

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

DISSERTATION

Evaluation of Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging  
for the Detection of Prostate Cancer

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Maxeiner

aus Nastätten

*Datum der Promotion: 12. September 2014*

## **Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung	Seite 3 - 17
Abstract Englisch	Seite 3
Abstract Deutsch	Seite 5
Einführung	Seite 7
Material und Methoden	Seite 9
Ergebnisse	Seite 12
Diskussion	Seite 14
Literaturverzeichnis	Seite 17

## *Anhang*

Eidesstattliche Versicherung
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen
Curriculum vitae
Komplette Publikationsliste
Danksagung

**Abstract – Englisch**

*Objective:* To evaluate multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MP-MRI), including proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), diffusion-weighted MRI (DW-MRI), and dynamic-contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) for the detection of prostate cancer (PCa), and in prostate biopsy and risk estimation of PCa recurrence called biochemical recurrence (BCR).

*Material and Methods:* Institutional review board approval and informed consent were obtained in all studies. In the first study ex vivo intact-tissue spectroscopy at 14 T was used to estimate the risk of PCa recurrence after prostate surgery from 48 individual patients. Further in the second study MRI-guided prostate biopsy was performed on 54 patients and diagnostic parameters were calculated for all combinations of T2-weighted imaging with MP-MRI. The third study compared detection rates for PCa from 32 patients with indication for a systematic re-biopsy. These patients underwent 3 T MP-MRI without endorectal coil and subsequent targeted biopsies were performed in MRI/Ultrasound (US) fusion mode followed by a systematic standard transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy.

*Results:* In the first study principal component analysis (PCA) was performed on all spectral regions from cases of clinical stage-matched groups with and without recurrence and four pathology-related principal components were identified. Canonical analysis defined metabolomic profiles as the canonical score that could differentiate the BCR from non-BCR with statistical significance. By applying the coefficients from PCA and canonical analysis to the pathological-stage-matched groups, recurrence was predicted with an accuracy of 78 %.

In the second study, in 54 consecutive patients biopsy was performed in 178 lesions; 53 were positive for prostate cancer. Detection rates and test negative results, respectively, were as follows: T2-weighted imaging, 70 % and 50 %; T2-weighted imaging and 1H-MRS, 81 % and 32 %; T2-weighted imaging and DCE-MRI, 83 % and 29 %; T2-weighted imaging and DWI, 85 % and 30 %; T2-weighted imaging, 1H-MRS, and DCE-MRI, 91 % and 13 %; T2-weighted imaging, 1H-MRS, and DWI, 94 % and 15 %; T2-weighted imaging, DWI, and DCE-MRI, 94 % and 13 %; T2-weighted imaging, 1H-MRS, DWI, and DCE-MRI, 100 % and 0 %.

In the third study, the proportional portion of histologically confirmed cancers in the study group (n = 32) of the MRI/US fusion biopsy (11/12; 34.4 %) was in comparison to the TRUS guided systematic biopsy (6/12; 18.8 %) significantly higher (p = 0.01).

*Conclusion:* MP-MRI showed its substantial contribution to the detection of prostate cancer, the improvement of prostate biopsy and its potential to predict PCa biochemical recurrence. With further studies, this may greatly contribute to the future design of clinical strategy for personalized treatment of PCa patients.

**Abstract – Deutsch**

*Fragestellung:* Evaluation der Anwendung der multiparametrischen (MP-) Magnet Resonanz Tomographie (MRT) im Rahmen der Prostata Biopsie (PB) bei Prostata Karzinom (PCa) Verdacht, MRT gestützt und MRT Ultraschall (US) fusioniert und im Rahmen der Beurteilung des biochemischen Reziviv (BCR) Risikos nach Prostatektomie. Die MP-MRT beinhaltet über die T2-gewichtete MRT (T2w-MRT) hinaus, die Protonen Magnet Resonanz Spektroskopie (1H-MRS), die Diffusions gewichtete (DW-) MRT und die dynamische Kontrastmittel verstärkte (DCE-) MRT.

*Material und Methoden:* Die erste Studie untersuchte retrospektiv das PCa BCR Risiko nach Prostatektomie mittels high resolution magic angle spinning (HRMAS) 1H-MRS bei 14 T von 48 unterschiedlichen Patienten. In der zweiten Studie wurde in 54 aufeinanderfolgenden Patienten eine MRT gestützte PB basierend auf MP-MRT Kriterien durchgeführt und die Treffergenauigkeit der MP-MRT ermittelt. Die dritte Studie verglich in 32 aufeinander folgenden Patienten die Detektionsraten für PCa in der MRT/US fusionierten Biopsie und der konventionellen systematischen transrektal (TR) US gestützten Biopsie. In dieser dritten Studie erhielten alle Patienten zuvor eine 3 T MP-MRT Untersuchung zur Lokalisation suspekter Läsionen, welche zunächst MRT/US fusioniert und abschließend konventionell TRUS gestützt gestanzt wurden.

