

Aus dem Charité Centrum 6  
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,  
Institut für Radiologie mit den Bereichen Kinderradiologie und Neuroradiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Die multiparametrische Magnetresonanztomographie in Detektion und bildgeführter Biopsie des Prostatakarzinoms**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

## **Radiologie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Tahir Durmus**

**geb. 1982 in Berlin**

Eingereicht: 20.01.2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heinz-Peter Schlemmer, Heidelberg

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Albers, Düsseldorf

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Einleitung und Fragestellungen</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>9</b>
3.1 Multiparametrische MRT der Prostata (mpMRT).....	9
3.1.1 Morphologische Bildgebung (T1- und T2-Wichtung).....	10
3.1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung .....	11
3.1.3 Dynamische kontrastmittelgestützte (DCE) MRT.....	12
3.1.4 MR-Spektroskopie.....	12
3.2. Systematische ultraschallgestützte Biopsie der Prostata .....	14
3.3. Direkte MR-gestützte Biopsie der Prostata .....	14
3.4. MR/US-Fusionstechniken zur Biopsie der Prostata .....	15
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
4.1 Aggressivitätseinschätzung des Prostatakarzinoms mittels morphologischer und diffusionsgewichteter MRT der Prostata ( <b>Originalarbeit 1</b> ).....	17
4.2 Einfluss verschiedener Kontrastmittel auf die dynamische Kontrastmitteluntersuchung im Rahmen der multiparametrischen MRT der Prostata ( <b>Originalarbeit 2</b> ) .....	27
4.3 Befundung der mpMRT mittels der MR-PIRADS Kriterien ( <b>Originalarbeit 3</b> ) .....	37
4.4 Die diagnostische Genauigkeit der direkten MR-gestützten Biopsie der Prostata ( <b>Originalarbeit 4 + 5</b> ) .....	49
4.5 MR / Ultraschallfusion zur gezielten Biopsie der Prostata ( <b>Originalarbeit 6</b> ) .....	66
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>74</b>
5.1 Rolle der multiparametrischen MRT in der Diagnose des Prostatakarzinoms.....	74
5.2 MR Kontrastmittel in der Prostata MRT .....	75
5.3 MpMRT in der Aggressivitätseinschätzung des Prostatakarzinoms .....	77
5.4 Strukturierte Befundung und Kommunikation .....	79
5.5 Direkte und fusionsgestützte MR gezielte Prostatabiopsie .....	82
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>86</b>
<b>7 Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen</b> .....	<b>89</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>91</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>97</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>98</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise Ratio)
DCE	Dynamic contrast enhanced (dynamisch kontrastmittelverstärkt)
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging)
FoV	Field of View
G	Gauge
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
KM	Kontrastmittel
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRGB	MR gestützte Biopsie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R1	T1-Relaxivität
s	Sekunde
SE	Spin Echo
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TSE	Turbo Spinecho
US	Ultraschall
w	Weighted (gewichtet)

## 2 Einleitung und Fragestellungen

Die Diagnose des Prostatakarzinoms (PCa) wird in den allermeisten Fällen nach auffälliger digital rektaler Untersuchung oder einem erhöhten Prostata-spezifischen Antigenwert (PSA) durch eine systematische transrektale ultraschallgestützte (TRUS) Biopsie gestellt. Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata hat sich in der letzten Dekade als nichtinvasive diagnostische Möglichkeit für das PCa etabliert [1]. Es konnte vielfach gezeigt werden, dass die Kombination verschiedener magnetresonanztomographischer Techniken sich als am vorteilhaftesten erweist um eine gute Sensitivität und Spezifität für die Detektion des Prostatakarzinoms zu erlangen [1-3]. Dabei wurden neben der morphologischen Bildgebung mittels T2-gewichteter (T2w) MR-Sequenzen, auch die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), die dynamische kontrastmittelverstärkte (DCE) Bildgebung und die MR-spektroskopische Bildgebung evaluiert. Wenn die Biopsieziele per mpMRT der Prostata im Vorhinein bestimmt werden, detektieren TRUS-Biopsien im Vergleich zu einer rein systematischen und damit „zufälligen“ TRUS Biopsie, welche nach den aktuellen S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft der Urologie noch den diagnostischen Goldstandard für das PCa darstellt, öfter ein PCa [4-6].

Im aktuellen Management von Patienten mit einem Prostatakarzinom bestehen allerdings mehrere Punkte, welche eine kritische Hinterfragung erfordern. Zusammenfassend lassen sich hierbei vier Problemfelder benennen, welche den Hintergrund der Gesamtproblematik erläutern:

- 1- Häufigkeit des Prostatakarzinoms und PSA als paraklinischer vordiagnostischer Test
- 2- Die systematische Biopsie zur histologischen Diagnose des PCa
- 3- Radikale therapeutische Verfahren mit guter Heilungsrate, jedoch hoher Morbidität

#### 4- Objektivierung der mpMRT-Befunde als Basis für invasive Diagnostik und nichtinvasive Verlaufskontrolle

(1) Obwohl die mpMRT sich als eine zuverlässige Bildgebung für das Prostatakarzinom etabliert hat, ist ihre genaue Rolle im Management für Patienten mit dem Verdacht auf PCa oder einem histologisch gesichertem PCa nicht geklärt.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes und verantwortlich für die drittmeisten onkologischen Todesfälle nach dem Lungenkarzinom und dem kolorektalen Karzinom [7]. Seit 1990 hat sich die Zahl der neuen Prostatakarzinomfälle in Deutschland etwa verdoppelt, während die altersstandardisierte Sterberate seit 1990 um etwa 20 % zurückgegangen ist [8].

Dieser Prävalenzanstieg ist neben der höheren Lebenserwartung vor allem auf die häufigere Diagnose durch die Bestimmung des PSA-Wertes zurückzuführen. Der Mortalitätsrückgang ist nicht durch eine parallele, deutliche Verbesserung der Therapie zu erklären, sondern vielmehr durch die frühere Diagnose und damit höhere Heilungsrate [8]. Da die Haupttherapieverfahren, die radikale Prostatektomie und Strahlentherapie, auf der einen Seite gute Heilungschancen für den Patienten bedeuten, bergen sie auf der anderen Seite jedoch auch einen erheblichen Lebensqualitätsverlust durch häufige Nebenwirkungen wie Inkontinenz und Impotenz [9]. Dieser Sachverhalt erklärt das Dilemma hinsichtlich des Prostatakarzinoms, welches gelöst werden muss, da auf der einen Seite die Inzidenz und Prävalenz des PCa sehr hoch ist und offenbar steigt, jedoch die krankheitsspezifische Mortalität relativ unverändert bis abnehmend ist. Der PSA-Wert ist damit zumindest indirekt für die „Überdiagnose“ von Prostatakarzinomen mitverantwortlich, welche nicht detektiert keine klinische Relevanz hätten und vor allem nicht zum Tod des Patienten führen würden. Daher erscheint es erforderlich, die Patienten hinsichtlich der tatsächlich notwendigen Therapien besser zu stratifizieren.

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass zur pathologischen Einschätzung des Aggressivitätspotentials von PCa die 1966 durch Gleason eingeführte histomorphologische Einteilung geeignet ist [10; 11]. In dem aktuell üblichen, modifizierten Gleason Score werden primäres, sekundäres und tertiäres Wachstumsmuster unterschieden und mit einem Wert von 1 bis 5 eingeteilt [12]. Der in der Pathologie am weitesten verbreitete Gleason Score besteht dabei aus zwei Werten, dessen erster Wert das Wachstumsmuster kodiert, welches mehr als >50 % im Tumor wiederzufinden ist, während der zweite Wert das sekundär vorherrschende Muster anzeigt. Die prognostische Bedeutung des Gleason Scores konnte vielfach bestätigt werden, weshalb dieser Score in die klinisch relevanten Risikostratifizierungsmechanismen Einzug gehalten hat [13]. Auf den Gleason Score begrenzt lassen sich drei Gruppen einteilen: low-risk, intermediate-risk und high-risk Karzinome. Gleason 3+3=6 Tumore werden als niedriggradig aggressive Tumore (low-risk) betrachtet, wohingegen Tumore mit einem Gleason Score von 4+4=8 als high-risk PCa klassifiziert werden. Tumore mit einem Gleason Summenscore von 7, stellen eine sehr heterogene Gruppe von Karzinomen wider: Während Tumore mit einem primären Wachstumsmuster von 3 eher ein geringeres malignes Potential aufweisen, sind solche mit einem vordringlich Gleason 4 Wachstumsmuster als höher aggressiv einzuschätzen. Ein wichtiges Problem dieses Gradings besteht darin, dass die Einteilung der Aggressivitätskategorien erst nach einer erfolgten Biopsie durchgeführt werden kann und diese daher abhängig von der Biopsietechnik ist.

(2) Bei der systematischen TRUS-gestützten Biopsie wird durch die Ultraschalltechnik die Prostata als Organ dargestellt; die diagnostische Genauigkeit der Ultraschalluntersuchung für das Prostatakarzinom ist jedoch nicht ausreichend, um Prostatakarzinome bildgebend zu diagnostizieren und damit sinnvolle gezielte Biopsien durchführen zu können [14]. Aufgrund ihrer guten räumlichen und sehr hohen zeitlichen Auflösung, ist sie jedoch ein ideales Verfahren zur Biopsieführung. Die systematische Mehrfach-Biopsie wird standardisiert

durchgeführt, und kann einen histologischen Beweis für das Vorhandensein eines Karzinoms liefern. Aufgrund einer relativ hohen falsch-negativ-Rate (sampling error) kann sie jedoch bei einem negativen Biopsieergebnis das Prostatakarzinom nicht sicher ausschließen [15]. Ein steigender PSA-Wert oder der weiter bestehende klinische Verdacht auf ein PCa führt zu Wiederholungsbiopsien und damit zu einer höheren Belastung und Komplikationsrate für den Patienten [16]. Aufgrund der Zufälligkeit der TRUS-Biopsie ist darüber hinaus auch das Problem des Over- und vor allem Undergradings erheblich, da sie zu unnötigen radikalen Therapien und damit wiederum zu einer hohen Morbidität des Patientenkollektivs führt [17; 18].

(3) Die therapeutischen Alternativen werden bei dem PCa durch radikale Prostatektomie und die radikale Strahlentherapie dominiert [19]. Das therapeutische Management von Prostatakarzinompatienten wandelt sich jedoch aufgrund der oben erwähnten Problematiken, so dass neben den radikalen Therapien für Patienten mit einem low-risk Tumor auch die aktive Überwachung (active surveillance) zunehmend einer radikalen Therapie vorgezogen wird [9; 20]. Darüber hinaus werden aktuell angetrieben durch die genaue Tumorlokalisierung der mpMRT und der daraus entstehenden Frage, ob eine lokal begrenzte Erkrankung denn nicht auch lokal begrenzt behandelt werden sollte, fokale Therapiemethoden intensiv erforscht [21-23]. Diese Entwicklungen sind wichtig, da ohne eine angemessene Stratifizierung von Patienten mit einem Prostatakarzinom die Effektivität der radikalen Therapien aufgrund ihrer hohen Morbidität in Frage gestellt werden muss [9; 20].

Die mpMRT beinhaltet auch Informationen über die Aggressivität eines PCa [24; 25], was beim meistens multifokal auftretenden Prostatakarzinom von entscheidender Bedeutung ist, da pathologische Studien darauf hindeuten, dass metastasierte Erkrankungen auf einen einzigen ursprünglichen Prostatakarzinomfokus (Indexläsion) zurückzuführen sind [26]. Daher wäre eine zuverlässige nichtinvasive Einschätzung per MRT darüber, welche

Prostataläsion biopsiert und möglicherweise auch therapiert werden sollte, für die Therapieentscheidung sehr wertvoll.

(4) Auf der präinvasiven diagnostischen Seite muss daher von der mpMRT als bildgebendes Verfahren erwartet werden, dass die Indexläsion sicher erkannt und den mitbehandelnden Kollegen auf eine einfache Art und Weise, z. B. als Score, vermittelt werden kann. Erst kürzlich wurden Kriterien durch einen internationalen Expertenkonsensus vorgeschlagen, die eine standardisierte Interpretation multiparametrischer MR-Daten (Prostate Imaging Reporting and Data System, PIRADS) erlauben sollen [27]. Dabei werden jeder Prostataläsion entsprechend der Kriterien in jeder MR-Sequenz ein Punktwert von 1 bis 5 zugeordnet, wobei „1“ für höchstwahrscheinlich benigne steht und „5“ für höchstwahrscheinlich maligne. Ob die entsprechend angewendeten Bildgebungskriterien eine gute diagnostische Genauigkeit erzielen und wie vor allem die einzelnen Punktwerte aus den Sequenzen integriert werden müssen, ist Gegenstand derzeitiger Forschung.

