

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MRT-Segmentierung der peripheren Zone der Prostata mithilfe
eines neuronalen Netzwerkes und Untersuchung von
Einflussfaktoren zur Detektion relevanter Biopsien

Deep Learning-based Segmentation of the Prostate Peripheral
Zone and analysis of influencing factors for the accuracy of
MRI-targeted Prostate biopsies

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Dräger

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 2 -
Abbildungsverzeichnis	- 5 -
Tabellenverzeichnis	- 10 -
Abkürzungsverzeichnis	- 12 -
1. Zusammenfassung	- 14 -
Abstract	- 16 -
2. Einleitung	- 18 -
2.1 Aufbau der Prostata	- 18 -
2.2 Diagnostik der Prostata mittels Magnetresonanztomographie	- 19 -
2.2.1 Prostata-MRT	- 19 -
2.2.2 PI-RADS	- 21 -
2.3 Prostatakarzinom	- 24 -
2.3.1 Früherkennung des Prostatakarzinoms	- 28 -
2.3.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms	- 28 -
2.3.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms mittels MRT	- 31 -
2.3.4 Mehrfachstanzen	- 34 -
2.3.5 Therapie	- 35 -
2.3.6 Nachsorge	- 35 -
2.4 Künstliche Intelligenz in der Medizin	- 36 -
2.5 Methoden für automatisierte Segmentierung der Prostata	- 39 -
2.6 Zielsetzung	- 42 -
3. Material und Methodik	- 43 -
3.1 Patientenkollektiv und Datenakquirierung	- 43 -
3.1.1 Aufnahme und Auswahl der MRT-Datensätze	- 43 -
3.1.2 Aufnahme und Auswahl der Daten zur Auswertung der Mehrfachstanzen	- 45 -
3.2 Datenanalyse	- 46 -
3.2.1 Segmentierungen der MRT-Datensätze	- 46 -
3.2.2 Anwendung in der peripheren Zone	- 54 -
3.2.3 nn-U-Net Lernprozess	- 60 -
	- 2 -

3.2.4 Vergleich zu erfahrenen Radiolog*innen	- 63 -
3.3 Informationszuwachs durch Mehrfachstanzen suspekter Läsionen	- 63 -
3.4 Statistische Methoden	- 65 -
3.4.1 Segmentierung	- 65 -
3.4.2 Mehrfachstanzen	- 66 -
4. Ergebnisse.....	- 68 -
4.1 Segmentierung.....	- 68 -
4.1.1 Daten des Patientenkollektivs	- 68 -
4.1.2 Auswertung der Segmenteinteilungen.....	- 68 -
4.1.3 Poweranalysen.....	- 70 -
4.2 Mehrfachstanzen.....	- 72 -
4.2.1 Daten des Patientenkollektivs	- 72 -
4.2.2 Statistische Auswertung der relevanten Stanze	- 82 -
4.2.3 Statistische Auswertung des Vorhersagewertes untersuchter Parameter	- 85 -
5. Diskussion	- 86 -
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	- 88 -
5.1.1 Segmentierung	- 88 -
5.1.2 Mehrfachstanzen	- 89 -
5.2 Methodenkritik und Limitationen.....	- 89 -
5.2.1 Segmentierung	- 90 -
5.2.2 Mehrfachstanzen	- 91 -
5.3 Ergebnisse im Vergleich zu Vorgängerstudien.....	- 92 -
5.3.1 Segmentierung	- 92 -
5.3.2 Mehrfachstanzen	- 93 -
5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	- 96 -
6. Literaturverzeichnis	- 99 -
Eidesstattliche Versicherung	- 109 -
Lebenslauf.....	- 110 -
Publikationsliste.....	- 111 -
Danksagung	- 112 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Untergliederung der Prostata nach McNeal: Dargestellt ist die Prostata als Mediansagittalschnitt (links), von ventral in der Frontalebene (Mitte) und von kranial in der Transversalebene (rechts). Kennzeichnung der Zonen: mittelblau-Transitionszone (TZ), türkis- zentrale Zone (CZ), hellblau- periphere Zone (PZ), petrol-anteriores fibromuskuläres Stroma (AFS), dunkelblau- Periurethralzone (PUZ) Quelle: eigene Abbildung..... - 18 -

Abbildung 2: Aufnahme der Prostata in der T2-gewichteten MRT-Sequenz: Dargestellt ist beispielhaft jeweils eine axiale Schnittebene der Prostata zweier Patienten (links/rechts) in der T2-gewichteten Sequenz der Prostata-MRT. Die periphere Zone erscheint hyperintens im Vergleich zur Transitionszone und der zentralen Zone. Quelle: eigene Abbildung..... - 19 -

Abbildung 3: Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom pro Altersgruppe: Verteilung des Erkrankungsrisikos innerhalb der Altersgruppen 35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre und 75-84 Jahre in Hinblick auf die nächsten zehn Jahre (dunkel schraffiert) und bis zum Lebensende (hell schraffiert); Daten gemäß Robert-Koch-Institut – Deutsches Krebsregister, Datenbasis 2018 (15)..... - 24 -

Abbildung 4: Extrakapsuläre Ausbreitung des Prostatakarzinoms mit Infiltration benachbarter Strukturen: Die Prostata (hellgrau) liegt angrenzend an die Harnblase inklusive des M. sphincter vesicae internus (braun), die Samenbläschen (dunkelgrau), die Harnleiter (türkis), die Samenleiter (blau) sowie kaudal dem M. transversus perinei profundus, M. sphincter vesicae externus (dunkelrot) und dem Os pubis (gelb). Der Tumor ist jeweils in hellrot dargestellt. Das Stadium T3a bezeichnet ein extrakapsuläres Wachstum und T3b ein infiltratives Wachstum in die Samenbläschen. Eine Ausbreitung in die Harnblase, das Os pubis und den Beckenboden liegt bei T4 vor. Quelle: eigene Abbildung..... - 25 -

Abbildung 5: Schemata der systematischen Biopsie: Links: Sextant-Anordnung der systematischen Stanzen; Mitte: Ergänzung von je zwei lateralen Biopsien; Rechts: Raster mit sechs paramedianen und sechs lateralen Zielen, die über alle drei Ebenen verteilt sind. Abbildung nach Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. Rev Urol. 2007 (35) - 29 -

Abbildung 6: Diagnostischer Ablauf beim Prostatakarzinom: Im Falle suspekter Befunde in der Früherkennung wird die weitere Diagnostik veranlasst. Dabei werden nach Durchführung einer multiparametrischen Prostata-MRT bei Auffälligkeiten durch transrektalen Ultraschall gestützte, systematische und gezielte MRT-Biopsien angewandt. Bei einer unauffälligen mpMRT werden systematische Biopsien und Kontrollen des PSA-Wertes angeboten. Bei Hochrisikokarzinomen (Gleason-Score ≥ 8 oder Kategorie \geq cT3/4) können Beckenaufnahmen mit MRT oder CT, eine Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)- Positronenemissionstomographie (PET) und bei Knochenschmerzen eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Abkürzungen: Prostataspezifisches Antigen (PSA), Nanogramm (ng), Milliliter (ml), digital-rektale Untersuchung (DRU), T1-Gewichtung (T1W), T2-Gewichtung (T2W),

diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), dynamische Kontrastmittelverstärkte Sequenz (DCE), multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT), Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Prostata-spezifisches Membranantigen - Positronenemissionstomographie (PSMA-PET), gegebenenfalls (ggf.) - 30 -

Abbildung 7: Suspekte Läsionen in der Prostata-MRT (T2-Gewichtung): Dargestellt sind zwei Beispiele mit karzinomsuspekten Läsionen, jeweils in der peripheren Zone lokalisiert, in der T2-gewichteten Sequenz der Prostata-MRT (blaue Markierung). Links erscheint der linke Anteil der peripheren Zone inhomogener, teils zystisch im Vergleich zur rechten Seite. In der rechten Abbildung ist eine im Vergleich zum umliegenden Gewebe hypointense, rundliche Struktur innerhalb der rechtsseitigen peripheren Zone erkennbar. Quelle: eigene Abbildung - 32 -

Abbildung 8: Suspekte Läsion in der Prostata-MRT (diffusionsgewichtete Sequenz und ADC): Abgebildet ist links eine diffusionsgewichtete Sequenz der Prostata-MRT mit karzinomsuspekten Läsionen in der linksseitigen peripheren Zone (blaue Markierung). In der rechten Grafik zeigt sich eine karzinomsuspekte Läsion in der linksseitigen peripheren Zone (blaue Markierung) in der ADC der Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung..... - 33 -

Abbildung 9: Vereinfachtes Schema der Schichten eines neuronalen Netzwerkes: Eingehende Informationen werden durch Neuronen in der Eingabeschicht aufgenommen und jeweils an mehrere Neurone der folgenden verborgenen Schichten weitergeleitet. Die künstlichen Neuronen einer Schicht sind nicht miteinander verbunden. Nach Weiterleitung und Verarbeitung der Daten in mehreren Schichten, zur Übersichtlichkeit hier nur eine Schicht, gelangen sie in die Schicht der Ausgabe-Neuronen. Quelle: eigene Abbildung..... - 38 -

Abbildung 10: Schematische Architektur des U-Nets: Das U-Net ist aus einem zusammenfassenden Anteil (linke Seite) mit Aufbau wie andere CNN und einem Expansionsprozess zum Kontextlernen der ermittelten Bildmerkmale aufgebaut. Die blauen Boxen entsprechen den Merkmalskarten der einzelnen Schichten. Die Verarbeitung erfolgt in Pfeilrichtung von den eingehenden Daten (linker roter Pfeil) durch die Schichten einer Ebene (grauer Pfeil) in die nächste höhere oder tiefere Ebene (schwarzer Pfeil) bis zur Ausgabe der Daten (rechter roter Pfeil). Grafik angelehnt an „U-Net in Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation“ (70) - 41 -

Abbildung 11: MITK Arbeitsoberfläche Übersicht: Die Abbildung zeigt die Übersichtsansicht von MITK nach Hinzufügen eines Bilddatensatzes am Beispiel der axialen T2W-Sequenz einer Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung - 47 -

Abbildung 12: MITK Arbeitsoberfläche: Dargestellt ist die Hauptoberfläche im axialen Fenster einer Prostata-MRT. Die Anzeige der aktuellen Position befindet sich in der linken unteren Ecke und Symbole einiger Werkzeuge am oberen Rand. Quelle: eigene Abbildung..... - 47 -

- Abbildung 13: MITK - Hinzufügen einer neuen Segmentierung (T2W axial): Die Grafik zeigt das Menü des Segmentierungswerkzeuges in MITK und die Bezeichnung einer neuen Segmentierung. Quelle: eigene Abbildung - 48 -
- Abbildung 14: MITK - Beginn der Markierung der Prostata (T2W axial): Die rote Fläche entspricht der unvollständigen manuellen Markierung der Prostataaußengrenze. Im Auswahlmenü auf der rechten Seite wird „add“ zum Hinzufügen von Bereichen verwendet. Die Interpolation ist deaktiviert. Quelle: eigene Abbildung - 49 -
- Abbildung 15: MITK - manuelle Markierung der Prostataaußengrenzen (T2W axial): Illustriert ist die Markierung der Prostata (rote Fläche rechts) in der axialen T2W-MRT-Sequenz mithilfe des Programmes MITK. Quelle: eigene Abbildung - 49 -
- Abbildung 16: MITK - Interpolation einer markierten Schnittebene (T2W axial): Um die rote Markierung der Prostatasegmentierung zeigt sich die Vorhersage der Interpolation als grüne Linie. Quelle: eigene Abbildung - 50 -
- Abbildung 17: MITK - Interpolation einer nicht markierten Schnittebene (T2W axial): Abgebildet ist die Vorhersage der dreidimensionalen Interpolation (grüne Linie) in einer nicht manuell markierten Schnittebene. Quelle: eigene Abbildung - 51 -
- Abbildung 18: MITK - Rekonstruktion einer axialen Markierung in Koronar- und Sagittalebene: Mithilfe der dreidimensionalen Interpolation wird die Segmentierung einer Ebene in die anderen Ebenen übertragen. Die rote Markierung der axialen Sequenz links oben wird in den koronaren (links unten) und sagittalen Aufnahmen (rechts oben) angezeigt. Quelle: eigene Abbildung - 52 -
- Abbildung 19: MITK - Prostata in koronarer T2W-MRT-Sequenz: Abgebildet ist die Arbeitsoberfläche von MITK im koronaren Fenster mit einer Prostata-MRT in T2W koronar. Quelle: eigene Abbildung - 53 -
- Abbildung 20: MITK - manuelle Markierung der Prostataaußengrenzen (T2W koronar): Illustriert ist die Markierung der Prostata (rote Fläche rechts) in der koronaren T2W-MRT-Sequenz mithilfe des Programmes MITK. Quelle: eigene Abbildung - 53 -
- Abbildung 21: MITK - Beginn der Segmentierung der Transitionszone (T2W axial): Abgebildet ist das Segmentierungswerkzeug von MITK in der Funktion „subtract“ zum Reduzieren der Segmentierung der Prostata auf die Transitionszone. Quelle: eigene Abbildung - 54 -
- Abbildung 22: MITK – Ausschneiden der Transitionszone aus der gesamten Prostataamarkierung (T2W axial): Dargestellt ist die Reduktion der Prostatasegmentierung auf die Transitionszone durch Ausschneiden der peripheren Zone. Quelle: eigene Abbildung - 55 -
- Abbildung 23: MITK - Interpolation der markierten Transitionszone (T2W axial): In der Grafik wird die markierte Transitionszone der Prostata (rote Fläche) und die durch Interpolation erstellte Markierung (grüne Umrandung) veranschaulicht. Auf der rechten Seite befindet sich das Segmentierungsmenü mit ausgewählter dreidimensionaler Interpolation. Quelle: eigene Abbildung - 55 -

Abbildung 24: MITK - Vorhersage der Transitionszone einer nicht markierten Schnittebene durch die Interpolation (T2W axial): Dargestellt ist die durch Interpolation ermittelte Fläche der Transitionszone basierend auf den Markierungen anderer Schnittebenen. In diesem Beispiel entspricht die Vorhersage nicht der Begrenzung der Transitionszone und muss manuell angepasst werden. Quelle: eigene Abbildung .. - 56 -

Abbildung 25: MITK - Modifikation der Interpolation für die Transitionszone (T2W axial): Die grüne Linie der Interpolation entspricht auf der linken Seite nicht der Begrenzung der Transitionszone. Nach Hinzufügen einer manuellen Markierung auf der rechten Seite (rote Fläche) passt sich die Interpolation dementsprechend an. Quelle: eigene Abbildung..... - 57 -

Abbildung 26: MITK - Prostata in MRT T2W axial mit Segmentierungen: In der oberen Reihe ist eine Prostata in axialer T2W-MRT-Sequenz mit (hellrote Fläche) und ohne Segmentierung dargestellt. Links unten ist die Transitionszone und rechts unten die Transitionszone (rot) sowie die periphere Zone (hellrot) markiert. Quelle: eigene Abbildung..... - 58 -

Abbildung 27: MITK - Beginn der Segmentierung der Transitionszone (T2W koronar): Abgebildet ist das Segmentierungswerkzeug von MITK in der Funktion „subtract“ zum Reduzieren der Segmentierung der Prostata auf die Transitionszone in koronarer Schnittebene. Quelle: eigene Abbildung..... - 59 -

Abbildung 28: MITK – Ausschneiden der Transitionszone aus der gesamten Prostatamarkierung (T2W koronar): Dargestellt ist die Reduktion der Prostatasegmentierung auf die Transitionszone durch Ausschneiden der peripheren Zone. Quelle: eigene Abbildung - 59 -

Abbildung 29: MITK - Markierung der gesamten Prostata und Transitionszone (T2W koronar): Veranschaulicht ist die Segmentierung der Transitionszone (links hellrot, rechts rot) und der gesamten Prostata bzw. peripheren Zone (rechts hellrot) und Quelle: eigene Abbildung..... - 60 -

Abbildung 30: Gegenüberstellung der manuellen und automatisierten Segmentierung für periphere und Transitionszone: Graphisch dargestellt ist linksseitig die Segmentierung der Prostata an zwei Beispielfällen mit peripherer Zone (dunkelgrün) und Transitionszone (gelb). A zeigt die automatisierte Segmentierung und die manuellen Markierungen sind in B dargestellt. Die T2W-MRT-Sequenz in C wurde in D mit den Umrissen der Segmentierungen erweitert (automatisiert in rosa, manuell in hellgrün). Quelle: eigene Abbildung..... - 61 -

Abbildung 31: Unterteilung der Prostata in Segmente durch den Prostataatlas: Von kranial nach kaudal wird die Prostata in drei Ebenen (Basis, Mitte und Apex) untergliedert. Diese Ebenen werden durch ventrale und dorsale Anteile gebildet. Die Segmente eins bis zwölf bilden von kaudal nach kranial die periphere Zone. Die Transitionszone setzt sich aus den Bereichen 13 bis 24 zusammen..... - 62 -

Abbildung 32: Volumenbestimmung der Prostata mittels Ellipsoid-Formel in MITK: Die Ellipsoid-Formel berechnete das Prostatavolumen anhand des mediolateralen, anterior-posterioren und kraniokaudalen Durchmessers. Diese wurden in der Anwendung MITK

erhoben. Links wird der mediolaterale und in der Mitte der anterior-posteriore Diameter in der axialen Schnittebene dargestellt. Die kraniokaudale Ausdehnung wurde in der koronaren Sequenz bemessen. Quelle: eigene Abbildung - 64 -

Abbildung 33: Aufteilung der Daten der Variablen der Mehrfachstanzen: Untergliederung der Variablen PIRADS Gesamtwert, Läsionsgröße, Lokalisation und PSA-Dichte in Gruppen. Es wurden die Gruppen PI-RADS 1-2, PI-RADS 3-5, Läsionsgröße kleiner als ein Zentimeter und größer als zwei Zentimeter, apikale versus nicht-apikale Lokalisation, anterioventrale und nicht-anterioventrale Lokalisation und PSA Dichte 0,1 bis 0,2, größer gleich 0,3 sowie über 0,5 erstellt. Abkürzungen: Prostata Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), Zentimeter (cm), Nanogramm (ng), Milliliter (ml), Kubikzentimeter (cm³) - 67 -

Abbildung 34: Boxplot mit Mittelwert und Streuung der Läsionsgröße gruppiert nach der relevanten Stanze: Abgebildet sind die Gruppen mit Fällen erster bis fünfte ausschlaggebende Stanze und deren Verteilung der Läsionsgröße. Bei der Gruppe 1 liegt die größte und bei Gruppe 5 die kleinste Spannweite vor..... - 76 -

Abbildung 35: Boxplot mit Mittelwert und Streuung des PSA-Wertes gruppiert nach der relevanten Stanze: Veranschaulicht sind die PSA-Werte der Patienten gemäß ihrer entscheidenden Stanze. Die Mittelwerte lagen bei aufsteigender relevanter Stanze bei 10,55 Nanogramm/Milliliter (ng/ml), 9,45 ng/ml, 9,18 ng/ml, 9,55 ng/ml und 6,82 ng/ml. - 78 -

Abbildung 36: Boxplot des Mittelwertes und der Streuung der PSA-Dichte gruppiert nach der relevanten Stanze: Abgebildet ist die Verteilung der PSA-Dichte in ng/ml/cm³ der Kohorte mithilfe eines Boxplots. Der Mittelwert der PSA-Dichte lag in allen fünf Gruppen relevanter Stanzen bei 0,2 ng/ml/cm³..... - 79 -

Abbildung 37: Verteilung der PI-RADS Werte in Abhängigkeit von der Prostatazone und der relevanten Stanze: Dargestellt sind die Häufigkeiten der PI-RADS Werte 1 bis 5, siehe Legende unten, gemäß der relevanten Stanze (erste bis fünfte) und der Prostatazone. Abkürzungen: Prostata Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), Transitionszone (TZ), periphere Zone (PZ) - 82 -

Abbildung 38: Verteilung der relevanten Stanzen im Patientenkollektiv: Im Diagramm veranschaulicht ist die Anzahl der Patienten bezogen auf deren Stanze mit dem jeweils finalen histopathologischen Befund und die Anzahl an Fällen mit höherem histopathologischem Ergebnis in den systematischen Stanzen. - 83 -

Abbildung 39: Kumulierte Detektionsrate der Stanzen: Veranschaulicht ist die Nachweisrate des höchsten histopathologischen Ergebnisses bei Kombination der durchgeführten Stanzen. Hierbei wurden Fälle mit drei bis fünf Stanzen berücksichtigt. - 84 -

Abbildung 40: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms: Aufgliederung der Häufigkeit der Stadien nach UICC bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms, Daten gemäß RKI- Deutsches Krebsregister, Datenbasis 2017-2018 (15) - 86 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Kriterien zur Einordnung von Befunden in T2-gewichteter Prostata-MRT-Sequenz nach PI-RADS Version 2 und Version 2.1 für die Transitionszone (TZ): In der T2-Gewichtung sind Hypointensitäten und unscharfe Begrenzungen zum umliegenden Gewebe hinweisend für potenzielle maligne Läsionen. Angaben in der Tabelle modifiziert nach den Publikationen der PI-RADS Version 2 (12) und Version 2.1 (9)	- 23 -
Tabelle 2: Beschreibung der Kriterien zur Einordnung von Befunden in der DWI-Sequenz Prostata-MRT-Sequenz nach PI-RADS Version 2 und Version 2.1 für die periphere Zone und Transitionszone: Für die Beurteilung der diffusionsgewichteten Aufnahmen werden die ADC-Werte und das Signalverhalten bei b-Werten von mindestens 1400 sec/mm ² betrachtet und mit der Darstellung normalen Gewebes verglichen. Angaben in der Tabelle modifiziert nach den Publikationen der PI-RADS Version 2 (12) und Version 2.1 (9).....	- 23 -
Tabelle 3: Verkürzte TNM-Klassifikation (übersetzt und adaptiert aus TNM Classification of Malignant Tumors, Version 8; 2017) und UICC-Stadien des Prostatakarzinoms (26) .	- 26 -
Tabelle 4: Zusammensetzung des Gleason-Scores und entsprechendes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben: Möglichkeiten der Zusammensetzung des Gleason-Scores für Biopsien und jeweilige Prognose für das 5-Jahres-Überleben ohne Rezidiv des Karzinoms; Daten modifiziert nach Basiswissen Urologie von Thomas Gasser (24)	- 27 -
Tabelle 5: Kriterien zur Erstellung des PI-RADS V2.1 Gesamtwertes für die periphere Zone und daraus resultierende Karzinomwahrscheinlichkeit: Die Berechnung des PI-RADS Gesamtwertes der peripheren Zone erfolgt mit der diffusionsgewichteten und DCE-Sequenz. Angaben in der Tabelle sind modifiziert nach der PI-RADS Version 2.1 (9) und dem Basiswissen Urologie von Thomas Gasser (24).....	- 33 -
Tabelle 6: Ein- und ausgeschlossene Fälle der Segmentierung der Prostata: Übersicht der Kohorte mit segmentierten Prostataen und Gründen des Ausschlusses.....	- 44 -
Tabelle 7: Segmentierung der Transitionszone der Prostata: Übersicht der segmentierten Prostatazonen mit Verteilung in Qualitätskategorien	- 45 -
Tabelle 8: Übereinstimmung der manuellen Einschätzung mit dem Referenzstandard: Dargestellt sind die Ergebnisse der Gegenüberstellung manuell und in der Expertengruppe erstellter Segmentbestimmungen. Gruppiert wird zunächst nach Anzahl der vollkommenden Übereinstimmungen über die Benennung benachbarter Areale zu Vorkommen keiner Einigkeit.	- 69 -
Tabelle 9: Untersuchung der Normalverteilung der Variablen anhand der Schiefe, der Kurtosis und deren Standardfehlern: Bei allen Variablen betrug Standardfehler der Schiefe 0,472 und der der Kurtosis 0,918. Eine Normalverteilung konnte bei einem Quotienten zwischen 2 und -2 angenommen werden.....	- 71 -

Tabelle 10: Kreuztabelle der Häufigkeiten in der Segmenteinteilung: In der Kreuztabelle dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der Segmenteinteilung in Durchgänge A und B, Radiolog*innen ohne bzw. mit Prostataatlas, und des trainierten Deep Learning Algorithmus in Bezug auf den Grad der Übereinstimmung..... - 72 -

Tabelle 11: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach PSA-Wert bei Untersuchung: Die PSA-Werte wurden gruppiert in weniger als 4 ng/ml, 4 bis 10 ng/ml, 10 bis 20 ng/ml und größer als 20 ng/ml. Dargestellt sind die absolute und relative Häufigkeit..... - 73 -

Tabelle 12: Aufschlüsselung der PI-RADS Werte der MRT-Sequenzen des Patientenkollektivs: Dargestellt ist die Verteilung der PI-RADS Kategorien für die MRT-Sequenzen in T2-Gewichtung, Diffusionsgewichtung, dynamische, kontrastmittelunterstützte Aufnahmen und des PI-RADS Gesamtwerts. - 74 -

Tabelle 13: Aufschlüsselung der histopathologischen Befunde gezielter MRT-Stanzen: Dargestellt sind die Verteilung der in der Kohorte vorkommenden jeweils höchsten histopathologischen Befunde der gezielten MRT-Stanzen für die periphere und Transitionszone und der International Society of Urological Pathology (ISUP). - 75 -

Tabelle 14: Deskriptive Auswertung der Läsionsgröße, des PSA-Wertes und der PSA-Dichte: Dargestellt sind der Mittelwert und die Spannbreite der Läsionsgröße, des PSA-Wertes und der PSA-Dichte für die Fälle mit erster bis fünfter relevanter Stanze. ... - 77 -

Tabelle 15: Verteilung der Läsionslokalisierung innerhalb der Prostata gruppiert nach der relevanten Stanze: Wiedergegeben ist die Aufteilung der Läsionen innerhalb der Prostatazonen und –ebenen anhand der relevanten Stanze..... - 80 -

Tabelle 16: Verteilung der relevanten Biopsien in Abhängigkeit vom PI-RADS Gesamtwert: Die Tabelle veranschaulicht den Zusammenhang des PI-RADS Gesamtwertes mit der Anzahl der benötigten Stanzen zur Detektion des finalen histopathologischen Ergebnisses für die Transitionszone und die periphere Zone. Überdies wird die Verteilung der relevanten Biopsien innerhalb des Patientenkollektivs dargestellt..... - 81 -

Tabelle 17: Vergleich der histopathologischen Befunde gezielter MRT-Stanzen und systematischer Biopsien: Tabellarisch aufgeführt ist die Verteilung gezielter Stanzen mit Gleason-Score kleiner und ab 3+3 (0/1) im Vergleich zu systematischen Biopsien als hier verwendeten Referenzstandard. Die Detektionsrate wurde gemäß der Sensitivität berechnet. Angezeigt sind die Ergebnisse der ersten, dritten und fünften relevanten Stanze. - 85 -

Tabelle 18: Übersicht ähnlicher Studien zu Mehrfachstanzen: Dargestellt ist ein Überblick der Anzahl von Biopsien, Endpunkte und vereinfachten Ergebnisse verschiedener Studien, die die optimale Anzahl gezielter MRT-Biopsien untersucht haben. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist mit einem Gleason-Score von $\geq 3+4$ definiert..... - 94 -

Abkürzungsverzeichnis

AAM	Active appearance models
ADC	Apparent diffusion coefficient
ASM	Active shape models
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bpMRT	Biparametrische Magnetresonanztomographie
BRCA2	Breast cancer 2
Bzw.	beziehungsweise
CADe	Computer-assistierte Detektion
CADx	Computer-assistierte Diagnose
CNN	Convolutional Neural Network
CT	Computertomographie
DCE	Dynamic contrast enhanced
DL	Deep learning
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNN	Deep Neural Network
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DSC	Dice similarity coefficient
DWI	Diffusion-weighted imaging
Et al.	Et alli bzw. et aliae
FoV	Field of view
Ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GS	Gleason-Score
IDA	Image derived attributes
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITK	Insight Toolkit
KI	Künstliche Intelligenz
MITK	Medical Imaging Interaction Toolkit
Mind.	Mindestens
μm^2	Quadratmikrometer

mm ²	Quadratmillimeter
MRI	Magnet resonance imaging
mpMRT	Multiparameterische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAD	Prostataspezifisches Antigen Dichte
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
PZ	Periphere Zone
ReLU	Rectified linear unit
RS	Relevante Stanze
RKI	Robert Koch Institut
ROI	Region of interest
Sec	Sekunde
Sog.	sogenannten
T1W	T1-Gewichtung
T2W	T2-Gewichtung
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionszone
UICC	Union internationale contre le cancer
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VTK	Visualization Toolkit

1. Zusammenfassung

Klinisches Problem und Zielsetzung: Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Mannes. Die Auswertung der Prostata-MRT zur Diagnostik bedeutet klinisch einen hohen zeitlichen Aufwand. Insbesondere die voxelgenaue Segmentierung der zonalen Anatomie zur genauen Lokalisation pathologischer Veränderungen ist langwierig und wird in der Praxis, obwohl sinnvoll, kaum durchgeführt. Im Zuge des Trainings und der Anwendung eines Deep Learning Algorithmus soll die automatisierte Segmentierung der Prostata und -zonen hinsichtlich ihrer Genauigkeit untersucht werden. Zur Verbesserung der Detektionsrate und Reduktion biopsiebedingter Nebenwirkungen soll die optimale Anzahl gezielter MRT-Stanzen pro Indexläsion in Abhängigkeit von Läsionsgröße, Lage und Gleason-Score ermittelt werden. Es soll die Möglichkeit der Vorhersage der Anzahl notwendiger Stanzen zur Detektion des finalen, klinisch relevantesten histologischen Ergebnisses untersucht werden.

Methoden: Nach Durchführung einer multiparametrischen Prostata-MRT wurden die Prostata und deren Zonen in der axialen T2-gewichteten Sequenz manuell markiert, vom Deep Learning-basierten nnU-Net trainiert und getestet. Die klinische Anwendbarkeit wurde mithilfe eines Vergleiches der Zuordnung von Segmenten überprüft. Die Einschätzung von Radiolog*innen mit und ohne Prostataatlas sowie mehrerer Radiolog*innen wurden durch Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test verglichen. Für die Ermittlung der benötigten Anzahl an Stanzen wurde eine Datenbank erstellt und statistisch ausgewertet. Zur Berechnung eines Vorhersagewertes wurden verschiedene Regressionsanalysen und Bayes' Klassifikatoren unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren angewendet.

Ergebnisse: Im Vergleich zur Einschätzung der Radiolog*innen wies die des nnU-Net eine bessere Lokalisationsrate auf ($p = 0,006$ ohne Raster, $p = 0,136$ mit Raster). Bei der Betrachtung der Anzahl an gezielten MRT-Stanzen zeigte die erste gezielte Stanze den finalen histopathologischen Befund für 331 Indexläsionen (73 %). Für die zweite bis fünfte Stanze lag dieser bei 66 (15 %), 39 (9 %), 13 (3 %) bzw. zwei Fällen (<1 %) vor. Es zeigten sich keine unabhängigen Auswirkungen der untersuchten Einflussfaktoren. Durch den Bayes' Klassifikator konnten in 79 % die erste Stanze mit dem höchstem histopathologischem Befund korrekt vorhergesagt werden.

Schlussfolgerung: Der Einsatz des nnU-Net als Beispiel eines Deep Learning Algorithmus zeigte im Vergleich zu Radiolog*innen eine höhere Genauigkeit bei der Segmentierung der Prostata und Zuordnung von Segmenten. Der Großteil der finalen histopathologischen Ergebnisse kann durch die erste bis dritte gezielte Stanze nachgewiesen werden, weshalb für weitere das Risiko-Nutzen-Verhältnis abgewogen werden sollte. Die Vorhersage der ersten gezielten Stanze mit finalem histopathologischen Befund kann durch den verwendeten, mit prä-interventionell erfassten Variablen trainierten Klassifikator unterstützt werden.

Abstract

Purpose: This study evaluates the accuracy of the deep learning-based nnU-Net in automatic prostate segmentation and comparing to the performance of experienced radiologists with and without a prostate segment pattern. Moreover, we analyze the number of magnetic resonance imaging (MRI) targeted biopsy cores per index lesion necessary to detect the final, most relevant histopathologic diagnosis and its possible predictors.

Methods: Retrospectively T2-weighted multiparametric MRI scans of the prostate and its zones were manually segmented and subsequently trained and tested using the deep learning-based nnU-Net. Applicability was assessed by comparing mapping of prostate segments within a segment pattern to the ones assigned by radiologists and an expert council using contingency tables and chi-square test. Data of patients receiving 10-core systematic prostate biopsy and at least three MRI targeted biopsy cores per index lesion were collected, including recording the core sampling sequence and determining the first biopsy core with the final, most relevant histopathologic result. A subgroup of patients who underwent three targeted biopsy cores was used for prediction analysis for the first biopsy core revealing the final histopathologic diagnosis. Regression analysis was applied, and nonparametric Bayes classifiers were trained considering the previously assessed parameters prostate specific antigen density, lesion size, lesion zone and PI-RADS score to predict the number of cores needed.

Results: The nnU-Net provided a higher rate of correct localizing prostate segments than radiologists ($p = 0.006$ without segment pattern, $p = 0.136$ with segment pattern). In 331 index lesions (73 %) the final histopathologic diagnosis was detected with the first targeted biopsy core, in 66 cases (15 %) by the second core and in 39 index lesions (9 %) by the third core. The most relevant histopathologic result was revealed by the fourth biopsy core in 13 cases (3 %) and in two index lesions (<1 %) by the fifth core. The analyzed covariates did not independently influence the prediction of the needed number of biopsy cores. The Bayes classifier was able to predict the required number of biopsy cores to detect the final histopathologic result in 79 % cases.

Conclusion: Using a deep learning-based algorithm enabled a higher accuracy and efficiency compared to radiologists. According to this study's results and similar studies

in most cases the final histopathologic diagnosis can be identified with three targeted biopsy cores per index lesion. Despite the covariates less than three MRI-targeted biopsy cores should not be obtained. The prediction of the first MRI targeted biopsy core yielding the final histopathologic result can be assisted by using a classifier trained with covariates determined prior to biopsy.