*Ergebnisse:* In der ersten Studie, unter Anwendung der Hauptkomponenten Analyse (HKA) auf die identifizierten 27 Haupt-Spektren in den Gruppen mit identisch klinischem Tumorstadium mit und ohne PCa Rezidiv konnten 4 Hauptkomponenten definiert werden, die in Zusammenhang mit einem Rezidiv gebracht werden konnten. Die mittels HKA und weiterführender kanonischer Diskriminanten Analyse gewonnenen Koeffizienten mit identisch klinischem Tumorstadium wurden schließlich als Prädiktoren auf die Gruppe mit identisch pathologischem Tumorstadium angewandt und es gelang ein biochemisches PCa Rezidiv mit einer Genauigkeit von 78 % in dieser Gruppe vorauszusagen.

In der zweiten Studie wurden 54 aufeinanderfolgende Patienten in 178 Läsionen biopsiert, wovon 53 Stanzzyylinder ein PCa enthielten. Detektionsraten bzw. falsch negative Testergebnisse waren wie folgt: T2w-MRT, 70 % und 50 %; T2w-MRT und 1H-MRS, 81 % und 32 %; T2w-MRT und DCE-MRT, 83 % und 29 %; T2w-MRT und DW-MRT, 85 % und 30 %; T2w-MRT, 1H-MRS, und DCE-MRT, 91 % und 13 %; T2w-MRT, 1H-MRS und DW-MRT, 94 % und 15

%; T2w-MRT, DW-MRT und DCE-MRT, 94 % und 13 %; T2w-MRT, 1H-MRS, DW-MRT und DCE-MRT, 100 % und 0 %.

In der dritten Studie zeigte sich der proportionale Anteil an histologisch bestätigten Karzinomen in der MRT/US fusionierten Biopsie Gruppe (n = 32) (11/12; 34,4 %) signifikant höher (p = 0.01) als in der konventionellen TRUS gestützten Biopsie (6/12; 18.8 %).

*Schlussfolgerung:* Zusammenfassend konnte in allen Studien ein signifikanter Informationsgewinn unter Hinzunahme der MP-MRT bzw. das Potential ein biochemisches Rezidiv vorauszusagen aufgezeigt werden.

## Einführung

Dem Gold-Standard der Prostatabiopsie (PB) entspricht die systematische Biopsie mittels transrektalem Ultraschall (TRUS), obwohl auch die perineale TRUS gestützte PB vergleichbare Ergebnisse aufweisen kann [1, 2].

Nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie erhalten Patienten eine erneute systematische TRUS gestützte PB nach zunächst negativem PB Ergebnis, bei weiterhin erhöhtem prostataspezifischem Antigen (PSA) oder positivem Tastbefund in der digital rektalen Untersuchung (DRU) oder einer atypischen mikroazinären Proliferation in der PB [3]. Die negativ Rate für die Krebsfrüherkennung bei der zweiten PB liegt jedoch bei nur 81 % - 83 %, was noch höher ist als die Rate von 66 % - 71 % für die initiale PB [4-6].

Alternativ können die Patienten auch gezielt transrektal Magnet Resonanz Tomographie (MRT)-gestützt biopsiert werden. Bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen TRUS PB mit negativem Ergebnis, konnte die MRT-gestützte PB in 38 % - 55 % der Fälle ein PCa nachweisen [7].

Es konnte in retrospektiven Studien [8-10] gezeigt werden, dass die Detektionsraten für Prostatakrebs von T2-gewichteten Puls Sequenzen verbessert und die Spezifität von 68 % auf bis zu 87 % erhöht werden konnte, insbesondere durch die Kombination von T2-gewichteter Bildgebung mit den folgenden Techniken im Sinne einer multiparametrischen (MP-) MRT: Protonen Magnet Resonanz Spektroskopie (1H-MRS), Diffusions gewichtete (DW) MRT und dynamische Kontrastmittel verstärkte (DCE) MRT.

In Studie 2 wurde typischerweise die MRT-gestützte Biopsie in zwei Sitzungen durchgeführt: zuerst wurde eine diagnostische MP-MRT bei 1,5 T unter Verwendung einer Endorektalspule mit einer Körper-Phased-Array-Spule kombiniert durchgeführt; in einem zweiten Schritt wurde dann eine MRT-gestützte Biopsie in den als suspekt befundenen Arealen der Prostata durchgeführt.

Da bei einer höheren Magnetfeldstärke von 3 T bei der diagnostischen MP-MRT auch auf eine Endorektalspule verzichtet werden kann, wurden die Patienten im Rahmen von Studie 3 ohne Endorektalspule untersucht. Die MP-MRT Aufnahmen wurden dann mit einem High-End-Ultraschallgerät fusioniert und es erfolgte eine TRUS gestützte Biopsie der als suspekt befundenen Areale. Die MP-MRT morphologisch suspekten Zielläsionen ließen sich dann im Ultraschall über das B-Bild hinaus mittels folgender Ultraschallkriterien weiter charakterisieren: Farbdopplersonographie, Kontrastmittelsonographie und Echtzeit-Elastographie.