Wie in der Mamma-Bildgebung ist es lediglich durch die Einführung zielgerichteter Biopsietechniken vorstellbar, dass diese Scores in klinische Schlussfolgerungen übersetzt werden können: Welche Läsion muss unmittelbar biopsiert und ggf. behandelt werden und welche sollten zunächst verlaufskontrolliert werden?

Die zielgerichtete Biopsie in der Prostatadiagnostik ist ein relativ neues Konzept [28], welche durch innovative technische Errungenschaften in den letzten zwei Jahren einer schnellen Entwicklung unterliegt. Die direkte MR-gestützte Biopsie erlaubt zielgerichtete Biopsien von Prostataläsionen und kommt dabei mit deutlich weniger Stenzen aus als eine standardisierte TRUS-Biopsie. Neuere Entwicklungen in der Rechnerkapazität der aktuellen Sonographiegeräte erlauben die Fusion von MR-Datensätzen in Echtzeit mit akquirierten Ultraschallbildern und können möglicherweise in einer Ultraschallumgebung MR-zielgerichtete Biopsien ermöglichen.



In dieser Habilitationsschrift werden Arbeiten vorgestellt, welche im Rahmen der genannten Problemfelder in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms folgende Fragen zu beantworten ersuchten:

- 1- Lässt sich die nichtinvasive Aggressivitätseinschätzung des PCa durch die Kombination von T2w-Bildgebung mit der DWI verbessern? Ist es möglich den primären Gleason Grad per MRT abzuschätzen?
- 2- Wird die diagnostische Genauigkeit der DCE-MRT im Rahmen der multiparametrischen Prostata-MRT durch die Anwendung verschiedener Kontrastmittel beeinflusst? Sind makrozyklische paramagnetische Kontrastmittel in der Diagnostik genauso sicher wie lineare Kontrastmittel?
- 3- Sind die MR PI-RADS Kriterien für eine standardisierte Befundung der mpMRT geeignet und welche Integration der verschiedenen Kriterien liefert die höchste diagnostische Sicherheit zur Karzinomdetektion?
- 4- Ist die PCa Detektionsrate bei der MR-gestützten Biopsie abhängig von der Anzahl vorangegangener TRUS-gestützter Biopsien und dem verwendeten Stanznadeldiameter? Sind die per MRGB detektierten Karzinome klinisch relevante PCa?
- 5- Kann eine ultraschallgeführte gezielte Biopsie durch die Echtzeitfusion der Ultraschallbilder mit vorher angefertigten MR-Daten erreicht werden und steigert dies die diagnostische Genauigkeit?

## **3 Methoden**

### **3.1 Multiparametrische MRT der Prostata**

Die MRT der Prostata ist nach den letzten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie aus dem Jahre 2011 bei Patienten indiziert, welche bei dem Verdacht auf ein PCa eine systematische Biopsie erhalten haben und hierbei kein Karzinom nachgewiesen werden konnte, aber der Verdacht auf eine PCa weiterhin besteht [5]. Kontraindiziert ist die MRT für Patienten mit ferromagnetischen Implantaten, wie üblicherweise Herzschrittmacher oder Cochleaimplantate. Falls Kontrastmittel verwendet werden soll, sollte auf Allergien, auf die Nierenfunktion sowie auf vorhergehende Kontrastmittelgaben geachtet werden. Buscopan als Relaxans glatter Muskelzellen, erweist sich während abdominaler und pelviner MR-Bildgebung durch die Unterdrückung der Darmperistaltik als vorteilhaft, so dass vor einer eventuellen Gabe die entsprechenden Kontraindikationen ausgeschlossen werden müssen.

Die MRT hat sich in den letzten Jahren als bestes bildgebendes Verfahren zur Darstellung und diagnostischen Einschätzung der Prostata etabliert. Sie profitierte dabei von ihrem hohen Weichteilkontrast, ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung und der Möglichkeit verschiedene Gewebeeigenschaften in einer Untersuchung zu messen und damit zu kombinieren [1; 2]. Unter multiparametrischer MRT versteht man eine Untersuchung, bei der sowohl die üblichen T1- und T2-gewichteten Sequenzen akquiriert, aber auch mindestens zwei weitere Sequenzen gemessen werden. Im Rahmen der Prostatauntersuchung sind dies vor allem die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging; DWI), die dynamische kontrastmittelunterstützte T1w-Bildgebung (dynamic contrast enhanced imaging, DCE) und die MR-Spektroskopie.

### 3.1.1 Morphologische Bildgebung (T1- und T2-Wichtung)

Die Basis einer mpMRT stellt die T2- (T2w) und T1-gewichtete (T1w) Turbo-Spin-Echo-Sequenz dar. Alle Bilder werden primär in axialer Schichtrichtung gemessen und rekonstruiert. Die T2w wird in der Regel durch eine zweite Ebene (coronar oder sagittal) ergänzt. Dadurch lassen sich nicht nur periphere Zone, Transitionalzone und zentrale Zone voneinander hervorragend differenzieren, sondern auch Pathologien der Samenblasen leichter erkennen (Abbildung 1).

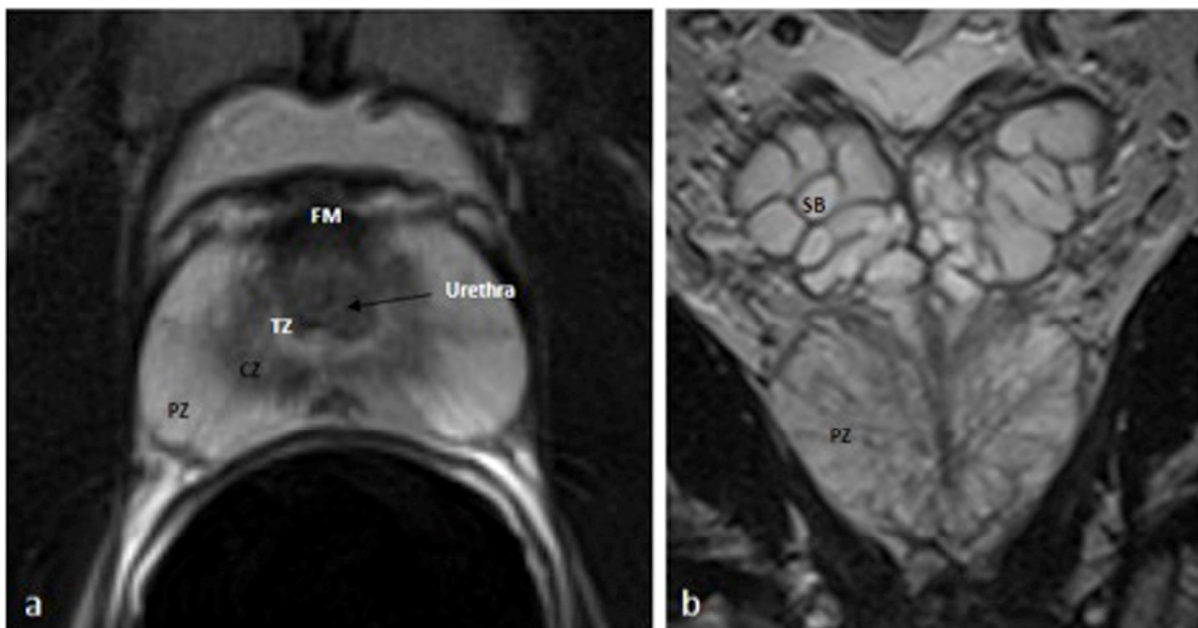


Abb. 1 – (a) Normale Prostata eines jungen Mannes in axialer Schichtführung. Beim jungen Mann bildet die periphere Zone (PZ) den größten Anteil der Prostata, während die Transitionalzone (TZ) noch nicht hyperplastisch verändert ist und sich um die Urethra darstellt. In der proximalen Prostata umgibt die zentrale Zone (CZ) die TZ; ventral wird sie durch das fibromuskuläre Gewebe (FM) begrenzt. (b) In paracoronaire Schichtführung ist die periphere Zone sowie die Samenblasen (SB) bei entsprechender Winkelung vollständig abgebildet.

In der T2w-Bildgebung stellen sich Prostatakarzinome klassischerweise signalarm, ovalär konfiguriert und raumfordernd dar. Knotige glanduläre und stromale sowie zystische Veränderungen bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) werden ebenfalls differenzierbar und unterscheiden sich in der T2w insbesondere durch eine scharfe Abgrenzbarkeit zum

umgebenden Gewebe von einem Prostatakarzinom. Blutungen sowie proteinreiche Zysten können durch ihre hyperintense T1-Erscheinung diagnostiziert werden. Die Differenzierung von entzündlichen Veränderungen, hyperplastischen und von karzinomatösen Veränderungen gelingt alleine durch die T2w und T1w jedoch nicht zuverlässig genug. Für die T2w-Bildgebung findet man in der Literatur eine äußerst variable Sensitivität und Spezifität von etwa 55 – 80 % abhängig davon wie die jeweilige Studie strukturiert ist [29; 30]. Deshalb wurden in den letzten 20 Jahren große Anstrengungen unternommen um die diagnostische Genauigkeit der MRT der Prostata durch die Hinzunahme von weiteren Parametern zu verbessern.

### **3.1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung**

Die Brownsche Molekularbewegung von Wassermolekülen kann im MRT mittels der diffusionsgewichteten Bildgebung dargestellt werden [31]. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung verschiedener krankhafter Prozesse der Prostata durch die Kombination der T2w mit der DWI sehr gut gelingt und die diagnostische Genauigkeit um 10 – 30 % erhöht werden kann [32-34]. In Geweben mit hoher Zelldichte wie es üblicherweise in Karzinomen der Falls ist, ist die Diffusion von Wassermolekülen verglichen zu nicht befallenem Gewebe eingeschränkt [35]. Diese Eigenschaft kann in sogenannten ADC (apparent diffusion coefficient) Karten als fokale Signalmindering dargestellt werden. Die Kombination der T2w und DWI ist auch deshalb wichtig und erforderlich, da hyperplastische benigne Knoten eine eingeschränkte Diffusion aufweisen können und damit im ADC-Bild nicht von einem PCa zu unterscheiden sein können, während sie im T2w-Bild gut von Prostatakarzinomen differenzierbar sind [36]. In den letzten Jahren konnten mehrere Studien auch eine Korrelation von ADC-Werten mit dem Aggressivitätsgrad (Gleason Score) von Prostatakarzinomen und dem klinischen Risikoprofil von Patienten zeigen [25; 37]. Je niedriger die ADC-Werte sind

desto wahrscheinlicher ist ein höherer Gleason Score und ein höheres klinisches Risiko [25; 37].

### **3.1.3 Dynamische kontrastmittelgestützte (DCE) MRT**

Anhand von intravenös applizierbaren paramagnetischen Kontrastmitteln ist es möglich, die Signalintensität von durchbluteten Geweben zu steigern und dadurch in T1w MR-Bildern Kontraste zu erzeugen. Kontrastmittelgestützte MR-Sequenzen befähigen damit die Vaskularität und Permeabilität von Geweben einzuschätzen [35; 38]. In der Prostatabildgebung kommen gadoliniumhaltige extrazelluläre T1w-Kontrastmittel zur Verwendung. Schnelle T1w Gradienten-Echo-Sequenzen mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 4 – 10 Sekunden erlauben eine sehr genaue Abbildung der Kontrastmitteldynamik in der Prostata. Über den diagnostischen Nutzen der DCE-MRT zur Detektion der MRT herrscht jedoch Uneinigkeit [39; 40]. Allerdings sind kontrastmittelgestützte Sequenzen sicher von Vorteil zum Staging von Prostatakarzinomen und zur Detektion von Rezidiven nach radikaler oder fokaler Therapie [41; 42]. Die durch MR-Kontrastmittel erreichte Signalsteigerung im Gewebe (Enhancement) kann mit Hilfe von Kurven über die Zeit visualisiert werden. Wie beim Mammakarzinom zeichnen sich aggressive Prostatakarzinome durch ein frühes Peak-Enhancement und ein schnelles Wash-Out gegenüber gesundem Gewebe aus (Typ III Kurve), während gesundes Gewebe typischerweise einen stetigen Signalanstieg aufweist (Typ I) [43]. Typ II Kurven sind solche, welche weder die Kriterien einer Typ I noch der Typ III Kurve erfüllen und damit in der gegebenen Zeit am ehesten ein Plateau darstellen.