2. Einleitung

2.1 Aufbau der Prostata

Die etwa walnussgroße Prostata gehört zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Sie umgibt die proximale Urethra kaudal der Harnblase und liegt distal dem Musculus levator ani auf (1). Durch die Nähe zum Rektum kann sie transrektal als feste, derbe Struktur palpirt werden. Nach McNeal wird die Prostata histologisch unterteilt: Die periphere Zone (PZ) liegt dorsolateral sowie kaudal und macht insgesamt 70 Prozent des Volumens und der exokrinen Drüsenmasse aus. Als kranialer, keilförmiger Bereich wird die zentrale Zone von den Ductus ejaculatorii durchlaufen. Parallel zur proximalen Urethra ist die Transitionszone (TZ) zwischen einer dünnen Schicht urethraler Drüsen, der Periurethralzone und der peripheren Zone (2;3). Das anteriore fibromuskuläre Stroma enthält kein Drüsengewebe (1;3). Mit zunehmendem Alter nehmen meist sowohl das Gewicht als auch das Volumen der Prostata zu.

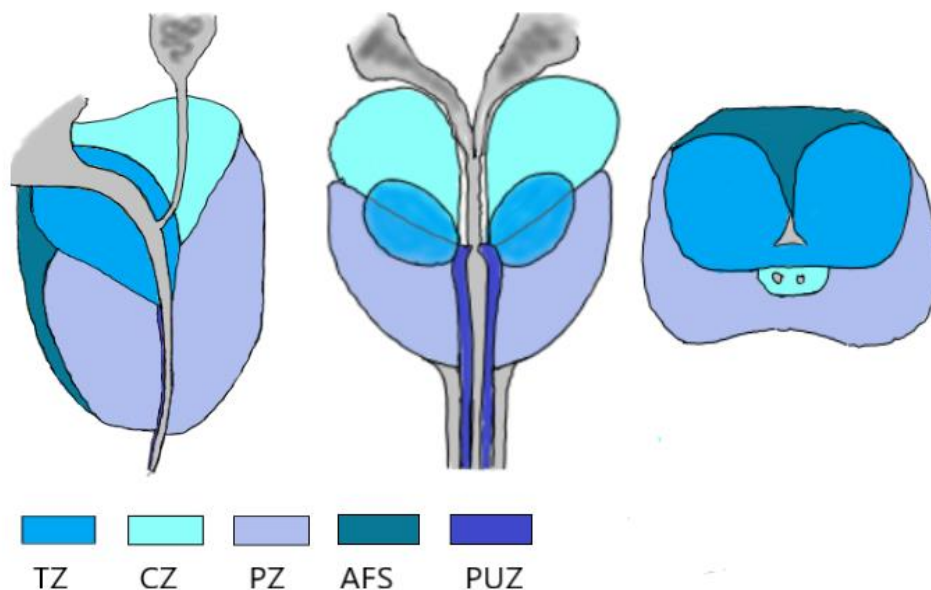


Abbildung 1: Histologische Untergliederung der Prostata nach McNeal: Dargestellt ist die Prostata als Mediansagittalschnitt (links), von ventral in der Frontalebene (Mitte) und von kranial in der Transversalebene (rechts). Kennzeichnung der Zonen: mittelblau-Transitionszone (TZ), türkis- zentrale Zone (CZ), hellblau- periphere Zone (PZ), petrol-anteriores fibromuskuläres Stroma (AFS), dunkelblau- Periurethralzone (PUZ) Quelle: eigene Abbildung

2.2 Diagnostik der Prostata mittels Magnetresonanztomographie

2.2.1 Prostata-MRT

Aufgrund des guten Weichteilkontrastes eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT) besonders für die Darstellung der Prostata. Hierzu werden sowohl strukturell-anatomische Sequenzen, wie T1- und T2-Gewichtung (T1W, T2W), als auch funktionelle diffusionsgewichtete (DWI) und dynamische Kontrastmittelverstärkte (DCE) Sequenzen durchgeführt.

Die Strukturen und zonale Untergliederung der Prostata, im Vergleich zur umliegenden Muskulatur leicht T2W-hyperintens, werden v.a. in der axialen T2W-Sequenz adäquat dargestellt. Die periphere Zone erscheint in T2-Gewichtung meist hyperintensere als die Transitionszone und die zentrale Zone, was am höheren Wasseranteil im Drüsengewebe liegt (4;5). In der TZ wirkt das Gewebe knotig oder inhomogen, insbesondere bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

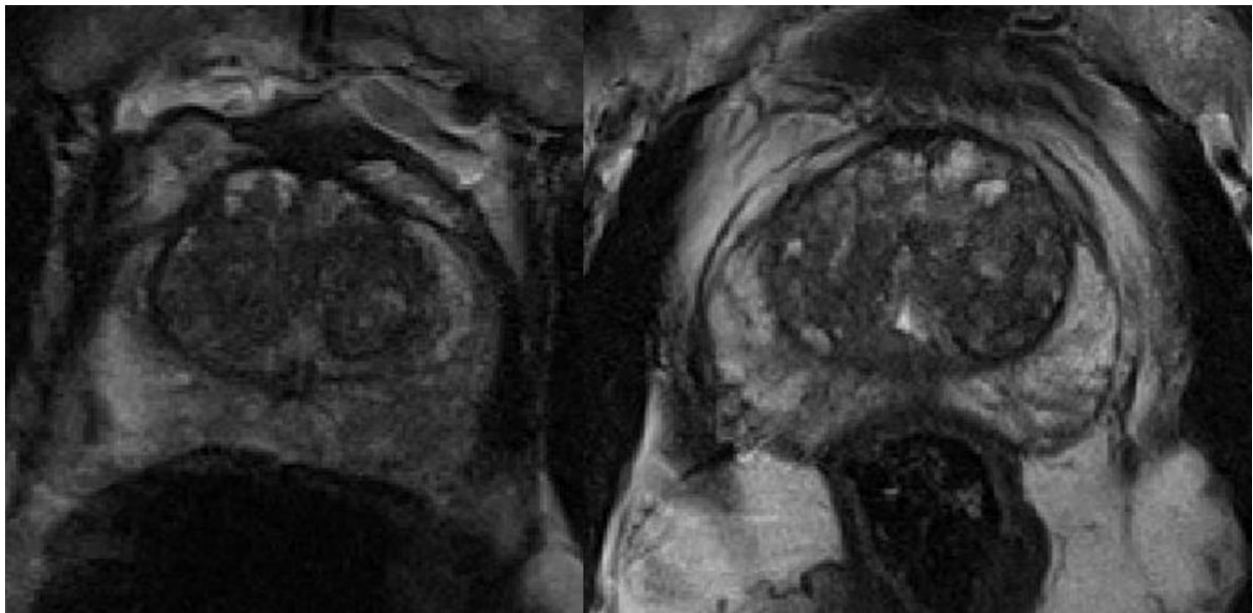


Abbildung 2: Aufnahme der Prostata in der T2-gewichteten MRT-Sequenz: Dargestellt ist beispielhaft jeweils eine axiale Schnittebene der Prostata zweier Patienten (links/rechts) in der T2-gewichteten Sequenz der Prostata-MRT. Die periphere Zone erscheint hyperintens im Vergleich zur Transitionszone und der zentralen Zone. Quelle: eigene Abbildung

In der T1-gewichteten Sequenz können stattgehabte Einblutungen nach einer Biopsie detektiert werden (4). Bei der DWI wird die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen bei der Diffusion zu Nutze gemacht, da die Diffusionsgeschwindigkeit aufgrund der Zelldichte und variablen Membranpermeabilität innerhalb von Geweben geringer als in freier Flüssigkeit ist. Als eine Form der DWI-Bildverarbeitung bilden die apparent diffusion coefficient (ADC) Karten die Differenz zu Vergleichswerten einzelner Voxel ab und ermöglichen Rückschlüsse auf die Zelldichte des umliegenden Gewebes (6;7). Bei vasogenen Ödemen, Zysten oder Flüssigkeitsansammlungen kann es aufgrund starker, verlängerter T2W Hyperintensität zu einer verstärkten Signalintensität bei hohen b-Werten in der DWI kommen (8). Bei normalen ADC Werten durch uneingeschränkte Diffusion bezeichnet man diesen Effekt als T2-shine through (8).

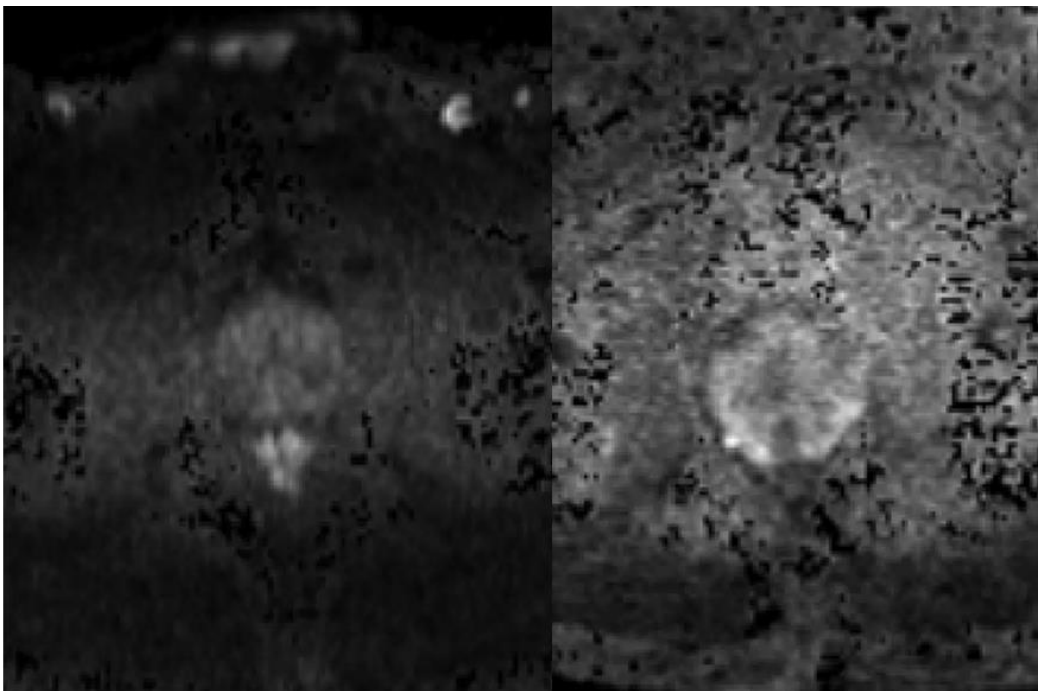


Abbildung 3: Aufnahme der Prostata in der axialen diffusionsgewichteten MRT-Sequenz: Abgebildet ist beispielhaft eine axiale Schnittebene der Prostata in der diffusionsgewichteten Sequenz mit b-Wert 1400 (links) und die entsprechende ADC-Karte (rechts) einer Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung

Für die DCE Sequenzen wird Gadolinium-haltiges Kontrastmittel intravenös injiziert, um das Aufnahme- und Auswaschverhalten im Gewebe und in Strukturen mit veränderter Vaskularisierung abzubilden (5). Durch T1-gewichtete Aufnahmen alle fünf bis 15

Sekunden erfolgt eine annähernd fortlaufende Darstellung (9). Dies ermöglicht eine verbesserte Differenzierung von Läsionen zum umliegenden Gewebe oder zu nekrotischen, hämorrhagischen und entzündeten Arealen, v.a. bei atypischer Lokalisation oder Erscheinung (10).

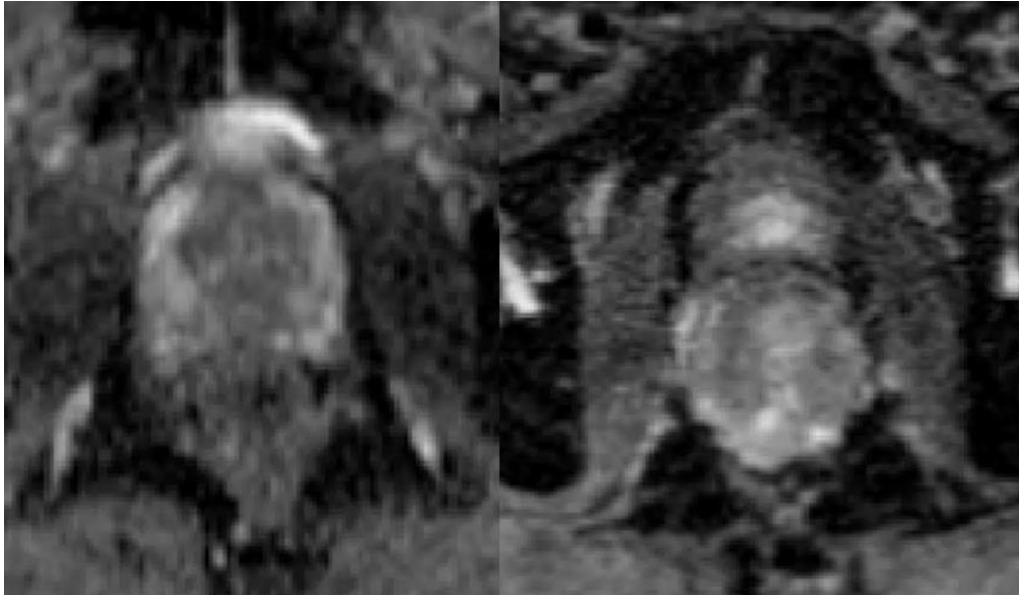


Abbildung 4: Aufnahme der Prostata in der axialen dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenz: Veranschaulicht ist beispielhaft jeweils eine axiale Schnittebene der Prostata zweier Patienten (links/rechts) in der dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenz der Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung

2.2.2 PI-RADS

Zur Reduktion von Prozessunterschieden zwischen klinischen Zentren wurde 2012 von der European Society of Urology das Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) Version 1 für die Befundung der Prostata-MRT eingeführt (11). Die Leitlinien beinhalteten Empfehlungen bezüglich Durchführung, Umfang und Dokumentation. Diese Version wurde 2015 in Zusammenarbeit mit dem American College of Radiology, der AdMetech Foundation und Anwendern aktualisiert (12). Abhängig von der Lage einer Läsion war eine bestimmte Sequenz in der Klassifikation führend. In der peripheren Zone erfolgte in der PI-RADS Version 2 die Graduierung vorwiegend über die DWI und in der Transitionszone über die T2-gewichtete Aufnahme (13). Für die periphere Zone war bei PI-RADS Klasse 3 Befunden zusätzlich die DCE für eine

mögliche Höherstufung auf die PI-RADS Stufe 4 relevant (12;13). Unterschieden wurde zwischen „positiv“, definiert als fokale, frühere bzw. zeitgleiche Kontrastmittelaufnahme T2W- oder DWI-auffälliger Läsionen im Vergleich zum umgebenden Gewebe, und „negativ“ (12;13). In der Version 2 wurden die Befunde innerhalb der einzelnen Sequenzen jeweils auf einer Skala von 1-2, niedrige Wahrscheinlichkeit, bis PI-RADS 4-5, hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines PCa, bewertet und zu einem finalen PI-RADS Score zusammengefasst (12).

Im März 2019 entstand durch die Anregungen von klinischen Zentren die PI-RADS Version 2.1 (9). Wie in den Tabellen dargestellt, veränderten sich bei einigen PI-RADS Stufen die Charakteristika. Typische Knoten in der Transitionszone, u. a. bei benigner Prostatahyperplasie, sind in der Version 2.1 Teil der Kategorie 1 (9). Vor allem für die PI-RADS Grade 2 und 3 wurden die Kriterien genauer definiert, um Uneindeutigkeiten zu verringern und die Einordnung zu vereinfachen. Die Kriterien beinhalten u. a. definierte Ausprägungen von Signalintensität, Kontrastmittelverhalten, Läsionsgröße, -form, -begrenzung und invasiven Wachstum (12;14). Als abgekapselte, linear beschriebene Areale weisen auf benigne Raumforderungen hin (14). Einen hohen positiv prädiktiven Wert für maligne Läsionen in der peripheren Zone zeigte sich für die Deskriptoren „deutliche Hypointensität“, „lobuliert“, „Spiculae“ und „linsenförmig“, während es für die TZ „tropfenförmig“ war (14).

Tabelle 1: Beschreibung der Kriterien zur Einordnung von Befunden in T2-gewichteter Prostata-MRT-Sequenz nach PI-RADS Version 2 und Version 2.1 für die Transitionszone (TZ): In der T2-Gewichtung sind Hypointensitäten und unscharfe Begrenzungen zum umliegenden Gewebe hinweisend für potenzielle maligne Läsionen. Angaben in der Tabelle modifiziert nach den Publikationen der PI-RADS Version 2 (12) und Version 2.1 (9)

T2W TZ	Version 2	Version 2.1
1	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichmäßiges, mittleres Signalverhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Normale Darstellung • Runder, abgegrenzter „typischer“ Knoten
2	<ul style="list-style-type: none"> • Begrenzte Hypointensität • Begrenzte ungleichmäßige Knoten (BPH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Größtenteils abgegrenzter Knoten • Gleichmäßiger, umschriebener Knoten ohne Einkapselung • Gleichmäßige Hypointensität zwischen Knoten

Tabelle 2: Beschreibung der Kriterien zur Einordnung von Befunden in der DWI-Sequenz Prostata-MRT-Sequenz nach PI-RADS Version 2 und Version 2.1 für die periphere Zone und Transitionszone: Für die Beurteilung der diffusionsgewichteten Aufnahmen werden die ADC-Werte und das Signalverhalten bei b-Werten von mindestens 1400 sec/mm² betrachtet und mit der Darstellung normalen Gewebes verglichen. Angaben in der Tabelle modifiziert nach den Publikationen der PI-RADS Version 2 (12) und Version 2.1 (9)

DWI	PI-RADS Version 2	Version 2.1
2	<ul style="list-style-type: none"> • Undeutlich hypointens (ADC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lineare bzw. keilförmige, leichte Hypointensität (ADC) und/ oder • Hyperintensität bei hohen b-Werten
3	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisierte leichte bis mittlere Hypointensität (ADC) • Isointens oder leicht hyperintens bei hohen b-Werten 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisierte Hypointensität (ADC) und/ oder bei hohen b-Werten • Veränderungen in ADC oder bei hohen b-Werten, aber nicht bei beidem

2.3 Prostatakarzinom

Sowohl in Deutschland als auch in Europa und Nordamerika ist das Prostatakarzinom (PCa) die häufigste Krebserkrankungen des Mannes (15). 2018 wurden in Deutschland rund 65.200 Neuerkrankungen erfasst, was 24,6 Prozent aller Krebsneuerkrankungen bei Männern entspricht (15). Mit zwölf Prozent gehören das PCa und dessen Folgen nach dem Bronchialkarzinom zur zweithäufigsten Todesursache unter den malignen Erkrankungen (15;16). Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 65 bis 75 Jahren, wobei Prostatakarzinome nur vereinzelt vor dem 50. Lebensjahr auftreten (15;16).

Neben dem Alter sind weitere Risikofaktoren Lebensort, afroamerikanische Herkunft (16;17), chronische Prostatitis, familiäre Prädisposition, v.a. DNA-Keimbahnmutationen wie BRCA2, ATM und Lynch-Syndrom (18-20), und sexuell übertragbare Krankheiten (16;21). Männer, in deren Familie bei mind. einem Verwandten ersten Grades ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde, zeigen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Indes liegt nur bei etwa neun Prozent ein erbliches PCa vor (22-24).

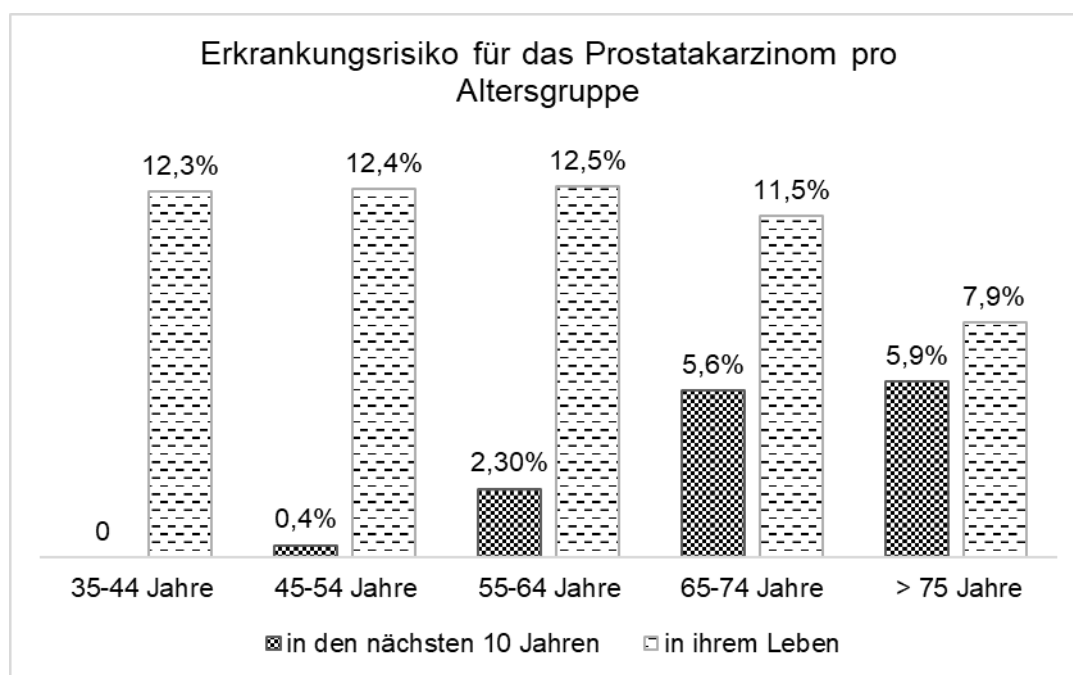


Abbildung 3: Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom pro Altersgruppe: Verteilung des Erkrankungsrisikos innerhalb der Altersgruppen 35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre und 75-84 Jahre in Hinblick auf die nächsten zehn Jahre (dunkel schraffiert) und bis zum Lebensende (hell schraffiert); Daten gemäß Robert-Koch-Institut – Deutsches Krebsregister, Datenbasis 2018 (15)

Etwa 80 Prozent der Prostatakarzinome sind in der peripheren Zone, insbesondere im posterolateralen Bereich (25), lokalisiert. Es handelt sich meist um von Drüsenepithelzellen ausgehenden Adenokarzinomen (24).

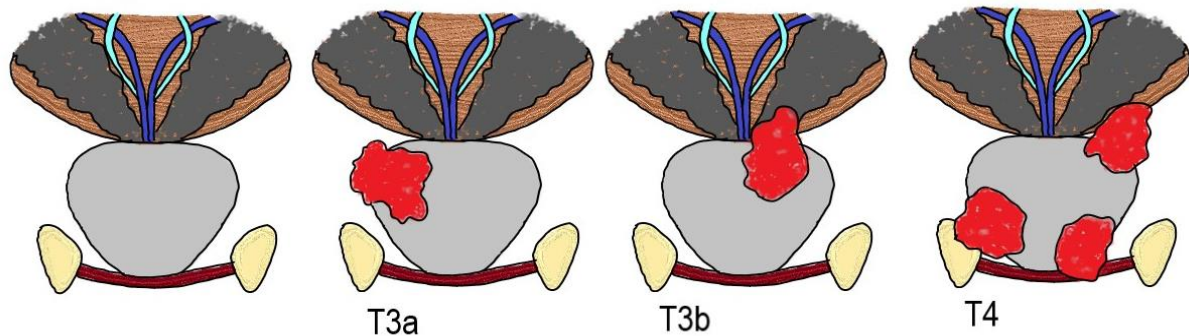


Abbildung 4: Extrakapsuläre Ausbreitung des Prostatakarzinoms mit Infiltration benachbarter Strukturen: Die Prostata (hellgrau) liegt angrenzend an die Harnblase inklusive des M. sphincter vesicae internus (braun), die Samenbläschen (dunkelgrau), die Harnleiter (türkis), die Samenleiter (blau) sowie kaudal dem M. transversus perinei profundus, M. sphincter vesicae externus (dunkelrot) und dem Os pubis (gelb). Der Tumor ist jeweils in hellrot dargestellt. Das Stadium T3a bezeichnet ein extrakapsuläres Wachstum und T3b ein infiltratives Wachstum in die Samenbläschen. Eine Ausbreitung in die Harnblase, das Os pubis und den Beckenboden liegt bei T4 vor. Quelle: eigene Abbildung

Die Klassifikation erfolgt gemäß der 8. Version der TNM-Klassifikation für maligne Tumore der Union internationale contre le cancer (UICC) mit der Unterteilung in die Kategorien Tumor, Lymphknoten (Node) und Metastasen (26). Dies ermöglicht eine Gruppierung von Patienten mit ähnlicher klinischer Prognose und dadurch eine bessere Anpassung therapeutischer Strategien. Tumore bis einschließlich Stadium T2cN0M0 sind organbegrenzt und potenziell kurativ behandelbar (24).

Tabelle 3: Verkürzte TNM-Klassifikation (übersetzt und adaptiert aus TNM Classification of Malignant Tumors, Version 8; 2017) und UICC-Stadien des Prostatakarzinoms (26)

TNM T - Primärtumor	UICC
T0 Kein Nachweis eines Primärtumors	I
T1 Tumor klinisch nicht erkennbar	
T2 Tumor tastbar und auf die Prostata begrenzt	
T2a Befall von ≤ 50 % eines Seitenlappens	
T2b/c Befall von > 50 % eines Seitenlappens/ Befall beider Seitenlappen	II
T3 Tumor durchbricht die Prostatakapsel (± Invasion Samenbläschen)	III
T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen	IV
N – regionäre Lymphknoten	
N0 Kein Nachweis regionärer Lymphknoten-Metastasen	III
N1 Nachweis regionärer (pelviner) Lymphknoten-Metastasen	IV
M – Fernmetastasen	
M0 Kein Nachweis von Fernmetastasen	III
M1 Nachweis von Fernmetastasen (nicht-regionäre LK, Knochen, andere)	IV

Abkürzungen: Tumor (T), Prozent (%), Musculus (M.), Node (N), Metastase (M), Lymphknoten (LK)

Die histopathologische Klassifikation der Drüsenmorphologie und des Wachstumsmusters von Adenokarzinomen erfolgt über den Gleason-Score (GS). Grad 1 und 2 bezeichnen ein glatt begrenztes, geringfügig verändertes Drüsenmuster durch Proliferation ohne Stromainvasion (27). Polymorphe, das Stroma infiltrierende Drüsen sind kennzeichnend für das Wachstumsmuster 3 (27). Das Gleason Level 4 ist charakterisiert durch das Vorkommen kribriiformer oder glomeruloïder Drüsen und verschmelzende, entdifferenzierte glanduläre Strukturen (27;28). Solide zylindrische

Strukturen, rosenförmig oder strangförmig angelegte Zellnester und manifeste Komedonekrosen sind Merkmale der vollständig entdifferenzierten Drüsen des Wachstumsmusters 5 (27;28).

Bei Proben aus Prostataktomieresektaten werden der Grad der zwei häufigsten Differenzierungsmuster addiert. Das häufigste und das am meisten entdifferenzierte Drüsenmuster werden indes im Falle von Biopsien zusammengezählt. Neben dem Gesamt-Gleason-Score der einzelnen Proben wird auch der Anteil jedes Grades innerhalb eines untersuchten Präparates ermittelt (23;27). Ein Gleason-Score unter sechs ist prognostisch und therapeutisch nicht von Relevanz (27).

Es liegt bei über 50 Prozent eine Heterogenität des Gleason-Scores mit mehr als zwei Befunden in derselben Läsion und nur bei etwa zehn Prozent ein einzelner Grad vor (29-31). Das Auftreten eines hochgradigen Tumors in einem größeren gut differenzierten Tumor ist häufiger als andersherum (50 Prozent versus 30 Prozent) (30).

Tabelle 4: Zusammensetzung des Gleason-Scores und entsprechendes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben: Möglichkeiten der Zusammensetzung des Gleason-Scores für Biopsien und jeweilige Prognose für das 5-Jahres-Überleben ohne Rezidiv des Karzinoms; Daten modifiziert nach Basiswissen Urologie von Thomas Gasser (24)

Gleason-Score		rezidivfreies 5-Jahres-Überleben
3+3 = 6		97,5 %
3+4 = 7		93,1 %
4+3 = 7		78,1 %
4+4 = 8	3+5 und 5+3 = 8	63,6 %
4+5 und 5+4 = 9	5+5 = 10	48,9 %

Abkürzungen: Prozent (%)

2.3.1 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Zur Detektion asymptomatischer, organbegrenzter, aggressiver Tumoren steht ein gesetzliches Früherkennungsprogramm zur Verfügung, was einen höheren Anteil kurativer Therapieansätze ermöglicht (16). Dieses beinhaltet ab dem 45. Lebensjahr, je nach Risikoprofil gegebenenfalls früher (23), einmal jährlich die Erhebung des Gesundheitszustands und Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Wertes (PSA) (15;16). Eine Prostatabiopsie kann bei auffälligen Ergebnissen in der digital-rektalen Untersuchung (DRU) oder PSA-Wert Bestimmung im Rahmen der Früherkennung indiziert sein (16).

2.3.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Auffällig gelten bei der DRU Unregelmäßigkeiten und Indurationen der Oberfläche, wie Verhärtungen, Knoten, Asymmetrien und Palpation invasivem Wachstums (24).

Das Volumen und die Begrenzung der Prostata sind sowohl für die Diagnostik und das Staging als auch für das Abwägen von Therapieoptionen von Relevanz. Das Prostatavolumen kann durch transrektalen Ultraschall (TRUS) oder T2W-Sequenz der Prostata-MRT, objektiver und höhere Auflösung, gemessen werden (32). Eine multiparametrische Prostata-MRT wird zur Primärdiagnostik neuerdings auch bei Biopsie naiven Patienten mit Verdacht auf PCa vor jeder Biopsie empfohlen (16;33).

Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt die histopathologische Untersuchung von systematischen und MRT-gestützten, gezielten Biopsien. Bei der systematischen Biopsie werden zehn bis zwölf Probezylinder durch systematische Stanzen unter transrektal-sonographischer Kontrolle gewonnen (16;34). Die Darstellung durch transrektalen Ultraschall (TRUS) ermöglicht eine regelmäßigeren Verteilung der Stanzen. Nicht alle palpatorisch suspekten Areale sind sonographisch reproduzierbar (16). Ebenfalls möglich ist die Durchführung transperinealer Probenentnahmen. Durch den transperinealen Zugang kommt es zu weniger Nebenwirkungen, insbesondere eine Reduktion des Sepsisrisikos.

Die Raster der Stanzbiopsien beinhalten sechs Lokalisationen jeweils beidseits parasagittal auf Höhe der Basis, der Mitte und des Apex der Prostata. Außerdem werden beidseits zwei bis drei lateral gerichtete Lokalisationen erfasst (35).

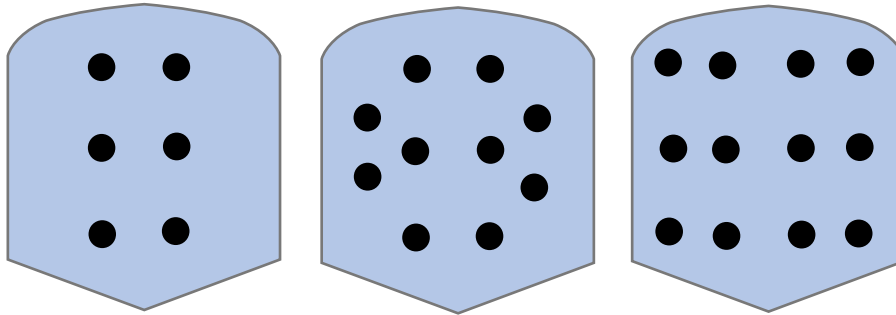


Abbildung 5: Schemata der systematischen Biopsie: Links: Sextant-Anordnung der systematischen Stanzen; Mitte: Ergänzung von je zwei lateralen Biopsien; Rechts: Raster mit sechs paramedianen und sechs lateralen Zielen, die über alle drei Ebenen verteilt sind. Abbildung nach Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. Rev Urol. 2007 (35)

Die Probenentnahme aus den lateralen Arealen erhöht die Erkennungsrate um etwa fünf bis zehn Prozent im Vergleich zum Sextant-Schema (36;37). Mehr als zwölf Stanzen resultieren in keiner signifikanten Verbesserung der Detektionsrate, jedoch vermehrtem Auftreten negativer Begleiterscheinungen (36;38). Etwa 30 % klinisch signifikanter Befunde werden durch die systematischen Stanzen nicht detektiert (25).

Eine Nachfolge-Biopsie nach sechs Monaten ist bei fortbestehenden Verdacht auf das Vorliegen eines PCa sowie beim histopathologischen Nachweis größerer Areale mit hochgradiger prostatischer intraepithelialer Neoplasie (PIN), atypischen mikroglandulären Proliferationen oder isolierten intraduktalen Karzinomen der Prostata indiziert (16;23).

Jede in der multiparametrischen MRT (mpMRT) suspekten Läsion sollte mindestens zweimal gezielt biopsiert werden, um den Einfluss von Zielfehlern zu reduzieren (16;39;40). Zusätzliche Probenentnahmen können in Abhängigkeit von Größe, Lokalisation und Zielsicherheit in Erwägung gezogen werden (39;41). Als Methoden stehen hierfür die Software-gestützte Fusion von MRT- und Ultraschallbildern, die perkutane Biopsie während der MRT-Aufnahme und transrektale oder transperineale sonographisch-gesteuerte Biopsie unter Durchsicht einer vorangegangenen MRT zur Verfügung (34).