Im Weiteren ist aber auch das klinische Outcome, zu Deutsch Endergebnis, nach erfolgter Therapie des PCa von Bedeutung, welches zum einen an der biochemischen Rezidivfreiheit sowie dem gesamt- und tumorspezifischen Überleben gemessen wird [11]. Es wurde daher mittels High Resolution Magic Angle Spinning Proton (HRMAS) <sup>1</sup>H-MRS bei 14T in Studie 1 retrospektiv evaluiert, mit welcher Sicherheit sich ein biochemisches Rezidiv (BCR) vorhersagen lässt.

So ist es ein Ziel aller inkludierten Studien gewesen, die MP-MRT als diagnostisches Instrument im Rahmen des PCa zu untersuchen und zu evaluieren. Die Ergebnisse zeigten in allen Studien einen supportiven Effekt der MP-MRT auf die Detektionsraten maligner Läsionen bzw. ein BCR des PCa vorhersagen zu können.



## Material und Methoden

### *Studie 1:*

Alle 79 Prostatagewebeproben gewonnen durch Prostatabiopsie von 48 Patienten wurden mittels HRMAS 1H-MRS analysiert. Für die spektroskopischen Messungen verwendeten wir ein AVANCE system (Bruker Biospin, Billerica, MA) bei 600 MHz (14.1 T). Die Spektren wurden bei 4°C und mit der Wasserresonanzfrequenz als Mittelpunkt mittels eines experimentellen Synchronisierungsprotokolls DANTE bei einer Spinningfrequenz von 600 und 700 Hz aufgenommen ( $\pm 1.0$ Hz). Alle Proben wurden dann blind der quantitativen pathologischen Auswertung übergeben. Ein Pathologe ohne Wissen über das Ergebnis der Spektroskopie ermittelte das Volumenprozent für PCa, normales Prostatagewebe und Stromagewebe jede Probe und jede Schnittfläche prozentual repräsentierend. Die 27 höchsten Resonanzausschläge der pathologisch spezifischen Regionen wurden ausgewählt und der weiterführenden Hauptkomponentenanalyse zugeführt. Die ersten 9 Hauptkomponenten repräsentierten 85 % der Variabilität aller Daten, und wurden in der weiteren Auswertung inkludiert. Mittels Regressionsanalyse untersuchten wir diese 9 Hauptkomponenten auf eine mögliche Korrelation mit dem quantitativ histopathologisch gewonnenen Volumenprozent, um signifikant zwischen BCR und einem nicht Rezidiv gemäß Student-T-Test in Bezug auf die klinische Tumorstadium Vergleichsgruppe unterscheiden zu können. Unter diesen 9 Hauptkomponenten konnten weitere 4 aussagekräftige Hauptkomponenten identifiziert werden und mittels kanonischer Diskriminanten Analyse ließen sich Diskriminanten isolieren, welche als metabolomische Profile betrachtet wurden. Diese Profile, unter Anwendung auf die pathologische Tumorstadium Vergleichsgruppe, waren ebenfalls in der Lage signifikant zwischen einem biochemischen Rezidiv und einem nicht Rezidiv in der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Mittels der Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve konnte schließlich das mögliche Potential ein biochemisches Rezidiv vorherzusagen angezeigt werden.

### *Studie 2:*

Alle 53 aufeinanderfolgende Patienten wiesen folgende Major-Einschlusskriterien auf: mindestens eine negative systematische TRUS gestützte PB und klinisch persistierender Verdacht auf das Vorliegen eines PCa (PSA > 4,0 ng/ml und/oder suspekter DRU). Sowohl die diagnostische als auch die MRT gestützte PB erfolgte in einem geschlossenen 1,5 T Ganzkörpermagnetographen (Avanto<sup>®</sup>, Siemens, Erlangen, Germany). Die Prostata der Patienten wurde mit einer Körper-Spule zur Signalaussendung, zwei Elementen einer Spine-Array-Spule,

allen Elementen einer 4-Kanal body-phased array coil und einer Endorektalspule (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) für den Datenempfang untersucht. Neben den T2-gewichteten (T2w) MRT Sequenzen, wurden folgende multiparametrischen 1,5 T MRT-Sequenzen gefahren: 1H-MRS, DW-MRT und DCE-MRT. Folgende quantitative Parameter wurden kalkuliert: (Choline+Kreatin)/Zitrat-Ratio im Rahmen der 1H-MRS; Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Karten im Rahmen der DW-MRT, und  $k^{\text{trans}}$  and  $k_{\text{ep}}$  als offenes 2 Kompartiment Modell im Rahmen der DCE-MRT.

