

DISSERTATION

Vergleich der multiparametrischen MRT-Diagnostik mit
histopathologischen Ergebnissen bei radikalen
Prostatektomiepräparaten (RPE) beim Prostatakarzinom (PCA)

Comparison of multiparametric MRI (mpMRI) results and histopatho-
logical evaluations in radical prostatectomy (RP) cases with prostate
cancer (PCa)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Martin Prekop
aus Berlin

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Steffen Weikert

Datum der Dissertation: 28.02.2025

1 Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Inhaltsverzeichnis	2
2 Geschlechtergerechte Sprache	5
3 Abbildungsverzeichnis	6
4 Tabellenverzeichnis	7
5 Abkürzungsverzeichnis	8
6 Abstrakt Deutsch.....	10
7 Abstrakt Englisch.....	12
8 Einleitung.....	14
8.1 Die Prostata	14
8.1.1 Anatomie.....	14
8.1.2 Aufbau und Feinstruktur.....	14
8.2 Prostatakarzinom.....	16
8.2.1 Demographie.....	16
8.2.2 Ätiologie	17
8.2.3 Klinische Symptome.....	18
8.2.4 Klinische Früherkennung und Basisdiagnostik.....	18
8.2.5 Weitere bildgebende Möglichkeiten in der klinischen Diagnostik	19
8.3 Multiparametrisches MRT	20
8.3.1 multiparametrische MRT-Diagnostik	20
8.3.2 Funktionsweise der multiparametrischen MRT	21
8.3.3 PI-RADS System.....	21
8.4 Pathologie des Prostatakarzinoms	25
8.4.1 Histopathologische Diagnostik der Prostatakarzinome	25
8.4.2 Gleason-Score	25
8.4.3 WHO/ISUP Grading	27
8.4.4 Tumor Staging.....	28
8.5 Therapiemöglichkeiten beim Prostatakarzinom	30
8.6 Aktueller klinischer Stellenwert der multiparametrischen MRT- Untersuchung und Stand der publizierten Studien und Literatur.....	31

8.7 Arbeit und Fragestellungen.....	33
9 Material & Methodik	35
9.1 Datensicherheit.....	35
9.2 Studiendesign	35
9.3 Patientenkollektiv.....	36
9.4 Chirurgisches Verfahren der Prostatektomien	36
9.5 Inklusions- und Exklusionskriterien.....	36
9.6 MRT-Befunde und Untersuchungsbedingungen.....	37
9.7 Methodik der Pathologie	39
9.7.1 Makroskopische Aufarbeitung.....	39
9.7.2 Bearbeitung im Labor.....	40
9.7.3 Mikroskopische Begutachtung	40
9.7.4 Schablonensystem.....	41
9.8 Datenerhebung & Statistische Auswertung.....	43
10 Ergebnisse.....	45
10.1 Baseline Charakteristika	45
10.2 Vergleich der Tumorgößen	47
10.3 Vergleich von radiologischem und pathologischem Tumorstadium (T- Staging)	50
10.4 Vergleich von radiologischem und pathologischem Lymphknotenstaging (N-Stadium)	51
10.5 Vergleich PI-RADS-Score und ISUP-Score	53
10.6 Tumorlokalisationen.....	56
11 Diskussion	64
11.1 Kritik und Limitierungen	65
11.2 Tumordurchmesser.....	68
11.2.1 Tumorausbreitung.....	69
11.2.2 Lymphknotenmetastasierung	70
11.3 PI-RADS-Score und ISUP-Score.....	71
11.4 Tumorregionen	73
11.5 Fazit.....	74

12 Literaturverzeichnis	76
14 Eidesstattliche Versicherung	90
15 Lebenslauf	92
16 Danksagung.....	94

2 Geschlechtergerechte Sprache

In der Dissertation wird eine geschlechtersensible Sprache mit dem sogenannten Gender-Doppelpunkt verwendet, wie sie seit 2018 an der Charité- Universitätsmedizin Berlin in wissenschaftlichen Arbeiten vorgeschrieben wird.

3 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: a, b: Prostatazonen nach McNeal	16
Abbildung 2: Anatomisches Schema der Prostata für die Befunddokumentation nach PI-RADS v2 mit Einteilung der Höhen Apex, Mitte und Basis... ..	24
Abbildung 3: Schemata des Prostatakarzinoms mit seinen histomorphologischen Mustern.	27
Abbildung 4: Schablonenanwendung an Objektträgern	43
Abbildung 5: Differenz der Tumorgrößent	49
Abbildung 6: Balloon Plot, radiologische vs. pathologische Tumorausbreitung.. ..	51
Abbildung 7: Balloon Plot. Radiologische vs. pathologische Lymphknoten- metastasierung.....	52
Abbildung 8: PI-RADS Score in Abhängigkeit zu tumorbefallenen Lokalisationen....	54
Abbildung 9: Korrelation PI-RADS-Score und ISUP-Score.	56
Abbildung 10: Box-Plot der AFS- (blau), PZ- (orange) und TZ-Regionen (grau)... ..	58

4 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PI-RADS-Scores und ihre Bedeutung	22
Tabelle 2: WHO/ISUP-Grade Groups mit dazugehörigen Gleason-Scores und Angaben zum rezidivfreiem Überleben.....	28
Tabelle 3: verkürzte TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms der 8. Auflage UICC 2017–2019.....	29
Tabelle 4: verkürzte TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms der 8. Auflage UICC 2017–2019.....	30
Tabelle 5: Baseline Charakteristika. Angaben zu den Variablen, zum Tumordurchmesser, T-Staging, N-Staging, PI-RADS und ISUP-Score und zu Tumorlokalisationen.....	45
Tabelle 6: Ergebnisse der Anzahl an vergebenen PI-RADS-Scores und ISUP-Scores. Die Tabelle stellt Anzahl und Prozentsatz der jeweiligen ISUP-Scores für die jeweiligen PI-RADS-Gruppen dar.....	54
Tabelle 7: ISUP-Scores der übersehenen Lokalisationen in der AFS-Region mit dem jeweiligen Vorkommen in absoluten Zahlen und in Prozentangaben.	59
Tabelle 8: Angaben der Prostatalokalisationen. Aufgeführt sind Segment, jeweilige Prostatalokalisation, Region, Anzahl an histologisch-gesicherten, tumorbefallenen Lokalisationen, Anzahl an radiologisch understaged („radiologisch übersehenen“) Lokalisationen und ihren prozentualen Anteil.	61

5 Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien
AFS	Anterior fibromuskuläres Stroma
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CD31	Cluster of Differentiation 3, Name eines immunhistologischen Endothelmarkers
CD34	Cluster of Differentiation 34, Name eines immunhistologischen Endothelmarkers
CEUS	Englisch: Contrast enhanced ultrasonography, deutsch: kontrastmittelverstärkter Ultraschall
cT	Clinical Tumor Extension, Klinische Tumorausbreitung
CT	Computertomographie
CZ	Englisch: Central Zone, deutsch: Zentrale Zone
D2-40	Podoplanin, immunhistologischer Antikörper
DCE	Englisch: Dynamic-contrast-enhanced MRI, deutsch: dynamische kontrastmittelverstärkte MRT
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Englisch: Diffusion-weighted Imaging, diffusions, deutsch: Gewichtete Bildgebung
EBRT	Englisch: external-beam radiotherapy, deutsch: perkutane Strahlentherapie
EU	Europäische Union
FDA	Englisch: Food and Drug Administration, deutsch: US-Behörde für Verbraucherschutz, Lebensmittelsicherheit und Medikamente
HE	Hämatoxylin-Eosin
IQR	Interquartilrange
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
LAD	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
M	Metastase
Max	Maximum
Min	Minimum

mp-MRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PI-RADS	Englisch: Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifische Membranantigen
PZ	Periphere Zone
R1	R1-Resektion: Tumor reicht mikroskopisch bis an die Geweberänder heran
RPE	Radikale Prostatektomie
S-100	Name eines immunhistologischen, kalziumbindenden Markers. Name hergeleitet aus der Eigenschaft, dass sich das Protein in einer gesättigten 100%igen Ammoniumsulfatlösung löst.
SB	Samenblase
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis
T	Tesla
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitional Zone
UICC	Union for International Cancer Control
USWE	Englisch: Ultrasound Shear Wave Elastography, deutsch: Scherwellen-Elastographie-Bildgebung
ZZ	Zentrale Zone

6 Abstrakt Deutsch

Vergleich von mp-MRT Befunden und histopathologischen Ergebnissen bei Prostatektomiepräparaten (RP) beim Prostatakarzinom (PCa)

Einleitung: Die mp-MRT-Diagnostik gilt als effiziente Früherkennungs- und Diagnostikmethode beim Prostatakarzinom. Es fehlen weiterhin empirische Daten bezüglich ihrer Qualität für die präoperative Vorhersage des Krankheitsausmaßes und der Aggressivität. Mit einer explorativen Studie wurden die MRT-Angaben mit histologischen Kontrollergebnissen hinsichtlich Tumordurchmesser, Tumorausbreitung (T-Staging), Lymphknotenmetastasierung (N-Staging), Korrelation zwischen PI-RADS v2 und ISUP-Score und Lokalisationsangaben untersucht.

Material & Methoden: Für die Studie lagen 196 Fälle vor. Zur Bestimmung des Tumordurchmessers, T-Staging und N-Staging wurden die Werte aus den MRT-Befunden entnommen und der Tumor histologisch evaluiert und vermessen. Zur Bestimmung von PI-RADS und ISUP-Scores wurde ein eigen entworfenes Schablone-system angefertigt und die PI-RADS Lokalisationen der Prostata (n=7448) nach Tumor und ISUP-Score (n=1401) analysiert. Daraus konnten die Lokalisationsangaben untersucht werden.

Ergebnisse: Im Schnitt wurde das Prostatakarzinom radiologisch um 6 mm unterschätzt. Die Resultate der Tumorausbreitung zeigen, dass Kapselüberschreitungen (T3a) und Samenblaseninfiltrationen (T3b) radiologisch signifikant übersehen wurden (p-Wert < 0.0001). Die Mehrheit der Lymphknoten wurden radiologisch richtig eingeordnet (98,5%). Bei nur geringer Fallzahl an Lymphknotenmetastasen konnte eine moderate Sensitivität (66,7%) nachgewiesen werden. Mit höherem PI-RADS-Score nahm die Anzahl höherer ISUP-Scores zu (p-Wert < 0.001). Die AFS-Region wich in einem paarweisen Vergleich signifikant von der PZ-Region ab (p-Wert = 0.0296). Etwa 50% der Tumorfiltate wurden radiologisch in der AFS-Region übersehen.

Fazit: Die Studie erlaubt eine valide Beurteilung der Genauigkeit von mp-MRT-Befunden beim Prostatakarzinom, da es an definitiven pathologischen Befunden an RPE verglichen wurde. Die Durchmesser und damit das Volumen der Krebsmanifestationen in der Prostata wurden durch die mp-MRT um 6 mm unterschätzt, was die Interpretation präoperativer Befunde beeinflussen könnte. Entsprechend kam es signifikant häufiger zu Unterschätzungen des Tumorstadiums, was bei kapselnahen

Tumoren Berücksichtigung finden sollte. Für das Lymphknoten-Staging zeigt sich ebenfalls eine Unterschätzung und eine eingeschränkte Sensitivität, wobei die Fallzahl diesbezüglich keine Schlüsse zulässt. Ferner konnte eine gute Korrelation des PI-RADS-Scores mit dem ISUP-Score nachgewiesen werden und der PI-RADS-Score eignet sich zur Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome. Zuletzt konnte beobachtet werden, dass in der AFS Region Tumoren signifikant häufiger übersehen wurden. Dies zeigt, dass bei ansonsten grenzwertig suspekten Befunden die AFS-Region in weiteren Fusionsbiopsien miterfasst werden sollte.

7 Abstrakt Englisch

Comparison of multiparametric MRI (mpMRI) results and histopathological evaluations in radical prostatectomy (RP) cases with prostate cancer (PCa)

Introduction: The multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is nowadays used as a preoperative diagnostic method to localize and evaluate prostate cancer prior to radical prostatectomy. Empirical Data regarding its efficacy is still lacking especially for histological evaluations of prostatectomy specimens. In an exploratory study further information were collected to compare mpMRI results with histopathological evaluations regarding tumor diameter, tumor extension (T-Staging), lymph node infiltration (N-Staging), correlation between PI-RADS and ISUP-score and tumor localization.

Material & methods: A total of 196 cases met the inclusion criteria and were analyzed. For tumor diameter, tumor extension and lymph node infiltration the data was extracted from mpMRI results and the tumor was microscopically measured and evaluated. For the PI-RADS-score a template for the pathological prostate slides was developed to precisely analyze localizations of the prostate (n=7448) and define the ISUP-score (n=1401). The data was utilized to analyze the tumor localizations.

Results: According to the Blant-Altman analysis, 94.6% of tumor diameter measurements were within the limits of agreement; however, the SD of tumor diameter was valued at 6 mm, meaning it underestimated the size by 6 mm. Regarding tumor extension, there was a significant discrepancy, especially for capsule breakthrough (T2/T3a) and seminal vesicle infiltration (T3a/T3b, T2/T3b) (p-value< 0.0001). Clinical and pathological lymph node staging showed a high correlation with moderate sensitivity. With increasing PI-RADS-scores higher ISUP-scores (p-value< 0.001) were detected. The AFS region differed significantly from the PZ region in a pairwise comparison (p-value = 0.0296). Approximately 50% of the tumor infiltrates were radiologically missed in the AFS region.

Conclusion: Overall, the mpMRI measured the tumor diameter accurately but underestimated the size on average by 6 mm, which should be considered in treatment options and safe margin resections. The T-Staging had a significant inaccuracy regarding capsule breakthrough and seminal vesicle infiltration and could dispute its importance for preoperative T-Staging. The detection of lymph node metastases showed only a moderate sensitivity; however, the limited number of lymph node

metastases restricts a reliable statement. The PI-RADS score can be used to detect significant prostate cancer and provide information regarding its aggressiveness. Tumor infiltration in the AFS region has been significantly missed, highlighting a pitfall in this region. Additional systemic biopsies could potentially increase the cancer detection rate in the AFS region. In cases of positive tumor evidence, the AFS region should be analyzed in follow-up biopsies.

8 Einleitung

8.1 Die Prostata

8.1.1 Anatomie

Die Prostata (prostates: altgriechisch = Vorsteher) ist eine funktionelle Geschlechtsdrüse, welche zwischen Harnblase und Beckenboden liegt und die proximale Harnröhre umschließt. Das durchschnittliche Prostatagewicht beträgt zwischen 20 g – 30 g und ist trichterförmig aufgebaut. Basal grenzt die Prostata direkt an den Harnblasenboden, die apikale Region an das urogenitale Zwerchfell. Die Pars urethra prostaticae verläuft vertikal durch die Drüse und befindet sich in einem Winkel anterior zum Verumontanum.

Posterior wird die Prostata und die dazugehörigen, kranio-dorsal gelegenen Samenblasen von der Fascia rectoprostatica (Denonvillier-Faszie) umschlossen und stellt den Grenzübergang von Rektum und Prostata dar. Ventral der Prostata liegt das Ligamentum puboprostaticum, welches sich zum Schambein erstreckt.

Die Prostata wird pathologisch-chirurgisch in den rechten und linken Prostataseitenlappen unterteilt. Die Seitenlappen werden in den Bereich der Basis, Mitte und Apex untergliedert. Die so definierten Bereiche sind für die Beschreibung der Tumorlokalisation klinisch relevant.

8.1.2 Aufbau und Feinstruktur

Die Prostata wird von einer festen Organkapsel umschlossen. Mikroskopisch setzt sie sich aus einem Drüsenparenchym mit 30 bis 50 tubulo-alveolären Drüseneinheiten und 15 bis 25 Ausführungsgängen (sog. Ductuli prostatici) zusammen, das von einem fibromuskulären Stroma umgeben wird.

Die Prostata wird pathologisch-morphologisch nach McNeal in drei große Zonen unterteilt:

- Transitionalzone (TZ)
- Zentrale Zone (ZZ)
- Periphere Zone (PZ) (1)

Der zonale Aufbau bildet die Grundlage für die Interpretation der multiparametrischen MRT-Befunde beim Prostatakarzinom.

Die Transitionalzone enthält ungefähr 5 % des Prostatavolumens, in welcher bevorzugt die adenomyomatöse Hyperplasie (BPH) entsteht und zu Miktionschwierigkeiten führen kann (2). Hier liegen im Vergleich zur PZ vermehrt kollagene und elastische Fasern sowie glatte Muskulatur. Die PZ bildet schätzungsweise 70 % des Prostatagesamtvolumens ab. In dieser Zone kommen periphere Nervenäste am häufigsten vor und verteilen sich gleichmäßig über die Apex prostatae, die Mitte und die Basis prostatae (3). Den Prostataseitenlappen, insbesondere den dorsolateralen Anteilen liegen periphere Nerven und Gefäße an. Diese werden als neurovaskuläre Bündel bezeichnet und sind u. a. für die Erektion verantwortlich. Unter der Berücksichtigung, dass etwa 70 % der Prostatakarzinome in der PZ entstehen, werden bei radikalen Prostatektomien die neurovaskulären Bündel häufig beschädigt, was zu irreversiblen Erektions- und Miktionsstörungen führen kann (4). Die zentrale Zone, bestehend aus etwa 25 % des Prostatavolumens, ist an der Basis lokalisiert und umgibt den Ductus ejaculatorii. Teilweise ist die Zone mit der TZ verschmolzen und nicht eindeutig getrennt. In der ZZ entstehen selten Karzinome oder Entzündungsprozesse (5).

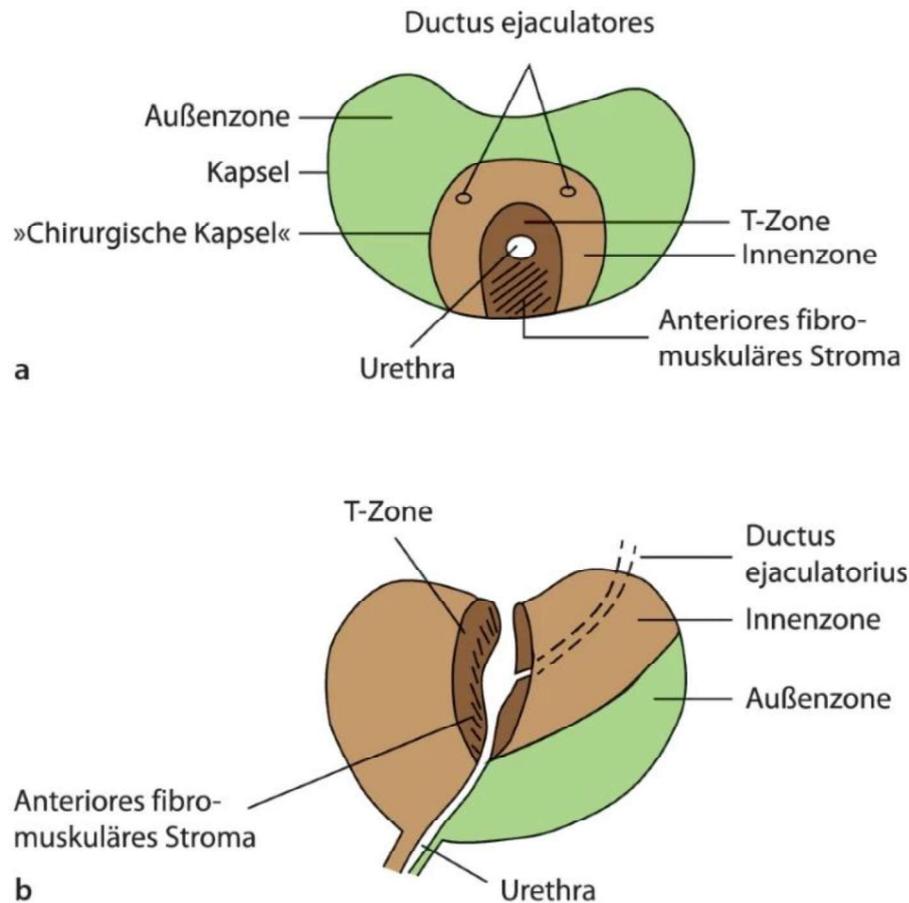


Abbildung 1: a, b: Prostatazonen nach McNeal a) Zonale Gliederung der Prostata im Horizontalschnitt b) Zonale Gliederung der Prostata im Sagittalschnitt mit Blick auf den rechten Seitenlappen. Genehmigt und übernommen aus De Zordo et al. (6)

8.2 Prostatakarzinom

8.2.1 Demographie

Das Prostatakarzinom zählt nach Schätzung der WHO zu den häufigsten Karzinomen beim Mann, mit jährlich 1.600.000 Neuerkrankungen und 366.000 Todesfällen (7). In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 58.780 Menschen an ein Prostatakarzinom mit 14.417 Sterbefällen im Jahr 2014. Die standardisierte Erkrankungsrate blieb seit 2003 unverändert und reduzierte sich leicht von 2011 bis 2016. Somit liegt das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom an zweiter Stelle der krebisbedingten Todesfälle (8,9).

Geographisch finden sich große regionale Unterschiede zwischen westlichen Industrienationen und Zweit- und Drittstaaten. Etwa 60 % aller weltweit diagnostizierten Prostatakarzinome kommen in Nordamerika und Europa vor, während im Vergleich Patienten aus der asiatischen Region deutlich seltener betroffen sind. Die häufigste

Inzidenz wurde bei afroamerikanischen Männern beobachtet (10). In Europa zeigt sich ein klassisches Nord-Süd-Gefälle. In Schweden liegen die altersentsprechenden Inzidenzen deutlich höher als in mediterranen Ländern wie beispielsweise Griechenland (11).

8.2.2 Ätiologie

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist das Alter. Anhand von Autopsien aus unterschiedlichen Ländern zeigte sich, dass die Prävalenz von okkulten Prostatakarzinomen mit dem Alter des Mannes signifikant zunimmt (12). Der Höhepunkt an Krebsdiagnosen findet sich zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr.

Als zweites, signifikantes Risiko steht die familiäre Belastung im Vordergrund. Männer unter 65. Jahre, bei denen bei einem Familienmitglied ersten Grades ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, haben ein deutlich erhöhtes Risikoprofil (13,14). Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen anderen erblichen Tumorentitäten, dazu zählen Mamakarzinome, kolorektale Karzinome, Eierstockkarzinome, Melanome und Pankreaskarzinome, die unter dem 50. Lebensjahr familiär vorkommen. Auch hier besteht ein erhöhtes Risiko an Prostatakrebs zu erkranken (15).