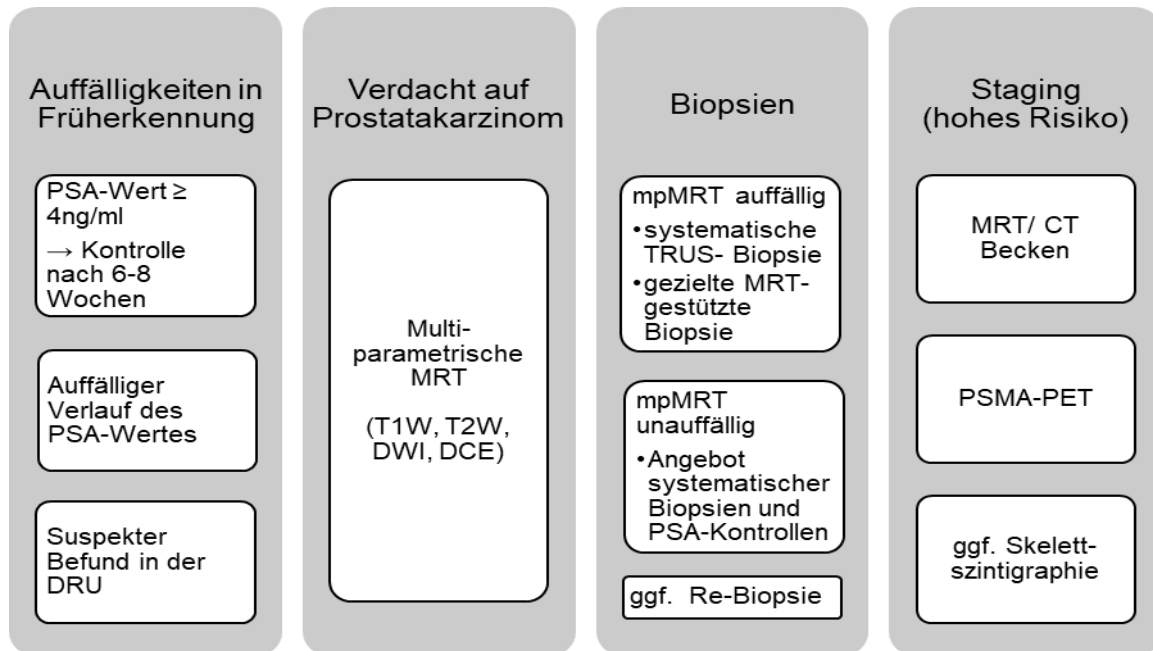


Abbildung 6: Diagnostischer Ablauf beim Prostatakarzinom: Im Falle suspekter Befunde in der Früherkennung wird die weitere Diagnostik veranlasst. Dabei werden nach Durchführung einer multiparametrischen Prostata-MRT bei Auffälligkeiten durch transrektalen Ultraschall gestützte, systematische und gezielte MRT-Biopsien angewandt. Bei einer unauffälligen mpMRT werden systematische Biopsien und Kontrollen des PSA-Wertes angeboten. Bei Hochrisikokarzinomen (Gleason-Score \geq 8 oder Kategorie \geq cT3/4) können Beckenaufnahmen mit MRT oder CT, eine Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)- Positronenemissionstomographie (PET) und bei Knochenschmerzen eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Abkürzungen: Prostataspezifisches Antigen (PSA), Nanogramm (ng), Milliliter (ml), digital-rektale Untersuchung (DRU), T1-Gewichtung (T1W), T2-Gewichtung (T2W), diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz (DCE), multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT), Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Prostataspezifisches Membranantigen - Positronenemissionstomographie (PSMA-PET), gegebenenfalls (ggf.)

In der histopathologischen Untersuchung Befundung Karzinom-positiver Proben werden neben dem Gleason-Score u.a. die Art des Karzinoms, die Quantität maligner Zellen, Informationen zur Infiltration naheliegender Strukturen und ggf. Immunhistologie erfasst (16;23). Prostatektomie-Präparate und transurethrale Resektate werden ebenfalls peri- oder postoperativ begutachtet.

Bei Patienten mit einem Gleason-Score von mindestens acht oder T-Kategorie T3/4 erfolgt im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik eine MRT oder Computertomographie (CT) der Beckenorgane zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung und des Lymphknotenstatus oder Positronenemissionstomographie (PET) mit Prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) Liganden und bei Knochenschmerzen eine Skelettszintigraphie zur Detektion von Fernmetastasen (16;23;24).

2.3.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms mittels MRT

Die Prostata-MRT wird nicht in der Früherkennung angewandt, jedoch in der Primärdiagnostik vor Durchführung gezielter und systematischer Biopsien empfohlen (16;23). Die Aufnahmen sollten gemäß der Vorgaben nach PI-RADS Version 2.1 multiparametrisch erfolgen und mindestens jeweils eine T2W-, DWI- und DCE-Messung beinhalten (9).

Alternativ zu einer multiparametrischen Prostata-MRT kann ebenfalls eine biparametrische Prostata-MRT (bpMRT) ohne dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz durchgeführt werden. Die DCE ist in der mpMRT bei dem DWI PI-RADS Grad 3 entscheidend für die Unterscheidung vom PI-RADS Gesamtwert 3 und 4. Durch den Verzicht auf intravenöses Gadolinium-haltiges Kontrastmittel in der bpMRT verringern sich das Risiko für Unverträglichkeiten und Akkumulation, die Kosten sowie die Untersuchungszeit. Eine mpMRT der Prostata dauert etwa 30 bis 45 Minuten, während eine bpMRT circa 15 Minuten in Anspruch nimmt. Die klinischen Parameter wie z.B. PSA-Wert sollten auch bei bpMRT berücksichtigt werden (42). In verschiedenen Studien zeigte sich eine ähnliche Genauigkeit und Detektionsrate v. a. klinisch signifikanter Prostatakarzinome (42-44).

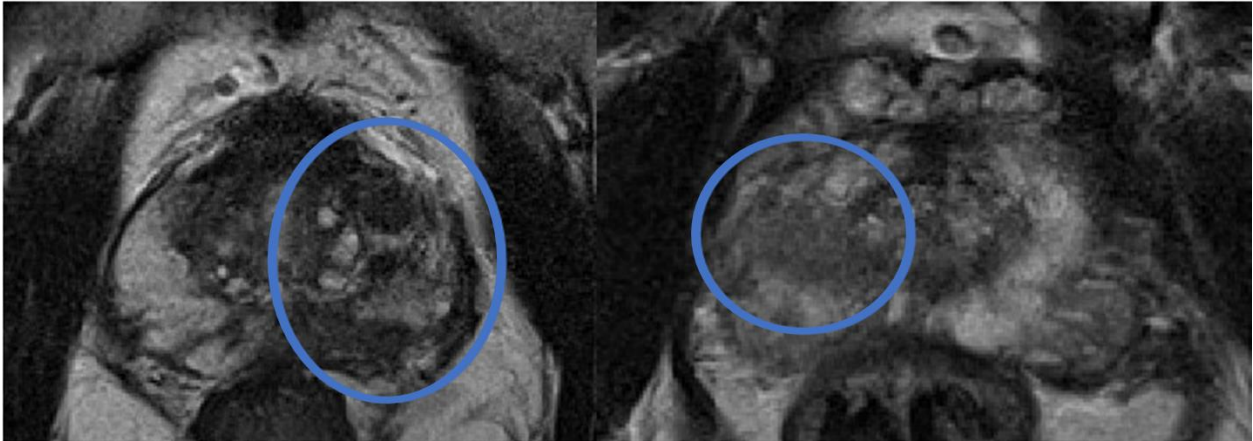


Abbildung 7: Suspekte Läsionen in der Prostata-MRT (T2-Gewichtung): Dargestellt sind zwei Beispiele mit karzinomsuspekten Läsionen, jeweils in der peripheren Zone lokalisiert, in der T2-gewichteten Sequenz der Prostata-MRT (blaue Markierung). Links erscheint der linke Anteil der peripheren Zone inhomogener, teils zystisch im Vergleich zur rechten Seite. In der rechten Abbildung ist eine im Vergleich zum umliegenden Gewebe hypointense, rundliche Struktur innerhalb der rechtsseitigen peripheren Zone erkennbar. Quelle: eigene Abbildung

Neben des Nachweises extrakapsulären Tumorwachstums, können auch Konturveränderung oder -verlust und Verbreiterung der neurovaskulären Strukturen auf ein Karzinom hinweisen (4). Der Großteil der PCa-Läsionen und lokale Blutungen nach Biopsie stellen sich im Vergleich zum umliegenden Prostatagewebe als T2W-hypointens und T1W-hyperintens dar (4;12). Das Erscheinungsbild von Läsionen in der Transitionszone ist vielfältiger, was in Kombination mit den verschiedenen Signalintensitäten im Rahmen einer BPH die Diagnose erschwert (4). Zudem besteht eine eingeschränkte Beurteilbarkeit durch die Kompression. Der Großteil klinisch signifikanter Prostatakarzinome zeichnet sich infolge erhöhter Zelldichte und veränderter Drüsenarchitektur durch eine verringerte Diffusion im Vergleich zu normalem Gewebe ab. Deshalb erscheinen sie in aus drei DWI berechneten ADC Karten hypointens (6;12). Als Marker maligner Befunde gilt $750-900 \mu\text{m}^2/\text{Sekunde}$ als Grenzbereich des ADC Wertes, da kleinere Werte mit klinisch relevanten PCa korrelieren (12). Prostatitis, BPH, Verkalkungen und Hämorrhagien können ebenfalls eine verringerte Signalintensität in der ADC aufweisen (6).

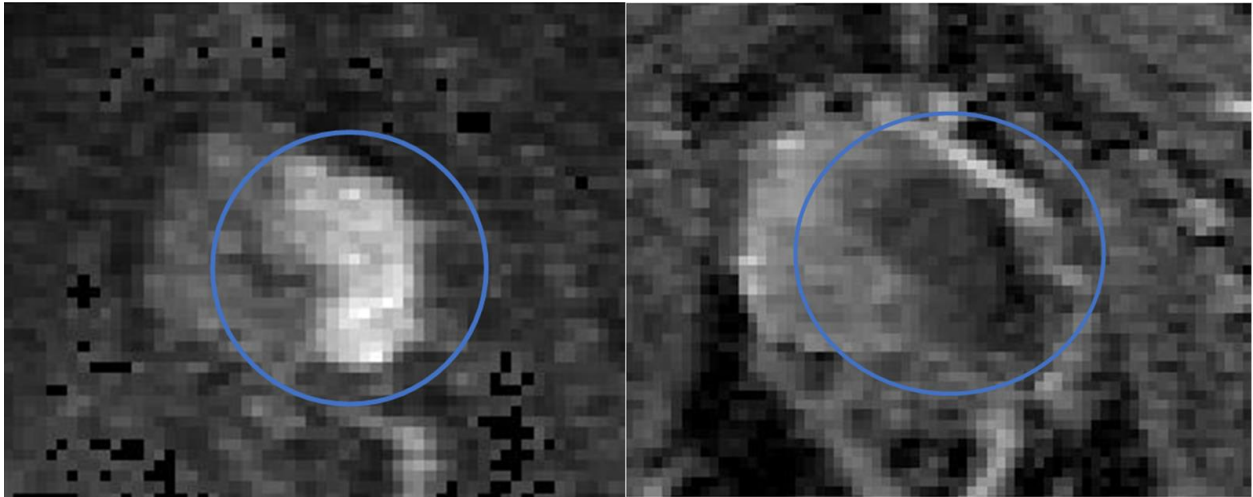


Abbildung 8: Suspekte Läsion in der Prostata-MRT (diffusionsgewichtete Sequenz und ADC): Abgebildet ist links eine diffusionsgewichtete Sequenz der Prostata-MRT mit karzinomsuspekten Läsionen in der linksseitigen peripheren Zone (blaue Markierung). In der rechten Grafik zeigt sich eine karzinomsuspekte Läsion in der linksseitigen peripheren Zone (blaue Markierung) in der ADC der Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung

Bei der Betrachtung der Abbildung 9 zeigt sich das „Black-and-White“ Muster suspekter Areale mit Hyperintensität in der DWI und Hypointensität in der ADC Darstellung.

Durch die Anwendung von Kontrastmittel kann die extrakapsuläre Ausbreitung, Gefäßversorgung und Neovaskularization beurteilt werden und die Läsion gegenüber benigner Prostatahyperplasie und periprostatischen Venen abgegrenzt werden (6;9). Ähnlich anderer Tumorentitäten ist auch das PCa durch schnelle Kontrastmittelaufnahme mit Signalverstärkung und frühes Auswaschen gekennzeichnet.

Tabelle 5: Kriterien zur Erstellung des PI-RADS V2.1 Gesamtwertes für die periphere Zone und daraus resultierende Karzinomwahrscheinlichkeit: Die Berechnung des PI-RADS Gesamtwertes der peripheren Zone erfolgt mit der diffusionsgewichteten und DCE-Sequenz. Angaben in der Tabelle sind modifiziert nach der PI-RADS Version 2.1 (9) und dem Basiswissen Urologie von Thomas Gasser (24)

PI-RADS V2.1	DWI	T2W	DCE	Karzinomwahrscheinlichkeit
1	1	1-5	+/-	< 1 %
2	2	1-5	+/-	< 2 %
3	3	1-5	-	15 %
4	3	1-5	+	Ca. 50 % (27-60 %)
4	4	1-5	+/-	
5	5	1-5	+/-	88 %

Abkürzungen: Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), T2-Gewichtung (T2W), dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz (DCE), Prozent (%), circa (ca.)

2.3.4 Mehrfachstanzen

In einer Literaturarbeit mit sieben Studien zur Anzahl notwendiger gezielter MRT-Biopsien zeigte sich, dass mit der ersten Stanze 75 Prozent der klinisch signifikanten Befunde erfasst wurden (45). Die Detektionsrate konnte durch eine zweite und dritte Probenentnahme um 32 Prozent gesteigert werden (45-48). In einer anderen Studie konnte bei mehrfacher Biopsie eine suspekte Läsion mit der höchsten Wahrscheinlichkeit durch zwei Stanzen nachgewiesen werden (49). Lu et al. zeigte, dass die Detektionsrate zweier Stanzen um nahezu 25 Prozent niedriger als durch bis zu fünf Biopsien desselben Zielbereiches ist (47). In einer anderen Arbeit von Keningsberg et al. wurde herausgefunden, dass bei jeweils etwa 88 Prozent mit zwei Biopsien der erste Nachweis des höchsten Gleason-Scores bzw. eines klinisch signifikanten Befundes (Gleason-Score $\geq 3+4$) erbracht werden kann. Weitere Biopsien bieten nur einen geringgradigen diagnostischen Mehrwert (46). Infolge der Heterogenität innerhalb des Karzinomgewebes wurde eine höhere Variabilität der Gleason-Scores bei der Durchführung von vier im Vergleich zu zwei Stanzen beobachtet. Mithilfe festgelegter Ziele der einzelnen Biopsien konnte überdies ermittelt werden, dass im Läsionszentrum meist ein höherer Gleason-Score als peripher vorliegt (31;45;47;49). Die Verdopplung von zwei auf vier Biopsien pro Läsion reduzierte die

Rate an Höherstufungen der Risikostufe bei Prostatektomie-Präparaten von 18 auf sieben Prozent (50).

2.3.5 Therapie

Die Entscheidung der Therapiestrategie sollte unter Berücksichtigung individueller Faktoren, wie Allgemeinzustand und Vorerkrankungen, klinischer Darstellung des Tumors und entsprechender Aufklärung über die Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen getroffen werden. Für die Prognose ausschlaggebend sind vor allem der PSA-Wert, der vorliegende Gleason-Score, die TNM-Klassifikation und bei postoperativen Patienten zudem der histopathologische Status der Resektionsränder (16).

Als kurative Behandlungsansätze stehen die aktive Überwachung, radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie und Radiatio zur Verfügung (16). Die endokrine Therapie als Therapieerweiterung bei lokal fortgeschrittenen und lymphknotenpositiven Prostatakarzinomen dient der Suppression der Androgene, um eine chemische Kastration und damit Reduktion der wachstumsfördernden Wirkung zu erreichen. Bei Metastasierung werden zudem Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron und ggf. Biphosphonate oder eine gezielte Strahlentherapie lokaler Metastasen angewendet. Watchful waiting ist ein palliativer eher symptomorientierter Ansatz bei Patienten mit einer erwarteten Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren sowie bei Diagnosestellung nicht mehr kurativ behandelbarer Befunde (23;52).

2.3.6 Nachsorge

Die Nachsorge bietet neben der Kontrolle des klinischen Befundes auch die Möglichkeit Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der Therapie zu erfassen. Sowohl nach radikaler Prostatektomie als auch nach Strahlentherapie liegt ein biochemisches Rezidiv bei einem zweimaligen PSA-Wert über 0,2 ng/ ml vor (16;23). Die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv wird in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit, der Latenz seit Abschluss der primären kurativen Behandlung und dem Gleason-Score getroffen. In der Rezidivdiagnostik kann eine PET mit Prostataspezifischen Membranantigenen Liganden zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgen (16).

2.4 Künstliche Intelligenz in der Medizin

Infolge der Fortschritte der Informationstechnologie und Nachfrage nach Methoden zur Prozessierung großer Datenmengen, werden zunehmend mehr künstliche Intelligenz (KI) nutzende Applikationen entwickelt. Diese beschreibt die Verwendung von Computern zur Nachahmung und Erweiterung der menschlichen Intelligenz (53). Algorithmen der KI ermöglichen eine Optimierung der Effizienz und Zugänglichkeit von Daten sowie verbesserte Geschwindigkeit, Genauigkeit und Qualität der Auswertung (54). Ausgehend von Anwendungen niedrigstufiger Prozessierung und mathematischer Modelle kamen in der Weiterentwicklung automatisierter Bilderkennung, u. a. überwachte Lernverfahren, hinzu (55).

Machine Learning und Radiomics als Möglichkeit der Klassifikation von Bilddateien durch Computer basieren auf der Vorhersage des Ergebnisses anhand funktioneller Auswertung bekannter Eigenschaften (53). Durch Prozessierung der Daten und Maximierung problemabhängiger Leistungskriterien können Muster komplexer Beziehungen erstellt werden (56). Die Erstellung der Parameter geschieht im Zuge einer Trainingsphase, in welcher die Daten eingelesen und miteinander verglichen werden. Somit können ähnliche und differenzierende Merkmale herausgearbeitet werden. Diese Beziehungen werden durch ein Modell abgebildet, welches zur Analyse der Verknüpfungen von Ein- und Ausgabevariablen genutzt werden kann (56). Dadurch können Vorhersagen auf neuen Datensätzen erstellt werden. Es kann zwischen verschiedenen Lernmodellen, wie nicht-, halb-, oder überwachten Lernverfahren, auf Basis der geforderten Aufgaben und Struktur der verwendeten Algorithmen unterschieden werden (57). Anschließend folgt in der Validierungsphase der erste Einsatz des erstellten bzw. angepassten Analysemodells mit den bereits im Trainingsprozess verwendeten Datensätzen. Zur Bewertung der Anwendbarkeit und Überprüfung der trainierten Algorithmen für die präzise Prognose neuer Daten werden in der Testphase bisher unbekannte Datensätze zur Analyse eingepflegt (53). Die Analyseergebnisse aller drei Phasen werden miteinander verglichen.

Überwachtes Lernen beschreibt die Verwendung von Trainingsdatensätzen mit bekannten klinischen Eigenschaften zur Entwicklung eines Systems (55). Dabei muss der Wert der Ein- und Ausgabevariable für jeden Bestandteil des Trainingssatzes vorliegen. Dadurch kann der Algorithmus anhand der Eingangswerte, definierter

Attribute und des trainierten Modells eine Vorhersage der Ausgabe geben (56). In Abhängigkeit von der geforderten Aufgabe können die Ausgabeprädiktoren kategoriell bei Klassifikationen oder kontinuierlich für Regressionsanalysen sein (53). Ein weiteres Anwendungsgebiet des Machine Learnings ist darüber hinaus die Gruppierung von Daten (57).

Im Gegensatz dazu werden beim nicht-überwachten Lernen allein die Werte der eingegebenen Merkmale mit im Training nicht bekannten klinischen Eigenschaften analysiert. Daraufhin versucht der Algorithmus in den Trainingsdaten Muster, Gruppierungen und Zusammenhänge zu detektieren und so die wahrscheinlichen Ausgabekategorien zu erarbeiten (56).

Computer-assistierte Detektion (CADe) und Computer-assistierte Diagnose (CADx) sind mittlerweile in der Radiologie verbreitete Verfahren zur Erkennung und nachfolgenden Beschreibung von Auffälligkeiten in Befunden bildgebender Techniken (53). Beide beruhen auf dem Konzept der Extraktion von Bildeigenschaften und Nutzung statistischer Klassifikatoren (55). Mithilfe von durch Radiolog*innen markierten Regions of Interest (ROI) mit und ohne definierte Anomalien verläuft die Trainings- und Testphase zur automatisierten Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Befunden.

Das sogenannte Deep Learning basiert auf Deep Neural Networks (DNN), die aus in mehreren Schichten angeordneten, miteinander verbundenen künstlichen Neuronen (multiple Verarbeitungsschichten) bestehen (54;58). Es existieren keine Verbindungen zwischen den künstlichen Neuronen einer Schicht, jedoch eine häufig vollständige Vernetzung der Neuronen angrenzender Schichten (59). Ähnlich der Anordnung und Erregungsübertragung humaner Neurone des visuellen Cortex erreichen gewichtete Summen von Eingabedaten die künstlichen Neuronen. Nach Übersteigung einer vorbestimmten Reizschwelle erfolgt die Ausgabe (53). Die Verknüpfungen ermöglichen die Erstellung komplexer Netzwerke zwischen Ein- und Ausgabe und daraus resultierend willkürliche, komplexe, nicht-lineare Entscheidungsgrenzen (60). Unterstützend wirken dabei sog. rectified linear unit (ReLU) Schichten, die mit ihrer aktivierenden Funktion mit den linearen Bestandteilen der Schichten interagieren (61). Insbesondere bei der Bildverarbeitung werden auch sogenannte Faltungsschichten (convolutional layers) verwendet. Diese Faltungsschichten sorgen dafür, dass

Bildmerkmale unterschiedlicher Größe und Komplexität verarbeitet werden können. DNN, welche solche Faltungsschichten verwenden, werden auch CNNs (convolutional neural networks) genannt.

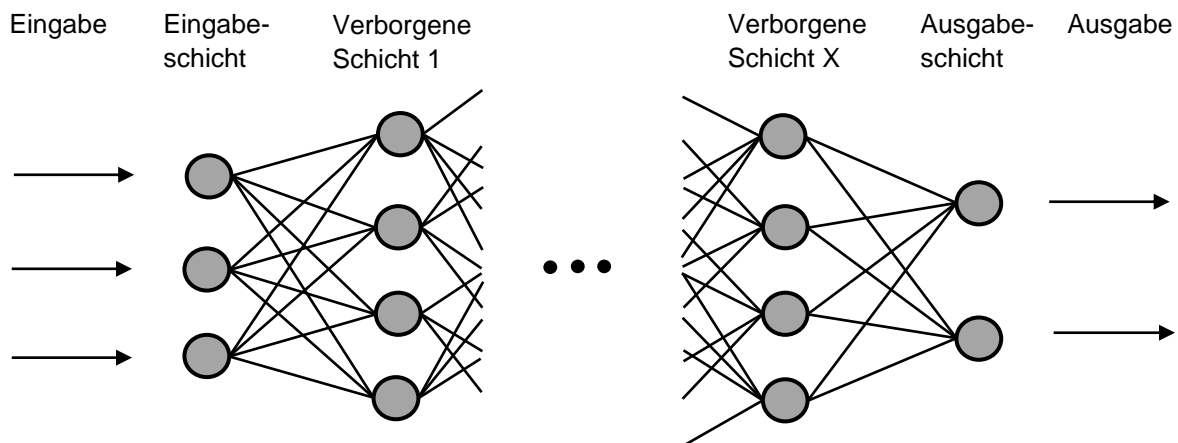


Abbildung 9: Vereinfachtes Schema der Schichten eines neuronalen Netzwerkes:

Eingehende Informationen werden durch Neuronen in der Eingabeschicht aufgenommen und jeweils an mehrere Neurone der folgenden verborgenen Schichten weitergeleitet. Die künstlichen Neuronen einer Schicht sind nicht miteinander verbunden. Nach Weiterleitung und Verarbeitung der Daten in mehreren Schichten, zur Übersichtlichkeit hier nur eine Schicht, gelangen sie in die Schicht der Ausgabe-Neuronen. Quelle: eigene Abbildung

Als Vorgaben für das DNN werden bei Bildanalysen Pixel oder ROI verwendet. Diese werden nach Durchlaufen der multiplen Verarbeitungsschichten Entscheidungsendpunkten oder Klassifikationen zugeordnet (53). Die Verarbeitungsschichten bestehen aus einigen Schichten zur Analyse einfacher Merkmale, wie Konturen und Ecken. Mittlere verborgene Schichten ermöglichen komplexere Auswertungen anhand von verknüpfter Betrachtung verschiedener Charakteristika (54). Zudem werden Probleme vereinfacht und somit die Effizienz gesteigert (60). Die Gewinnung von der Eingabe unabhängiger Bildeigenschaften geschieht durch die verborgenen Schichten im Rahmen der Analyse manuell markierter Daten in der Trainingsphase (53). Die Kombination der Schichten werden zur Umwandlung von Pixeln bzw. Bildabschnitten in einen Befund eingesetzt. Dabei kann

die Entstehung vom Betrachter nicht eindeutig zu ausgewählten Eigenschaften rückverfolgt werden. Im Vergleich zu Machine Learning, wird beim Deep Learning das Vorgehen durch eigenständige Segmentierung der Strukturen und Extraktion von funktionellen Eigenschaften der untersuchten Gewebe (Kontur, Dichte, Heterogenität, Entropie etc.) während des Trainingsprozesses erweitert. Bei der Bildverarbeitung und Segmentierung durch semantische Deep Learning Algorithmen ist die Qualität des Ergebnisses abhängig von den Eigenschaften des verwendeten Datensatzes, dem technischen Equipment sowie der Erfahrung.

2.5 Methoden für automatisierte Segmentierung der Prostata

Eine im Vergleich zur TRUS-Methode genauere, verlässlichere, jedoch zeitaufwendigere Einschätzung des Prostatavolumens ist die manuelle Flächenmarkierung in der MRT. Diese wird anschließend durch Bildverarbeitungsprogramme ausgewertet. Anhand der Segmentierung kann ferner die Ausdehnung der Prostata dargestellt werden, die für die Diagnostik und Therapieplanung von Bedeutung ist. Die hohe Variabilität in Form und Größe der Prostata sowie in der Verteilung von Intensitäten bei benachbarten Strukturen, wie Samenbläschen, Urethra und Blutgefäße, bilden eine Herausforderung für akkurate Segmentierungen (62).

Als Ansatz für die Segmentierung wurden anfangs u. a. active shape models (ASM) und active appearance models (AAM) genutzt. Beide Techniken basieren auf Orientierungshilfen aus den Bilddaten zur Ermittlung der Objektform und Abgrenzung zu anderen Strukturen (63-65). Die Erstellung der Orientierungsmarker erfordert eine korrekte Triangulierung der Bilddaten, weshalb sich die Darstellung verschiedener Formen als problematisch erweist. Atlas-basierte Methoden zur Segmentierung beruhen auf der Erfassung des Zielbildes mit den vormarkierten Trainingsdateien eines Atlases. Ein Satz manuell segmentierter MRT-Datensätze mehrerer Individuen bildet den Atlas. Dabei werden die einzelnen Markierungen zu einer Segmentierung der MRT-Aufnahmen fusioniert und durch ein Formraster reguliert.

Die Einführung von Deep Learning ermöglichte einer Steigerung der Genauigkeit der Segmentierungen und höhere Leistungsfähigkeit, weshalb AAM und atlas-basierte

Methoden mittlerweile kaum noch verwendet werden. Die besten Ergebnisse wurden durch Convolutional Neural Networks erzielt (66-69).

CNN mit U-Net Aufbau ermöglichen eine sehr schnelle und genaue Segmentierung durch die Kombination zusammenfassbarer Stufen mit zusätzlichen Schichten und sog. Upsampling-Elementen (70). Das nnU-Net erlaubt eine Anwendung mit automatisierter Anpassung des Segmentierungsalgorithmus an die Gegebenheiten von Datensätzen während des gesamten Prozesses (71). Es setzt sich aus zwei- und dreidimensionalen U-Nets sowie einer U-Net Kaskade zusammen. Dadurch wird eine kontinuierliche Adaption an diverse Bildzusammensetzungen ermöglicht (71;72). Im Rahmen des Detaillerns bietet die Kombination von Faltungen innerhalb der Kanäle und die Zusammenfassung der Aktivität mehrerer Eingabekanäle zu einem Ausgabekanal die Möglichkeit der Verkürzung des CNN. Gleichzeitig wird eine hochauflösende Segmentierungskarte mithilfe faltender und expandierender Schritte realisiert, um den Kontext zu analysieren (70). Dabei werden die Vektoren der gelernten Elemente innerhalb der Merkmalschichten nach Überschreiten des Schwellenwerts in der Merkmalskarte mit doppelter Auflösung dargestellt (70). Für die Segmentierung werden neben den Informationen des Objektes an sich auch die räumlichen Verhältnisse analysiert. Im U-Net werden durch das Kontextlernen und Faltungen innerhalb der Kanäle fehlende räumliche Daten ermittelt und ersetzt (72).

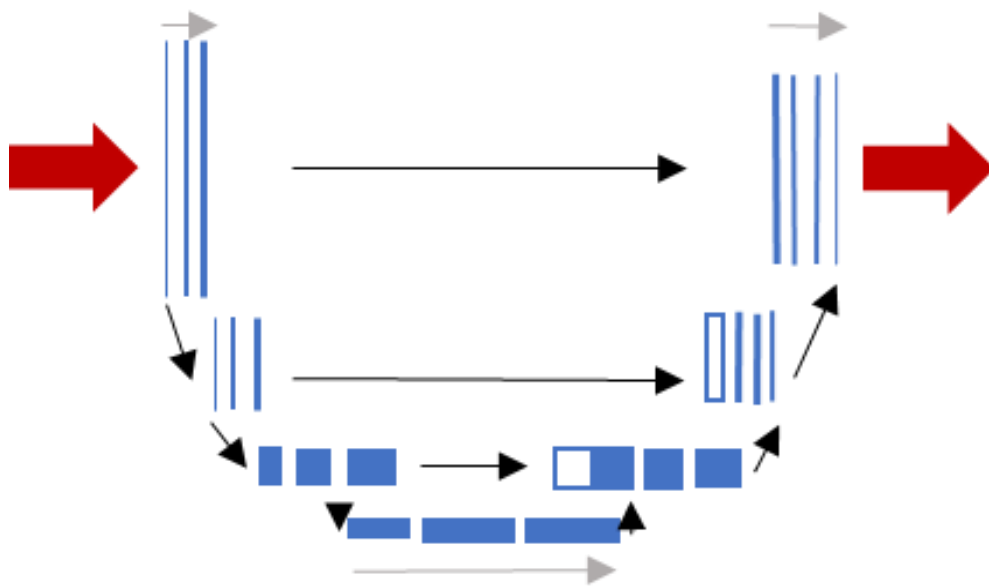


Abbildung 10: Schematische Architektur des U-Nets: Das U-Net ist aus einem zusammenfassenden Anteil (linke Seite) mit Aufbau wie andere CNN und einem Expansionsprozess zum Kontextlernen der ermittelten Bildmerkmale aufgebaut. Die blauen Boxen entsprechen den Merkmalskarten der einzelnen Schichten. Die Verarbeitung erfolgt in Pfeilrichtung von den eingehenden Daten (linker roter Pfeil) durch die Schichten einer Ebene (grauer Pfeil) in die nächste höhere oder tiefere Ebene (schwarzer Pfeil) bis zur Ausgabe der Daten (rechter roter Pfeil). Grafik angelehnt an „U-Net in Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation“ (70)

Der Eingabedatensatz wird zunächst vereinfacht in definierte, empirisch ermittelte Kenngrößen, wodurch eine automatisierte Strukturierung und Anpassung des Algorithmus möglich ist (71). Für die korrekte Darstellung werden von den MRT-Daten vor der Verarbeitung die nicht notwendigen Aufnahmen entfernt und die Größe der Voxel vereinheitlicht (72). Die besten Voraussetzungen für die Analyse dreidimensionaler Bilddaten bietet ein 3D U-Net. Durch hohe Auslastung des Grafikprozessors kann das 3D U-Net jeweils nur für einzelne Bildbereiche genutzt werden (72). Für die Prozessierung größerer Datensätze werden diese in der U-Net Kaskade zunächst dreidimensional in herabgesetzter Qualität analysiert. Anschließend werden die Segmentierungen in niedrigerer Auflösung auf die ursprüngliche Größe expandiert. Danach werden bereichsweise durch ein weiteres 3D U-Net die initialen Segmentierungen mit den Originaldaten verknüpft, sodass eine hochauflösende Segmentierung entsteht (72).

Automatisiert generierte Segmentierungen, inklusive des U-Nets, können mithilfe des Dice similarity coefficient (DSC) hinsichtlich ihrer Übereinstimmung zum Referenzstandard überprüft werden. Dieser berechnet sich aus der Verdopplung des Bereichs überlappender und damit in beiden segmentierten Regionen vorkommender Pixel geteilt durch die Summe aller Pixel der jeweils segmentierten Bereiche. Ein DSC von eins bedeutet folglich eine vollständige und ein Wert von null keine Übereinstimmung. Ab einem DSC von 0,6 gilt die Kongruenz der Segmentierungen als stichhaltig und bei über 0,7 als hervorragend (73;74).

2.6 Zielsetzung

Da das Prostatakarzinom die häufigste maligne Erkrankung bei Personen männlichen Geschlechts ist, ist es auch im klinischen Alltag von hoher Relevanz. Derzeit erfolgt die Evaluation und Befundung von Prostata-MRTs sowie die Bestimmung des Volumens manuell durch Radiolog*innen. Der zeitliche und personelle Aufwand könnte durch die Einführung einer Automatisierung dieser Aufgaben verringert werden.

Im Zuge des Trainings und der Anwendung eines Deep Learning Algorithmus soll die automatisierte Segmentierung der Prostata und der peripheren Zone hinsichtlich ihrer Genauigkeit untersucht werden. Überdies hinaus soll die Überprüfung der klinischen Anwendbarkeit mithilfe eines Vergleiches mit der Expertenmeinung von Radiolog*innen durchgeführt werden, um den Nutzen zur Biopsie Planung zu evaluieren. Als Ansatz dient hierfür der Vergleich der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit kognitiver Fusionsbiopsie. Die automatisierte Detektion und Zuordnung von Prostatasegmenten soll mit denen von Radiolog*innen an sich und mithilfe eines neu erstellten Prostataatlasses verglichen werden.

Überdies hinaus soll prä-interventionell untersucht werden, was die optimale Anzahl an gezielter MRT-Stanzen in Abhängigkeit von der Größe der Läsion, Lage und Gleason-Score darstellt. Da sich das Risiko für Nebenwirkungen insbesondere bei der transrektalen Biopsie mit jeder Nadelpassage erhöht, soll mit dieser Analyse differenziert werden unter welchen Umständen und wie häufig weniger Biopsien ausreichen oder eine höhere Anzahl an Probeentnahmen notwendig ist. Dazu wird ermittelt, inwiefern und unter welchen Einflussfaktoren (siehe oben) bei der zweiten oder dritten genommenen Stanze ein höhergradiger histopathologischer Befund als bei den zuvor genommenen Stanzen aus der gleichen Indexläsion gefunden wird. Anschließend soll die Möglichkeit der Vorhersage der Anzahl notwendiger Biopsien zur Detektion des finalen histopathologischen Ergebnisses mithilfe statischer Modelle untersucht werden. Dabei sollen die oben genannten Einflussfaktoren unabhängig voneinander bezüglich ihrer Vorhersagekraft analysiert werden.

