gewebes

T1c Tumor wurde nach erhöhtem PSA-Wert durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert

T2 Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom)

T2a Tumor in weniger als 50 % eines Seitenlappens

T2b Tumor in mehr als 50 % eines Seitenlappens

T2c Tumor in beiden Seitenlappen

T3 Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom)

T3a Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei

T3b Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen

T4 Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen oder nicht verschiebbar (fixiert)

Regionale Lymphknoten (N)

NX Nicht beurteilbar

N0 Keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)

N1 Metastasen in benachbarten Lymphknoten

Fernmetastasen (M)

M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar

M1 Fernmetastasen vorhanden

M1a Metastasen in nicht benachbarten Lymphknoten

M1b Knochenmetastasen

M1c Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach European Association of Urology (EAU), modifiziert nach [16]

Als Präkanzerosen werden in erster Linie die hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (high-grade PIN), die atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) genannt. Ein entscheidender Unterschied zum invasiven Karzinom besteht in dem Vorhandensein einer Basalzellschicht [17].

Annähernd 75 % der Tumore werden in Deutschland in einem frühen Stadium (T1, T2) entdeckt (Abb. 3) [3].

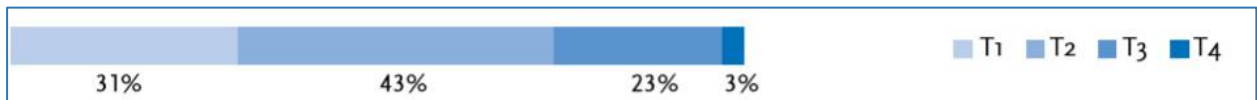


Abb. 3: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose, Deutschland 2013-2014, modifiziert nach [3]

1.2.3 Gleason-Grading

Von besonderer klinischer Relevanz in der Diagnostik des PCa ist der Gleason-Score (GS, Skala von 2-10), welcher der feingeweblichen Beurteilung der Prostata dient. Das maligne veränderte Drüsengewebe wird abhängig von der Morphologie in die Grade 1-5 unterteilt. Diese Einteilung entspricht einer zunehmenden Entdifferenzierung mit steigendem Grad (Abb. 4) [18].

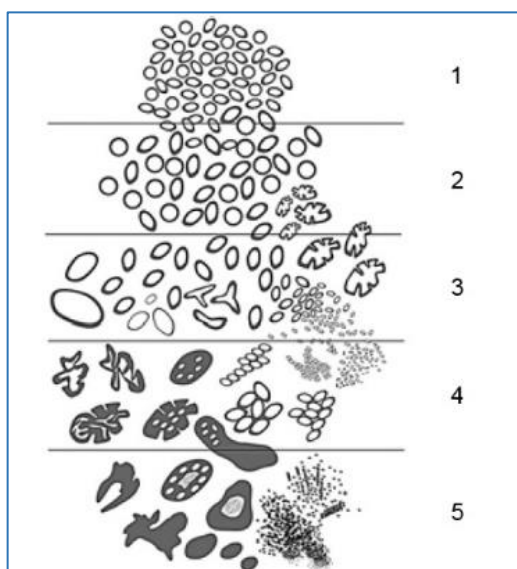


Abb. 4: Histopathologische Gleason-Einteilung Grad 1-5, Änderung nach ISUP 2014: Ein Merkmal der Grade 4 und 5 sind kribiforme Drüsen. Modifiziert nach [22]

Für Stanzbiopate erfolgt die Ermittlung des GS durch Addition des häufigsten und des am schlechtesten differenzierten Grades. Finden sich im Präparat überwiegend Drüsenformationen der Kategorie 3 und einige der Kategorie 5, so ist der GS $3+5=8$.

In der Praxis findet eine Befundung in der Regel erst ab Grad 3 statt, da Läsionen mit kleineren Werten aufgrund ihrer schlechten Abgrenzbarkeit zu benignem Gewebe selten gesehen werden. Der geringste zu vergebene GS ist demnach 6 [19].

Im Rahmen der Prostataresektion werden die beiden häufigsten Drüsenmuster je Läsion gewertet und bei Bedarf ein drittes Muster ergänzt, sofern es höher graduiert ist. Neueren

Empfehlungen zufolge erweist es sich als sinnvoll, bei einem Befall des tertiären Musters von mehr als 5 % des Tumorgewebes dieses zusammen mit dem häufigsten Muster zu werten [19].

Nach aktueller Leitlinie soll die Einschätzung der Prognose nach Prostatektomie unter Einbezug des Gleason-Gradings, der TNM-Kategorie und der chirurgischen Resektionsränder des Karzinoms erfolgen [20].

1.2.4 Einteilung in Risikogruppen

Hinsichtlich einer Einteilung des PCa in Risikogruppen ist die Studienlage sehr heterogen. Es resultieren verschiedene Vorschläge einer Risikostratifizierung dieser Entität. Eine in den Leitlinien verankerte Kategorisierung wurde von der European Association of Urology anhand des PSA-Wertes, des Gleason-Gradings und der TNM-Klassifikation definiert (Tab. 2) [16]. Der PSA-Wert entspricht dem Prostata-spezifischen Antigen, einer Serinprotease, welche vorrangig vom Drüsenepithel der Prostata produziert wird und als Gewebemarker dient [21]. Als klinisch signifikant gelten Intermediate- und High-risk Läsionen [16].

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/ml und GS < 7 und cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml oder GS 7 oder cT2b	PSA > 20 ng/ml oder GS > 7 oder cT2c	jeder PSA-Wert jeder GS cT3-4 oder cN+
Lokalisiert			Lokal fortgeschritten

Tab. 2: EAU-Risikogruppen für ein biochemisches Rezidiv von PCa. Prostata-spezifisches Antigen (PSA), Gleason-Score (GS), Tumorausbreitung (T), Regionäre Lymphknotenmetastasen (N), modifiziert nach [16]

Der Gleason-Score hat in den Jahren 2005 und 2014 eine Anpassung an den aktuellen Forschungsstand erfahren. Vorgeschlagen wurde eine Änderung der Graduierung von der International Society of Urological Pathology (ISUP) (Tab. 3) [19,22].

Hintergrund ist es, der inhomogenen Gruppe der Gleason 7-Läsionen gerecht zu werden. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass ein Verteilungsmuster 3+4 im Vergleich zu 4+3 durchaus mit einem Unterschied in der Prognose und damit der Therapiewahl

einhergehen kann [23,24]. Ins Gewicht fällt hierbei in erster Linie der prozentuale Anteil des Gleason 4-Musters. Ein sehr geringer Befall des Bioplates mit diesem Muster kann zukünftig eine Änderung der Strategie im Sinne eines abwartenden Vorgehens bedeuten [14,25].

ISUP (Grade Group) 1	Gleason-Score ≤ 6	Low-grade PCa
ISUP (Grade Group) 2	Gleason-Score 3+4=7	Low-intermediate-grade PCa
ISUP (Grade Group) 3	Gleason-Score 4+3=7	High-intermediate-grade PCa
ISUP (Grade Group) 4	Gleason-Score 4+4=8; 3+5=8; 5+3=8	High-grade PCa
ISUP (Grade Group) 5	Gleason-Scores 9-10	High-grade PCa

Tab. 3: Neues Grading-System nach ISUP 2014: Der farblich hinterlegte Bereich entspricht Hochrisikoläsionen. Modifiziert nach [16,22]

1.3 Klinik, diagnostische Leitparameter und transrektaler Ultraschall (TRUS)

Aufgrund seiner Lage in der peripheren Zone wird das PCa ohne entsprechende Vorsorgeuntersuchungen nicht selten erst im fortgeschrittenen, bereits metastasierten Stadium entdeckt, da es erst spät Symptome verursacht. In diesem Fall wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 35 % angegeben [26].

Zur Sekundärprävention können die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum herangezogen werden [20]. Ein steigender PSA-Wert korreliert mit einer Zunahme an Tumorbefunden und gibt unabhängig von der Größe der Prostata Hinweise auf das Tumolvolumen [27,28].

Basierend auf einer suspekten DRU und/oder einem erhöhten PSA-Wert ist die Durchführung eines TRUS mit Prostatastanzbiopsie indiziert [16]. Die ultraschallgesteuerte systematische 10-12 Kernbiopsie ist der Standard der Erstversorgung und kann transrektal oder perineal mit vergleichbarem Ergebnis durchgeführt werden [2].

Aufgrund ihrer Kosteneffizienz, Nichtinvasivität und guten Zugänglichkeit ist die Sonografie anderen bildgebenden Verfahren überlegen und unverzichtbar in der Diagnostik und Therapie des PCa [29]. Dennoch ist die Rolle des konventionellen B-Mode TRUS bei der Identifikation und Lokalisierung von Tumorkläsionen begrenzt. In relevanter

Anzahl bleiben klinisch signifikante Karzinome unentdeckt [30,31]. Auf der anderen Seite werden häufig klinisch unbedeutende Tumore gesehen, die in der Folge zu einer Übertherapie führen können [32].

1.4 Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)

Zur Reduktion der Falsch-Negativ-Rate der Biopsie ist es möglich, bei klinisch oder laborchemisch weiterhin bestehendem Verdacht auf ein PCa trotz unauffälliger Erstbiopsie eine MRT-Diagnostik anzuschließen.

Die mpMRT ist in der Lage, mit hoher Sensitivität und Spezifität PCa zu erkennen [33,34]. Diagnostisch von großem Wert ist, dass insbesondere klinisch signifikante Tumore identifiziert werden, während klinisch insignifikante Karzinome im Vergleich zur konventionellen TRUS-gesteuerten Biopsie weniger häufig detektiert werden [35,36].

Im Rahmen der mpMRT werden nach aktueller Empfehlung hochauflösende T2-gewichtete Sequenzen (T2w) in Kombination mit diffusionsgewichteten (DWI) und dynamischen kontrastmittelverstärkten (DCE-MRT) Sequenzen bei 1,5 oder 3 Tesla akquiriert und ausgewertet (Abb. 5) [37].

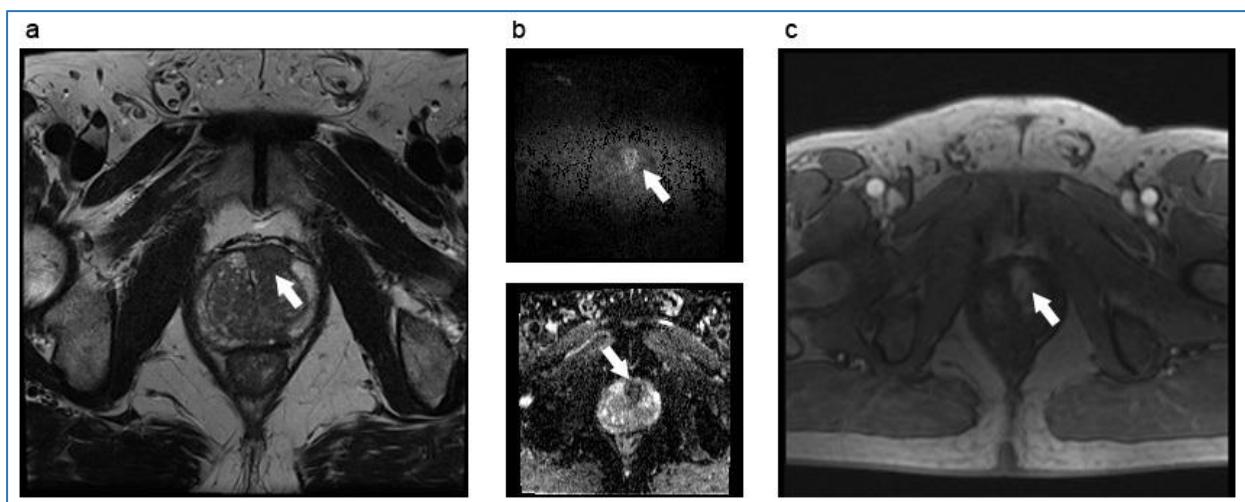


Abb. 5: mpMRT mit links-anterior gelegener Läsion (weißer Pfeil), PI-RADS 5, GS 3+4=7a; a) axiale T2w-Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz: Läsion imponiert hypointens; b) axiale DWI-MRT: oben-> signalreiche Darstellung mit hohem berechneten b-Wert von 1.400 s/mm², unten-> reduzierter ADC-Wert (apparent diffusion coefficient) bedingt durch eine herabgesetzte freie Molekularbewegung in zellreichem Gewebe z.B. Tumoren; c) axiale DCE-MRT mit frühem KM-Enhancement innerhalb der Läsion (Quelle: eigene Abbildungen)

2012 wurde von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) in diesem Rahmen das strukturierte Befundungssystem PI-RADS (Version 1) mit dem Ziel

vorgestellt, die Bildakquisition und die Befundinterpretation der MRT der Prostata zu standardisieren [38]. Auf Grundlage definierter Kriterien für jede Sequenz wird basierend auf der Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Karzinom für jede suspekte Läsion ein Punktwert auf einer 5-Punkt-Likert-Skala bzw. eine Bewertungskategorie angegeben (Tab. 4).

PI-RADS-Klassifikation

PI-RADS-Score 1	das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich
PI-RADS-Score 2	das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist unwahrscheinlich
PI-RADS-Score 3	das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist fragwürdig (unklarer Befund)
PI-RADS-Score 4	das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist wahrscheinlich
PI-RADS-Score 5	das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich

Tab. 4: Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2, modifiziert nach [37]

Die periphere Zone der Prostata wird dabei getrennt von der Transitionalzone betrachtet. In der aktuellen Version des Befundungssystems PI-RADS Version 2 werden Läsionen der PZ vorrangig anhand der DWI-Sequenzen und Läsionen der TZ anhand T2-gewichteter Bilder beurteilt. Eine Differenzierung zwischen einem Score 4 bzw. 5 ist dabei im Wesentlichen vom Durchmesser der Läsion ($<1,5$ cm bzw. $\geq 1,5$ cm) bzw. dem Nachweis einer extraprostatatischen Tumorausdehnung abhängig [37,39].

Die DCE-MRT spielt im Wesentlichen für die Vergabe von Bewertungskategorien von PI-RADS 3-Läsionen in der PZ eine Rolle. Ein fokales und im Vergleich zum Umgebungsgewebe frühes Anfluten von Kontrastmittel (KM) wird als positiv im Sinne eines suspekten Befundes gewertet, sofern es einer verdächtigen Läsion in der T2w- und/oder DWI-Sequenz entspricht, und führt zu einer Neubewertung einer PI-RADS 3- als PI-RADS 4-Läsion [37].

Mittels DCE-MRT wird nach vorheriger intravenöser Applikation eines extrazellulären gadoliniumhaltigen KM die Änderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf im Gewebe analysiert. Somit lassen sich Rückschlüsse auf die Vaskularisation und Perfusion von Geweben ziehen. Grundlage ist die Theorie, dass eine tumorinduzierte Neoangiogenese und damit verbundene mikrovaskuläre Veränderungen Merkmale aggressiv wachsender Karzinome sind [40].

Neben der visuellen Einschätzung der Läsion sind eine semiquantitative Auswertung der DCE-MRT anhand von Zeit-Intensitätskurven (SI-t-Kurven) [41] sowie eine quantitative Analyse der Signalintensität durch die Anwendung pharmakokinetischer

Kompartimentmodelle mit einer Berechnung von Parametern wie K_{ep} und K_{trans} , welche den Kontrastmittelaustausch zwischen Gefäß und Extrazellulärraum beschreiben, möglich [41].

1.5 Echtzeit MRT/Ultraschall (US)-Fusionsbiopsie

Eine auf Grundlage einer mpMRT durchgeführte gezielte Prostatastanzbiopsie im Rahmen einer TRUS-Untersuchung kann die Detektionsraten, insbesondere auch signifikanter PCa, erhöhen [32,42].

Hinsichtlich malignitätsverdächtiger Läsionen zuvor von einem Radiologen befundene MRT-Aufnahmen werden in ein High-End-Ultraschallgerät importiert. Anschließend werden die Daten aus MRT und TRUS anhand von anatomischen Leitstrukturen (Urethra, Prostatakapsel, Samenblasen, Kalzifikationen) synchronisiert und auffällige Areale mithilfe einer oder mehrerer ROIs (regions of interest) markiert.

Um eine simultane Ausrichtung beider Datensätze während der Untersuchung zu erzielen, wird in Patientennähe ein Niedermagnetfeld (0,1 T) generiert, mit welchem die Bewegung des Ultraschallkopfes mit integriertem Positionssensor in jede Raumrichtung abgebildet werden kann [43]. Damit sind die Voraussetzungen für eine gezielte Biopsie im Bereich suspekter Areale geschaffen (Abb. 6).

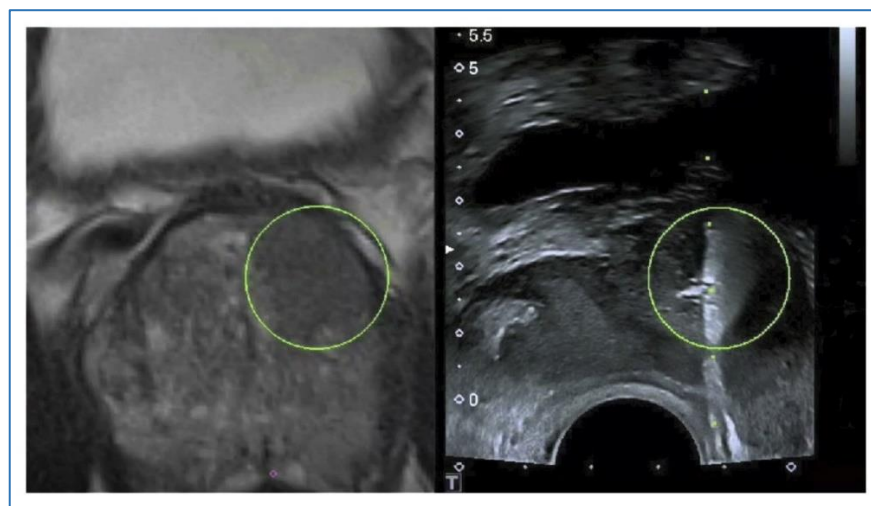


Abb. 6: MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie mit links-anteriorer Läsion: T2w-MRT (links); B-Mode US mit applizierter Nadel (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Thomas Fischer)

Nach derzeitiger Studienlage ist der Verzicht auf eine TRUS-gestützte Standardbiopsie zur Komplettierung der Untersuchung nicht möglich. Noch wird eine relevante Anzahl

karzinombehafteter Proben, insbesondere im intermediären Risikobereich, ausschließlich von der systematischen 10-12 Kernbiopsie detektiert [44].

Alternativ zur TRUS-gestützten Biopsie besteht die Möglichkeit einer direkten MRT-gestützten Biopsie. Diese ist ersterer jedoch hinsichtlich der Praktikabilität, des Zeit- und Kostenaufwandes unterlegen und damit besonderen Fragestellungen vorbehalten [45].

1.6 Kontrastmittelultraschall (CEUS)

Zur besseren Charakterisierung von malignem Gewebe im Rahmen des TRUS werden derzeit verschiedene Ultraschalltechniken wie die Farbdopplersonografie, die Elastographie und der Kontrastmittelultraschall (CEUS) untersucht.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass insbesondere CEUS die Detektion von PCa verbessern kann [46,47]. Dieser Technik zugrunde liegt vergleichbar mit der DCE-MRT die Darstellung der Mikrovaskularisation parenchymatöser Organe, welche sich auf Basis einer gesteigerten Neoangiogenese in Tumorgewebe von Normalgewebe unterscheidet (Abb. 7) [48].