Darüber hinaus spielt auch die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe, wie bereits in der Demographie beschrieben, eine entscheidende Rolle. Insbesondere afroamerikanische Männer haben im Vergleich zu Kaukasiern, asiatischen und hispanischen Bevölkerungsgruppen ein erhöhtes Risiko an Prostatakrebs zu erkranken. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen afroamerikanische Männer einen höheren PSA-Wert, schlechteren Gleason-Score und ein fortgeschrittenes Tumorleiden auf (16,17). Bei der afroamerikanischen Bevölkerungsgruppe konnte häufiger eine Gen-Dysregulation von CXCR4 und BMP2 nachgewiesen werden, was mit einem erhöhten Risiko einer frühen Metastasierung einhergeht (18).

Des Weiteren wird auf eine Assoziation mit Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Faktoren hingewiesen. Seit längerer Zeit ist bekannt, dass der Lebensstil eine große Rolle in der Entstehung des Prostatakarzinoms spielt. So konnten anhand zahlreicher Studien protektive Faktoren als auch Risikofaktoren für die Entwicklung des malignen Prozesses identifiziert werden.

Hinsichtlich der Essgewohnheiten wurde belegt, dass die Einnahme von verarbeitetem, rotem Fleisch, tierischen Fetten sowie ein geringer Konsum an Gemüse mit der Entstehung des Prostatakarzinoms in Verbindung stehen (19–23).

Weiterhin zeigt sich anhand von Metaanalysen, dass Übergewicht mit einem erhöhten Risiko einhergeht, während das Rauchen als auch der Alkoholkonsum widersprüchliche Daten wiedergeben (9,24,25). Ferner weisen Beobachtungen darauf hin, dass sexuell übertragbare Erkrankungen mit den Erregern Trichomoniasis, Chlamydien und Gonorrhoe eine andauernde, chronische Entzündung der Prostata verursachen können, welches letztlich einen epithelialen Schaden zur Folge hat und eine Genomveränderung mit konsekutiven Expressionsverlust herbeiführen kann. Dies kann die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen (26,27).

8.2.3 Klinische Symptome

Im frühen Stadium des Prostatakarzinoms treten keine Symptome auf, weshalb die Mehrheit der Prostatakarzinome erst im Rahmen von jährlichen Vorsorgeuntersuchungen zufällig entdeckt werden, die in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr durchgeführt werden (28). Etwa 10 % aller Prostatakarzinome werden bei histopathologischen Untersuchungen von TUR-P Spänen inzidentell detektiert, die bei einer benignen prostaticen Hyperplasie (BPH) vorgenommen werden. Erst bei einem lokal fortgeschrittenen malignen Prozess kommt es zu einem symptomatischen Erscheinungsbild. Dazu gehören Symptome wie Hämaturie, Harnverhalt, Inkontinenz, Impotenz, Hydronephrose und Kachexie. Bei ossären, metastatischen Absiedlungen treten zudem lumbosakrale Knochenschmerzen auf.

8.2.4 Klinische Früherkennung und Basisdiagnostik

Zu den diagnostischen Verfahren einer Früherkennung zählt die Messung des Serum PSA-Wertes und die digital-rektale Untersuchung (DRU). Ergeben diese Untersuchungen Hinweise für eine Prostatakreberkrankung wird in der Regel eine systematische Prostatastanzbiopsie veranlasst. In den letzten Jahren wird die Indikation zur Biopsie jedoch zunehmend von den Ergebnissen der multiparametrischen MRT der Prostata abhängig gemacht. Die MRT-Diagnostik erlaubt außerdem eine gezielte Biopsie auffälliger Regionen, was den diagnostischen Wert der Biopsie, insbesondere für klinisch relevante, aggressive Karzinome, verbessert.

Bei dem „Prostata spezifischen Antigen“ (PSA) handelt es sich um ein Enzym namens „Serinprotease“, welches das Protein Semenogelin-1 spaltet und das Ejakulat verflüssigt. Es wird ausschließlich in der Prostata produziert und ist somit organspezifisch. Die PSA-gestützten Früherkennungsmaßnahmen sind mehrdeutig und es besteht kein Konsens der Interpretationen der Studien, da unterschiedliche Intervalle, Alterszeitpunkte, aber auch andere Grenzwerte festgelegt wurden, die eine allgemeine Übertragbarkeit des PSA-Wertes erschweren.

Die Referenzwerte liegen zwischen 0-2 ng/ml im Normbereich, ab > 2 ng/ml wird eine jährliche Kontrolle, ab > 4 ng/ml eine Prostatabiopsie empfohlen (29,30).

Die DRU ist ein Tastbefund, der mit geringem Aufwand und niedrigen Kosten in der klinischen Praxis Anwendung findet. Während der Untersuchung können Indurationen und Asymmetrien, welche in den posterior und lateralen Regionen der Prostata getastet werden, auf ein Prostatakarzinom hinweisen, da das Karzinom in der Regel in der Peripherie der Prostata entsteht. Die Sensitivität der DRU ist insgesamt gering, verbessert sich jedoch in Kombination mit einem erhöhten PSA-Wert. Dabei liegt die Sensitivität bei 59 %, während die Spezifität 94 % beträgt (31).

In Fällen auffälliger Untersuchungskonstellationen sollte eine Stanzbiopsie erwogen werden, die in Form einer systematischen Biopsie, einer mp-MRT-gestützten Biopsie oder in einer Kombination beider Verfahren erfolgen kann.

8.2.5 Weitere bildgebende Möglichkeiten in der klinischen Diagnostik

Die mp-MRT Untersuchung hat sich speziell für Stanzbiopsien in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms etabliert. Alternativ finden sich weitere bildgebende, diagnostische Verfahren, die unterstützend indiziert sein können.

Für die DRU kann ergänzend eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) oder eine Dopplersonografie eingesetzt werden, was insbesondere bei adipösen Patienten hilfreich sein kann. Die Ergebnisse beider Untersuchungen unterscheiden sich nur geringgradig (32,33).

Auch ein kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS) kann in seltenen Fällen eingesetzt werden, findet jedoch aufgrund der geringen Datenlage und der geringen Sensitivität in der Routinediagnostik keine breite Anwendung (34).

Weiter kann die PET/CT-Bildgebung, speziell die PSMA-basierte PET-Untersuchung mit den radioaktiven Substanzen „GA-68 PSMA-11“ und „Piflufolastat F-18“ für die klinische Beurteilung zum Ausschluss bzw. zur Lokalisation von Fernmetastasen, von Lymphknotenmetastasen und eines Lokalrezidives sinnvoll sein, was kürzlich in der amerikanischen Literatur an Bedeutung gewonnen hat und seit Dezember 2020 bzw. Mai 2021 von der FDA als diagnostische Modalität für Fern- und Lymphknotenmetastasen zugelassen wurde (35,36).

Im Falle von metastasierten Prostatakarzinomen, insbesondere Knochenmetastasen, können im Rahmen der klinischen Umfelddiagnostik weitere bildgebende Methoden verwendet werden.

8.3 Multiparametrisches MRT

8.3.1 multiparametrische MRT-Diagnostik

In den letzten Jahren hat sich die multiparametrische MRT-Diagnostik als verlässliche Ergänzung für die Visualisierung von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen etabliert und spielt eine entscheidende Rolle in der Entnahme von Prostatabiopsien. Die MRT-gestützte Prostatabiopsie kann gegenüber den alleinigen systematischen Biopsien eine höhere Detektionsgenauigkeit von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nachweisen. Eine Kombination mit systematischen Verfahren erreicht nochmals bessere Detektionsraten (37–40).

Des Weiteren lassen sich mit Hilfe des mp-MRTs wichtige diagnostische und therapeutische Rückschlüsse ziehen, welche das weitere Vorgehen bestimmen. Es unterstützt bei der Selektion von Patienten, die für eine Biopsie geeignet wären, hilft bei der Detektionsgenauigkeit der Tumorlokalisierung und kann zu einer besseren Einschätzung des klinischen Tumor-Staging und der Risikostratifizierung beitragen. Zusätzlich findet es Anwendung für das Monitoring von Patienten der niedrigen und intermediären Risikogruppe, welche sich für eine Active Surveillance (AS) eignen (41).

In den Anfangsjahren um 1982 wurden die ersten MRT-Untersuchungen der Prostata mit einer Magnetstärke von 0,08 Tesla (T) untersucht (42). Heutzutage hat sich dank technischen Fortschritts die Feldstärke erhöht und ein 1,5 T oder ein 3 T sind für die MRT Mindeststandardwerte. Ein 3,0 Tesla sollte aufgrund des verbesserten Signal-zu-Rausch Verhältnisses (SNR) gegenüber einem 1,5 Tesla bevorzugt verwendet werden.

Durch die Weiterentwicklung des mp-MRTs können immer gezielter Konturveränderungen der Prostata, eine Verbreiterung bzw. ein Verlust der neurovaskulären Strukturen und eine extrakapsuläre Tumorausbreitung detektiert werden.

8.3.2 Funktionsweise der multiparametrischen MRT

Die multiparametrische MRT-Diagnostik setzt sich aus drei Sequenzen zusammen. Dazu zählen die T2w-MRT Sequenzen in axialer, koronarer und sagittaler Schnittführung zur Beurteilung der Morphologie, das Diffusions-gewichtete MRT in axialer Schnittführung mit „Apparent Diffusion Coefficient“ (ADC) zur Einordnung der Zelldichte und eine „dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT“ (DCE-MRI) in axialer Schnittführung, die Aufschluss über die Neovaskularisation gibt (43).

Die multiparametrische Bildgebung basiert darauf, dass Wassermoleküle Gewebe diffundieren, welches sich in der Signalgebung widerspiegelt. Dabei werden zwei Impulse zueinander gewertet. Je schneller Wassermoleküle Gewebe bzw. Läsionen diffundieren, umso weniger T2w Signale senden sie beim ersten Impuls im Vergleich zum zweiten Impuls ab. Wie stark sich die beiden Impulse voneinander unterscheiden, lässt sich anhand des b-Wertes ablesen. Im Falle eines Prostatakarzinoms ist die Wassermobilität reduziert. Dies lässt sich anhand der Zelldichte der DWI-Sequenz erkennen. Die dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz (DCE) basiert auf der Signalanalyse früharterieller Mehrdurchblutungen in suspekten Tumorarealen, welche nach einer rapiden intravenösen Kontrastmittelinjektion in einem bestimmten Bezirk einen sogenannten „Wash in“ Nachweis aufzeigt (44).

Zusammengefasst stellen sich karzinomsuspekte Areale in den mp-MRT-Befunden mit einem niedrigen T2-Signal, einer Diffusionseinschränkung mit hohem DWI-Signal bei hohem b-Wert und simultan niedrigem Signal auf der ADC-Parameterkarte dar. Ferner kann eine früharterielle Mehrdurchblutung auftreten, die allerdings nicht spezifisch ist (5,45).

8.3.3 PI-RADS System

Um die karzinomsuspekten Herdbefunde in den MRT-Untersuchungen standardisiert zu beurteilen, hat die Arbeitsgruppe „International Prostate MRI Working Group“ im Jahr 2012 das sogenannte PI-RADS System (engl. „Prostate Imaging Reporting and Data System“) entwickelt, welches die Herdbefunde in fünf Stufen einteilt (46,47). In den

Jahren 2014 und 2019 wurde die Kategorisierung in „PI-RADS v2“ und „PI-RADS v2.1“ auf Anregungen klinischer Zentren erweitert und aktualisiert. Dabei wurden insbesondere die unscharfen Kriterien für PI-RADS-Score 2 und 3 Läsionen in der Transitionalzone überarbeitet (48). Zudem hat die Arbeitsgemeinschaft Leitlinien zu praktischen Aspekten wie Vorbereitung, Umfang und Durchführung erstellt, die weiter Aufschluss über die Interpretation der MRT-Untersuchungen und Empfehlungen zu den technischen Standards, Voruntersuchungen, speziellen Sequenzen und Indikationen geben (49,50). Die PI-RADS Graduierung hat sich über die Jahre als verlässliche Methode etabliert und ist fester Bestandteil im klinischen Alltag. Tabelle 1 zeigt das PI-RADS System mit ihren fünf Kategorien für die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms:

Tabelle 1: PI-RADS-Scores und ihre Bedeutung. Adaptiert nach Weinreb et al. (51)

PI-RADS Klassifikation	Definition
1	Höchst unwahrscheinlich, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorliegt
2	Unwahrscheinlich, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorliegt
3	Unklarer Befund, klinisch signifikantes Prostatakarzinom kann vorliegen

4	Wahrscheinlich, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorliegt
5	Höchst wahrscheinlich, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorliegt

Mit Hilfe des PI-RADS-Score können mit hoher Sensitivität klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert werden, was anhand mehrerer Studien nachgewiesen werden konnte. Kasivisvanathan et al. als auch Woo et al. diagnostizierten in ihren Arbeiten für den PI-RADS-Score 3 eine Sensitivität von 12 % und 23 %, für den PI-RADS-Score 4 eine Sensitivität von 49 % bis 60 % und für den PI-RADS-Score 5 eine Sensitivität von 77 % und 83 %. Während die PI-RADS 4 und 5 Läsionen unter Berücksichtigung weiterer klinischer Parameter aggressiven Therapiemöglichkeiten unterliegen, besteht für PI-RADS ≤ 3 Läsionen unter der Voraussetzung eines niedrigen PSA-Wertes kein breiter Konsensus, welche therapeutischen oder diagnostischen Maßnahmen im Anschluss erfolgen sollen. Vor allem unter PI-RADS 3 Läsionen werden häufig benigne Prozesse nachgewiesen, zeigen jedoch in etwa 20 % der Fälle klinisch nicht signifikante als auch high-risk Prostatakarzinome (52). Daher sollten in solchen Fällen Prostatastanzbiopsien zur diagnostischen Abklärung erwogen werden. Die in der Praxis nachgewiesene hohe Reproduzierbarkeit und relativ hohe Sensitivität als auch moderate Spezifität des PI-RADS Scores könnte außerdem einen unabhängigen, präoperativen Prognosewert darstellen (53).

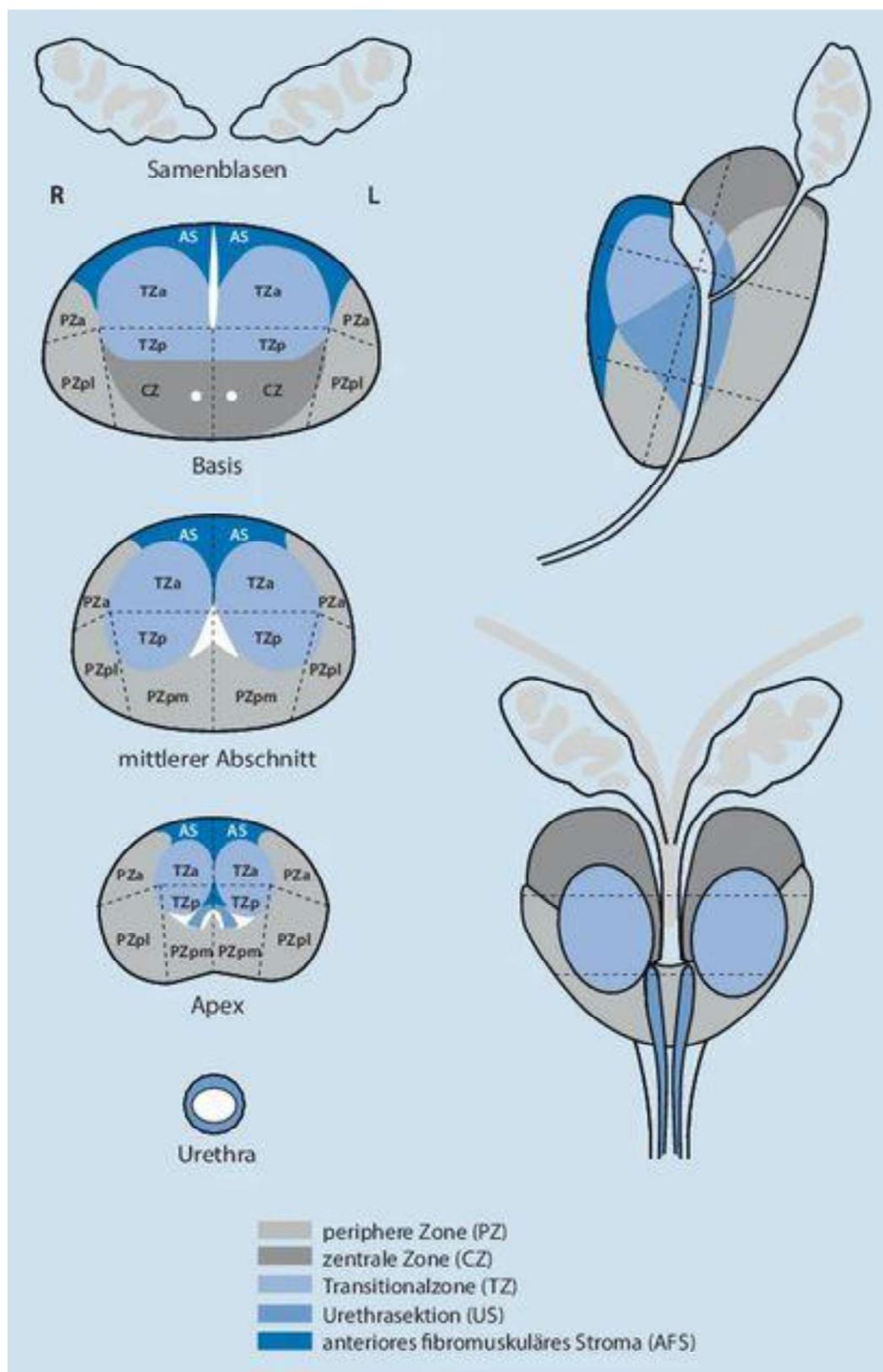


Abbildung 2: Anatomisches Schema der Prostata für die Befunddokumentation nach PI-RADS v2 mit Einteilung der Höhen Apex, Mitte und Basis. In der Schemakarte werden 38 Lokalisationen der Prostata dargestellt. Übernommen aus Franiel et al. (54)

8.4 Pathologie des Prostatakarzinoms

8.4.1 Histopathologische Diagnostik der Prostatakarzinome

Adenokarzinome stellen 95 % aller in der Prostata vorkommenden Karzinome. Zu den übrigen 5 % gehören neuroendokrine Tumoren, Urothelkarzinome, Sarkome, Basalzellkarzinome und Lymphome. Die Diagnosestellung des Adenokarzinoms der Prostata basiert auf einer Kombination von histomorphologischen Merkmalen. Gegebenenfalls sollte der Immunphänotyp zum differentialdiagnostischen Ausschluss von benignen Mimickerläsionen mitberücksichtigt werden. Die histopathologische Begutachtung erlaubt die Klassifikation histologischer Subtypen, das Grading des Prostatakarzinoms und Rückschlüsse für spezielle Therapieeffekte sowie prognostische und prädiktive Faktoren. Die Diagnosekriterien sind für Stanzbioptate, transurethrale Resektate und RPE generell anwendbar und setzen sich aus sicheren und unsicheren Kriterien zusammen, die von Stout 1953 erstmals veröffentlicht wurden und teilweise immer noch gelten (55). Die histomorphologischen Merkmale bestimmen den Gleason-Score, welcher die Grundlage für das Grading des Prostatakarzinoms bildet.

8.4.2 Gleason-Score

Der klassische Gleason-Score wurde 1966 erstmals eingeführt und ist seitdem aus verschiedenen Gründen weiterentwickelt worden. Zu den wichtigsten Neuerungen zählten, dass der Gleason-Score 1 & 2 im Jahr 2005 aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit und geringer Korrelation mit nachfolgenden RPE-Präparaten abgeschafft wurde und teilweise der heutigen benignen Läsion einer Adenose entspricht (56). Seit 2014 wird parallel zum Gleason Grading die „WHO Grade Group“ mitaufgeführt. Eine erneute Konsenskonferenz im Jahr 2019 ergab weitere Neuerungen, welche sich hauptsächlich auf Änderungen der histologischen Klassifikation und zunehmende genomische Alterationen der unterschiedlichen Grade Groups konzentrieren (57). Folgende histologische Merkmale zeichnen die jeweiligen Gleason-Muster aus:

Die Diagnosestellung eines Gleason-Score 1 und 2 ist seit 2005 obsolet und hat keine prognostische oder therapeutische Relevanz mehr (58). Dabei zeigt sich histomorphologisch ein gering verändertes Wuchsmuster. Die Drüsen sind scharf begrenzt und eine Stromainvasion ist nicht zu verzeichnen (59).

Das Gleason Grading 3 des Prostatakarzinoms ist das häufigste Muster und setzt sich aus einem wohlgeformten, gering veränderten, individuell abgrenzbaren, mikroazinären Drüsenmuster zusammen.

Der Gleason-Score 4 enthält schlecht geformte, fusionierende Drüsen. Dazu ist das kribriforme Wachstumsmuster charakteristisch. Auch eine Glomerulation oder in seltenen Fällen ein „hypernephroides“ Muster mit dicht aneinander liegenden Drüsen und Tumorzellen mit klarem Zytoplasma kann dem Gleason Muster 4 zugeordnet werden. Insgesamt besteht eine geringe Interobservervariabilität für das Gleason Grading 4 und es ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (60).

Der Gleason-Score 5 besteht aus entdifferenzierten Drüsen in Form eines einzelzelligem, flächenhaft-soliden oder strangförmigen Wachstumsmuster. Ebenfalls finden sich solide Nester mit rosettenartigen Lumina. In seltenen Fällen sind Komedonekrosen vorzufinden, die sich ebenso einem Gleason Muster 5 zuordnen lassen. Eine Perineuralscheidenkarzinose ist in dieser Gruppe häufig vorzufinden (61).

Die Muster werden zusammengefasst in der Abbildung 2 dargestellt. Das Gleason Grading des Prostatakarzinoms hängt außerdem von dem zu untersuchenden Präparat ab. An Prostatastanzbiopsien gilt das Prinzip „the most and the worst“. Hier wird die häufigste und schlechteste Graduierung ermittelt. An TURP- und RPE-Präparaten wendet man das Prinzip „the most and second most“ an. Dabei wird der häufigste und zweithäufigste Grad hinzugezogen. Gegebenenfalls kann ein tertiäres Muster in Befunden ergänzt werden (51).