### **3.1.4 MR-Spektroskopie**

Mittels MR-Spektroskopie ist es möglich, nichtinvasiv Stoffwechselprodukte der Prostata drüse zu bestimmen. Dies kann man sich zunutze machen, da Prostatakarzinome im

Vergleich zu physiologischem Prostatadrüsengewebe deutlich mehr Cholin als Citrat produzieren [44]. Die MR-Spektroskopie ist die am meisten und am längsten untersuchte Sequenz im Rahmen der multiparametrischen MRT der Prostata. Sie hat allerdings mit der Einführung der diffusionsgewichteten und kontrastmittelgestützten Sequenzen im klinischen Alltag ihre Bedeutung weitgehend verloren, da sie im Vergleich zu den anderen Sequenzen deutlich mehr physikalisch-medizinische Expertise und wesentlich längere Messzeiten erfordert und dabei zusätzlich sehr artefaktanfällig ist.

### **3.2. Systematische ultraschallgestützte Biopsie der Prostata**

Die systematische transrektale ultraschallgestützte (TRUS) Biopsie der Prostata ist das Standard-Diagnoseverfahren, welche bei dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zum Nachweis desselben verwendet wird. Die Ultraschallbildgebung wird dabei zur Darstellung der Prostata verwendet, wobei die Sensitivität und Spezifität der Ultraschalluntersuchung nicht zur Detektion eines Prostatakarzinoms ausreicht [45].

Daher werden bei der TRUS-Biopsie der Prostata je nach Biopsieschema systematisch aus der gesamten Prostata 8 – 12 Stenzen entnommen und zur histopathologischen Untersuchung herangezogen [46]. Die Biopsie ist damit nicht zielgerichtet bzw. läsionsgerichtet, sondern eine systematische und daher - hinsichtlich einer suspekten Läsion - eine zufällige Biopsie. Je höher die Anzahl der Stenzen ist, die man während einer TRUS-Biopsie entnimmt, desto wahrscheinlicher ist es, ein Prostatakarzinom nachzuweisen [47; 48]. Zu erwähnen ist hierbei noch, dass der negativ prädiktive Wert einer TRUS-Biopsie für das Prostatakarzinom limitiert ist und daher einen zuverlässigen Ausschluss eines Prostatakarzinoms nicht gewährleistet [15]. Daher sind Wiederholungsbiopsien indiziert, wenn kein Karzinom nachgewiesen werden konnte und damit in den allermeisten Fällen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom weiterhin fortbesteht. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass mit jeder Wiederholungsbiopsie die Wahrscheinlichkeit für die Detektion eines Prostatakarzinoms deutlich abnimmt, was einerseits auf die Zufälligkeit der Stanzproben und andererseits auf die systematische biopsische Vernachlässigung bestimmter Regionen der Prostata zurückzuführen ist [15; 49; 50].

### **3.3. Direkte MR-gestützte Biopsie der Prostata**

Die transrektale MR-gestützte Biopsie (MRGB) der Prostata wurde entwickelt um läsionsgerichtete Biopsien der Prostata zu ermöglichen [28]. Durch die MRGB wird es

möglich, aus den in der diagnostischen multiparametrischen MRT verdächtigten Läsionen gezielt histologische Proben zu gewinnen und zu untersuchen. Während der MRGB muss sich daher der Patient im MR-Tomographen befinden. Mit Hilfe einer MR-kompatiblen Biopsievorrichtung wird dabei eine im MR sichtbare Biopsieführung an die Prostata des Patienten von transrektal eingeführt (Abb.2). Durch die simultane Akquisition von T2w-Bildern wird die Biopsieführung dargestellt und auf die zu biopsierende Läsion gerichtet. Hiernach werden aus der Läsion unter MR-Bildkontrolle mit Hilfe einer MR-kompatiblen Biopsienadel 1 – 2 Stanzen entnommen (Abb.2 c) und für die histopathologische Analyse fixiert [28]. Vergleichsstudien und Metaanalysen konnten zeigen, dass die wenigen gezielten Stanzen der MR gestützten Biopsie einer systematischen TRUS Biopsie der Prostata in der diagnostischen Genauigkeit mindestens gleichwertig und hinsichtlich der Detektion signifikanter Prostatakarzinome sogar vorteilhafter sind [51; 52].

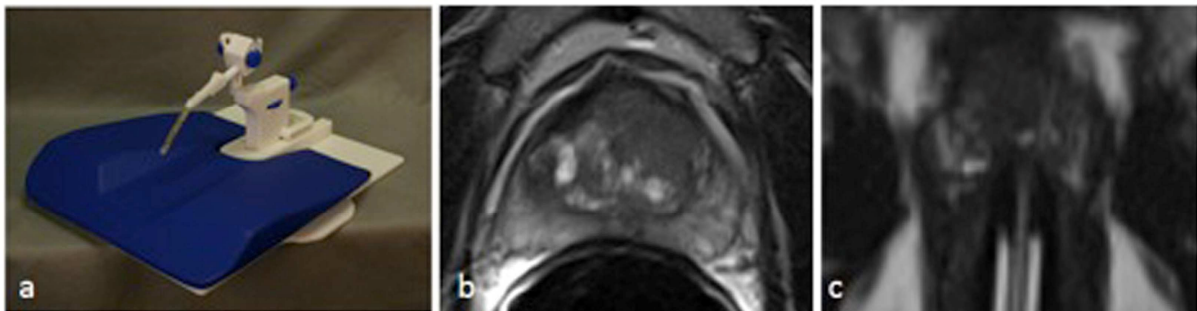


Abb. 2 - (a) MR kompatible Biopsievorrichtung mit Führungshülse für die Biopsienadel. (b) Ventral links homogen T2w hypointenses Areal mit raumforderndem Effekt nach ventral. (c) Direkte MR-gestützte Biopsie der links ventralen Läsion.

### 3.4. MR/US-Fusionstechniken zur Biopsie der Prostata

Wenn man beide vorgestellten Verfahren zur Prostatabiopsie vergleicht, dann haben beide Verfahren für sich eigene Vor- und Nachteile. Die systematische TRUS-Biopsie ist sehr weit verbreitet, schnell durchzuführen und die einmalige Prozedur ist daher kostengünstig.



Allerdings ist ihre diagnostische Genauigkeit nicht zufriedenstellend, weshalb Patienten tendenziell mit immer invasiveren Biopsieschemata untersucht werden und oft re-biopsiert werden müssen [48]. Die MRGB ist zielgerichtet und kommt daher mit nur wenigen Stenzen aus und hat eine hohe diagnostische Genauigkeit [28]. Sie dauert allerdings länger und ist zumindest im direkten Vergleich kostenintensiver als eine einzelne TRUS-Biopsie [53].

In den letzten Jahren wurden softwarebasierte Fusionsalgorithmen entwickelt, welche Ultraschallgeräte befähigen, die vorher angefertigten MR-Bilder dreidimensional und in Echtzeit mit den akquirierten Ultraschallbildern zu verbinden, so dass der Untersucher simultan und dynamisch MR- und Ultraschallbild sehen kann. Durch die Anlage eines schwachen Magnetfeldes nah am Patienten können die Bewegungen der Ultraschallsonde auf die eingelesenen Bilder übertragen werden, so dass der Untersucher entsprechend der Ultrachallsondenposition gewinkelte MR Bilder gleichzeitig für die Zielführung sehen kann. Hierdurch werden prinzipiell in der Ultraschalluntersuchung MR-geführte zielgerichtete Biopsien ermöglicht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Aggressivitätseinschätzung des Prostatakarzinoms mittels morphologischer und diffusionsgewichteter MRT der Prostata

(Originalarbeit 1)

Nowak J, Malzahn U, Baur ADJ, Reichelt U, Franiel T, Hamm B, **Durmus T.**

*The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer*

Acta Radiol, December 12, 2014

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114561915>

Zahlreiche Arbeiten konnten eine negative Korrelation des ADC-Wertes von Prostatakarzinomläsionen mit dem Gleason Score nachweisen [54; 55]. Wang et al konnten jedoch auch eine negative Korrelation der relativen T2w-Signalintensität von Prostatakarzinomläsionen mit dem Gleason Score zeigen [56].

Diese Arbeit hatte das primäre Ziel herauszufinden, ob beide Eigenschaften kombiniert eine stärkere Korrelation mit dem Gleason Score zeigen würde, als beide Parameter für sich allein. Hierzu wurden die MRT-Untersuchungen von 66 Patienten untersucht, welche im Anschluss zur MR-Untersuchung prostatektomiert wurden. Die retrospektive Auswertung erforderte ein genaues Matching des pathologischen Ergebnisses in dem Prostatektomiepräparat mit den MR-Läsionen. In der T2w-MRT wurden die Läsionen identifiziert und mittels einer region-of-interest die T2w-Signalintensität gemessen. Da T2w-Signalintensitäten zwischen verschiedenen Untersuchungen nicht vergleichbar sind, wurden die Messwerte jeweils mit einer zweiten Messung aus dem angrenzenden Musculus obturatorius normalisiert. Außerdem wurde in der entsprechenden Läsion der ADC-Wert gemessen und notiert. Der primäre und

sekundäre Gleason Wert, sowie die Größe der Läsionen, das Alter und der PSA-Wert wurden ebenfalls bestimmt. Es wurde überprüft, ob eine Korrelation der relativen T2w-Signalintensität, des ADC-Wertes und der Kombination beider Werte (Rel. T2w-Signalintensität/ADC-Wert-Ratio) bestand. Es konnte gezeigt werden, dass bei sehr hohen relativen T2w-Signalintensitäten ein aggressives Karzinom unwahrscheinlicher wurde (Gleason Score  $<7$ ), während der umgekehrte Fall nicht zutrif. Damit konnte eine generelle Korrelation wie sie Wang et al beschrieben haben nicht reproduziert werden. Der ADC-Wert wies hingegen eine starke, lineare Korrelation mit dem Gleason Score, jedoch überraschenderweise auch mit dem primären Gleason Grad, also dem dominanten Tumorwachstumsmuster, auf. Eine Kombination des relativen T2w-Signalwertes und der ADC korrelierte entsprechend deutlich schwächer als der ADC-Wert allein. Das Ergebnis für den ADC-Wert konnte sowohl für Läsionen der peripheren Zone als auch für Läsionen in den zentralen Drüsenanteilen gezeigt werden.

Die Unterscheidbarkeit des primären Gleason Grades ist ein vielversprechendes Ergebnis um zukünftig Patienten mit einem klinisch relevanten, sogenannten Hoch-Risiko Prostatakarzinomen (Gleason  $\geq 4+3=7b$ ) von Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Risiko nichtinvasiv zu trennen und entsprechend differenziert zu behandeln.

## **4.2 Einfluss verschiedener Kontrastmittel auf die dynamische Kontrastmitteluntersuchung im Rahmen der multiparametrischen MRT der Prostata**

**(Originalarbeit 2)**

**Durmus T, Vollnberg B, Schwenke C, Kilic E, Huppertz A, Taupitz M, Franiel T.**

*Dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: comparison of gadobutrol and Gd-DTPA.*

Rofo. 2013 Sep;185(9):862-8

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335892>

Die dynamische Kontrastmitteluntersuchung im Rahmen der multiparametrischen MRT wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht [38-40]. Hierbei zeigte sich in vielen Arbeiten ein Vorteil in der diagnostischen Genauigkeit der MR-Untersuchung, wenn die morphologische Bildgebung durch eine kontrastmittelgestützte Untersuchung ergänzt wurde [38; 39; 57]. In den letzten Jahren rückten zudem die MR-Kontrastmittel ins Rampenlicht als ihre Assoziation mit der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit eingeschränkter renaler Funktion beschrieben wurde [58]. Hierbei kristallisierte sich heraus, dass vor allem lineare MR-Kontrastmittel mit der NSF assoziiert sind. Diese Assoziation wird darauf zurückgeführt, dass lineare Kontrastmittel im Vergleich zu makrozyklischen Kontrastmitteln weniger stabil sind und dass deshalb das toxische Gadolinium mit der Zeit im Körper freigesetzt werden kann [59; 60].