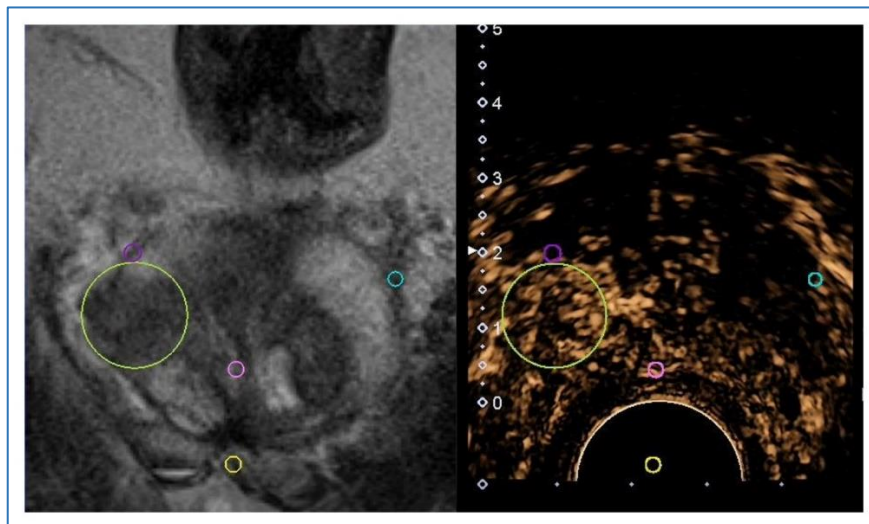


Abb. 7: CEUS eines 75-jährigen Patienten, 2 Vorbiopsien, PSA 7,5 ng/ml, PI-RADS 5, Gleason-Score der Stanzbiopsie 4+5, Gleason-Score der Prostatektomie 4+5 (Quelle: eigene Abbildungen)

Zur Verstärkung der Echogenität im Bereich kleinster Gefäße wird ein intravasal verbleibendes KM intravenös appliziert. Nach Durchlaufen des Lungenkreislaufs flutet dieses in einer arteriellen Phase nach etwa 20 Sekunden im Zielgewebe an. Das KM enthält circa 1 µm große Mikrobläschen bestehend aus einem inerten Gas (Schwefelhexafluorid) umgeben von Phospholipiden (SonoVue®, Bracco, Mailand) [49].

Ultraschallwellen erzeugen Oszillationen der Mikrobläschen, die von High-End-Ultraschallgeräten mit der Fähigkeit zur Pulsinversionstechnik als nicht-lineare harmonische Frequenzen erfasst und zur Bilddarstellung genutzt werden können [49]. Geräte mit Pulsinversionstechnik sind dabei im Gegensatz zu herkömmlichen Ultraschallgeräten in der Lage, die von der Ultraschallsonde regulär ausgesandten linearen Schallwellen bei einem erneuten Aufnehmen durch den Schallkopfempfänger auszulöschen und lediglich die von den Mikrobläschen erzeugten Schwingungen darzustellen. Die Methode ermöglicht den Einsatz eines niedrigen mechanischen Indexes ($MI < 0,3$), was einer vorzeitigen Ruptur der Mikrobläschen entgegenwirkt [49,50].

Das An- und Abfluten des KM erfolgt in einer kurzen Zeitspanne. Die Einschätzung der Signalintensität unterliegt einer ausgeprägten Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers [51,52]. In diesem Zusammenhang wurde zur besseren Beurteilung des Enhancement die quantitative Perfusionsanalyse mit der Darstellung von Zeit-Intensitätskurven und daraus abgeleiteten Parametern entwickelt [47,50].

2 Aufgabenstellung

Die Prävalenz des PCa ist im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen hoch [1]. Gleichzeitig führt nur ein sehr geringer Prozentsatz der Malignome zum Tod [3]. Zahlreiche Männer sind also Träger klinisch insignifikanter Tumore. Dies kann je nach Bewertung vorhandener Läsionen durch bildgebende Verfahren und histopathologisches Grading eine Übertherapie zur Folge haben [32]. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Optimierung der Screeningmethoden sinnvoll, um jeden Patienten der bestmöglichen individuellen Therapie zuzuführen.

Entscheidend ist dabei eine Detektion klinisch relevanter Tumore, von denen ein aggressives Wachstum und damit eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Kapselüberschreitung und Metastasierung zu erwarten ist. In Anlehnung an die ISUP-Empfehlungen 2014 [22] wird im Rahmen der vorliegenden Studie von Hochrisiko- bzw. aggressiven Läsionen ab einem GS $\geq 4+3$ (ISUP ≥ 3) gesprochen.

Abhängig von der Histologie, der Ausbreitung der Erkrankung und der Lebenserwartung des Patienten hält die Medizin ein breites Spektrum an möglichen Interventionen bereit. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Therapie des lokal begrenzten PCa. Verfahren wie die radikale Prostatektomie oder die perkutane Strahlentherapie können mit langfristigen Nebenwirkungen wie Inkontinenz, erektiler Dysfunktion und für die Radiatio auch mit einem erhöhten Risiko für Harnblasen-, Kolorektal- und Rektumkarzinomen einhergehen [2]. Immer häufiger wird daher die aktive Überwachung (Active Surveillance) als alternative Behandlungsstrategie herangezogen. Dieses Vorgehen verlangt seinerseits eine möglichst präzise Erfassung der Entstehung aggressiver Karzinome in der Verlaufsbeobachtung.

Mit Aufnahme der mpMRT in die Diagnostik ist man diesem Ziel ein großes Stück näher gekommen. Die Detektionsraten von Hochrisikoläsionen können durch dieses Verfahren deutlich gesteigert werden [33]. Insbesondere im Bereich des niedrigen bis intermediären Risikos (Tab. 2) besteht jedoch derzeit noch diagnostische Unsicherheit [53]. Gerade zu diesem Zeitpunkt ist aber häufig eine Entscheidung über invasive Maßnahmen gegenüber abwartenden Strategien zu treffen. Daher gilt es, die Charakterisierung von tumorverdächtigem Gewebe weiterzuentwickeln.

Die Kontrastmittelsonografie (CEUS) ist in diesem Zusammenhang ein vielversprechendes Verfahren im Bereich der bildgebenden Diagnostik [46]. Bislang ist

die Beurteilung der Signalintensität als Korrelat für die Mikrovaskularisation stark untersucherabhängig.

Ziel der Studie war die Ermittlung objektiver Bewertungskriterien für CEUS anhand der quantitativen Perfusionsanalyse und ein Vergleich zu bereits in der DCE-MRT etablierten Parametern.

Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

- 1) Lassen sich anhand der quantitativen Perfusionsanalyse Parameter erheben, die für maligne Befunde, klinisch signifikante Karzinome ($GS \geq 3+4$, $ISUP \geq 2$), aber auch aggressive Läsionen ($GS \geq 4+3$, $ISUP \geq 3$) charakteristisch sind?
- 2) Verbessert eine Subgruppenanalyse getrennt nach peripherer und transitionaler Zone für CEUS das Ergebnis?
- 3) Bestätigt sich die Aussagekraft der DCE-MRT-Parameter K_{ep} und K_{trans} hinsichtlich der Einschätzung maligner Läsionen, insbesondere von Hochrisikoläsionen ($GS \geq 4+3$, $ISUP \geq 3$), und können weitere relevante Parameter zur Tumordiskriminierung identifiziert werden?
- 4) Verbessert eine Subgruppenanalyse getrennt nach peripherer und transitionaler Zone für die DCE-MRT das Ergebnis?
- 5) Kann CEUS hinsichtlich erhobener Parameter vergleichbare Informationen wie die DCE-MRT liefern?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Kohorte

Während des Untersuchungszeitraumes von Dezember 2012 bis Januar 2015 unterzogen sich 165 Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein PCa nach negativer Vorbiopsie einer MRT/US-Fusionsbiopsie [54].

In die retrospektive Einzelzentrumsstudie eingeschlossen wurden 158 volljährige Männer in einem Alter von 37 bis 80 Jahren mit erhaltener Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit. Der überwiegende Anteil der Patienten (88 %) hatte zuvor eine oder mehrere Biopsien ohne Karzinombefund (negative Biopsie) erhalten. Die Indikation zur Rebiopsie aufgrund erhöhter PSA-Werte und/oder verdächtiger Befunde bei der DRU stellte ein weiteres Einschlusskriterium dar. Voraussetzung war das Vorliegen einer umfassenden Aufklärungs- und Einverständniserklärung. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/283/14) genehmigt [54].

Zu den Ausschlusskriterien zählten Kontraindikationen für die MRT wie Metallimplantate, Herzschrittmacher etc. und Unverträglichkeiten gegenüber Kontrastmitteln, die für CEUS und die DCE-MRT zum Einsatz kamen. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, welche die gezielte Biopsie aufgrund der erhöhten Anzahl an Stenzen ablehnten und lediglich eine systematische 10-12 Kernbiopsie wünschten.

Nicht zuletzt führten technische Schwierigkeiten wie fehlende Kontrastmittelclips oder eine fehlerhafte Verarbeitung der Daten durch die zur Auswertung von CEUS eingesetzte VueBox Software zum Ausschluss von Probanden [54].

Eine Subgruppenanalyse von 100 Patienten, welche sich einer mpMRT einschließlich DCE-MRT unterzogen hatten, wurde angeschlossen. Im Rahmen dieser Studie wurden 8 Fälle mit einer bestehenden Therapie mit dem 5 α -Reduktase-Inhibitoren Finasterid (Indikation: benigne Prostatahyperplasie) ausgeschlossen, da eine solche Behandlung das Erscheinungsbild von PCa in der durchgeführten Bildgebung beeinflussen kann [55]. Daraus resultierte eine Analyse von 92 Patienten hinsichtlich des Kontrastmittelverlaufes in der DCE-MRT im Vergleich zu CEUS [56].

Alle Patienten unterzogen sich zunächst einer 3T-MRT einschließlich T2w- und DWI-Sequenzen und in annähernd 2/3 der Fälle (62.9 %) einer DCE-MRT sowie anschließend einer MRT/TRUS-gestützten Biopsie der Prostata [54].

3.2 mpMRT zur Identifizierung von Zielläsionen

Zur Erstellung der Datensätze kamen zwei identische 3 T-MRT-Geräte (Magnetom Skyra, Siemens) zum Einsatz [56]. Die mpMRT wurde nach einem Zeitintervall von mindestens sechs Wochen nach der letzten Prostatabiopsie durchgeführt, um Interferenzen zwischen postbiopsisch aufgetretenen Blutungen und potentiellen Läsionen zu vermeiden [54].

Die Bildgebung erfolgte unter Verwendung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls einschließlich T2-gewichteter, diffusionsgewichteter und dynamischer kontrastmittelverstärkter Sequenzen entsprechend aktueller Leitlinien zum Untersuchungszeitpunkt [38]. 85 Patienten wurden mit einer Oberflächenspule und 7 Patienten zusätzlich mit einer luftgefüllten Endorektalspule untersucht [56]. Da der Einsatz intrakavitärer Spulen nicht von diagnostischem Vorteil und für den Patienten unangenehm ist [57], werden diese zunehmend seltener verwendet.

Grundlage der Kontrastmittel-gestützten MRT ist ein Erfassen von Signalintensitäten im Gewebe zu verschiedenen Zeitpunkten [58]. Zu diesem Zweck wurden kurz vor und nach Gabe eines gadoliniumhaltigen KM axiale T1-gewichtete Gradientenechosequenzen mit hoher zeitlicher Auflösung (4,3 s) akquiriert. Die Kontrastmittelgabe erfolgte in einer gewichtsadaptierten Dosierung (0,1 mmol/kg KG), gefolgt von einer Spülung mit 20 ml isotonomischer Natriumchloridlösung, und wurde intravenös von einem Powerinjektor mit einer Flussrate von 3 ml/s appliziert. 85 Patienten wurden unter Verwendung des KM Gadovist (1 mmol/ml; Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) und 7 Patienten mit Dotarem (0,5 mmol/ml, Guerbet, Villepinte, Frankreich) untersucht. Die mittlere Dosis betrug hierbei für Gadovist 8,4 ml (6 bis 15 ml) und für Dotarem 17 ml (15-22 ml) [56].

Weitere Details zu den technischen Daten finden sich in Tabelle 5.

Field of View (FOV)	260 x 260 mm	Erfassungsmatrix	192 x 133
Zeitliche Auflösung	4,3 s	Pulswinkel (flip angle)	2° bis 15°
Messungen	75	Echozeit (TE)	1,8 ms
Schichtdicke	3,6 mm	Repetitionszeit (TR)	4,83 ms

Tab. 5: Technische Details zur mpMRT [56]

Ein in der Prostatabefundung erfahrener Radiologe (> 5 Jahre Erfahrung) wertete die MRT-Bilder aus. Verdächtige Läsionen (im Durchschnitt 1-2, max. 6) wurden mithilfe des PI-RADS-Scores (Version 1) eingestuft [38], wobei die auffälligste Läsion mit dem höchsten PI-RADS-Score die Grundlage der sich anschließenden Fusionsbiopsie bildete. Die Beurteilung im Rahmen der DCE-MRT erfolgte semiquantitativ durch die Berechnung von SI-t-Kurven [56].

3.3 MRT/US-Fusionsbiopsie und CEUS

Ein fachärztliches Team bestehend aus einem erfahrenen Urologen und Radiologen sowie einer erfahrenen Schwester führte die Prostatastanziopsien im Ultraschallforschungslabor der Charité (USLAB-Charité) durch. Zur Veranschaulichung der Untersuchung sind in Abbildung 8 die für die Intervention benötigten Materialien dargestellt.

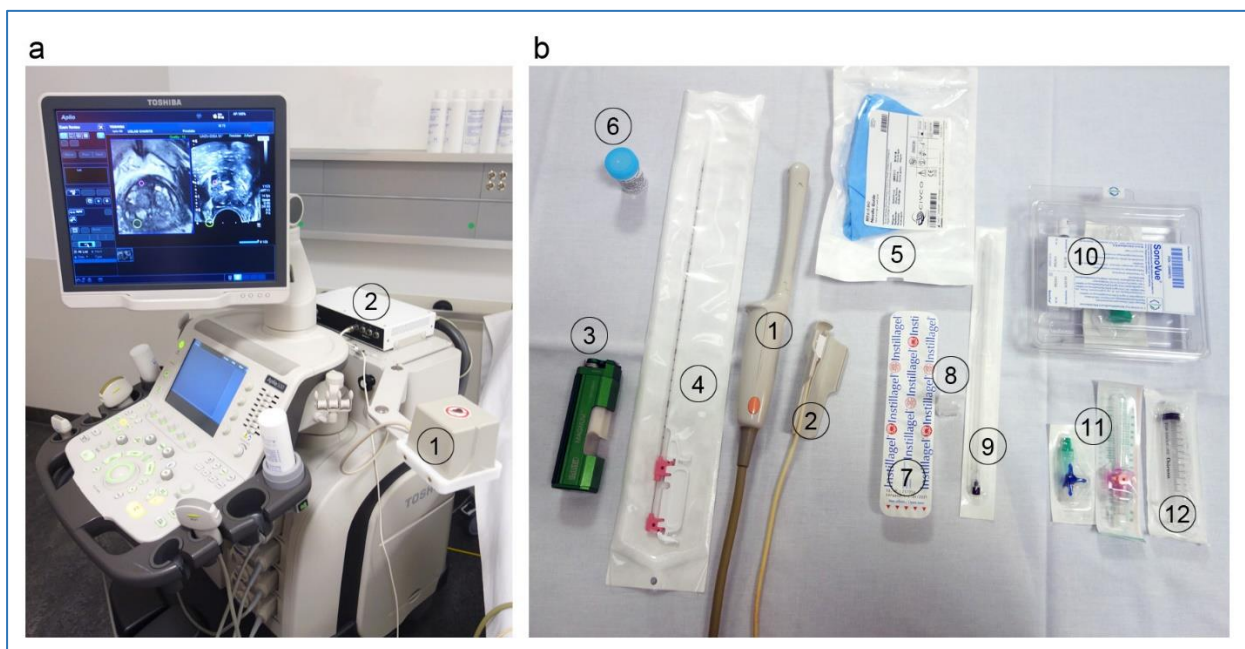


Abb. 8: Equipment zur Durchführung von CEUS und der MRT/US-Fusionsbiopsie: a) Ultraschall-Workstation Aplio 500 mit Niedermagnetfeld-Generator (1) und Empfänger (2); b) Endokavitäre Endfire-Sonde (1) mit Positionssensor (2), Biopsiegerät (Bard® Magnum® Reusable Core Biopsy Instrument) (3) mit Biopsienadel (18 x 30 cm) (4) und needle guide (5), Gefäß zur Konservierung der Stanzzyylinder (6), gelförmiges Oberflächenanästhetikum (7), Lokalanästhetikum (Lidocain 2%) (8) mit Einmalkanüle (9), Kontrastmittel SonoVue® (10), periphere Venenverweilkanüle mit Dreiwegehahn (11), Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9%) (12) (Quelle: eigene Abbildungen)

Während der Untersuchung wurde der zuvor im Rahmen einer urologischen Spezialsprechstunde im Interdisziplinären Prostatakrebszentrum ausführlich aufgeklärte Patient in Linkseitenlage mit angewinkelten Beinen auf einer Liege positioniert. Die

Biopsie erfolgte unter Antibiotikaschutz mit einem oralen Fluorchinolon, welches die Patienten 24 Stunden präinterventionell erhalten hatten [54,56].

Vorbereitend wurden die Datensätze auf die Ultraschall-Workstation Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) geladen. Im Anschluss sichtete der Radiologe die bereits befundeten mpMRT-Bilder und markierte die Zielläsion mit dem höchsten PI-RADS-Score mithilfe einer kreisrunden ROI^{MRT} [54,56].

Nach Auftragen eines gelförmigen Oberflächenanästhetikums wurde eine endokavitäre Endfire-Sonde (11C3, Toshiba, Otawara, Japan) zur Darstellung der Prostata rektal eingeführt. Mithilfe der in das High-End-Ultraschallgerät integrierten Smart-Fusion-Technik konnten die MRT- mit den Ultraschall Datensätzen synchronisiert und die zuvor markierte Läsion gezielt aufgesucht werden. Es folgte die intravenöse Applikation des Ultraschallkontrastmittels, welche durch die Schwester ausgeführt wurde. Injiziert wurde eine Dosis von 2,4 ml einer Dispersion Schwefelhexafluorid-haltiger Mikrobläschen (SonoVue®, Bracco, Mailand, Italien) gefolgt von einer Spülung mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung [54,56].

Etwa 20 Sekunden nach Injektion wurde das Anfluten des KM im Organ als Enhancement auf dem Bildschirm sichtbar. Der Vorgang wurde über 60 s, während des An- und Abflutens, aufgezeichnet und als DICOM-Datei gespeichert. Dargestellt wurde eine die definierte Zielläsion enthaltende Ebene (2D-CEUS). Ein Scannen des gesamten Organs erfolgte während der Untersuchung nicht. Zur Verlängerung der Überlebenszeit der Mikrobläschen wurde ein niedriger mechanischer Index (0,12) gewählt [54,56].

Nachfolgend wurde die tumorverdächtige Läsion unter Verwendung der Echtzeit MRT/US-Fusion mit einer B-Bild Frequenz von 7,5-11 MHz gezielt biopsiert. Entnommen wurden 2-4 Stenzen mit einer am Ultraschallkopf fixierten Biopsienadel. Eine besondere Herausforderung stellte hierbei das Halten der genauen Position der Ultraschallsonde während der Biopsie dar, welche vom beteiligten Urologen ausgeführt wurde.

Zur Vorbereitung auf die sich anschließende systematische 10-12 Kernbiopsie erfolgte die Infiltration des Umgebungsgewebes der Prostata mit einem Lokalanästhetikum. Dieses wurde erst nach der gezielten Probeentnahme appliziert, um die Inkongruenzen zwischen MRT- und Ultraschallbild so gering wie möglich zu halten. Fächerförmig wurden dabei 10-12 weitere Gewebezylinder verteilt über das gesamte Prostataparenchym im Bereich beider Seitenlappen, apikale, intermediäre und basale Anteile einschließend, entnommen (Abb. 9) [54,56].

In unserem Zentrum unterliegt die systematische Biopsie aufgrund der Kenntnis der Lage verdächtiger Läsionen durch die mpMRT und additiv angewandter US-Verfahren bewusst einer kognitiven Fusion. Es wurde in diesem Rahmen der Fokus auch während der randomisierten Biopsie auf die malignitätsverdächtigen Bereiche gesetzt.