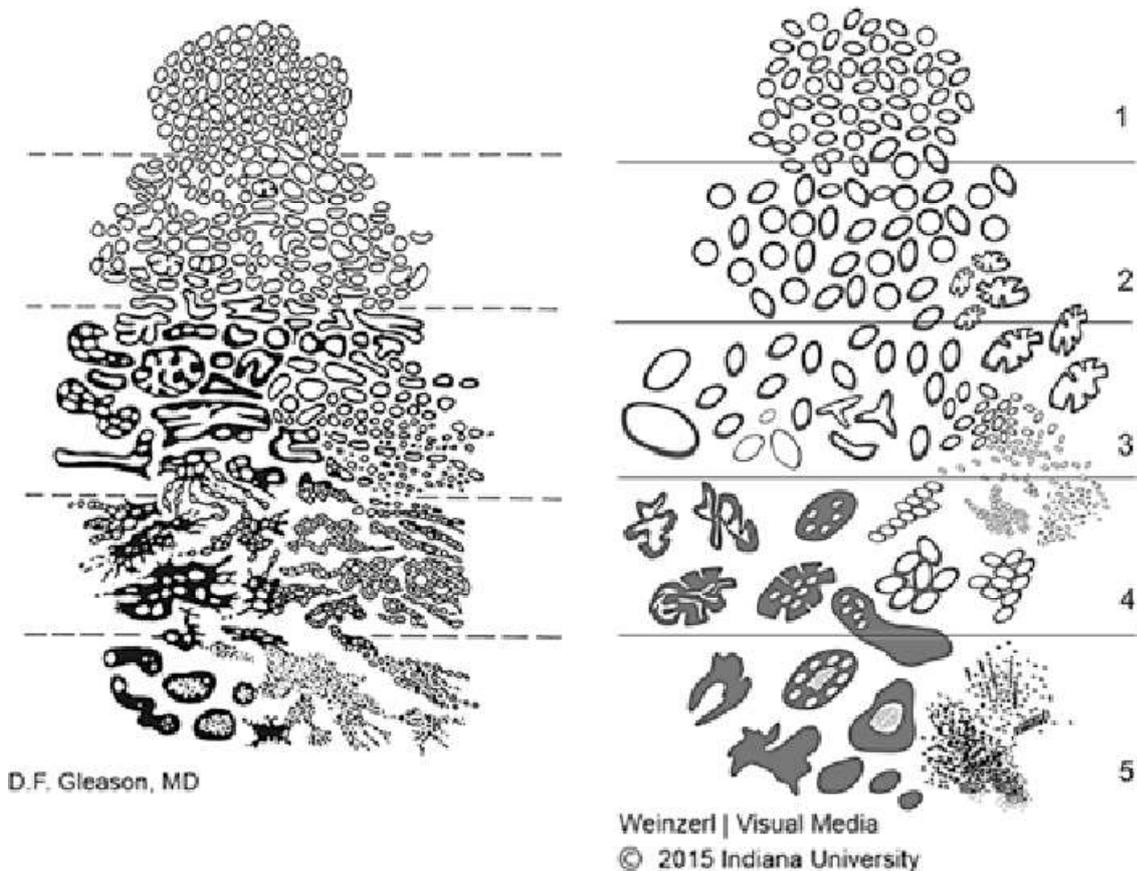


Abbildung 3: Schemata des Prostatakarzinoms mit seinen histomorphologischen Mustern. Die originäre Version (links) und modifizierter Gleason-Score (rechts). Genehmigt und übernommen aus Epstein et al. (51)

8.4.3 WHO/ISUP Grading

Parallel zum Gleason-Score soll seit Überarbeitung der WHO-Klassifikation im Jahr 2016 eine zusätzliche Graduierungsgruppe angegeben werden. Die klinische Zusatzinformation erleichtert die klinische Risiko- und Prognoseabschätzung. Eine erhöhte Grade Gruppe geht mit einem deutlich erhöhten Risiko eines Rezidivs und somit einer erhöhten krankheitsassoziierten Mortalität einher (62,63).

Tabelle 2: WHO/ISUP-Grade Groups mit dazugehörigen Gleason-Scores und Angaben zum rezidivfreiem Überleben (62)

WHO Grade Group/ ISUP Grade	Gleason-Score	Rezidivfreies Überleben
1	3 + 3 = 6	96 %
2	3 + 4 = 7	88 %
3	4 + 3 = 7	63 %
4	4 + 4 = 8, 3 + 5 = 8, 5 + 3 = 8	48 %
5	4 + 5 = 9, 5 + 4 = 9, 5 + 5 = 10	26 %

8.4.4 Tumor Staging

Das Staging System wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) entwickelt. Momentan gilt für das Prostatakarzinom die achte Edition (2017-2020) und setzt sich aus Informationen über die Tumorausbreitung (T), die Lymphknotenbeteiligung (N), dem Vorliegen von Metastasen (M), dem PSA-Wert und histologische WHO/ISUP Gruppen zusammen, um das Prognosestadium sowie das Rezidiv- bzw. Sterberisiko zu ermitteln (64).

Dazu sollten entsprechende Begriffe eingeordnet werden. Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom setzt sich aus einem T1-2, N0, M0 zusammen. Ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom definiert sich durch die Stadien T3-T4, N0, M0. Liegt ein N1 oder M1 vor, wird der Begriff eines metastasierten bzw. fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verwendet (28).

Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom werden, abhängig von Prostatabiopsien, DRU und bildgebenden Verfahren, einem klinischen Stadium zugeordnet. Im Falle einer radikalen Prostatektomie wird ein pathologisches Stadium herangezogen.

Regionäre Lymphknoten sind beim Prostatakarzinom definiert als Lymphknoten aus dem kleinen Becken, im Wesentlichen die der Bifurkation unterhalb der Aa. Iliace communes.

Metastasen, die eine Größe von 0,2 cm unterschreiten, können mit einem pN1mi verschlüsselt werden (64).

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Tabelle 3: verkürzte TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms der 8. Auflage UICC 2017–2019 (64)

T- Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (ein- oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Spinctor externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

Tabelle 4: verkürzte TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms der 8. Auflage UICC 2017–2019 (64) (64)**N- Regionäre Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M- Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

8.5 Therapiemöglichkeiten beim Prostatakarzinom

Die Therapieentscheidung beim Prostatakarzinom hängt von zahlreichen Faktoren ab. Dazu zählen u. a. die anatomische Ausbreitung (Tumorausbreitung, nodaler Status, Fernmetastasierung), histologische Graduierung (Gleason-Score/Grade Group) von Stanzbiopsien, molekulare und prädiktive Eigenschaften, der Serum PSA-Wert, zu erwartende Therapieergebnisse, potenzielle Komplikationen der Therapie, mögliche langfristige Folgen für die Lebensqualität und nicht zuletzt der Allgemeinzustand, die Komorbidität und die geschätzte Lebenserwartung des Patienten. Für Männer der Niedrig-Risiko-Gruppe (low-risk) ist eine "Active Surveillance" (AS) empfehlenswert. Für Patienten der „intermediate-risk“ und „high-risk“-Gruppen wird oft ein aktives Vorgehen empfohlen. Die meisten Patienten werden in kurativer Intention mit einer radikalen Prostatektomie (RPE) therapiert. Alternativ stehen strahlentherapeutische Verfahren, meist in Kombination mit einer Hormonentzugstherapie zur Verfügung. In der Regel kommt dabei eine perkutane Radiotherapie (EBRT) zum Einsatz.

8.6 Aktueller klinischer Stellenwert der multiparametrischen MRT-Untersuchung und Stand der publizierten Studien und Literatur

Die mp-MRT hat sich in den aktuellen Leitlinien als fester Bestandteil in der klinischen Diagnostik des Prostatakarzinoms, vor allem im Rahmen von MRT-Fusionsbiopsien der Prostata, etabliert. Durch den Einsatz der mp-MRT kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms besser abgeschätzt werden. Die Treffsicherheit der Biopsie für klinisch relevante Karzinome hat sich durch ihren Einsatz erhöht und es können überflüssige Biopsien vermieden werden.

Darüber hinaus kann das mp-MRT relevante Informationen für die präoperative klinische Einschätzung geben. So findet es Anwendung bei der klinischen Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms und beim klinischen Lymphknoten-Staging. Tumordurchmesser und Lokalisation des Karzinoms lassen sich mit Hilfe der mp-MRTs besser abschätzen.

Doch wie verlässlich sind die Angaben der mp-MRT Befunde für die klinische Praxis?

Die aktuelle Leitlinie gibt an, dass bildgebende Verfahren für das Tumor-Staging herangezogen werden sollten. Außerdem lassen sich aus klinischen Parametern und Biopsieergebnissen mit Hilfe von Nomogrammen Wahrscheinlichkeiten für ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Lymphknotenmetastasierung ableiten. Für die Bildgebung sollte das Verfahren mit den besten Testgüteparametern verwendet werden. Unter den etablierten diagnostischen Verfahren stellt das mp-MRT aktuell die verlässlichste Methode dar. Der Empfehlungsgrad hierfür bleibt offen, da die Datenlage für das mp-MRT weiter gering ist (28). Zwar finden sich zu unterschiedlichen Fragestellungen zur Genauigkeit des MRTs zahlreiche Publikationen. Jedoch ist die Evidenzlage für das mp-MRT weiterhin gering. Um die diagnostische Güte der mp-MRT einschätzen zu können, wurden die Untersuchungsergebnisse meist mit den Ergebnissen der Prostatabiopsie verglichen. Studien mit RPE-Präparaten sind demgegenüber kaum verfügbar.

Hinsichtlich der Beurteilung der diagnostischen Güte der mp-MRT sind folgende Parameter von besonderem klinischem Interesse:

Tumordurchmesser

Das mp-MRT kann als Ersteinschätzung den Tumordurchmesser ermitteln. Eine veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2021 zeigte, dass größere Tumoren (> 12 mm) häufiger und größere Unterschätzungen aufweisen (65). Die Angaben zum Tumordurchmesser des Prostatakarzinoms sind klinisch relevant, da Sie Hinweise auf das Tumorstadium und die Aggressivität des Tumors liefern. Darüberhinaus kann der Tumordurchmesser für therapeutische Entscheidungen eine wichtige Rolle spielen. Bei der radikalen Prostatektomie könnte eine genauere Kenntnis des Tumordurchmessers eine bessere Einschätzung der Abstände des Tumors zu Resektionsrändern ermöglichen und so eine Resektion im Gesunden bzw. ein nervenerhaltenes Vorgehen beim Patienten gewährleisten.

Tumorausbreitung & Lymphknotenmetastasierung

Die mp-MRT Befunde haben zudem in der präoperativen Diagnostik einen wichtigen Stellenwert für das Tumor-Staging erlangt, da sie eine extraprostatiche Tumorausbreitung mit einem Kapseldurchbruch oder einer Samenblaseninfiltration nachweisen können. Zudem kann eine Infiltration bzw. der Abstand zu den neurovaskulären Bündeln vor einer Operation ermittelt werden (66). Studienergebnisse belegen, dass das mp-MRT gegenüber anderen Modalitäten für die Tumorausbreitung eine höhere diagnostische Wertigkeit aufweist (28). Lediglich PSMA-basierte PET/CT-Untersuchungen könnten eine ähnliche bzw. teilweise bessere Sensitivität und Spezifität erreichen (67). Die Leitlinien empfehlen das MRT als bevorzugtes Mittel für die radiologische Einschätzung der Tumorausbreitung (68).

Das Lymphknoten-Staging wiederum gilt in vielen Studien als inakkurat bzw. wenig sensitiv. Vor allem kleinere Lymphknotenmetastasen sind radiologisch meist nicht zu detektieren, obwohl in einer neueren Untersuchung eine hohe Detektionsgenauigkeit mit dem mp-MRT erreicht wurde (5,69). Die an großen Erwartungen gebundenen Daten der „PSMA-PreRP“ und „OSPReY“ Studien mit PSMA-basierten PET/CT Untersuchungen ergaben ähnliche bis allenfalls leicht bessere Ergebnisse gegenüber dem mp-MRT (70,71).

Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms

Der in den MRT-Befunden angegebene PI-RADS-Score schätzt ab, wie wahrscheinlich ein Prostatakarzinom vorliegt. Publierte Studienergebnisse zeigen, dass die Einführung des PI-RADS-Scores zu einer höheren Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen führte. Nach Woo et al. lassen sich insgesamt 89 % der Prostatakarzinome mit einem mp-MRT nachweisen (66). Dies bedeutet wiederum, dass 11 % der Karzinome nicht detektiert werden. Bislang fehlen in der Literatur Angaben, ob einzelne Regionen bzw. Lokalisationen statistisch häufiger übersehen (bzw. understaged) werden. Bekannt ist, dass Prostatakarzinome in der Transitionalzone schwieriger zu detektieren sind, da sie aufgrund der Diffusionseigenschaft differentialdiagnostisch nicht einfach von BPH-Knoten zu unterscheiden sind (5).

Des Weiteren gibt es Evidenzen, dass eine Korrelation zwischen dem radiologischen PI-RADS-Score und dem histopathologisch ermittelten ISUP-Score besteht (72,73).

Diese Korrelation könnte eine bessere prätherapeutische Abschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms erlauben und damit für die Unterscheidung von nicht-signifikanten und signifikanten Prostatakarzinomen klinisch relevant sein.

Bisherige Studien basieren dabei weitestgehend auf Prostatastanzbiopsien als histologische Kontrollgruppen. Ergebnisse in Korrelation mit RPE-Präparaten sind weiterhin unzureichend.

8.7 Arbeit und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel die diagnostische Aussagekraft der mp-MRT bei der Primärdiagnose des Prostatakarzinoms zu untersuchen. Dabei sollen die Befunde der mp-MRT mit den endgültigen Befunden der histopathologischen Untersuchung nach radikaler Prostatektomie verglichen und folgende Fragen beantwortet werden:

1. Eignet sich das mp-MRT für eine exakte Vorhersage des Tumordurchmessers?
2. Wie akkurat ist das radiologische T- und N-Staging im Vergleich zu den pathologischen Befunden?
3. Wie gut korreliert der PI-RADS-Score mit dem ISUP-Score am Prostatektomiepräparat und somit mit der Aggressivität des Tumors?

4. Lassen sich durch die Lokalisationsanalyse einzelne Regionen bzw. Lokalisationen identifizieren, die statistisch signifikant in den mp-MRT übersehen (radiologisch understaged) werden?

Durch diese Forschungsarbeit können weitere Erkenntnisse und Daten gesammelt werden, welche die Bedeutung und Effizienz des multiparametrischen MRTs für die klinische Praxis untermauern und ggf. bereits vorliegende Daten bestätigen, sowie durch neue Erkenntnisse eine bessere Interpretation der mp-MRT Befunde erlauben könnten.

9 Material & Methodik

9.1 Datensicherheit

Für die experimentelle, nicht-interventionelle Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor und entspricht den berufsethischen und berufsrechtlichen Aspekten wie es die Satzung der Charité - Universitätsmedizin und Deklaration von Helsinki zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis vorschreibt. Die Daten der Studienteilnehmer wurden entsprechend den rechtlichen Rahmenbedingungen der Geheimhaltung verschlüsselt und anonymisiert in einer Tabelle erfasst. Die Zugangsrechte der archivierten Daten lagen ausschließlich in elektronischer Form beim Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Weikert und während der Forschungsarbeit beim Promovierenden.

9.2 Studiendesign

Mit einer explorativen Studie wurden die radiologischen, multiparametrischen MRT-Befunde mit histopathologischen Kontrollergebnissen verglichen. Dabei wurden am Vivantes Humboldt Klinikum Berlin alle Prostatektomiefälle untersucht, bei denen präoperativ eine multiparametrische-MRT-Diagnostik durchgeführt wurde. Hierzu wurden die Daten der Patienten aus den radiologischen Befunden extrahiert und die histopathologischen Auswertungen hinsichtlich der oben genannten Fragestellungen evaluiert. Um herauszufinden, wie akkurat der Tumordurchmesser in der mp-MRT Modalität angegeben wurde, konnten die Ausmessungen aus den radiologischen und pathologischen Befunden entnommen werden. Hinsichtlich der Frage der Tumorausbreitung und Lymphknotenmetastasierung, wurden die Daten ebenfalls aus den Befunden extrahiert. Der Vergleich von PI-RADS-Score und ISUP-Score unterlag einer detaillierten Aufarbeitung der einzelnen Lokalisationen. Die Angaben zum PI-RADS-Score konnten aus den radiologischen Befunden entnommen werden. Für die pathologischen Kontrollobjektträger wurde ein eigendesigntes Schablonensystem entwickelt, das es ermöglichte, die Angaben des Prostatakarzinoms aus den radiologischen Befunden gemäß der Abbildung 2 genau zu analysieren. Anschließend erfolgte eine statistische Datenanalyse für die vier oben genannten Fragestellungen.

9.3 Patientenkollektiv

Das abschließende Patientenkollektiv von 196 Patienten war im Humboldt Klinikum Berlin in Behandlung und wurden an der Klinik für Urologie operiert. Die Altersspanne der Patienten zur Zeit der RPE war 40 – 81 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre. Der Durchschnittswert der PSA-Werte war 7,5 ng/ml, die Standardabweichung lag bei 10,1 ng/ml, das Minimum bei 1,5 ng/ml und das Maximum bei 86 ng/ml. Von den untersuchten Fällen waren klinisch n=32 einem low-risk Prostatakarzinom, n=122 einem intermediate-risk Prostatakarzinom und n=42 einem high-risk Prostatakarzinom nach D'Amico zuzuordnen (74). Bei 11 Patienten wurde keine präoperative Stanzbiopsie (histologische Sicherung durch eine Prostataresektion), in 153 Fällen wurde eine präoperative Stanzbiopsie und in 32 Fällen wurde eine zweite Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

9.4 Chirurgisches Verfahren der Prostatektomien

Bei allen Probanden kam entweder eine minimal-invasive, roboter-assistierte Technik mit dem sogenannten „Da-Vinci-System“ zum Einsatz oder es erfolgte eine offene retropupische, radikale Prostatektomie einschließlich einer pelvinen Lymphknoten-dissektion. Die Ektomien wurden ausschließlich von zwei langjährig erfahrenen Urologen durchgeführt.

9.5 Inklusions- und Exklusionskriterien

Von den in den Jahren 2014 – 2019 am Vivantes Humboldt-Klinikum mit einer radikalen Prostatektomie behandelten Patienten lag bei 291 Fällen eine präoperative mp-MRT Untersuchung der Prostata vor.

Zu den Inklusionskriterien gehörten vollständige und detaillierte radiologische Befunde mit Angaben zum Tumordurchmesser, zur Tumor- und Lymphknotenausbreitung, zur akkuraten Lokalisationsangabe (n=121 mit schriftlicher Beschreibung, n=75 mit graphischer Darstellung) und Angaben zum PI-RADS-Score.

Histopathologische Inklusionskriterien waren eine Leitlinien-empfohlene Aufarbeitung der Prostata (siehe „Makroskopische Aufarbeitung“) im Zuschnitt mit mindestens 3 und maximal 16 Großflächen und dem mikroskopischen Vorliegen eines azinären Adenokarzinoms der Prostata.

In zwei Fällen handelte es sich um ausländische Befunde (n=1 spanisch, n=1 russisch), welche aufgrund sprachlicher Limitierungen exkludiert wurden. In n=83 Fällen waren in den radiologischen Angaben grobe und inakkurate Lokalisationen dokumentiert, welche für die Fragstellungen ungenügende Informationen aufwiesen. Weiterhin konnte das für die Pathologie entworfene Schablonensystem in elf Fällen (n=11) aufgrund starker Deformitäten keine Anwendung finden. In drei Fällen (n=3) überstiegen die Großflächenlamellen die Anzahl von 16 bzw. erreichten nicht die minimale Anzahl von 3. Des Weiteren wurden RPE mit einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung exkludiert, da eine abweichende Prostataaufarbeitung erfolgte bzw. eine eingeschränkte Großflächenaufarbeitung resultierte. Nach mikroskopischer Begutachtung wurden außerdem abweichende Tumormorphologien (n=1, per continuitatem infiltrierendes Urothelkarzinom) von der Studie ausgeschlossen. Abschließend lagen für die Studie 196 Fälle vor.

9.6 MRT-Befunde und Untersuchungsbedingungen

Die mp-MRT Untersuchungen wurden in unterschiedlichen Einrichtungen und Krankenhäusern von unterschiedlichen Fachärzten:innen durchgeführt, wobei die Mehrzahl aus dem Universitätsklinikum der Charité (n=102) und aus dem Gesundheitszentrum Berlin-Buch Helios (n=48) stammten. Die Variabilität der untersuchenden Ärzte:innen wurde unter Berücksichtigung, dass eine hohe Übereinstimmung von geschulten Radiologen:innen für das Verwenden des PI-RADS-Scores besteht, akzeptiert (75).

Die radiologischen MRT-Untersuchungen des Patientenkollektivs entsprachen den technischen Qualitätsstandards zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms, wie sie in der Arbeitsgruppe „Uroradiologie“ der Deutschen Röntgengesellschaft erarbeitet wurden (76). In der Studie waren geschlossene 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (AvantoR Siemens, Erlangen) und 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Siemens Skyra, body matrix & spine coil) mit Mehrkanal-Oberflächenspule im Einsatz. Folgende Sequenzen mussten definitionsgemäß im Befund angegeben werden: eine Kombination aus T2-gewichteten Sequenzen, eine Diffusionswichtung (DWI) und dynamische Kontrastmittelverstärkte Sequenz (DCE).

Ferner wurde in allen Fällen eine bolusförmige, intravenöse Applikation von Kontrastmittel (Gadovist oder Prohance) verabreicht.