3. Material und Methodik

Diese retrospektiven, nicht-interventionellen, monozentrischen, klinischen Studien wurden unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung der guten wissenschaftlichen und klinischen Praxis und Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Datenaufnahme und -verarbeitung wurden gemäß der Schweigepflicht und der juristischen Vorgaben des Datenschutzgesetzes umgesetzt.

3.1 Patientenkollektiv und Datenakquirierung

3.1.1 Aufnahme und Auswahl der MRT-Datensätze

Durch den klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in der ambulanten Versorgung wurden die Patienten an die Urologie und Radiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow Klinikum überwiesen. Im Zuge der diagnostischen Maßnahmen wurde bei 1322 Patienten im Zeitraum vom Januar 2012 bis zum April 2017 eine multiparametrische Prostata-MRT durchgeführt. Dabei wurden folgende Sequenzen gemäß des nach PI-RADS Version 2 empfohlenen Standards durchgeführt (9): T1- und T2-Gewichtung in axialer und koronarer Schnittebene (Schichtdicke 3,0 mm und Auflösung 0,47 x 0,47 mm, 18 cm Field of view (FoV)), axiale diffusionsgewichtete Aufnahme (3,0 x 1,4 x 1,4 mm, 17 cm FoV, mit b-Werten von 0, 50, 500, 800/1000 bzw. $b=1400 \text{ sec/mm}^2$), T1- und T2-Gewichtung axial (3,0 x 0,6 x 0,6 mm, 32 cm FoV) des gesamten Beckens und axiale Kontrastmittelgestützte Sequenz (3,0 x 1,4 x 1,4 mm, 18,6 cm FoV, mit zeitlicher Auflösung von 5 sec, 3 ml/sec Injektionsfluss, Gd-DO3A-butrol, Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland).

Initial wurden 1322 MRT-Aufnahmen für die Segmentierung vorgesehen. 22 Datensätze wurden aufgrund fehlender Sequenzen oder zu starken Artefakten für die Erstellung der Deep Learning Modelle ausgeschlossen, sodass die finale Kohorte aus 1300 Aufnahmen bestand. In einer Datenbank wurden zusätzlich weitere klinische Parameter wie Alter, PSA-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst.

Da sich die nachfolgende Strukturanalyse u. a. auf die Unterscheidung der peripheren Zone und Transitionszone der Prostata fokussieren sollte, wurde die T2-gewichtete

Sequenz gewählt, da dort die anatomischen Strukturen gut differenzierbar sind. Für die anschließende Verarbeitung der Bilddaten boten Sequenzen in axialer und koronarer Schnittebene der T2-Gewichtung die besten Voraussetzungen, wobei axiale Sequenzen präferiert wurden. In Fällen fehlender oder qualitativ unzureichender MRT-Aufnahmen wurden die jeweiligen Daten der T2W-Aufnahmen in koronarer Schnittebene überprüft. Bezüglich der Qualität wurde auf die Darstellung der Prostata und deren Abgliederung von peripherer Zone und Transitionszone geachtet. Im Falle von Aufnahmen mit verwackelten Schnittebenen oder in Beckenübersicht geschah eine Fall-zu-Fall Entscheidung. Für die nachfolgende Strukturanalyse ausgewählte Sequenzen wurden tabellarisch dokumentiert. Der Ausschluss von Probanden erfolgte aufgrund unzureichender Bildqualität der zur Analyse notwendigen MRT-Sequenzen und einer unvollständigen Akquise des MRT-Protokolls.

Tabelle 6: Ein- und ausgeschlossene Fälle der Segmentierung der Prostata:
Übersicht der Kohorte mit segmentierten Prostata und Gründen des Ausschlusses

Patientenkollektiv		Anzahl
Eingeschlossen, segmentiert (1.300)	T2W axial: vollständig abgebildet	1.227
	T2W axial: nicht vollständig abgebildet, verminderte Bildqualität	38
	T2W koronar	35
Ausgeschlossen, nicht segmentiert (22)	Unzureichende Bildqualität	3
	Beckenübersicht	7
	Unvollständiger MRT-Datensatz	12

Abkürzungen: T2-Gewichtung (T2W)

Die Markierung der MRT-Sequenzen wurde von zwei Personen (Person A 635 Fälle, Person B 665 Fälle) unabhängig voneinander vorgenommen, um der Größe des Datensatzes und der Notwendigkeit mehrere Betrachter einzubeziehen, gerecht zu werden.

Von den 1.300 segmentierten Prostataen konnten aufgrund unzureichender Bildqualität oder transurethraler Resektion der Prostata in zehn Fällen die Zonen nicht adäquat voneinander differenziert werden.

Die Segmentierung der gesamten Prostata wurde jeweils auf den Bereich der Transitionszone reduziert. Die Markierung der Transitionszone wurde ebenfalls von zwei Personen, Person A 638 und Person B 652 MRT-Datensätze, durchgeführt.

Tabelle 7: Segmentierung der Transitionszone der Prostata: Übersicht der segmentierten Prostatazonen mit Verteilung in Qualitätskategorien

Patientenkollektiv		Anzahl
TZ segmentiert (1.290)	T2W axial: vollständig abgebildet	1.201
	T2W axial: nicht vollständig abgebildet, verminderte Bildqualität	35
	Transurethrale Resektion der Prostata	19
	T2W koronar	35
TZ nicht segmentiert (10)	Unzureichende Bildqualität	3
	Zustand nach transurethrale Resektion der Prostata	7

Abkürzungen: Transitionszone (TZ), T2-Gewichtung (T2W)

3.1.2 Aufnahme und Auswahl der Daten zur Auswertung der Mehrfachstanzen

Ausgehend von PSA-Werten oberhalb des Referenzbereiches, suspekter Tastbefunde in der digital-rektalen Untersuchung und/ oder anderen Hinweisen auf ein PCa in der ambulanten Versorgung erfolgte die Vorstellung in der Klinik für Radiologie und Urologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Es wurden Patienten berücksichtigt, welche eine multiparametrische Prostata-MRT mit anschließenden gezielten MRT-gestützten sowie zehn systematischen TRUS-gesteuerten Biopsien suspekter Indexläsionen erhielten. Eine Indexläsion bezeichnet eine lokalisierte, zum normalen Prostatagewebe auffällige Darstellung in der Prostata-MRT, die am ehesten durch ein

PCa bedingt ist (75). Die Reihenfolge der entnommenen gezielten Stenzen und deren Befunde wurde ebenfalls dokumentiert und ausgewertet.

Die MRT-Untersuchungen wurden zwischen September 2013 und April 2017 ausgeführt. Gemäß der nach PI-RADS Version 2 Richtlinien wurden folgende Sequenzen aufgenommen (9): T1- und T2-Gewichtung in axialer und koronarer Schnittebene (Schichtdicke 3,0 mm und Auflösung 0,47 x 0,47 mm, 18 cm FoV), axiale diffusionsgewichtete Aufnahme (3,0 x 1,4 x 1,4 mm, 17 cm FoV, mit b-Werten von 0, 50, 500, 800/1000 bzw. b=1400 sec/mm²) und die axiale Kontrastmittel-gestützte Sequenz (3,0 x 1,4 x 1,4 mm, 18,6 cm FoV, mit zeitlicher Auflösung von 5 sec, 3 ml/sec Injektionsfluss, Gd-DO3A-butrol, Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland). Die systematischen Biopsien erfolgten mit dem Aplio 500, Toshiba (Otawara, Japan) oder HI VISION Preirus, Hitachi Medical Systems (Tokyo, Japan).

3.2 Datenanalyse

3.2.1 Segmentierungen der MRT-Datensätze

Bei den jeweiligen MRT-Aufnahmen der eingeschlossenen Fälle erfolgte eine Markierung der Prostata mithilfe des Open-source Programms Medical Imaging Interaction Toolkit – MITK workbench. MITK wurde zunächst veröffentlicht als Anwendung zur Unterstützung der interaktiven, mehrdimensionalen Verarbeitung medizinischer Bilddateien. Es entstand durch die Erweiterung und Zusammenführung von bereits existierenden Anwendungen für Bildanalyse, -verarbeitung und Visualisierung, wie Insight Toolkit (ITK) und Visualization Toolkit (VTK) (76;77). ITK beinhaltet eine Sammlung verschiedenster Algorithmen medizinischer Bildgebung, bspw. zur Segmentierung und Registrierung (77). Die einzelnen Funktionseinheiten sind der Übersicht halber in aufgabenbezogene Ansichten organisiert (78). Als Open-source Werkzeug ermöglicht es die Erweiterung bestehender Programme mit individuellen Methoden zur Optimierung der Datenverarbeitung (76) sowie den Aufbau bedarfsgerechter Anwendungen zur medizinischen Bildanalyse (77). Dadurch wird die Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten und parallel der Zugang zu diversen medizinischen Bilddateiformaten ermöglicht (76). Die Arbeitsoberfläche ist im Folgenden abgebildet.

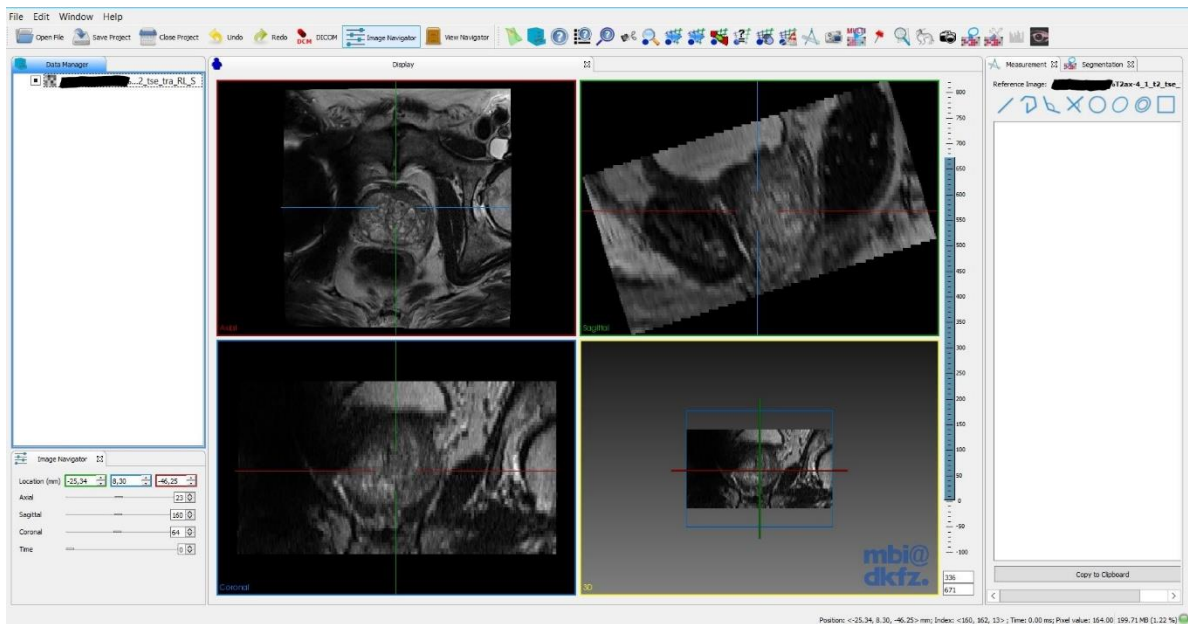


Abbildung 11: MITK Arbeitsoberfläche Übersicht: Die Abbildung zeigt die Übersichtsansicht von MITK nach Hinzufügen eines Bilddatensatzes am Beispiel der axialen T2W-Sequenz einer Prostata-MRT. Quelle: eigene Abbildung

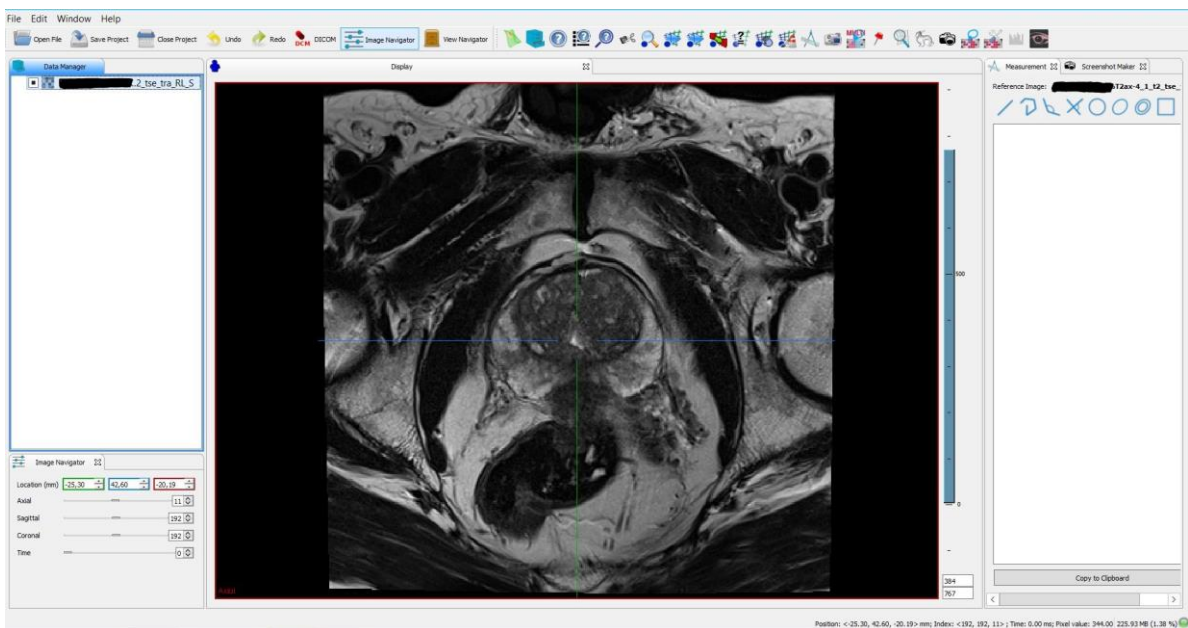


Abbildung 12: MITK Arbeitsoberfläche: Dargestellt ist die Hauptoberfläche im axialen Fenster einer Prostata-MRT. Die Anzeige der aktuellen Position befindet sich in der linken unteren Ecke und Symbole einiger Werkzeuge am oberen Rand. Quelle: eigene Abbildung

Zur Markierung wurde das MITK Werkzeug „Segmentation“ verwendet, womit auf jeder Schnittebene die Außengrenzen der Prostata umfahren wurden. Im Zuge der Segmentierung wird für jeden Punkt, Pixel oder Voxel bestimmt, ob er zum untersuchten Objekt gehört oder nicht. Dabei wird zwischen pixel-, regionen-, kanten- und modellbasierten Methoden unterschieden (64).

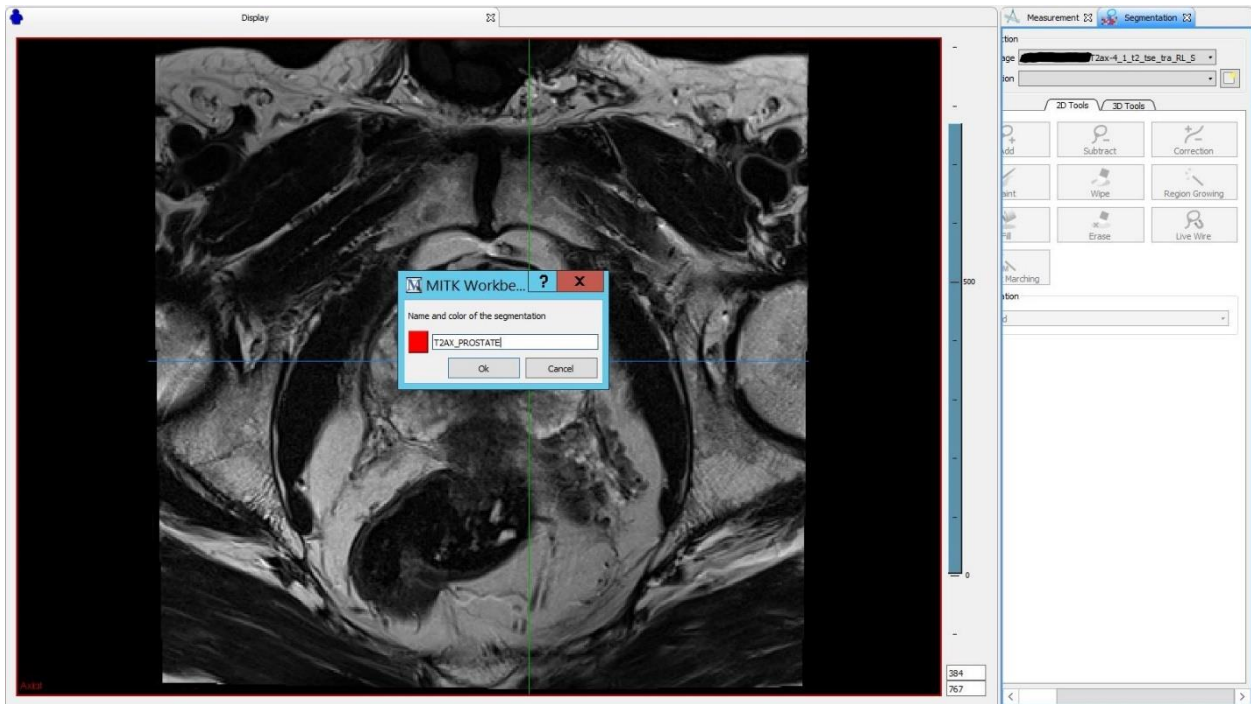


Abbildung 13: MITK - Hinzufügen einer neuen Segmentierung (T2W axial): Die Grafik zeigt das Menü des Segmentierungswerkzeuges in MITK und die Bezeichnung einer neuen Segmentierung. Quelle: eigene Abbildung

Nach Auswahl der Schaltfläche „add“ wurde der Umriss der betrachteten Struktur mit dem Mauscursor umfahren. Die manuelle Markierung wurde in mehreren Schnittebenen vorgenommen. Es wurde Wert darauf gelegt anatomisch benachbarte Strukturen, wie Harnleiter und Samenbläschen, nicht zu integrieren.

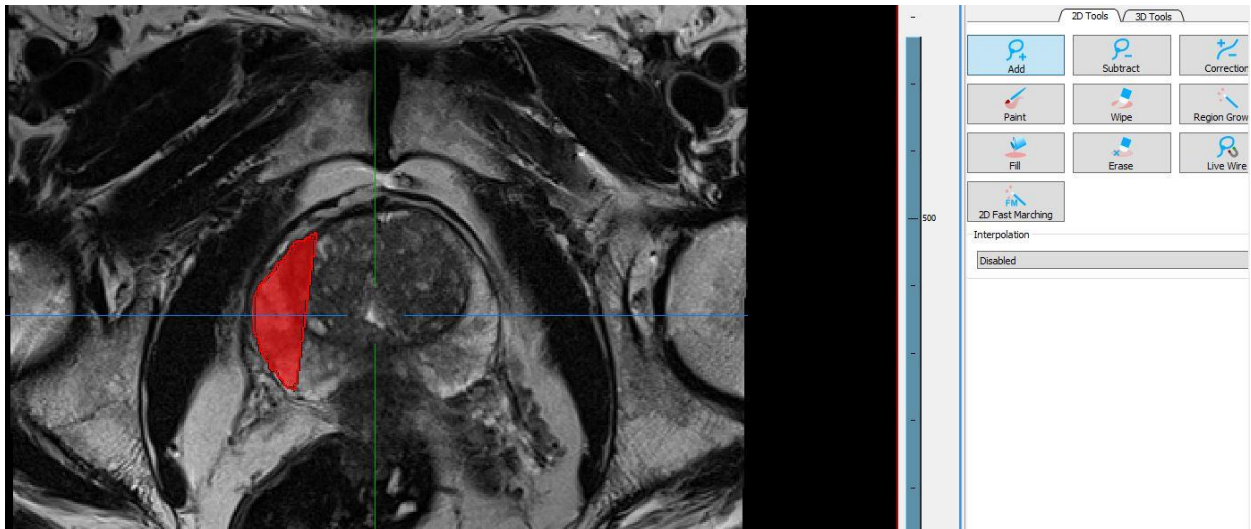


Abbildung 14: MITK - Beginn der Markierung der Prostata (T2W axial): Die rote Fläche entspricht der unvollständigen manuellen Markierung der Prostataaußengrenze. Im Auswahlnenü auf der rechten Seite wird „add“ zum Hinzufügen von Bereichen verwendet. Die Interpolation ist deaktiviert. Quelle: eigene Abbildung

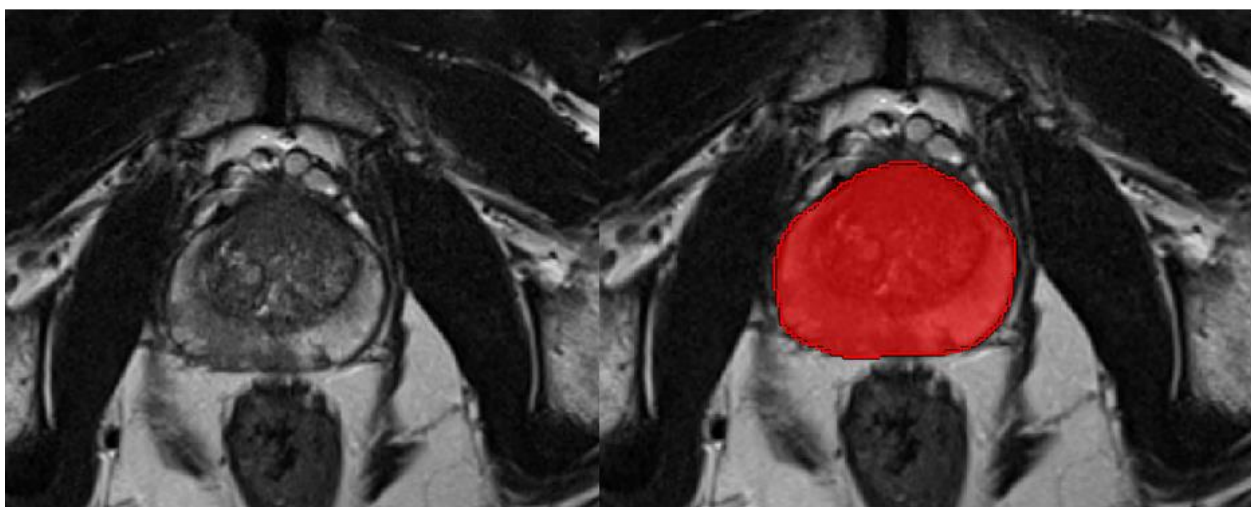


Abbildung 15: MITK - manuelle Markierung der Prostataaußengrenzen (T2W axial): Illustriert ist die Markierung der Prostata (rote Fläche rechts) in der axialen T2W-MRT-Sequenz mithilfe des Programmes MITK. Quelle: eigene Abbildung

Mithilfe der dreidimensionalen Interpolation erfolgte eine Erweiterung der initialen manuellen Segmentierungen zwischen den einzelnen Schnittebenen der originalen

Aufnahme zur Generierung einer einheitlichen Darstellung in allen Achsen. Dabei erstellte der Segmentationsalgorithmus zusätzliche zweidimensionale Schätzungen basierend auf den vorhergegangenen bzw. nachfolgenden Markierungen (79). Durch Einfügen zusätzlicher Marker und/ oder Entfernen oder Hinzufügen von Abschnitten zur Bearbeitung der generierten Markierung auf zweidimensionaler Ebene konnte die erstellte Segmentierung präzisiert werden.

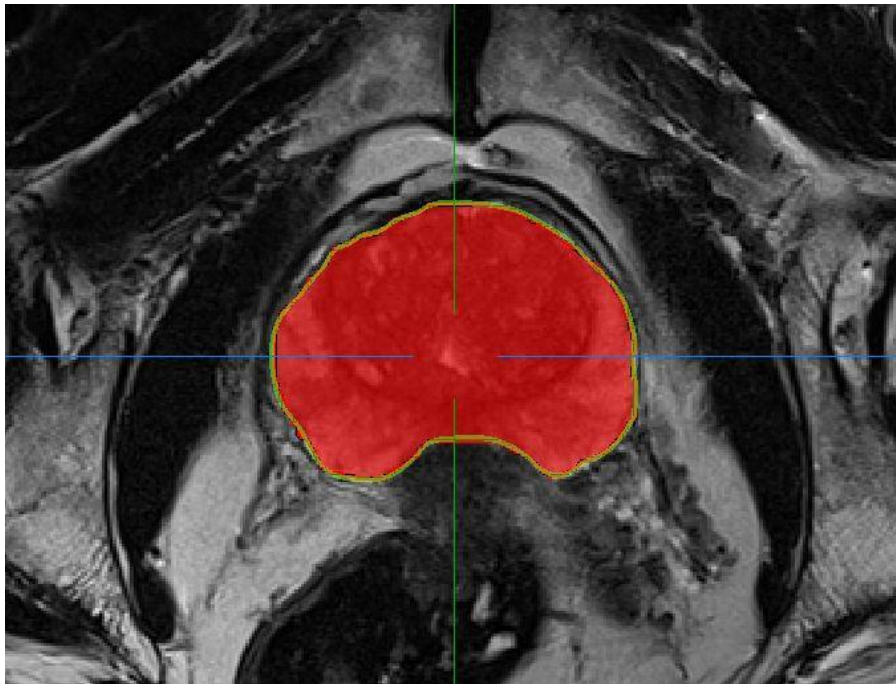


Abbildung 16: MITK - Interpolation einer markierten Schnittebene (T2W axial): Um die rote Markierung der Prostatasegmentierung zeigt sich die Vorhersage der Interpolation als grüne Linie. Quelle: eigene Abbildung

Durch die dreidimensionale Interpolation wird die Segmentierung einer Ebene auf die anderen Ebenen übertragen.

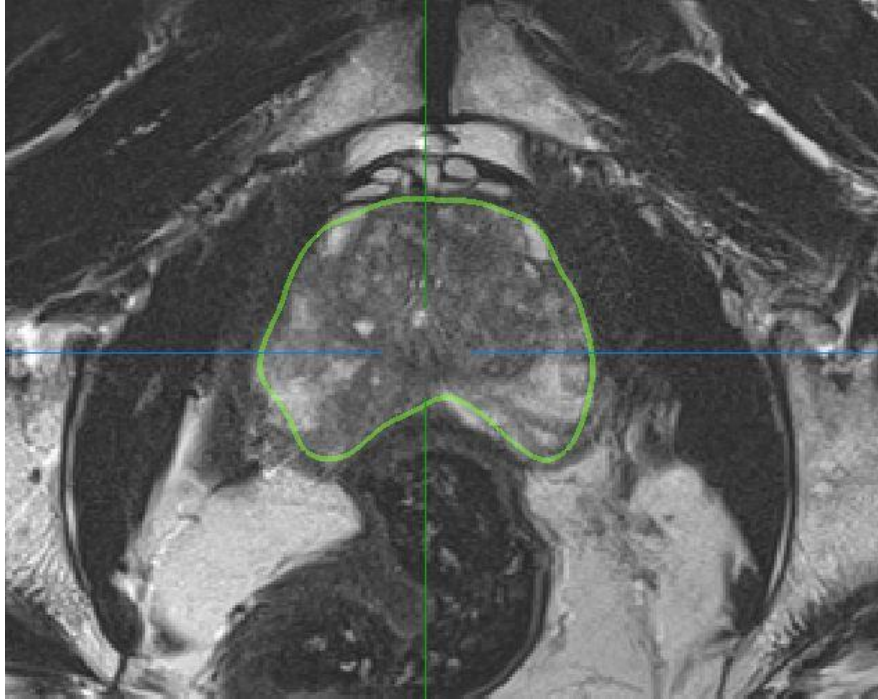


Abbildung 17: MITK - Interpolation einer nicht markierten Schnittebene (T2W axial): Abgebildet ist die Vorhersage der dreidimensionalen Interpolation (grüne Linie) in einer nicht manuell markierten Schnittebene. Quelle: eigene Abbildung

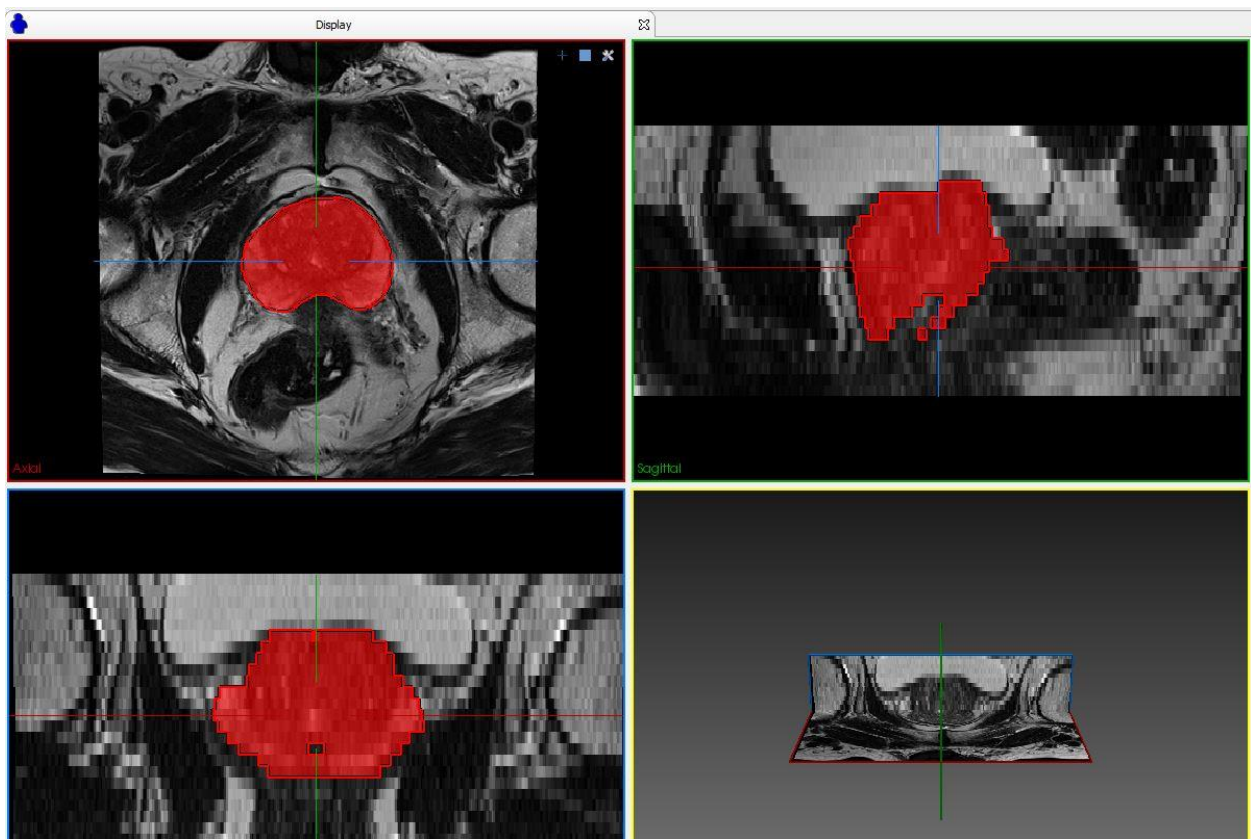


Abbildung 18: MITK - Rekonstruktion einer axialen Markierung in Koronar- und Sagittalebene: Mithilfe der dreidimensionalen Interpolation wird die Segmentierung einer Ebene in die anderen Ebenen übertragen. Die rote Markierung der axialen Sequenz links oben wird in den koronaren (links unten) und sagittalen Aufnahmen (rechts oben) angezeigt. Quelle: eigene Abbildung

Aufgrund unzureichender Bildqualität oder fehlender axialer T2-gewichteter MRT-Sequenzen wurde bei 35 Datensätzen in der koronaren Schnittebene segmentiert.