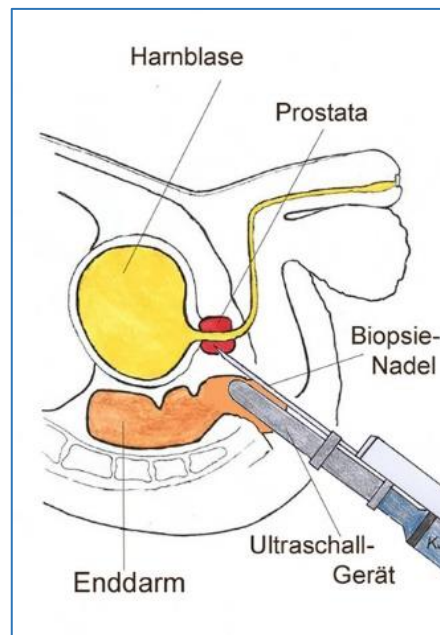


Abb. 9: Schematische Darstellung der TRUS-gestützten Prostatastanzbiopsie [59]

3.4 Histopathologische Beurteilung

Die entnommenen Gewebezyylinder wurden mit einer Angabe zur Biopsielokalisation versehen und anschließend von einem erfahrenen Uropathologen untersucht. Die Zuordnung tumoröser Areale zu einem Gleason-Muster erfolgte nach den Empfehlungen der ISUP 2005 [60]. Aus den festgestellten Gleason-Graden wurde der Gleason-Score ermittelt. Additiv wurde angegeben, wieviel Prozent der Stanze jeweils karzinombehaftet und welcher Prozentsatz hiervon einem Gleason-Grad 4 bzw. 5 zuzuordnen ist.

Das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung wurde dann zur Planung des weiteren Prozedere an die Klinik für Urologie übermittelt (Abb. 10).

Als Referenzstandard für die statistische Auswertung der Daten dieser Studie wurde der höchste GS aus der Stanzbiopsie oder, wenn vorhanden, der nach Prostatektomie ermittelte GS festgelegt [54,56].

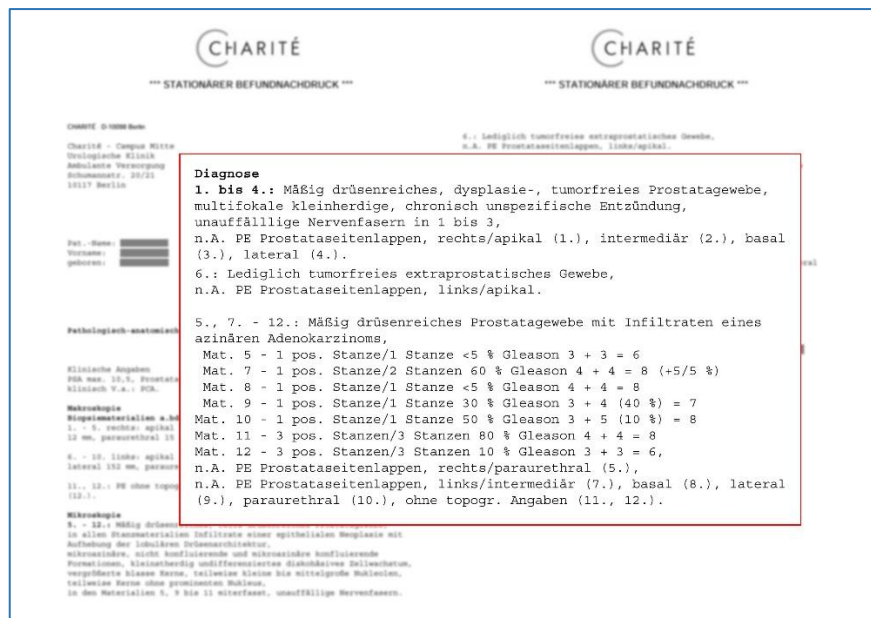


Abb. 10: Histopathologischer Befund eines Patienten mit Gleason-Score 4+4 (Mat. 1-10: systemat. Biopsie; Mat. 11, 12: gezielte Biopsie); 3 randomisierte Vorbiopsien ohne PCa-Nachweis, jedoch einmalig mit Nachweis einer HG PIN links lateral (Quelle: eigene Abbildungen)

3.5 CEUS: Quantitative Perfusionsanalyse

Die Analyse der CEUS-Daten wurde mithilfe der quantitativen Perfusionsanalyse-Software VueBox (Bracco, Milano, Italien) vorgenommen. Nach Anonymisierung der Daten erfolgte die Auswertung verblindet im Rahmen einer Kooperation mit dem Universitätsklinikum Regensburg von einem im Bereich der Prostatasonografie erfahrenen Radiologen (> 10 Jahre Erfahrung mit CEUS) [54,56].

Die während der Echtzeit MRT/US-Fusion gewonnenen DICOM-Clips wurden zu diesem Zweck in die Software geladen. Die Auswertung des Videos erfolgte zum Zeitpunkt des maximalen Enhancement. Eine mit der ROI^{MRT} kongruente ROI^{CEUS} (ROI 1) wurde im Bereich der bereits für die Fusionsbiopsie definierten Zielläsion mit dem höchsten PI-RADS-Score platziert. Auf diese Weise war in der sich anschließenden statistischen Auswertung eine Korrelation zwischen ROI 1 und dem in der gezielten Biopsie gewonnenen GS möglich.

Drei weitere ROIs (ROI^{CEUS} 2-4) wurden zur Visualisierung von Referenzgewebe ubiquitär im Bereich der Prostata verteilt. Eine Analyse dieser Areale erfolgte jedoch nicht, da keine entsprechende Histologie vorlag.

Im Rahmen der Auswertung wurde für jeden Fall eine Zeit-Intensitätskurve mit einer Passgenauigkeit von >75 % (QOF) erstellt (Abb. 11) [54,56].

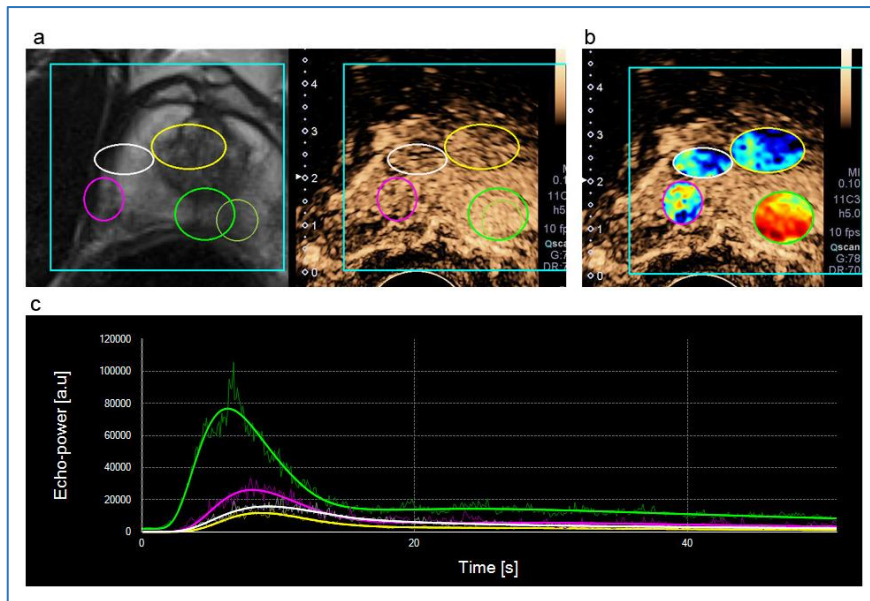


Abb. 11: CEUS: Zeit-Intensitätskurve einer Gleason 4+3-Läsion in der PZ mit raschem An- und Abfluten des KM (c); ROI 1 (grün), ROI 2-4 (gelb, violett, weiß) (a); Visualisierung des maximalen KM-Enhancement via Farb-Map (b) (Quelle: eigene Abbildungen)

Mithilfe der Software VueBox war ein Errechnen von Parametern, welche den Kurvenverlauf beschreiben, möglich. Eine Darstellung der Definition einzelner Parameter ist in Abbildung 12 und Tabelle 6 gezeigt.

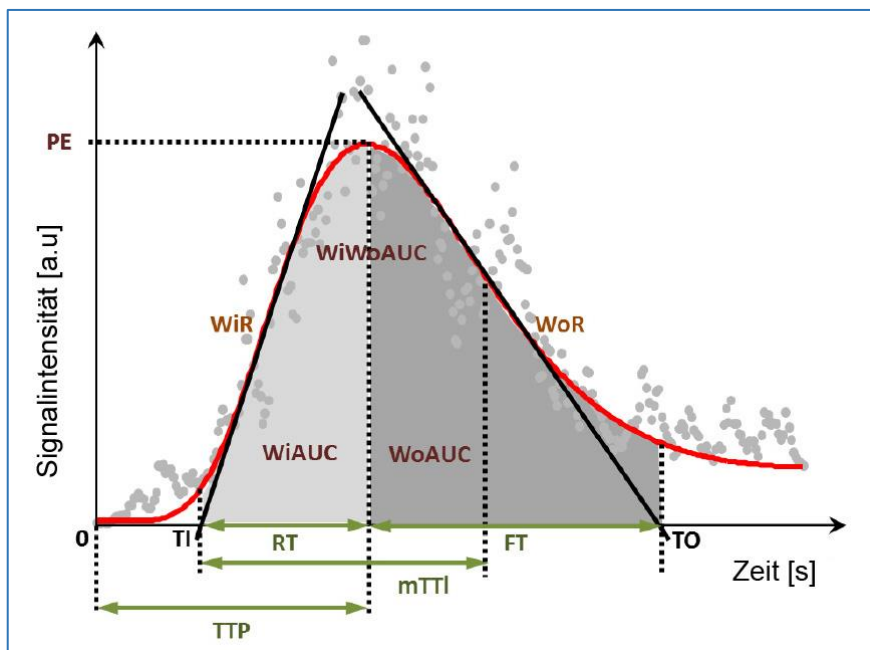


Abb. 12: Schematische Darstellung einer Zeit-Intensitätskurve für CEUS mit den Parametern der quantitativen Perfusionsanalyse; Definition der Parameter siehe Tab. 6, modifiziert nach [61]

Abkürzung	Bezeichnung	Defintion	Einheit
PE	Peak Enhancement	Maximale Signalintensität	[a.u]
TTP ^{CEUS}	Time to Peak	Zeit bis PE	[s]
RT	Rise Time (Anstiegszeit)	TTP-TI	[s]
FT	Fall Time (Abstiegszeit)	TO-TTP	[s]
mTT	mean Transit Time (mittlere Durchgangszeit)	mTT-TI	[s]
WiR	Wash-in Rate	maximaler Anstieg	[a.u]
WoR	Wash-out Rate	geringster Anstieg	[a.u]
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve	AUC (TI:TTP)	[a.u]
WoAUC	Wash-out Area Under the Curve	AUC (TTP:TO)	[a.u]
WiWoAUC	Wash-in und Wash-out AUC	WiAUC + WoAUC	[a.u]
WiPI	Wash-in Perfusion Index	WiAUC/RT	[a.u]

Tab. 6: Parameter der quantitativen Perfusionsanalyse; TI: Zeitpunkt, an dem die Tangente des maximalen Anstiegs die x-Achse überschneidet; TO: Zeitpunkt, an dem die Tangente des geringsten Anstieg die x-Achse überschneidet [61]

Quantitative absolute und relative Werte für jeden Perfusionsparameter für ROI 1 sowie die Referenzbereiche ROI 2-4 wurden in einer Excel-Datei gespeichert. Zur statistischen Auswertung herangezogen wurden die absoluten Werte für jeden Parameter bezogen auf ROI 1.

3.6 Subgruppenanalyse: Auswertung der DCE-MRT

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden die mittels DCE-MRT generierten Bilddaten auf eine syngo.via Workstation (VA30A, Siemens) geladen.

Mit einer Postprocessing-Software für die Berechnung pharmakokinetischer Modelle (Tissue 4D, Siemens) erfolgte die Datenanalyse [56].

Ohne Kenntnis der histopathologischen Ergebnisse markierte ein erfahrener Radiologe retrospektiv jede Zielläsion. Die genaue Positionierung der ellipsoiden ROI^{DCE} wurde dabei auf Grundlage der synchronisierten Bilder aus der MRT/US-Fusion vorgenommen. Für den markierten Bereich erstellte die Software eine Zeit-Intensitätskurve, aus welcher folgende Parameter abgeleitet werden konnten: Peak Enhancement Intensity (PEI), Arrival Time (AT) [min.], Time to Peak (TTP^{DCE}) [min.], Wash-in (W In), Wash-out (W Out), initial Area Under the Curve in 60 s (iAUC) (Abb. 13) [56].

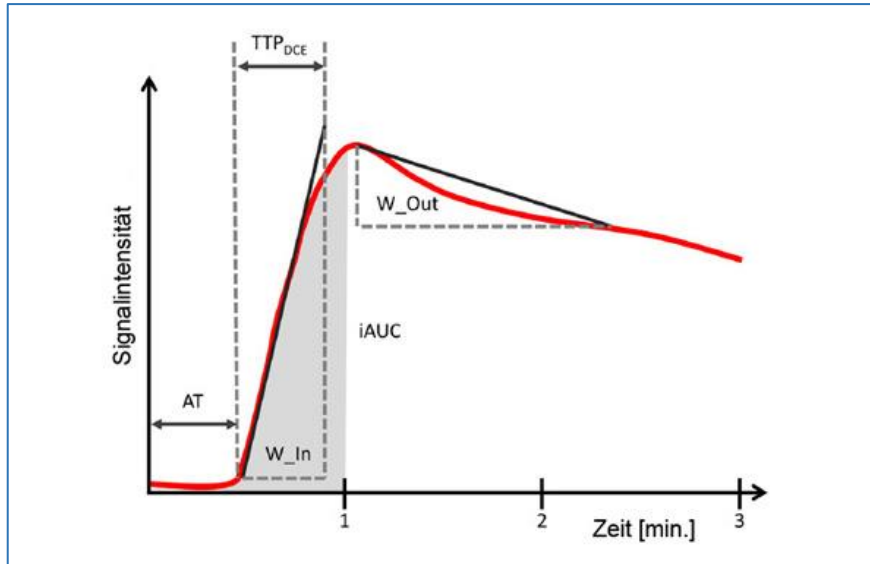


Abb. 13: Schematische Darstellung einer Zeit-Intensitätskurve für DCE-MRT; Parameter: Peak Enhancement Intensity (PEI), Arrival Time (AT) [min.], Time to Peak (TTP^{DCE}) [min.], Wash-in (W In, Anstieg der SI-t-Kurve), Wash-out (W Out, Abfall der SI-t-Kurve), initial Area Under the Curve in 60 s (iAUC), modifiziert nach [56]

Zur Veranschaulichung der Positionierung der ROI^{DCE} mit daraus abgeleiteter SI-t-Kurve siehe Abbildung 14. Die dargestellte Kurve entspricht dem Kurventyp 3. Die Beurteilung des Kurventyps spielt eine Rolle bei der Ermittlung des PI-RADS-Scores [41].

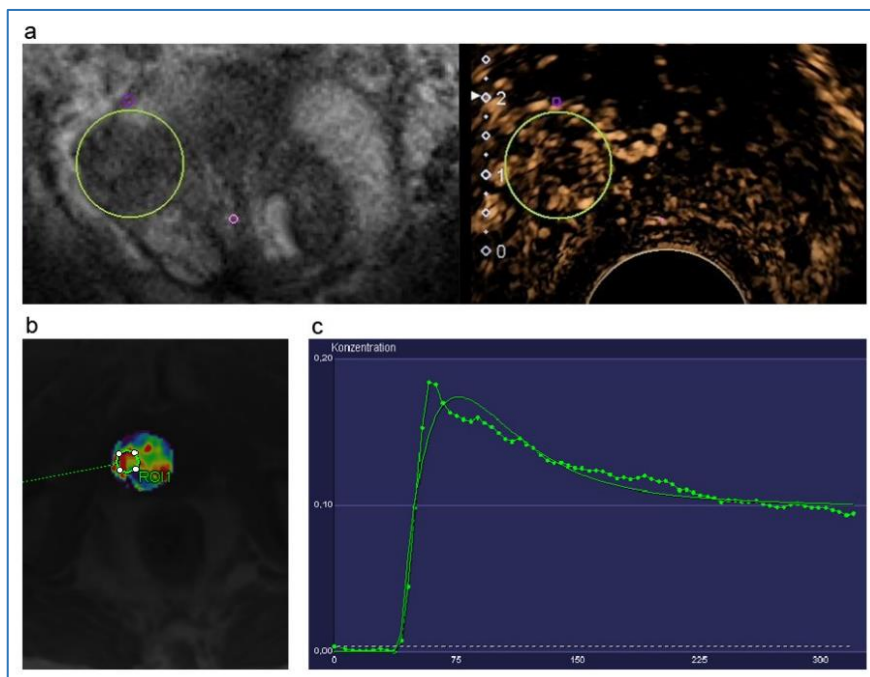


Abb. 14: DCE-MRT: Zeit-Intensitätskurve einer Gleason 4+5-Läsion: Kurventyp 3 (c), MRT/US-Fusion im Vergleich zur Positionierung der ROI^{DCE} (a); Postprocessing-Software Tissue 4D mit ROI^{DCE} (b) (Quelle: eigene Abbildungen)

Der Unterschied im Verlauf der Zeit-Intensitätskurven zwischen der DCE-MRT und CEUS ist darin begründet, dass das MRT-KM gewebebegängig ist, während das CEUS-KM streng intravasal bleibt [58,62].

Für die DCE-MRT besteht additiv die Möglichkeit einer quantitativen Analyse mithilfe pharmakokinetischer Parameter. Verwendet wurde ein 2-Kompartimente-Modell (Tofts model) zur Berechnung von K_{trans} (transfer constant, Volumentransferrate zwischen Blutplasma und EES [min^{-1}] [63]) und K_{ep} (rate constant, Flussrate vom EES in das Blutplasma [min^{-1}] [63]) [56]. K_{trans} beschreibt hierbei die Diffusion des KM von intravasal in den extravaskulären, extrazellulären Raum (EES). Ein Äquivalent für EES ist V_e (extravaskuläres, extrazelluläres Volumen [ml]). K_{ep} erhält man durch Division von K_{trans} durch V_e . Eine Voraussetzung der Kalkulation von K_{trans} und K_{ep} ist die Kenntnis der Arteriellen Inputfunktion (AIF [mM]). AIF entspricht der Kontrastmittelkonzentration im Blutplasma als Funktion der Zeit ($C_p(t)$) [58,63]. Die verwendete Software nutzt einen standardisierten bevölkerungsbasierten Ansatz zur Auswahl der AIF [56].

Die beschriebenen Parameter bildeten die Grundlage für die statistische Auswertung der DCE-MRT-Daten.

3.7 Statistische Auswertung

3.7.1 Analyse der CEUS-Daten

Die statistische Analyse erfolgte auf Basis der für ROI 1 erworbenen CEUS-Parameter. Tabelle 7 zeigt die der Auswertung zugrundeliegende Kodierung der histopathologischen Befunde. Der aktuellen ISUP-Empfehlung folgend wurde die Gleason 7-Gruppe in 7a (GS 3+4, ISUP 2) und 7b (GS 4+3, ISUP 3) unterteilt, um dem Potential höherer Aggressivität von ISUP 3 Läsionen zu begegnen [22].