Um die relevanten Informationen aus den MRT-Befunden für die statistische Analyse zu bewerten, wurden die erhobenen Informationen primär aus der „Beurteilung“ und „Diagnose“ der radiologischen Befunde gesammelt. Falls die Daten hier nicht angegeben wurden, konnten die Informationen aus der „Beschreibung“ eruiert werden. Zur statistischen Einordnung mussten folgenden Kriterien in den radiologischen Angaben vorliegen:

1. Damit für die spezifischen Lokalisationen das Prostatakarzinom statistisch als positiver Wert eingetragen werden konnte, mussten eine der folgenden Beschreibungen im Befund enthalten sein: „suspektes Areal“, „tumorsuspektes/ malignomsuspektes/ karzinomsuspektes Areal“, „Nachweis einer Target-Läsion“, „deutliche/suspekte Signalalteration“, „Nachweis/Verdacht auf ein/eines Prostatakarzinom/s“.
2. Um die klinische Tumorausbreitung statistisch zu ermitteln, wurde folgende Wortwahl für das T-Staging der TNM-Klassifikation berücksichtigt: Extraprostatisches Wachstum (cT3a): „organüberschreitende/ kapselüberschreitende Ausdehnung“, „beginnender Umgebungsinfiltration“, „extraprostatisher Tumorausbreitung“, „Infiltration in das Fettgewebe/ periprostatische Fettgewebe“.
3. Samenblaseninfiltration (cT3b): „Infiltration in die Samenbläschen/Samenblasen“, „hochgradig auffällige Samenblasen“.
4. Infiltration der Nachbarorganen (cT4): „Infiltration/Invasion der Harnblase/ Rektum/ Schließmuskel/ Beckenwand“.
5. Das T-Staging „cT2“, bei der sich das Karzinom auf die Prostata beschränkt, konnte diagnostiziert werden, wenn die oben genannten Angaben für die Stadien „cT3“ und „cT4“ mit der Beschreibung „Kein Anhalt/ Kein Nachweis“ ausgeschlossen wurden oder die Angaben „vorhandene/intakte Prostatakapsel“ oder „ohne Prostataüberschreitung“ beschrieben wurden. Der Befall eines Seitenlappens in < 50 % (cT2a) und > 50 % (cT2b) als auch der Befall beider Seitenlappen (cT2c) konnte anhand der Skizzierungen in den Befunden oder anhand Beschreibungen der Ausdehnungen und der betroffenen Lokalisationen ermittelt werden. Die übrigen T-Klassifikationen „T0“ (keine Evidenz eines Primärtumors) und „Tx“ lagen in der Auswertung nicht vor.
6. Ähnliches galt für die Lymphknotenausbreitung (N-Staging der TNM-Klassifikation). Um einen positiv befallenen Lymphknoten zu werten, wurden folgende Deskriptio-

nen gewertet: „Hinweis auf eine pelvine Metastasierung“, „tumorsuspekte/r Lymphknoten/ Lymphadenopathie“, „pathologische Lymphknotenvergrößerung/ pathologisch vergrößerter Lymphknoten“, „nodale Metastasierung“.

Relativierende Begriffe wie „möglich“ oder „wahrscheinlich“ vor den jeweiligen, oben beschriebenen Befunden wurden als positiv gewertet.

Zusätzlich enthielten eine Vielzahl an Befunden Lokalisationseinzeichnungen ohne schriftliche Beschreibungen, die eine exakte Zuordnung ermöglichten. Hier wies die Befundskizzierung eine Unterteilung mit den jeweiligen Prostatalokalisationen in den 3 Querschnitten „Apex“, „Mitte/ mittlere Drüse“ und „Basis“ auf. Multifokale Läsionen wurden jeweils nummeriert und in die Skizzierungen eingezeichnet und konnten exakt ermittelt werden.

Für die Angaben zum Tumordurchmesser wurden die Maße entweder eindimensional oder dreidimensional in Millimeter oder in Zentimeter Angaben aufgeführt.

9.7 Methodik der Pathologie

9.7.1 Makroskopische Aufarbeitung

Die makroskopische Bearbeitung der Prostata im Zuschnittlabor erfolgte während des Zeitraums durch zwei erfahrene Pathologen im Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin.

Die Prostaten wurden vollständig, einheitlich und systematisch in Großflächen zugeschnitten. Nachdem das Gewebe über 12 h in gepufferten Formaldehyde fixiert wurde, erfolgte die makroskopische Bearbeitung. Zunächst wurde das Präparat in apiko-basaler, horizontaler und sagittaler Dimension vermessen und nach Absetzung der Adnexen gewogen. Die Tuschemarkierung erfolgte einheitlich für die linke Prostatahälfte in blauer Farbe, für die rechte Hälfte in grüner Farbe. Die Prostataschnitte konnten zwischen der ventralen und dorsalen Fläche voneinander unterschieden werden, sodass eine topographische Zuordnung und somit eine korrekte Farbmarkierung vorgenommen werden konnte. Die Spitze der Prostataapex und das Ende der Prostatabasis wurden anschließend sehr flach, perpendicular und im rechten Winkel zur Urethra abgesetzt. Die restliche Prostata wurde erneut in apiko-basaler Ausrichtung vermessen und nun parasagittal in Großflächen zwischen 4-6 mm in gleicher Dicke nach McNeal lamelliert und eingebettet (77). Es lagen somit zwischen 3 und 16 Großflächenlamellen vor, welche jeweils in die drei Sektoren „Apex“, „Mitte“ und „Basis“

eingeteilt wurden. Hieraus ergaben sich vierzehn mögliche Konstellationen. Lagen 3, 6, 9, 12 und 15 Großflächen vor, konnten alle drei Sektoren gleichmäßig verteilt werden. Im Falle von 4, 7, 10, 13 und 16 Großflächen wurden wieder alle Großflächen gleichmäßig verteilt und die restliche Lamelle der „Mitte“ zugeordnet, da sie den dominierenden Sektor ausmacht. Im Falle von 5, 8, 11, 14 Großflächen wurden die Sektoren gleichmäßig aufgeteilt und die übrigen Großflächen der „Apex“ und „Mitte“ zugeordnet, da die Apex prostaticae im makroskopischen Zuschnitt knapp im Gegensatz zur Basis prostaticae abgetragen wurde und die Mitte den dominierenden Anteil ausmachte. Abschließend wurden auf den Schnittflächen tumor-suspekte Areale beschrieben und ausgemessen.

Die Samenblasen und Samenleiter beidseits wurden im Anschluss, entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie komplett aufgearbeitet. Das gleiche galt für alle separat eingesandten Fettgewebsresektate der regionären, pelvinen Lymphknoten, die samt Fettgewebe, wie vorgeschrieben, vollständig eingebettet wurden (68). Auch individuelle Nachresektate wurden komplett bearbeitet.

9.7.2 Bearbeitung im Labor

Nachdem die Proben am Standort des Vivantes Humboldt Klinikums Berlin zugeschnitten wurden, erfolgte der Transport des Gewebes in 10%-igem, neutral gepuffertem Formalin in das Institut der Pathologie Vivantes Klinikum Neukölln, wo es zwischen 10 h und 72 h fixierte. Über 12 Stunden wurde das Material in mehreren Lösungen in einen Automaten gelegt, bei dem Wassermoleküle entzogen und für die weitere Paraffinbearbeitung vorbereitet wurden. Im nächsten Schritt wurde das Material in flüssiges, 56°C warmes Paraffin gelegt, kurz abgefroren und in 2-4 µm großen Schnitten angefertigt. Anschließend wurde das Material in ein warmes Wasserbad überführt und auf Glasobjektträger gezogen. Letztlich wurde das vorliegende Feingewebe mit dem Hämatoxylin-Eosin-Farbstoff angefärbt und versiegelt.

9.7.3 Mikroskopische Begutachtung

Als mikroskopische Auswertung und Messungsgrundlage wurde das Lichtmikroskop „BX53-MET“ von Olympus Corporation ® verwendet. Die Arbeit erfolgte vom Promovierenden, der als Arzt in Weiterbildung der Pathologie tätig ist und in einem Prostata-schwerpunkt seit 2 Jahren für das Diagnostizieren von Prostatakarzinomen geschult wurde. Danach erfolgte der Vergleich der erhobenen Daten mit den pathologischen

Befunden. Für die gesamte histologische Untersuchung kam das Lichtmikroskop zum Einsatz. Weiterhin wurden für unklare Fälle die Software „CellSens Standard Version 2.2“ von Olympus Corporation ® verwendet, um millimetergenaue Messungen der Tumoren in den Lokalisationen durchzuführen.

Zur Bestimmung des Tumordurchmessers wurde das Karzinom zunächst farblich mit Hilfe eines Folienstiftes an den Objektträgern markiert und die Tumordinfiltrate in horizontaler und sagittaler Ausrichtung ausgemessen. Zur Bestimmung des apiko-basalen Durchmessers wurden die makroskopischen Messungen der Prostata nach Absetzung der Apex und Basis prostaticae als Ausgangswert genommen und durch die Großflächenzahl dividiert. Anschließend wurde der Wert der tumorbefallenen Großflächenanzahlen multipliziert. Das Ergebnis ist die Größe des Prostatakarzinoms in apiko-basaler Richtung. Alle Messangaben wurden auf 1 mm auf-/abgerundet. Die höchste Durchmesserangabe der drei Messungen war für die Studie der Ausgangswert für die pathologische Größenangabe.

Die Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms diagnostizierte man am Lichtmikroskop. Dabei kamen Tumormanifestationen im extraprostatistischem Fett- und/oder Bindegewebe oder in den Samenblasen bzw. Samenleitern zur Darstellung.

Der Tumor wurde an den Objektträgern mit der klassischen Gleason-Graduierung diagnostiziert und weiter in die ISUP-Score Gruppen (siehe Kapitel „Histopathologische Diagnostik der Prostatakarzinome“) eingeteilt. Der überarbeitete Gleason-Score der Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2019 fand hierbei Berücksichtigung (57).

Die Auswertung erfolgte an den Objektträgern in der konventionellen Hematoxylin-Eosin-Färbung. Immunhistologische Untersuchungen wurden in n=6 Fällen zum Nachweis einer Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa als auch zur Perineuralscheidenkarzinose ergänzt. Dabei kamen immunhistologisch die Endothelmarker CD31, CD34, D2-40 und für die Expression von neuronalen Strukturen das Kalzium-bindende Protein S100 zur Anwendung.

9.7.4 Schablonensystem

Um das Prostatakarzinom am mikroskopischen Schnittpräparat in die unterschiedlichen Lokalisationen (siehe Abbildung 1) einzuteilen, wurde ein eigens entworfenes Schablonensystem entwickelt, das es ermöglichte, die radiologischen Lokalisationen mit den mikroskopischen Ergebnissen exakt zu vergleichen. Dabei wurden Laminierfolien

verwendet und Schablonen der Prostataquerschnitte eingezeichnet, welche in medio-laterale und sagittale Ausrichtung in zahlreiche Versionen mit Abbildungen aufgemalt wurden. Insgesamt lagen 48 Schablonen für die Analyse vor, die jeweils um 2 mm in horizontaler oder vertikaler Ausrichtung vergrößert wurden. Die Laminierfolien wurden über die Objektträger der Prostata gelegt und eine der passenden Schablonen für den jeweiligen Großflächenschnitt zugeordnet. Dabei betrug die Toleranzgrenze 5 mm für die Fläche, die sich nicht innerhalb der Schablone befand.

In elf Fällen konnte keine der Schablonen die entsprechenden Prostataschnittflächen abbilden und die Fälle wurden von der Studie ausgeschlossen. Für die Apex, Mitte und Basis konnten die gleichen Schablonen verwendet werden. Lediglich die „PZa“ und „AFS“ Lokalisationen mussten für alle drei Regionen angepasst werden. Um einen positiven Wert in einen der eingezeichneten Lokalisationen zu definieren, musste das Karzinom die Lokalisation über die eingezeichnete Linie hinaus mehr als 2 mm² in medio-lateraler und sagittaler Dimension infiltrieren (siehe Abbildung 3B). Kleinherdige Tumorverbände mit weniger als 2 mm in eine der Ausrichtungen entsprachen keinem positiven Lokalisationsbefund. In den Positionen, in denen das Prostatakarzinom nicht eindeutig per Blickdiagnose unter dem Lichtmikroskop diagnostiziert werden konnte, kam die Software von Olympus Corporation ® zur Anwendung. Insgesamt wurden 7.448 Lokalisationen analysiert. Nachdem der Tumor in der jeweiligen Lokalisation ermittelt wurde, konnte der Gleason-Score festgestellt werden. Dabei wurde der häufigste und zweithäufigste Gleason-Score vergeben und die jeweilige Gewichtung mit Prozentangaben geschätzt. Um einen zweiten Gleason-Score zu vergeben, mussten in der jeweiligen Lokalisation mindestens 5 % der Fläche eines weiteren Gleason-Score befallen sein. Insgesamt wurden in 1.401 Positionen ein Karzinom diagnostiziert, die mit einem Gleason-Score bzw. mit einem ISUP-Grad vergeben wurden.

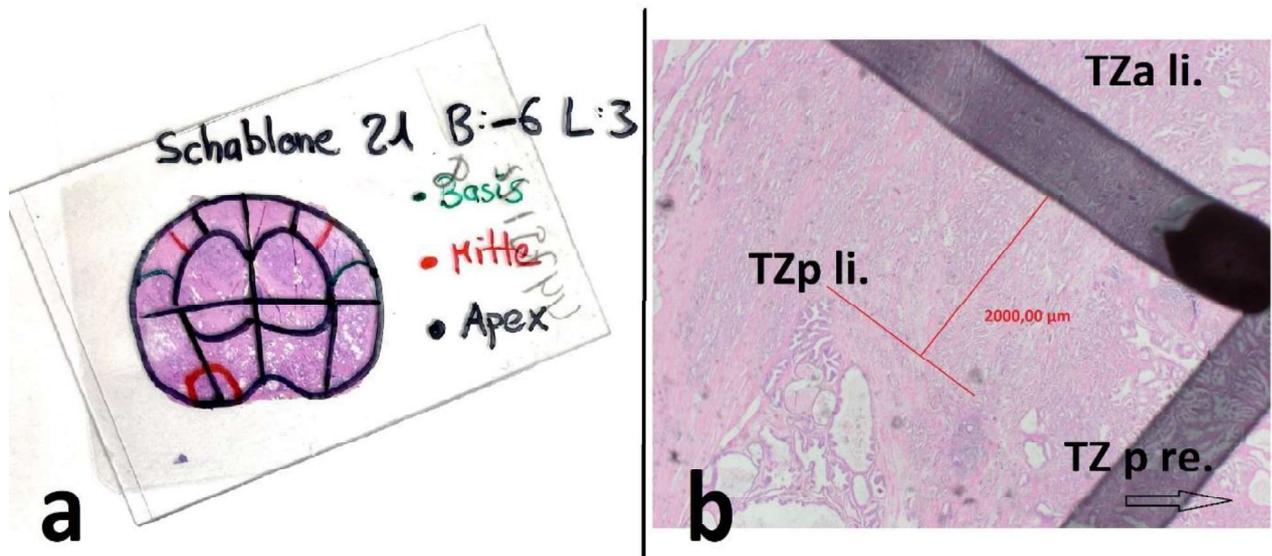


Abbildung 4: Schablonenanwendung an Objektträgern 4a: eine Schablone wurde passend auf die Prostatagrossfläche gelegt und der Tumorherd (rot gekennzeichnet) in der Pzp li. und CZ li. Zone abgelesen. 4b: das Prostatakarzinom infiltriert die TZa und TZp Zone mit einem Gleason 3+4. Dabei reicht der Tumor über 2 mm in die TZp Lokalisation und wurde als positiv gewertet. Quelle: eigene Abbildungen

9.8 Datenerhebung & Statistische Auswertung

Für die Datenerhebung wurde Microsoft Excel ® (Version 14.1.0) genutzt. Zur Auswertung der statistischen Analyse wurde die Programmiersprache R (Version 4.3.3) von R Core Team und für die Darstellung der Ergebnisse die grafische Benutzeroberfläche RStudio (Version 13.3.1) von Posit BPC und Microsoft Excel ® (Version 14.1.0) verwendet.

Für die statistische Analyse wurden zwei Exceltabellen angefertigt. In der ersten Tabelle inkludierte man die klinischen Parameter, die aus dem hausinternen Krankenhaus-Informationssystem ORBIS® erhoben wurden. Dazu zählten das Alter, die Anzahl an präoperativen Stanzbiopsien, der PSA-Wert und die Risikoeinteilung nach der D'Amico Klassifikation. Des Weiteren wurden die klinische und pathologische Tumorausbreitung und Lymphknotenmetastasierung, der radiologische und pathologische Tumordurchmesser, der Gleason-Score und das Tumolvolumen für jede Fallzahl dokumentiert.

In der zweiten Tabelle wurden die Lokalisationen der Prostata einzeln für die radiologischen Angaben und die pathologischen Ergebnisse auf der x-Achse angegeben und die PI-RADS-Scores und die ISUP-Graduierungen eingetragen.

Für die statistische Auswertung der vier Endpunkte kamen unterschiedliche Datenanalysen zur Anwendung. Eine statistisch signifikante Differenz wurde bei einem p-Wert von kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) angenommen. Die deskriptive Analyse beinhaltete den Median +/- SD, der Mittelwert +/- SD, Minimum und Maximum sowie relative und absolute Häufigkeiten. Zur Auswertung der Durchmesserangaben des Prostatakarzinoms wurden die Messungen mit dem Bland-Altman Plot dargestellt, bei welchem die beiden Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden, um Abweichungen der Differenzen zwischen den radiologischen und pathologischen Tumordurchmesser graphisch zu erläutern.

Für die Daten der Tumorausbreitung und Lymphknotenmetastasierung wurden Kreuztabellen angefertigt, die graphisch mit einem Balloon Plot dargestellt wurden. Um die Abweichungen im Idealfall zu bewerten, wurde ein Symmetrietest nach McNemar-Bowker durchgeführt.

Die Angaben des PI-RADS-Score und ISUP-Score wurden ebenfalls mit einer Kreuztabelle und graphisch mit dem Balkenplot abgebildet. Dabei kam ein Trend-Test (Cochrane-Armitage Test) zur Anwendung, um Häufigkeiten bei den PI-RADS Angaben zu beurteilen.

Für die Lokalisationsanalyse wurden die relativen Häufigkeiten mit dem Box-Plot veranschaulicht und signifikante Unterschiede der Regionen mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse errechnet.

10 Ergebnisse

10.1 Baseline Charakteristika

Tabelle 5: Baseline Charakteristika. Angaben zu den Variablen, zum Tumordurchmesser, T-Staging, N-Staging, PI-RADS und ISUP-Score und zu Tumorlokalisationen

Variablen	N=196	
Alter (Jahre)	64,7	
Median PSA bei Diagnose (ng/ml)	10,1	
Min. - Max.	1,5 - 86,0	
<u>Risikogruppen nach D'Amico</u>		
low	32	
intermediate	122	
high	42	
<u>präoperative Diagnose anhand</u>		
TUR-P	11	
1te Stanzbiopsie	153	
2te Stanzbiopsie	32	
Tumordurchmesser	Radiol. Angaben	Patho. Angaben
Median (mm)	16	23,5
Standardabweichung (SD) (mm)	18	23,9
Min. - Max. (mm)	5 – 52	5 – 45
Missing	9	0
Differenz rad. und path. Median (mm)	-6,0	
Differenz Standardabweichung (mm)	-6,0	
Differenz Min. - Max. (mm)	-33,0 – 12,0	

TNM: T – Primärtumor		N = 196		
		Radiolo. Staging	Patho. Staging	
	T2a	6	13	
	T2b	3	3	
	T2c	156	126	
	T3a	19	31	
	T3b	11	22	
	T4	1	1	
TNM: N - Regionäre Lymphknoten		N = 194		
		cN0	cN1	Total
	pN0	185 (95,4 %)	2 (1,0 %)	187 (96,4 %)
	pN1	3 (1,5 %)	4 (2,1 %)	7 (3,6 %)
	Total	188 (96,9 %)	6 (3,1 %)	194 (100 %)
PI-RADS-Score		Gesamt	Tumorfrei	Tumorbefallenen
	Gesamt	979	231	748
	PI-RADS 1	9	9	0
	PI-RADS 2	96	76	20
	PI-RADS 3	115	54	61
	PI-RADS 4	379	63	316
	PI-RADS 5	380	29	351
ISUP-Score		Gesamt		
	Gesamt ISUP	748		
	ISUP 1	41		
	ISUP 2	167		
	ISUP 3	211		
	ISUP 4	199		
	ISUP 5	130		

PI-RADS-Score	ISUP-Score				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	0	0
2	6	10	4	0	0
3	10	26	13	11	1
4	21	97	102	72	24
5	4	34	92	116	105

Tumorlokalisationen Regionen	Anzahl pos. Lokalisationen	Übersehene Lokalisationen
Anterior fibromuskuläres Stroma (AFS)	184	86
Periphere Zone (PZ)	885	302
Transitionalzone (TZ) + Zentrale Zone (CZ)	306	125

10.2 Vergleich der Tumorgößen

Die Ergebnisse aus dem Vergleich der radiologischen und pathologischen Durchmesserangaben des Prostatakarzinoms ergaben eine Standardabweichung der Differenz von -6 mm. Somit wurden die Tumordurchmesser im mp-MRT im Vergleich zu pathologischen Kontrollwerten um 6 mm unterschätzt (understaged). Nach statistischer Analyse mit dem Blant-Altman Plot stimmen die Messungen beider Größenangaben überein. Das Ergebnis errechnet sich aus den Differenzen der radiologischen und pathologischen Tumorgößen in Abhängigkeit zu den Durchschnitts der Messpaare.

Die Abbildung 5 stellt die Ergebnisse mit dem Blant-Altman Plot dar. Die x-Achse gibt die Durchschnitte und die y-Achse die Differenzen zwischen beiden Messungen an. Jeder enthaltene Punkt in der Graphik repräsentiert einen Fall. Die schwarze Linie kennzeichnet die Regressionsgerade, die das 95%-Konfidenzintervall zur Regression bildet. Die oberen und unteren gestrichelten Linien geben die sogenannten "Limits of

Agreement“ an. Innerhalb dieses Bereiches sollten sich ca. 95 % der Messwertpaare befinden, beziehungsweise 5 % außerhalb, um ein signifikantes Ergebnis nachzuweisen. In unseren Daten liegen 186 von 196 Fällen (94,9 %) innerhalb der „Limits of Agreement“ und konstatieren, dass in etwa beide Messungen gut korrelieren, dabei aber relativ regelmäßig in die gleiche Richtung voneinander abweichen. Diese Standardabweichung wird durch die blaue Linie im Diagramm illustriert und beträgt -6 mm als Maß der durchschnittlichen radiologischen Unterschätzung. Die Standardabweichung der Tumordurchmesser des mp-MRTs betrug 18 mm, der Durchschnitt lag bei 16 mm. Die Standardabweichung der pathologischen Tumormessungen betrug 23,9 mm, der Durchschnittswert lag bei 23,5 mm.

Weiter ergibt sich aus der statistischen Analyse, dass 162 der 196 Fälle (82,6 %) unterhalb der Null-Linie liegen und somit eine signifikante Mehrheit der Tumorgößen radiologisch unterschätzt wurde.