Die Analyse der T2w Bilder, der 1H-MRS und der aus den DW-MRT berechneten ADC Karten erfolgte an einer handelsüblichen Workstation (Syngo workplace Leonardo®, Siemens, Erlangen, Germany). Die Analyse der DCE-MRT und der pharmakokinetischen Parameterkarten  $k^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  erfolgte an einer separaten Workstation mit einem Software Prototyp (DCE Taskcard; Siemens, Erlangen, Deutschland). Zur anatomischen Orientierung wurden die entsprechenden T2w Bilder den 1H-MR Spektren, den ADC maps und den pharmakokinetischen Parameterkarten unterlegt. Die auf den T2w Bildern als karzinomsuspekt oder inconclusive eingestuften Areale wurden weiterführend mittels dem Quotienten aus (Cholin + Kreatin)/Zitrat in der 1H-MRS, mit dem ADC-Wert der DWI und den Austauschkonstanten  $k^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  der pharmakokinetischen Parameterkarten beurteilt. Ein Areal wurde MRT gestützt biopsiert, falls es auf den T2w Bildern karzinomsuspekt war, auf den T2w Bildern „inconclusive“ und zusätzlich in mindestens einer weiteren Methode als karzinomsuspekt gewertet wurde. Alle Areale wurden mittels einer Biopsievorrichtung (Prostate Biopsie Device®, Invivo, Schwerin, Deutschland) durchgeführt, unter Hinzunahme einer auf dem lumbosakralen Bereich positionierten 4-Kanal body-phased array coil und zwei Elementen der im Untersuchungstisch eingebauten spine-array-coils [12].

Für die Biopsieplanung und die spätere Korrelation mit der Histologie als Goldstandard, erfolgte die Lokalisationsangabe der zu biopsierenden Areale innerhalb der Prostata standardisiert und nach einem festen Schema: Einteilung der Prostata in jeweils vier gleich große Höhenabschnitte - basal, basisnah, apexnah und apikal - mit einer rechten und linken Hälfte (Trennlinie Urethra) und in jeder Abschnittshälfte wurde zwischen den zentralen Drüsenanteilen (zentrale Zone und Transitionalzone) und der peripheren Zone unterschieden. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS für Windows, version 16.0 (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA). Die Berechnung der asymptotischen Konfidenzintervalle erfolgte mittels der Bernoulli-Verteilung.

**Studie 3:**

Einschlusskriterien waren mindestens eine negative vorausgegangene TRUS-Biopsie und ein weiterhin bestehender Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei persistiert erhöhten PSA-Werten. Alle Patienten erhielten vor der Fusionsbiopsie an einem kommerziell erhältlichen 3 T MRT (Skyra, Siemens, Erlangen) eine MRT, welche über T2 gewichteten Sequenzen auch diffusionsgewichtete MRT Sequenzen mit ADC-Karten-Berechnung beinhaltete. Alle 32 Patienten wurden mittels High-End-Ultraschallgerät (HI VISION Preirus, HITACHI Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland) und einer biplanen kontrastfähigen Prototypsonde (EUP CC531, Hitachi, Medical Systems Japan) in Linksseitenlage untersucht. Zunächst erfolgte das Übertragen der digitalen medizinischen Bild- und Kommunikations- (DICOM) Daten auf das Ultraschallgerät und die konsekutive Registrierung der anatomischen Landmarken und spätere Sondenposition im MRT-Datensatz welche im Anschluss mit dem Real-Time-Ultraschall-Bild fusioniert wurden. Es wurde zunächst die im MRT identifizierte Zielläsion mit einem Ring markiert und anschließend die Außenkontur der Prostata mit je einer Linie unter Beachtung der Winklung eingezeichnet. Ferner wurde die Sondenposition und Ausrichtung markiert (Übergang der Samenblasen zur Prostata mittig oder Rektumschleimhaut unmittelbar unterhalb der Prostata mittig und nur nach klarer Schichtidentifizierung (Markierung in beiden Verfahren simultan sichtbar) eine Fusionsbiopsie unter Verzicht der Lokalanästhesie durchgeführt. Zuvor wurde in der Zielebene eine B-Bild und Farbdoppler-Sonografie, eine CEUS-Untersuchung (Kontrastsoftware mit niedrigem MI bis 0,12, 2,4 ml SonoVue, Bracco, Mailand, Italien plus 5ml NaCl im Bolus i.v.) und Elastografie zur Charakterisierung der Zielläsion vorgenommen. Parallel erfolgte eine Einschätzung auch im MRT basierend auf der T2w-MRT und DW-MRT jedem dieser Verfahren wurde die Läsion auf einer semiquantitativen Analogskala von 0 (nicht suspekt) bis 3 (hoch suspekt) bewertet. Es resultierte ein Summenscore von maximal 15.