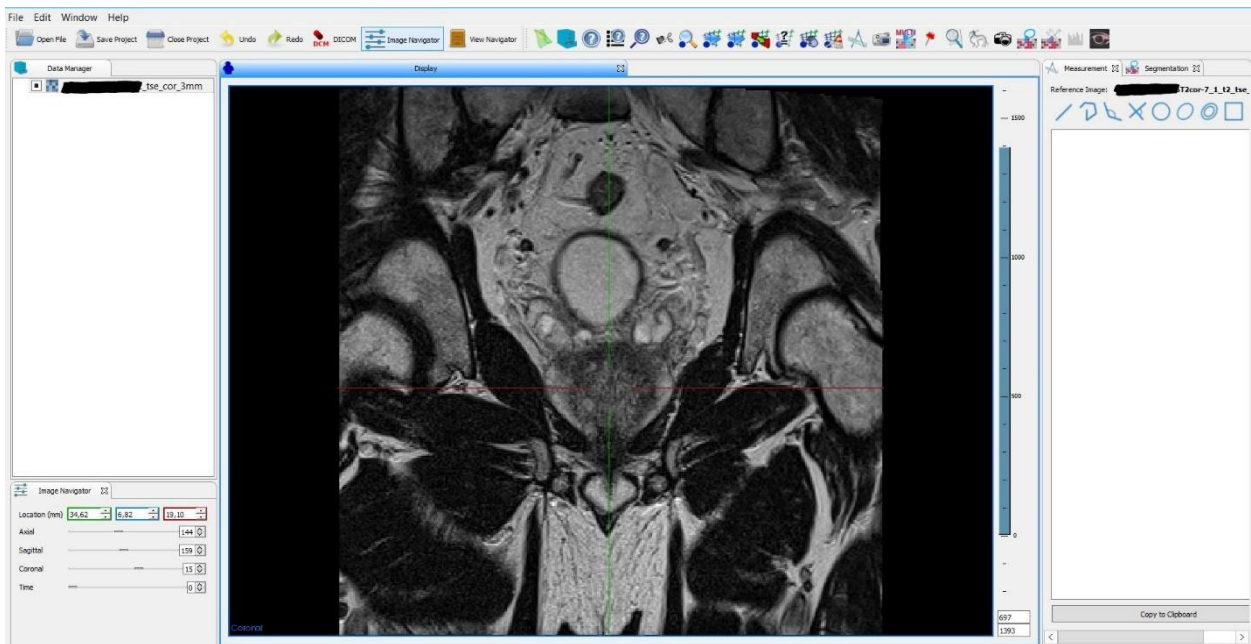


Abbildung 19: MITK - Prostata in koronarer T2W-MRT-Sequenz: Abgebildet ist die Arbeitsoberfläche von MITK im koronaren Fenster mit einer Prostata-MRT in T2W koronar. Quelle: eigene Abbildung

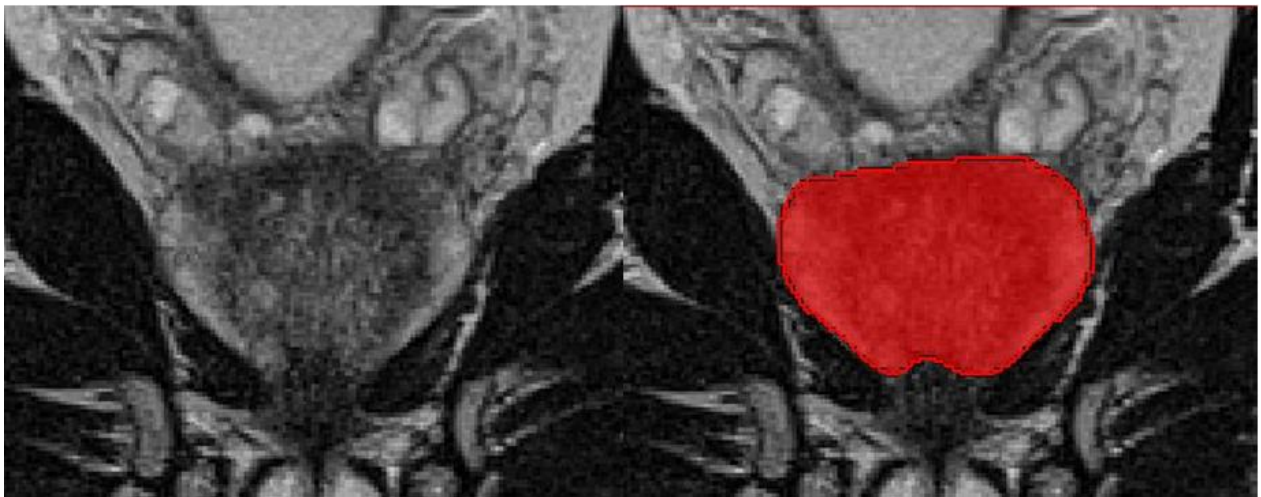


Abbildung 20: MITK - manuelle Markierung der Prostataaußengrenzen (T2W koronar): Illustriert ist die Markierung der Prostata (rote Fläche rechts) in der koronaren T2W-MRT-Sequenz mithilfe des Programmes MITK. Quelle: eigene Abbildung

3.2.2 Anwendung in der peripheren Zone

Mit der separaten Markierung der peripheren Zone soll untersucht werden, inwiefern sich die Genauigkeit von den Ergebnissen der automatisierten Segmentierung der gesamten Prostata unterscheidet. Ziel ist die detailliertere Betrachtung der Auswirkungen histopathologischer Unterschiede und Substrukturen auf die Performance des Algorithmus. Ausgehend von der gesamten Prostata wurde die Markierung anschließend durch Ausschneiden der peripheren Zone der Prostata auf die Transitionszone reduziert. Dafür wurde das Modul „Substract“ im Segmentierungswerkzeug verwendet. Die periphere Zone wurde anschließend durch Abziehen der Transitionszone von der Markierung der gesamten Prostata berechnet.



Abbildung 21: MITK - Beginn der Segmentierung der Transitionszone (T2W axial): Abgebildet ist das Segmentierungswerkzeug von MITK in der Funktion „substract“ zum Reduzieren der Segmentierung der Prostata auf die Transitionszone. Quelle: eigene Abbildung

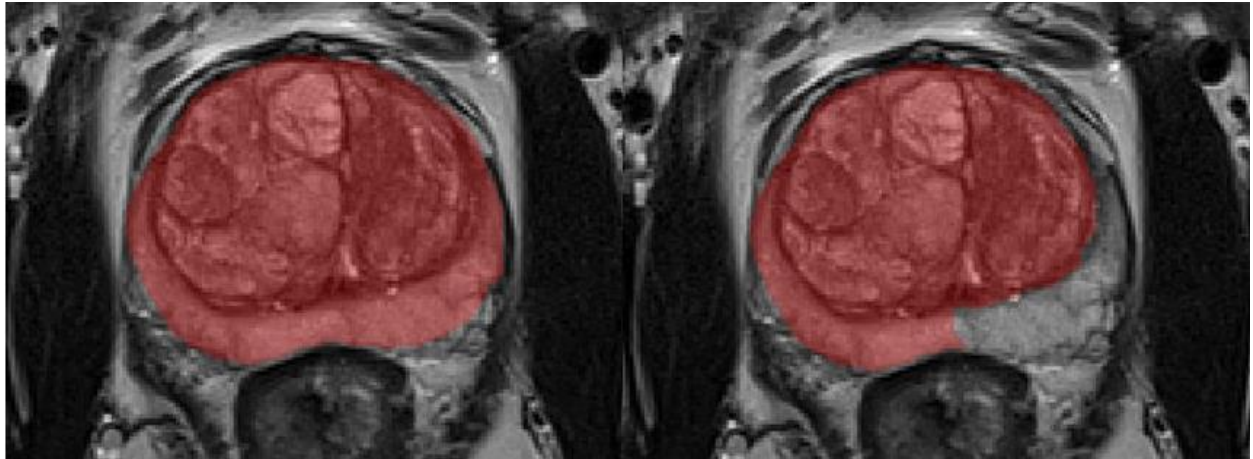


Abbildung 22: MITK – Ausschneiden der Transitionszone aus der gesamten Prostata markierung (T2W axial): Dargestellt ist die Reduktion der Prostatasegmentierung auf die Transitionszone durch Ausschneiden der peripheren Zone. Quelle: eigene Abbildung

Nach Anpassung der Prostata markierung auf die Transitionszone auf mehreren Schnittebenen wurden anschließend mit der dreidimensionalen Interpolation die Zwischenschichten ergänzt.

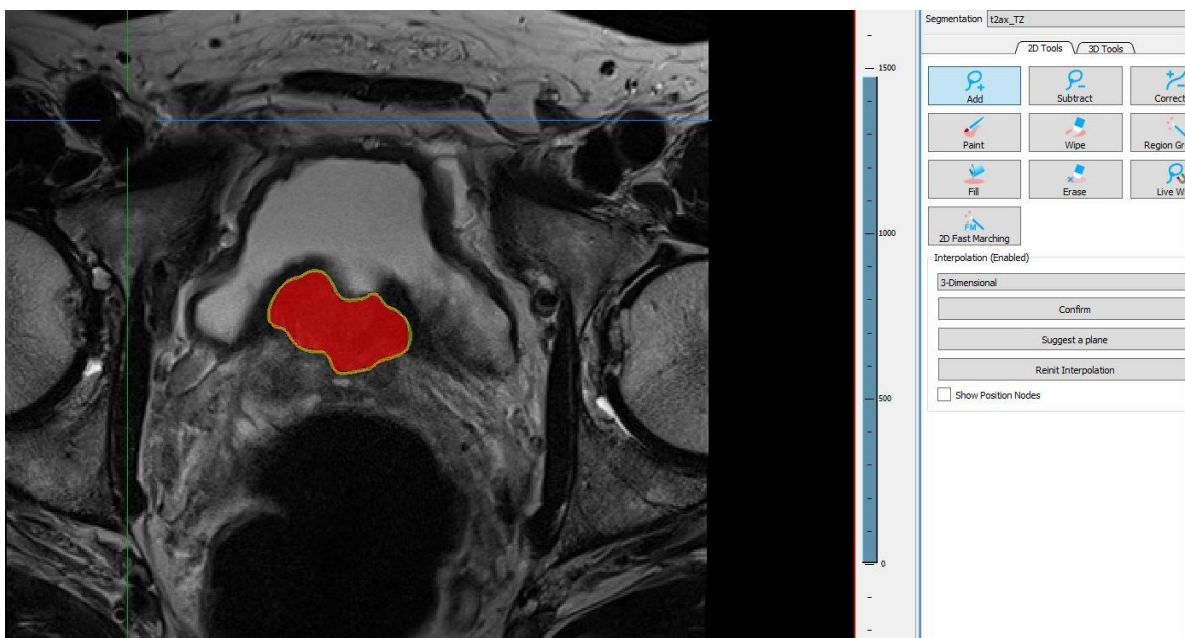


Abbildung 23: MITK - Interpolation der markierten Transitionszone (T2W axial): In der Grafik wird die markierte Transitionszone der Prostata (rote Fläche) und die durch Interpolation erstellte Markierung (grüne Umrandung) veranschaulicht. Auf der rechten

Seite befindet sich das Segmentierungsmenü mit ausgewählter dreidimensionaler Interpolation. Quelle: eigene Abbildung

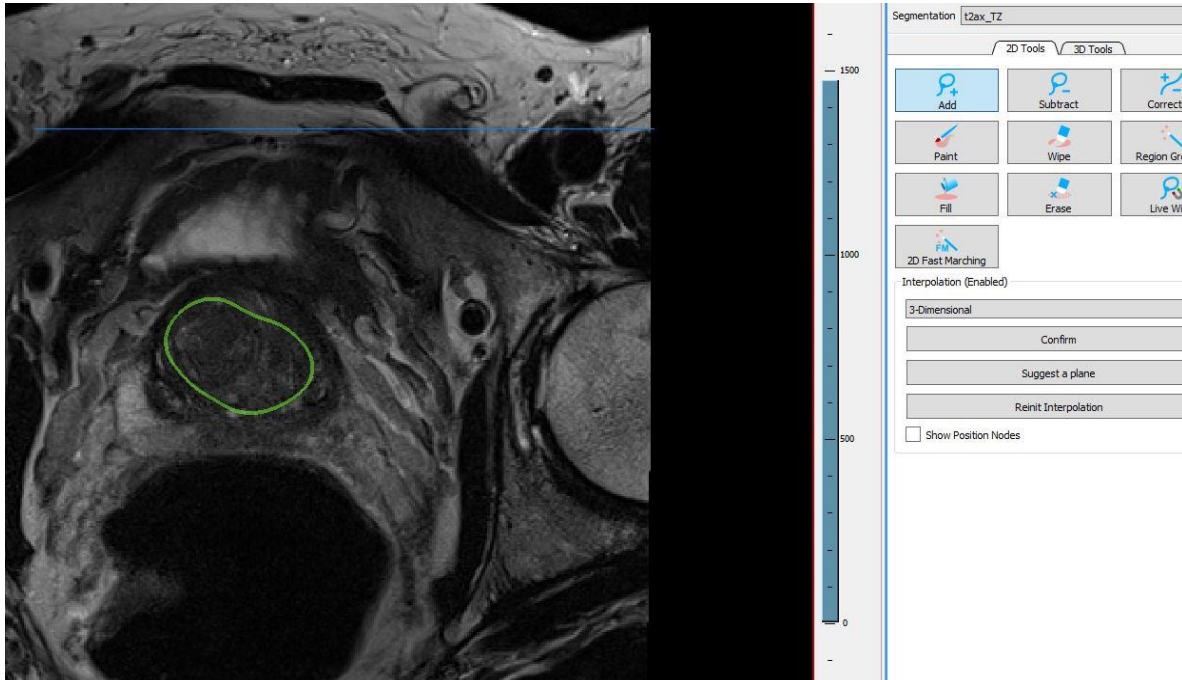


Abbildung 24: MITK - Vorhersage der Transitionszone einer nicht markierten Schnittebene durch die Interpolation (T2W axial): Dargestellt ist die durch Interpolation ermittelte Fläche der Transitionszone basierend auf den Markierungen anderer Schnittebenen. In diesem Beispiel entspricht die Vorhersage nicht der Begrenzung der Transitionszone und muss manuell angepasst werden. Quelle: eigene Abbildung

Durch Anpassung bzw. Hinzufügen von Markierungen wurde die Interpolation für die Transitionszone verfeinert.

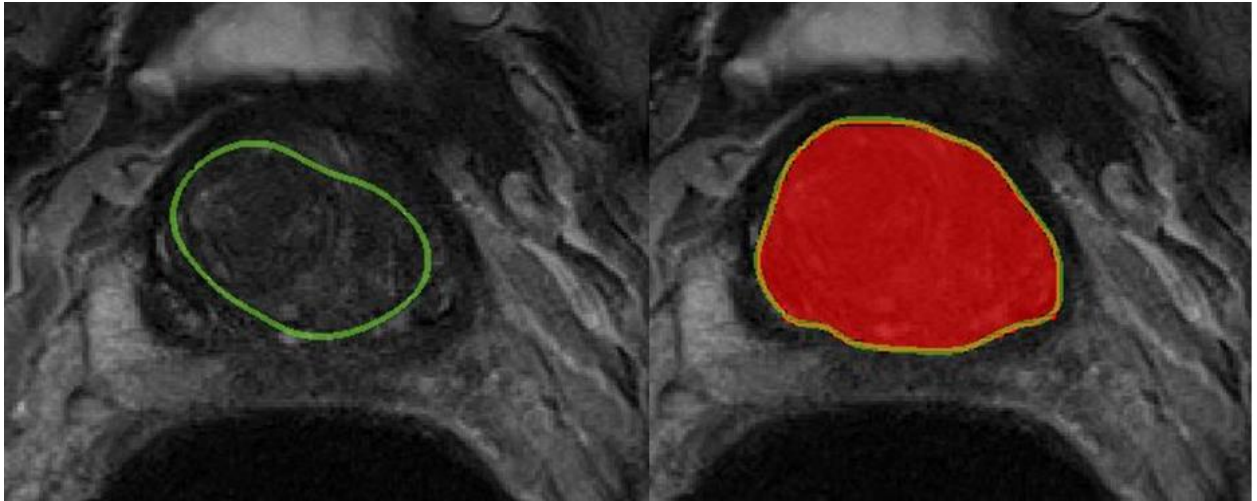


Abbildung 25: MITK - Modifikation der Interpolation für die Transitionszone (T2W axial): Die grüne Linie der Interpolation entspricht auf der linken Seite nicht der Begrenzung der Transitionszone. Nach Hinzufügen einer manuellen Markierung auf der rechten Seite (rote Fläche) passt sich die Interpolation dementsprechend an. Quelle: eigene Abbildung

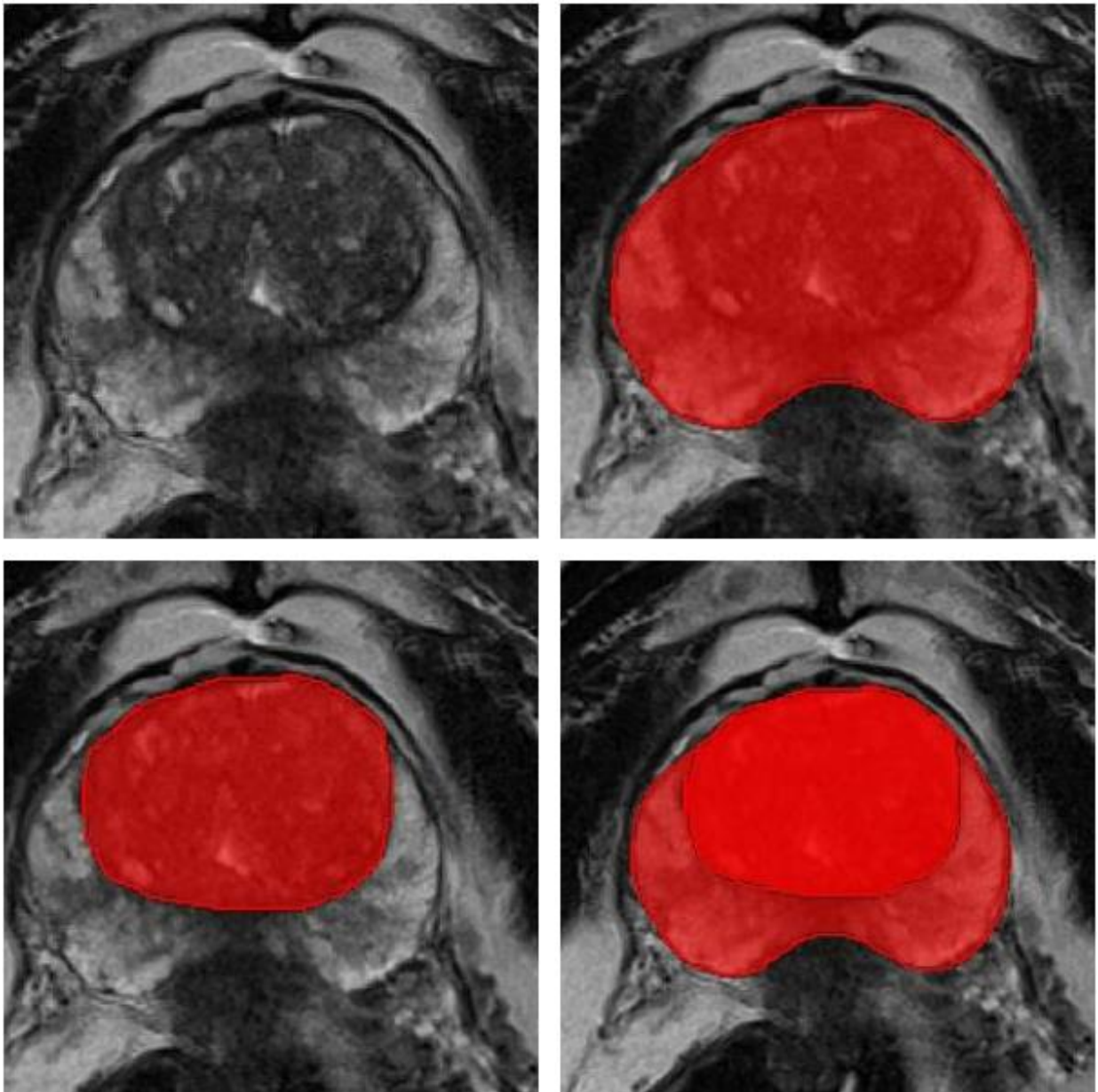


Abbildung 26: MITK - Prostata in MRT T2W axial mit Segmentierungen: In der oberen Reihe ist eine Prostata in axialer T2W-MRT-Sequenz mit (hellrote Fläche) und ohne Segmentierung dargestellt. Links unten ist die Transitionszone und rechts unten die Transitionszone (rot) sowie die periphere Zone (hellrot) markiert. Quelle: eigene Abbildung

Bei den in koronarer MRT-Sequenz segmentierten Prostaten wurde ebenfalls die Transitionszone extrahiert.

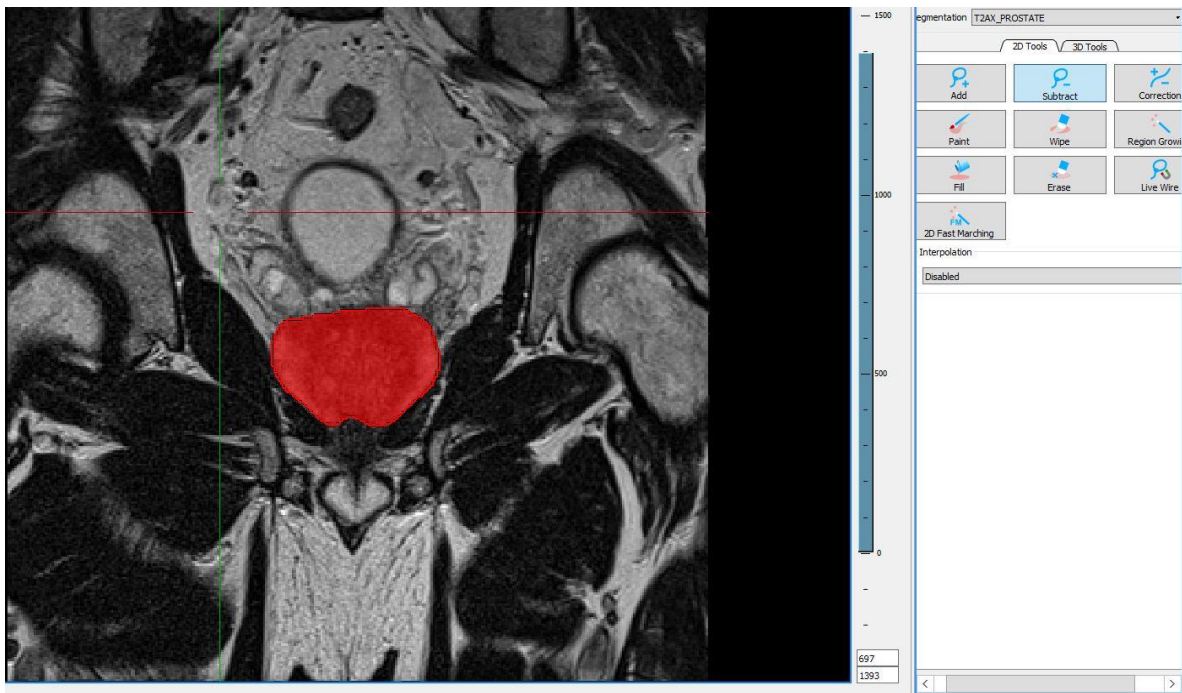


Abbildung 27: MITK - Beginn der Segmentierung der Transitionszone (T2W koronar): Abgebildet ist das Segmentierungswerkzeug von MITK in der Funktion „subtract“ zum Reduzieren der Segmentierung der Prostata auf die Transitionszone in koronarer Schnittebene. Quelle: eigene Abbildung

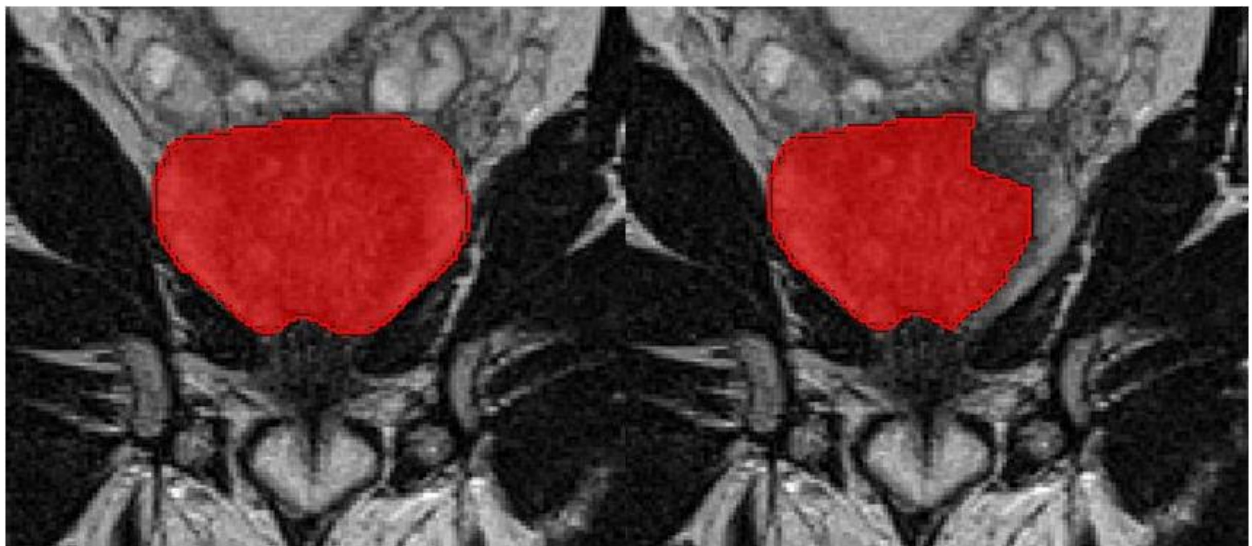


Abbildung 28: MITK – Ausschneiden der Transitionszone aus der gesamten Prostatamarkierung (T2W koronar): Dargestellt ist die Reduktion der Prostatasegmentierung auf die Transitionszone durch Ausschneiden der peripheren Zone. Quelle: eigene Abbildung

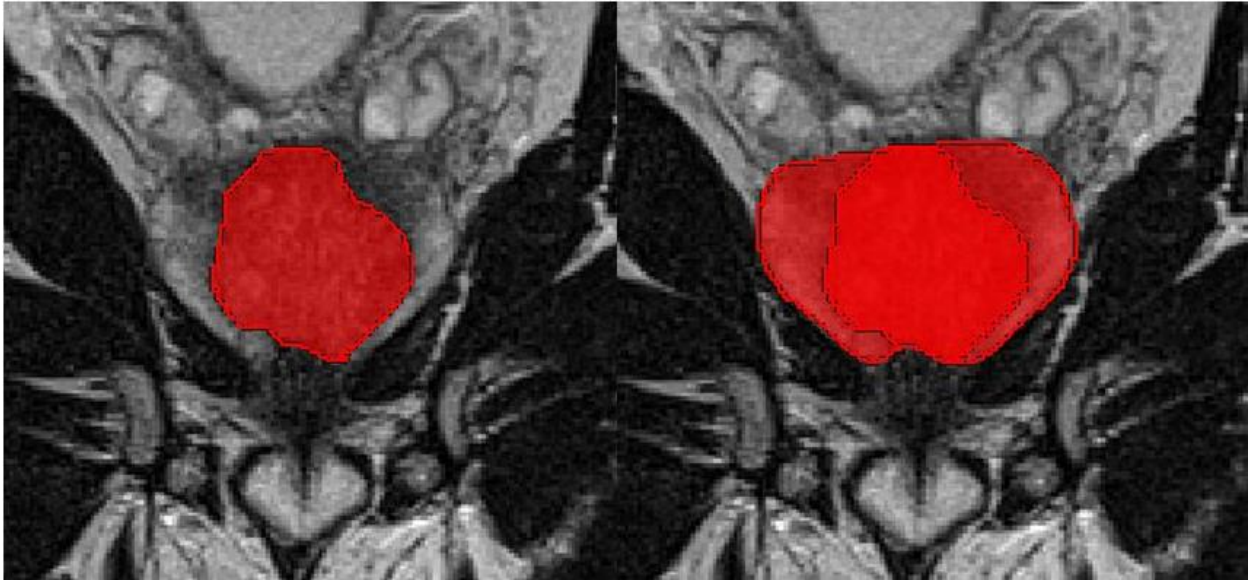


Abbildung 29: MITK - Markierung der gesamten Prostata und Transitionszone (T2W koronar): Veranschaulicht ist die Segmentierung der Transitionszone (links hellrot, rechts rot) und der gesamten Prostata bzw. peripheren Zone (rechts hellrot) und Quelle: eigene Abbildung

3.2.3 nn-U-Net Lernprozess

In der nachfolgenden Strukturanalyse wurden die Segmentierungen für die Trainingsprozesse des auf Deep Learning-basierten nnU-Net eingesetzt, um die Bildparameter zur Erstellung der Variablen des Algorithmus zu erlernen. Hierbei ging es sowohl um die Segmentierung der Prostata als Ganzes, als auch um die Erkennung der Zonen. Auf Basis der erstellten Markierungen wurde zusätzlich das Prostatavolumen berechnet. Der Trainings- und Validierungsdatensatz mit 80 Prozent der Fälle wurde anschließend durch die verbliebenen 20 Prozent als Testsequenzen überprüft.

Das nnU-Net setzt sich aus zwei- und dreidimensionalen U-Nets sowie einer U-Net Kaskade zusammen, um eine dynamische Anpassung an verschiedene Bildzusammensetzungen zu ermöglichen (71;72). Durch das Herunterbrechen des Datensatzes in festgelegte, regelbasierte und auf Basis der Daten empirisch ermittelte Kenngrößen ist eine automatisierte Anpassung und Strukturierung des Algorithmus möglich (71). Die besten Voraussetzungen für die Analyse dreidimensionaler Bilddaten bietet ein 3D U-Net, welches aufgrund hoher Auslastung des GPU nur für einzelne

Bereiche genutzt werden kann (72). Für die Verarbeitung größerer Datensätze werden diese in der U-Net Kaskade zunächst dreidimensional in herabgesetzter Qualität analysiert und die Segmentierungen in niedriger Auflösung auf die ursprüngliche Größe expandiert. Anschließend werden durch ein weiteres dreidimensionales U-Net bereichsweise die ersten Segmentierungen mit den Originaldaten verknüpft, sodass eine hochauflösende Segmentierung entsteht (72). Für die korrekte Darstellung werden von den MRT-Daten vor der Verarbeitung die nicht notwendigen Aufnahmen entfernt und die Größe der Voxel vereinheitlicht (72).

Über die Validierungsdaten kann im Trainingsprozess ein Testlauf zur Korrektur und Verfeinerung der Parameter erfolgen. Um ein Auswendiglernen zu verhindern, wird ein dem Algorithmus unbekannter Testdatensatz zur Funktionsüberprüfung angewendet.

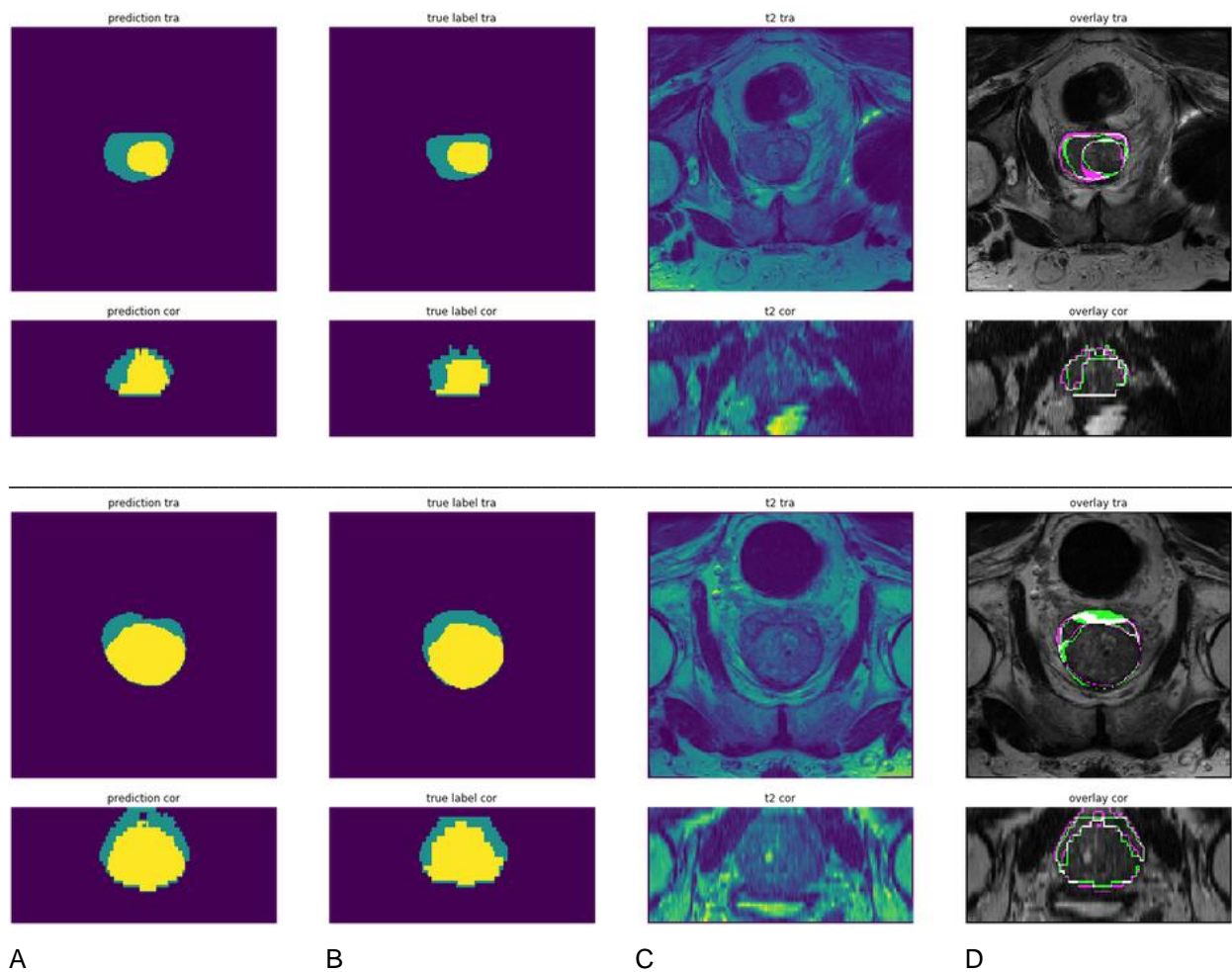


Abbildung 30: Gegenüberstellung der manuellen und automatisierten Segmentierung für periphere und Transitionszone: Graphisch dargestellt ist

linksseitig die Segmentierung der Prostata an zwei Beispielfällen mit peripherer Zone (dunkelgrün) und Transitionszone (gelb). A zeigt die automatisierte Segmentierung und die manuellen Markierungen sind in B dargestellt. Die T2W-MRT-Sequenz in C wurde in D mit den Umrissen der Segmentierungen erweitert (automatisiert in rosa, manuell in hellgrün). Quelle: eigene Abbildung

Aufbauend auf die durch das Netzwerk erstellten Segmentierungen wurde in Anlehnung an die Segmenteinteilung des PI-RADS Klassifikationssystems ein geometrischer Prostataatlas erstellt und auf die Prostaten projiziert. Dieser passte sich automatisch an die individuelle Ausdehnung und Form einer Prostata an. Dadurch konnte die Möglichkeit einer genaueren Lokalisation innerhalb der Prostata untersucht werden. Der Atlas unterteilte die Prostata in 24 Segmente, jeweils zwölf Gebiete ventral und dorsal. Die periphere Zone und Transitionszone waren untergliedert in linke und rechte Seite sowie vertikal in Apex, Mitte und Basis. Die zentrale Zone, die Periurethralzone und das fibromuskuläre anteriore Stroma wurden zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

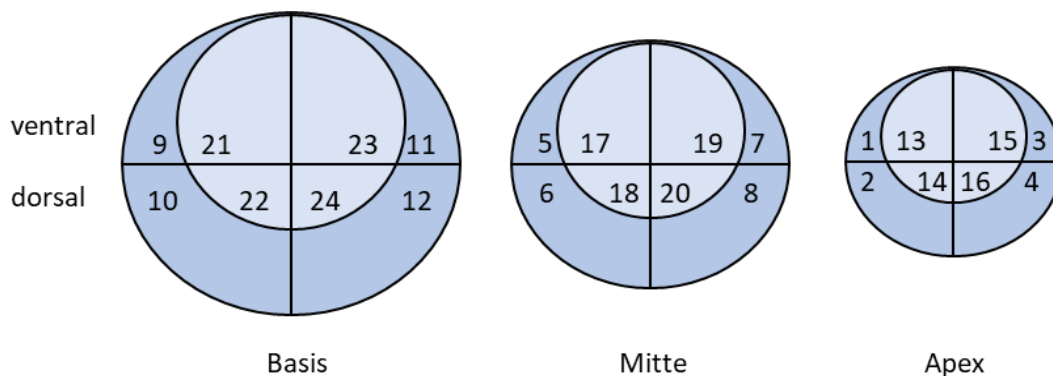


Abbildung 31: Unterteilung der Prostata in Segmente durch den Prostataatlas:

Von kranial nach kaudal wird die Prostata in drei Ebenen (Basis, Mitte und Apex) untergliedert. Diese Ebenen werden durch ventrale und dorsale Anteile gebildet. Die Segmente eins bis zwölf bilden von kaudal nach kranial die periphere Zone. Die Transitionszone setzt sich aus den Bereichen 13 bis 24 zusammen.