Aus den Resultaten lässt sich entnehmen, dass die Messungen des Prostatakarzinoms in ihrer Quantität und Qualität radiologisch unterschätzt (understaged) wurden. Die Daten unterstreichen die Problematik einer insuffizienten Tumorkontrolle für chirurgische Therapieansätze, könnten jedoch auch für die Planung der MRT-Fusionsbiopsie der Prostata bedeutsam sein.

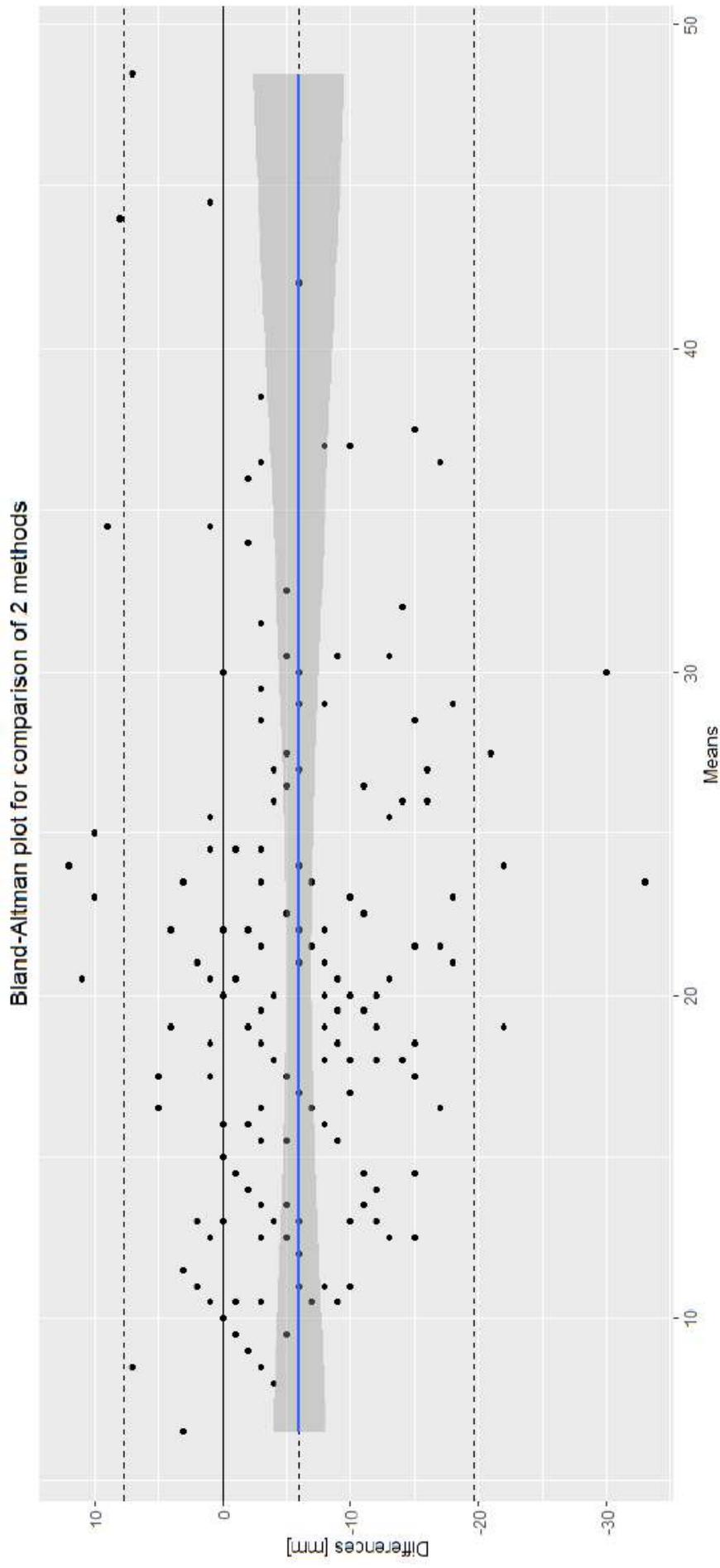


Abbildung 5: Differenz der Tumorgößen: Blant Altman plot. Die Graphik stellt die Differenzen der radiologischen und pathologischen Tumorgößen in

Abhängigkeit zu den Durchschnitten der Messpaare dar. Die obere und unter gestrichelte Linie geben die sog. "limits of agreement" an. 5.1% der

Fälle bewegen sich ausserhalb der gestrichelten Linien und konstanieren eine gute Übereinstimmung der radiologischen und pathologischen Durchmesserangaben.

10.3 Vergleich von radiologischem und pathologischem Tumorstadium (T-Staging)

Die Ergebnisse zur Tumorausbreitung konnten belegen, dass in 155 Fällen (79,1 %) die radiologisch detektierten Tumorausbreitungen mit den pathologischen Kontrollergebnissen übereinstimmten. In 9 der 196 Fällen (4,6 %) lag eine radiologische Überschätzung (Overstaging) des Prostatakarzinoms vor. In 32 Fällen (16,3 %) fand sich eine radiologische Unterschätzung (Understaging).

Die Unterschätzungen (p -Wert $< 0,0001$) konnten für folgende Konstellationen festgestellt werden:

- cT2c bei pT3a
- cT2c bei pT3b
- cT3a bei pT3b

Somit wurden vorwiegend pathologisch bestätigte, extraprostatistische Ausbreitungen in das Fettgewebe (pT3a) und Samenblaseninfiltrationen (pT3b) radiologisch signifikant übersehen.

Eine radiologische Überschätzung (Overstaging) lag nur selten vor und dann hauptsächlich für die Konstellation cT2c bei pT2a.

Abbildung 6 veranschaulicht die Ergebnisse der radiologischen und pathologischen detektierten Tumorausbreitungen. Auf der x-Achse findet sich die klinische Tumorausbreitung (cT), die y-Achse gibt die pathologische Tumorausbreitung (pT) an. Die enthaltenen, blauen Kreise repräsentieren die Häufung an Fällen. Je größer der Kreis, umso mehr Fälle lagen im jeweiligen Stadium vor. Im Idealfall sollten sich die Fälle auf der Hauptdiagonalen befinden. In den rot eingezeichneten Stadien werden die signifikanten Abweichungen dargestellt und verdeutlichen ein Understaging der Tumorausbreitung. Insbesondere in den Stadien pT3a und pT3b zeigte sich eine signifikante Unterschätzung.

Das mp-MRT hat sich als verlässliche Modalität in der präoperativen Diagnostik für das T-Staging etabliert. Insbesondere ein 3-T mp-MRT kann eine genaue Beurteilung des Tumorstadiums ermöglichen. Die Aussage einer periprostatistischen Ausbreitung, die Beurteilung der Kontaktlänge der Läsion zur Prostatakapsel und die Samenblasenkontour erlauben eine akkurate Vorhersage eines T3-Stadiums (78). Unsere Beobachtungen zeigen allerdings, dass in 1/5 der Fälle ein falsches T-Stadium diagnostiziert wurde.

Die Unterschätzung (Understaging) der Tumorausbreitung verdeutlicht, dass die radiologischen Befundergebnisse nur eingeschränkt für die Vorhersage des Tumorstadiums geeignet sind.

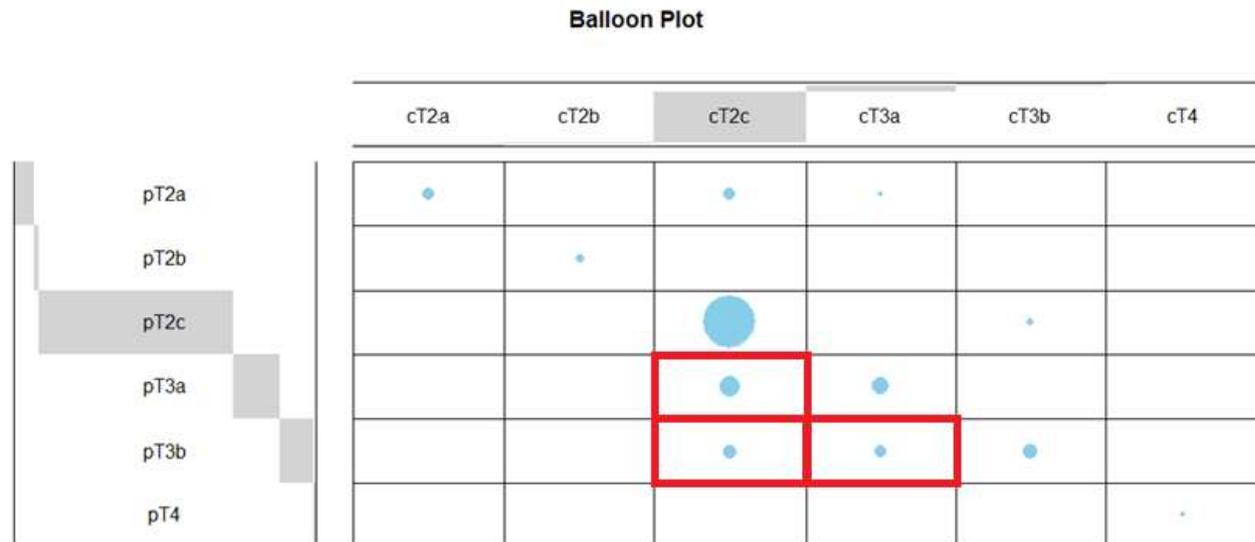


Abbildung 6: Balloon Plot, radiologische vs. pathologische Tumorausbreitung. Es liegen signifikante Abweichungen in den rot eingezeichneten Stadien vor und verdeutlichen ein Understaging der Tumorausbreitung.

10.4 Vergleich von radiologischem und pathologischem Lymphknotenstaging (N-Stadium)

Die Ergebnisse der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium der TNM-Klassifikation) ergaben, dass in 185 von 194 Fällen (95,4 %) die radiologischen Angaben von tumorfreien Lymphknoten mit den pathologischen Ergebnissen übereinstimmten. In 4 von 194 Fällen (2,1 %) wurde radiologisch eine Lymphknotenfilialisierung diagnostiziert, die sich histomorphologisch bestätigte. In 3 Fällen (1,5 %) diagnostizierten die Radiolog:innen positiv befallene Lymphknoten, welche sich pathologisch nicht verifizieren ließen. In 2 Fällen (1,0 %) wurde eine Lymphknotenmetastase radiologisch übersehen.

Ein Symmetrietest nach McNemar-Bowker ergab einen p-Wert =1, somit kann die Nullhypothese der Symmetrie nicht abgelehnt werden und die Daten sprechen nicht für eine Unterschiedlichkeit. Die Ergebnisse zeigen somit eine Übereinstimmung der beiden Bewertungen und die Mehrheit der metastasenbefallenen und metastasenfreien Lymphknoten (98,5%) wurden radiologisch richtig eingeordnet. In den Daten wurden

von den 6 metastasenbefallenen Lymphknoten 2 Lymphknoten radiologisch nicht nachgewiesen, dementsprechend beläuft sich die Sensitivität des Lymphknotenstaging auf 66.7%.

Die Abbildung 7 stellt die radiologische und pathologische Lymphknotenmetastasierung gegenüber. Auf der x-Achse findet sich die klinische Lymphknotenmetastasierung, auf der y-Achse die pathologischen Kontrollauswertungen. Die blauen Kreise repräsentieren die Häufung an Fällen.

Bei den meisten Fällen handelte es sich um histologisch bestätigte, tumorfreie Lymphknoten (Gruppe pN0/cN0). Allerdings lässt sich auch hier eine Abweichung in den rot eingezeichneten Bereichen nachweisen, welche die 2 übersehenen Lymphknotenmetastasen (unten links) und die 3 radiologisch falsch interpretierten Lymphknotenmetastasen (oben rechts) veranschaulichen.

Die Ergebnisse zur Lymphknotenmetastasierung sollten hier eingeschränkt interpretiert werden. Von den 6 Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden lediglich 4 radiologisch vorhergesagt. Wegen der geringen Anzahl an Lymphknotenmetastasen in der Studie können daraus keine Schlüsse gezogen werden. Allgemein wird für die MRT eine eingeschränkte Sensitivität für pelvine Lymphknotenmetastasen angenommen.

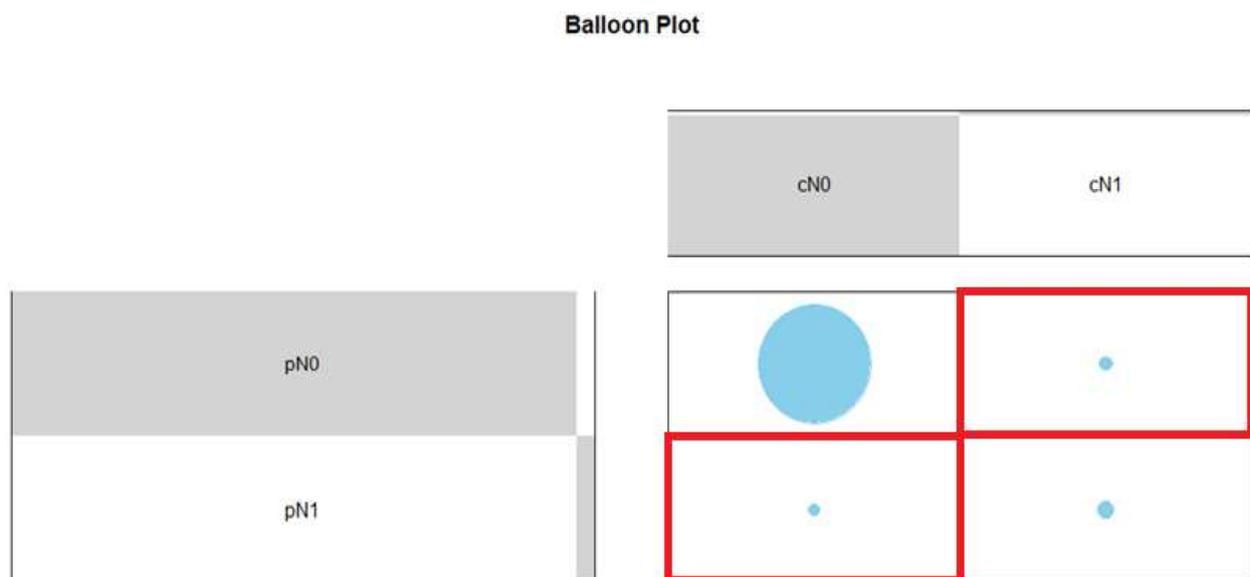


Abbildung 7: Balloon Plot. Radiologische vs. pathologische Lymphknoten-metastasierung. Es liegen Abweichungen in den rot gekennzeichneten Stadien vor.

10.5 Vergleich PI-RADS-Score und ISUP-Score

Die 196 Prostatektomiefälle enthielten jeweils 38 Lokalisationen gemäß dem anatomischen Schema der Prostata (siehe Abbildung 1) und somit insgesamt 7.448 Lokalisationen für die Untersuchung. Davon wurden in 979 Lokalisationen radiologisch ein Prostatakarzinom detektiert und entsprechend mit einem PI-RADS-Score vergeben. Histomorphologisch bestätigten sich in 748 der 979 Lokalisationen (76,4 %) Infiltrate eines Prostatakarzinoms. Es konnte beobachtet werden, dass mit höheren PI-RADS-Score häufiger Lokalisationen mit einem Karzinom erkannt wurden. Dies wird mit der Abbildung 8 veranschaulicht und stellt prozentual die unterschiedlichen PI-RADS Scores in Abhängigkeit zu den tumorbefallenen Lokalisationen dar. Die blauen Flächen kennzeichnen positive (histologisch tumorbefallene) Lokalisationen. Die roten Flächen repräsentieren negative (histologisch tumorfreie) Lokalisationen.

So ergaben die Daten für den „PI-RADS-Score 1“: 0 von 9 Lokalisationen (0 %), sprich kein Tumor konnte in jedem vergebenem PI-RADS-Score 1 ermittelt werden. In den „PI-RADS-Score 2“ Läsionen waren 20 von 96 Lokalisationen (21 %) mit einem Karzinomnachweis, in „PI-RADS-Score 3“ Läsionen fanden sich 61 von 115 Lokalisationen (53 %) mit Tumor, in den „PI-RADS-Score 4“ Läsionen waren 316 von 379 Lokalisationen (83,4 %) und in den „PI-RADS-Score 5“ Läsionen waren 351 von 380 Lokalisationen (92,4 %) karzinombefallen. Die Daten veranschaulichen den Zusammenhang zwischen steigendem PI-RADS-Score und radiologisch detektierten positiven Lokalisationen (p-Wert < 0,0001).

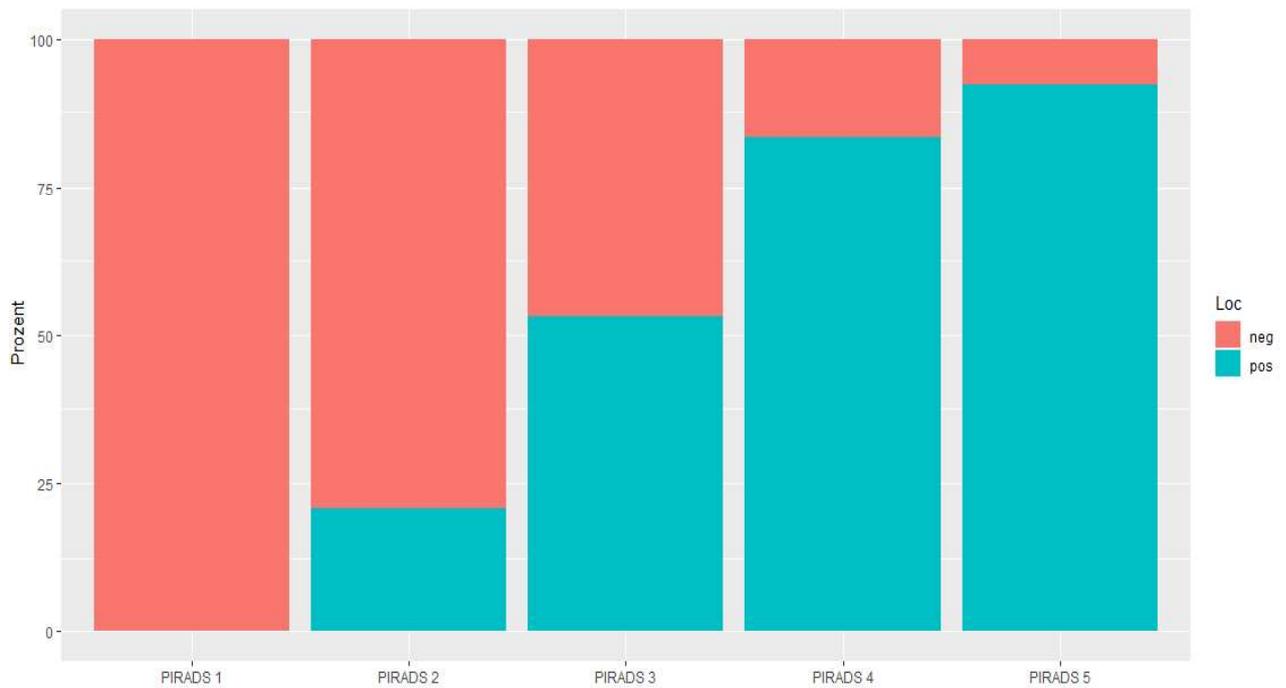


Abbildung 8: PI-RADS Score in Abhängigkeit zu tumorbefallenen Lokalisationen. Die Abbildung stellt den prozentualen Anteil an tumorbefallenen Lokalisationen nach jeweiligem radiologischem PI-RADS-Score dar. Es veranschaulicht, dass mit steigendem PI-RADS-Score positive Tumorlokalisationen (blau) zunehmen und übersehene Lokalisationen (rot) abnehmen.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob eine Korrelation zwischen dem radiologischen PI-RADS-Score und dem ISUP-Score besteht, veranschaulichen die Kreuztabelle (siehe Tabelle 5) und die dazugehörige graphische Darstellung (Abbildung 8) die Ergebnisse.

Daraus lässt sich entnehmen, dass mit steigendem PI-RADS-Score höhere ISUP-Scores auftreten. Beispielsweise finden sich in der PI-RADS-Score 2 Gruppe ein ISUP-Stadium 1 in 30 % der Fälle, während ein ISUP-Stadium 5 nie detektiert wurde (0 %). Für die PI-RADS-Score 5 Gruppe waren in lediglich 1,1 % der angegebenen Lokalisationen ein nicht-signifikantes Prostatakarzinom (ISUP-Score 1) nachweisbar. In 29,9 % fand sich ein Prostatakarzinom mit einem ISUP-Score 5. Zusammengefasst belegen die Ergebnisse, dass ISUP-Grade 1 und 2 prozentual mit steigendem PI-RADS abnehmen. Der ISUP-Score 3 blieb weitgehend konstant. Mit steigendem PI-RADS-Score nahmen die ISUP-Grade 4 und 5 zu. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Die starke Evidenz der Korrelation zwischen PI-RADS-Score und ISUP-Score ist anhand zahlreicher Studien und Systemic Reviews mit Prostatastanzbiopsien ermittelt

worden (79,80). Die vorliegenden Daten bestätigen die Wertigkeit der mp-MRT auch anhand von RPE-Präparaten und ist für die Diagnostik klinisch signifikanter Prostatakarzinome und die Bedeutung für die Indikationsstellung zur Prostatabiopsie bedeutend.

Tabelle 6: Ergebnisse der Anzahl an vergebenen PI-RADS-Scores und ISUP-Scores. Die Tabelle stellt Anzahl und Prozentsatz der jeweiligen ISUP-Scores für die jeweiligen PI-RADS-Gruppen dar.