Die hier vorgestellte Arbeit hatte das Ziel, das relativ neue makrozyklische Kontrastmittel Gadobutrol mit dem standardmäßig verwendeten linearen Kontrastmittel Gd-DTPA systematisch in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung der Prostata zu vergleichen. Hierzu wurden 53 Patienten in die Studie eingeschlossen, welche nach einer

multiparametrischen MRT mit Gadobutrol oder Gd-DTPA prostatektomiert wurden. In der DCE-MRT wurde das Enhancement jedes Karzinoms (Gadobutrol Gruppe: 34 Karzinomfoci, Gd-DTPA Gruppe: 42 Karzinomfoci) quantitativ und qualitativ ausgewertet und verglichen. Zwischen beiden Gruppen wurden die Kurventypen Typ I bis Typ III und die pharmakokinetischen Parameter  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  anhand gemischt linearer Modelle miteinander verglichen. Es konnte dabei gezeigt werden, dass das makrozyklische Kontrastmittel verglichen mit dem linearen Kontrastmittel hinsichtlich der Kurventypen in der gesunden peripheren Zone und in den zentralen Drüsenanteilen keine signifikanten Unterschiede aufwies. Insbesondere ein Kurventyp III (Wash-Out-Phänomen) wurde mit beiden Kontrastmitteln (Gadobutrol 21,5 %; Gd-DTPA 19,2 %) signifikant häufiger bei Tumoren mit einem Gleason Score von  $\geq 7$  angetroffen als bei Karzinomen mit einem niedrigen Gleason Score (Gadobutrol 7,5 %; Gd-DTPA 4,4 %;  $p = 0,02$ ). Der statistische Effekt des verwendeten Kontrastmittels war dabei nicht signifikant ( $p = 0,43$ ). Hinsichtlich der Signalintensitäts-Zeit-Kurven konnte festgestellt werden, dass diese mit Gadobutrol sowohl im gesunden Gewebe als auch im Karzinomgewebe signifikant signalintensiver waren ( $p = 0,04$ ). Ähnlich wie bei dem qualitativen Vergleich der Kurventypen fand sich auch hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  ein signifikanter Unterschied zwischen gesundem Gewebe und Karzinomfocus ( $p = 0,002$ ), wobei es kein Unterschied gemacht hat, ob mit Gadobutrol oder Gd-DTPA untersucht wurde ( $p = 0,65$ ).

Diese Studie ist der erste systematische Vergleich der Kontrastmittel Gadobutrol und Gd-DTPA in der Prostata MRT. Es lässt sich schlussfolgern, dass sowohl im Karzinomfocus als auch im karzinomfreien Gewebe ein signifikant höheres relatives Enhancement mit Gadobutrol im Vergleich zu Gd-DTPA erreicht wird, was in erster Linie auf die höhere T1-Relaxivität (R1) von Gadobutrol (Gadobutrol  $R1 = 5.2 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ , Gd-DTPA  $R1 = 4.1 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) zurückzuführen ist. Dieses Phänomen wurde bereits in verschiedenen Organen beobachtet [61-63]. Während bei manchen Organuntersuchungen auch qualitative Unterschiede zwischen

verschiedenen paramagnetischen MR-Kontrastmitteln gezeigt werden konnten [64; 65], konnte für die dynamische Kontrastmitteluntersuchung der Prostata am Beispiel der Kurventypenfrequenzen und der pharmakokinetischen Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten makrozyklischen und linearen Kontrastmitteln gefunden werden. Damit erscheinen beide Kontrastmittel ohne spezielle Modifikation der Untersuchungsprotokolle für die DCE-MRT der Prostata geeignet.

### **4.3 Befundung der multiparametrischen MRT mittels der MR-PIRADS Kriterien**

**(Originalarbeit 3)**

Baur AD, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, **Durmus T.**

*Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate.*

Invest Radiol. 2014 Jun;49(6):411-20

<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000030>

2012 wurde durch die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) in Anlehnung an die BI-RADS Kriterien in der Mamma-Bildgebung Leitlinien zur Durchführung und Befundung der MRT der Prostata (MR PI-RADS) veröffentlicht [27]. Basierend auf einem Expertenkonsensus sind diese Leitlinien nicht evidenzbasiert und bedurften einer wissenschaftlichen Evaluation. In der hier vorgestellten Arbeit wurden die ESUR Leitlinien evaluiert. Hierfür wurden 113 Läsionen von 55 Patienten, welche zielgesteuert im MRT biopsiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Alle biopsierten Läsionen wurden anhand einer isotropen T2-gewichteten Sequenz, welche im MR zur Planung verwendet wird, identifiziert und in dem vorausgehenden multiparametrischen MRT (T2w/T1w, Diffusion und DCE) anhand der MR PI-RADS Kriterien mit einem Score von 1 (sehr wahrscheinlich benigne) bis 5 (sehr wahrscheinlich maligne) bewertet.

In der ursprünglichen Publikation der PI-RADS Kriterien wird beschrieben, wie die einzelnen Läsionen in den unterschiedlichen Sequenzen bewertet werden sollen. Hinsichtlich der Frage wie diese Einzelscores jedoch zu einem Gesamtscore integriert werden sollen, wurde nicht

Stellung genommen. In Originalarbeit 3 wurden daher verschiedene Integrationsmethoden miteinander anhand von Grenzwertoptimierungskurven (ROC: Receiver Operating Characteristic) verglichen und auf statistische Unterschiede geprüft.

Die nach den PI-RADS Kriterien beurteilte DCE-Bildgebung wies dabei mit einem AUC von 0,76 im Vergleich zur PI-RADS Auswertung der T2w (AUC = 0,88;  $p = 0,06$ ) und der DWI (AUC = 0,93;  $p = 0,004$ ) die niedrigste diagnostische Genauigkeit auf. Es konnte gezeigt werden, dass in der peripheren Zone der DWI-Score eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit aufwies als der T2w-Score (AUC 0,93 vs. 0,73;  $p = 0,04$ ). In den zentralen Drüsenanteilen erschien hingegen der T2w-Score (AUC 0,95 vs. 0,98). Daher wurde in der hiesigen Arbeit die Bildung des Endscores aus der Summe der Einzelscores gegen eine alternative Integration der Scores verglichen, bei der der Score der T2w für Läsionen der zentralen Drüse und der Diffusionsscore für Läsionen der peripheren Zone als Endscore fungiert. Damit wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass erfahrungsgemäß BPH-Knoten ausgeprägte Diffusionsrestriktionen aufweisen können und damit ohne die morphologische Information der T2w mitunter nicht als Knoten eindeutig bestimmt werden können. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der alternative Score in der Tat eine höhere diagnostische Genauigkeit aufwies als die Summe aller drei oder nur der T2w und DWI-Sequenzscores. Aus der Gesamtheit dieser Ergebnisse wurde schlussgefolgert, dass

1. die MR PI-RADS Kriterien für die DCE-Bildgebung revidiert und anschließend neu evaluiert werden sollten;
2. der reine Summencore eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist;
3. jedoch eine alternative Integrationsmethode mit einer Gewichtung der Sequenzscores für verschiedene Läsionen (Läsionen der zentralen Drüse mit T2w und Läsionen der peripheren Zone mit der DWI zu bewerten) im Vergleich mit dem reinen Summencore von Vorteil zu sein scheint.



#### **4.4 Die diagnostische Genauigkeit der direkten MR-gestützten Biopsie der Prostata in Abhängigkeit vorangegangener systematischer Biopsien und der Stanznadeldiameter**

**(Originalarbeit 4)**

**Durmus T**, Reichelt U, Huppertz A, Hamm B, Beyersdorff D, Franiel T.

*MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies.*

Diagn Interv Radiol. 2013 Sep-Oct;19(5):411-7

<http://dx.doi.org/10.5152/dir.2013.13055>

**(Originalarbeit 5)**

**Durmus T**, Goldmann U, Baur AD, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Franiel T.

*MR-guided biopsy of the prostate: comparison of diagnostic specimen quality with 18 G and 16 G biopsy needles.*

Eur J Radiol. 2013 Dec;82(12):e749-54

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.020>

In diesen beiden Arbeiten wurden die diagnostische Wertigkeit und die möglichen beeinflussenden Effekte auf die Detektionsrate der direkten MR-gestützten Biopsie untersucht.

In der ersten Arbeit wurde untersucht, welchen Effekt die Anzahl stattgehabter ultraschallgestützter Biopsien auf die Detektionsrate und die Art der Karzinome, welche in der MR-gestützten Biopsie diagnostiziert werden, haben. Zahlreiche urologische Studien haben gezeigt, dass die Detektionsrate systematischer TRUS-Biopsien mit jeder Wiederholungsbiopsie signifikant absinkt und auf der anderen Seite mit der Anzahl der entnommenen Stenzen zunimmt [15; 47; 48]. Während die Karzinomdetektionsrate von TRUS-Biopsie als initiale Biopsie bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei etwa 22 % liegt, sinkt dieser Anteil in der ersten, zweiten und dritten Re-Biopsie auf 10 %, 5 % und 4 % ab [15]. In den Re-Biopsien erhielten damit in letzterer Studie zusätzlich zu den initial entdeckten 22 % noch 12 % der Patienten die Diagnose eines Prostatakarzinoms [15]. Diese beiden Zusammenhänge verdeutlichen, dass mit jeder Re-Biopsie anteilig mehr Patienten einer invasiven Diagnostik unterzogen werden, obwohl sie es nicht bräuchten. Außerdem ist festzuhalten, dass die initiale systematische Biopsie keinen zuverlässigen Ausschluss eines Prostatakarzinoms erlaubt und jede Re-Biopsie weniger effektiv ist als die initiale Biopsie.

In der ersten vorgestellten Arbeit wurden 89 Patienten eingeschlossen, welche eine gezielte MR-gestützte Biopsie erhielten. Diese Patienten wurden, je nachdem wie viele systematische Biopsien sie vor der MR-gestützten Biopsie erhalten haben, stratifiziert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die MR-gestützte Biopsie als zweite, dritte, vierte oder fünfte (oder mehr) Biopsie nach der jeweiligen systematischen TRUS-gestützten Biopsie keine signifikanten Unterschiede in der Karzinomdetektionsrate aufwies (29,2 %, 40,0 %, 66,7 % und 35,0 %;  $p = 0,09$ ). Interessanterweise waren die entdeckten Karzinome auch hinsichtlich ihres Gleason Scores, welche ein Marker für die Aggressivität für das Prostatakarzinom darstellt, nicht abhängig davon, wie oft vorher systematisch per TRUS biopsiert wurde. Ganz im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass auch nach drei vorangegangenen systematischen Biopsien das klinische Risiko nach D'Amico bei mehr als der Hälfte der Karzinom-Patienten,

welche durch die MR-Biopsie entdeckt wurden, als hoch eingeschätzt werden muss. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem hohen klinischen Risiko signifikant häufiger ihr Index-Karzinom in der Transitionalzone hatten. Diese Tatsache ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die systematische ultraschallgestützte Biopsie ventral gelegene Karzinome verhältnismäßig häufig nicht entdeckt [50; 66].

Ein weiterer Zusammenhang der systematischen Biopsie, welche vielfach untersucht wurde, ist die Logik „je mehr Gewebe, desto höher die Wahrscheinlichkeit ein Karzinom zu entdecken“ [48; 67-72]. Ein spezieller Punkt hierbei ist die Stanzenlänge und -dicke. Für TRUS-Biopsien wurden verschiedene Biopsienadeln hierzu untersucht [69-72]. Im Fokus der zweiten vorgestellten Arbeit war der Effekt der verwendeten Stanznadeldicke der nicht ferromagnetischen MR Biopsienadeln auf die Qualität der entnommenen Stanzen und die Detektionsrate der MR-gestützten Biopsie. Hierbei wurden halbautomatische Biopsienadeln mit einer Stärke von 16G und 18G miteinander verglichen. Insgesamt wurden 140 Stanzen mit 16G und 143 Stanzen mit 18G entnommen. Die Entscheidung, welche Biopsienadel bei dem jeweiligen Patienten jeweils verwendet werden würde, wurde anhand eines Münzwurfs vor der Biopsie randomisiert. Es konnte gezeigt werden, dass die histologische Gewebefläche mit 9.38 mm<sup>2</sup> [8.74; 10.02] bei 16G-Nadeln zwar signifikant größer war als bei 18G-Nadeln (7.95 mm<sup>2</sup> [7.32; 8.59],  $p = 0,002$ ) die Karzinomdetektionsrate jedoch zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufwies (16G: 22,1 % vs. 18G: 24,5 %,  $p = 0,77$ ). Die MR-kompatiblen Biopsienadeln bestehen aus Titanium-Vanadium-Legierungen, welche sich dadurch in ihren Schnitteigenschaften von Nadeln aus Eisen unterscheiden können [73]. Daher wurde in dieser Arbeit auch die bei 16G und 18G resultierende Gewebequalität bestimmt und miteinander verglichen (Fragmentation, Quetschartefakte, Gesamtbeurteilbarkeit). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Nadeldiametern. Allerdings wurde festgestellt, dass mit 12,9 % der Anteil

leerer Stanzen (Stanzen ohne Prostatagewebe) signifikant höher war, wenn der Biopteur eine 16G-Nadel verwendete, verglichen mit 18G (2,1 %;  $p = 0,004$ ).