Code	Gleason-Score	Diagnose
0		kein Tumor
1	3+3	Low-risk
2	3+4	Low intermediate-risk
3	4+3	High intermediate-risk
4	4+4 und höher	High-risk
5		High-grade PIN
6		Prostatitis

Tab. 7: Kodierung des histopathologisch beurteilten Prostatagewebes für die statistische Analyse

Verglichen wurden maligne Läsionen ($GS \geq 3+3$, \geq ISUP 1) mit Normalgewebe (Gruppe 1). Unter den Begriff „Normalgewebe“ wurden Befunde wie gesundes Gewebe, Prostatitis und HG PIN subsumiert. Gegenübergestellt wurden ferner die Gruppen klinisch insignifikanter Läsionen mit einem $GS 3+3=6$ (ISUP 1) und klinisch signifikanter Karzinome mit einem $GS \geq 3+4$ (\geq ISUP 2) (Gruppe 2) sowie die Gruppen $GS \geq 4+3$ (\geq ISUP 3) und $GS \leq 3+4$ (\leq ISUP 2) (Gruppe 3), um den Einfluss aggressiver Läsionen ($GS \geq 4+3$) zu beurteilen (Tab. 8) [54].

Gruppe 1	Maligne ($GS \geq 3+3$, \geq ISUP 1)	versus	Normalgewebe
Gruppe 2	$GS 3+3=6$ (ISUP 1)	versus	$GS \geq 3+4$ (\geq ISUP 2)
Gruppe 3	$GS \geq 4+3$ (\geq ISUP 3)	versus	$GS \leq 3+4$ (\leq ISUP 2)

Tab. 8: CEUS-Auswertung: Gruppeneinteilung

Die Datenanalyse erfolgte mit der Software SPSS Version 15.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Kategoriale Variablenvergleiche wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

Die univariate Varianzanalyse (ANOVA) fand Verwendung, um die Mittelwerte aller Parameter innerhalb definierter Gruppen zu vergleichen. Die abhängige Variable entsprach hierbei den CEUS-Parametern, die unabhängige Variable ist eine kategoriale Variable und entsprach den oben genannten nach Histologie eingeteilten Gruppen. Ein p-Wert $\leq 0,05$ definierte signifikante Ergebnisse [54].

Zur Einschätzung der Aussagekraft der Parameter hinsichtlich Sensitivität und Spezifität wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analysis (ROC-Analyse) durchgeführt. Berechnet wurde im Rahmen dessen die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). AUC kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Umso mehr sich der errechnete Wert 1 annähert, desto besser kann der analysierte Parameter das histologische Ergebnis vorhersagen [54].

3.7.2 Subgruppenanalyse: CEUS versus DCE-MRT

Folgende Einteilung der Patienten in Gruppen wurde zur Auswertung gewählt: Gruppe A (gutartig), Gruppe B (GS 3+3=6 und 3+4=7a, ISUP 1/2) und Gruppe C (GS $\geq 4+3=7b$, 8, 9, 10, ISUP 3-5) (Tab. 9) [56].

Gruppe A	gutartig
Gruppe B	GS 3+3=6 und 3+4=7a bzw. ISUP 1/2
Gruppe C	GS $\geq 4+3=7b$, 8, 9, 10 bzw. ISUP 3-5

Tab. 9: Subgruppenanalyse CEUS versus DCE-MRT: Gruppeneinteilung zur statistischen Auswertung

Basierend auf dem Shapiro-Wilk-Test wurde eine nicht-normale Datenverteilung angenommen. Die Statistik wurde mit SPSS Version 22 (IBM Corporation, Armonk, USA) erhoben. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Unterschiede zwischen den Gruppen A versus B versus C wurden durch den Kruskal-Wallis-Test, Unterschiede zwischen den Gruppen A versus B+C und A+B versus C anhand des Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet. Eine ROC-Analyse erfolgte, um Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte (PPV und NPV) sowie die Area Under the Curve (AUC) und konsekutive Cut-Off-Werte einzuschätzen. Mit der Spearman-Korrelation wurde das Verhältnis zwischen ausgewählten CEUS- und DCE-MRT-Parametern (PE und PEI, TTP^{CEUS} und TTP^{DCE} , WiR und W In, WiAUC und iAUC, WiWoAUC und iAUC) bewertet [56].

4 Ergebnisse

4.1 CEUS-Studie

Der Inhalt dieses Kapitels wurde wie im Vorwort genannt zum Teil zur Veröffentlichung im Fachjournal European Journal of Ultrasound eingereicht (Publikation (1)) [54].

4.1.1 Deskriptive Statistik

Ausgewertet wurden die Daten von 158 Patienten. Das mediane Alter aller eingeschlossenen Patienten betrug 69 Jahre (IQR: 61 – 72 Jahre). Der mediane PSA-Wert lag bei 9,52 ng/ml (IQR: 7,0 - 14,9 ng/ml) und das mediane TRUS-Volumen der Prostata bei 54,2 ml (IQR: 36,9 - 74,9 ml) [54].

In Gruppe 1 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Prostatavolumen. Der PSA-Wert fiel durch signifikante Unterschiede in Gruppe 2 und 3 auf (Tab. 10) [54].

		Median	IQR (25 %-75 %)	p-Wert
Alter	Maligne	70,0	11,0 (63,0-74,0)	0,23
	Normal	66,0	11,5 (59,5-71)	
PSA	Maligne	9,40	9,4 (7,20-16,6)	0,62
	Normal	9,96	6,15 (6,86-13,1)	
Volumen	Maligne	44,0	27,4 (30,0-57,4)	<0,01*
	Normal	59,0	35,5 (45,5-81,0)	
Alter	GS = 3+3	68,5	9,00 (63,0-72,0)	0,32
	GS ≥ 3+4	70,0	12,00 (63,0-75)	
PSA	GS = 3+3	8,42	2,67 (7,03-9,7)	0,16*
	GS ≥ 3+4	11,6	17,66 (7,34-25,0)	
Volumen	GS = 3+3	48,0	35,6 (29,3-64,9)	0,49
	GS ≥ 3+4	41,4	26,0 (30,0-56,0)	
Alter	GS ≥ 4+3	70,0	11,5 (63,5-75,0)	0,39
	GS ≤ 3+4	69,0	10,0 (63,0-73,0)	
PSA	GS ≥ 4+3	11,0	22,76 (7,44-30,2)	0,02*
	GS ≤ 3+4	8,60	5,67 (7,03-12,7)	
Volumen	GS ≥ 4+3	39,0	20,3 (29,0-49,3)	0,06
	GS ≤ 3+4	51,1	31,9 (33,1-65,0)	

Tab. 10: Patientencharakteristik der Gruppen 1 (weiß), 2 (hellblau) und 3 (dunkelblau). Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Testes; Alter [Jahre], PSA-Wert [ng/ml], Volumen [ml], Gleason-Score (GS), Interquartilsabstand (IQR), * entspricht signifikanten Werten, modifiziert nach [54]

Die Patienten hatten vor Durchführung der MRT/US-Fusionsbiopsie eine mediane Anzahl von 2 negativen Vorbiopsien (IQR: 1-3). In der DRU fielen lediglich 2 Patienten durch einen suspekten Befund auf [54].

Alle Patienten hatten präbiopisch eine MRT-Bildgebung erhalten. Der Medianwert des PI-RADS-Scores lag insgesamt bei 4 (Bereich: 2 - 5). Der mediane PI-RADS-Score betrug 5 bei Patienten mit Gleason 7b (ISUP 3) und 4 bei Patienten mit Gleason 7a (ISUP 2) [54].

Von 158 Patienten fielen 74 (47 %) mit einem PCa in der histologischen Untersuchung auf. 25 (34 %) dieser Fälle waren einem GS 3+3 (ISUP 1), 24 (32 %) einem GS 3+4 (ISUP 2), 15 (20 %) einem GS 4+3 (ISUP 3) und 10 (14 %) einem \geq GS 4+4 (ISUP 4/5) zuzuordnen. Damit wurden 2/3 der Fälle mit $\text{GS} \geq 3+4=7a$ (ISUP 2) und etwa 1/3 der Fälle mit $\text{GS} \geq 4+3=7b$ (ISUP 3) bewertet [54].

Von 74 Patienten mit nachgewiesenem PCa unterzogen sich 46 Patienten im Anschluss an die Biopsie einer radikalen Prostatektomie. Die postoperativen GS waren wie folgt: 3+3=6 bei 8 Patienten, 3+4=7 bei 20 Patienten, 4+3=7 bei 13 Patienten und 4+4=8 bei 5 Patienten [54]. In einigen Fällen musste der während der Stanzbiopsie erhobene GS anhand der Ergebnisse der Prostataresektion revidiert werden (Abb. 15).

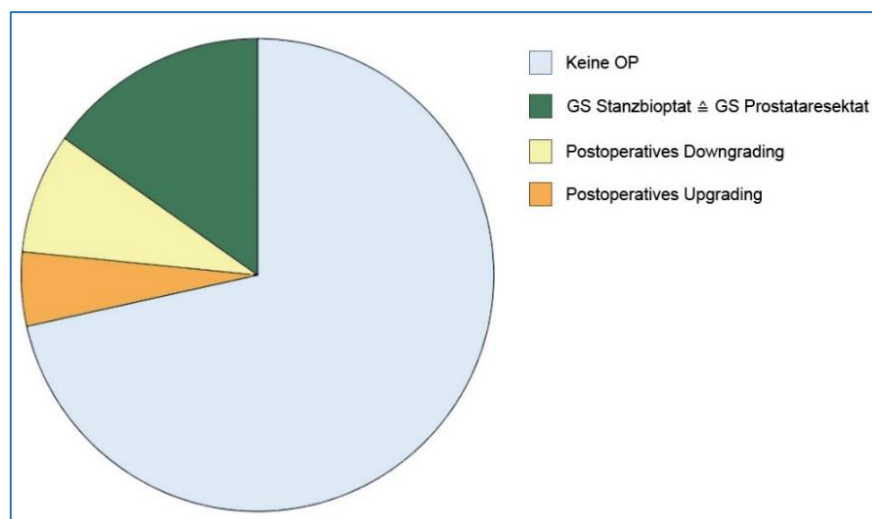


Abb. 15: Prozentualer Anteil der Stanzbiopsate, die anhand des postoperativen Gleason-Scores einem Downgrading (29 %) bzw. Upgrading (18 %) unterlagen oder dem GS des Prostataresektates entsprachen (53 %). (Quelle: eigene Abbildungen)

4.1.2 MRT/US-Fusionsbiopsie versus standardisierte TRUS-Biopsie

Ein Vergleich zwischen der Trefferquote der Fusionsbiopsie mit den Ergebnissen der randomisierten Biopsie wurde nicht durchgeführt, da die systematische Biopsie aufgrund der Kenntnis der Lage malignitätsverdächtiger Areale einer kognitiven Fusion unterlag. Eine Verbesserung der Tumordetektionsrate durch den Einsatz der MRT/US-Fusionsbiopsie konnte zudem 2014 von derselben Arbeitsgruppe gezeigt werden [44].

4.1.3 Univariate Varianzanalyse (ANOVA) aller CEUS-Parameter

In der Auswertung der im Rahmen von CEUS erhobenen quantitativen Perfusionsparameter mithilfe der univariaten Varianzanalyse zeigten in Gruppe 1 die Parameter Rise Time (RT) mit einem p-Wert von 0,026 und Time to Peak (TTP^{CEUS}) mit einem p-Wert von 0,037 die besten Ergebnisse (Tab. 11) [54].

		Mittelwert	95 %-KI	p-Wert
PE	Maligne	21707	16158-27256	0,568
	Normal	17159	14841-24393	
WiAUC	Maligne	113363	87319-139407	0,807
	Normal	109271	88017-130525	
RT	Maligne	9,564	8,274-10,854	0,026*
	Normal	11,800	10,336-13,265	
mTTI	Maligne	66,651	49,233-84,069	0,605
	Normal	72,784	56,884-88,684	
TTP^{CEUS}	Maligne	15,651	13,720-17,583	0,037*
	Normal	18,726	16,585-20,868	
WiR	Maligne	4509,0	3187,1-5830,9	0,602
	Normal	3993,7	2567,2-5420,3	
WiPI	Maligne	13936	10410-17462,0	0,502
	Normal	12367	9319,0-15416,8	
WoAUC	Maligne	225010	174338-275683	0,632
	Normal	241693	194340-289046	
WiWoAUC	Maligne	338310	261509-415111	0,776
	Normal	352928	284986-420870	
FT	Maligne	19,292	16,358-22,226	0,084
	Normal	23,249	19,854-26,645	

WoR	Maligne	1950,3	1349,1-2551,4	0,395
	Normal	1595,4	1025,4-2165,3	

Tab. 11: CEUS-Parameter der Gruppe 1: Maligne (GS \geq 3+3, \geq ISUP 1) versus Normalgewebe; Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse (ANOVA), * entspricht signifikanten Werten, modifiziert nach [54]

Zur Veranschaulichung sind Parameter mit signifikanten Unterschieden in Abbildung 16 dargestellt.

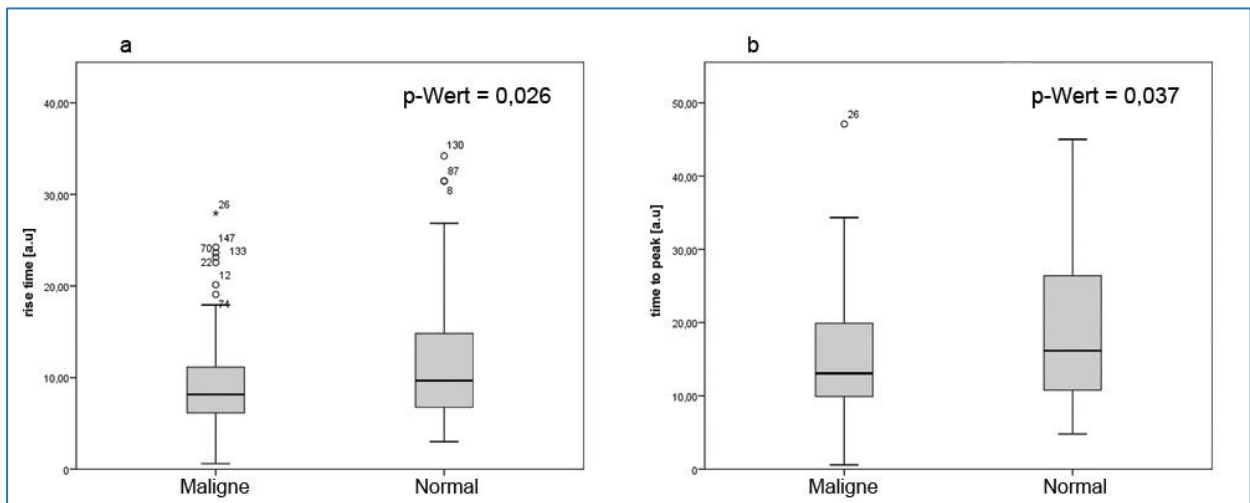


Abb. 16: Boxplots für RT (a) und TTP^{CEUS} (b); Box-Whisker-Plot: Begrenzung der Box durch das 25 %- und 75 %-Quantil, Median in der Mitte, Maximum/Minimum jeweils am Ende eines Whiskers, modifiziert nach [54]

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Analyse von Gruppe 2 beobachtet. Wiederum zeigten RT (p-Wert=0,018) und TTP^{CEUS} (p-Wert=0,03) signifikante Unterschiede (Tab. 12) [54].

		Mittelwert	95 %-KI	p-Wert
PE	GS \geq 3+4	24889	16044-33734	0,570
	GS = 3+3	19113	12683-25543	
WiAUC	GS \geq 3+4	122291	82497-162086	0,613
	GS = 3+3	94289	65057-123522	
RT	GS \geq 3+4	9,68	7,981-11,38	0,018*
	GS = 3+3	8,410	6,716-10,10	
mTTI	GS \geq 3+4	53,27	42,95-63,59	0,860
	GS = 3+3	53,09	41,74-64,45	
TTP^{CEUS}	GS \geq 3+4	16,47	13,83-19,11	0,030*
	GS = 3+3	14,04	11,08-16,99	

WiR	GS \geq 3+4	5157,5	3080,8-7234,2	0,732
	GS = 3+3	4026,5	2448,6-5604,5	
WiPI	GS \geq 3+4	15738	10166-21310	0,605
	GS = 3+3	12094	8025,8-16163	
WoAUC	GS \geq 3+4	235619	164797-306441	0,418
	GS = 3+3	194364	132213-256515	
WiWoAUC	GS \geq 3+4	357911	248094-467727	0,447
	GS = 3+3	288654	198551-378757	
FT	GS \geq 3+4	19,97	15,78-24,16	0,102
	GS = 3+3	17,75	13,87-21,64	
WoR	GS \geq 3+4	2242,3	1303,1-3181,5	0,356
	GS = 3+3	1613,1	977,12-2249,1	

Tab. 12: CEUS-Parameter der Gruppe 2: GS 3+3=6 (ISUP 1) versus GS \geq 3+4 (\geq ISUP 2); Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse (ANOVA), * entspricht signifikanten Werten, modifiziert nach [54]

In Gruppe 3 fielen die Parameter Peak Enhancement (PE) ($p = 0,012$), Wash-in Rate (WiR) ($p = 0,011$), Wash-in Perfusion Index (WiPI) ($p = 0,014$) und Wash-out Rate (WoR) ($p = 0,007$) durch statistische Signifikanz auf (Tab. 13) [54].

		Mittelwert	95 %-KI	p-Wert
PE	GS \geq 4+3	31439	17255-45622	0,012*
	GS \leq 3+4	16741	12603-208880	
WiAUC	GS \geq 4+3	146008	85628-206388	0,071
	GS \leq 3+4	96360	71551-121169	
RT	GS \geq 4+3	9,52	6,98-12,05	0,965
	GS \leq 3+4	9,58	8,05-11,11	
mTTI	GS \geq 4+3	50,15	35,49-64,82	0,179
	GS \leq 3+4	75,07	49,78-100,36	
TTP ^{CEUS}	GS \geq 4+3	16,92	12,99-20,84	0,353
	GS \leq 3+4	15,00	12,79-17,21	
WiR	GS \geq 4+3	6826,7	3477,8-10175	0,011*
	GS \leq 3+4	3301,9	2329,2-4274,6	
WiPI	GS \geq 4+3	19871	10927-28814	0,014*
	GS \leq 3+4	10844	8221,0-13468	

WoAUC	GS \geq 4+3	271538	161266-381810	0,179
	GS \leq 3+4	199724	147123-252324	
WiWoAUC	GS \geq 4+3	417546	247662-587431	0,130
	GS \leq 3+4	295247	217781-372713	
FT	GS \geq 4+3	18,78	12,71-24,84	0,798
	GS \leq 3+4	19,57	16,27-22,87	
WoR	GS \geq 4+3	3035,9	1535,64-4536,3	0,007*
	GS \leq 3+4	1360,2	942,59-1777,8	

Tab. 13: CEUS-Parameter der Gruppe 3: GS \geq 4+3 (\geq ISUP 3) versus GS \leq 3+4 (\leq ISUP 2); Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse (ANOVA), * entspricht signifikanten Werten, modifiziert nach [54]

Die entsprechenden Boxplots der leistungsfähigsten Wash-in- und Wash-out-Parameter sind in Abbildung 17 dargestellt.