Stetige Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, ordinale Daten mit dem Median wiedergegeben. Die MRT-Untersuchung (T2w-MRT und DW-MRT) wurde von einem Radiologen auf einer Skala von 0 = nicht suspekt bis 3 = hochsuspekt bewertet. Die gleiche Skala wurde für die Bewertung der Läsionen im B-Bild, Farbdoppler, Elastografie und in der CEUS verwendet. Es wurde ein Gesamtsummenwert mit einem maximalen Wert von 15 pro Läsion gebildet und miteinander verglichen. Die Detektionsraten von systematischer TRUS-Biopsien und von MRT/US-Fusionsbiopsie wurden berechnet und mittels Chi<sup>2</sup>-Test nach Fisher auf signifikante Unterschiede untersucht. Ein p-Wert unter  $p = 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Zusätzlich erfolgte eine Poweranalyse, um auch bei geringer Fallzahl eine Abschätzung vornehmen zu können.

## Ergebnisse

### *Studie 1:*

Unter Anwendung der HRMAS-H1-MRS und metabolomischen Profile und schließlich 4 und 9 Hauptkomponenten über eine Analyse der präoperativen Gruppe identifiziert werden, mit Hilfe derer ein BCR für die postoperative Kontrollgruppe mit 71,1 % bzw. 78,1 % vorausgesagt werden konnte.

### *Studie 2:*

Insgesamt wurden 178 karzinomsuspekte Areale biopsiert, von denen 64,0 % (114/178) in der peripheren Zone und 36,0 % (64/178) in den zentralen Drüsenanteilen lokalisiert waren. 53 der biopsierten Areale waren positiv für ein Prostatakarzinom. Hiervon waren 52,8 % (28/53) in der peripheren Zone und 47,2 % (25/53) in der Transitionalzone lokalisiert. Die Detektionsraten der T2w Bilder und der Kombinationen der MP-MRT betragen aufsteigend für T2w-MRT 67.9 % (36/53), T2w-MRT und 1H-MRS 79.2 % (42/53), T2w-MRT und DCE-MRT 81.1 % (43/53), T2w-MRT und DW-MRT 83.0 % (44/53), T2w-MRT und 1H-MRS und DCE-MRT 88.7 % (47/53), T2w-MRT und 1H-MRS und DW-MRT 92.5 % (49/53), T2w-MRT und DW-MRT und DCE-MRT 94.3 % (50/53), T2w-MRT und 1H-MRS und DW-MRT und DCE-MRT 100 % (53/53).

### *Studie 3:*

In 12 (37,5 %) von 32 Fällen konnte ein Prostatakarzinom histologisch gesichert werden. Die MRT/US-Fusionsbiopsie konnte 11 von 12 Prostatakarzinomen detektieren, während mit der systematischen TRUS-Biopsie 6 von 12 Karzinomen entdeckt werden konnten. Der prozentuale Anteil gesicherter Karzinome am Gesamtkollektiv der MRT/US-Fusionsbiopsie (34,4 %) war im Vergleich zur TRUS-Biopsie (18,8 %) signifikant höher ( $p = 0,01$ ). Durch die systematische TRUS-gestützte Biopsie wurde bei 6 Patienten ein Prostatakarzinom entdeckt, wobei hiervon einer einen Gleason Score von  $3 + 3 = 6$ , vier  $3 + 4 = 7$  und einer einen Gleason Score von  $4 + 4 = 8$  hatte. Durch die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie konnten bei 2 Patienten ein höherer Gleason Score festgestellt werden ( $3 + 4$ , statt  $3 + 3$  und  $4 + 3$ , statt  $3 + 4$ ). Darüber hinaus wurden durch die Fusionsbiopsie 6 weitere Prostatakarzinome entdeckt, wovon je 2 einen Gleason Score von  $3 + 3 = 6$ ,  $3 + 4 = 7$  und  $4 + 4 = 8$  hatten. Der Gesamtsummenscore in der gezielt biopsierten Karzinomgruppe lag mit  $11,3 \pm 2,9$  höher im Vergleich zur erneut negativ biopsierten Kohorte mit  $6,2 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ). Die 6 durch TRUS-Biopsie gesicherten Karzinome

wurden mit einem Score von  $12,2 \pm 2,6$  bewertet. Es gab hierbei keinen signifikanten Unterschied zur gezielten Biopsie ( $11,4 \pm 3,0$ ;  $p > 0,05$ ). Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei  $8,1 \pm 3,5$ . Nebendiagnosen waren in 13/32 Fällen eine Prostatitis und in 5/32 Fällen eine High-Grade-PIN.