PI-RADS/ ISUP	Kein Tumor	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP 4	ISUP 5	Total
PI-RADS 1	9 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (100 %)
PI-RADS 2	76 (79,2 %)	6 (6,3 %)	10 (10,4 %)	4 (4,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	96 (100 %)
PI-RADS 3	54 (47,0 %)	10 (8,7 %)	26 (22,6 %)	13 (11,3 %)	11 (9,6 %)	1 (0,9 %)	115 (100 %)
PI-RADS 4	63 (16,6 %)	21 (5,5 %)	97 (25,6 %)	102 (26,9 %)	72 (19,0 %)	24 (6,3 %)	379 (100 %)
PI-RADS 5	29 (7,5 %)	4 (1,1 %)	34 (8,9 %)	92 (24,2 %)	116 (30,5 %)	105 (27,6 %)	380 (100 %)

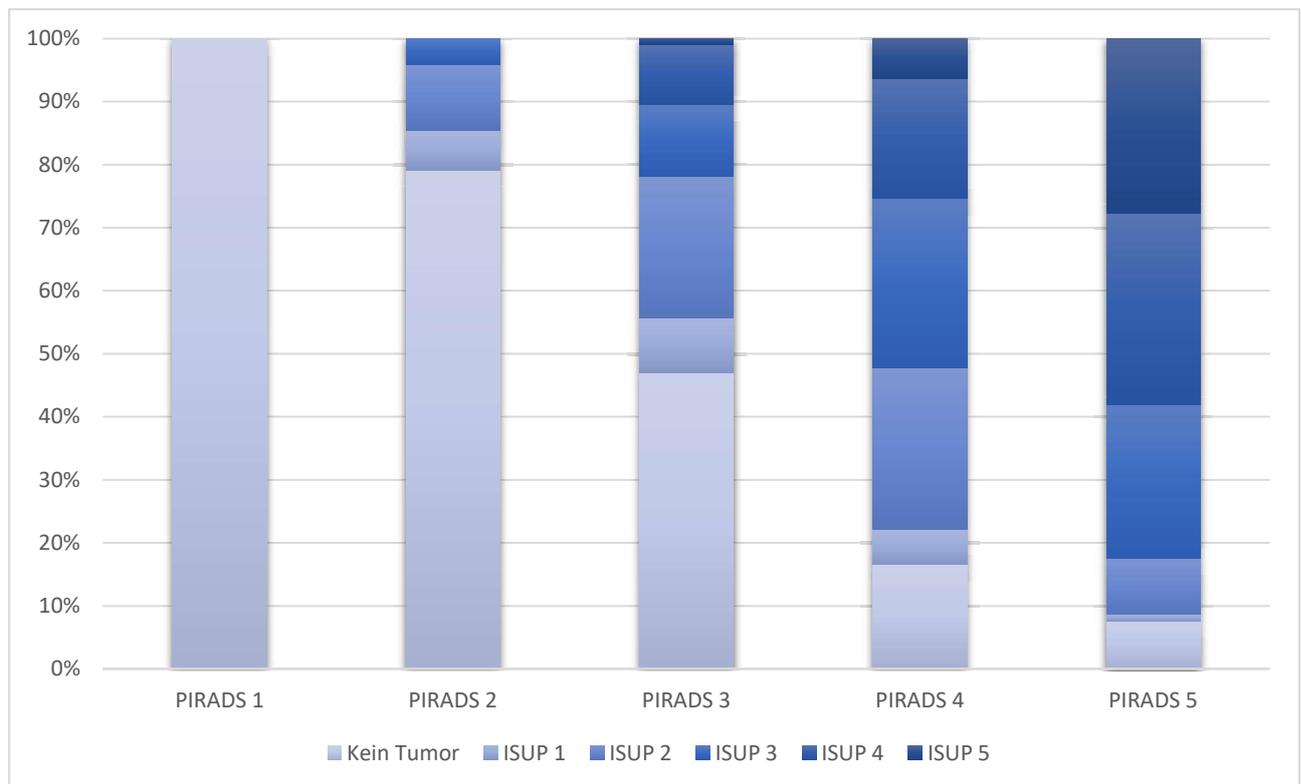


Abbildung 9: Korrelation PI-RADS-Score und ISUP-Score. Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil des jeweiligen ISUP-Scores für die verschiedenen PI-RADS Gruppen. Mit steigendem PI-RADS-Score nimmt der Prozentsatz an negativen (übersehenen) Befunden und niedrigen ISUP-Scores ab und der Prozentsatz an höheren ISUP-Scores zu.

10.6 Tumorlokalisationen

Im letzten Endpunkt wurde untersucht, ob sich regionäre Häufungen innerhalb der Prostata für falsch positive bzw. übersehene Befunde in der Bildgebung identifizieren lassen. Dabei wurden im ersten Schritt die Seitenangaben (links vs. rechts) und die einzelnen Lokalisationen der Prostata untersucht.

Die Beobachtungen der Seitenangaben zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,578$). Die Untersuchungen zu den einzelnen Lokalisationen erbrachten ebenfalls keine statistisch relevanten Erkenntnisse.

Eine Zusammenfassung von mehreren Lokalisationen in folgende drei Regionen: ventral: „Anterior Fibromuskulär Stroma (AFS)“, postero-lateral: „Periphere Zone (PZ)“ und zentral: „Transitionalzone (TZ)“, anlehnend an MCNeal’s anatomischen Einteilung, erwies sich als geeigneter. Da die CZ-Zone als Lokalisation lediglich zweimal in den

Schemata der Prostata vorzufinden ist und die Positionen PZm auf Höhen der Apex und Mitte einnimmt, wurde sie mit der PZ-Zone zusammengefügt. Mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse wurde ermittelt, ob signifikante Unterschiede zwischen den Medianen der drei Gruppen vorliegen, um so eine Abweichung von zwei Faktoren nachzuweisen. Es zeigte sich ein nahezu signifikanter Unterschied zwischen den Regionen ($p = 0,052$). Mit einem Paarweisen Vergleich konnte eruiert werden, welche Regionen sich voneinander unterscheiden. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die AFS-Region von der PZ-Region signifikant abweicht (p-Wert: 0,0296).

Bei dem Paarweisen Vergleich zwischen der AFS- und der TZ-Region liegt der p-Wert bei 0,4650. Der Haupteffekt beträgt -0,068, untere und obere Grenzen der Konfidenzintervalle sind mit -0,209 und 0,072 anzugeben. Zwischen der PZ- und TZ-Region liegt der p-Wert bei 0,1850. Der Haupteffekt ist 0,077, untere und obere Grenzen der Konfidenzintervalle betragen -0,283 und 0,181. Zwischen der AFS-Region und der PZ-Region liegt der p-Wert, wie oben beschrieben, bei 0,0296 und ist somit signifikant. Der Haupteffekt beträgt -0,145, untere und obere Grenzen der Konfidenzintervalle sind -0,278 und -0,012.

Insgesamt weist die AFS-Region der Prostata häufiger eine falsch negative Angabe bzw. radiologisch nicht detektierte Tumorlokalisationen im Vergleich zu der PZ und der TZ-Region auf.

Dies lässt sich anhand eines Box-Plots (siehe Abbildung 10) veranschaulichen, welcher die Mediane, die Interquartilrange (25. – 75. Percentile) und die Spannweiten (Maximal- und Minimalwerte) der Regionen umfasst. Die x-Achse repräsentiert die drei Regionen (AFS, PZ und TZ-Region), während die y-Achse den Anteil an falsch-negativen Befunden (übersehene Regionen) in der Dezimalzahl angibt. Die Balken zeigen die Streuung aller Lokalisationen in den jeweiligen Regionen. Die Breite der Box repräsentiert die Interquartilrange (IQR). Die Linie innerhalb der Box repräsentiert den Medianwert der Daten. Die vertikal gelegenen Spannweiten des Box-Plots stellen statistische Ausreißer dar und erstrecken sich bis zu den maximalen und minimalen Datenpunkten.

Im Idealfall weichen keine der Regionen voneinander ab und die Balken sollten sich auf derselben Ebene befinden, wie es die PZ- und TZ-Region annähernd zeigen.

In der AFS-Region liegt der Median der falsch-negativen Rate bei 0,46 (Interquartilrange: 0,45 – 0,51; die Spannweiten bei Min. 0,43 – Max. 0,53). Demgegenüber liegt der

Median für die PZ-Region bei 0,30 (IQR: 0,23 – 0,46; die Spannweiten bei 0,11 – 0,57). Der Median der TZ- Region betrug 0,41 (IQR: 0,35 – 0,45; Spannweiten bei 0,27 – 0,56).

Die geringste Anzahl an übersehenen Lokalisationen zeigte sich in der PZ-Region bzw. konnte hier eine hohe Detektionsrate des Tumors erreicht werden. Die AFS-Region weist die geringste Streuung auf, was sich durch die Interquartilrange veranschaulicht, hat jedoch in der Verteilung der Werte einen signifikanten Unterschied zu der PZ-Region. Anhand der Grafik kann man beobachten, dass ungefähr 50 % der Lokalisationen in der AFS-Region übersehen wurden.

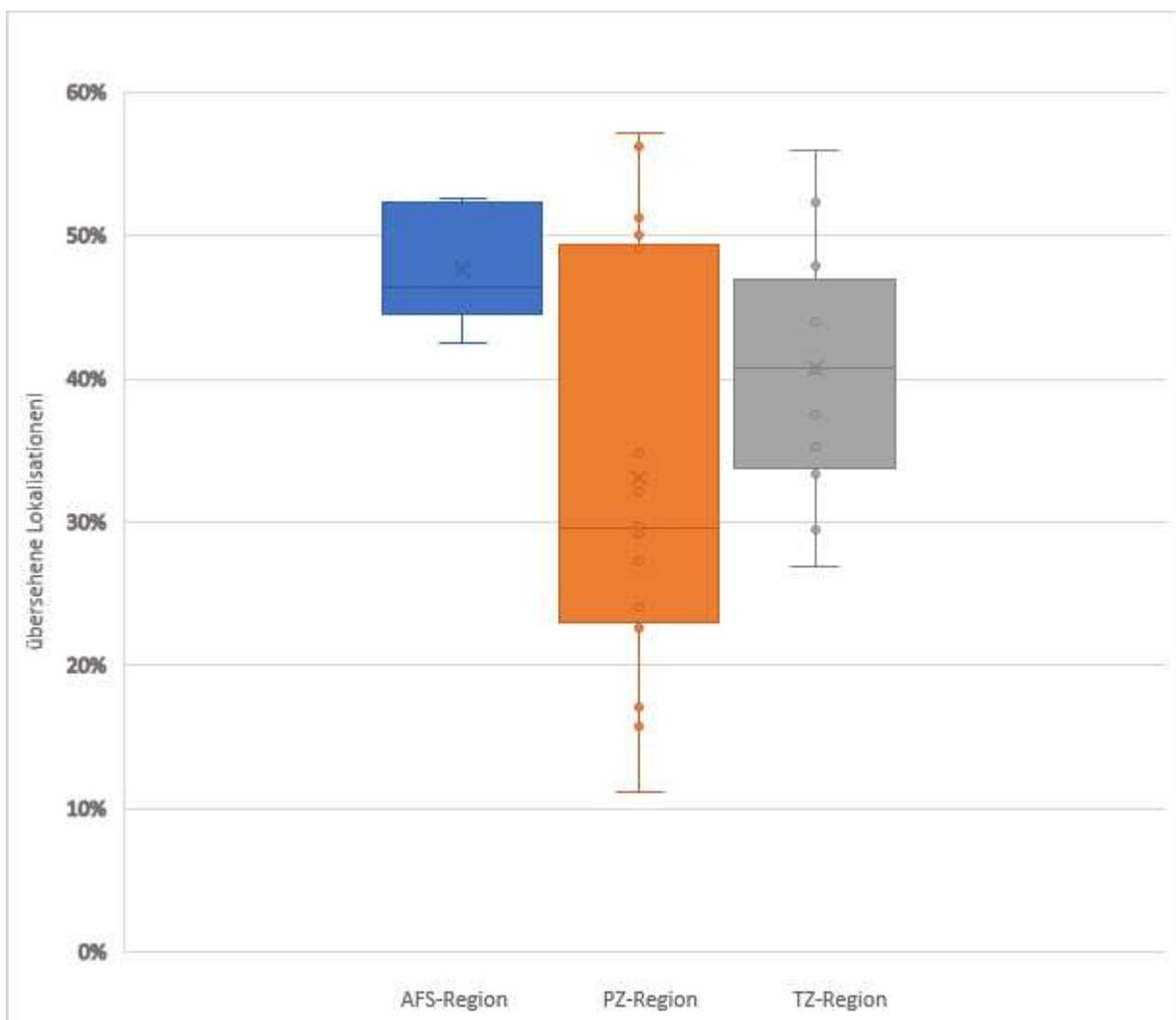


Abbildung 10: Box-Plot der AFS- (blau), PZ- (orange) und TZ-Regionen (grau). Die Grafik stellt die unterschiedlichen Regionen in Abhängigkeit zu den übersehenen (understaged) Lokalisationen gegenüber. Die geringste Anzahl an übersehenen Lokalisationen lässt sich in der PZ-Region feststellen. Die AFS-Region liegt in der Streuung über der PZ- und TZ-Region.

Eine weitere Analyse der Daten der übersehenen Lokalisationen in der AFS-Region konnte zeigen, dass die Mehrheit der übersehenen Tumorerfiltrate ein nicht-signifikantes Prostatakarzinom darstellten und aggressive Tumore unterrepräsentiert waren. Dabei wurden aus der Analyse die radiologisch detektierten Prostatakarzinome in der AFS-Region exkludiert. In den übersehenen Lokalisationen stellten sich pathologisch in 38,37% nicht-signifikante Prostatakarzinome dar. Ein Tumor mit dem ISUP-Score 5 wurde lediglich in 1,16% der Fälle festgestellt. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 7 festgehalten.

Tabelle 7: ISUP-Scores der übersehenen Lokalisationen in der AFS-Region mit dem jeweiligen Vorkommen in absoluten Zahlen und in Prozentangaben.

ISUP-Scores	Vorkommen
ISUP 1	33/38,37 %
ISUP 2	41/47,67 %
ISUP 3	6/6,98 %
ISUP 4	5/5,81 %
ISUP 5	1/1,16 %
Gesamt:	86/100 %

Aus den Informationen lassen sich mehrere Rückschlüsse ziehen. Für die Radiologie sollten bei Auswertungen der MRT-Befunde die AFS-Region speziell berücksichtigt und akkurat analysiert werden. Bereits leichte Signalalterationen könnten hier als suspekt beschrieben und bei einer darauffolgenden Biopsie gezielt untersucht werden. Dies könnte auch den Nutzen der systematischen Biopsie unterstreichen, welche die AFS-Region miteinfassen sollte, da dort überproportional viele Karzinome übersehen wurden. Auch in Fällen mit bestätigtem, fokalem Tumorherd sollte eine Beteiligung der AFS-Region bei sonographisch gesteuerten Prostatastanzbiopsien berücksichtigt und Proben entnommen werden, auch wenn radiologisch keine Anhaltspunkte für eine Ausbreitung in die Region bestehen. Dies kann sich auf die Gesamteinschätzung des

Pathologiebefundes auswirken, da es die Tumorgradierung und das Tumorausmaß beeinflussen kann.

Die Tabelle 8 fasst die Ergebnisse aus der gewonnenen Lokalisationsanalyse zusammen und zeigt die Auswertungen für alle untersuchten Lokalisationen der Prostata mit der Unterteilung in die jeweiligen Segmente und Regionen.

Tabelle 8: Angaben der Prostatalokalisationen. Aufgeführt sind Segment, jeweilige Prostatalokalisation, Region, Anzahl an histologisch-gesicherten, tumorbefallenen Lokalisationen, Anzahl an radiologisch understaged („radiologisch übersehen“) Lokalisationen und ihren prozentualen Anteil.

Segment	Lokalisation	Regionen	Positiv (tumorbefallen, pathologisch bestätigt)	Falsch negativ (radiologisch übersehen)	Falsch negativ (in %)
Base	AFS re	AFS	23	12	52,2 %
Base	AFS li	AFS	19	10	52,6 %
Base	Pz a re	Pz	21	12	57,1 %
Base	Pz a li	Pz	16	9	56,3 %
Base	Tz a re	Tz	23	11	47,8 %
Base	Tz a li	Tz	25	14	56,0 %
Base	Pz p re	Pz	44	13	29,5 %
Base	Pz p li	Pz	39	20	51,3 %
Base	Tz p re	Tz	22	9	40,9 %
Base	Tz p li	Tz	17	6	35,3 %
Base	CZ re	Pz	27	3	11,1 %
Base	CZ li	Pz	23	8	34,8 %
Mitte	AFS re	AFS	31	14	45,2 %
Mitte	AFS li	AFS	36	17	47,2 %
Mitte	Pz a re	Pz	37	11	29,7 %
Mitte	Pz a li	Pz	43	15	34,9 %
Mitte	Tz a re	Tz	32	13	40,6 %
Mitte	Tz a li	Tz	32	12	37,5 %

Segment	Lokalisati- on	Regio- nen	Positiv (tumorbefal- len, patholo- gisch bestätigt)	Falsch negativ (radiologisch übersehen)	Falsch negativ (in %)
Mitte	Pz p re	Pz	75	17	22,7 %
Mitte	Pz p li	Pz	76	13	17,1 %
Mitte	Tz p re	Tz	26	7	26,9 %
Mitte	Tz p li	Tz	17	5	29,4 %
Mitte	Pz m re	Pz	51	8	15,7 %
Mitte	Pz m li	Pz	48	14	29,2 %
Apex	AFS re	AFS	35	16	45,7 %
Apex	AFS li	AFS	40	17	42,5 %
Apex	Pz a re	Pz	57	28	49,1 %
Apex	Pz a li	Pz	48	24	50,0 %
Apex	Tz a re	Tz	36	16	44,4 %
Apex	Tz a li	Tz	30	10	33,3 %
Apex	Pz p re	Pz	77	21	27,3 %
Apex	Pz p li	Pz	79	19	24,1 %
Apex	Tz p re	Tz	25	11	44,0 %
Apex	Tz p li	Tz	21	11	52,4 %
Apex	Pz m re	Pz	65	15	23,1 %
Apex	Pz m li	Pz	59	19	32,2 %
Seminal vesicle li	Sv li	-	14	6	42,9 %
Seminal Vesicle re	Sv re	-	12	4	33,3 %

11 Diskussion

In den letzten Jahren wurde Priorität auf die Früherkennung von Prostatakarzinomen gelegt, um so schnell und zielgerichtet eine adäquate und ggf. kurative Therapie einzuleiten. Damit soll die Sterberate gesenkt und eine Überdiagnostik bzw. Übertherapie vermieden werden (81). Beim Screening spielt der laborchemische PSA-Wert eine entscheidende Rolle, da er kosteneffizient und pragmatisch eine Ersteinschätzung zum Vorliegen eines Prostatakarzinoms ermöglicht. Jedoch zeigte die PSA-gestützte Früherkennung Belege, dass falsch-positive Screeningbefunde zu überflüssigen RPE führen, obwohl laut IQWiG-Bericht der Nutzen mittels PSA-Wert überwiegt (82). Zukünftig könnte das mp-MRT als weiteres Entscheidungsverfahren in der Früherkennung Anwendung finden, um so früh und akkurat signifikante Prostatakarzinome und deren Aggressivität und Ausbreitung zu detektieren. Die zunehmende Integration des mp-MRTs in den klinischen Alltag wirft die Frage auf, wie zuverlässig die Informationen aus der Bildgebung sind. Insbesondere die Daten zum Tumordurchmesser, zur Tumorausbreitung, Lymphknotenmetastasierung und zur Tumorlokalisation waren für unsere Studie von Interesse. Zu den vier genannten Punkten liegen bereits viele publizierte Studien und Daten vor. Eine Besonderheit der Arbeit lag darin, dass für die Detektionsgenauigkeit des mp-MRTs RPE-Präparate als Kontrollgruppe verwendet wurden. Häufig werden als Referenzgruppen transrektale, sonographisch gesteuerte Prostatastanzbiopsien integriert. Dabei sind die histopathologischen Ergebnisse von Prostatastanzbiopsien nicht zwingend repräsentativ zu werten, da in den wenigen Millimeter großen Proben lediglich ein Ausschnitt des Prostatakarzinoms betrachtet und nur ein Bruchteil des Gesamtvolumens letztlich untersucht wird. Dies hat vor allem Konsequenzen für die Ergebnisse des ISUP-Scores, aber auch das Ausmaß des Prostatakarzinoms kann nur limitiert eingeschätzt werden. In mehr als 27 % der diagnostizierten Prostatakarzinome an MRT-gestützten Stanzbiopsien kommt es am Folgepräparat zu einem pathologischen „Upgrading“ bzw. „Downgrading“ des Prostatakarzinoms. Bei systemischen Stanzbiopsien liegt der Anteil mit 42 % sogar höher (83). Dabei kommt es zu einer Revidierung des im Biopsiebericht diagnostizierten Gleason-Scores und damit einhergehend des ISUP-Scores. Man kann davon ausgehen, dass ein erheblicher Anteil der Ergebnisse von Prostatastanzbiopsien nicht die tatsächlichen ISUP-Grade wiedergeben.

Bei Prostatatektomiepräparaten werden in der Regel pro Fall 15-50 Blöcke für die Begutachtung angefertigt, abhängig von der Größe und der Form der Prostata. Pro Block bearbeitet man um die ein bis fünf Schnittstufen für die Mikroskopie. Somit sei zu erwähnen, dass auch bei einer RPE nicht das gesamte Prostatavolumen pathologisch begutachtet wird. Für eine komplette Aufarbeitung einer Prostata würden 2.678 Schnittstufen benötigt. Eine solche aufwendige und zeitintensive Bearbeitung würde keine wesentlichen Befundänderungen nach sich ziehen (84).

Zusammenfassend ist ein RPE-Präparat als Kontrollgruppe überlegen und kann eher als Referenz aufgefasst werden als die Ergebnisse von Stanzbiopsien der Prostata.

11.1 Kritik und Limitierungen

In der Arbeit sind gewisse Kritikpunkte und Limitierungen zu berücksichtigen, die bei der Interpretation der Daten beachtet werden müssen.

Die Studie hat sämtliche mp-MRT-Befunde inkludiert, unabhängig von technischen Werten, solange die Mindeststandards gemäß der Arbeitsgruppe „International Prostate MRI Working Group“ eingehalten wurden. Es sind somit MRT-Untersuchungen eingegangen, welche mit unterschiedlichen Feldstärken durchgeführt worden waren. Dabei sind Diskrepanzen zwischen einem MRT mit einer Feldstärke von 1,5 T gegenüber 3,0 T bereits publiziert worden. Ziayee et al. konnten nachweisen, dass ein 1,5 T MRT häufiger ein histologisches „Upgrading“ an Folgepräparaten beim Prostatakarzinom verursachte und ein 3 T Tesla deshalb bevorzugt verwendet werden sollte (85). Des Weiteren konnte eine niederländische Studie aus dem Jahr 2016 zeigen, dass für ein 1,5 T eine geringe Sensitivität für eine Samenblaseninfiltration (cT3b) besteht (86). In der hier durchgeführten Arbeit wurde in den Auswertungen nicht für verschiedene Feldstärken stratifiziert. Eine höhere diagnostische Wertigkeit der 3 T MRT kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Als weitere Limitierung sollte zur Kenntnis genommen werden, dass die ermittelten Daten von verschiedenen Krankenhäusern und Einrichtungen stammen und somit von unterschiedlichen Radiolog:innen in unterschiedlicher Häufigkeit untersucht wurden.