Damit lässt sich insgesamt aus dieser Arbeit schlussfolgern, dass die Bedeutung der Gewebemengen bei bildgesteuerten gezielten MR-Biopsien nicht denen der systematischen Biopsie entsprechen und dass hierauf basierende Vermutungen daher nicht eins zu eins auf gezielte Biopsien übertragbar sind. Vielmehr sind für die Prostatakarzinomdetektionsrate im gezielten Biopsiesetting eine gute Gewebequalität und die Zielgenauigkeit entscheidend.

## **4.5 MR / Ultraschallfusion zur MR-gezielten ultraschallgestützten Biopsie der Prostata**

**(Originalarbeit 6)**

**Durmus T**, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, Maxeiner A,  
Thomas A, Fischer T.

*Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography.*

Rofo. 2013 May;185(5):428-33

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1330704>

Die direkte MR-gezielte Biopsie ist im Vergleich zur ultraschallgestützten Biopsie eine zwar diagnostisch deutlich genauere Technik zur Abklärung der Frage ob ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht, sie ist jedoch insbesondere durch die geringere Verfügbarkeit eingeschränkt und damit lediglich spezialisierten Zentren vorbehalten. Auf der anderen Seite erscheint die MR-geführte Diagnosestrategie und MR-Biopsie, obwohl letztere als einmalige diagnostische Methode deutlich teurer ist als eine ultraschallgestützte Biopsie, in einer umfassenden Kostenanalyse insbesondere aufgrund der wegfallenden Folgekosten für weitere diagnostische Schritte als kosteneffektiv und schonender für den Patienten [53]. Die softwaregestützte Bildfusion verschiedener bildgebender Verfahren ist eine Methode, die es ermöglicht computertomographische oder MR-tomographische Bilder mit ultraschallgestützten Bildern in Echtzeit zu verbinden. Dies ermöglicht damit per Ultraschallführung zu biopsieren, während man die zu biopsierende Läsion mittels der MR-tomographischen Methode sehen kann. Diese Herangehensweise verspricht damit eine flächendeckende Einsetzbarkeit bei Wahrung der diagnostischen Vorteile durch MR-Information

und Kostenvorteile gegenüber der direkten MR-Biopsie. In der hier vorgestellten Arbeit wurde eine neuartige Bildfusion von MRT-Bildern der Prostata mit einer Echtzeit Ultraschalluntersuchung für die gezielte Biopsie von im MRT lokalisierten Prostataläsionen etabliert und evaluiert. In diese prospektive Studie wurden insgesamt 32 Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und mindestens einer vorausgegangenen Biopsie mit negativem Ergebnis bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten wurden in einem 3T-MRT-Gerät der letzten Generation ohne endorektale Spule untersucht (T2w, T1w, DWI/ADC, DCE). Nach Lokalisation der verdächtigen Läsionen wurde die axiale T2w Bildgebung in ein Ultraschallgerät eingelesen. Durch die magnetische Kopplung der Ultraschallsonde und eines externen schwachen Magnetfeldgenerators und die Markierung von anatomischen Landmarken in beiden Bildern wurden die Bilder so verbunden, dass jede Bewegung im Ultraschallbild parallel die MRT-Bilder auf die entsprechende Position navigierte. Hierdurch konnten von den MR-tomographisch verdächtigen Läsionen gezielt Biopsien entnommen werden. Zusätzlich wurde nach der gezielten Biopsie eine standardisierte systematische Biopsie der Prostata mit 10 – 12 Stanzten durchgeführt. Der Anteil detektierter Karzinome durch die gezielte Fusionsbiopsie war mit 34,4 % signifikant höher als in der systematischen Biopsie (18,8 %,  $p = 0,01$ ).

Aus dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass mit Hilfe der Bildfusion die MR-gezielte, jedoch ultraschallgestützte Biopsie der Prostata möglich ist. Die diagnostischen Eckdaten der gezielten Technik sind aufgrund einer verbesserten Prostatakarzinomdetektionsrate verglichen mit der systematischen Biopsie vielversprechend und sollten daher in größeren Studien bestätigt werden.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Rolle der multiparametrischen MRT in der Diagnose des Prostatakarzinoms**

Die multiparametrische MRT der Prostata erfährt in den letzten Jahren einen schnellen Aufschwung in der diagnostischen Abklärung von Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein spezifischer Serummarker der Prostata und ist daher ein exzellenter Marker für die Verlaufskontrolle von Patienten, welche nach einem diagnostizierten Prostatakarzinom einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie zugeführt wurden. Die Eigenschaft des PSA auch bei Prostatakarzinomen anzusteigen, hat in der Vergangenheit zu Überlegungen geführt, ob dieser Marker für ein Prostatakarzinom-Screening verwendbar ist. Große Metaanalysen konnten aber eine eindeutige Herabsenkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität durch den PSA Test nicht belegen, so dass derzeit die Fachgesellschaften kein flächendeckendes Screening vorsehen, jedoch in Abhängigkeit von Risikofaktoren die Bestimmung des PSA-Wertes empfehlen und in ihre Leitlinien aufnehmen [74]. Die Tatsache, dass die Zahl der diagnostizierten Prostatakarzinome in den letzten 20 Jahren jedoch angestiegen sind, ist sicher eine Folge des weitläufigen Einsatzes des PSA-Wertes [7]. Diese „Überdiagnose“ führt konsekutiv zu einer „Übertherapie“, weswegen sowohl auf der diagnostischen als auch auf der therapeutischen Seite viele Anstrengungen unternommen werden dieses Missmatch zum Patientengunsten zu beeinflussen. Die radikalen Therapieformen des Prostatakarzinoms können Patienten mit einem Prostatakarzinom heilen und sie vor einer Metastasierung der Erkrankung bewahren [46]. Allerdings ist diese Therapie mit einer erheblichen Komplikationsrate mit erektiler Dysfunktion und Inkontinenz verbunden, was wiederum die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken kann [20; 75; 76].

Diese Gesamtsituation fördert die Verbreitung der multiparametrischen MRT der Prostata, die wie keine andere bildgebende Methode mit einer sehr guten Auflösung das Prostatakarzinom

darzustellen und mit einer hohen Genauigkeit zu detektieren bzw. auch auszuschließen vermag [77; 78]. Es konnte vielfach gezeigt werden, dass die Kombination verschiedener Parameter (Diffusionswichtung, Kontrastmitteldynamik, MR-Spektroskopie) innerhalb der MRT der Prostata die Genauigkeit der Untersuchung verglichen mit der konventionellen MRT (T2w und T1w) deutlich erhöht [3]. Allerdings ist die MRT als nicht-invasive bildgebende Technik dadurch limitiert, dass ein histologischer Nachweis durch sie nicht ersetzt wird. Außerdem können derzeit Patienten mit elektrischen Metallimplantaten wie Herzschrittmachern oder Cochleaimplantaten im MRT meist nicht untersucht werden. Insgesamt muss daher die MRT der Prostata als eine wichtige Ergänzung im diagnostischen Workup des Prostatakarzinoms begriffen werden, die die schließliche Biopsie nicht ersetzt, jedoch ihr ein Ziel vorgeben kann.

## **5.2 MR Kontrastmittel in der Prostata MRT**

Für die kontrastmittelgestützte Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nach radikaler Therapie die Rezidivdiagnostik verbessert wird [42; 57]. Gadoliniumhaltige MR-Kontrastmittel wurden in den letzten Jahren mit der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung gebracht, welche eine schwerwiegende Erkrankung ist, die bei Patienten auftreten kann, die eine sehr eingeschränkte renale Funktion haben und wiederholt MR-Kontrastmittel bekommen haben [58]. MR-Kontrastmittel lassen sich entsprechen ihrer molekularen Konfiguration in lineare und zirkuläre Moleküle aufteilen. Die Assoziation mit der NSF ist vor allem auf lineare MR-Kontrastmittel zurückzuführen, weshalb die wesentlich stabileren zirkulären Kontrastmittel ins Rampenlicht gerückt sind. Letztere unterscheiden sich von linearen Kontrastmitteln vor allem durch ihre hohe Stabilität, was sich durch ihr Vermögen das toxische Gadolinium nicht oder nur in sehr geringen Mengen freizusetzen auszeichnet [59]. Da die ersten Kontrastmittel eine lineare Molekularstruktur aufwiesen,



wurden entsprechend in sämtlichen Organsystemen auch die meisten Studien mit linearen Kontrastmitteln durchgeführt. Daher sind in jüngster Vergangenheit zahlreiche Vergleichsstudien für die verschiedenen Organsysteme zwischen linearen und zirkulären Kontrastmitteln durchgeführt worden, welche teilweise wichtige Unterschiede, die z. B. das Untersuchungsprotokoll oder auch die Bildinterpretation betreffen, herausarbeiteten [63-65; 79]. Im Rahmen der MRT-Prostata konnte in Originalarbeit 2 dieser Habilitationsschrift gezeigt werden, dass zwischen dem bis dato am meisten verwendeten linearen Kontrastmittel Gd-DTPA und dem neuen zirkulären Kontrastmittel Gadobutrol keine relevanten Unterschiede in der Bildinterpretation zu erwarten sind. Allerdings war das relative Enhancement durch Gadobutrol insgesamt signifikant höher als mit Gd-DTPA, was in der Bildinterpretation berücksichtigt werden muss (Originalarbeit 2). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Literatur und diversen Studien z. B. im Bereich der MR-Herz-Bildgebung und der neuroradiologischen Bildgebung [63; 64; 79].

In die hier vorgestellte Studie wurden insgesamt 53 Patienten eingeschlossen, welche nach der Untersuchung prostatektomiert worden sind, so dass ein genaues Matching der MR Bilder und dem pathologischem Präparat möglich war. Studien welche anstatt auf ein Prostatektomiepräparat auf Biopsiepräparate angewiesen wären, wären gerade bei nicht gezielten Biopsieverfahren durch ein relevanten Sampling-Error limitiert. Dennoch unterliegen auch Prostatektomiepräparate gewissen Limitationen. Zu erwähnen ist hier vor allem, dass durch den Fixiervorgang nach der Prostatektomie Dehydratations- und Schrumpfungsvorgänge auftreten, die die Korrelation mit in vivo gewonnenen Bildern erschweren. Um dieser Limitation entgegenzukommen wurden alle Präparate und MR Bilder auf standardisierte Skizzen graphisch übertragen und anschließend im Konsens von Pathologen und Radiologen gematcht. Eine alternative und objektive Methode bestünde darin fixierte Präparate MR tomographisch erneut zu digitalisieren, so dass ein genaueres Matching erreicht werden könnte. Als weitere Limitation von Originalarbeit 2 ist der interindividuelle

Vergleich zu erwähnen. Allerdings ist ein intraindividueller Vergleich in diesem Kollektiv mit einer geplanten Prostatektomie nicht nur durch die dann notwendige doppelte Kontrastmittelmenge pro Patient in der Durchführung erschwert, sondern vor allem auch dadurch, dass zwei Untersuchungstage vor Prostatektomie eingeplant werden müssten.