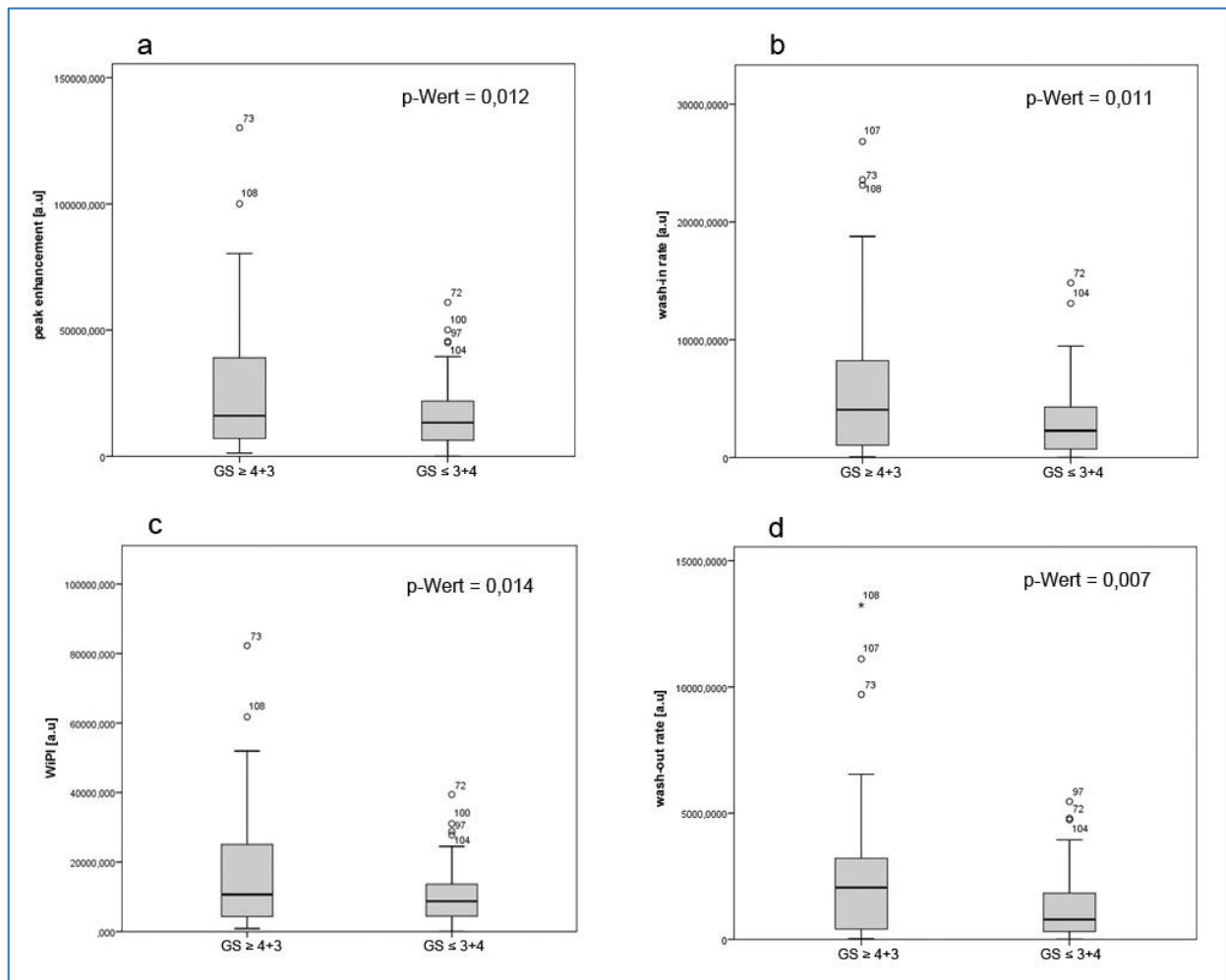


Abb. 17: Boxplots für signifikante Parameter der Gruppe 3: PE (a), WiR (b), WiPI (c), WoR (d), modifiziert nach [54]

4.1.4 ROC-Analyse

Die zuvor beschriebenen Parameter mit statistischen Unterschieden in der ANOVA-Analyse unterschieden sich in einer anschließenden ROC-Analyse nicht signifikant vom Kurvenverlauf der Diagonalen und zeigten eine AUC im Bereich von 0,5.

Unter Einbezug aller CEUS-Parameter fiel in Gruppe 3 die mean Transit Time (mTT) [s] mit einer AUC von 0,64 auf, auch wenn dies statistisch unbedeutend bleibt. Basierend auf dem Youden-Index wurde anhand der Kurve ein optimaler Cut-off-Wert bei einer Sensitivität von 67,3 % und einer 1-Spezifität (Falsch-positiv-Rate) von 36,0 % mit einer mTT von < 40,74 s zur Diskriminierung aggressiver Läsionen abgelesen (Abb. 18 und Tab. 14) [54].

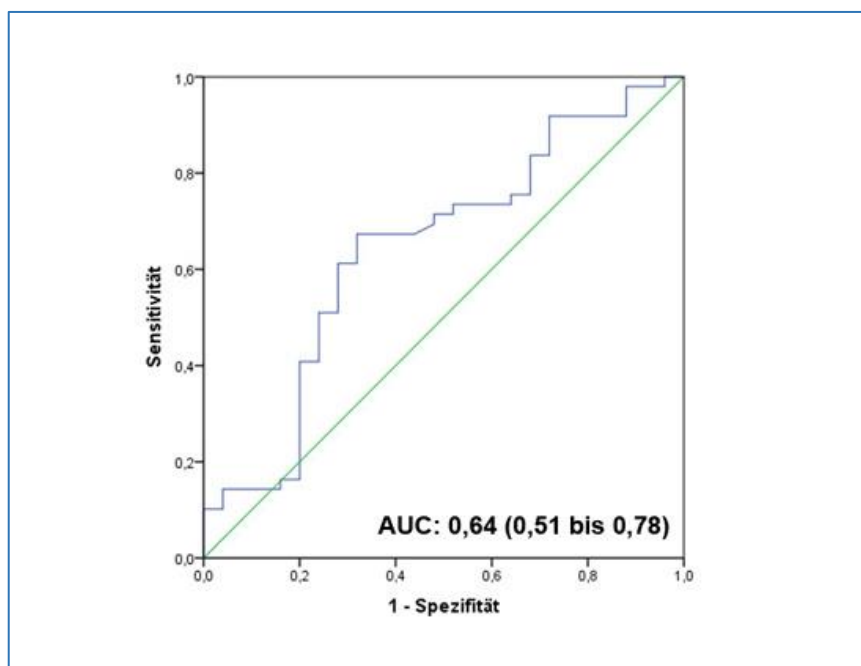


Abb. 18: ROC-Kurve der mTT für Gruppe 3 (inverse Darstellung), modifiziert nach [54]

mTT [s]	Sensitivität	1 - Spezifität
38,3650	0,694	0,480
38,8250	0,673	0,440
39,7200	0,673	0,400
40,7400	0,673	0,360
41,2000	0,673	0,320
42,4850	0,653	0,320
43,8450	0,633	0,320

Tab. 14: Ausschnitt aus den Koordinaten der ROC-Kurve für die mTT: bei einer Sensitivität von 67,3 % und einer 1-Spezifität von 36,0 % lässt sich ein Cut-off-Wert von < 40,74 s ablesen (blaue Markierung)

4.1.5 Exkurs: PI-RADS-Score

In einer für den PI-RADS-Score durchgeführten ROC-Analyse zeigte Gruppe 1 eine AUC von 0,79 und eine Subgruppenanalyse benigner Befunde im Vergleich zu aggressiven Läsionen ($GS \geq 4+3$, ISUP 3, 4, 5) eine AUC von 0,94 (Abb. 19).

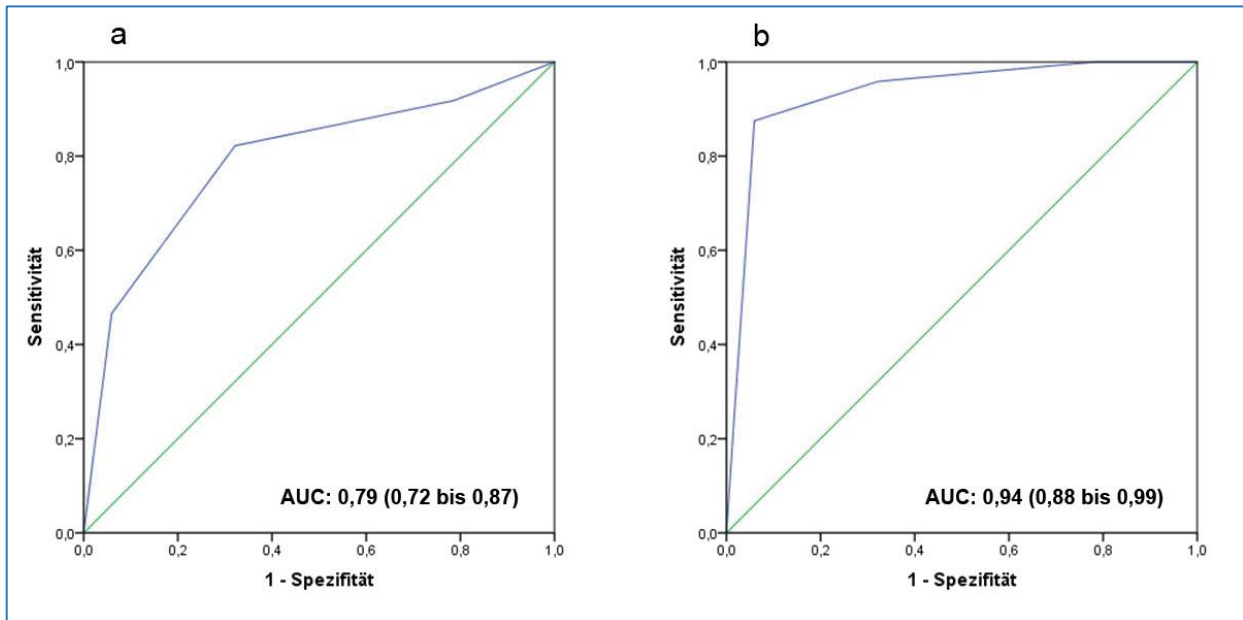


Abb. 19: ROC-Kurve für den PI-RADS-Score: Gruppe 1 (a); Subgruppenanalyse benigner versus aggressiver Läsionen ($GS \geq 4+3$, ISUP 3,4,5) (b) (Quelle: eigene Abbildungen)

Die auf Basis einer Kontingenztafel für die Gruppe benigner versus aggressiver Läsionen ($GS \geq 4+3$, ISUP 3, 4, 5) errechnete Sensitivität lag bei 95,8 %, die Spezifität bei 67,9 %, der positive prädiktive Vorhersagewert bei 46,0 % und der negative prädiktive Vorhersagewert bei 98,3 % (Tab. 15).

		Histologie		Gesamt
		$GS \geq 4+3$	Normalgewebe	
PI-RADS-Score	4 und 5	23	27	50
	2 und 3	1	57	58
Gesamt		24	84	108

Tab. 15: Kontingenztafelanalyse der Subgruppe benigner versus aggressiver Läsionen ($GS \geq 4+3$, ISUP 3,4,5) für den PI-RADS-Score

Eine Korrelation zwischen den Parametern der quantitativen Perfusionsanalyse und dem PI-RADS-Score wurde nicht beobachtet (Abb. 20).

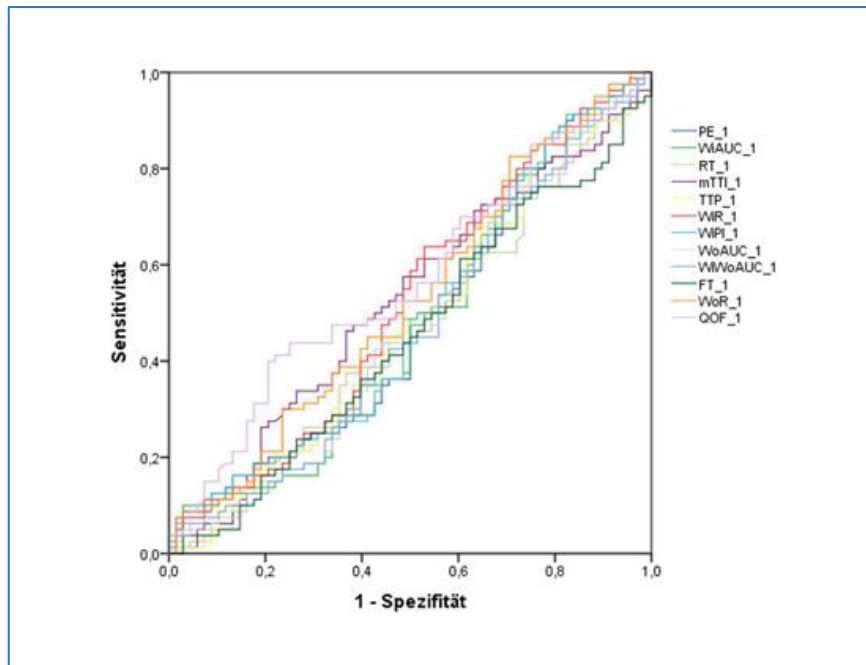


Abb. 20: ROC-Analyse zwischen dem PI-RADS-Score und allen CEUS-Parametern; sämtliche Kurven unterscheiden sich nicht klinisch signifikant von der Diagonalen (Quelle: eigene Abbildungen)

4.2 Subgruppenanalyse: CEUS versus DCE-MRT

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden wie im Vorwort genannt im November 2017 im Fachjournal *European Radiology* veröffentlicht (Publikation (2)) [56].

4.2.1 Deskriptive Statistik

Ausgewertet wurden die Daten von 92 Patienten. Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre (IQR: 62 - 73 Jahre). Der Median für den PSA-Wert lag bei 9,8 ng/ml (IQR: 7,2 - 13,4 ng/ml) und die mediane Anzahl negativer Vorbiopsien bei 2 (IQR: 1 - 3) [56].

Das mediane Zeitintervall zwischen mpMRT und MRT/US-Fusionsbiopsie umfasste 17 Tage (IQR: 10 - 50 Tage). Im Rahmen der mpMRT wurde die Zielläsion bei 17 Patienten als PI-RADS 2-Läsion, bei 22 Patienten als PI-RADS 3-Läsion, bei 27 Patienten als PI-RADS 4-Läsion und bei 26 Patienten als PI-RADS 5-Läsion klassifiziert [56].

In der peripheren Zone der Prostata befanden sich 59 Zielläsionen, während in der Transitionalzone 33 Läsionen gesehen wurden [56].

Bei 19 von 92 Patienten (21 %) wurde in der histologischen Untersuchung ein PCa der Hochrisikogruppe (Gruppe C) identifiziert. Darunter befanden sich 6 Läsionen mit einem GS 4+3=7b (ISUP 3), 11 Läsionen mit einem GS von 8 (ISUP 4) und 2 Läsionen mit

einem GS von 9-10 (ISUP 5). In 22 von 92 Fällen (24 %) wurde ein PCa mit niedrigem und intermediärem Risikoprofil (Gruppe B) diagnostiziert. Davon waren 15 Läsionen einem GS 3+3=6 (ISUP 1) und 7 Läsionen einem GS 3+4=7a (ISUP 2) zuzuordnen. Bei 51 von 92 Patienten (55 %) wurde in der histologischen Untersuchung kein PCa gesehen (gutartig, Gruppe A) [56].

4.2.2 Auswertung CEUS-Daten

Bezogen auf die gesamte Prostata zeigte in der Subgruppenanalyse kein getesteter CEUS-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A versus B versus C, den Gruppen A versus B+C oder den Gruppen A+B versus C [56].

Der Median der einzelnen Parameter bezogen auf die Gruppen A, B und C sowie die getesteten p-Werte sind in Tabelle 16 dargestellt.

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	A vs. B vs. C	A vs. B+C	A+B vs. C
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
PE (x1000)	13,6 (6,1 - 29,1)	20,4 (7,0 - 36,0)	15,5 (6,9 - 26,5)	0,72	0,64	0,78
TTP_{CEUS}	15,7 (10,2 - 27,2)	10,6 (8,4 - 15,1)	14,2 (12,4 - 21,9)	0,86	0,91	0,71
RT	8,6 (6,1 - 14,6)	6,3 (5,4 - 9,3)	8,2 (7,1 - 11,1)	0,12	0,12	0,84
mTTI	48,1 (32,8 - 79,7)	50,1 (33,5 - 75,1)	41,1 (31,5 - 78,3)	0,75	0,9	0,49
FT	19,2 (12,0 - 29,4)	14,0 (9,8 - 18,4)	15,0 (12,4 - 23,0)	0,08	0,16	0,52
WiAUC (x1000)	82,9 (32,3 - 157,7)	95,7 (58,5 - 157,8)	86,1 (32,2 - 145,9)	0,28	0,2	0,96
WoAUC (x1000)	189,4 (99,8 - 332,6)	209,9 (102,3 - 326,7)	162,9 (50,5 - 380,3)	0,43	0,44	0,69
WiWoAUC (x1000)	287,8 (148,4 - 476,4)	301,3 (151,4 - 498,2)	249,0 (77,2 - 559,2)	0,78	0,53	0,54
WiR (x1000)	1,9 (0,59 - 4,9)	4,5 (1,9 - 7,7)	2,9 (0,75 - 4,2)	0,8	0,58	0,54

WoR (×1000)	0,75 (0,28 - 2,1)	1,5 (0,54 - 3,2)	0,81 (0,38 - 3,2)	0,16	0,11	0,93
WiPI (×1000)	8,4 (3,9 - 18,0)	13,1 (6,2 - 23,4)	9,5 (4,2 - 16,4)	0,41	0,21	0,72

Tab. 16: CEUS-Parameter ausgewertet nach Gruppen (A, B, C). Median und IQR (Interquartilsabstand) für alle CEUS-Parameter bezogen auf die Gruppen A, B und C. Ergebnisse (p-Werte) des Kruskal-Wallis-Testes (A versus B versus C) und des Mann-Whitney-U-Testes (A versus B+C bzw. A+B versus C). Modifiziert nach [56]

4.2.2.1 Periphere Zone

Eine gezielte Auswertung der in der peripheren Zone liegenden Läsionen zeigte Signifikanzen für den Parameter TTP^{CEUS} .

Für TTP^{CEUS} wurden zwischen den Gruppen A (Median 15,5 s; IQR 10,6 bis 27,2 s) versus B (Median 10,3 s; IQR 8,0 bis 11,5 s) versus C (Median 12,8 s; IQR 10,1 bis 20,3 s) signifikante Unterschiede mit einem p-Wert von 0,024 gesehen [56].

Darüber hinaus zeigte TTP^{CEUS} signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B+C (Median 10,9 s; IQR 9,1 bis 15,4 s) mit einem p-Wert von 0,05 [56].

Abbildung 21 zeigt anhand von Boxplots die Unterschiede zwischen den Gruppen für TTP^{CEUS} getrennt nach Regionen.

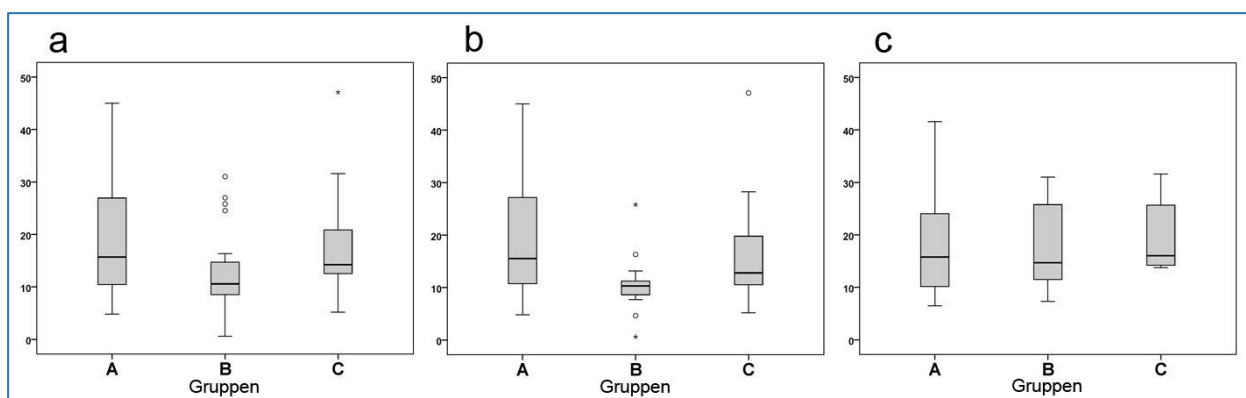


Abb. 21: Boxplots für TTP^{CEUS} getrennt nach Prostata gesamt (a), peripherer (b) und transitionaler Zone (c) für die Gruppen A, B und C, modifiziert nach [56]

Eine angeschlossene ROC-Analyse ergab für die Gruppen A versus B+C eine AUC von 0,65 (95 %-KI: 0,51 bis 0,79) für niedrige TTP^{CEUS} -Werte mit einem optimalen Cut-off-Wert $< 12,86$ s. Die Sensitivität für TTP^{CEUS} betrug 69,0 %, die Spezifität 63,3 %, der positive prädiktive Wert 64,5 % und der negative prädiktive Wert 67,9 % [56].