## Diskussion

Insbesondere beim PCa hat die Detektion früher Stadien kontinuierlich zugenommen und die breite Anwendung des PSA und die in den meisten Fällen daraus resultierende Indikation zur Biopsie, spielt sicherlich dabei die größte Rolle [13]. Aber wie die in diese Arbeit inkludierten Studien zeigen, sind es auch die bildgebenden Verfahren, die Hilfestellung bei der Diagnosestellung und vor allem Interpretation des PCa leisten können. Die MP-MRT, obgleich eine klinische Anwendung oft nur im Rahmen von Studien ihren Platz findet, zeigt ein hohes Potential gerade bei Patienten mit erhöhten PSA Werten und vorangegangener Biopsie ohne Tumornachweis auf, ein PCa zu detektieren und eine gezielte Biopsie zu ermöglichen [14]. So belegen die Ergebnisse der Studie 2, dass eine Dreierkombination der MP-MRT, bestehend aus 1H-MRS, DWI und DCE-MRT mehr Prostatakarzinomareale als eine Einer- oder Zweierkombination detektiert. Auch wenn bei patientenweiser Betrachtung die DWI für eine positive Diagnose auszureichen scheint, sollte für Patienten mit mindestens einer negativen TRUS gestützten Biopsie und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom bis zum Vorliegen von Studien mit großen Fallzahlen alle drei Methoden der MP-MRT für die Detektion karzinomsuspekter Areale eingesetzt werden. Jedoch insbesondere die Anwendung der DW-MRT sollte integraler Bestandteil sein, da bei Vergleich der 95 % Konfidenzintervalle der Detektionsraten aller Prostatakarzinomareale es bei Anwendung der DWI keine Überschneidungen im Vergleich zur T2w-MRT alleine oder einer Einerkombination gab. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit mindestens einer negativen TRUS gestützten Stanzbiopsie und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom die Anwendung aller drei Methoden der MP-MRT mehr Prostatakarzinomareale als eine Einer- oder Zweierkombination detektiert. Die anschließende gezielte MRT gestützte Biopsie dieser Areale ermöglicht durch den direkten Vergleich der diagnostischen MRT Bilder mit den MRT Bildern der Stanzbiopsiesitzung den Nachweis des PCa mit weniger Stanzbiopsien als mit der empfohlenen Anzahl einer systematischen TRUS Biopsie.

Gerade die sinkenden Detektionsraten bei weiteren Wiederholungsbiopsien halten den diagnostischen Goldstandard der TRUS gestützten PB weiterhin im Fokus internationaler Diskussion, wie die zitierte European-Prostate-Cancer-Detection(EPCD)-Studie an einem Patientenkollektiv von 1051 Patienten demonstriert. So war es das Ziel der Studie 3 die hohen Sensitivitäten und Spezifitäten für die Detektion des PCa durch MP-MRT der TRUS gestützten Biopsie zu Verfügung zu stellen. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass durch parallelen Einsatz

des B-Bildes, der Elastografie, des Farbdopplers, der CEUS und der MP-MRT in der zuvor deckungsgleich navigierten Schnittebene eine gute Herdcharakterisierung ermöglicht wird, was sich in einem höheren diagnostischen Summenscore der Karzinomgruppe ( $11,3 \pm 2,9$ ) im Vergleich zur negativen Biopsie ( $6,2 \pm 2,2$ ,  $p < 0,05$ ) ausdrückte. Insgesamt wurde in der Studienpopulation 11 von 12 Karzinomen durch die MRT/US-gezielte Biopsie (34,4 %) detektiert und 6 von 12 Karzinomen durch TRUS-Biopsie gesichert (18,8 %). So konnte in Studie 3 eine statistisch signifikante Erhöhung der Detektionsrate mittels MRT/US-Fusion gezeigt werden. Die diagnostische Power des eingesetzten statistischen Testes kann bei einer statistischen Signifikanz  $< 0,05$  mit 78 % als hoch bewertet werden. Der dargestellte signifikante Unterschied zwischen der systematischen Biopsie (6/12) und der Fusionsbiopsie (11/12) bei einer Gesamtdetektionsrate von 37,5 % wird daher als relevant eingestuft. Beide Fälle unterstreichen den signifikanten Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit der TRUS-Biopsien durch die Hinzunahme der MRT-Information durch Fusionierung beider Datensätze. Sie zeigen jedoch auch, dass die systematische Biopsie durch diese Methode nicht ersetzt, sondern lediglich ergänzt wird.

Ein ebenfalls bedeutendes Thema ist das biochemische Rezidiv nach Prostatektomie. Dieses vorherzusagen hat eine wichtige klinische Bedeutung und ist Thema vieler klinischer Studien [15, 16]. Die inkludierte Studie 1, hat sich, wenn auch retrospektiv und bei einem kleinen Patientenkollektiv, dieser Frage angenommen. Diese retrospektive Test-of-concept Studie zeigt, dass die gemessenen metabolomischen Profile dazu in der Lage sind unterschiedliche zelluläre Gewebe aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften signifikant zu unterscheiden. Die berichteten Vorhersagewahrscheinlichkeiten liegen zwar nur in einem im Bereich von 70-80 %, doch unsere Ergebnisse legen nahe, dass die gemessenen Profile von intaktem Gewebe mittels HRMAS  $^1\text{H-MRS}$ , in der Lage sind einen zusätzlichen Parameter zu den üblichen Nomogrammen abzubilden um ein biochemisches Rezidiv nach Prostatektomie abzuschätzen. Aber gerade die Tatsache, dass diese Profile aus der klinischen Tumorstadium Vergleichsgruppe gewonnen wurden, zeigt das Potential auf, vermeintlich schon vor Therapie eine Risikoabschätzung abgeben zu können. Aber weitere Studien mit höheren Fallzahlen müssen zeigen, ob eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität des BCR metabolomischen Profils erreicht werden kann.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, alle drei inkludierten Studien zeigen das Potential die PCa Diagnostik mit zusätzlichen Parametern versorgen zu können, um eine noch genauere

Diagnostik und schließlich auch individuellere Therapie leisten zu können. Schließlich sollte nicht nur eine hohe spezifische Überlebensrate der Patienten, sondern gerade auch eine möglichst hohe Lebensqualität posttherapeutisch für uns Ärzte von großem Interesse sein.