### **5.3 MpmMRT in der Aggressivitätseinschätzung des Prostatakarzinoms**

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und die hieraus berechnete ADC-Karte hat sich als eine sehr sinnvolle ergänzende Untersuchungsmethode zur Detektion des Prostatakarzinoms im MRT etabliert [32-34]. Der ADC-Wert wurde zusätzlich mit dem Gleason Score in Verbindung gebracht, welcher ein Marker für die Aggressivität des Prostatakarzinoms ist und mit der Prognose des Patienten korreliert [37; 80]. Dieser Zusammenhang ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass aggressive Karzinome aus sehr dicht angesiedelten Zellen bestehen, welche aufgrund der dadurch vorhandenen vermehrten Zellmembranen die Molekularbewegung von Wasser einschränken. Diese Diffusionseinschränkung lässt sich als eine Signalabsenkung in der ADC-Karte darstellen [81]. Wang et al. haben darüber hinaus gezeigt, dass der Signalwert der T2w-Bildgebung ebenfalls mit dem Gleason Grad des Prostatakarzinoms korreliert [56]. Die T2w-Bildgebung ist eine Wasserbildgebung: Gewebe mit mehr Wassermolekülen führen zu einem Signalanstieg. Die verschiedenen Eigenschaften, die die T2w und Diffusionswichtung abbilden, lassen daher vermuten, dass möglicherweise die Kombination beider Zielwerte zu einer verbesserten Korrelation von Prostatakarzinomaggressivität und MR-Befund führen kann. Hierbei ist es vor allem wichtig die große Gruppe von Karzinomen mit einem Gleason Score von 7 zu entschlüsseln. Diese können durch ein mehrheitlich nach Gleason 3 wachsendes Karzinom (Gleason 3+4=7) bedingt sein und damit für den Patienten ein geringes oder intermediäres klinisches Risiko bedeuten. Auf der anderen Seite ist ein mehrheitlich mit

einem Gleason 4 Muster wachsendes Karzinom (Gleason 4+3=7) mit einem höheren Risiko für den Patienten verbunden [82]. Im Therapiemanagement kann das für den Patienten einen großen Unterschied bedeuten, da Patienten mit einem geringen oder intermediären klinischen Risiko tendenziell immer häufiger durch fokale Therapien oder eine abwartende Strategie kontrolliert werden, während Karzinome mit einem Gleason Score von 4+3=7 eher als aggressiver eingeschätzt werden und daher eher einer radikalen Therapie zugeführt werden. In Originalarbeit 1 wurde untersucht, ob die Unterscheidung des primären Gleason Grades per multiparametrischer MRT erreicht werden kann und im Speziellen, ob hierfür eine Kombination von T2w und DWI sinnvoll ist. Während für die T2w-Bildgebung bei höhergradig aggressiven Karzinomen ein Zusammenhang hergestellt werden konnte ähnlich wie Wang et al, konnte dieser Zusammenhang nicht für die Gesamtheit der Patienten reproduziert werden (Originalarbeit 1). Die Kombination mit dem ADC-Wert war daher nicht zielführend. Allerdings konnte gezeigt werden, dass mit einer Sensitivität von 90,5 % und einer Spezifität von 62,5 % von einem primären Gleason Grad 4 ausgegangen werden kann, wenn der ADC Wert  $<1,005 \times 10^{-3}$  ist (Originalarbeit 1). Außerdem konnte gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang nicht nur, wie vielfach berichtet, in der peripheren Zone der Prostata gilt [37; 55; 83], sondern fast gleichermaßen auch in der Transitionalzone zu finden ist. Diese und eine Reihe weiterer Arbeiten, die sich mit dem Thema beschäftigt haben, legen damit nahe, dass die multiparametrische MRT nicht nur in der Detektion von Prostatakarzinomen eingesetzt werden sollte, sondern auch nach der Detektion einen Beitrag in der Risikostratifizierung und der Therapieplanung leisten kann [25; 80; 84]. Insgesamt sind Arbeiten zu dem Thema in der Literatur nicht nur hinsichtlich des Referenzstandards (Prostatektomie, gezielte oder systematische Biopsie) unterschiedlich, sondern auch hinsichtlich des allgemeinen Studienaufbaus. Die vorgestellte Arbeit ist eine prostatektomiekontrollierte Studie an 69 Patienten. Der Auswertungsansatz ist so ausgewählt, dass überprüft werden kann, ob die MR-Techniken in der Tat Informationen hinsichtlich des

Gradings beinhalten oder nicht. Damit ist dieser Ansatz von ihrem Ablauf her an dem klinischen Vorgehen orientiert, bei einem bioptisch nachgewiesenen Karzinom die entsprechenden MR Parameter zur Aggressivitätseinschätzung oder zum Staging zu erheben. Allerdings ist auch dieser Ansatz limitiert und spiegelt das klinische Vorgehen nicht ohne vollständig wider. Durch das Prostatektomiematching was in dem Setting erforderlich ist, um ein Konzept überhaupt zu überprüfen, ist eine wesentlich genauere Lokalisationsinformation enthalten, als durch eine Biopsie, die aktuell noch in den allermeisten Fällen systematische Biopsien sind. Dadurch konnte in der Studie der Tumor sehr genau lokalisiert und im MR Bild gemessen werden. Durch die in zunehmende Anzahl gezielter Biopsien kann jedoch angenommen werden, dass diese Limitation relativiert wird. Daher erscheinen gerade hinsichtlich dieser Frage in Zukunft Studien sinnvoll, die im prospektiven Ansatz anhand gezielter Biopsien die Aggressivitätseinschätzung per MRT überprüfen.

#### **5.4 Strukturierte Befundung und Kommunikation**

Bisher wurden die Fähigkeiten der multiparametrischen MRT in Bezug auf die Detektion und dem „Grading“ des Prostatakarzinoms erläutert. Der nächste Schritt besteht darin, dieses Wissen außerhalb der Radiologie kommunizieren zu können und dieses diagnostische Know-How auf Standards zu stellen, welche eine flächendeckend hohe Qualität gewährleisten. Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) hat 2012 hierfür mit den ESUR Leitlinien zur multiparametrischen MRT der Prostata den Grundstein gelegt [27]. Die ESUR Leitlinien geben Kriterien zum Untersuchungsprotokoll und zur Befundung der MR-Untersuchung vor (MR-PIRADS) [27]. Anhand dieser Befundungskriterien sollen Läsionen, welche in der MR-Untersuchung gesichtet werden, mit einem Score von 1-5 bewertet werden, wobei 1 für sehr wahrscheinlich benigne und 5 für sehr wahrscheinlich maligne steht. Die ESUR Leitlinien sind ein Expertenkonsensus und daher mussten die vorgeschlagenen Kriterien evaluiert

werden. Wichtige Aspekte, wie die Integration der einzelnen Bewertungen der verschiedenen Parameter oder Kombinationsmöglichkeiten der multiparametrischen MR-Information, mussten beantwortet werden. Das Ziel der Originalarbeit 3 bestand darin, die ESUR PI-RADS Kriterien zu überprüfen und ein optimales Integrationsmodell für die Befundung der multiparametrischen MRT mit Hilfe der PI-RADS Kriterien vorzuschlagen. Es konnte gezeigt werden, dass zur Detektion von Prostatakarzinomen die MR-PIRADS Kriterien sehr gut geeignet sind. Allerdings wurde dabei festgestellt, dass die Kriterien der DCE-Bildgebung eine signifikant schlechtere diagnostische Genauigkeit liefern als die T2w- und DWI-Kriterien. Hieraus wurde abgeleitet, dass die Kriterien der DCE möglicherweise revidiert werden müssen. Diesbezüglich wurden auch konträre Ergebnisse veröffentlicht [85; 86]. Allerdings konnte das schlechte Abschneiden der DCE MR-PIRADS Kriterien in mehreren unabhängigen Studien repliziert werden, weshalb dies in der kommenden Aktualisierung der ESUR Leitlinien („PI-RADS 2.0“) aufgegriffen werden wird [87; 88]. Darüber hinaus konnte in Originalarbeit 3 gezeigt werden, dass ein Summenscore aus den verschiedenen Sequenzscores eine sehr gute diagnostische Genauigkeit aufweist, dass jedoch eine Gewichtung der Sequenzen je nach Läsionslokalisierung (periphere Zone oder Transitionalzone) sehr sinnvoll erscheint. Die algorithmische Herangehensweise bezüglich der Integration der einzelnen PI-RADS Werte wurde nahezu zeitgleich von einer unabhängigen Gruppe bestätigt [89].

Durch die sehr schnelle Evaluation der MR PI-RADS Kriterien in der radiologischen Gemeinschaft und die genannten Probleme in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, etabliert sich dieser Standard mehr und mehr in der interdisziplinären Kommunikation. In diesem urologischen diagnostischen Workup ist vor allem die klinische Übersetzung des Scores wichtig. Hierzu kann ein Schema wie in Tabelle 1 vorgeschlagen werden und wird vermutlich nach dem die entsprechenden diagnostischen Kennzahlen in mehr Studien belegt werden in den kommenden Jahren auch in die Leitlinien

Einzug erhalten. In den aktuellen Veröffentlichungen und Fachtagungen zu dem Thema wird berichtet, dass MR-Läsionen mit einem PIRADS Score von 1-2 einen hohen und vermutlich zuverlässigeren negativ prädiktiven Wert als TRUS-Biopsien haben [77]. Damit kann von einer erneuten Biopsie bei solchen Patienten abgesehen werden. Das genaue Vorgehen bei Läsionen mit einem PIRADS 3 bleibt offen; es kann auf der einen Seite eine systematische Biopsie erwogen werden, auf der anderen Seite erscheint auch eine Verlaufskontrolle neben PSA und digital rektaler Untersuchung per MRT sinnvoll (Tabelle 1). Währenddessen zeigt sich, dass Läsionen mit einem Score von 4-5 einen relevanten Anteil an Hochrisikopatienten beherbergen und deshalb solche Patienten möglichst gezielt biopsiert werden sollten [90].

**Tabelle 1**

	<b>ESUR 2012</b>	<b>Konsequenz</b>	<b>PCA Wahrscheinlichkeit</b>
<b>PI-RADS 5</b>	Hochwahrscheinlich maligne	Erneute Biopsie	>60 % PCA, ~ 60 % GS7
<b>PI-RADS 4</b>	Wahrscheinlich maligne	Erneute Biopsie	>40 PCA, ~ 30 % GS7
<b>PI-RADS 3</b>	Unklar	Systematische Biopsie oder Verlaufskontrolle (klinisch, PSA, ggf. mpMRT)	10 % <GS7
<b>PI-RADS 2</b>	Wahrscheinlich benigne	Verlaufskontrolle (klinisch, PSA)	<5 % PCA
<b>PI-RADS 1</b>	Sehr wahrscheinlich benigne	Verlaufskontrolle (klinisch, PSA)	<1 % PCA

Limitiert ist Originalarbeit 3 dadurch, dass 55 eingeschlossene Patienten nicht ausreichend sind um alle Unterschiede zwischen den verschiedenen Sequenzscores mit hoher statistischer Kraft auszuarbeiten. Als diese Studie jedoch bearbeitet wurde, konnte auf keine Daten

hinsichtlich der PI-RADS Kriterien zurückgegriffen werden, so dass die Studie explorativen Charakter hinsichtlich der ESUR Kriterien hat. Während generell im Rahmen der Prostata-MRT zur Validierung eine Prostatektomiekontrolle wünschenswert ist, weist der in dieser Studie ausgewählte Kontrollweg durch eine gezielte MR Biopsie für die Beantwortung der Fragestellung Vorteile gegenüber eine Prostatektomie auf. Zum einen ist bei der Evaluation ein Selektions-Bias lediglich durch die vorhandenen vorangehenden negativen Biopsien gegeben, jedoch nicht durch ein bekanntes Prostatakarzinom, was bei der Prostatektomiekontrolle der Fall wäre. Diese Tatsache bringt das Studiensetting dadurch auch näher an die klinische Realität heran und lässt hierdurch auf eine schnelle klinische Translation hoffen. Die Evaluation von Bildgebungskriterien anhand MR-gestützter Biopsien beherbergt außerdem den Vorteil, dass auf die MR Bilder, die während der Biopsie akquiriert worden waren, zurückgegriffen werden konnte, so dass gesichert werden konnte, welche Läsion oder Region der Prostata tatsächlich biopsiert wurde. Nichtsdestotrotz sind hierbei nicht verdächtige Läsionen nicht in der Anzahl histologisch gesichert wie es in einer Prostatektomie der Fall wäre, so dass insbesondere ein zuverlässiger negativ prädiktiver Wert aus den Daten nicht abgeleitet werden kann.