Kein Parameter unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen A+B und C. Für die Gruppen A+B und C betrug die AUC 0,54 (95 %-KI: 0,37 bis 0,71). Eine Darstellung der ROC-Kurve erfolgt, da Gruppe C in der Auswertung hinsichtlich einer Diskriminierung von Hochrisikoläsionen eine besondere Rolle spielt [56].

Abbildung 22 zeigt die Kurven der angeschlossenen ROC-Analyse für die Gruppen A versus B+C und A+B versus C für TTP^{CEUS} für in der peripheren Zone gelegene Läsionen.

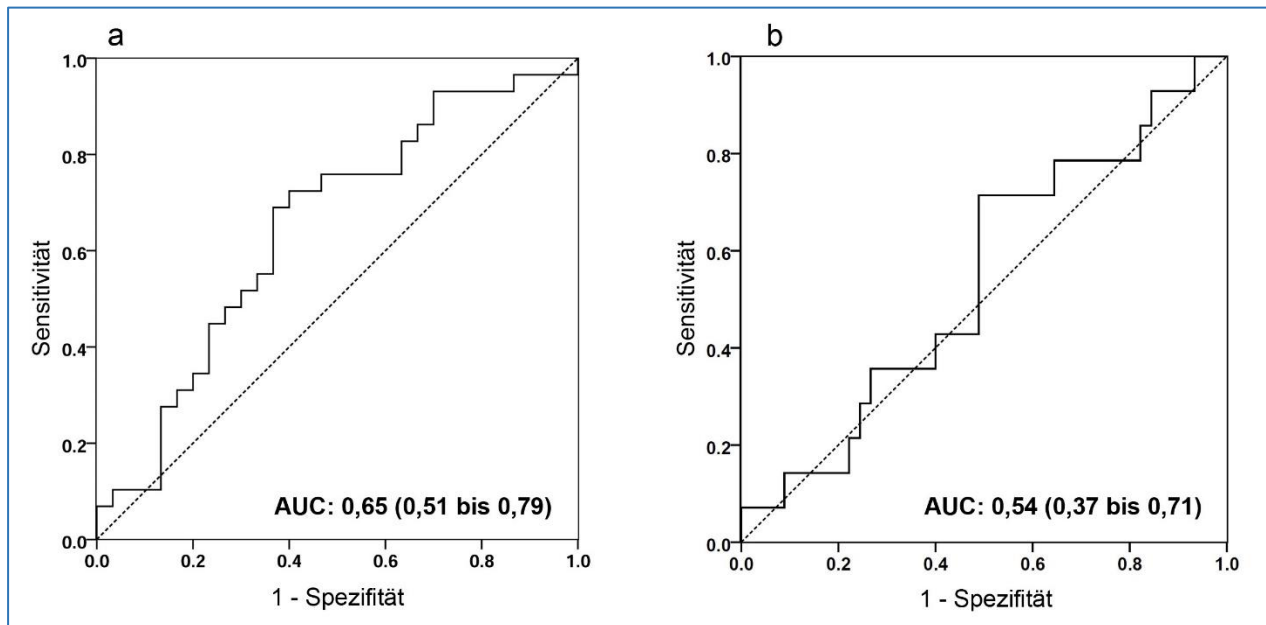


Abb. 22: ROC-Kurven für TTP^{CEUS} für Läsionen der peripheren Zone (inverse Darstellung); Gruppe A versus B+C (a), Gruppe A+B versus C (b), modifiziert nach [56]

4.2.2.2 Transitionalzone

Im Bereich der Transitionalzone konnten für die CEUS-Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A versus B versus C, A versus B+C oder A+B versus C gezeigt werden [56].

4.2.3 Auswertung der DCE-MRT-Daten

In der Analyse der Parameter der DCE-MRT bezogen auf das gesamte Prostataparenchym differierten verschiedene Werte signifikant [56].

In Tabelle 17 sind die Unterschiede in den Medianwerten der Parameter zwischen den Gruppen A versus B versus C sowie die p-Werte zwischen den Gruppen A versus B versus C, den Gruppen A versus B+C und den Gruppen A+B versus C dargestellt.

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	A vs. B vs. C	A vs. B+C	A+B vs. C
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
TTP_{DCE}	0,74 (0,48 - 0,99)	0,68 (0,43 - 0,81)	0,51 (0,31 - 0,93)	0,139	0,07	0,09
W In	0,2 (0,13 - 0,43)	0,31 (0,21 - 0,51)	0,53 (0,21 - 0,79)	0,001*	0,001*	0,001*
W Out	0,01 (0,0 - 0,01)	0,0 (0,0 - 0,01)	-0,01 (-0,02 - 0,01)	0,084	0,066	0,038*
AT	0,54 (0,45 - 0,63)	0,58 (0,53 - 0,69)	0,68 (0,55 - 0,75)	0,004*	0,004*	0,002*
PEI	0,24 (0,15 - 0,33)	0,25 (0,21 - 0,34)	0,32 (0,22 - 0,41)	0,126	0,103	0,054
iAUC	0,17 (0,1 - 0,32)	0,25 (0,19 - 0,33)	0,29 (0,21 - 0,47)	0,008*	0,004*	0,009*
K_{trans}	0,05 (0,03 - 0,08)	0,05 (0,04 - 0,09)	0,08 (0,05 - 0,12)	0,014*	0,026	0,005*
K_{ep}	0,27 (0,17 - 0,39)	0,41 (0,29 - 0,55)	0,58 (0,48 - 0,7)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
V_e	0,17 (0,1 - 0,25)	0,14 (0,1 - 0,19)	0,12 (0,1 - 0,21)	0,359	0,152	0,404

Tab. 17: DCE-MRT-Parameter ausgewertet nach Gruppen (A, B, C). Median und IQR (Interquartilsabstand) für alle DCE-MRT-Parameter bezogen auf die Gruppen A, B und C. Ergebnisse (p-Werte) des Kruskal-Wallis-Testes (A versus B versus C) und des Mann-Whitney-U-Testes (A versus B+C bzw. A+B versus C). * entspricht signifikanten Werten, modifiziert nach [56]

Als leistungsstärkster Parameter erwies sich K_{ep} mit einem p-Wert von < 0,001 in allen Auswertungen [56].

Zur Veranschaulichung der Verteilung der Werte für Kep zwischen den Gruppen A, B und C zeigt Abbildung 23 entsprechende Boxplots.

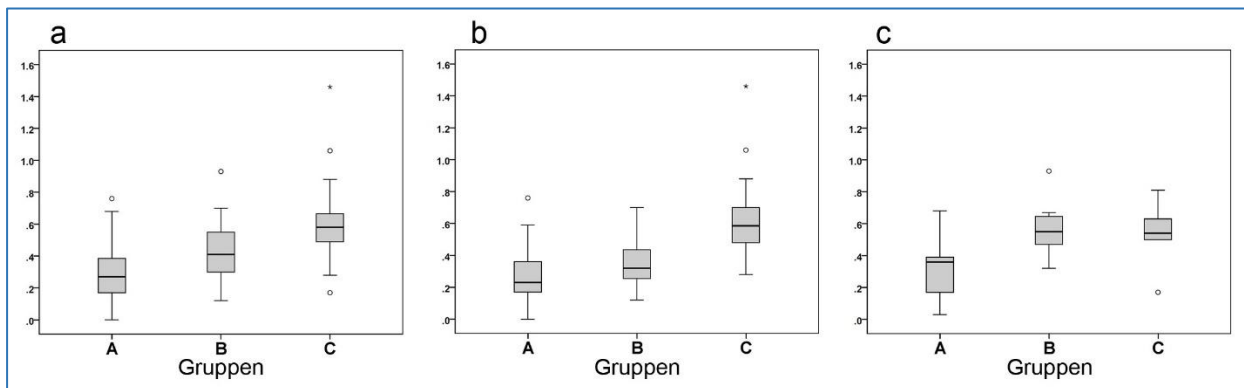


Abb. 23: Boxplots für Kep differenziert nach Gruppen A, B und C und Regionen (Prostata gesamt (a), periphere Zone (b), transitionale Zone (c)), modifiziert nach [56]

Für Parameter mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde eine ROC-Analyse angeschlossen. Im Vergleich mit der Hochrisikogruppe C gegenüber A+B lag die AUC für Kep bei 0,83 mit hohen Werten für Sensitivität (84,2 %) und Spezifität (78,1 %) [56].

Detaillierte Ergebnisse der ROC-Analyse sind in Tabelle 18 zu sehen.

Parameter	AUC (95 %-KI)	Optimaler Cut-off- Wert	Sensitivität (%) (95 %-KI)	Spezifität (%) (95 %-KI)	PPV (%) (95 %-KI)	NPV (%) (95 %-KI)
W In	0,74 (0,61 - 0,87)	>0,525	52,6 (29 - 76)	87,7 (78 - 94)	52,6 (29 - 76)	87,7 (78 - 94)
AT	0,73 (0,6 - 0,86)	>0,635	68,4 (43 - 87)	72,6 (61 - 82)	39,4 (23 - 58)	89,8 (79 - 96)
iAUC	0,69 (0,56 - 0,82)	>0,225	73,7 (49 - 91)	54,8 (43 - 66)	29,8 (17 - 96)	88,9 (76 - 96)
K_{trans}	0,71 (0,59 - 0,83)	>0,055	73,7 (49 - 91)	53,4 (41 - 65)	29,2 (17 - 44)	88,6 (75 - 96)
K_{ep}	0,83 (0,73 - 0,93)	>0,46	84,2 (60 - 97)	78,1 (67 - 87)	50,0 (32 - 68)	95,0 (86 - 99)

Tab. 18: ROC-Analyse (Prostata gesamt): Ergebnisse für DCE-MRT-Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen der Gruppe A+B und C. Modifiziert nach [56]

4.2.3.1 Periphere Zone

Signifikante Unterschiede bezogen auf Läsionen in der peripheren Zone zeigten sich zwischen den Gruppen A versus B versus C für W In ($p=0,002$), AT ($p=0,004$), Ktrans ($p=0,005$), Kep ($p<0,001$), PEI ($p=0,026$) und iAUC ($p=0,009$).

Zwischen den Gruppen A und B+C fanden sich Signifikanzen für W In ($p=0,002$), AT ($p=0,002$), Ktrans ($p=0,016$), Kep ($p=0,001$), W Out ($p=0,037$) und iAUC ($p=0,004$).

Die Gruppen A+B und C betreffend fielen die Parameter W In ($p=0,002$), AT ($p=0,006$), Ktrans ($p=0,002$), Kep ($p<0,001$), W Out ($p=0,028$) und iAUC ($p=0,013$) mit signifikanten Unterschieden auf [56].

Für Parameter mit einem p-Wert $\leq 0,05$ zwischen den Gruppen A+B und C zeigte die durchgeführte ROC-Analyse die in Tabelle 19 genannten Ergebnisse.

Parameter	AUC (95 %-KI)	Optimaler Cut-off- Wert	Sensitivität (%) (95 %-KI)	Spezifität (%) (95 %-KI)	PPV (%) (95 %-KI)	NPV (%) (95 %-KI)
W In	0,78 (0,64 - 0,92)	>0,525	50,0 (23 - 77)	93,3 (82 - 99)	70,0 (35 - 93)	85,7 (73 - 94)
W Out	0,69 (0,48 - 0,89)	<0,005	71,4 (42 - 92)	60,0 (44 - 74)	35,7 (19 - 56)	87,1 (70 - 96)
AT	0,74 (0,59 - 0,9)	>0,635	71,4 (42 - 92)	71,1 (56 - 84)	43,5 (23 - 66)	88,9 (74 - 97)
iAUC	0,72 (0,58 - 0,87)	>0,205	78,6 (49 - 95)	60,0 (44 - 74)	37,9 (21 - 58)	90,0 (73 - 98)
K _{trans}	0,78 (0,65 - 0,91)	>0,055	71,4 (42 - 92)	66,7 (51 - 80)	40,0 (21 - 61)	88,2 (73 - 97)
K _{ep}	0,89 (0,79 - 0,98)	>0,46	85,7 (57 - 98)	82,2 (68 - 92)	60,0 (36 - 81)	94,9 (83 - 99)

Tab. 19: ROC-Analyse (periphere Zone): Ergebnisse für DCE-MRT-Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen der Gruppe A+B und C. Modifiziert nach [56]

Der Parameter Kep fiel mit der größten AUC (0,89) und hohen Werten für Sensitivität (85,7 %) und Spezifität (82,2 %) auf (vgl. die Werte von Kep in der Analyse Prostata gesamt) [56]. Eine ROC-Kurve für Kep ist in Abbildung 24 gezeigt.

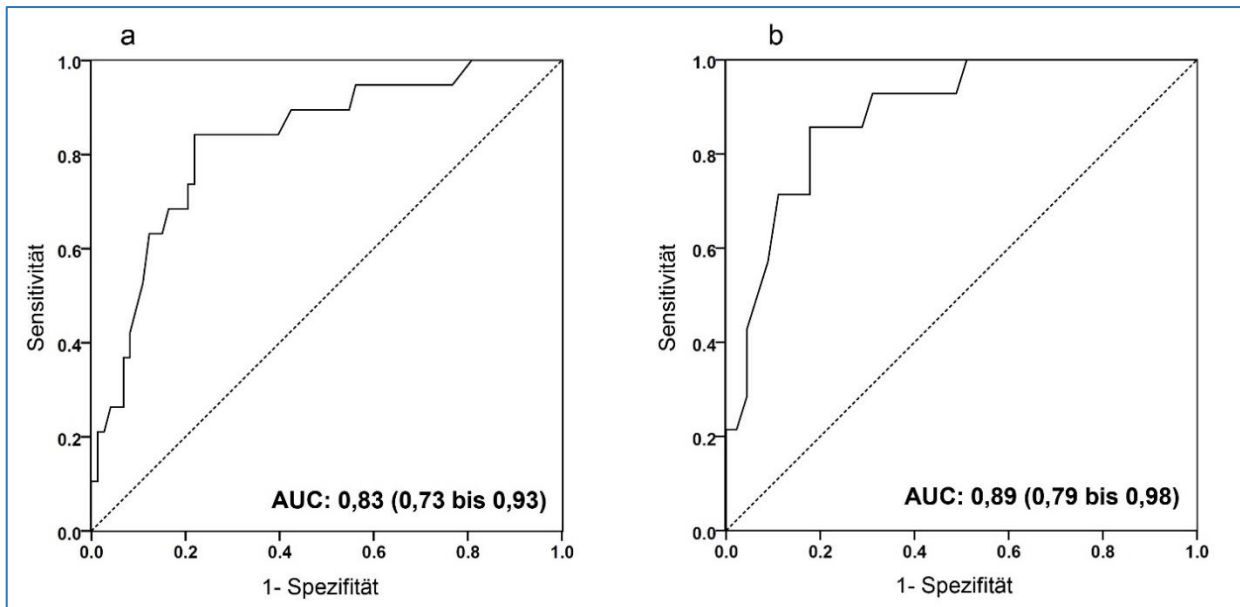


Abb. 24: ROC-Kurven für Kep (Gruppe A+B versus C); a: ROC-Analyse für Kep bezogen auf die gesamte Prostata; b: ROC-Analyse für Kep bezogen auf die periphere Zone, modifiziert nach [56]

4.2.3.2 Transitionalzone

Im Bereich der Transitionalzone fiel wiederum Kep mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen A versus B versus C ($p=0,006$) sowie zwischen den Gruppen A versus B+C ($p=0,001$) auf. Für die Gruppen A versus B+C zeigte zudem $W \ln$ ($p=0,044$) signifikante Unterschiede. Keiner der DCE-MRT-Parameter unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen A+B und C [56].

4.2.4 Korrelation von CEUS- und DCE-MRT-Parametern

Bei der Auswertung ausgewählter CEUS- und DCE-MRT-Parameter korrelierten nur TTP^{CEUS} und TTP^{DCE} schwach (Spearman's rho, 0,21; $p=0,04$). Alle anderen Parameter korrelierten nicht: Für PE und PEI Spearman betrug der rho -0,016 ($p=0,88$), für WiR und $W \ln$ 0,07 ($p=0,49$) und für $WiAUC$ und $iAUC$ 0,05 ($p=0,63$) [56].

5 Diskussion

Die Bedeutung von CEUS in der Diagnostik des PCa wird aktuell kritisch diskutiert.

Zahlreiche Studien konnten einen Vorteil von CEUS gegenüber dem konventionellen Graustufen-TRUS nachweisen [52,64–67]. In einer Studie mit 300 Teilnehmern von Taverna et al. hingegen bestätigte sich die Überlegenheit von CEUS mit einer niedrigen Sensitivität von 54 % und einer Spezifität von 42 % nicht [68]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine aktuelle Studie von Delgado Oliva et al. mit höheren Tumordetektionsraten in der randomisierten Biopsie als in der CEUS-gestützten Biopsie [69].

Als limitierender Faktor wird häufig das Auffinden maligner Läsionen während der kurzen Phase des Kontrastmittelenhancement genannt, da unter Nutzung von 2D-CEUS die Zeitspanne zum Scannen der gesamten Prostata und Ausführen der gezielten Biopsie zu kurz ist [51,52]. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Studien zum Teil ein zweizeitiges Vorgehen mit einer Beurteilung des Kontrastmittelenhancement im Intervall und anschließender gezielter Biopsie in einer zweiten Sitzung notwendig, was in einer Inkongruenz zwischen ausgewählter Läsion und Entnahmeort der Probe resultieren kann [64,70]. Durch eine mögliche Hypervaskularisation im Bereich von BPH-Knoten oder Prostatitisherden wird die Einschätzung von Zielläsionen zusätzlich erschwert [71].

Eine Lösung für diese Problematik bietet die Detektion von PCa mithilfe der mpMRT. Dieses Vorgehen ist Gegenstand intensiver Forschung mit ersten erfolgversprechenden Ergebnissen hinsichtlich einer Verbesserung der Tumordetektionsrate, insbesondere klinisch relevanter Karzinome [44,72,73] und Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Die Gesamtdetektionsrate von 74 (47 %) Karzinomen und die Detektionsrate von 2/3 der Fälle mit einem GS $\geq 3+4=7a$ (ISUP ≥ 2) unterstreicht die Leistungsfähigkeit der MRT/US-Fusionsbiopsie [54]. Auch die Aussagekraft des PI-RADS-Scores bestätigte sich in dieser Studie mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 68 %.

Maxeiner et al. konnten zeigen, dass CEUS als Teil einer multiparametrischen Sonographie in der Lage ist, für signifikante Läsionen den PI-RADS-Score vorherzusagen [46]. Dennoch bergen beispielsweise PI-RADS 3-Läsionen ein Risiko, in ihrer klinischen Relevanz unter- oder überschätzt zu werden und zwingen zu einem Follow-up, häufig in Form einer weiteren MRT-Untersuchung [74]. Es ist vorstellbar, dass CEUS zukünftig seinen Einsatz in der Neubewertung dieser Läsionen findet und zur weiteren Charakterisierung von MRT-Läsionen ggf. mit Down- oder Upgrading beiträgt.

Jang et al. konnten durch die additive Anwendung von CEUS während der MRT/US-Fusionsbiopsie die Tumordetektionsrate verbessern [75].

Auch eine Änderung der exakten Positionierung der Ziel-ROI vor Biopsie ist durch den Einsatz von CEUS denkbar.

Eine weitere wichtige und in vielen CEUS-Studien genannte Einschränkung ist die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens [51,52,68,70]. Visuell wird das Prostataparenchym nach bestimmten Kriterien wie frühe und starke Kontrastmittelanflutung, asymmetrische Gefäßverteilung, aber auch ein geringeres Enhancement im Vergleich zum Umgebungsgewebe vom Untersuchenden beurteilt [64]. Die Ergebnisse sind von der Einschätzung und Erfahrung des Arztes abhängig. Die Reproduzierbarkeit und eine Weitergabe der Daten an Mitbehandelnde oder ein Heranziehen der Befunde zur Verlaufsbeobachtung gestalten sich schwierig.