**Literaturverzeichnis:**

1. Hara, R., et al., *Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy*. Urology, 2008. **71**(2): p. 191-5.
2. Takenaka, A., et al., *A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008. **11**(2): p. 134-8.
3. Heidenreich, A.B., P.J.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Joniau, S.; Mason, M.D.; Matveev, V.; Mottet, N.; van der Kwast, T.H.; Wiegel, T.; Zattoni, F.; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. (2013) *Guidelines on Prostate Cancer*. In: EAU Guidelines, edition presented at the 28th EAU Annual Congress, Milan 2013. ISBN/EAN: 978-90-79754-71-7.
4. Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 820-34.
5. Keetch, D.W., W.J. Catalona, and D.S. Smith, *Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values*. J Urol, 1994. **151**(6): p. 1571-4.
6. Roehl, K.A., J.A. Antenor, and W.J. Catalona, *Serial biopsy results in prostate cancer screening study*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2435-9.
7. Anastasiadis, A.G., et al., *MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies*. Eur Urol, 2006. **50**(4): p. 738-48; discussion 748-9.
8. Beyersdorff, D., et al., *Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging*. Radiology, 2002. **224**(3): p. 701-6.
9. Mazaheri, Y., et al., *Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 480-8.
10. Puech, P., et al., *Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens*. Urology, 2009. **74**(5): p. 1094-9.
11. Vollmer, R.T., *Multivariate statistical analysis for pathologist. Part I, The logistic model*. Am J Clin Pathol, 1996. **105**(1): p. 115-26.
12. Beyersdorff, D., et al., *MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results*. Radiology, 2005. **234**(2): p. 576-81.
13. Derweesh, I.H., et al., *Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens*. Urol Oncol, 2004. **22**(4): p. 300-6.
14. Cornelis, F., et al., *Real-time Contrast-enhanced Transrectal US-guided Prostate Biopsy: Diagnostic Accuracy in Men with Previously Negative Biopsy Results and Positive MR Imaging Findings*. Radiology, 2013. **269**(1):159-66.
15. Shariat, S.F., et al., *External validation of a biomarker-based preoperative nomogram predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2008. **26**(9): p. 1526-31.
16. Stephenson, A.J., et al., *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3973-8.

**Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung**

„Ich, Andreas Maxeiner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*„Evaluation of Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging  
for the Detection of Prostate Cancer“*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum, 1. Januar 2014

---

*Unterschrift*

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Andreas Maxeiner hatte an den hier aufgeführten Publikationen folgenden Anteil:

**Publikation 1:** *Andreas Maxeiner, Christen B. Adkins, Matthias Taupitz, Elkan F. Halpern, Scott W. McDougal, Chin-Lee Wu, Leo L. Cheng*; Retrospective Analysis of Prostate Cancer Recurrence Potential with Tissue Metabolomic Profiles; *The Prostate*: 2010 May 15;70(7):710-7.: Entwicklung des Studienkonzepts und Designs, Datenakquise, Analyse und Interpretation. Vollständiges Schreiben und kritisches Überarbeiten des Manuskripts. Finale Zustimmung der zu publizierenden Version und Einreichen des Artikels

**Publikation 2:** *Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, Andreas Maxeiner, Bernd Hamm*; Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US-guided Biopsy with a Negative Finding - Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning; *Radiology*: 2011 Apr 259(1):162-72.: Entwicklung des Studienkonzepts und Designs, Datenakquise, Analyse und Interpretation. Verfassen einzelner Passagen und kritisches Überarbeiten des Manuskripts. Finale Zustimmung der zu publizierenden Version des Artikels.

**Publikation 3:** *Tahir Durmus, Carsten Stephan, Maria Grigoryev, Gerd Diederichs, Musaab Saleh, Torsten Slowinski, Andreas Maxeiner, Anke Thomas, Thomas Fischer*; Detection of prostate cancer by real-time MR/Ultrasound fusion guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography techniques; *Rofo*. 2013 May;185(5):428-33.: Dateninterpretation. Verfassen einzelner Passagen und kritisches Überarbeiten des Manuskripts. Finale Zustimmung der zu publizierenden Version des Artikels

---

Unterschrift, Datum, Stempel des betr. Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

**Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

Publikation 1: (12 Seiten)