## **5.5 Direkte und fusionsgestützte MR gezielte Prostatabiopsie**

Originalarbeit 4 und 5 befassen sich mit der transrektalen direkten MR-gestützten Biopsie, die die am längsten etablierte gezielte Biopsietechnik der Prostata darstellt [28]. Gerade im Hinblick auf die Objektivierung der Befundungskriterien der Prostata-MRT mit den PI-RADS Kriterien und dem beachtlich schnellen Erfolg desselben, rücken läsionsgezielte Biopsien als neues Konzept in der Prostatakarzinomdiagnostik in ein neues Licht. Während für die systematischen Biopsien vielfach gezeigt werden konnte, dass sie durch ihren systematischen sampling error mit jeder Wiederholungsbiopsie deutlich an Detektionsrate einbüßt und

gleichzeitig naturgemäß aufgrund ihrer „Zufälligkeit“ die Detektionsrate mit der Anzahl der entnommenen Stenzen zusammenhängt, ist in Zeiten kontroverser Diskussionen um die MRT der Prostata, die Validierung läsionsgezielter Biopsie von großer Bedeutung. Originalarbeit 4 füllt hier eine Lücke in der Literatur, da hier zum ersten Mal gezeigt wird, dass die Anzahl vorausgegangener Biopsien keinen Effekt auf die Detektionsrate des verdächtigten Prostatakarzinoms in der gezielten Biopsie hat. Hierbei konnte auf ein Studienkollektiv von insgesamt 87 Patienten (1 Vorbiopsie n = 24, 2 Vorbiopsien n = 25, 3 Vorbiopsien n = 18 und  $\geq 4$  Vorbiopsien n = 20) zurückgegriffen werden. Auch der Kritikpunkt, dass lediglich nicht relevante Karzinome entdeckt werden würden, wird in derselben Arbeit entkräftet, da gezeigt werden konnte, dass gerade solche Karzinome, welche ventral in der Prostata liegen, ein relevantes und höheres klinisches Risiko als dorsal gelegene beherbergen (Originalarbeit 4). Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass gerade ventral gelegene Karzinome überzufällig häufig durch die systematische TRUS-Biopsie nicht erfasst werden. Dadurch haben Patienten mit solch einem Tumor eine deutlich längere Dauer bis zur Diagnose, weshalb Tumore in dieser Lokalisation länger wachsen können.

In Originalarbeit 5 wird die diagnostische Qualität durch MR-kompatible Nadeln entnommener Stenzen an 283 Stanzpräparaten von insgesamt 88 Patienten evaluiert und der Effekt verschiedener Nadeldiameter auf die resultierende Gewebequalität und diagnostische Aussagekraft hin untersucht (16 G n = 140; 18 G n = 143). Ob eine 16 G oder 18 G Biopsienadel verwendet wurde, wurde jeweils vor der Biopsie anhand eines Münzwurfs randomisiert. Theoretisch wäre der direkte intraindividuelle Vergleich verschiedener Biopsienadeln statistisch sicherer, allerdings wäre die hierbei notwendige zweifache Biopsie mit einer aus diagnostischen Gesichtspunkten unnötigen Biopsie verbunden und damit ethisch fragwürdig.

Während zum einen die Stenzenqualität verschiedener Nadeldiameter der aus Vanadium-Titanium-Legierungen bestehenden Biopsienadeln unabhängig von den Nadeldicken gut



waren, konnte auch hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Anders als bei der systematischen Biopsie erscheint also hier aufgrund der zielgerichteten Herangehensweise nicht die Menge des entnommenen Gewebes ausschlaggebend, sondern vielmehr die genaue Läsionsausrichtung (Originalarbeit 5). Diese Schlussfolgerung wird auch durch die Tatsache gestützt, dass die Anzahl leerer Stanzen mit der kaliberstärkeren Nadel signifikant größer war als mit einer dünnen Nadel, was in Kenntnis der Zusammenhänge, welche für die TRUS-Biopsie veröffentlicht sind, zunächst unverständlich erscheint. Für die systematische TRUS-gestützte Biopsie ist die Menge des entnommenen Gewebes (Dicke der Stanze, Anzahl der Stanzen, Länge der Stanzen) ausschlaggebend für die diagnostische Genauigkeit [48; 67-70]. Für die MR-gestützte Biopsie allerdings, welche eine läsionsgezielte Technik ist, ist die Menge sekundär, die diagnostische Genauigkeit der MR-Untersuchung und die akkurate Läsionsausrichtung jedoch primär entscheidend.

Originalarbeit 6 stellt eine neue Technik vor, die die Vorteile der diagnostischen Information der multiparametrischen MRT in eine gezielte Biopsie zuführt ohne dabei diese direkt in der MRT durchführen zu müssen. Die MR-Informationen werden hier mit den Echtzeit-Ultraschallbildern verbunden (MR / US Fusion), so dass Verfügbarkeitslimitationen der MRT hierdurch ihre Relevanz verlieren, während die Läsionsausrichtung auf Ziele, welche in der Prostata MRT detektiert werden, erhalten bleibt. Originalarbeit 6 ist eine prospektive Studie (n = 32) bei der die softwarebasierte Echtzeitfusion von Ultraschallbildern mit vorher akquirierten MRT-Bildern etabliert wird. Die mit Hilfe dieser Technik entnommenen läsionsgezielten Stanzen wiesen dabei eine signifikant höhere Detektionsrate für das PCa auf als die in derselben Biopsie-Sitzung entnommenen systematischen TRUS-Stanzen (Originalarbeit 6). Die Vorzüge der diagnostischen MRT wurden eingehend dargestellt. Entsprechend klar ist auch die breite Verfügbarkeit des urologischen Ultraschalls, so dass die Verbindung beider Methoden in der Tat das Potenzial eines Paradigmenwechsels in der

Prostatadiagnostik inne hat, insofern als dass diese Technik MR-läsionsgezielte und MR-basierte Diagnostik in die gewohnte Ultraschallumgebung transferieren kann. Entsprechend stellt sich derzeit ein schneller Anstieg der Literaturstellen dar, die sich mit dem Thema der Fusionsbiopsie befassen und diese Technik weiterentwickeln [91-94]. Obwohl noch größere prospektive Multicenterstudien zu dem Thema fehlen, zeichnet sich in den ersten Metaanalysen jedoch ab, dass die MR/Ultraschallfusion zur gezielten Prostatabiopsie erfolgreich ist und dadurch vermutlich in den kommenden Jahren in dem diagnostischen Workup des Prostatakarzinoms einen festen Platz einnehmen wird [95].

Originalarbeit 6 ist durch das kleine Patientenkollektiv von  $n = 32$  limitiert. Während die statistische Power hinsichtlich des Vergleichs der Detektionsraten von gezielter und systematischer Technik ausreichend war, war die Anzahl der erfolgten Prostatektomien nach Biopsie zu gering um Aussagen hinsichtlich eines Gleason Up- und Undergradings durch die verschiedenen Biopsieergebnisse zu treffen.

## 6 Zusammenfassung

Mit großen Schritten etablierte sich die multiparametrische MRT (mpMRT) als zuverlässige bildgebende Diagnostik zur Detektion des Prostatakarzinoms. Darüber hinaus weisen Arbeiten der letzten Jahre darauf hin, dass die mpMRT durchaus auch ein bildgebendes „Grading“ erlauben kann. In der ersten Arbeit dieser Habilitationsschrift (Prostatektomiekontrolliert n = 69) wurde geprüft, ob die Kombination der konventionellen MRT mit der diffusionsgewichteten Bildgebung eine verbesserte Aggressivitätseinschätzung von Prostatakarzinomen erlaubt. Insbesondere die Einschätzung hinsichtlich der wichtigen Frage, welches dominante Wachstumsmuster im Tumor vorliegt, würde in der Therapieentscheidung weiterhelfen und damit das Einsatzgebiet der MRT als nichtinvasive diagnostische Methode erweitern. In Originalarbeit 1 konnte gezeigt werden, dass eine genaue Aufarbeitung der diffusionsgewichteten Bildgebung in der Tat mit dem primären Wachstumsmuster nach Gleason korreliert. MR Verlaufskontrollen von bekannten Prostatakarzinomen z.B. im Active Surveillance Setting mithilfe der DWI sind daher vielversprechend und sollten weiter untersucht werden. Die Kombination mit der T2w Signalintensität erscheint jedoch hinsichtlich des nicht-invasiven „Gradings“ nicht zielführend zu sein. Um unnötige Biopsien und radikale Therapien durch eine genauere, nicht-invasive Aggressivitätseinschätzung zu vermindern, sollte die Kombinationen mit anderen innovativen Parametern (z.B. T2 Mapping) weiterhin angestrebt werden.

Eine weitere MR Technik im Rahmen der mpMRT zur Detektion ist die Kontrastmitteldynamik (DCE) anhand paramagnetischer Kontrastmittel (KM). Da in den letzten Jahren MR-KM durch ihre Assoziation mit der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) Aufmerksamkeit erregten, wurde in Originalarbeit 2 ein hinsichtlich der NSF sicheres makrozyklisches KM (Gadobutrol) mit dem zu diesem Zeitpunkt standardmäßig verwendeten linearen KM verglichen. Als Referenzstandard diente auch hier die Prostatektomie (Karzinome in Gadobutrol-Gruppe n = 34 , Gd-DTPA Gruppe n = 42). Hierbei konnte

qualitativ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, während quantitativ zugunsten des KM mit höherer T1-Relaxivität (Gadobutrol) eine höhere Signalverstärkung sowohl im normalen Prostatagewebe, als auch im Prostatakarzinomgewebe festgestellt werden konnte. Somit ist insgesamt anzunehmen, dass es auch aus diagnostischem Gesichtspunkt her sicher ist, makrozyklische KM in der MRT der Prostata zu verwenden. Insbesondere T1-Relaxivitätsunterschiede können jedoch zu unterschiedlicher Signalverstärkung führen, so dass dies in der Bildinterpretation berücksichtigt werden sollte.

Während die Techniken hinsichtlich bildgebender Detektion und Aggressivitätseinschätzung voranschreiten, ist es aus radiologischer Sicht enorm wichtig, diese Informationen auf eine standardisierte Weise zu erheben und den mitbehandelnden Kollegen auf eine möglichst einfache Art und Weise zu kommunizieren. Hierfür sind von der ESUR 2012 Kriterien (MR PI-RADS) veröffentlicht worden, welche in Originalarbeit 3 an einem Kollektiv von 55 direkt MR-gestützt biopsierten Patienten, evaluiert wurden. Aus dieser Studie konnte schlussgefolgert werden, dass insgesamt die MR PI-RADS Kriterien unter Verwendung der konventionellen MRT (T2w, T1w) und der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI, ADC) eine hohe diagnostische Genauigkeit erlauben. Die diagnostische Genauigkeit der evaluierten Kriterien zur Beurteilung der DCE im Rahmen der mpMRT war jedoch statistisch signifikant schlechter als die der T2w und DWI. Auch in Kombination konnte ein inkrementaler diagnostischer Zugewinn nicht festgestellt werden, so dass hieraus geschlossen wurde, dass die aktuellen PI-RADS Kriterien hinsichtlich der DCE zumindest revisionsbedürftig erscheinen.

Da die bildgebende Detektion des Prostatakarzinoms einen histopathologischen Nachweis nicht ersetzen kann, wird die Biopsie des Prostatakarzinoms weiterhin erforderlich sein. Durch den rasanten Erfolg der mpMRT sind gezielte Biopsien in den letzten Jahren ins Rampenlicht gerückt, welche direkt MR-gestützt (Originalarbeit 4, 5) und indirekt mit Hilfe von MR/Ultraschallfusionssystemen bewerkstelligt werden können (Originalarbeit 6).

Sämtliche Leitlinien zur urologischen Diagnostik und Therapie basieren auf ultraschallgestützte systematische Biopsien. Durch die gezielte Biopsie werden konventionelle Logiken, wie „mehr Gewebe ergibt höhere Wahrscheinlichkeit zur Karzinomdetektion“, egalisiert (Originalarbeit 4, 5). In Originalarbeit 4 (n= 87) konnte gezeigt werden, dass die Karzinomdetektion im MR-gezielten Setting unabhängig davon wie oft ein Patient vorher biopsiert wurde, konstante Detektionsraten aufweist. Insgesamt wurden in dieser Studie im Median 3 Stenzen pro Patient entnommen, wobei die Detektionsrate bei den verschiedenen Gruppen zwischen 29% und 67% lag. In Originalarbeit 5 (Stenzen 16G n = 140; 18G n = 143) konnte ein signifikanter Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit durch unterschiedliche Nadeldiameter ausgeschlossen werden (Originalarbeit 5), wie es im vergleichbaren Setting bei systematischen TRUS-Biopsien der Fall ist: Auf Stenzenbasis fand sich eine Karzinomdetektionsrate bei 16G Nadeln von 22,1% und bei 18G 24,5% ( $p = 0,77$ ). Diese Zusammenhänge deuten darauf hin, dass Leitlinien, welche klinische Schlüsse aufgrund der Anzahl positiver Stenzen oder dem prozentualen Anteil von Karzinomgewebe im Stanzengewebe ziehen, überdacht werden müssen, wenn die Diagnose mittels gezielter Biopsie gestellt wird.