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war es, CEUS mithilfe der quantitativen Perfusionsanalyse zu objektivieren. Anhand des Kontrastmittelenhancement im Bereich der mittels mpMRT festgelegten Zielläsion konnten über das Erstellen einer SI-t-Kurve Parameter erhoben und mit dem histologischen Ergebnis korreliert werden.

Die Wash-in-Parameter RT und TTP^{CEUS} waren hierbei in der Lage, signifikant zwischen gutartigem Gewebe und PCa sowie zwischen Läsionen mit einem GS 3+3 (ISUP 1) und $GS \geq 3+4$ (\geq ISUP 2) zu unterscheiden und eine Veränderung in der Vaskularität in malignem Gewebe zu reflektieren [54].

Eine Besonderheit dieser Arbeit ist jedoch, dass der Fokus auf der Identifikation aggressiv wachsender Tumore lag. In der Praxis stellt sich zunehmend heraus, dass die Gruppe der Gleason 7- Läsionen (ISUP 2 und 3) sehr heterogen ist. Deutlich wird dies anhand des rezidivfreien Überlebens nach Prostatektomie, welches im Ergebnis für Männer mit GS 3+4-Befunden signifikant besser ist als für GS 4+3-Befunde [76].

Ziel der Diagnostik sollte es sein, eine Übertherapie zu vermeiden, die angesichts der Nebenwirkungen der Therapiemöglichkeiten nicht im Sinne des Patienten ist. Bisher ist die Strategie der Active Surveillance (AS) Gleason 3+3-Läsionen vorbehalten. Zukünftig kann jedoch einem ausgewählten Patientengut unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Tumorausbreitung und Patientenpräferenz bei Vorliegen eines GS 3+4 (ISUP 2) mit einem geringen Anteil ($< 10\%$) des Gleason 4-Musters möglicherweise eine

AS angeboten werden [14,24,25]. Diese Methode beinhaltet eine regelmäßige klinische Untersuchung, PSA-Bestimmung und Rebiopsie. Bei Verdacht auf eine Tumorprogression erfolgt eine kurativ intendierte lokale Therapie. Tabelle 20 zeigt die Voraussetzungen für die Durchführung einer AS [20].

-
- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
 - Gleason-Score ≤ 6
 - TNM-Klassifikation: cT1 und cT2a
 - Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen
 - ≤ 50 % Tumor pro Stanze
-

Tab. 20: Kriterien für Active Surveillance (Aktive Überwachung) [20]

Basierend auf den Wash-in Parametern PE, WiR und WiPI war es in der vorliegenden Studie möglich, zwischen aggressiven Läsionen (GS $\geq 4+3$, \geq ISUP 3) und restlichem Prostatagewebe zu diskriminieren. Mit WoR zeigte zudem ein Wash-out Parameter das Potenzial, aggressive Läsionen zu identifizieren. In dieser Gruppe fand sich darüber hinaus trotz fehlender Signifikanz ein leichter Vorteil der mTT gegenüber anderen Parametern in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,64 [54].

In einer angeschlossenen Subgruppenanalyse von 92 Patienten bestätigten sich diese Ergebnisse nicht. Kausal kann dies mit der abweichenden Kohorte begründet werden. Zur Auswertung wurden zudem unterschiedliche statistische Tests herangezogen.

Bezogen auf die gesamte Prostata unterschied sich keiner der getesteten CEUS-Parameter signifikant zwischen benignem Gewebe und PCa mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risikoprofil [56].

Bereits vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass PCa in der peripheren Zone mit CEUS besser visualisiert werden können als in der Transitionalzone [65,70]. Die PZ imponiert zugleich in der MRT homogener und ist damit leichter zu beurteilen als zentral gelegene Drüsenanteile [77]. Obgleich auch in der PZ eine große Variabilität hinsichtlich der Gefäßdichte mit dem Auftreten hypo- und hypervaskularisierter Tumore im Vergleich zum Normalgewebe beobachtet wird [78].

In der isolierten Betrachtung der PZ fielen im Rahmen unserer Studie signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für den Parameter TTP^{CEUS} auf. Mit einer AUC von 0,54 lag die Leistung von TTP^{CEUS} für aggressive Läsionen jedoch unter dem Niveau verschiedener DCE-Parameter. Die TZ betreffend konnte sich kein Parameter behaupten [56].

In der Literatur evaluierten Jung et al. CEUS im Rahmen einer Pilotstudie an 20 Patienten und konnten zeigen, dass ein frühes Kontrastmittelenhancement visuell im Vergleich zum Normalgewebe mit einer Sensitivität von 71 bis 95 % und einer Spezifität von 90 bis 100 % je nach Lage der Läsion einhergeht. In derselben Studie erfolgte eine quantitative Auswertung von CEUS, welche durch eine hohe Vorhersagekraft für die Parameter mTT (Sensitivität: 57 bis 89%, Spezifität: 63 bis 90%) und RT (Sensitivität: 43 bis 79%, Spezifität: 80 bis 83%) gekennzeichnet war [47].

Xu et al. beschrieben in ihrer Studie ebenfalls eine Assoziation zwischen dem PCa-Risiko und den Parametern mTT und RT für äußere Drüsenanteile. Überdies unterschied sich die maximale Signalintensität (IMAX) für das gesamte Organ signifikant in Bezug auf den Gleason-Score und die TNM-Klassifikation [79].

Anhand von farbkodierten Parameterkarten basierend auf der Wash-in Rate ermittelten Postema et al. eine Verbesserung der Aussagekraft von CEUS mit einer Steigerung der Sensitivität von 73 % auf 91 %. Die Spezifität blieb von der Hinzunahme der farbkodierten Karten unbeeinflusst [80].

Die Ergebnisse der beschriebenen Studien legen nahe, dass insbesondere die Wash-in-Parameter eine Rolle spielen hinsichtlich der Identifikation von PCa.

In der Erweiterung der Untersuchung auf die DCE-MRT unterschieden sich die Parameter W In, AT, iAUC, Ktrans und Kep signifikant zwischen gutartigem Gewebe, niedrig-/mittelgradig- und hochmalignen Läsionen [56].

Die genannten Parameter erwiesen sich darüber hinaus als gute Diskriminatoren für Hochrisikoläsionen mit der besten Leistung für Kep (AUC 0,83). Für diesen Wert lag der optimale Cut-off-Wert bei $> 0,46$ mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 78 % [56].

Die auf die PZ bezogene Auswertung bestätigte die Leistung der vorerwähnten Parameter in Hinblick auf ein Erkennen hochmaligner PCa. Hier wies wiederum Kep eine hohe AUC (AUC: 0,89) auf mit einem optimalen Cut-off-Wert von $> 0,46$ bei einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 82 % [56].

In der TZ war eine Trennung in gutartige und bösartige Läsionen mit Kep und W In möglich. Dennoch war keiner der getesteten Parameter imstande, zwischen aggressiven Läsionen und Restgewebe zu diskriminieren [56].

Eine Erklärung für die Einschränkung der Aussagekraft der DCE-MRT für die TZ bietet die heterogene Durchblutung in diesem Teil der Prostata [78]. So können gut durchblutete BPH-Knoten ähnliche Durchblutungsmuster aufweisen wie Karzinome [81].

Immerhin konnten Hauth et al. zeigen, dass Kep ein guter Prädiktor für Malignität im gesamten Organ ist. Bezogen auf die TZ schnitt Kep mit einer AUC von 0,75 sogar besser ab als der Diffusionskoeffizient ADC, ein Parameter der diffusionsgewichteten Bildgebung [82].

Auch in der PZ können benigne Befunde wie beispielsweise Prostatitis zu falsch-positiven Ergebnissen führen und auf diese Weise die Spezifität beeinflussen [81]. Konsekutiv spielt die DCE-MRT in den aktuellen Richtlinien für die Bestimmung des PI-RADS-Scores in der TZ keine und in der PZ nur eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu anderen MRT-Verfahren [37].

Hansford et al. bestätigten anhand einer qualitativen Beurteilung von Zeit-Intensitätskurven die limitierte Aussagekraft der DCE-MRT bezüglich einer Differenzierung zwischen PCa von gesundem Gewebe. Die Studie ermittelte für die PZ eine AUC von 0,58 bis 0,63 für verschiedene Untersucher [83].

Im Gegensatz dazu fanden Isebaert et al. heraus, dass PCa in der PZ via Wash-in mit einer AUC von 0,82 und einer Sensitivität von 72 % sowie Spezifität von 81 % nachgewiesen werden können. Außerdem konnten sie zeigen, dass die Leistung von Wash-in unter Hinzunahme des Parameters Wash-out verbessert werden konnte (AUC 0,87) [84].

Die Unterscheidung zwischen malignem und benignem Gewebe in der PZ gelang auch Vos et al. mit den Parametern Wash-in, Wash-out, Ktrans und Kep. In dieser Studie zeigte

sich für die genannten Parameter das Potenzial, aggressive Läsionen zu erkennen. Für die TZ konnte lediglich Ktrans als Karzinomprädiktor genannt werden [85].

Die Aussagekraft von Kep und Ktrans bestätigte sich in unserer Studie. Ergänzend zeigten auch in Bezug auf die MRT-Diagnostik die Wash-in-Parameter einen diagnostischen Nutzen. In Zusammenschau der Studienergebnisse erscheint die Beurteilung der PZ mithilfe von Kontrastmittelverfahren leichter als die der TZ [56].

Im direkten Vergleich zwischen CEUS- und DCE-MRT-Parametern konnte in der Subgruppenanalyse kein bzw. nur ein schwacher Zusammenhang herausgearbeitet werden. Lediglich TTP^{CEUS} und TTP^{DCE} korrelierten in geringem Ausmaß miteinander [56]. Dies deckt sich mit der fehlenden Korrelation zwischen CEUS-Parametern und dem PI-RADS-Score in der Hauptuntersuchung [54].

Ein entscheidender Unterschied zwischen diesen beiden Verfahren liegt in der Kontrastmittelkinetik.

Das CEUS-Kontrastmittel bleibt streng intravasal. Der zentrale Bestandteil Schwefelhexafluorid hat eine Halbwertszeit von 5 bis 7 Minuten und wird über die Lunge abgeatmet [86]. KM auf Gadoliniumbasis hingegen unterliegen nach einer arteriellen Eingangsphase aufgrund ihrer geringen Molekülgröße einer Diffusion ins Gewebe und werden im Interstitium abgebaut [87].

Eine Einschätzung der Mikrovaskularisation ist mit beiden Techniken möglich, die DCE-MRT enthält jedoch darüber hinaus Informationen über die Kapillarpermeabilität [58]. Ein Vergleich der Wash-out-Parameter erschien im Rahmen dessen nicht sinnvoll. Es erfolgte daher im Wesentlichen eine Korrelation von Parametern, die die arterielle Eingangsphase beschreiben [56].

Weitere Gründe, die für eine unzureichende Vergleichbarkeit beider Systeme angeführt werden können, sind technischer Natur und beziehen sich auf die Anwendung voneinander abweichender Softwareprogramme und Algorithmen.

Selbst ein Vergleich zwischen identischen CEUS-Parametern, welcher von Zink et al. an Morbus Crohn-Patienten durchgeführt wurde, zeigte nur eine moderate Korrelation zwischen den Studiengruppen [88]. Als mögliche Ursache wurde hier die Nutzung verschiedener Ultraschallgeräte genannt, woraus eine relevante Geräteabhängigkeit der CEUS-Parameter abgeleitet werden kann.

Limitationen der vorliegenden Arbeit betreffen darüber hinaus die Auswahl der Kohorte. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde in die Studie eingeschlossen, nachdem zuvor mindestens eine negative systematische TRUS-gesteuerte Biopsie durchgeführt worden war. Dies kann eine erhöhte Detektion von Karzinombefunden an Orten, welche der Standardbiopsie schwer zugänglich sind, zur Folge haben [56].

Die zugrundeliegende mpMRT trug zudem dazu bei, dass die Ergebnisse der Studie einer Verzerrung hin zu fokalen pathologischen Befunden unterlagen, während sich das PCa in natura multifokal ausbreitet [13].

Überdies ist im Rahmen der Exploration eine Aussage über die Einzelleistung von CEUS nicht möglich, da gezielte Biopsien ausnahmslos auf der Grundlage der mittels mpMRT identifizierten Zielläsion, nicht jedoch auf der Grundlage von CEUS, durchgeführt wurden [56]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass für ROI 2-4, welche Referenzgewebe abgrenzen, keine Gewebeproben entnommen wurden. Dies war nicht möglich, da die Markierung retrospektiv erfolgte. Die Information hätte allerdings zur besseren Einschätzung der Resultate der Parameteranalyse beitragen können.

Möglicherweise kann zukünftig außerdem mit der Auswertung von raw-Daten anstatt der verwendeten DICOM-Clips einem Verlust an Bildinformation entgegengesteuert werden.

Obwohl die MRT zu einer deutlichen Verbesserung der Tumordetektionsrate beitragen kann, werden auch unter Zuhilfenahme dieser Bildgebung mitunter klinisch relevante Karzinome übersehen [89,90]. Ursache dafür ist unter anderem eine auch für die MRT-Diagnostik bekannte Abhängigkeit von der Erfahrung des befundenen Radiologen [91].

Hinzu kommen technische Schwierigkeiten, inkongruente Bildebenen und die Verformung der Prostata durch den Druck des Schallkopfes während der MRT/US-Fusionsbiopsie, welche sich auf die Probeentnahme und damit die Ergebnisse dieser Studie auswirken können. Ein Vorteil der Studie ist jedoch, dass CEUS in derselben Sitzung wie die MRT/US-Fusionsbiopsie erfolgte. Dies minimiert Abweichungen im Entnahmeort und der histologischen Korrelation.

Nicht zuletzt legten wir Wert auf die Identifikation aggressiver Tumore, was in einer Trennung der GS-Gruppen 7a (ISUP 2) und 7b (ISUP 3) resultierte. Limitierend muss hier gesagt werden, dass in der Auswertung der ISUP 2-Läsionen der Prozentsatz des Gleason 4-Musters nicht berücksichtigt wurde. Aufgrund der vermuteten klinischen Relevanz [24,25] sollte dies in kommenden Auswertungen bedacht werden.

Eine Übernahme der quantitativen Perfusionsanalyse für CEUS in die klinische Routine erscheint aufgrund der noch bestehenden Einschränkungen und der heterogenen Studienlage derzeit nicht sinnvoll.

Dennoch findet CEUS bereits neben dem Einsatz in der Leberdiagnostik eine breite Anwendung im Bereich zahlreicher weiterer Organe [92,93], obgleich die quantitative Perfusionsanalyse auch hier bislang Gegenstand weniger Studien ist.

Ein aktueller Ansatz von Denis de Senneville et al. zielt darauf ab, die Quantifizierung unter Verwendung neuer kinetischer Modelle zu präzisieren, indem die Kontrastmitteldarstellung in Abhängigkeit von der Zeit um eine Erfassung der räumlichen Verteilung der Mikrobläschen erweitert wird [94].

In Hinblick auf das PCa findet CEUS in spezialisierten Zentren schon jetzt nicht nur in der präinterventionellen Diagnostik, sondern in der Therapieverlaufskontrolle alternativer lokaler Behandlungsverfahren wie beispielsweise der irreversiblen Elektroporation (IRE), der Radiofrequenzablation oder des hochintensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) eine Anwendung.

In einem Tierversuch konnten Feng et al. zeigen, dass CEUS im Follow-up nach Radiofrequenzablation mit der MRT vergleichbare Ergebnisse liefert und beide Verfahren dem konventionellen TRUS überlegen sind. Die Autoren betonen überdies die Vorteile von CEUS gegenüber der MRT hinsichtlich der Ökonomie, Praktikabilität und Verfügbarkeit [95].

Studien zur IRE zeigen ähnliche Ergebnisse mit einer signifikanten Abnahme der Mikrozirkulation nach dem Eingriff, welche mit CEUS im Verlauf visualisiert werden kann [96,97]. Eine niederländische Arbeit wies auch für diese Therapieform eine gute Vergleichbarkeit der Darstellung des Ablationsbereiches mit der MRT-Bildgebung nach [98].

Unterstützend kann CEUS auch in der Therapieplanung der lokalen Brachytherapie des PCa zur Positionierung der Seeds eingesetzt werden [99].

Darüber hinaus ist die Durchführung von CEUS bei Patienten mit bekannten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung möglich und kann als gadoliniumfreie Alternative dienen. In der Vergangenheit konnte nachgewiesen werden, dass nach wiederholter Gabe gadoliniumhaltiger KM Ablagerungen der Substanz im Gehirn, vor

allem im Bereich des Globus pallidus und des Nucleus dentatus, nicht auszuschließen sind [100].

Eine Erweiterung der Möglichkeiten könnte die CEUS-Technik zukünftig durch den Einsatz von 3D-Sonden erfahren, da eine zweidimensionale Sonde lediglich auf die Darstellung eines Querschnitts begrenzt und eine vorausgehende Bildgebung zur Detektion relevanter Areale unerlässlich ist [101].

Insbesondere aber die Entwicklung spezifischer KM stellt einen großen Fortschritt in der CEUS-Diagnostik dar. Die Mikrobläschen werden in diesem Zusammenhang mit einem Antigen versehen, welches an den vom Gefäßendothel exprimierten Wachstumsfaktor VEGFR-2 bindet [102]. Dieser Rezeptor reguliert die Proliferation des Endothels und kann auch von Karzinomen gebildet werden [103].

Ein Vorteil der sogenannten "target-specific microbubbles" ist, dass sie über Minuten an den Zellen binden und auf diese Weise ein Durchmustern der gesamten Prostata während der Ultraschalluntersuchung ermöglichen [50]. Eine erste präklinische Untersuchung an 24 Patienten zeigte ein gutes Sicherheitsprofil dieser innovativen KM [101]. Um eine valide Aussage bezüglich des Nutzens in der Detektion von PCa zu treffen, sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten.

Vor diesem Hintergrund bleibt CEUS trotz der derzeit noch bestehenden Limitationen ein aussichtsreiches Verfahren mit interessanten Perspektiven in der viel diskutierten Diagnostik des Prostatakarzinoms.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;**64**:9–29.
- 2 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;**71**:618–29.
- 3 Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017;**11. Ausgabe**. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile (accessed 9 Jan2018).
- 4 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;**65**:87–108.
- 5 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;**49**:1374–403.
- 6 Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol* 2017;**27**:3–10.
- 7 Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, Roobol MJ, Schröder FH, Vickers AJ. Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;**61**:652–61.
- 8 Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;**137**:1749–57.
- 9 Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;**4**:1–11.
- 10 Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. [The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts]. *Prog Urol* 2012;**22 Suppl 1**:S2-6.
- 11 McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:897–906.
- 12 Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 2000;**89**:1800–9.
- 13 Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2004.
- 14 Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, Evans A. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;**9**:171–8.

- 15 Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;**70**:106–19.
- 16 Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;**71**:630–42.
- 17 Leslie SW, Siref LE. Cancer, Prostate. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/> (accessed 11 Feb2018).
- 18 Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, McDougal WS, Young RH, Wu C-L. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2012;**36**:838–43.
- 19 Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *The Journal of Urology* 2010;**183**:433–40.
- 20 Ackermann R, Aebbersold D, Ahmadzahdefar H, Albers P, Alberti W, Albrecht C, Asbach P, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2016;**Kurzversion 4.0**. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf (accessed 26 Jan2018).
- 21 Rübber H. *Uroonkologie*. 6th ed. Springer 2014.
- 22 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;**40**:244–52.
- 23 Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;**31**:S47-63.
- 24 Kır G, Seneldir H, Gumus E. Outcomes of Gleason score 3 + 4 = 7 prostate cancer with minimal amounts (<6%) vs ≥6% of Gleason pattern 4 tissue in needle biopsy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2016;**20**:48–51.
- 25 Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, Morgan SC, Tyldesley S, Haluschak JJ, Tan W, Justman S, Jain S. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;**34**:2182–90.
- 26 Norum J, Nieder C. Treatments for Metastatic Prostate Cancer (mPC): A Review of Costing Evidence. *Pharmacoeconomics* 2017;**35**:1223–36.