3.2.4 Vergleich zu erfahrenen Radiolog*innen

Die Bestimmung der Referenz erfolgte durch die manuelle Segmentierung erfahrener Radiolog*innen. Zur Überprüfung der Genauigkeit in Bezug auf die Segmenteinteilung wurde die Zuordnung von 50 Arealen, davon 24 in der peripheren Zone, durch das Netzwerk und vier erfahrenen Radiolog*innen gegenübergestellt. In dieser Arbeit wurden nur die Daten der in der peripheren Zone liegenden markierten Elemente betrachtet. Es wurden zwei Durchgänge durchgeführt: Zunächst eine Einschätzung ohne Orientierungshilfen, im Folgenden Durchgang A, und Durchgang B mit einer Segmentzuordnung mithilfe des projizierten Prostataatlasses. Die Angaben der einzelnen Radiolog*innen und des Deep Learning wurden einer Referenz gegenübergestellt, die aus der kollektiven und konsensuellen Beurteilung zweier erfahrener Radiolog*innen gebildet wurde.

3.3 Informationszuwachs durch Mehrfachstanzen suspekter Läsionen

Die Datenbank umfasste 485 Fälle, von denen 34 aufgrund fehlender Daten nicht in die Analyse miteinbezogen wurden. Darin wurden die PI-RADS Version 2 Werte der einzelnen MRT-Sequenzen, der PI-RADS Gesamtwert aufgenommen. Zudem wurden der PSA-Wert, die PSA-Dichte, die Zone der Indexläsion sowie deren Lokalisation innerhalb der Zone und die Größe der biopsierten Indexläsionen erfasst.

Die Bestimmung des Prostatavolumens ist notwendig für die Berechnung der prostataspezifischen Antigen Dichte (PSAD), dem Verhältnis von PSA-Serumkonzentration zum Volumen, da der PSA-Wert durch ein größeres Prostatavolumen beeinflusst sein kann. Eine hohe PSAD kann ein Hinweis dafür sein, dass es sich um ein klinisch signifikantes Karzinom handelt (23).

Das Prostatavolumen wurde via transrektalen Ultraschall gemessen und zusätzlich mithilfe der Segmentierung des Netzwerkes ermittelt. Das Volumen wurde in Millilitern angegeben. Bei Fällen, bei denen keine automatisierte Volumetrie möglich war, wurde das Volumen manuell mit der T2W-MRT-Sequenz mit der folgenden Formel berechnet

$$(80): \quad V_{Prostata} = \frac{(\text{mediolateraler} * \text{anteriorposteriorer} * \text{kraniokaudaler Diameter} * (\frac{\pi}{6}))}{1000}$$

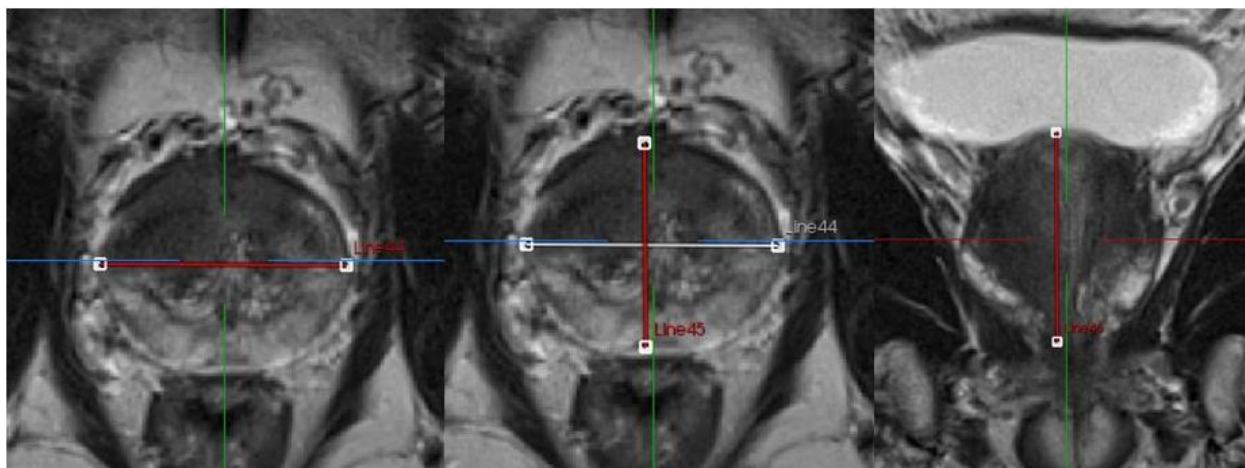


Abbildung 32: Volumenbestimmung der Prostata mittels Ellipsoid-Formel in MITK: Die Ellipsoid-Formel berechnete das Prostatavolumen anhand des mediolateralen, anterior-posterioren und kraniokaudalen Durchmessers. Diese wurden in der Anwendung MITK erhoben. Links wird der mediolaterale und in der Mitte der anterior-posteriore Diameter in der axialen Schnittebene dargestellt. Die kraniokaudale Ausdehnung wurde in der koronaren Sequenz bemessen. Quelle: eigene Abbildung

Bei 272 Indexläsionen lagen Ergebnisse vorheriger Biopsien vor. Die Teilnahme an einer aktiven Überwachung war bei 36 Fällen beschrieben. Des Weiteren lagen jeweils die Ergebnisse der systematischen Biopsien, die Anzahl, Reihenfolge und jeweiligen histopathologischen Befunde der durchgeführten gezielten MRT-gestützten Stenzen vor. Die gezielten Stenzen wurden durch erfahrene Urologen und Uroradiologen entnommen, chronologisch nummeriert, separat voneinander gelagert und histopathologisch untersucht. Insgesamt wurden 1590 Stenzen durchgeführt, wobei 261 Indexläsionen drei, 146 Indexläsionen vier und 44 Indexläsionen fünf gezielte Stenzen erhielten.

Es lagen jeweils die Lokalisation und der Gleason-Score bzw. der histopathologische Befund jeder Biopsie einer Indexläsion vor. Anhand dieser Daten konnte erhoben werden, bei welcher Stanze das höchste bzw. finale histopathologische Ergebnis vorlag und in Bezug zu den oben genannten Charakteristika gesetzt werden. Mögliche histopathologische Befunde waren normales Prostatagewebe, Prostatitis bzw. Entzündung und karzinomatöses Gewebe. Als relevante Stanze wurde im Folgenden

die erste gezielte Probenentnahme bezeichnet, die die finale histopathologische Diagnose der Indexläsion aufwies.

Anhand des Vergleiches der histopathologischen Befunde wurde zudem ermittelt, in welchen Fällen die systematischen Stenzen höhere histopathologische Diagnosen als die gezielten Stenzen erzielten. Ein höheres Ergebnis in der Histologie systematischer Stenzen wurde unabhängig vom jeweiligen Befund mit „ja“ zusammengefasst. Dementsprechend wurden alle Fälle, bei denen die systematische Stanze einen niedrigeren oder gleichen histopathologischen Befund ergeben hat, mit „nein“ bezeichnet. Da maximal fünf Stenzen entnommen wurden, wurde die Größe relevante Stanze in fünf Gruppen „Stanze_1“ bis „Stanze_1_2_3_4_5“ unterteilt.

3.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mithilfe des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics Version 27“ für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ferner wurden für die Mehrfachstanzen eine Berechnung mittels R-Codierung für statische Programmierung mit den Zusatzmodulen „np“ und „e1071“ verwendet (Version 4.1.0, R Core Team, 2021).

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte über die Berechnung des Mittelwertes, der jeweiligen Standardabweichung sowie der Spannbreite. Für die Anwendung statistischer Tests wurde zudem die Verteilung mittels Histogramme und Bestimmung der Schiefe und Kurtosis sowie derer Standardfehler überprüft. Als Signifikanzlevel wurde ein p-Wert kleiner 0,05 verwendet.

3.4.1 Segmentierung

Deskriptiv wurden das Alter und PSA-Wert ausgewertet.

Für den Vergleich der Segmenteinteilung wurde anhand von Kreuztabellen die Häufigkeit der erkannten markierten Segmente durch Radiolog*innen mit und ohne Prostataatlas sowie durch KI bivariat gegenübergestellt. Anschließend wurden sie mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit bzw. Veränderung der Erkennungsrate

überprüft. Für die Berechnungen wurden die Häufigkeiten der künstlichen Intelligenz mit vier multipliziert, um eine einheitliche Gesamtanzahl zu erreichen.

3.4.2 Mehrfachstanzen

Die Datenanalyse wurde für den gesamten Datensatz sowie jeweils Indexläsionen in der Transitionszone und peripheren Zone durchgeführt, um mögliche Unterschiede aufzuzeigen. Die Variablen der relevanten Stanze, Gesamtzahl entnommener Stanzen und PI-RADS Gesamtwert wurden jeweils als kategoriell behandelt. Die Läsionsgröße, der PSA-Wert und die PSA-Dichte wurden deskriptiv anhand des Mittelwerts, der Standardabweichung und der Spannbreite analysiert.

Zum Vergleich der histopathologischen Ergebnisse gezielter Probeentnahmen gegenüber den der systematischen Stanzen wurden Konfusionsmatrizen erstellt. Dadurch konnten die richtig-positiven, richtig-negativen, falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisse im Vergleich dargestellt werden. Die histopathologischen Befunde der systematischen Stanzen galten als theoretischer Referenzstandard. Davon ausgehend wurde die Sensitivität berechnet und verglichen.

Anhand von Pivot-Tabellen wurden Zusammenhänge zwischen den Einflussfaktoren untersucht. Zudem wurden anschließend multinomiale logistische und polynomiale Regressionsanalyse sowie verschiedene statistische Modelle angewandt. Damit wurde die Schätzung der Gruppenzugehörigkeit und der Zusammenhang zwischen allen potenziellen Einflussfaktoren sowie deren Vorhersagewert ermittelt. Dabei wurden „Akaike-Information-Criterion“ Anpassungskriterien verwendet, um zu bestimmen, wie gut die Daten zum jeweiligen Modell passen. Dadurch zeigte sich, welche Variablen nicht signifikant waren und aus der Berechnung entfernt werden konnten, ohne die Vorhersagequalität zu verringern. Im Verlauf erfolgte die Analyse der Daten unter Dichotomisierung der Variablen. Es wurden die Gruppen PI-RADS 1-2, PI-RADS 3-5, Läsionsgröße kleiner als ein Zentimeter und größer als zwei Zentimeter, apikale versus nicht-apikale Lokalisation, anterioventrale und nicht-anterioventrale Lokalisation, PSAD 0,1 bis 0,2, größer gleich 0,3 sowie über 0,5 erstellt.

PI-RADS Gesamt	Läsionsgröße	Lokalisation	Lokalisation	PSA- Dichte
<ul style="list-style-type: none"> • PI-RADS 1-2 • PI-RADS 3-5 	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 cm • > 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • apikal • nicht apikal 	<ul style="list-style-type: none"> • anterioventral • nicht anterioventral 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,1 bis 0,2 ng/ml/cm³ • ≥ 0,3 ng/ml/cm³ • > 0,5 ng/ml/cm³

Abbildung 33: Aufteilung der Daten der Variablen der Mehrfachstanzen:

Untergliederung der Variablen PIRADS Gesamtwert, Läsionsgröße, Lokalisation und PSA-Dichte in Gruppen. Es wurden die Gruppen PI-RADS 1-2, PI-RADS 3-5, Läsionsgröße kleiner als ein Zentimeter und größer als zwei Zentimeter, apikale versus nicht-apikale Lokalisation, anterioventrale und nicht-anterioventrale Lokalisation und PSA Dichte 0,1 bis 0,2, größer gleich 0,3 sowie über 0,5 erstellt. Abkürzungen: Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), Zentimeter (cm), Nanogramm (ng), Milliliter (ml), Kubikzentimeter (cm³)

Zur Erstellung von Regressionsanalysen und anderen statistischen Modellen zur Bestimmung der Vorhersagewerte wurden die Daten untergliedert. 80 Prozent wurden für die Ausarbeitung und 20 Prozent für die Überprüfung verwendet.

Für die Analyse des Vorhersagewertes für die erste Stanze, die den finalen histopathologischen Befund auswies, wurden zunächst alle Daten und im Verlauf nur die der 261 Indexläsionen mit drei durchgeführten Probeentnahmen berücksichtigt.

Zur Vermeidung struktureller Vorhersagen der Modelle wurde überdies ein nicht-parametrisches Klassifiziermodell in Form des naiven und regulären Bayes'schen Modells angewandt. Bayes' Klassifikatoren gehören zu den Machine Learning Modellen. Unter Berücksichtigung vorab definierter Variablen, bspw. PI-RADS Wert und Gleason-Score, können durch Ausprobieren verschiedener Gruppierungen die optimalen Werte und Kombinationen ermittelt werden (81). Das in dieser Studie gesuchte Ergebnis war die Anzahl an notwendigen Stanzen zur Detektion des finalen histopathologischen Befundes.

Die Regressionsanalysen und Anwendung der Bayes' Klassifikatoren wurden mithilfe des Instituts für Biometrie und klinischer Epidemiologie der Charité durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Segmentierung

4.1.1 Daten des Patientenkollektivs

Vor Durchführung der Prostata-MRT wurden u.a. das Alter und der PSA-Wert erfasst. Die Altersspanne lag bei 37 bis 85 Jahren mit einem Mittelwert von 66,6 Jahren (Standardabweichung $\pm 7,8$ Jahre). Der im Rahmen der Untersuchung bestimmte PSA-Wert betrug $11,4 \pm 11,5$ ng/ ml.

4.1.2 Auswertung der Segmenteinteilungen

Beim Vergleich der Segmentbestimmung wurde die Einschätzung durch den Deep Learning Algorithmus und vierer Radiolog*innen der zweier erfahrener Radiolog*innen gegenübergestellt. Die beiden Radiolog*innen fungierten als Referenzstandard. Pro Segment konnte es jeweils bis zu vier Übereinstimmungen, Bestimmung benachbarter Areale oder Angabe eines nicht entsprechenden bzw. nicht benachbarten Segments geben. Die vier Radiolog*innen schätzen die Lage der markierten Areale zuerst ohne Hilfestellung, Durchgang A, und im Anschluss mithilfe eines Prostataatlases, dass den 24 Segmente nach PI-RADS entsprach, ein (Durchgang B).

Insgesamt wurde die Segmenteinteilung von 50 markierten Arealen überprüft. 26 der Areale lagen in der Transitionszone und 24 in der peripheren Zone. In dieser Arbeit werden die Daten der Elemente in der peripheren Zone analysiert. Die Auswertung der Daten aller Testfälle und der Areale in der Transitionszone sind Gegenstand anderer wissenschaftlicher Arbeiten.

Von den 24 Testfällen mit markierten Arealen in der peripheren Zone gab es bei zehn ohne Raster und bei acht mithilfe eines Prostataatlases eine Einigkeit der vier Radiolog*innen und des Referenzstandards. Bei der vollständigen Übereinstimmung mit drei Radiolog*innen war die vierte Einschätzung bei den beiden Durchgängen bei allen sechs bzw. zehn von zwölf Arealen in einem angrenzenden Gebiet. Die größte Anzahl anders lokalisierter Segmente lag bei Durchgang A bei vier und bei Durchgang B bei eins.

Tabelle 8: Übereinstimmung der manuellen Einschätzung mit dem Referenzstandard: Dargestellt sind die Ergebnisse der Gegenüberstellung manuell und in der Expertengruppe erstellter Segmentbestimmungen. Gruppieren wird zunächst nach Anzahl der vollkommenden Übereinstimmungen über die Benennung benachbarter Areale zu Vorkommen keiner Einigkeit.

A=RS	A= neben RS	A≠ RS	Anzahl	B=RS	B= neben RS	B≠ RS	Anzahl
0	0	4	1	0	-	-	-
	4	0	1		-	-	-
1	1	2	1	1	-	-	-
	2	1	1		2	1	1
	3	0	2		3	0	1
2	-	-	-	2	1	1	2
	2	0	2		-	-	-
3	-	-	-	3	0	1	2
	1	0	6		1	0	10
4	0	0	10	4	0	0	8
2,75	0,95	0,29	MW	3,08	0,71	0,21	MW
2,16-	0,47-1,45	-0,09-	X_o-X_u	2,71-	0,39-1,03	0,03-	X_o-X_u
3,34		0,68		3,46		0,38	
(1,39)	(1,16)	(0,91)	(SD)	(0,88)	(0,75)	(0,42)	(SD)

Abkürzungen: Radiolog*innen (A), Radiolog*innen mit Prostataatlas (B), Referenzstandard (RS), Segment entspricht Referenzstandard (=), Radiolog*in-Segment entspricht weder dem Referenzstandard noch den umliegenden (≠), Mittelwert (MW), 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes Ober- und Untergrenze (X_o-X_u), Standardabweichung (SD)

Der Mittelwert der Anzahl an gleichen Einschätzungen war bei der ersten Bestimmung bei 2,75 mit einer Standardabweichung von 1,39, während er unter Vorgabe des

Rasters bei 3,08 (SD 0,88) lag. Für die Auswahl benachbarter Segmente verringerte sich der Mittelwert von 0,95 auf 0,71.

Die Einschätzungen durch Deep Learning stimmten bei jeweils 21 Fällen mit dem Referenzwert überein. Das durch KI bestimmte Segment lag bei zwei markierten Gebieten neben den manuell markierten Segmenten. In nicht mit den benachbarten Arealen übereinstimmenden Lokalisationen war ein markiertes Areal.

4.1.3 Poweranalysen

Zunächst wurde die Schiefe und Kurtosis der Variablen Radiolog*in entspricht/ liegt neben/ entspricht nicht erweitertem Referenzstandard (A=RS, A= neben RS, A≠RS) und Radiolog*in mit Prostataatlas entspricht/ liegt neben/ entspricht nicht erweitertem Referenzstandard (B=RS, B= neben RS und B≠RS) berechnet, um das Vorliegen einer Normalverteilung zu überprüfen. Der Standardfehler der Schiefe lag bei allen Variablen bei 0,472 und jener der Kurtosis jeweils bei 0,918. Eine Normalverteilung konnte angenommen werden bei einem Quotienten aus Schiefe bzw. Kurtosis und deren Standardfehler, der zwischen minus zwei und zwei lag. Die Schiefe der Variablen A=RS und die Kurtosis von A=RS, A= neben RS, B=RS sowie B≠RS waren normalverteilt und konnten mit parametrischen Tests untersucht werden.

Tabelle 9: Untersuchung der Normalverteilung der Variablen anhand der Schiefe, der Kurtosis und deren Standardfehlern: Bei allen Variablen betrug Standardfehler der Schiefe 0,472 und der der Kurtosis 0,918. Eine Normalverteilung konnte bei einem Quotienten zwischen 2 und -2 angenommen werden.

Variable	Schiefe	S/SF	NV	Kurtosis	K/SF	NV
A=RS	-0,780	-0,596	Ja	-0,766	-0,834	Ja
A= neben RS	1,181	2,502	Nein	-0,715	-0,779	Ja
A≠RS	3,538	7,496	Nein	13,023	14,186	Nein (rechts)
B=RS	-1,005	-2.129	Nein	0,893	0,973	Ja
B= neben RS	1,226	2,597	Nein	2,430	2,647	Nein
B≠RS	1,534	3,250	Nein	0,377	0,411	Ja

Abkürzungen: Schiefe (S), Kurtosis (K), Standardfehler (SF), Radiolog*innen (A), Radiolog*innen mit Rastervorlage (B), Referenzstandard (RS), Radiolog*in entspricht Referenzstandard (=), Radiolog*in-Segment entspricht weder dem Segment noch den umliegenden (≠)

Die über eine Kreuztabelle gegenübergestellten Häufigkeiten der Segmenteinteilung zeigten beim Vergleich von ohne und mit Prostataatlas einen Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 1,690 mit einem p-Wert von 0,429. Die Gegenüberstellung der Segmenteinteilung ohne Rastervorlage mit der des Deep Learnings ergab einen p-Wert von 0,038 bei einem Pearson-Chi-Quadrat von 10,179. Einen Wert von 3,984 berechnete der Chi-Quadrat-Test für den Vergleich der Segmenteinteilung mithilfe des Prostataatlasses und der KI.

Tabelle 10: Kreuztabelle der Häufigkeiten in der Segmenteinteilung: In der Kreuztabelle dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der Segmenteinteilung in Durchgänge A und B, Radiolog*innen ohne bzw. mit Prostataatlas, und des trainierten Deep Learning Algorithmus in Bezug auf den Grad der Übereinstimmung.

Übereinstimmung	A (ohne Raster)	B (mit Raster)	DL
= RS	66	74	84
= neben RS	23	17	8
≠ RS	7	5	4

Abkürzungen: Radiolog*innen ohne Rastervorlage (A), Radiolog*innen mit Rastervorlage (B), Deep learning (DL), Referenzstandard (RS), Radiolog*in entspricht Referenzstandard (=), Radiolog*in-Segment entspricht weder dem Segment noch den umliegenden (≠)

4.2 Mehrfachstanzen

4.2.1 Daten des Patientenkollektivs

Die Daten der eingeschlossenen 451 Personen wurden in einer Datenbank erfasst und ausgewertet. Das Alter betrug im Durchschnitt $67,5 \pm 7,6$ Jahre mit einer Spanne von 44 bis 83 Jahren. Die im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung erhobenen PSA-Werte stellen sich wie folgt dar: ein erhöhter PSA-Wert von über 4 ng/ ml lag bei 409 Untersuchten vor. Davon fiel die Mehrheit mit 59 Prozent in den Bereich von 4 bis 10 ng/ ml. Ein Wert von mehr als 10 ng/ ml fand sich bei 109 (24 Prozent) und in 36 (acht Prozent) Fällen über 20 ng/ ml.

Tabelle 11: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach PSA-Wert bei

Untersuchung: Die PSA-Werte wurden gruppiert in weniger als 4 ng/ml, 4 bis 10 ng/ml, 10 bis 20 ng/ml und größer als 20 ng/ml. Dargestellt sind die absolute und relative Häufigkeit.

PSA-Wert (ng/ ml)	Anzahl	Prozent
< 4	34	7,5
4-10	264	58,5
10-20	109	24,2
> 20	36	8,0
Nicht vorhanden	8	1,8

Abkürzungen: Prostata-spezifisches Antigen (PSA), Nanogramm (ng), Milliliter (ml)

In der T2-Gewichtung der Prostata-MRT waren die PI-RADS Grade 4 und 5 insgesamt mit 145 bzw. 201 Fällen vertreten. In der diffusionsgewichteten Aufnahme verteilten sich die PI-RADS Grade 1 bis 5 in aufsteigender Reihenfolge auf zwölf, 32, 60, 170 und 175 Fälle. Von den 148 vorhandenen DCE-Sequenzen lag bei 123 ein positiver und bei 25 ein negativer Befund vor. Der PI-RADS Gesamtwert lag in zehn Fällen bei Grad 1, bei 36 Personen bei Grad 2 und mit PI-RADS 3 gab es 59 Patienten (13 Prozent). Bei PI-RADS 4 waren von den 167 Fällen (37 Prozent aller Fälle) 144 in der peripheren Zone, während es bei PI-RADS Grad 5 99 von 179 waren.

Tabelle 12: Aufschlüsselung der PI-RADS Werte der MRT-Sequenzen des Patientenkollektivs: Dargestellt ist die Verteilung der PI-RADS Kategorien für die MRT-Sequenzen in T2-Gewichtung, Diffusionsgewichtung, dynamische, kontrastmittelunterstützte Aufnahmen und des PI-RADS Gesamtwerts.

PI-RADS	T2-Gewichtung		Diffusionsgewichtung		DCE		Gesamtwert	
	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ
1	2	1	4	8	-	-	2	8
2	19	27	10	22	-	-	14	22
3	13	43	15	45	-	-	22	37
4	21	124	34	136	-	-	23	144
5	86	115	76	99	-	-	80	99
Positiv	-	-	-	-	30	93	-	-
negativ	-	-	-	-	7	18	-	-
fehlend	0	0	2	0	104	199	0	0

Abkürzungen: Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), dynamic contrast enhanced MRT (DCE), Transitionszone (TZ), periphere Zone (PZ)

In der histopathologischen Befundung der gezielten Stanzungen wurde in 18 bzw. zwölf Prozent normales Prostatagewebe nachgewiesen. Vereinzelt wurden in beiden Zonen eine Prostatitis, prostatistische intraepitheliale Neoplasien und Gleason-Score 5 festgestellt. Für die periphere Zone zeigte sich bei jeweils etwa zwölf Prozent ein Gleason-Score 3+3, 3+4 und 4+4. In der quantitativ kleineren Gruppe der Fälle mit Indexläsionen in der Transitionszone kamen mit vier bis sechs Prozent die Gleason-Grade 3+3, 3+4 und 4+3 am meisten vor.

Tabelle 13: Aufschlüsselung der histopathologischen Befunde gezielter MRT-Stanzen: Dargestellt sind die Verteilung der in der Kohorte vorkommenden jeweils höchsten histopathologischen Befunde der gezielten MRT-Stanzen für die periphere und Transitionszone und der International Society of Urological Pathology (ISUP).

Histopathologischer Befund	Periphere Zone		Transitionszone	
Normales Prostata-Gewebe	81	18 %	56	12 %
Prostatitis	2	0 %	0	0 %
PIN	5	1 %	1	0 %
3+3	54	12 %	28	6 %
3+4	57	13 %	22	5 %
3+5	1	0 %	0	0 %
4+3	33	7 %	16	4 %
4+4	54	12 %	10	2 %
4+5	13	3 %	6	1 %
5+3	0	0 %	1	0 %
5+4	7	2 %	1	0 %
5+5	2	0 %	0	0 %
Intraduktales Karzinom	1	0 %	0	0 %
ISUP Grad 1	143	46 %	85	60 %
ISUP Grad 2	57	18 %	22	16 %
ISUP Grad 3	33	11 %	16	11 %
ISUP Grad 4	55	18 %	11	8 %
ISUP Grad 5	22	7 %	7	5 %

Abkürzungen: prostatiche intraepitheliale Neoplasien (PIN), Prozent (%)

Als relevante Stanze wurde diejenige bezeichnet, die als erste den finalen histopathologischen Befund aufwies. Für 331 der 451 Fälle zeigte die erste gezielte Stanze den finalen histopathologischen Befund. Die zweite und dritte Probeentnahme als relevante Stanze lag bei 66 bzw. 39 Patienten vor. Für 13 Patienten waren vier Stanzen zur Detektion des finalen Ergebnisses notwendig, während die fünfte Stanze in zwei Fällen relevant war.

Der Mittelwert der Läsionsgröße betrug für die erste bis dritte relevante Stanze 15,63 mm (SD 6,56), 16,97 mm (SD 8,17) und 16,07 mm (SD 6,23). Die Gruppe der Fälle mit erster relevanter Stanze hatte mit 3,52 bis 40,67 mm die größte Spannweite. Die zwei Fälle mit fünfter relevanter Stanze wiesen mit 11,78 mm den kleinsten Durchschnitt und geringste Spannweite auf. Der Mittelwert aller Patienten lag bei 15,80 mm mit einer Standardabweichung von 6,83 mm.

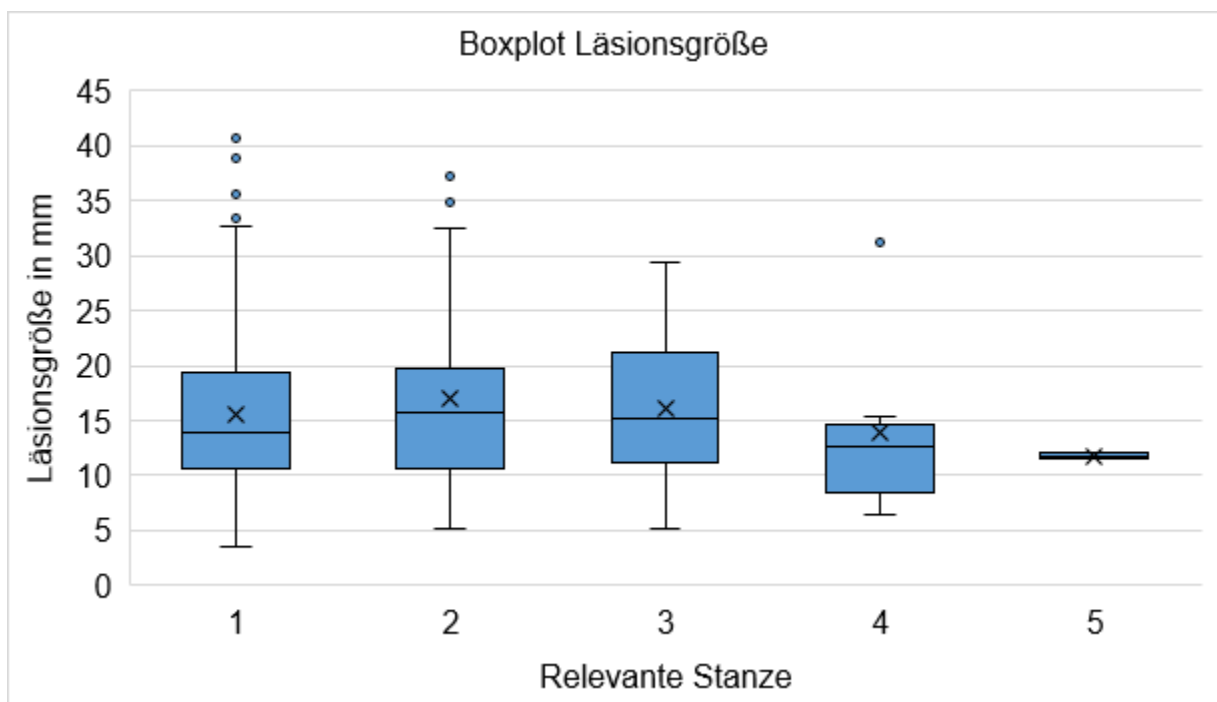


Abbildung 34: Boxplot mit Mittelwert und Streuung der Läsionsgröße gruppiert nach der relevanten Stanze: Abgebildet sind die Gruppen mit Fällen erster bis fünfte ausschlaggebende Stanze und deren Verteilung der Läsionsgröße. Bei der Gruppe 1 liegt die größte und bei Gruppe 5 die kleinste Spannweite vor.

Tabelle 14: Deskriptive Auswertung der Läsionsgröße, des PSA-Wertes und der PSA-Dichte: Dargestellt sind der Mittelwert und die Spannweite der Läsionsgröße, des PSA-Wertes und der PSA-Dichte für die Fälle mit erster bis fünfter relevanter Stanze.

Relevante Stanze	1 (n=331)	2 (n=66)	3 (n=39)	4 (n=13)	5 (n=2)	Gesamt
Läsionsgröße (mm)						
Mittelwert	15,63	16,97	16,07	13,92	11,78	15,80
(SD)	(6,56)	(8,17)	(6,23)	(8,16)	(0,33)	(6,83)
Spannweite	3,52 – 40,67	5,15 – 37,30	5,12 – 29,38	6,37 – 31,30	11,55 – 12,01	3,52 – 40,67
PSA (ng/ml)						
Mittelwert	10,55	9,45	9,18	9,55	6,82	10,22
(SD)	(8,53)	(6,43)	(7,34)	(4,27)	(1,00)	(8,04)
Spannweite	0,35 – 77,28	1,95 – 31,97	2,70 – 38,35	4,95 – 19,32	6,11 – 7,52	0,35 – 77,28
PSA-Dichte (ng/ml/cm³)						
Mittelwert	0,20	0,20	0,21	0,19	0,20	0,20
(SD)	(0,06)	(0,04)	(0,04)	(0,06)	(0,00)	(0,05)
Spannweite	0,000 – 0,636	0,000 – 0,331	0,167 – 0,369	0,191 – 0,243	0,202	0,000 – 0,369

Abkürzungen: Anzahl (n), Millimeter (mm), Standardabweichung (SD), Nanogramm (ng), Milliliter (ml), prostataspezifisches Antigen (PSA), Kubikzentimeter (cm³)

Die 331 Patienten mit erster relevanter Stanze wiesen mit 10,55 ng/ml, Standardabweichung 8,53, und Spannweite 0,35 ng/ml bis 77,28 ng/ml im Vergleich zu den anderen Biopsiegruppen die höchsten PSA-Werte auf. Mit Mittelwerten von 9,55 ng/ml und 9,45 ng/ml folgten die vierte und zweite relevante Stanze. Die größte Spannweite (0,35 – 77,28 ng/ml) zeigten die Gruppe mit finalem histopathologischem Befund in der ersten Stanze und die Kohorte insgesamt. Indes lag die kleinste mit 6,11

bis 7,52 ng/ml bei der fünften relevanten Stanze vor. Der Gesamt-Mittelwert war bei 10,22 ng/ml (SD 8,04).