Besonders Daten zur PI-RADS-Score Bewertung zeigten eine mäßige bis signifikante Variabilität des zu untersuchenden Begutachters (87). Sonn et al. stellten in ihrer vorgelegten Studie für die Vergabe der PI-RADS-Scores unterschiedliche Detektionsraten, je nach Expertise des Untersuchers, fest. So fanden sich in ihrer Arbeit Spannwei-

ten für PI-RADS 3 Läsionen von 3-27 %, für PI-RADS 4 Läsionen von 23-65 % und für PI-RADS 5 Läsionen von 40-80 %, je nach Erfahrung und Schulung des Begutachters (88). Auch weitere Studien weisen auf eine Interobserver-Variabilität bei der Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen hin (89). Hinsichtlich der Expertise und Erfahrungen der einzelnen Radiolog:innen, welche die Auswertungen der mp-MRT Befunde durchführten, lagen in unserer Studie keine Informationen vor. Dies wurde in der Arbeit nicht berücksichtigt und sämtliche Befunde wurden in die Studie nach Möglichkeit inkludiert.

Außerdem sind Untersuchungen der Jahre 2014 – 2019 eingeflossen. In diesem Zeitraum hat sich die mp-MRT der Prostata zunehmend in der klinischen Routine etabliert. Somit ist durchaus ein Lernkurveneffekt bei der Untersuchungsqualität und der Befundinterpretation im genannten Zeitraum anzunehmen. Ein solcher Effekt konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden. Es bleibt deshalb ungeklärt, ob zum Ende des Untersuchungszeitraumes die beobachteten Diskrepanzen zwischen den pathologischen und den radiologischen Befunden weniger deutlich ausgefallen sind.

Eine weitere Besonderheit ist, dass die in der Arbeit berücksichtigten MRT-Befunde auf der Basis unterschiedlicher Versionen des PI-RADS-Scoring-Systems gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „International Prostate MRI Working Group“ erstellt wurden. In dem untersuchten Zeitraum gab es 2014 und 2019 zwei Aktualisierungen/Erweiterungen (PI-RADS Score v2.0 und PI-RADS Score v2.1). In der Arbeit wurden beide PI-RADS Versionen in den Datensätzen verwendet, wobei diese nicht bei der Auswertung berücksichtigt wurden. Hötter et al. konnten in einer Studie identische Ergebnisse bzw. keine signifikanten Diskrepanzen bei der Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen für die genannten PI-RADS Versionen beobachten (90). Daher ist anzunehmen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse unserer Untersuchung zu vernachlässigen sind.

Einige der beobachteten Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl in spezifischen Subgruppen in ihrer Repräsentativität eingeschränkt. So war die Fallzahl für Lymphknotenmetastasen zu gering für eine valide Aussage zu dieser Subgruppe. Von 194 untersuchten Patienten konnten bei der pathologischen Aufarbeitung nur bei sechs Fällen tumorbehaftete Lymphknoten festgestellt werden. Die Daten sind somit nicht repräsentativ, die statistische Power ist unzureichend. Gleiches trifft auf die Aussagen zur Subgruppe mit PI-RADS-Score 1 zu. Dieser Score war eine Rarität in den

radiologischen Befunden und wurde insgesamt bei nur neun Lokalisationen in der mp-MRT vergeben. Aussagen für diese Subgruppe sind somit nicht mit ausreichender Validität möglich. Dennoch stehen die beobachteten Daten auch in diesen Subgruppen nicht in Diskrepanz zu bereits publizierten Studien.

Gleiches trifft auf die Daten der zweifaktoriellen Varianzanalyse für die Tumorregionen zu. Die Einteilung der Lokalisationen in die Regionen führte dazu, dass für die Regionen eine unterschiedliche Anzahl an Lokalisationen zugeteilt wurden. Für die AFS-Region waren insgesamt 6 Lokalisationen, für die periphere Zone (PZ) 18 Lokalisationen und für die Transitionalzone (TZ) 12 Lokalisationen bestimmt. Somit gab es insgesamt weniger Fälle für die AFS-Region als für die PZ- und TZ-Regionen. Dies könnte ggf. zu einer Verzerrung der Daten führen und die Ergebnisse beeinflusst haben.

Hinsichtlich der Methodik sollte auf die Besonderheit des Schablonensystems verwiesen werden. In der Studie kamen Schablonen zum Einsatz, welche auf die Prostata-Großflächenschnitte gelegt und daran die einzelnen Lokalisationen abgelesen wurden. Die Grenzwerte wurden vor der Studie festgelegt. Dabei könnte womöglich ein zufälliger Messbias aufgetreten sein. Hierbei treten zufällige Schwankungen bzw. Fehler in den Messungen auf, die keiner konsistenten Richtung folgen. Nur in den seltensten Fällen entsprach die Schablone der genauen Prostatakantur. Da die meisten Prostaten allerdings Größen- und Formvariationen und aufgrund des Tumors auch Deformationen aufwiesen, könnte die Verteilung und Zuordnung zu der jeweiligen Lokalisation beeinflusst worden sein.

Eine weitere Limitierung, ist eine mögliche Verzerrung der Schätzung, die bei der histopathologischen Auswertung aufgetreten sein könnte. Hierbei kommt es zu Über- und Unterschätzungen, um ein erwartungstreu Ergebnis zu erhalten (91). In der hier durchgeführten Studie musste der Pathologe die einzelnen Lokalisationen nach positivem Tumornachweis analysieren und ggf. einen Gleason-Score vergeben. Dabei war dem Pathologen der PI-RADS-Score bekannt, sofern im Befund nur ein PI-RADS-Score vergeben wurde. Es könnte zu einem systematischen Fehler bei der Zuordnung der Lokalisationen und der Vergabe des Gleason-Scores gekommen sein. Der untersuchende Pathologe könnte in Kenntnis der bisherigen Evidenz dazu tendieren mit höherem PI-RADS-Score auch höhere Gleason-Scores und damit ISUP-Grade zu vergeben. Das Vorliegen einer Verzerrung der Schätzung kann nicht mit letzter

Gewissheit ausgeschlossen werden, was hinsichtlich der Fragestellung zur Korrelation zwischen PI-RADS- und ISUP-Score Einfluss genommen haben könnte.

11.2 Tumordurchmesser

Angaben zum Tumordurchmesser könnten bei einer gezielten Biopsie auffälliger Läsionen helfen, indem es eine bessere Abschätzung des Tumors ermöglicht. Außerdem könnte der Tumordurchmesser zusammen mit der Lokalisation eine wichtige Information für den Operateur darstellen, um bei der radikalen Prostatektomie ein nervenerhaltendes Vorgehen mit höherer Sicherheit durchführen zu können.

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Tumordimension eine gute Korrelation der radiologischen Befunde mit der tatsächlichen Tumorgröße nachgewiesen werden. Dies bedeutet, große Tumoren wurden radiologisch auch als groß erkannt. Allerdings stellten wir eine systematische Unterschätzung des tatsächlichen Tumordurchmessers im radiologischen Befund um durchschnittlich 6 mm fest.

Ähnliche Beobachtungen wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2023 dokumentiert. Ageeli et al. verglichen präbiptische Angaben zum Tumordurchmesser eines mp-MRT und einer Scherwellen-Elastographie-Bildgebung (USWE). Dabei ließ sich mit dem mp-MRT im Durchschnitt eine Abweichung von 7 mm und mit dem USWE eine Abweichung von 1 mm nachweisen. Insbesondere größere Tumoren (> 12 mm), Tumoren mit einem höheren ISUP-Score und klinisch nicht-signifikante Prostatakarzinome weisen eine erhöhte Unterschätzung auf (92). Auch bei einem niedrigen PI-RADS-Score und bei kleineren Karzinomen nehmen Unterschätzungen zu (65).

Nach Baboudjian et al. sind größere Tumoren mit einem schlechteren Tumorgrading assoziiert. Die Tumorgröße stellen ihrer Meinung nach einen wichtigeren Faktor für eine ungünstige Prognose mit erhöhter Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und erhöhter Komplikationsrate dar als positive Prostatastanzbiopsien (93).

Zu einem gewissen Grad kann die Unterschätzung auf die Heterogenität des Tumors und unterschiedliche histologische Eigenschaften wie Wachstumsmuster oder Desmoplasie zurückzuführen sein, die zu falschen Messungen aufgrund von verminderter Signalstärken führen. Rosenkrantz et al. konnten zeigen, dass Prostatatumoren, die übersehen wurden, andere histologische Merkmale aufweisen (94). Man kann davon

ausgehen, dass die Histologie bei der radiologischen Einschätzung des Tumors einen erheblichen Einfluss nimmt, was weiter erforscht werden sollte.

Die Frage bleibt, inwieweit die Information der Unterschätzung der Durchmesserangaben eine wesentliche therapeutische und diagnostische Relevanz nach sich zieht. Daher sollte die statistische Übereinstimmung nach dem Blant-Altman Plot mit Vorsicht gewertet werden. Zukünftig könnten die Erkenntnisse der Unterschätzung des Tumordurchmessers für die prognostische Validität an Bedeutung gewinnen und eventuell bei zukünftigen Risikostratifizierungen eine Rolle spielen.

11.2.1 Tumorausbreitung

Das Understaging des Tumordurchmessers spiegelte sich auch in den Ergebnissen zur Detektionsgenauigkeit der extraprostatatischen Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltration wider. Die Ermittlung der Tumorausdehnung ist vor allem für die Bestrahlung relevant und beeinflusst maßgeblich das Therapieausmaß. Das mp-MRT zeigt in der Literatur eine hohe Genauigkeit für die Stadieneinteilung und ermöglicht speziell eine präoperative Differenzierung zwischen einem cT2/cT3 bzw. cT4. Damit hat es sich als verlässliche, präoperative Diagnostik für das klinische T-Staging etabliert (78).

Die Daten in der hier durchgeführten Studie können die Aussagen von Valentin et al. bezüglich der akkuraten Stadieneinteilung des mp-MRTs nicht widerspiegeln. Es zeigten sich signifikante Diskrepanzen zwischen der radiologisch detektierten Tumorausbreitung und den pathologischen Kontrollergebnissen. Das T-Staging wurde signifikant unterschätzt. Vor allem Kapselüberschreitungen und Samenblaseninfiltrationen wurden radiologisch übersehen. Die Unterschätzung des Tumordurchmessers, wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, korreliert mit der Unterschätzung der Tumorausbreitung. Zwar finden sich in publizierten Daten kaum Aussagen hinsichtlich einem ungenauen T-Staging des mp-MRTs, allerdings liegen mittlerweile einige Daten einer Unterschätzung des Tumordurchmessers vor. In diesem Kontext wäre davon auszugehen, dass eine Unterschätzung des Tumordurchmessers gleichzeitig mit einer Unterschätzung der Tumorausbreitung einhergeht.

Die Unterschätzung (Understaging) der Tumorausbreitung müsste durch weitere Studien untermauert werden und könnte ggf. die Zuverlässigkeit des mp-MRTs als klinischer Testgüteparameter zur präoperativen Stadieneinteilung in Frage stellen.

11.2.2 Lymphknotenmetastasierung

Hinsichtlich der Detektionsgenauigkeit der Lymphknotenmetastasierung (N-Staging) der mp-MRT Diagnostik ist eine niedrige bis mäßige Sensitivität beschrieben worden. Zwar stellt aktuell das mp-MRT die spezifischste Modalität dar und weist nach Arslan et al. eine höhere Spezifität gegenüber dem PSMA PET-CT auf (Spezifität des MRT: 82,6 %, Spezifität des PET-CTs: 60,8 %), allerdings limitiert auch hier die geringe Sensitivität eine verlässliche Diagnostik (95). Einige Autoren wiederum postulieren, dass eine hohe Detektionsgenauigkeit mit dem mp-MRT zu erreichen ist (69). Die an große Erwartungen gebundenen Daten der amerikanischen „PSMA-PreRP“ und „OSPREY“ Studien erhofften einen Durchbruch zur Detektion von Lymphknotenmetastasen mit PSMA-basierten PET/CT-Untersuchungen, konnten jedoch ähnliche bzw. allenfalls leicht bessere Ergebnisse gegenüber dem mp-MRT mit geringer bis mäßiger Sensitivität (40 %) und hoher Spezifität (95 %/98 %) belegen (70,71).

Die Resultate in der hier durchgeführten Untersuchung zur Lymphknotenmetastasierung enthüllen, dass das mp-MRT die große Mehrheit (98,5 %) an metastasenfreien und metastasenbefallenen Lymphknoten richtig erkannte. Allerdings limitiert die Anzahl von sechs Lymphknotenmetastasen die Repräsentativität der Daten. Die Lymphknotenmetastasen liegen im Vergleich zu anderen publizierten Untersuchungen weit unter dem Durchschnitt und machen in der hier veröffentlichten Arbeit lediglich 3,1 % aus. Im Vergleich dazu zeigte eine retrospektiv durchgeführte Studie, in der zwischen 2012 und 2016 die Häufigkeit von Metastasen untersucht wurde, dass in bis zu 22,8 % der Karzinomfälle Lymphknotenmetastasen vorlagen (96). Die Diskrepanz zu unserer geringen Anzahl an Lymphknotenmetastasen könnte auf eine Differenz der technischen Maßstäbe wie das Verwenden von 1,5 T MRT, der Expertise der Radiolog:innen und der Patientenauswahl mit spätem Tumorstadium zurückzuführen sein.

Von den 6 Lymphknotenmetastasen in unserer Forschungsarbeit wurden 2 Metastasen übersehen und konstatieren somit eine Sensitivität von lediglich 66,7%. Die Daten können, obwohl eine geringe Fallzahl vorliegt und ihre Aussagekraft eingeschränkt zu werten ist, ähnlich wie die oben genannten Studien eine moderate Sensitivität für das mp-MRT nachweisen. Die Ergebnisse untermauern, dass weiterhin kein Testgüteparameter eine adäquate Sensitivität gewährleisten kann und die radikale, pelvine LAD mit pathologischer Begutachtung als Goldstandard zur Detektion von Lymphknotenmetastasen zu werten ist.

Nichtsdestotrotz kann die präoperative mp-MRT Untersuchung zur besseren Selektion von Patienten beitragen, die sich für eine radikale Lymphadenektomie eignen.

11.3 PI-RADS-Score und ISUP-Score

Unsere Ergebnisse der Arbeit spiegeln die bisherige Evidenz der Korrelation zwischen dem radiologischen PI-RADS-Score und dem histopathologischen ISUP-Score gut wider und unterstreichen die klinische Bedeutung der MRT-Diagnostik beim Prostatakarzinom. Der PI-RADS-Score erlaubt eine bessere Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms.

Die klinische Bedeutung des PI-RADS-Scores für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome, d. h. Gleason-Score 7 oder höher, ist mittlerweile gut belegt (86-88). Im Allgemeinen wird für den PI-RADS-Score eine moderate Sensitivität und hohe Spezifität bei der Detektion des Prostatakarzinoms angenommen (97–99).

So konnten Loggitsi et al. eine Sensitivität von 53 % und Spezifität von 91 % detektieren. In einer chinesischen Studie gaben Lee et al. eine Sensitivität von 46 % und Spezifität von 78 % an (100,101).

Zur allgemeinen Sensitivität und Spezifität des PI-RADS-Scores lässt das Design dieser Arbeit keine Aussagen zu. Wir konnten jedoch eine hohe Detektionsrate von Prostatakarzinomen in Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 3 oder höher nachweisen. Ferner konnte mit steigendem PI-RADS-Score ein höherer Anteil von Karzinomen mit hohen ISUP-Graduierungen und ein abnehmender Anteil von niedrigen ISUP-Werten nachgewiesen werden und bestätigt eine sehr gute Korrelation zwischen dem PI-RADS-Scores und dem histopathologischen ISUP-Grad. Dies bekräftigt die Eignung der mp-MRT für den Nachweis eines Prostatakarzinoms.

In unseren Daten konnte in 84 % bzw. 93 % der Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 4 und 5 auch im definitiven pathologischen Präparat ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Allerdings konnten keine Aussagen über die tatsächliche Sensitivität gemacht werden, da nur Patienten mit einem bioptisch-gesicherten Krebsnachweis in unserer Untersuchung eingeschlossen werden konnten.

Von großer klinischer Bedeutung ist der gezielte Nachweis klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei gleichzeitiger Vermeidung einer Überdiagnose, d. h. insignifikante Karzinome sollten möglichst nicht detektiert werden. Bei einer radiologischen

Einstufung einer Läsion im mp-MRT in die PI-RADS-Scores 4 & 5 kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Prostatakarzinom angenommen werden, was sich in unseren Forschungsarbeiten wiederfindet. In PI-RADS-Score 4 Läsionen waren in 78 % ein signifikantes und nur in 5,5 % der Fälle ein nicht signifikantes Prostatakarzinom enthalten. Der PI-RADS-Score 5 beinhaltet in etwa 92 % ein signifikantes und in 1,1 % der Fälle ein nicht signifikantes Prostatakarzinom.

Die Ergebnisse zum PI-RADS-Score 3 ergaben widersprüchliche Aussagen. Schlenker et al. hatten die Besonderheit der PI-RADS 3 Läsionen ausgiebig beschrieben. In ihrer Forschungsarbeit konnte lediglich in 14,6 % der Fälle ein signifikantes Prostatakarzinom festgestellt werden (52). In unseren Datensätzen zur PI-RADS Läsion 3 fanden sich in 25 von 115 Lokalisationen (22 %) ein signifikantes und in 36 von 115 Lokalisationen (31 %) ein nicht signifikantes Prostatakarzinom. 47% der Lokalisationen waren ohne Tumornachweis.

Auch in unseren Daten weisen PI-RADS-Score 3 Befunde nur zu einem geringen Anteil auf signifikante Karzinomherde hin, obwohl bei all unseren Patienten ein Prostatakarzinom histologisch gesichert war. Bei der Abklärung einer Verdachtsdiagnose des Prostatakarzinoms ist folglich mit einer noch niedrigeren Rate signifikanter Karzinome zu rechnen, wie auch von Schlenker et al. beobachtet (52). Somit bleibt die Gruppe der Patienten mit einem PI-RADS-Score 3 in der mp-MRT eine klinische Herausforderung. Hier muss abhängig von weiteren klinischen Befunden, wie z. B. dem PSA-Verlauf oder der PSA-Dichte und den Präferenzen des betroffenen Patienten eine Entscheidung für oder gegen eine bioptische Abklärung getroffen werden.

Weiterhin gibt die S-3 Leitlinie an, dass unauffällige mp-MRTs, definiert als PI-RADS < 3, ein Restrisiko eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms birgt (28). Diese Angaben finden sich auch in unseren Daten wieder. Anhand der hier durchgeführten Studie lagen in 14 von 105 Lokalisationen (13,3 %) mit PI-RADS-Score 1 und 2 ein signifikantes Prostatakarzinom vor und unterstützt die Empfehlung, dass eine Nachsorge mit systematischer Prostatabiopsie und PSA-Wert Kontrollen angeboten werden sollte.

Insgesamt bekräftigen die Resultate der Studie die Repräsentativität der Datenerhebung und spiegeln den aktuellen Forschungsstand in der Literatur wider.

Zusammengefasst eignet sich der PI-RADS-Score als verlässliche klinische Ersteinschätzung und Einstufung zur Tumorstärke. Zudem kann er Aussagen zur Aggressivität des Tumors treffen, welche sich aus der signifikanten Korrelation zwischen PI-RADS- und ISUP-Score ableiten lassen.

11.4 Tumorregionen

Neu in unserer Forschung waren die Informationen, welche aus den Analysen der Lokalisationen bzw. Regionen gewonnen wurden. Es ist bekannt, dass das Prostatakarzinom gehäuft in der peripheren Zone (PZ) entsteht. Vor allem die dorsoperiphere, zirkuläre Außenzone ist Ausgangspunkt von Karzinomen. Von dort dringen die Infiltrate in das Zentrum vor und durchbrechen ggf. die Prostatakapsel (4,5). Etwa 10 % der Karzinome entstehen zentral (102). Da die AFS-Region hauptsächlich Bindegewebe und glatte Muskulatur umfasst und keine Prostata Drüsen enthält, ist davon auszugehen, dass eine Drüsenneubildung hier unwahrscheinlich ist (1). Eher sollte angenommen werden, dass im Verlauf der ventrale Abschnitt der Prostata bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom infiltriert wird.

Die Zusammenfassungen in die angegebenen drei Prostataregionen konnten nachweisen, dass Karzinome in der anterior fibromuskulären Stroma (AFS) Region nahezu signifikant radiologisch übersehen wurden. Knapp 50 % der Tumordinfiltrate in die AFS-Region blieben radiologisch unbemerkt. Die Analyse der übersehenen Lokalisationen in der AFS-Region zeigte, dass es sich bei den übersehenen Infiltraten überwiegend um Prostatakarzinome mit einem ISUP 1 und 2 handelte. Höhere ISUP-Grade (3 oder höher) waren selten.

Die Erkenntnis, dass etwa die Hälfte der Karzinome in der AFS-Region übersehen wurden, könnte die Verwendung systematischer Biopsien unterstützen. Dabei enthalten die Raster der systematischen Stanzbiopsien sechs Lokalisationen auf Höhe der Basis, Mitte und Apex der Prostata. Zudem werden zwei bis drei periphere bzw. laterale Areale erfasst (103). Hierbei sollten die Lokalisationen der AFS-Region normalerweise inkludiert sein.

MRT-gezielte Fusionsbiopsien können mittlerweile akkurat signifikante Prostatakarzinome mit hoher Sensitivität erkennen und eine Anhebung des positiven prädiktiven Wertes erreichen (104). Anhand der Ergebnisse kann angenommen werden, dass der zusätzliche Einsatz von systematischen Biopsien signifikante Karzinome nachweisen

kann, welche das mp-MRT verfehlt. Die Daten decken sich mit der PROMIS-Studie, in der das mp-MRT zusammen mit systematischen Biopsien in der Primärdiagnostik analysiert wurde. Die Studie zeigte insbesondere, dass in etwa 25 % der Fälle eine Biopsie vermieden werden konnte. Das mp-MRT allein bietet keine optimale Detektionsgenauigkeit von signifikanten Prostatakarzinomen. Eine Kombination, bei der die systematische Biopsie komplementär eingesetzt wird, zeigte eine höhere Detektionsrate (105). Die zusätzliche Verwendung von systematischen Biopsien könnte Lokalisationen der AFS-Region miterfassen, die das mp-MRT verfehlt und unterstützt den Konsens der S3-Leitlinie, dass mit einer Kombination beider Verfahren ein erheblicher Anteil an signifikanten Prostatakarzinomen zu erfassen sind (28).