*Andreas Maxeiner, Christen B. Adkins, Matthias Taupitz, Elkan F. Halpern, Scott W. McDougal, Chin-Lee Wu, Leo L. Cheng*; Retrospective Analysis of Prostate Cancer Recurrence Potential with Tissue Metabolomic Profiles; *Prostate*: 2010 May 15; 70(7):710-7. DOI: 10.1002/pros.21103.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.21103/abstract;jsessionid=8879C3923C6A8F729A65BAE0A35D4E6C.f02t02>

























Publikation 2: (11 Seiten)

*Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, Ekkehart Dietz, **Andreas Maxeiner**, Nina Hell, Alexander Huppertz, Kurt Miller, Ralph Strecker, Bernd Hamm*; Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US-guided Biopsy with a Negative Finding - Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning; ***Radiology***: 2011 Apr; 259(1):162-72. DOI: [10.1148/radiol.10101251](https://doi.org/10.1148/radiol.10101251).

<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.10101251>

























Publikation 3: (6 Seiten)

*Tahir Durmus, Carsten Stephan, Maria Grigoryev, Gerd Diederichs, Musaab Saleh, Torsten Slowinski, **Andreas Maxeiner**, Anke Thomas, Thomas Fischer*; Detection of prostate cancer by real-time MR/Ultrasound fusion guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography techniques; **Rofo**. 2013 May; 185(5):428-33. DOI: 10.1055/s-0032-1330704.

<https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1330704>













## **Curriculum Vitae**

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

### **Komplette Publikationsliste**

1) **Andreas Maxeiner**, Christen B. Adkins, Matthias Taupitz, Elkan F. Halpern, Scott W. McDougal, Chin-Lee Wu, Leo L. Cheng; Retrospective Analysis of Prostate Cancer Recurrence Potential with Tissue Metabolomic Profiles; **Prostate**: 2010 May 15; 70(7):710-7. (Impact Factor (IF): 3,843)

2) Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, Ekkehart Dietz, **Andreas Maxeiner**, Nina Hell, Alexander Huppertz, Kurt Miller, Ralph Strecker, Bernd Hamm; Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US-guided Biopsy with a Negative Finding - Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning; **Radiology**: 2011 Apr; 259(1):162-72. (IF: 6,339)

3) Tahir Durmus, Carsten Stephan, Maria Grigoryev, Gerd Diederichs, Musaab Saleh, Torsten Slowinski, **Andreas Maxeiner**, Anke Thomas, Thomas Fischer; Detection of prostate cancer by real-time MR/Ultrasound fusion guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography techniques; **Rofo**. 2013 May; 185(5):428-33. (IF: 2,758)

## **Danksagung**

Gebührender Dank gilt insbesondere Dr. Leo L. Cheng am Department für Radiologie und Pathologie der Harvard Medical School, da diese Arbeit nur durch die starke Kooperation mit seinem Labor realisierbar war. Als Research Fellow in seinem Labor erwarb ich alle nötigen Grundkenntnisse der Radiologie, Pathologie und Statistik, um der Thematik dieser Arbeit gerecht zu werden. In meiner Zeit in Boston lernte ich auch Dr. Douglas M. Dahl, Leiter für urologische Onkologie und laparoskopische Chirurgie am Massachusetts General Hospital kennen, der während unzähliger Operationen und persönlicher Gespräche die entscheidenden Impulse meiner Berufswahl für das Fach Urologie setzte.

Danken möchte ich vor allem auch Dr. Patrick C. Walsh und Dr. John P. Gearhart, die in meiner Zeit am James Buchanan Brady Urological Institute der Johns Hopkins University, durch ihre charismatische und hoch motivierende Art, stets Wege aufzeigten, Klinik und Forschung zu verbinden und den Operationssaal ebenfalls als wissenschaftliche Ideenschmiede zu betrachten.

In Berlin gilt insbesondere Prof. Dr. Matthias Taupitz, Dr. Tahir Durmus, Dr. Paul v. Büнау, Nina Egbers und PD Dr. Tobias Franiel Dank für ihre Unterstützung bei allen Projekten und wissenschaftlichen Fragen.

Meinen Kollegen und Freunden, Dr. Felix v. Scotti, Dr. Klaus-Thilo v. Trotha, Otto-Magnus Frhr. v. Stackelberg und Dr. Sascha Wecker möchte ich für ihre immerwährende krisensichere Freundschaft und ihren Rat in beruflichen und privaten Situationen danken.

Besonders danken möchte ich jedoch meinen Eltern, Helmut-Wilhelm und Christine Maxeiner, die mir meine wunderbare Ausbildung vom ersten Tag an ermöglichten und fortwährend an mich glaubten und mir stets den nötigen Zuspruch gaben.

Der wohl größte Dank gilt jedoch meiner Frau Gunilla für ihr hohes Maß an Akzeptanz für diesen Beruf und die zeitraubende parallele Forschung. Jedoch ihre beständige Liebe und der Glaube an eine Liebe, die jegliche Hürden und Unwegsamkeiten des Lebens nichtig erscheinen lässt, ist wohl ihr größtes Verdienst. Danke!