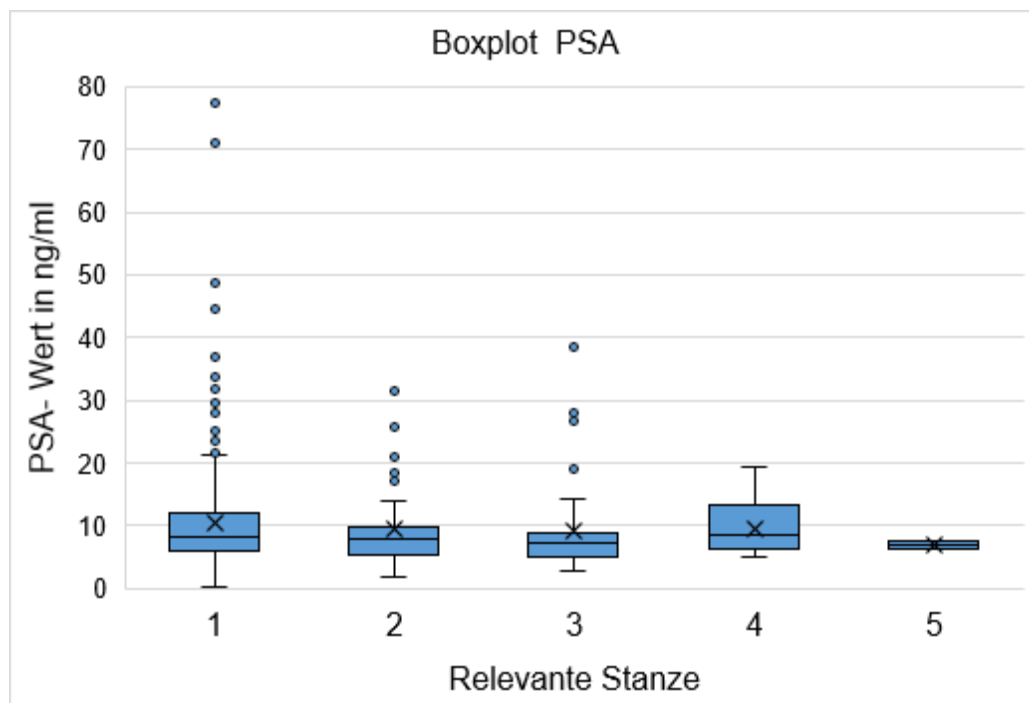


Abbildung 35: Boxplot mit Mittelwert und Streuung des PSA-Wertes gruppiert nach der relevanten Stanze: Veranschaulicht sind die PSA-Werte der Patienten gemäß ihrer entscheidenden Stanze. Die Mittelwerte lagen bei aufsteigender relevanter Stanze bei 10,55 Nanogramm/Milliliter (ng/ml), 9,45 ng/ml, 9,18 ng/ml, 9,55 ng/ml und 6,82 ng/ml.

Der Mittelwert der PSA-Dichte lag in allen Gruppen bei 0,2 ng/mL/cm³ (SD erste und vierte Stanze 0,06, zweite und dritte Stanze 0,04 und fünfte Stanze 0,00). Die größte Spannweite war bei der ersten Stanze mit Werten von 0,0 bis 0,636 ng/ml/cm³.

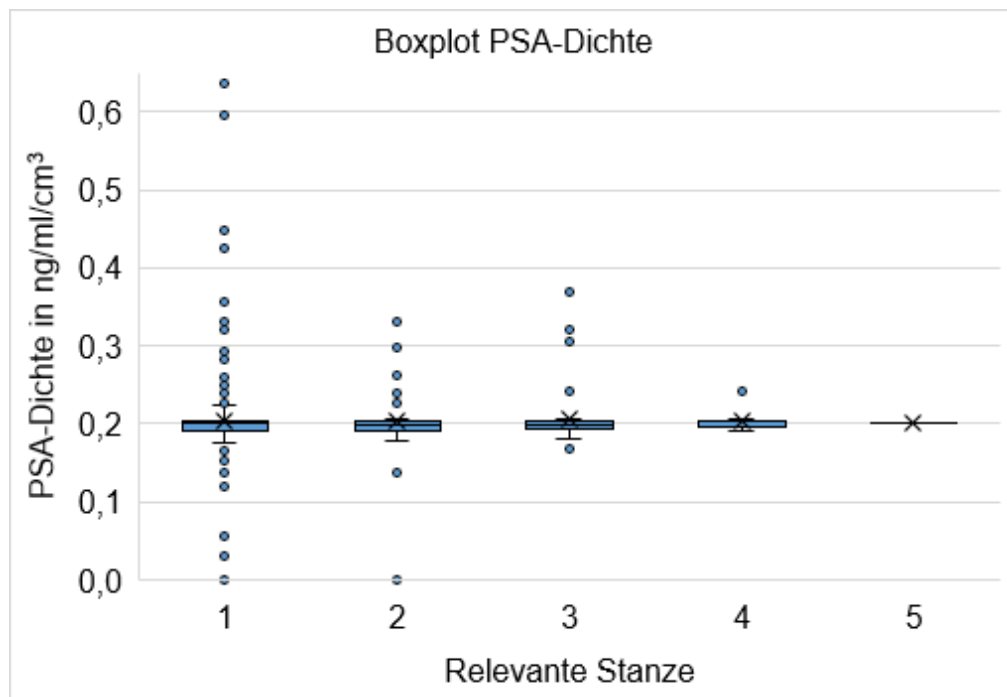


Abbildung 36: Boxplot des Mittelwertes und der Streuung der PSA-Dichte gruppiert nach der relevanten Stanze: Abgebildet ist die Verteilung der PSA-Dichte in ng/ml/cm³ der Kohorte mithilfe eines Boxplots. Der Mittelwert der PSA-Dichte lag in allen fünf Gruppen relevanter Stanzen bei 0,2 ng/ml/cm³.

Die finalen histopathologischen Ergebnisse der 310 in der peripheren Zone liegenden Indexläsionen wurden zu 67 Prozent mit der ersten, zu 16 Prozent mit der zweiten und in acht Prozent mit der dritten Stanze nachgewiesen. Mit der ersten relevanten Stanze wurden 107 Indexläsionen in der Transitionszone detektiert, während es für die zweite bis fünfte 16, 13, vier bzw. ein Fall waren.

Im Apex und der Mitte der Prostata waren jeweils knapp 180 suspekt Indexläsionen lokalisiert, wovon 71 und etwa 15 Prozent mit der ersten bzw. zweiten Stanze ermittelt wurden. Für Proben aus der Basis wurde das höchste histopathologische Ergebnis in 80 Prozent mit der ersten, in elf Prozent mit der zweiten, sechs Prozent mit der dritten, zwei Prozent mit der vierten und zu einem Prozent mit der fünften Stanze gefunden.

Tabelle 15: Verteilung der Läsionslokalisierung innerhalb der Prostata gruppiert nach der relevanten Stanze: Wiedergegeben ist die Aufteilung der Läsionen innerhalb der Prostatazonen und –ebenen anhand der relevanten Stanze.

Lokalisation	1. RS	2. RS	3. RS	4. RS	5. RS	Gesamt
PZ	224	50	26	9	1	310
TZ	107	16	13	4	1	141
Apex	127	29	16	5	0	177
Mitte	126	26	17	6	1	176
Basis	87	11	6	2	1	98

Abkürzungen: relevante Stanze (RS), periphere Zone (PZ), Transitionszone (TZ)

In der Kohorte detektierte bei Indexläsionen mit PI-RADS Gesamtwerten von 1 und 2 zu 90 Prozent (neun von zehn) bzw. 97 Prozent (35 von 36) bereits die erste Stanze das finale histopathologische Ergebnis. Neben 19 Indexläsionen in der Transitionszone und 32 in der peripheren Zone, die durch die erste Stanze erkannt wurden, zeigten in der PI-RADS 3 Kategorie fünf Patienten in der zweiten, einer in der dritten und zwei Personen in der vierten Stanze den höchsten histopathologischen Befund. In aufsteigender Reihenfolge der relevanten Stanze lagen bei PI-RADS 4 113, 25, 19, acht und zwei Fälle vor. Von den 179 Indexläsionen mit PI-RADS 5 wurden 123 sowie 34 mit der primären und sekundären Probeentnahme erfasst. Für 19 und drei Fälle zeigte die vierte bzw. fünfte Stanze den finalen histopathologischen Befund.

Tabelle 16: Verteilung der relevanten Biopsien in Abhängigkeit vom PI-RADS

Gesamtwert: Die Tabelle veranschaulicht den Zusammenhang des PI-RADS Gesamtwertes mit der Anzahl der benötigten Stenzen zur Detektion des finalen histopathologischen Ergebnisses für die Transitionszone und die periphere Zone. Überdies wird die Verteilung der relevanten Biopsien innerhalb des Patientenkollektivs dargestellt.

PI-RADS	Anzahl der Fälle												
	1. Stanze		2. Stanze		3. Stanze		4. Stanze		5. Stanze		Gesamt		
	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	
1	2	7	0	1	0	0	0	0	0	0	2	8	10
2	14	21	0	1	0	0	0	0	0	0	14	22	36
3	19	32	0	5	1	0	2	0	0	0	22	37	59
4	16	97	3	22	3	16	0	8	1	1	23	144	167
5	56	67	13	21	9	10	2	1	0	0	80	99	179
Gesamt	331		66		39		13		2		451		

Abkürzungen: Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), Transitionszone (TZ), periphere Zone (PZ)

Im folgenden Diagramm ist u. a. die Aufteilung der 331 Fälle, gruppiert nach PI-RADS Gesamtwert, dargestellt, deren erste Stanze den höchsten histopathologischen Befund aufwies. Die zweite Stanze war für 22 PI-RADS 4 Läsionen und 21 Proben der Kategorie 5 entscheidend.

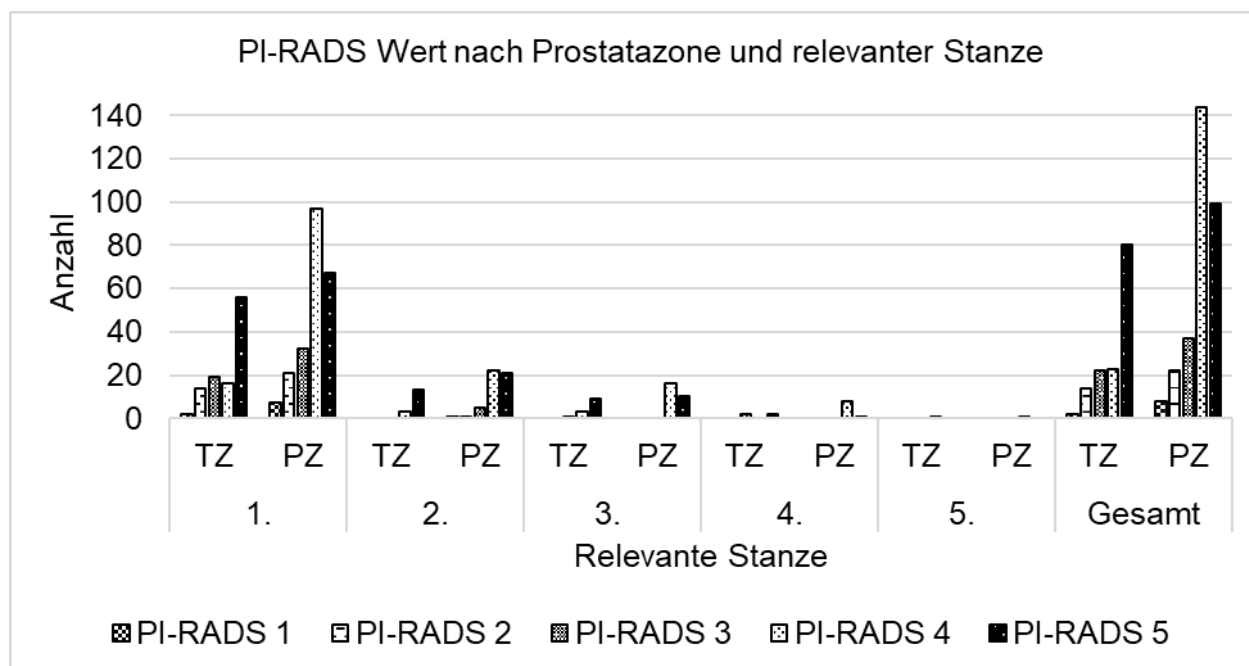


Abbildung 37: Verteilung der PI-RADS Werte in Abhängigkeit von der Prostatazone und der relevanten Stanze: Dargestellt sind die Häufigkeiten der PI-RADS Werte 1 bis 5, siehe Legende unten, gemäß der relevanten Stanze (erste bis fünfte) und der Prostatazone. Abkürzungen: Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), Transitionszone (TZ), periphere Zone (PZ)

4.2.2 Statistische Auswertung der relevanten Stanze

Die erste MRT-gesteuerte Stanze war bei 331 der 451 (73,39 %) Patienten die relevante für den finalen histopathologischen Befund. Von den übrigen 120 Fällen zeigte sich bei 55 % in der zweiten Stanze das höchste histopathologische Ergebnis. Bei 39 und 13 Patienten war die dritte bzw. vierte Probenentnahme relevant. Einen höherer Gleason-Score als bei den vorherigen Stanzen lag bei 0,44 Prozent (zwei von 451) bei der fünften Stanze vor.

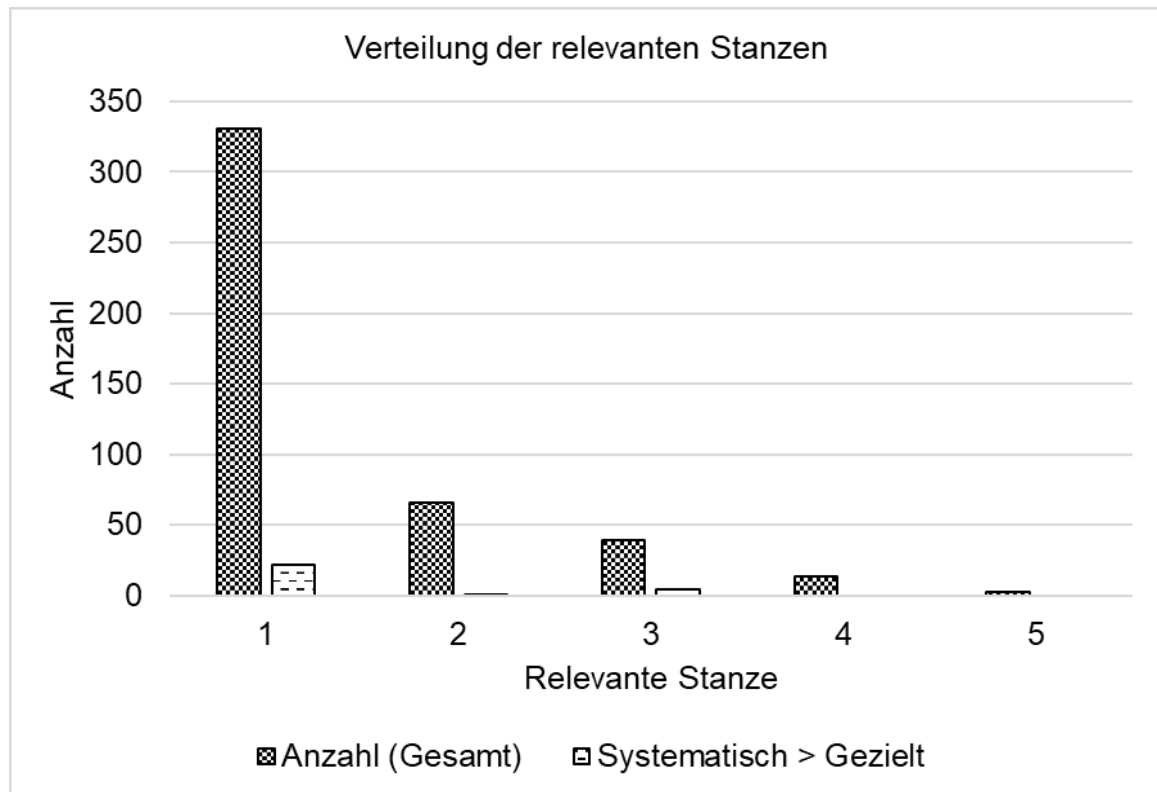


Abbildung 38: Verteilung der relevanten Stenzen im Patientenkollektiv: Im Diagramm veranschaulicht ist die Anzahl der Patienten bezogen auf deren Stanze mit dem jeweils finalen histopathologischen Befund und die Anzahl an Fällen mit höherem histopathologischem Ergebnis in den systematischen Stenzen.

Bei Betrachtung aller relevanten Stenzen wurden 73 Prozent der finalen histopathologischen Befunde mittels der ersten detektiert. Bei Hinzunahme der zweiten und dritten Stanze stieg die Nachweisrate auf 88 bzw. 97 Prozent.

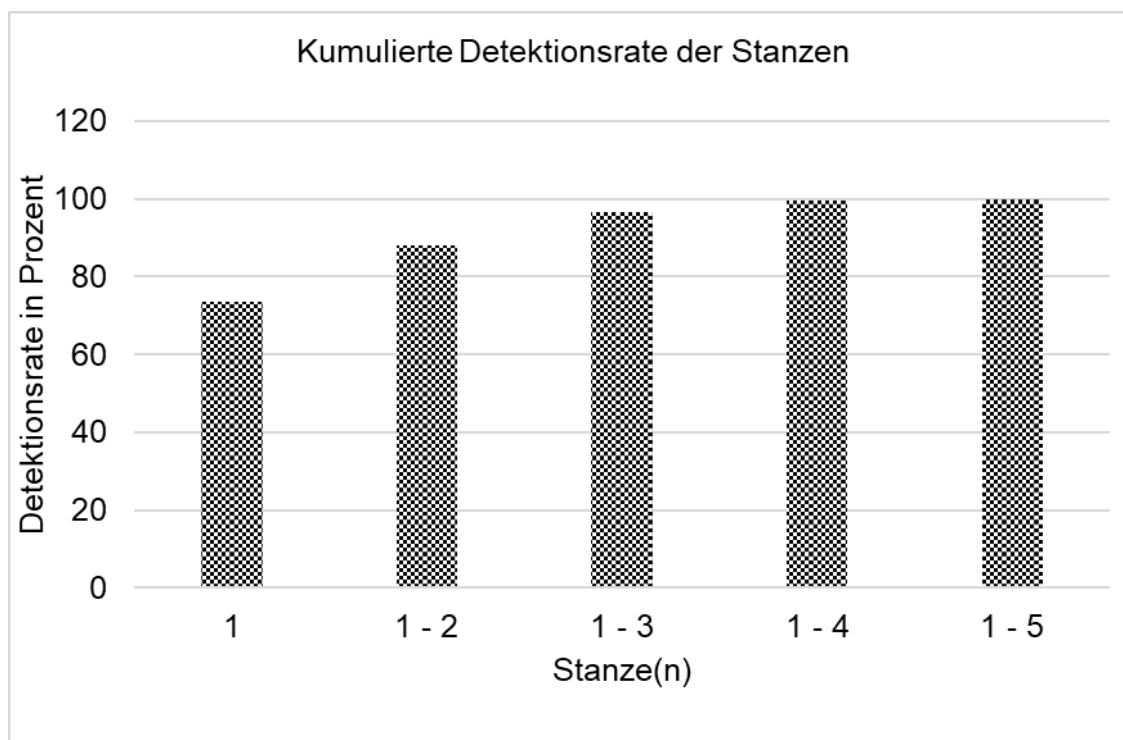


Abbildung 39: Kumulierte Detektionsrate der Stanzen: Veranschaulicht ist die Nachweisrate des höchsten histopathologischen Ergebnisses bei Kombination der durchgeführten Stanzen. Hierbei wurden Fälle mit drei bis fünf Stanzen berücksichtigt.

92,4 Prozent der durch systemische Biopsien ermittelten finalen histopathologischen Ergebnisse der Indexläsionen wurde durch die jeweilige erste MRT-gestützte Stanze erfasst. Durch eine zweite und dritte Probenentnahme wurde die Detektionsrate auf 94,2 bzw. 94,9 Prozent gesteigert. Weitere 0,2 Prozent wurden durch die vierte und fünfte gezielte Stanze entdeckt.

In den systemischen Biopsien zeigte sich bei 13 Läsionen (vier Prozent) in der peripheren Zone und bei 14 Läsionen (zehn Prozent) in der Transitionszone ein klinisch relevanterer histopathologischer Befund im Vergleich mit der gezielten Stanze. Fünf Prozent der Läsionen (fünf Läsionen in PZ, sechs in der TZ) konnten nur über systematische Biopsien nachgewiesen werden, wobei in elf Fällen (zwei Prozent) ein klinisch signifikantes PCa mit Gleason-Score größer oder gleich 3+4 vorlag.

Tabelle 17: Vergleich der histopathologischen Befunde gezielter MRT-Stanzen und systematischer Biopsien: Tabellarisch aufgeführt ist die Verteilung gezielter Stanzen mit Gleason-Score kleiner und ab 3+3 (0/1) im Vergleich zu systematischen Biopsien als hier verwendeten Referenzstandard. Die Detektionsrate wurde gemäß der Sensitivität berechnet. Angezeigt sind die Ergebnisse der ersten, dritten und fünften relevanten Stanze.

	Falsch	Richtig	Detektionsrate
Relevante Stanze 1			0,924
0 gezielt <3+3		127	15
1 gezielt >3+3		7	182
Relevante Stanze 1-3			0,949
0		130	15
1		12	279
Relevante Stanze 1-5			0,951
0		131	15
1		12	293

4.2.3 Statistische Auswertung des Vorhersagewertes untersuchter Parameter

Durch multinomiale logistische und polynomiale Regressionsanalysen zeigten sich keine unabhängigen Einflüsse der Läsionsgröße, Lokalisation, PI-RADS Gesamtwert und PSA-Dichte auf die Anzahl notwendiger Stanzen zur ersten Detektion des relevantesten histopathologischen Befundes.

Mittels des Bayes'schen Modells wurden für 79 Prozent der Fälle des Trainingsdatensatzes richtig vorhergesagt, welche die relevante Stanze ist. Die Stanze mit dem finalen histopathologischen Befund wurde mit der naiven Bayes'schen Methode für 72 Prozent der Trainingsfälle korrekt bestimmt.

5. Diskussion

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen des männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind etwa 76 Prozent auf das Organ begrenzt, 13 Prozent zeigen eine lokale Ausbreitung und bei sechs Prozent liegt eine Metastasierung vor (82). Etwa ein Drittel der Patienten werden im UICC Stadium I diagnostiziert, welches eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 97 Prozent aufweist (15). Bei Betrachtung aller Stadien liegt das 5-Jahres-Überleben bei 89 Prozent (15).

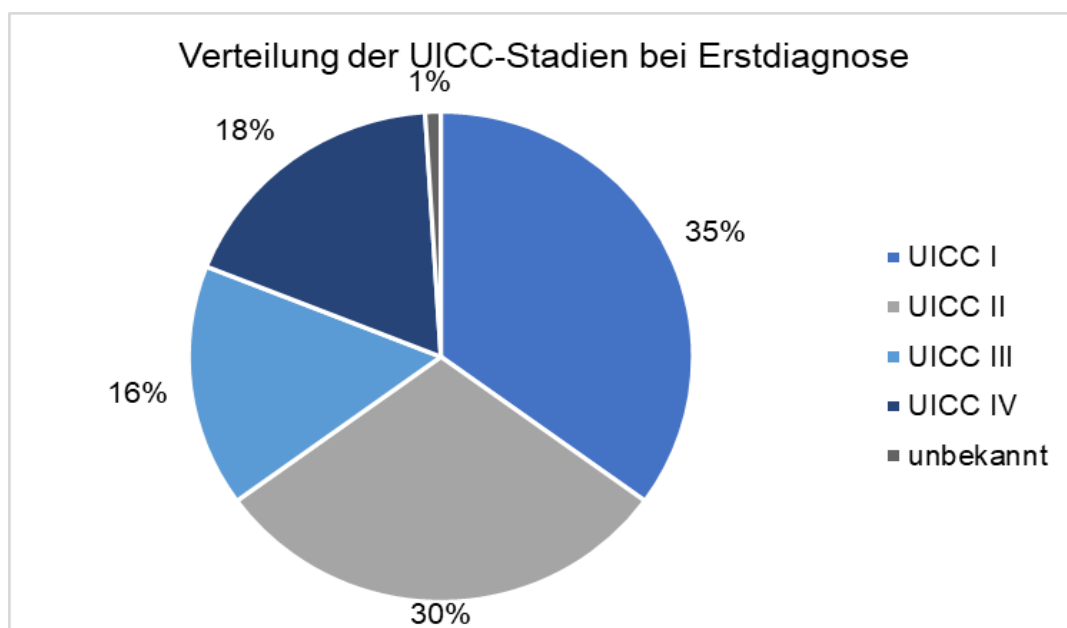


Abbildung 40: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms: Aufgliederung der Häufigkeit der Stadien nach UICC bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms, Daten gemäß RKI- Deutsches Krebsregister, Datenbasis 2017-2018 (15)

Aufgrund der hohen Varianz von molekulargenetischen Merkmalen, Morphologie und klinischer Manifestation ist das Krankheitsbild sehr komplex (83). Besonders in frühen Stadien ist das klinische Erscheinungsbild meist asymptomatisch, wodurch die Diagnose oft zufällig im Rahmen der Früherkennung und durch PSA-Screening gestellt wird. Bei circa zehn Prozent handelt es sich um inzidentelle Befunde bei histopathologischer Untersuchung von TURP-Präparaten (24).

Im Verlauf kann es zu Harnverhalt, Hämaturie, Dysurie, Inkontinenz und Impotenz infolge der Invasion benachbarter Strukturen kommen (84). Eine Knochenmetastasierung, meist in die lumbosakrale Wirbelsäule, ist ebenfalls möglich.

Unter anderem infolge der jeweils höheren Inzidenz mit steigendem Alter treten das PCa und die benigne Prostatahyperplasie häufig zusammen auf, wobei eine kausale Verbindung nicht nachgewiesen wurde (24).

Die Bestimmung des PSA-Wertes wird in Deutschland u. a. auf Patientenwunsch durchgeführt und das Intervall der erneuten Bestimmung entsprechend des Wertes angepasst. Eine Validierung erhöhter Werte sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen (16). Bei der Auswertung sollten vorherige Werte, das Alter und die aktuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. Die Metaanalysen der Studien zum Nutzen des Populationsscreenings über Messung des PSA-Wertes zeigten keine signifikante Reduktion der Mortalität des Prostatakarzinoms und ein erhöhtes Risiko für Überdiagnose und -therapie (85).

Die Durchführung einer transrektalen Biopsie wird bei erhöhten PSA-Werten ab 4 ng/ml, suspektem Anstieg des PSA-Wertes im Verlauf (mehr als 0,35- 0,75 ng/ml) oder auffälligem Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung empfohlen (16;86). Vor der Entnahme von Gewebeproben soll zunächst eine multiparametrische Prostata-MRT entsprechend der PI-RADS Richtlinien durchgeführt werden. Mit der PI-RADS 2.1 Klassifikation wurde eine Einteilung der Prostata in 36 Segmente sowie Regionen, die die Samenbläschen bzw. den externen Sphinkter beinhalten, etabliert (9;12). Dieses Schema soll die Vereinheitlichung und Nachvollziehbarkeit von MRT-Befunden sowie die Durchführung MRT-gestützter Biopsien vereinfachen.

Systematische und gezielte Biopsien können transrektal und transperineal durchgeführt werden. Zu den Nebenwirkungen zählen Schmerzen, Hämatospermie, länger als einen Tag andauernde Hämaturie und seltener rektale Blutungen, Prostatitis, akuter Harnverhalt und Fieber (23;41). Weitere Risiken sind Infektion bis zu Sepsis, Re-Biopsie und damit verbunden eine höhere psychische Belastung und Unsicherheit. Insbesondere Schmerzen während und/ oder nach Biopsie bewirken eine verminderte Compliance bei Nachfolgebiopsien im Rahmen der aktiven Überwachung. Die Reduktion des Schmerzempfindens wird durch die sonographisch-gestützte lokal infiltrative Applikation eines Lokalanästhetikums mit apikalem oder basalem Depot

erreicht (23;87). Durch die Verletzung der rektalen Mukosa kann es bei transrektalen Biopsien zur Übertragung der intestinalen Kolonisation ins Blut kommen. Bei transperinealen Biopsien besteht die Möglichkeit der Desinfektion vor der Punktion und damit reduziertem Infektionsrisiko, weshalb dieser Zugang mittlerweile bevorzugt gewählt wird. Es wird eine peri-interventionelle antibiotische Prophylaxe zur Prävention von Harnwegsinfekten und lokalen Entzündungen empfohlen, die wiederum das Risiko von Antibiotikaresistenzen steigern kann (88). Diese antibiotische Prophylaxe erfolgt durch die Gabe oraler oder intravenöser Antibiotika, insbesondere Chinolone wie Ciprofloxacin (23;89). Aufgrund des vermehrten Vorkommens von Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen werden transrektale Biopsien nur noch selten durchgeführt. Durch die höhere Anzahl an Stanzungen bei systematischen transrektalen oder transperinealen Biopsien im Vergleich zu gezielten MRT-gestützten Biopsien ist das Komplikationsrisiko erhöht. Bei systematischen transrektalen Biopsien beträgt die Untersuchungszeit fünf bis zehn Minuten, während sie bei transperinealen Biopsien bei zehn bis 15 Minuten liegt (90).

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

5.1.1 Segmentierung

Untersucht wurde die Anwendung und Genauigkeit einer Segmentierung der Prostata, insbesondere der peripheren Zone, mittels des Deep Learning Algorithmus nn-UNet. Das nn-UNet wurde mit vorher manuell in MITK segmentierten T2-gewichteten Prostata-MRT Sequenzen trainiert, validiert und getestet. Es wurde zudem ein Prostataatlas, angelehnt an die Segmenteinteilung der PI-RADS 2 und 2.1 Klassifikation, entworfen und evaluiert. In der klinischen Anwendung zeigte sich eine nicht signifikante Steigerung der Genauigkeit in der Segmenteinteilung unter Zuhilfenahme eines Prostataatlases ($p = 0,43$). Im Vergleich zur Einschätzung der Radiolog*innen wies die der künstlichen Intelligenz auf Basis manuell segmentierter MRT-Datensätze eine höhere Lokalisationsrate auf ($p = 0,006$ ohne Raster, $p = 0,136$ mit Raster).

5.1.2 Mehrfachstanzen

Für die Betrachtung der diagnostisch relevanten Anzahl an gezielten MRT-Stanzen wurde die Reihenfolge der Stanzen pro Indexläsion dokumentiert. Zudem wurde mithilfe einer erstellten Datenbank der Einfluss von Läsionsgröße, Lage innerhalb der Prostata und Gleason-Score der Indexläsionen untersucht. Dabei zeigte die erste gezielte Stanze den finalen histopathologischen Befund für 331 Fälle (73,4 Prozent). Die zweite bis fünfte Stanze als erste befundgebende lag bei 66 (15 Prozent), 39 (neun Prozent), 13 (drei Prozent) bzw. zwei Indexläsionen vor. Im Patientenkollektiv wurden 92 Prozent der durch systematische Biopsien ermittelten finalen histopathologischen Befunde mit der ersten gezielten Stanze erfasst. Die Detektionsrate stieg mit der zweiten und dritten Stanze auf 95 Prozent. Fünf Prozent der Indexläsionen wurden nur durch systematische Stanzen nachgewiesen, wobei es sich bei elf Fällen (zwei Prozent) um ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom handelte.

Um eine bessere Abschätzung notwendiger Stanzen zu ermöglichen, wurde die Erstellung eines Vorhersagemodells anhand prä-interventionell erfasster Einflussfaktoren angestrebt und überprüft. In der Vorhersage sollten so viele Stanzen wie zur sicheren Diagnostik von auffälligen Läsionen nötig, aber zur Vermeidung von Nebenwirkungen so wenige wie möglich empfohlen werden.

Es konnten keine unabhängigen Auswirkungen von Größe der Läsion, der Lage und des Gleason-Scores auf die Anzahl durchzuführender Biopsien nachgewiesen werden. Durch das Bayes'sche Modell konnten 79 Prozent der Stanzen mit erstem finalem histopathologischem Befund korrekt vorhergesagt werden.

5.2 Methodenkritik und Limitationen

Die Daten beider Projekte wurden retrospektiv erhoben, weshalb einige Fälle aufgrund fehlender Werte oder MRT-Sequenzen ausgeschlossen werden mussten. Dies könnte zur Veränderung der Repräsentativität der Stichproben und einem Selektionsbias geführt haben. Angaben zu Risikofaktoren des Prostatakarzinoms wie positive Familienanamnese, afroamerikanische Abstammung und Informationen zum Lebensstil wurden nicht erhoben. Dadurch konnte deren Einfluss auf die multifaktorielle Karzinomentwicklung nicht untersucht werden. Zudem konnten durch die unizentrische

Durchführung keine regionalen oder internationalen Unterschiede betrachtet und berücksichtigt werden. Durch die Initiierung der Diagnostik infolge ambulant auffälliger Primärdiagnostik, kann eine Selektionsverzerrung der Inzidenzen gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht ausgeschlossen werden. Für beide Untersuchungsansätze gilt des Weiteren, dass die Repräsentativität der Stichprobe und Genauigkeit der Auswertung mit einer größeren Kohorte gesteigert werden könnte.

5.2.1 Segmentierung

Bei allen Patienten wurde eine multiparametrische MRT der Prostata gemäß der durch PI-RADS etablierten Standards durchgeführt. Die alleinige Betrachtung der T2W-Sequenz verringerte die Anzahl an zu berücksichtigenden Variablen für den Algorithmus. Daher konnten diese unabhängig von Unterschieden in der Bildqualität oder Morphologie eingesetzt werden. Auf der anderen Seite konnten zusätzliche Informationen aus anderen Sequenzen in dieser Arbeit nicht genutzt werden, die für die weitere Spezifizierung von Vorteil sein könnten.

Zur Markierung der Prostata und ihrer Zonen wurden die Erweiterungen des Medical Imaging Interaction Toolkits zur interaktiven, interpolierten Segmentierung und dreidimensionalen Bilddarstellung und -verarbeitung verwendet. Die Markierungen wurden anschließend durch das nn-U-Net analysiert und dadurch die Eigenschaften der Voxel für eine selbstständige Segmentierung der Prostata extrahiert. Infolge der automatisierten Konfiguration erhöht sich im Vergleich zu anderen Deep Learning Methoden die Reproduzierbarkeit der abgelaufenen Prozesse. Mithilfe der Konfiguration können systematisch Entscheidungsregeln zur Erstellung des Algorithmus definiert werden (71). Das nnU-Net wurde bisher in diversen Wettbewerben im Bereich biomedizinischer Segmentierungen für verschiedene Organe, Tumore und Gewebe angewandt. Dabei wurde ein ebenso genaues bis besseres Ergebnis als konkurrierende Segmentierungsmethoden erzielt (71;72;91).

Zur Erweiterung und Verbesserung der Segmentierung könnten weitere Ebenen miteinbezogen werden. Meyer et al. zeigten, dass durch Hinzunahme der koronaren und sagittalen Ebene die Segmentationsqualität des verwendeten dreidimensionalen CNNs signifikant gesteigert wurde (92).