- 27 Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014;**311**:1143–9.
- 28 Carvalhal GF, Daudi SN, Kan D, Mondo D, Roehl KA, Loeb S, Catalona WJ. Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. *Urology* 2010;**76**:1072–6.
- 29 Sano F, Uemura H. The utility and limitations of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Sensors (Basel)* 2015;**15**:4947–57.
- 30 Washington SL, Bonham M, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;**110**:50–5.
- 31 Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;**174**:623–7.
- 32 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M, PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;**389**:815–22.
- 33 Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J* 2017;**64**.
- 34 Gaunay G, Patel V, Shah P, Moreira D, Hall SJ, Vira MA, Schwartz M, Kreshover J, Ben-Levi E, Villani R, Rastinehad A, Richstone L. Role of multi-parametric MRI of the prostate for screening and staging: Experience with over 1500 cases. *Asian J Urol* 2017;**4**:68–74.
- 35 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;**68**:438–50.
- 36 Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;**313**:390–7.
- 37 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;**69**:16–40.
- 38 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ, European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;**22**:746–57.
- 39 Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, Sankineni S, George AK, Merino MJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Accuracy and agreement

- of PIRADSV2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging* 2017;**45**:579–85.
- 40 Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, Steiner I, Schlomm T, Mirlacher M, Sauter G, Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 2010;**28**:687–92.
 - 41 Röhke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo* 2013;**185**:253–61.
 - 42 Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, Taneja SS, Emberton M. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;**63**:125–40.
 - 43 Durmus T, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, Maxeiner A, Thomas A, Fischer T. [Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography]. *Rofo* 2013;**185**:428–33.
 - 44 Maxeiner A, Fischer T, Stephan C, Cash H, Slowinski T, Kilic E, Durmus T. [Real-time MRI/US fusion-guided biopsy improves detection rates of prostate cancer in pre-biopsied patients]. *Aktuelle Urol* 2014;**45**:197–203.
 - 45 Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Kruecker J, Benjamin CJ, Xu S, Yan P, Kadoury S, Chua C, Locklin JK, Turkbey B, Shih JH, Gates SP, Buckner C, Bratslavsky G, Linehan WM, Glossop ND, Choyke PL, Wood BJ. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;**186**:1281–5.
 - 46 Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T. Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology* 2015;**86**:108–14.
 - 47 Jung EM, Wiggermann P, Greis C, Eder F, Ehrich J, Jung W, Schreyer AG, Stroszczyński C, Ganzer R. First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;**52**:167–77.
 - 48 Frauscher F, Pallwein L, Klauser A, Berger AP, Koppelstaetter F, Gradl J, Schurich M, Bektic J, Pinggera GM, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G, zur Nedden D. [Ultrasound contrast agents and prostate cancer]. *Radiologe* 2005;**45**:544–51.
 - 49 Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert DA, Correas JM, D'Onofrio M, Drudi FM, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung EM, Klauser AS, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu PS, ter Haar G, Timmerman D, Weskott HP. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012;**33**:33–59.

- 50 Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, de la Rosette JJMCH, Wijkstra H. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol* 2011;**29**:581–7.
- 51 Li Y, Tang J, Fei X, Gao Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2013;**20**:156–64.
- 52 Zhao H-X, Xia C-X, Yin H-X, Guo N, Zhu Q. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2013;**82**:e641-647.
- 53 Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* Published Online First: 11 March 2017. doi:10.1016/j.euf.2016.10.010
- 54 Maxeiner A, Fischer A, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, Slowinski T, von Laffert M, Marticorena Garcia SR, Hamm B, Jung E-M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *European Journal of Ultrasound* 2018;**accepted**.
- 55 Starobinets O, Kurhanewicz J, Noworolski SM. Improved multiparametric MRI discrimination between low-risk prostate cancer and benign tissues in a small cohort of 5 α -reductase inhibitor treated individuals as compared with an untreated cohort. *NMR Biomed* 2017;**30**. doi:10.1002/nbm.3696
- 56 Baur ADJ, Schwabe J, Rogasch J, Maxeiner A, Penzkofer T, Stephan C, Rudl M, Hamm B, Jung E-M, Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness. *Eur Radiol* Published Online First: 13 December 2017. doi:10.1007/s00330-017-5192-2
- 57 Baur ADJ, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, Hamm B, Fischer T, Durmus T. T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur J Radiol* 2016;**85**:1075–84.
- 58 Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011;**21**:616–26.
- 59 Tiermann A. Grafische Darstellung der Prostatabiopsie. 2007. <http://www.urologenportal.de/patienten/patienteninfo/patientenratgeber/prostatabiopsie.html> (accessed 11 Feb2018).
- 60 Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;**29**:1228–42.

- 61 VueBox - Quantification Toolbox. Instructions for use. Bracco Suisse SA – Software Applications. 2015. <http://www.contrastultrasound-modality.com/sites/default/files/cpn/images/pdf/2016-11-01-6-0-VueBox-EN-Instructions-for-use.pdf> (accessed 3 Feb2018).
- 62 Mehta KS, Lee JJ, Taha AA, Avgerinos E, Chaer RA. Vascular applications of contrast-enhanced ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2017;**66**:266–74.
- 63 Blum D. Implementierung zweier pharmakokinetischer Modelle zur Analyse von DCE-MRT-Daten und deren Integration in die Strahlentherapieplanung. 2014. https://www.thm.de/lse/images/user/KZink-105/Abschlussarbeiten/Masterarbeit_Dominik_Blum_2014.pdf (accessed 26 Mar2018).
- 64 Xie SW, Li HL, Du J, Xia JG, Guo YF, Xin M, Li FH. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *BJU Int* 2012;**109**:1620–6.
- 65 Strazdina A, Kruminā G, Sperga M. The value and limitations of contrast-enhanced ultrasound in detection of prostate cancer. *Anticancer Res* 2011;**31**:1421–6.
- 66 Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, Pasticier G, Robert G, Grenier N. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013;**269**:159–66.
- 67 Mitterberger MJ, Aigner F, Horninger W, Ulmer H, Cavuto S, Halpern EJ, Frauscher F. Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2010;**20**:2791–6.
- 68 Taverna G, Morandi G, Seveso M, Giusti G, Benetti A, Colombo P, Minuti F, Grizzi F, Graziotti P. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling. *BJU Int* 2011;**108**:1723–7.
- 69 Delgado Oliva F, Arlandis Guzman S, Bonillo García M, Broseta Rico E, Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: Is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? *Eur J Radiol* 2016;**85**:1778–85.
- 70 Uemura H, Sano F, Nomiya A, Yamamoto T, Nakamura M, Miyoshi Y, Miki K, Noguchi K, Egawa S, Homma Y, Kubota Y. Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: phase II multicenter clinical trial. *World J Urol* 2013;**31**:1123–8.
- 71 Pummer K, Rieken M, Augustin H, Gutsch T, Shariat SF. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. *World J Urol* 2014;**32**:881–90.
- 72 Behesnilian AS, Reiter RE. Risk stratification of prostate cancer in the modern era. *Curr Opin Urol* 2015;**25**:246–51.
- 73 Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer

- detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;**66**:22–9.
- 74 Steinkohl F, Gruber L, Bektic J, Nagele U, Aigner F, Herrmann TRW, Rieger M, Junker D. Retrospective analysis of the development of PIRADS 3 lesions over time: when is a follow-up MRI reasonable? *World J Urol* 2018;**36**:367–73.
 - 75 Jang DR, Jung DC, Oh YT, Noh S, Han K, Kim K, Rha K-H, Choi YD, Hong SJ. Repeat Targeted Prostate Biopsy under Guidance of Multiparametric MRI-Correlated Real-Time Contrast-Enhanced Ultrasound for Patients with Previous Negative Biopsy and Elevated Prostate-Specific Antigen: A Prospective Study. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0130671.
 - 76 Han M, Snow PB, Epstein JI, Chan TY, Jones KA, Walsh PC, Partin AW. A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology* 2000;**56**:994–9.
 - 77 Baur ADJ, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Durmus T. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Invest Radiol* 2014;**49**:411–20.
 - 78 van Niekerk CG, Witjes JA, Barentsz JO, van der Laak JAWM, Hulsbergen-van de Kaa CA. Microvasculature in transition zone prostate tumors resembles normal prostatic tissue. *Prostate* 2013;**73**:467–75.
 - 79 Xu G, Wu J, Yao M-H, Yao X-D, Peng B, Wei Q, Xu H-X, Wu R. Parameters of prostate cancer at contrast-enhanced ultrasound: correlation with prostate cancer risk. *Int J Clin Exp Med* 2015;**8**:2562–9.
 - 80 Postema AW, Frinking PJA, Smeenge M, De Reijke TM, De la Rosette JJMCH, Tranquart F, Wijkstra H. Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric imaging for the detection of prostate cancer. *BJU Int* 2016;**117**:598–603.
 - 81 Noworolski SM, Vigneron DB, Chen AP, Kurhanewicz J. Dynamic contrast-enhanced MRI and MR diffusion imaging to distinguish between glandular and stromal prostatic tissues. *Magn Reson Imaging* 2008;**26**:1071–80.
 - 82 Hauth E, Halbritter D, Jaeger H, Hohmuth H, Beer M. Diagnostic value of semi-quantitative and quantitative analysis of functional parameters in multiparametric MRI of the prostate. *Br J Radiol* 2017;**90**:20170067.
 - 83 Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, McCann S, Oto A. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015;**275**:448–57.
 - 84 Isebaert S, De Keyser F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, Van Poppel H, Joniau S, Oyen R. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *Eur J Radiol* 2012;**81**:e217-222.

- 85 Vos EK, Litjens GJS, Kobus T, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, Huisman HJ, Scheenen TWJ. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Urol* 2013;**64**:448–55.
- 86 Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, Schneider M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 2000;**35**:80–5.
- 87 Aime S, Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging* 2009;**30**:1259–67.
- 88 Zink F, Kratzer W, Schmidt S, Oeztuerk S, Mason RA, Porzner M, Klaus J, Haenle MM, Graeter T. Comparison of Two High-End Ultrasound Systems for Contrast-Enhanced Ultrasound Quantification of Mural Microvascularity in Crohn's Disease. *Ultraschall Med* 2016;**37**:74–81.
- 89 Monni F, Fontanella P, Grasso A, Wiklund P, Ou Y-C, Randazzo M, Rocco B, Montanari E, Bianchi G. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2017;**69**:567–78.
- 90 Roethke MC, Kniess M, Kaufmann S, Lichy MP, Schlemmer H-P, Stenzl A, Schilling D. Can high-spatial resolution T2-weighted endorectal MRI rule out clinically significant prostate cancer? *World J Urol* 2014;**32**:379–83.
- 91 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* 2012;**184**:130–5.
- 92 Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS, Bernatik T, Sturm J, Neurath MF, Strobel D. Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the characterization of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 2014;**35**:522–7.
- 93 Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert D-A, Cosgrove D, Deganello A, D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung E-M, Klauser AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott H-P, Wijkstra H. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med* Published Online First: 6 March 2018. doi:10.1055/s-0044-101254
- 94 Denis de Senneville B, Novell A, Arthuis C, Mendes V, Dujardin P-A, Patat F, Bouakaz A, Escoffre J-M, Perrotin F. Development of a Fluid Dynamic Model for Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2018;**37**:372–83.
- 95 Feng C, Hu B, Hu B, Chen L, Li J, Huang J. Comparative study of conventional US, contrast enhanced US and enhanced MR for the follow-up of prostatic radiofrequency ablation. *Exp Ther Med* 2017;**13**:3535–42.

- 96 Beyer LP, Pregler B, Nießen C, Michalik K, Haimerl M, Stroszczynski C, Jung EM, Wiggermann P. Percutaneous irreversible electroporation (IRE) of prostate cancer: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) findings during follow up. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016;**64**:501–6.
- 97 Niessen C, Jung EM, Beyer L, Pregler B, Dollinger M, Haimerl M, Scheer F, Stroszczynski C, Wiggermann P. Percutaneous irreversible electroporation (IRE) of prostate cancer: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) findings. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;**61**:135–41.
- 98 van den Bos W, de Bruin DM, van Randen A, Engelbrecht MRW, Postema AW, Muller BG, Varkarakis IM, Skolarikos A, Savci-Heijink CD, Jurhill RR, Zondervan PJ, Laguna Pes MP, Wijkstra H, de Reijke TM, de la Rosette JJMCH. MRI and contrast-enhanced ultrasound imaging for evaluation of focal irreversible electroporation treatment: results from a phase I-II study in patients undergoing IRE followed by radical prostatectomy. *Eur Radiol* 2016;**26**:2252–60.
- 99 Pieters B, Wijkstra H, van Herk M, Kuipers R, Kaljouw E, de la Rosette J, Koning C. Contrast-enhanced ultrasound as support for prostate brachytherapy treatment planning. *J Contemp Brachytherapy* 2012;**4**:69–74.
- 100 Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017;**16**:564–70.
- 101 Smeenge M, Tranquart F, Mannaerts CK, de Reijke TM, van de Vijver MJ, Laguna MP, Pochon S, de la Rosette JJMCH, Wijkstra H. First-in-Human Ultrasound Molecular Imaging With a VEGFR2-Specific Ultrasound Molecular Contrast Agent (BR55) in Prostate Cancer: A Safety and Feasibility Pilot Study. *Invest Radiol* 2017;**52**:419–27.
- 102 Fischer T, Thomas A, Tardy I, Schneider M, Hünigen H, Custodis P, Beyersdorff D, Plendl J, Schnorr J, Diekmann F, Gemeinhardt O. Vascular endothelial growth factor receptor 2-specific microbubbles for molecular ultrasound detection of prostate cancer in a rat model. *Invest Radiol* 2010;**45**:675–84.
- 103 Miettinen M, Rikala M-S, Rys J, Lasota J, Wang Z-F. Vascular endothelial growth factor receptor 2 as a marker for malignant vascular tumors and mesothelioma: an immunohistochemical study of 262 vascular endothelial and 1640 nonvascular tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;**36**:629–39.

7 Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

„Ich, Julia Schwabe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Kontrastmittelsonografie (CEUS): Evaluation der Aggressivität von Prostatakarzinomen anhand der quantitativen Perfusionsanalyse im Vergleich zur DCE-MRT“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Julia Schwabe

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julia Schwabe hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation (1): Andreas Maxeiner, Thomas Fischer, Julia Schwabe, Alexander D. J. Baur, Carsten Stephan, Robert Peters, Torsten Slowinski, Maximilian von Laffert, Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung
Contrast enhanced ultrasound (CEUS) and quantitative perfusion analysis in patients with suspicion for prostate cancer. *Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound*, 2018, accepted

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Teilnahme an MRT/US-Fusionsbiopsien inklusive CEUS-Diagnostik, welche von Herrn Prof. Dr. med. Carsten Stephan und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer durchgeführt wurden
- Literaturrecherche zum aktuellen Stand der CEUS-Diagnostik
- Entwicklung eines Konzeptes der Studie unter Berücksichtigung der Hilfestellungen durch meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer
- Erstellen einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur vorliegenden Studie für das Ethikvotum, Teilnahme an der Ethikkonferenz
- Extraktion der CEUS-Kontrastmittelclips der Studienteilnehmer im DICOM-Format und Anonymisierung der Daten sowie Erstellen einer Referenzliste
- Erarbeiten eines Kooperationsvertrages mit dem Universitätsklinikum Regensburg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer zur gemeinsamen Auswertung der CEUS-Daten
- Beteiligung an der quantitativen Perfusionsanalyse der Kontrastmittelfilme, welche durch Herrn Prof. Dr. med. E.-M. Jung am Universitätsklinikum Regensburg verblindet durchgeführt wurde
- Anfertigen eines Primärdatensatzes zur statistischen Analyse unter Einbezug anonymisierter klinischer und histologischer Patientendaten
- Die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Herrn Dr. med. A. Maxeiner unter Anleitung von Herrn Dr. med. T. Slowinski
- Vorbereitung und Mitverfassen des Posters für den Vortrag auf dem 98. Deutschen Röntgenkongress 2017 in Leipzig
- Verfassen der Abschnitte „Material/Methoden“ und „Ergebnisse“ der o.g. Publikation (1) in Deutsch
- Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1, 2 a-c und die Abbildungen 3-5 der o.g. Publikation (1) hervorgegangen

Publikation (2): Alexander D. J. Baur, Julia Schwabe, Julian Rogasch, Andreas Maxeiner, Tobias Penzkofer, Carsten Stephan, Marc Rudl, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung, Thomas Fischer A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness. *European Radiology*, 2017

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Konzeptplanung gemeinsam mit Herrn Dr. med. A. D. J. Baur
- Literaturrecherche zum aktuellen Stand der DCE-MRT-Diagnostik
- Bereitstellen der für die Hauptuntersuchung zusammengetragenen Daten inklusive der CEUS-Parameter
- Extrahieren der Subgruppe unter Einschluss aller Patienten der Hauptuntersuchung, die eine DCE-MRT erhalten hatten und Ausschluss von Patienten mit einer bestehenden Therapie mit dem 5 α -Reduktase-Inhibitoren Finasterid
- Erheben der DCE-MRT-Parameter für alle ausgewählten Patienten an der syngo.via Workstation (Siemens) unter Anwendung der Software Tissue 4D (Siemens) gemeinsam mit Herrn Dr. med. A. D. J. Baur
- Erstellen eines Datensatzes für die Subgruppe unter Berücksichtigung der erhobenen Parameter
- Die statistische Auswertung wurde von Herrn Dr. med. A. D. J. Baur in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Julian Rogasch vorgenommen
- Gemeinsame Auswahl des Patientenbeispiels der o.g. Publikation (2)

Unterschrift der Doktorandin

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Kongressbeitrag

Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Julia Schwabe, Ernst-Michael Jung, Thomas Fischer, Quantitative Perfusionsanalyse mittels Kontrastmittelsonografie (CEUS) zur Differenzierung eines aggressiven Prostatakarzinoms, *98. Deutscher Röntgenkongress, Leipzig, 2017*

Originalarbeiten

Publikation (1)

Andreas Maxeiner, Thomas Fischer, Julia Schwabe, Alexander D. J. Baur, Carsten Stephan, Robert Peters, Torsten Slowinski, Maximilian von Laffert, Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung, Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and quantitative perfusion analysis in patients with suspicion for prostate cancer, *Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound, 2018, accepted*

Publikation (2)

Alexander D. J. Baur, Julia Schwabe, Julian Rogasch, Andreas Maxeiner, Tobias Penzkofer, Carsten Stephan, Marc Rudl, Bernd Hamm, Ernst-Michael Jung, Thomas Fischer, A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness, *European Radiology, 2017*

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer für das Überlassen des für die Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik wichtigen Themas und die freundschaftliche, ausgeglichene und humorvolle Art, mit der er mir bei allen Fragen rund um die Promotion kompetent zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Andreas Maxeiner und Herrn Dr. med. Alexander D. J. Baur für die sehr kollegiale und zuverlässige Zusammenarbeit im Rahmen der Publikationen. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ernst-Michael Jung für die sorgfältige Auswertung der CEUS-Daten mithilfe der Software VueBox und Herrn Dr. med. Torsten Slowinski sowie Herrn Dr. med. Julian Rogasch für die umfangreiche und freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie, allen voran meinem Ehemann Daniel Schwabe und meinen Kindern Jakob und Leopold, die mir in den Wochen des Schreibens Zeit und Ruhe gegeben, Wörter mitgezählt und mich mit kleinen Snacks versorgt haben. Meine Verbundenheit gilt insbesondere auch meinen Eltern, Marina und Matthias Bethig, und Schwiegereltern, Sabine und Karlheinz Schwabe, für die liebevolle Betreuung meiner Kinder und die bedingungslose Unterstützung.

Abschließend möchte ich mich herzlich bei meinen Freunden Björn Funhoff, Nico Meißner und Robin Henderson für die kritische Durchsicht der Arbeit, die geduldige Hilfe in allen Fragen zur Software und das zeitweise Entbehren meiner Arbeitskraft auf Station 41 zum zügigen Fertigstellen dieser Arbeit bedanken.