Des Weiteren könnten die Daten dafürsprechen, dass bei bereits sonographisch durchgeführten Prostatastanzbiopsien mit positivem Tumornachweis, bei erneuter Stanzbiopsie, Proben aus der AFS-Region entnommen werden sollten. Hiermit könnte eine bessere Aussage zum allgemeinen Tumorigrad und zum Tumorausmaß getroffen werden.

11.5 Fazit

Mit dieser Arbeit konnten an einer größeren Stichprobe die präoperativen Befunde der mp-MRT mit den definitiven pathologischen Befunden an Prostatektomiepräparaten verglichen werden. Diese Studie ist damit eine der wenigen Untersuchungen, die eine valide Beurteilung der Genauigkeit von mp-MRT-Befunden beim Prostatakarzinom erlauben. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die Durchmesser und damit das Volumen der Krebsmanifestationen in der Prostata durch die mp-MRT regelmäßig unterschätzt werden. Der durchschnittliche Tumordurchmesser lag laut mp-MRT bei 16 mm, die tatsächliche Tumorgöße nach pathologischer Aufarbeitung aber bei durchschnittlich 23,5 mm. Die durchschnittliche radiologische Unterschätzung wurde entsprechend mit 6 mm bestimmt. Dies könnte die Interpretation präoperativer Befunde und die Interpretation von Befunden von Patienten unter aktiver Überwachung beeinflussen. Entsprechend dieses Befundes kam es signifikant häufiger zu Unterschätzungen des Tumorstadiums in der mp-MRT, was insbesondere bei kapselnahen Tumorlokalisationen in der präoperativen Planung Berücksichtigung finden sollte. Für das Lymphknotenstaging beobachteten wir ebenfalls eine Unterschätzung und damit eine eingeschränkte Sensitivität, wobei die Fallzahl diesbezüglich keine Schlüsse

zulässt. Weiterhin konnte eine gute Korrelation des PI-RADS-Scores mit dem Gleason-Grading bzw. dem ISUP-Score am definitiven pathologischen Prostatektomiepräparat nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Eignung der mp-MRT bzw. des PI-RADS-Scores zur Identifikation von klinisch relevanten Prostatakarzinomen. Ein weiterer interessanter Befund unserer Arbeit ist die unterschiedliche Detektionsrate von Karzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation innerhalb der Prostata. Auffällig war in diesem Zusammenhang, dass Tumoren in der Anterior fibromuskulären Stroma (AFS)-Zone signifikant häufiger übersehen wurden. Diese Zone sollte somit im Rahmen der Fusionsbiopsie, insbesondere bei ansonsten grenzwertig suspekten Befunden, miterfasst werden.

12 Literaturverzeichnis

1. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):619–33. doi: 10.1097/00000478-198808000-00003.
2. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):279–88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
3. Zhou M, Patel A, Rubin MA. Prevalence and location of peripheral nerve found on prostate needle biopsy. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(1):39–43. doi: 10.1309/2APJ-YKBD-97EH-67GW.
4. Alves EF, de Freitas Ribeiro BLM, Costa WS, Gallo CBM, Sampaio FJB. Histological and quantitative analyzes of the stromal and acinar components of normal human prostate zones. *Prostate.* 2018;78(4):289–93. doi: 10.1002/pros.23472.
5. Heinz-Peter Schlemmer. Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Radiologie up2date.* 2017;17:43–60.
6. De Zordo T, Aigner F, Frauscher F, Stula A. Normalbefunde von Prostata und Samenblasen. *Ultraschall in der Urologie.* 2021;209–15. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60397-0_17
7. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, u. a. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
8. RKI.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/siteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html Abgerufen 20.09.2020.
9. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klätte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, Linares-Espinós E, Volpe A, Marszalek M, Akdogan B, Roll C, Stief CG, Rodríguez-Faba O, Minervini A. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by

- the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*. 2019;5(5):756–87. doi: 10.1016/j.euf.2018.02.007.
10. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;1:3866–71. PMID: 18304396; PMCID: PMC2706483.
 11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
 12. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158–68. doi: 10.1177/107327480601300302.
 13. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, Giovannucci E, Parmigiani G, Mucci LA. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5910–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0370.
 14. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10). doi: 10.1093/jnci/djw110.
 15. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*. 2008;68(14):1582–91. doi: 10.1002/pros.20825.
 16. 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. doi: 10.1093/jnci/93.5.388.
 17. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, Huang WC, Whittington R, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Richie JP, D'Amico AV. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2863–8. doi: 10.1200/JCO.2002.11.054.

18. Powell IJ, Dyson G, Land S, Ruterbusch J, Bock CH, Lenk S, Herawi M, Everson R, Giroux CN, Schwartz AG, Bollig-Fischer A. Genes associated with prostate cancer are differentially expressed in African American and European American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):891–7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1238.
19. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross AJ. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9):1165–77. doi: 10.1093/aje/kwp280.
20. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(4):281–6. doi: 10.1093/jnci/86.4.281.
21. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulos A, Kassapa C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larrañaga N, Tormo MJ, González CA, Quirós JR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2008;98(9):1574–81. doi: 10.1038/sj.bjc.6604331.
22. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol.* 2006;24(3):184–94. doi: 10.1016/j.urolonc.2005.05.023.23. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(1):61–8. doi: 10.1093/jnci/92.1.61.24. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800–9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.013.25. Bagnardi V, Blangiardo M, Vecchia C La, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1700–5. doi: 10.1054/bjoc.2001.2140.
26. Stark JR, Judson G, Alderete JF, Mundodi V, Kucknoor AS, Giovannucci EL, Platz EA, Sutcliffe S, Fall K, Kurth T, Ma J, Stampfer MJ, Mucci LA. Prospective

- study of *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians' Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(20):1406–11. doi: 10.1093/jnci/djp306.
27. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2160–6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0913.
 28. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 6.2 – Oktober 2021, AWMF-Registernummer: 043/022OL [Internet]. 2021 Okt [zitiert 21. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
 29. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ.. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer.* 2011;117(6):1210–9. doi: 10.1002/cncr.25568.
 30. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):917–29. doi: 10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00014.
 31. Hoogendam A, Buntinx F, De Vet HCW. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16(6):621–6. doi: 10.1093/fampra/16.6.621.
 32. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(3):623–7. doi: 10.2214/ajr.174.3.1740623.
 33. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):205–10. doi: 10.2214/ajr.171.1.9648790.
 34. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, Halpern EJ, Gradl J, Aigner F, Pallwein L, Frauscher F. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biop-

- sies: impact on prostate cancer detection. *Prostate*. 2007;67(14):1537–42. doi: 10.1002/pros.20639.
35. FDA approval letter for piflufolastat F 18 [Pylarify] Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/214793Orig1s000ltr.pdf [zitiert 02. Juni 2021].
 36. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer> [zitiert 02. Dezember 2020].
 37. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):65–70. doi: 10.1038/pcan.2009.41.
 38. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfarone A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1875–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2195.
 39. Haider MA, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(9):550–67. doi: 10.1016/j.clon.2016.05.003.
 40. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017;71(4):517–31. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
 41. Kam J, Yuminaga Y, Krelle M, Gavin D, Koschel S, Aluwihare K, Sutherland T, Skinner S, Brennan J, Wong LM, Louie-Johnsun M. Evaluation of the accuracy of multiparametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging

- in the real world: an multicentre study. *BJU Int.* 2019;124(2):297–301. doi: 10.1111/bju.14696.
42. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol.* 1982;54(6):726–8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1982.tb13634.x.
 43. Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, Tempany CM. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(5):1035–54. doi: 10.1002/jmri.23860.
 44. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, Macura KJ. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics.* 2011;31(6):1773–91. doi: 10.1148/rg.316115515.
 45. Scheenen TWJ, Rosenkrantz AB, Haider MA, Fütterer JJ. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Management: Current Status and Future Perspectives. *Invest Radiol.* 2015;50(9):594–600. doi: 10.1097/RLI.000000000000163.
 46. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746–57. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y.
 47. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Fütterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011;59(4):477–94. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.009.
 48. Barrett T, Rajesh A, Rosenkrantz AB, Choyke PL, Turkbey B. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. *Clin Radiol.* 2019;74(11):841–52. doi: 10.1016/j.crad.2019.05.019.
 49. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, Padhani AR, Margolis D, Macura KJ, Haider MA, Cornud F, Choyke PL. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance

- Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol.* 2016;69(1):41–9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.038.
50. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340–51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
51. 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. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
52. Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(2):165–70. doi: 10.3233/CH-189407.
53. Faiena I, Salmasi A, Mendhiratta N, Markovic D, Ahuja P, Hsu W, Elashoff DA, Raman SS, Reiter RE. PI-RADS Version 2 Category on 3 Tesla Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Predicts Oncologic Outcomes in Gleason 3 + 4 Prostate Cancer on Biopsy. *J Urol.* 2019;201(1):91–7. doi: 10.1016/j.juro.2018.08.043.
54. Franiel T, Röthke M. [PI-RADS 2.0 for Prostate MRI]. *Radiologe.* 2017;57(8):665–78. doi: 10.1007/s00117-017-0269-0.
55. Totten RS, Heinemann MW, Hudson PB, Sproul EE, Stout AP. Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *AMA Arch Pathol.* 1953;55(2):131–41.
56. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;183(2):433–40. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.046.
57. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, Litjens G, McKenney JK, Melamed J, Mottet N, Paner GP, Samaratunga H, Schoots IG, Simko JP, Tsuzuki T, Varma M, Warren AY, Wheeler TM,

- Williamson SR, Iczkowski KA. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(8):E87–99. doi: 10.1097/PAS.0000000000001497.
58. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106–19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
59. Michel MS TJGWM. *Die Urologie.* 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2019. 1200 S. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4>
60. Montironi R, Cimadamore A, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M. Prostate cancer grading in 2018: limitations, implementations, cribriform morphology, and biological markers. *Int J Biol Markers.* 2018;33(4):331–4. doi: 10.1177/1724600818781296.
61. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol.* 2018;31(S1):47–63. doi: 10.1038/modpathol.2017.133.
62. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428–35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.
63. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Møller H, Soosay G, Scardino P, Cuzick J. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer.* 2016;114(10):1078–83. doi: 10.1038/bjc.2016.86.
64. Wittekind C, KM and LHS. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren.* In: Weinheim: Wiley-VCH. 8. Auflage, 2017.
65. Pooli A, Johnson DC, Shirk J, Markovic D, Sadun TY, Sisk AE Jr, Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, Felker ER, Hughes AK, Raman SS, Reiter RE. Predicting Pathological Tumor Size in Prostate Cancer Based on Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Preoperative Findings. *J Urol.* 2021;205(2):444–51. doi: 10.1097/JU.0000000000001389.

66. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;72(2):177–88. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.042.
67. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging.* 2020;20(1). doi: 10.1186/s40644-020-0290-9.
68. AWMF. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/L_L_Prostatatkarzinom_Langversion_6.2.pdf. 2021. S3-Leitlinie Prostatakarzinom [Letzter Zugriff: 15.02.2024, 20:14 Uhr].
69. Zhang Q, Zang S, Zhang C, Fu Y, Lv X, Zhang Q, Deng Y, Zhang C, Luo R, Zhao X, Wang W, Wang F, Guo H. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *J Transl Med.* 2017;15(1). doi: 10.1186/s12967-017-1333-2.
70. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, Saperstein L, Preston MA, Alva AS, Patnaik A, Durack JC, Stambler N, Lin T, Jensen J, Wong V, Siegel BA, Morris MJ. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPNEY). *J Urol.* 2021;206(1):52–61. doi: 10.1097/JU.0000000000001698.
71. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, Behr SC, Zhang L, Barbato F, Ceci F, Farolfi A, Schwarzenböck SM, Unterrainer M, Zacho HD, Nguyen HG, Cooperberg MR, Carroll PR, Reiter RE, Holden S, Herrmann K, Zhu S, Fendler WP, Czernin J, Calais J. Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1635–42. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3771.
72. Zhu LY, Ding XF, Huang TB, Luan Y, Guo CH, Xu YZ, Wang F. [Correlation analysis between prostate imaging report and data system score and pathological

- results of prostate cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(34):2663–8. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200523-01626.
73. Sahin M, Kizilay F, Guler E, Sarsik B, Harman M, Kalemci S, Simsir A, Cureklibatir I. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Before Radical Prostatectomy: Can it Predict Histopathology? *Urol J*. 2020;18(4):417–21. doi: 10.22037/uj.v16i7.6025.
74. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969–74. doi: 10.1001/jama.280.11.969.
75. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, Sankineni S, George AK, Merino MJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Accuracy and agreement of PIRADSV2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*. 1 2017;45(2):579–85. doi: 10.1002/jmri.25372.
76. Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse UG, Schimmoeller L, Asbach P, Rödel S, Willinek W, Hueper K, Beyersdorff D, Röthke M. MRI of the Prostate: Recommendations on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo*. 2017;189(1):21–8. doi: 10.1055/s-0042-119451.
77. Tempany CMC, Rahmouni AD, Epstein JI, Walsh PC, Zerhouni EA. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1991;181(1):107–12. doi: 10.1148/radiology.181.1.1887017.
78. Valentin B, Schimmöller L, Ullrich T, Klingebiel M, Demetrescu D, Sawicki LM, Lakes J, Mally D, Quentin M, Esposito I, Albers P, Antoch G, Arsov C. Magnetic resonance imaging improves the prediction of tumor staging in localized prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(6):2751–9. doi: 10.1007/s00261-020-02913-9.
79. Kaufmann S, Kruck S, Gatidis S, Hepp T, Thaiss WM, Hennenlotter J, Schwenck J, Scharpf M, Nikolaou K, Stenzl A, Reischl G, la Fougère C, Bedke J. Simultaneous whole-body PET/MRI with integrated multiparametric MRI for primary staging of high-risk prostate cancer. *World J Urol*. 2020;38(10):2513–21. doi: 10.1007/s00345-019-03066-1.

80. Alqahtani S, Wei C, Zhang Y, Szewczyk-Bieda M, Wilson J, Huang Z, Nabi G. of prostate cancer Gleason score upgrading from biopsy to radical prostatectomy using pre-biopsy multiparametric MRI PIRADS scoring system. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-64693-y.
81. Meißner T. Prostatakarzinom-Früherkennung: „Raus aus der Diskussion mit dem IQWiG“. *Im Fokus Onkologie.* 2020;23(5):51–3.
82. Paschen U, Sturtz S, Fleer D, Lampert U, Skoetz N, Dahm P. Assessment of prostate-specific antigen screening: an evidence-based report by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *BJU Int.* März 2022;129(3):280–9.
83. Weinstein IC, Wu X, Hill A, Brennan D, Omil-Lima D, Basourakos S, Brant A, Lewicki P, Al Hussein Al Awamlh B, Spratt D, Bittencourt LK, Scherr D, Zaorsky NG, Nagar H, Hu J, Barbieri C, Ponsky L, Vickers AJ, Shoag JE. Impact of Magnetic Resonance Imaging Targeting on Pathologic Upgrading and Downgrading at Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(4). doi: 10.1016/j.euo.2023.04.004.
84. Humphrey PA. Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(5):468–72. doi: 10.1097/00000478-199305000-00005.
85. Ziayee F, Schimmöller L, Blondin D, Boschheidgen M, Wilms LM, Vach M, Arsov C, Albers P, Antoch G, Ullrich T. Impact of dynamic contrast-enhanced MRI in 1.5 T versus 3 T MRI for clinically significant prostate cancer detection. *Eur J Radiol.* 2022;156. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110520.
86. Van Holsbeeck A, Degroote A, De Wever L, Vanhoutte E, De Keyzer F, Van Poppel H, Oyen R. Staging of prostatic carcinoma at 1.5-T MRI: correlation of a simplified MRI exam with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Br J Radiol.* 2016;89(1063). doi: 10.1259/bjr.20160101.
87. Flood TF, Pokharel SS, Patel NU, Clark TJ. Accuracy and Interobserver Variability in Reporting of PI-RADS Version 2. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(9):1202–5. doi: 10.1016/j.jacr.2017.04.012.

88. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, Wang NN, Brooks JD, Loening AM, Daniel BL, To'o KJ, Thong AE, Leppert JT. Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4):592–9. doi: 10.1016/j.euf.2017.11.010.
89. Hoffmann MA, Wieler HJ, Jakobs FM, Taymoorian K, Gerhards A, Miederer M, Schreckenberger M. [Diagnostic significance of multiparametric MRI combined with US-fusion guided biopsy of the prostate in patients with increased PSA levels and negative standard biopsy results to detect significant prostate cancer - Correlation with the Gleason score. Korrelation mit dem Gleason Score]. *Nuklearmedizin*. 2017;56(4):147–55. doi: 10.3413/Nukmed-0871-16-12.
90. Hötter AM, Blüthgen C, Rupp NJ, Schneider AF, Eberli D, Donati OF. Comparison of the PI-RADS 2.1 scoring system to PI-RADS 2.0: Impact on diagnostic accuracy and inter-reader agreement. *PLoS One*. 2020 ;15(10). doi: 10.1371/journal.pone.0239975
91. Rüschemdorf L. Mathematische Statistik. Bd. 1, Mathematische Statistik. Springer Spektrum Berlin, Heidelberg; 2014. 123–179 S.
92. Ageeli W, Soha N, Zhang X, Szewczyk-Bieda M, Wilson J, Li C, Nabi G. Preoperative imaging accuracy in size determination of prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically localised disease. *Insights Imaging*. 2023;14(1). doi: 10.1186/s13244-023-01450-5.
93. Baboudjian M, Uleri A, Beauval JB, Touzani A, Diamand R, Roche JB, Lacetera V, Lechevallier E, Roumeguère T, Simone G, Benamran D, Fourcade A, Fiard G, Peltier A, Ploussard G. MRI lesion size is more important than the number of positive biopsy cores in predicting adverse features and recurrence after radical prostatectomy: implications for active surveillance criteria in intermediate-risk patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023; doi: 10.1038/s41391-023-00693-z.
94. Rosenkrantz AB, Mendrinós S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *J Urol*. 2012;187(6):2032–8. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.074.
95. Arslan A, Karaarslan E, Güner AL, Sağlıcan Y, Tuna MB, Kural AR. Comparing the Diagnostic Performance of Multiparametric Prostate MRI Versus 68Ga-PSMA

- PET-CT in the Evaluation Lymph Node Involvement and Extraprostatic Extension. *Acad Radiol.* 2022;29(5):698–704. doi: 10.1016/j.acra.2020.07.011.
96. Brembilla G, Dell'Oglio P, Stabile A, Ambrosi A, Cristel G, Brunetti L, Damascelli A, Freschi M, Esposito A, Briganti A, Montorsi F, Del Maschio A, De Cobelli F. Preoperative multiparametric MRI of the prostate for the prediction of lymph node metastases in prostate cancer patients treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Radiol.* 2018;28(5):1969–76. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5229-6>
97. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellowell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19). doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
98. Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Stephan C, Friedersdorff F, Fuller F, Miller K, Cash H. of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;200(4):767–73. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.003.
99. Bastian-Jordan M. Magnetic resonance imaging of the prostate and targeted biopsy, Comparison of PIRADS and Gleason grading. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(2):183–7. doi: 10.1111/1754-9485.12678.
100. Lee CH, Ku JY, Park WY, Lee NK, Ha HK. Comparison of the accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) results with the final pathology findings for radical prostatectomy specimens in the detection of prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15(2):e20–7. doi: 10.1111/ajco.13027.
101. Loggitsi D, Gyftopoulos A, Economopoulos N, Apostolaki A, Kalogeropoulos T, Thanos A, Alexopoulou E, Kelekis NL. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Tumour Detection and Local Staging: Imaging in 1.5T

- and Histopathologic Correlation. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(4):379–86. doi: 10.1016/j.carj.2017.02.003.
102. Klöppel KR. Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett. Aman, Kain, Klöppel. Bd. 3. Auflage. Springer; 2015. 160–161 S.
103. 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. *Journal of Urology.* 2006;175(5):1605–12. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
104. Ho YL, Hak JL, Byun SS, Sang EL, Sung KH, Seung HK. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol.* 2009;10(3):244–51. doi: 10.3348/kjr.2009.10.3.244.
105. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815–22. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.

14 Eidesstattliche Versicherung

15 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Prekop, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vergleich der multiparametrischen MRT-Diagnostik mit histopathologischen Ergebnissen bei radikalen Prostatektomiepräparaten (RPE) beim Prostatakarzinom (PCA), und „Comparison of multiparametric MRI (mpMRI) results and histopathological evaluations in radical prostatectomy (RP) cases with prostate cancer (PCa)“ 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 (siehe Anteilserklärung). 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/der Erstbetreuer/in, 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.“

Berlin, 07.06.24

Ort, Datum

Unterschrift



15 Lebenslauf

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

16 Danksagung

Bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weikert möchte ich mich ausdrücklich für die jahrelange Unterstützung und die wertvollen Anregungen im Verlauf meiner Promotion bedanken.

Vor allem bedanken möchte ich mich für die fachliche Expertise, Freundlichkeit und Geduld sowie der ermutigenden Worte, die mir dabei geholfen haben, sich auf das Wesentliche zu fokussieren und meine Arbeit kontinuierlich zu verbessern und abzuschließen.

Zusätzlich gilt die Danksagung auch den zweit- und drittbetreuenden Personen Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Hinz und Prof. Dr. med. Ahmed Magheli, die mir ermöglicht haben, die Promotionsstudie durchzuführen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Gunia als auch bei Frau Dr. med. Besuch, die mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Auch gilt das Dankeschön an die Sekretärinnen Frau Leubner, Frau Schefer und Frau Seidler, die mir bei der ständigen Kontaktaufnahme geholfen haben.

Vielen Dank ebenfalls an Dr. Ulrich Gauger für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, vor allem meiner Mutter, meiner Freundin Eva und meinen Freunden, die mich während meiner Arbeit stets ermutigt und begleitet haben.