Der für die Segmententeilung verwendete Prostataatlas war angelehnt an die mit PI-RADS Version 2 eingeführte Aufteilung, wobei der posteriore Bereich der peripheren Zone sowohl die lateralen als auch medialen Segmente einschloss (12). Überdies wurden die zentrale Zone, die Periurethralzone und das fibromuskuläre anteriore Stroma nicht in der Segmententeilung berücksichtigt, da diese Regionen seltener Ursprung karzinomatöser Läsionen sind. Durch kleinere Segmente kann die Biopsie Planung durch präzisere Lokalisation von suspekten Läsionen verbessert werden, erschwert dabei aber das Treffen eines Zielbereichs.

Das als Referenz für die Segmententeilung der Prostata in MRT-Aufnahmen verwendete Expertenvotum durch zwei Radiolog*innen bildete einen Kompromiss zwischen diagnostischer Genauigkeit und Umsetzbarkeit. Bei vergleichbaren Studien stellt die Auswahl eines geeigneten Referenzstandards ebenfalls eine Herausforderung dar. Die histopathologische Untersuchung von Prostatektomie-Präparaten ist für kleine Läsionen dem mpMRT und Probenentnahmen via Biopsie teils überlegen. Es wird gemäß den Leitlinien allerdings nur für klinisch signifikante, organbegrenzte Tumore angewandt. Dies würde einen Selektionsbias induzieren und ferner zusätzliche Kosten bedeuten.

5.2.2 Mehrfachstanzen

Es zeigte sich eine ungleichmäßige Verteilung der Anzahl relevanter Stanzen im Datensatz mit unwillkürlichem Fokus auf die erste Stanze. Infolgedessen konnten die Indexläsionen mit finalem histopathologischen Befund in der ersten Stanze durch Vorhersageberechnungen gut abgebildet werden, während die statischen Modelle Fälle mit zweiter oder dritter relevanter Stanze weniger häufig korrekt prognostizierten. Die Anzahl an Fällen mit dritter, vierter oder fünfter relevanter Stanze war nicht ausreichend für eine aussagekräftige Analyse. Die variierende Anzahl durchgeführter Stanzen pro Indexläsion (drei bis fünf) kann ebenfalls die Vergleichbarkeit der Daten negativ beeinflussen. Die vierte und/ oder fünfte Stanze pro Indexläsion wurden nach Ermessen der untersuchenden Person durchgeführt. Die Gründe, bspw. fragliches Treffen des Zielareals oder Läsionsgröße, wurden nicht dokumentiert.

Die hohe Zahl an Fällen mit erster relevanter Stanze ist ein möglicher Grund für die nicht unabhängigen Auswirkungen der untersuchten Einflussgrößen. Die betrachteten Variablen decken sich mit aktuellen Studien zum Vorhersagewert von PSA-Wert und PSA-Dichte (93). Überdies könnten weitere, hier nicht betrachtete Faktoren vorliegen. In Betracht kommt dabei beispielsweise die radiologische Darstellung inklusive der verwendeten PI-RADS Deskriptoren, die Anzahl an Läsionen und die Ergebnisse vorheriger systemischer oder gezielter Biopsien. Auch das Alter bei Beginn der Diagnostik, eine auffällige DRU, die Familienanamnese und Abstammung könnten relevant sein.

Die fünf Prozent der Patienten mit höherem histopathologischem Ergebnis durch die systemische Biopsie zeigen, dass durch die gezielten MRT-Probenentnahmen suspektere Areale nicht immer adäquat erfasst werden können. Vor allem die elf Fälle mit erstmaligem Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms verdeutlichen den weiterbestehenden Bedarf an systematischen Biopsien bzw. die Vorteile der Kombination von gezielten und systematischen Stanzen.

In den verschiedenen statischen Modellen zur Vorhersage der notwendigen Stanzen stellte sich eine Überanpassung dar, welches an der Anzahl der untersuchten Variablen liegen könnte.

5.3 Ergebnisse im Vergleich zu Vorgängerstudien

5.3.1 Segmentierung

Zum aktuellen Zeitpunkt scheint diese Studie zur Erstellung und Anwendung eines Prostataatlases für die Lokalisation von Arealen in der mpMRT die erste zu sein.

Sunogrot et al. haben die Vergleichbarkeit der Prostata(-zonen) Segmentierung Deep Learning-basierter Algorithmen, u. a. des 2D- und 3D-nnU-Net, zur manuellen Segmentierung von T2W MRT-Aufnahmen evaluiert (94). Es wurde ebenfalls der Dice similarity coefficient als Maß der Übereinstimmung verwendet, wobei das nnU-Net-3D die höchste Genauigkeit zeigte (94). Im Vergleich dazu wurde in dieser Studie die manuelle Segmentierung für das Training des Algorithmus verwendet und mittels DSC

die Richtigkeit überprüft. Zusätzlich wurde die Möglichkeit der Lokalisation definierter Areale überprüft.

Eine separate manuelle Markierung der Prostata und der peripheren Zone an Datensätzen zweier verschiedener MRT Anbieter führten Zavala-Romero et al. durch (79). Diese markierten T2-gewichteten MRT-Aufnahmen wurden mithilfe eines dreidimensionalen CNNs analysiert. Die Testdaten enthielten für die Prostata und PZ jeweils zwei Gruppen mit Aufnahmen eines Anbieters und eine Gruppe mit MRT-Datensätzen beider Anbieter. Die Verwendung von Bilddaten beider Anbieter zeigte einen höheren DSC als deren alleinige Segmentierung (79). In dieser Analyse wurden hingegen nur MRT-Datensätze eines Anbieters berücksichtigt und die Markierung der peripheren Zone aus denen der Prostata und der Transitionszone berechnet.

Ein 3D PBV-Netz verwendeten Jin et al. zur automatisierten Segmentierung der Prostata-MRT (95). Dabei wurde eine bikubische Interpolation vor der Segmentierung durchgeführt. Der Algorithmus wurde bei zwei öffentlich verfügbaren Datensätzen angewandt und erzielte im Durchschnitt eine Genauigkeit von 98 Prozent und einen DSC von 0,97 (95). In dieser Untersuchung wurde sich mehr auf die Genauigkeit der Lokalisation von Segmenten und Prostatazonen als der Segmentierung fokussiert. Als Grundlage wurde ein in der Klinik generierter Datensatz verwendet.

5.3.2 Mehrfachstanzen

Die Kombination systematischer TRUS- und gezielter MRT-gestützter Biopsie erzielt höhere Detektionsraten als deren alleinige Verwendung (16;96). Je höher die Detektionsrate ist, desto mehr klinisch nicht-signifikante Karzinome werden entdeckt, was zu einer Übertherapie führen kann. Im Vergleich zum Standardverfahren können über gezielte MRT-Probeentnahmen mehr signifikante und weniger nicht-signifikante Prostatakarzinome nachgewiesen werden, insbesondere bei TRUS-negativen Befunden (23;39;97).

Für die Anzahl an Biopsien zur ersten Detektion des finalen histopathologischen Befunds wurden in den bisher veröffentlichten Studien verschiedene Ergebnisse publiziert.

Die Literaturarbeit von Tu et al. stellte sieben Studien (40;45-50;98) zur Ermittlung der Anzahl zur Diagnose erforderlicher Biopsien gegenüber. Je nach Studie wurden zwei bis sieben gezielte Stenzen pro im mpMRT auffälliger Läsion entnommen. Dabei wies die erste Biopsie mit etwa 75 Prozent die höchste Detektionsrate auf, die durch Zunahme einer zweiten und dritten Biopsie um 32 Prozent gesteigert werden konnte (45-48). Die vierte und fünfte Biopsie bewirkte jeweils nur eine geringe Verbesserung. Mithilfe festgelegter Ziele der einzelnen Biopsien konnte überdies ermittelt werden, dass im Läsionszentrum meist ein höherer Gleason-Score als peripher vorliegt (31;45;47;49).

Tabelle 18: Übersicht ähnlicher Studien zu Mehrfachstanzen: Dargestellt ist ein Überblick der Anzahl von Biopsien, Endpunkte und vereinfachten Ergebnisse verschiedener Studien, die die optimale Anzahl gezielter MRT-Biopsien untersucht haben. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist mit einem Gleason-Score von $\geq 3+4$ definiert.

Autoren	Biopsien	Endpunkte	Ergebnisse
Porpiglia (2017)	4/6	1. Stanze mit csPCa	Detektionsrate 2. Stanze > 3. Stanze > 1. Stanze
Kenigsberg (2018)	4	1. Stanze mit höchstem Gleason-Score, 1. Stanze mit csPCa	88 % der jeweils 1. Stanze mit höchsten Gleason-Score und csPCa mit 1.+2. Stanze nachgewiesen
Lu (2019)	5	Detektionsrate csPCa	Detektionsrate csPCa mit 2 Stanzen 25 % geringer als mit 5 Stanzen
Ploussard (2020)	≥ 2	Höherstufungs- und Konkordanzrate zwischen gezielter Biopsie und Prostatektomie-Präparat	Höherstufung bei PI-RADS 3 > PI-RADS 4/5, Konkordanzrate PI-RADS 3 < PI-RADS 4/5 → bei PI-RADS 3 mehr Stenzen nötig

Abkürzungen: klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), größer als (>), kleiner als (<)

Die Arbeitsgruppe um Porpiglia untersuchte die Anzahl und Lokalisation von Biopsien zur bestmöglichen Karzinomdetektion. Es wurde sich auf Patienten mit unauffälliger DRU und negativen systematischen Biopsien, aber Auffälligkeiten im PSA-Wert und/oder den MRT-Sequenzen konzentriert. In Abhängigkeit von der Läsionsgröße wurden vier oder sechs Probenzylinder, zunächst zentral, dann peripher, gewonnen. Die Auswertung erfolgte anhand der Anzahl Karzinom-positiver Biopsien, wobei die erste Stanze mit neun Prozent der zweiten (vier Biopsien 40 %, sechs Biopsien 35 %) und dritten Stanze (vier Biopsien 34 %, sechs Biopsien 15 %) unterlegen war. Im Vergleich dazu wurde bei dieser Untersuchung nicht die Anzahl Karzinom-positiver Biopsien, sondern die Stanze mit dem höchsten histopathologischen Befund ermittelt. Die Ergebnisse der gezielten Stanzen wurden separat von denen der systematischen Stanzen betrachtet. Überdies wurden die Probenentnahmen ohne definiertes Schema und unabhängig von der Läsionsgröße durchgeführt.

Als weiteres Beispiel zeigte sich in einer Studie durch Kenigsberg et al., dass mit zwei Biopsien der erste Nachweis des höchsten histopathologischen und klinisch signifikanten Befundes bei jeweils circa 88 Prozent erbracht werden kann, während weitere Proben die Nachweisrate nur geringfügig steigerten (46). Es wurden vier gezielte Stanzen pro suspekter Läsion in der MRT, insgesamt 650 Läsionen, entnommen. Diejenigen mit dem jeweils ersten höchsten GS und ersten klinisch relevanten Karzinom wurden identifiziert (46). Indessen bezog sich diese Studie nur auf die erste Stanze mit dem finalen histopathologischen Ergebnis aus drei bis fünf Proben pro Läsion, unabhängig davon, ob ein klinisch relevantes Prostatakarzinom nachgewiesen wurde oder nicht.

Ein Vergleich der Detektionsrate klinisch signifikanter PCa von zwei und fünf gezielten MRT-Biopsien zu zwölf systematischen Stanzen führten Lu et al. durch (47). Dabei wurden 77 Prozent der Läsionen mit Gleason-Score 3+4 und 72 Prozent der GS > 3+4 Ziele durch zwei Biopsien festgestellt, wobei die Detektionsrate im Vergleich zu fünf Biopsien desselben Zielbereichs etwa 25 Prozent geringer war (47).

Ploussard et al. analysierten prospektiv ebenfalls die Mindestanzahl gezielter Biopsien. Dabei stellten sie fest, dass bei PI-RADS 3 Läsionen mindestens vier Stanzen genommen werden sollten, während bei PI-RADS 4 und 5 Läsionen drei ausreichend sind (51;99). Von MRT-suspekten Läsionen mit PI-RADS ≥ 3 wurden gezielte MRT-

Biopsien entnommen, deren histopathologische Befunde mit denen der Prostatektomie-Präparate als Goldstandard verglichen wurden (51). Pro Läsion wurden mindestens zwei Stenzen, zusätzliche bei großen Läsionen und fraglichem Erfolg der vorherigen Biopsien, gewonnen. Die Rate an Höherstufung des Gleason-Scores von Biopsien zum Präparat sank im Vergleich von PI-RADS 3 zu PI-RADS 4-5 Läsionen, wobei die Rate an übereinstimmenden histopathologischen Befunden stieg (51). Es zeigte sich zusätzlich eine nicht-signifikante Reduktion der Höherstufungsrate bei Läsionsgröße < 10 mm versus ≥ 15 mm (51). In dieser Studie konnten keine unabhängigen Einflüsse des PI-RADS Scores und der Läsionsgröße auf die Anzahl notwendiger Stenzen nachgewiesen werden.

In einer kürzlichen Analyse durch Bevilacqua et al. mit Durchführung von jeweils fünf gezielten Biopsien zeigte sich, dass mit steigender klinischer Erfahrung des Untersuchers eine Reduktion auf drei Probenentnahmen zur Detektion klinisch relevanter Prostatakarzinome ausreichend war (100). Das Patientenkollektiv wurde anhand der fortlaufenden Biopsien in Quartile unterteilt und ausgewertet, wobei, ähnlich zu dieser Untersuchung, zusätzliche systematische Biopsien durchgeführt wurden (100). In dieser Analyse bezog sich das Ziel auf die Detektion der ersten Stanze mit finalem histopathologischem Befund.

Die aufgeführten Studien bezogen sich jeweils auf eine retrospektive Auswertung durchgeführter Stenzen. Zusätzlich zur Analyse der Stenzen ermöglicht das für diese Studie entwickelte statistische Prädiktionsmodell einen prospektiven Ansatz. Im Vergleich zu anderen Studien werden dabei prä-interventionell erhobene Faktoren wie PI-RADS, PSA-Wert, PSA-Dichte, Läsionsgröße und Lokalisation analysiert.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Der Einsatz des nnU-Net als Beispiel eines Deep Learning-basierten Algorithmus zeigte eine höhere Genauigkeit bei der Zuordnung von Läsionen zu den Segmenten der PI-RADS Klassifikation. Es zeigte sich eine Reduktion des personellen und zeitlichen Aufwands, was bei einer Anwendung im klinischen Alltag die Arbeitsabläufe erleichtern würde. Für eine Implementierung ist eine Standardisierung automatisierter Modelle und der Bildakquise anhand großer multizentrischer Kohorten, bevorzugt in prospektiven Studiendesign, notwendig.

Die Verwendung einer Rastervorlage in Form des Prostataatlasses bei der Auswertung der Prostata-MRT ermöglichte ebenso eine deutliche Verbesserung der Lokalisation von Arealen innerhalb der Prostata. Dies bietet die Möglichkeit der genaueren Planung gezielter MRT-Biopsien und daraus resultierend eventuell eine geringere Fehlerrate und Reduktion der Probenentnahmen pro in der MRT suspekter Läsion.

Der Großteil der finalen histopathologischen Befunde konnte durch die erste gezielte Stanze nachgewiesen werden, dennoch sollten nur unter strenger Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses weniger als drei Stenzen durchgeführt werden. Die Durchführung von weniger als drei Stenzen pro Indexläsion birgt, unabhängig von den betrachteten Einflussfaktoren, das Risiko das relevanteste histopathologische Ergebnis nicht zu erfassen. Im Vergleich zur zweiten und dritten Stanze bewirken die vierte und fünfte Probenentnahme nahezu keine Steigerung der Detektionsrate und zeigten in dieser Studie somit keinen diagnostischen Mehrwert. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurde nicht erfasst, jedoch ist durch die transrektale Probenentnahme insbesondere ein steigendes Risiko für Infektionen denkbar. Überdies steigt mit der Zahl gezielter MRT-Stenzen pro Indexläsion die Nachweisrate klinisch nicht-signifikanter Prostatakarzinome und daraus resultierend das Risiko für Übertherapie.

Unter Berücksichtigung des großen verwendeten Datensatzes konnte keine optimale Anzahl gezielter MRT-Stenzen in Abhängigkeit der präinterventionell erhobenen Parameter Läsionsgröße, Lage der Läsion innerhalb der Prostata und Gleason-Score ermittelt bzw. vorhergesagt werden. Allerdings zeigte sich in der Studie, dass bei 95 Prozent der Indexläsionen drei Stenzen zur Detektion des finalen, relevantesten histopathologischen Befundes ausreichend waren. Die Ergebnisse bestätigen die aktuell gängige Praxis, in der meist drei gezielte Stenzen pro im MRT auffälliger Läsion genommen werden. Die bessere Beurteilung der betrachteten Einflussgrößen in Studien mit größerem Datensatz ist fraglich, u. a. durch die Verwendung ähnlicher Faktoren in anderen Studien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Keine Auswirkung der Faktoren auf die Vorhersage notwendiger gezielter Stenzen ist ebenfalls möglich. Überdies sollte eine einheitliche maximale Anzahl durchgeführter Biopsien berücksichtigt werden. Mit dem Bayes'schen Modell konnten 79 Prozent der ersten Stenzen mit höchstem histopathologischen Ergebnis vorausgesagt werden. Durch Verwendung eines anderen Datensatzes mit einheitlicher Anzahl an Stenzen könnte der

Vorhersagewert eventuell verbessert werden. Das Prädiktionsmodell bekräftigt ebenfalls die Durchführung von drei Stenzen pro Läsion im klinischen Alltag.

6. Literaturverzeichnis

1. Aumüller G. Anatomie / Gerhard Aumüller [und 16 weiteren]. Duale Reihe Anatomie. 2020.
2. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
3. McNeal JE. Normal Histology of the Prostate. The American Journal of Surgical Pathology. 1988;12(8):619-33.
4. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. Dan Med J. 2017;64(2).
5. Wirth M, Fröhner M, Platzek I, Laniado M, Kotzerke J. Prostatakarzinom: Diagnostik. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-20.
6. Nazim SM, Ather MH, Salam B. Role of multi-parametric (mp) MRI in prostate cancer. J Pak Med Assoc. 2018;68(1):98-104.
7. Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(4):822-9.
8. Duran R, Ronot M, Kerbaol A, Van Beers B, Vilgrain V. Hepatic hemangiomas: factors associated with T2 shine-through effect on diffusion-weighted MR sequences. Eur J Radiol. 2014;83(3):468-78.
9. Barrett T, Rajesh A, Rosenkrantz AB, Choyke PL, Turkbey B. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. Clinical Radiology. 2019;74(11):841-52.
10. Girometti R, Cereser L, Bonato F, Zuiani C. Evolution of prostate MRI: from multiparametric standard to less-is-better and different-is better strategies. European Radiology Experimental. 2019;3:5.
11. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. European Radiology. 2012;22(4):746-57.
12. 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(1):16-40.
13. Turkbey B, Choyke PL. PIRADS 2.0: what is new? Diagn Interv Radiol. 2015;21(5):382-4.

14. Rudolph MM, Baur ADJ, Haas M, Cash H, Miller K, Mahjoub S, Hartenstein A, Kaufmann D, Rotzinger R, Lee CH, Asbach P, Hamm B, Penzkofer T. Validation of the PI-RADS language: predictive values of PI-RADS lexicon descriptors for detection of prostate cancer. Eur Radiol. 2020.
15. e.V. RKIRudGdeKiD. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021 Zugriff am 20.06.2022.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 6.2 - Oktober 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2021 abgerufen am 21.06.2022. Contract No.: AWMF Registernummer 043 - 022OL.
17. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, Albertson PC, Hamilton AS, Hunt WC, Potosky AL. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst. 2001;93(5):388-95.
18. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol. 2013;31(14):1748-57.
19. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, Ewing CM, Zhang L, Novakovic K, Petkewicz J, Gulukota K, Helseth DL, Jr., Quinn M, Humphries E, Wiley KE, Isaacs SD, Wu Y, Liu X, Zhang N, Wang CH, Khandekar J, Hulick PJ, Shevrin DH, Cooney KA, Shen Z, Partin AW, Carter HB, Carducci MA, Eisenberger MA, Denmeade SR, McGuire M, Walsh PC, Helfand BT, Brendler CB, Ding Q, Xu J, Isaacs WB. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. Eur Urol. 2017;71(5):740-7.

20. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(3):437-49.
21. Robert Koch Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019;12. Auflage.
22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30(2):143-8.
23. Urology EAo, editor EAU Guidelines. Edn presented at the EAU Annual Congress 2020; Amsterdam 2020.
24. Gasser T. Basiswissen Urologie von Thomas Gasser. 7th ed. 2019. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2019. 1 online resource (XVII, 197 S. 98 Abb., 82 Abb. in Farbe.) p.
25. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5-6):E293-8.
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours: Wiley; 2017.
27. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2019. 1 online resource (Etwa 1200 S.) p.
28. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
29. Mesko S, Marks L, Ragab O, Patel S, Margolis DA, Demanes DJ, Kamrava M. Targeted Prostate Biopsy Gleason Score Heterogeneity and Implications for Risk Stratification. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(5):497-501.
30. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology.* 1994;43(1):60-6; discussion 6-7.
31. Calio BP, Deshmukh S, Mitchell D, Roth CG, Calvaresi AE, Hookim K, McCue P, Trabulsi EJ, Lallas CD. Spatial distribution of biopsy cores and the detection of intra-lesion pathologic heterogeneity. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219842485.

32. Lee DK, Sung DJ, Kim CS, Heo Y, Lee JY, Park BJ, Kim MJ. Three-Dimensional Convolutional Neural Network for Prostate MRI Segmentation and Comparison of Prostate Volume Measurements by Use of Artificial Neural Network and Ellipsoid Formula. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;1-10.
33. (NICE) NIfHaCE. NICE guideline Prostate cancer: diagnosis and management. 2019.
34. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017;317(24):2532-42.
35. Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. *Rev Urol.* 2007;9(3):93-8.
36. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am.* 2014;41(2):299-313.
37. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC, Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2111-4.
38. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-12.
39. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016;196(6):1613-8.
40. Dimitroulis P, Rabenalt R, Nini A, Hiester A, Esposito I, Schimmöller L, Antoch G, Albers P, Arsov C. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy-Are 2 Biopsy Cores per Magnetic Resonance Imaging Lesion Required? *J Urol.* 2018;200(5):1030-4.
41. Das CJ, Razik A, Sharma S, Verma S. Prostate biopsy: when and how to perform. *Clin Radiol.* 2019;74(11):853-64.
42. Wang B, Gao J, Zhang Q, Zhang C, Liu G, Wei W, Huang H, Fu Y, Li D, Zhang B, Guo H. Investigating the equivalent performance of biparametric compared to multiparametric MRI in detection of clinically significant prostate cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(2):547-55.

43. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, Nebelung S, Heidenreich A, Schrading S. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology*. 2017;285(2):493-505.
44. Sherrer RL, Glaser ZA, Gordetsky JB, Nix JW, Porter KK, Rais-Bahrami S. Comparison of biparametric MRI to full multiparametric MRI for detection of clinically significant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(2):331-6.
45. Kenigsberg AP, Renson A, Rosenkrantz AB, Huang R, Wysock JS, Taneja SS, Bjurlin MA. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(5):418-25.
46. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, Sprenkle PC. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019;76(1):14-7.
47. Tu X, Lin T, Cai D, Liu Z, Yang L, Wei Q. The optimal core number and site for MRI-targeted biopsy of prostate? A systematic review and pooled analysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(2):144-51.
48. Zhang M, Milot L, Khalvati F, Sugar L, Downes M, Baig SM, Klotz L, Haider MA. Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. *Radiology*. 2019;291(1):83-9.
49. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, De Pascale A, Amparore D, Cattaneo G, Checcucci E, De Cillis S, Garrou D, Manfredi M, Mele F, Bollito E, Fiori C. Multiparametric Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization. *J Urol*. 2017;198(1):58-64.
50. Calio BP, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Maruf M, Jain AL, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA, Turkbey B. Risk of Upgrading from Prostate Biopsy to Radical Prostatectomy Pathology-Does Saturation Biopsy of Index Lesion during Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy Help? *J Urol*. 2018;199(4):976-82.
51. Ploussard G, Beauval JB, Renard-Penna R, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, Gautier JR, Loison G, Portalez D, Salin A, Soulié M, Tollon C, Malavaud B, Roumigué M. Assessment of the Minimal Targeted Biopsy Core Number per MRI Lesion for Improving Prostate Cancer Grading Prediction. *J Clin Med*. 2020;9(1).

52. Wirth M, Fröhner M, Baumann M, Hölscher T. Prostatakarzinom: kurative Therapie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-31.
53. Sfd r-l-G. Artificial intelligence and medical imaging 2018: French Radiology Community white paper. Diagn Interv Imaging. 2018;99(11):727-42.
54. Kahn CE, Jr. From Images to Actions: Opportunities for Artificial Intelligence in Radiology. Radiology. 2017;285(3):719-20.
55. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, van der Laak JAWM, van Ginneken B, Sánchez CI. A survey on deep learning in medical image analysis. Medical Image Analysis. 2017;42:60-88.
56. Baştanlar Y, Özuysal M. Introduction to Machine Learning. In: Yousef M, Allmer J, editors. miRNomics: MicroRNA Biology and Computational Analysis. Totowa, NJ: Humana Press; 2014. p. 105-28.
57. Suykens J. Introduction to machine learning. 2014;1:765-74.
58. Rebala G. An Introduction to Machine Learning. 1st ed. 2019. ed. Ravi A, Churiwala S, editors. Cham: Cham : Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2019. 1 online resource (275 pages) p.
59. Kubat M. An Introduction to Machine Learning. 2nd ed. 2017. ed. Cham: Cham : Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2017. 1 online resource (XIII, 348 p. 85 illus., 3 illus. in color.) p.
60. Hu Y, Luo S, Han L, Pan L, Zhang T. Deep supervised learning with mixture of neural networks. Artificial Intelligence in Medicine. 2020;102:101764.
61. Dittmer S, King EJ, Maass P. Singular Values for ReLU Layers. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst. 2020;31(9):3594-605.
62. Vincent G, Guillard G, Bowes M. Fully automatic segmentation of the prostate using active appearance models. MICCAI Grand Challenge: Prostate MR Image Segmentation. 2012.
63. Toth R, Madabhushi A. Multifeature landmark-free active appearance models: application to prostate MRI segmentation. IEEE Trans Med Imaging. 2012;31(8):1638-50.
64. Jähne B. Digitale Bildverarbeitung und Bildgewinnung: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.

65. Cootes TF, Edwards GJ, Taylor CJ, editors. Active appearance models 1998; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
66. Armato SG, 3rd, Huisman H, Drukker K, Hadjiiski L, Kirby JS, Petrick N, Redmond G, Giger ML, Cha K, Mamonov A, Kalpathy-Cramer J, Farahani K. PROSTATEx Challenges for computerized classification of prostate lesions from multiparametric magnetic resonance images. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018;5(4):044501.
67. Liu S, Zheng H, Feng Y, Li W. Prostate cancer diagnosis using deep learning with 3D multiparametric MRI: SPIE; 2017.
68. Mehrtash A, Sedghi A, Ghafoorian M, Taghipour M, Tempany CM, Wells WM, 3rd, Kapur T, Mousavi P, Abolmaesumi P, Fedorov A. Classification of Clinical Significance of MRI Prostate Findings Using 3D Convolutional Neural Networks. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2017;10134.
69. Seah JC, Tang JS, Kitchen A. Detection of prostate cancer on multiparametric MRI: SPIE; 2017.
70. Ronneberger O, Fischer P, Brox T, editors. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation 2015; Cham: Springer International Publishing.
71. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods*. 2021;18(2):203-11.
72. Isensee F, Petersen J, Klein A, Zimmerer D, Jaeger P, Kohl S, Wasserthal J, Koehler G, Norajitra T, Wirkert S, Maier-Hein K. nnU-Net: Self-adapting Framework for U-Net-Based Medical Image Segmentation. 2018.
73. Swanson MS, Prescott JW, Best TM, Powell K, Jackson RD, Haq F, Gurcan MN. Semi-automated segmentation to assess the lateral meniscus in normal and osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):344-53.
74. Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):716-24.
75. Russo F, Regge D, Armando E, Giannini V, Vignati A, Mazzetti S, Manfredi M, Bollito E, Correale L, Porpiglia F. Detection of prostate cancer index lesions with multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) using whole-mount histological sections as the reference standard. *BJU Int*. 2016;118(1):84-94.

76. Nolden M, Zelzer S, Seitel A, Wald D, Müller M, Franz AM, Maleike D, Fangerau M, Baumhauer M, Maier-Hein L, Maier-Hein KH, Meinzer HP, Wolf I. The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2013;8(4):607-20.
77. Wolf I, Vetter M, Wegner I, Bottger T, Nolden M, Schobinger M, Hastenteufel M, Kunert T, Meinzer HP. The medical imaging interaction toolkit. *Med Image Anal.* 2005;9(6):594-604.
78. Fritzsche KH, Neher PF, Reicht I, van Bruggen T, Goch C, Reisert M, Nolden M, Zelzer S, Meinzer HP, Stieltjes B. MITK diffusion imaging. *Methods Inf Med.* 2012;51(5):441-8.
79. Zavala-Romero O, Breto AL, Xu IR, Chang YC, Gautney N, Pra AD, Abramowitz MC, Pollack A, Stoyanova R. Segmentation of prostate and prostate zones using deep learning : A multi-MRI vendor analysis. *Strahlenther Onkol.* 2020.
80. Wasserman NF, Niendorf E, Spilseth B. Measurement of Prostate Volume with MRI (A Guide for the Perplexed): Biproximate Method with Analysis of Precision and Accuracy. *Sci Rep.* 2020;10(1):575.
81. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015;132(20):1920-30.
82. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 Bethesda, MD, USA based on November 2019 [
83. Tolkach Y, Kristiansen G. The Heterogeneity of Prostate Cancer: A Practical Approach. *Pathobiology.* 2018;85(1-2):108-16.
84. Philip W Kantoff M-ET, Joseph A Smith. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. Post TW, ed UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc <https://www.uptodate.com> Zugriff am 20.08.2020.
85. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2018;362:k3519.
86. Carroll PR. Prostate Biopsy: A Wealth of Information When Done and Interpreted Correctly. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(6):1161-3.

87. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*. 2007;69(3):520-5.
88. Grummet J, Pepdjonovic L, Huang S, Anderson E, Hadaschik B. Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):368-75.
89. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*. 2008;54(6):1270-86.
90. Lo KL, Chui KL, Leung CH, Ma SF, Lim K, Ng T, Wong J, Li JKM, Mak SK, Ng CF. Outcomes of transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Hong Kong Med J*. 2019;25(3):209-15.
91. Savjani R. nnU-Net: Further Automating Biomedical Image Autosegmentation. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;3(1):e209039.
92. Meyer A, Chlebus G, Rak M, Schindele D, Schostak M, van Ginneken B, Schenk A, Meine H, Hahn HK, Schreiber A, Hansen C. Anisotropic 3D Multi-Stream CNN for Accurate Prostate Segmentation from Multi-Planar MRI. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;200:105821.
93. Chen Y, Zhou Z, Zhou Y, Wu X, Xiao Y, Ji Z, Li H, Yan W. Development and internal validation of a prediction model of prostate cancer on initial transperineal template-guided prostate biopsy. *BMC Urol*. 2021;21(1):68.
94. Sunoqrot MRS, Selnæs KM, Sandsmark E, Langørgen S, Bertilsson H, Bathen TF, Elschot M. The Reproducibility of Deep Learning-Based Segmentation of the Prostate Gland and Zones on T2-Weighted MR Images. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9).
95. Jin Y, Yang G, Fang Y, Li R, Xu X, Liu Y, Lai X. 3D PBV-Net: An automated prostate MRI data segmentation method. *Comput Biol Med*. 2021;128:104160.
96. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016;122(6):884-92.
97. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):Cd012663.
98. Schimmöller L, Quentin M, Blondin D, Dietzel F, Hiester A, Schleich C, Thomas C, Rabenalt R, Gabbert HE, Albers P, Antoch G, Arsov C. Targeted MRI-guided

prostate biopsy: are two biopsy cores per MRI-lesion required? *European Radiology*. 2016;26(11):3858-64.

99. Song G, Ruan M, Wang H, Fan Y, He Q, Lin Z, Li X, Li P, Wang X, He Z, Zhou L. How Many Targeted Biopsy Cores are Needed for Clinically Significant Prostate Cancer Detection during Transperineal Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Biopsy? *Journal of Urology*. 2020;204(6):1202-8.

100. Bevill MD, Troesch V, Drobish JN, Flynn KJ, Rajput M, Metz CM, Gellhaus PT, Tracy CR. Number of cores needed to diagnose prostate cancer during MRI targeted biopsy decreases after the learning curve. *Urol Oncol*. 2021.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska Dräger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT-Segmentierung der peripheren Zone der Prostata mithilfe eines neuronalen Netzwerkes und Untersuchung von Einflussfaktoren zur Detektion relevanter Biopsien“/ „Deep Learning-based Segmentation of the Prostate Peripheral Zone and analysis of influencing factors for the accuracy of MRI-targeted Prostate biopsies“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

03/2021: Uli Fehrenbach, Siyi Xin, Alexander Hartenstein, Timo Alexander Auer, Franziska Dräger, Konrad Froböse, Henning Jann, Martina Mogl, Holger Amthauer, Dominik Geisel, Timm Denecke, Bertram Wiedenmann, Tobias Penzkofer; Automated Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI- A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making; Cancers (Basel); 2021

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere PD Dr. med. Tobias Penzkofer für die Überlassung des Themas und der Begleitung. Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Patrick Asbach und Dr. med. Nick Beetz, die mich während der Erarbeitung meiner Dissertation unterstützt haben. Vielen Dank ebenfalls an Prof. Dr. Frank Konietschke, Dr. rer. nat. Maximilian Wechslung aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Bescheinigung für statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Name, Vorname: Dräger, Franziska

Emailadresse: franziska.draeger@charite.de

Matrikelnummer: 222425

PromotionsbetreuerIn: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Penzkofer

Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Radiologie, Charité

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Franziska Dräger innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat.

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Klassifikation mittels Logistischer Regression
- Klassifikation mittels bayes classifier und kernel regression.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 2022-08-08

Name des Beraters/der Beraterin:

Maximilian Wechsung

Maximilian
Wechsung



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