In Originalarbeit 6 wird prospektiv (n = 32) eine neue Technik zur Fusion von MR-Bildern mit einer Echtzeit-Ultraschalluntersuchung während der transrektalen Prostatabiopsie evaluiert. Die ersten Ergebnisse dieser Arbeit zeigen durch eine signifikant höhere Detektionsrate gezielter Fusionsstanzen im Vergleich zur systematischen 10-12-fach Biopsie, dass eine Fusion der MR-Datensätze mit der Echtzeit-Ultraschalluntersuchung möglich und sehr vielversprechend ist. Diese Technik könnte es erlauben insbesondere Verfügbarkeitslimitationen der direkten MR Biopsie aufzuheben, dabei jedoch die Information der mpMRT in der Prostatabiopsie beizubehalten, so dass gezielte Biopsien flächendeckend angeboten werden könnten.

## 7 Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen

1. Nowak J, Malzahn U, Baur ADJ, Reichelt U, Franiel T, Hamm B, **Durmus T**.

The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer.

Acta Radiol. 2014 Dec 12. PMID: 25505225.

2. **Durmus T**, Vollnberg B, Schwenke C, Kilic E, Huppertz A, Taupitz M, Franiel T.

Dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: comparison of gadobutrol and Gd-DTPA.

Rofo. 2013 Sep;185(9):862-8.

3. Baur AD, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, **Durmus T**.

Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate.

Invest Radiol. 2014 Jun;49(6):411-20.

4. **Durmus T**, Reichelt U, Huppertz A, Hamm B, Beyersdorff D, Franiel T.

MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies.

Diagn Interv Radiol. 2013 Sep-Oct;19(5):411-7.

5. **Durmus T**, Goldmann U, Baur AD, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Franiel T.

MR-guided biopsy of the prostate: comparison of diagnostic specimen quality with 18 G and 16 G biopsy needles.

Eur J Radiol. 2013 Dec;82(12):e749-54.

6. **Durmus T**, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, Maxeiner A, Thomas A, Fischer T.

Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography.

Rofo. 2013 May;185(5):428-33.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T et al (2011) Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 261:46-66
- 2 Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA (2009) Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 30:327-334
- 3 Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A et al (2011) Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 259:162-172
- 4 Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R et al (2007) Transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate voxels identified as suspicious of malignancy on three-dimensional (1)H MR spectroscopic imaging in patients with abnormal digital rectal examination or raised prostate specific antigen level of 4-10 ng/ml. *NMR Biomed* 20:11-20
- 5 DGU (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.urologenportal.de/1782.html>
- 6 Sonn GA, Chang E, Natarajan S et al (2013) Value of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion in Men with Prior Negative Biopsy and Elevated Prostate-specific Antigen. *Eur Urol*. S0302-2838(13)00249-2 [pii] 10.1016/j.eururo.2013.03.025
- 7 Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62:10-29
- 8 (Hrsg.) RK-I (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2010. In: Koch-Intitut R, (ed). *Deutsche Nationabibliografie*, Berlin
- 9 Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al (2002) Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 347:790-796
- 10 Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50:125-128
- 11 Gleason DF, Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58-64
- 12 Epstein JI (2010) An update of the Gleason grading system. *J Urol* 183:433-440
- 13 D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH (2003) Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 21:2163-2172
- 14 Nelson ED, Sotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ (2007) Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 70:1136-1140
- 15 Djavan B, Ravery V, Zlotta A et al (2001) Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 166:1679-1683
- 16 Djavan B, Waldert M, Zlotta A et al (2001) Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 166:856-860
- 17 Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM (2001) Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens:



- lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 166:104-109; discussion 109-110
- 18 Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A et al (2006) Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol* 49:820-826
- 19 Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 59:61-71
- 20 Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367:203-213
- 21 Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR et al (2007) Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 178:2260-2267
- 22 Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J (2008) The "male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol* 26:500-505
- 23 Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ (2009) Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 6:205-215
- 24 Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ et al (2010) Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 255:485-494
- 25 Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al (2011) Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 258:488-495
- 26 Liu W, Laitinen S, Khan S et al (2009) Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 15:559-565
- 27 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746-757
- 28 Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M (2005) MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 234:576-581
- 29 Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y et al (2004) Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 64:101-105
- 30 Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al (2002) Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 224:701-706
- 31 Turkbey B, Aras O, Karabulut N et al (2012) Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol* 18:46-59
- 32 Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY (2007) Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 42:842-847
- 33 Yagci AB, Ozari N, Aybek Z, Duzcan E (2011) The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol* 17:130-134
- 34 Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J et al (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 189:323-328
- 35 Oto A, Yang C, Kayhan A et al (2011) Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol* 197:1382-1390
- 36 Durmus T, Baur A, Hamm B (2014) Multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer. *Rofo* 186:238-246

- 37 Hambroek T, Somford DM, Huisman HJ et al (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453-461
- 38 Franiel T, Hamm B, Hricak H (2011) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 21:616-626
- 39 Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T et al (2011) Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 107:1411-1418
- 40 Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V (2005) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 62:140-147
- 41 Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH et al (2007) Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 245:176-185
- 42 Cirillo S, Petracchini M, Scotti L et al (2009) Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 19:761-769
- 43 Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101-110
- 44 Scheenen TW, Futterer J, Weiland E et al (2011) Discriminating cancer from noncancer tissue in the prostate by 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging: a prospective multicenter validation study. *Invest Radiol* 46:25-33
- 45 Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD (1989) Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 170:609-615
- 46 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 65:124-137
- 47 Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C et al (2004) An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 45:444-448; discussion 448-449
- 48 de la Taille A, Antiphon P, Salomon L et al (2003) Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 61:1181-1186
- 49 Park BK, Lee HM, Kim CK, Choi HY, Park JW (2008) Lesion localization in patients with a previous negative transrectal ultrasound biopsy and persistently elevated prostate specific antigen level using diffusion-weighted imaging at three Tesla before rebiopsy. *Invest Radiol* 43:789-793
- 50 Deliveliotis C, Varkarakis J, Albanis S, Argyropoulos V, Skolarikos A (2002) Biopsies of the transitional zone of the prostate. Should it be done on a routine basis, when and why? *Urol Int* 68:113-117
- 51 Quentin M, Blondin D, Arsov C et al (2014) Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naive men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 192:1374-1379
- 52 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG (2014) Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal

- Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 10.1016/j.eururo.2014.11.037
- 53 de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP (2014) Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol* 66:430-436
- 54 Nagarajan R, Margolis D, Raman S et al (2012) Correlation of Gleason scores with diffusion-weighted imaging findings of prostate cancer. *Adv Urol* 2012:374805
- 55 Verma S, Rajesh A, Morales H et al (2011) Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 196:374-381
- 56 Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H (2008) Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology*, 2007/11/21, pp 168-176
- 57 Haider MA, Chung P, Sweet J et al (2008) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:425-430
- 58 Abujudeh HH, Kaewlai R, Kagan A et al (2009) Nephrogenic systemic fibrosis after gadopentetate dimeglumine exposure: case series of 36 patients. *Radiology* 253:81-89
- 59 Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hutter J, Weinmann HJ (2008) Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol* 43:817-828
- 60 Taupitz M, Stolzenburg N, Ebert M et al (2013) Gadolinium-containing magnetic resonance contrast media: investigation on the possible transchelation of Gd(3)(+) to the glycosaminoglycan heparin. *Contrast Media Mol Imaging* 8:108-116
- 61 Herborn CU, Lauenstein TC, Ruehm SG, Bosk S, Debatin JF, Goyen M (2003) Intraindividual comparison of gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 38:27-33
- 62 Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ (2005) Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 40:715-724
- 63 Durmus T, Schilling R, Doebelin P et al (2012) Gadobutrol for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison with gadopentetate dimeglumine. *Invest Radiol* 47:183-188
- 64 Doebelin P, Schilling R, Wagner M et al (2014) Intraindividual comparison of T1 relaxation times after gadobutrol and Gd-DTPA administration for cardiac late enhancement imaging. *Eur J Radiol* 83:660-664
- 65 Renz DM, Durmus T, Bottcher J et al (2014) Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions on breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 49:474-484
- 66 Moussa AS, Meshref A, Schoenfield L et al (2010) Importance of additional "extreme" anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology* 75:1034-1039
- 67 Pepe P, Aragona F (2005) Prostate needle biopsy: 12 vs. 18 cores -- is it necessary? *Urol Int* 74:19-22
- 68 Taylor JA, 3rd, Gancarczyk KJ, Fant GV, McLeod DG (2002) Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer. *Urology* 60:841-845
- 69 Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ et al (2002) Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 59:698-703

- 70 Norberg M, Busch C, Stavinoha J, Scardino PT, Magnusson A (1994) Transrectal ultrasound-guided core biopsies of the prostate. A comparison between the standard 1.2-mm needle and three thinner needles. *Acta Radiol* 35:463-467
- 71 Ubhayakar GN, Li WY, Corbishley CM, Patel U (2002) Improving glandular coverage during prostate biopsy using a long-core needle: technical performance of an end-cutting needle. *BJU Int* 89:40-43
- 72 Inal GH, Oztekin VC, Ugurlu O, Kosan M, Akdemir O, Cetinkaya M (2008) Sixteen gauge needles improve specimen quality but not cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided 10-core prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11:270-273
- 73 Franiel T, Fritzsche F, Staack A, Rost J, Hamm B, Beyersdorff D (2006) Histopathologische Qualität von Prostatastanzzylindern: Vergleich einer MR-kompatiblen Biopsienadel mit einer im Ultraschall eingesetzten ferromagnetischen Biopsienadel. *Rofa* 178:1212-1218
- 74 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013) Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004720
- 75 Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL (2008) Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 148:435-448
- 76 Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H (2006) Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 176:1415-1419
- 77 Itatani R, Namimoto T, Atsuji S et al (2014) Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol* 83:1740-1745
- 78 Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM et al (2013) Value of 3-T Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance-Guided Biopsy for Early Risk Restratification in Active Surveillance of Low-Risk Prostate Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Invest Radiol*. 10.1097/RLI.0000000000000008
- 79 Attenberger UI, Runge VM, Morelli JN, Williams J, Jackson CB, Michaely HJ (2010) Evaluation of gadobutrol, a macrocyclic, nonionic gadolinium chelate in a brain glioma model: comparison with gadoterate meglumine and gadopentetate dimeglumine at 1.5 T, combined with an assessment of field strength dependence, specifically 1.5 versus 3 T. *J Magn Reson Imaging* 31:549-555
- 80 Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y et al (2013) Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostate cancer? *Eur J Radiol*. S0720-048X(13)00107-1 [pii] 10.1016/j.ejrad.2013.02.021
- 81 Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW (2009) Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 44:572-576
- 82 Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM et al (2003) Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 98:2560-2565
- 83 Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL (2012) Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol* 22:468-475
- 84 Somford DM, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA et al (2012) Initial experience with identifying high-grade prostate cancer using diffusion-weighted MR imaging

- (DWI) in patients with a Gleason score  $\leq 3 + 3 = 6$  upon schematic TRUS-guided biopsy: a radical prostatectomy correlated series. *Invest Radiol* 47:153-158
- 85 Schimmoller L, Quentin M, Arsov C et al (2013) Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *Eur Radiol*. 10.1007/s00330-013-2922-y
- 86 Roethke MC, Kuru TH, Schultze S et al (2014) Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 24:344-352
- 87 Junker D, Quentin M, Nagele U et al (2014) Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. *World J Urol*. 10.1007/s00345-014-1370-x
- 88 Bomers JG, Barentsz JO (2014) Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. *Biomed Res Int* 2014:431680
- 89 Junker D, Schafer G, Edlinger M et al (2013) Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer. *Biomed Res Int* 2013:252939
- 90 Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E et al (2014) Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 66:22-29
- 91 Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A et al (2013) Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 189:493-499
- 92 Portalez D, Mozer P, Cornud F et al (2012) Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 62:986-996
- 93 Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R et al (2013) Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 268:461-469
- 94 Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J et al (2013) Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 190:1380-1386
- 95 Valerio M, Donaldson I, Emberton M et al (2014) Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 10.1016/j.eururo.2014.10.026

## Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Menschen, die in meiner Umgebung mit Rat und Tat oder mit Kritik und Zuspruch, mich auf meinem akademischen Weg unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt unserem Klinikdirektor Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir an der Charité eine ausgezeichnete, breite klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat. Sein Vertrauen von Anfang an und seine Unterstützung haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Taupitz bedanken, der immer ein Ohr für mich hatte und den ich bei Fragen immer konsultieren konnte.

Darüber hinaus möchte ich allen meinen Ko-Autoren einzeln, meinen aufrichtigen Dank aussprechen und meine stetige Freude mit ihnen wissenschaftlich und freundschaftlich zusammengearbeitet zu haben unterstreichen: Dr. Alexander Baur, PD Dr. Patrick Hein, Prof. Dr. Patrik Rogalla, PD Dr. Lembcke, Fr. Dr. Reny Luhur, PD Dr. Dirk Beyersdorff, PD Dr. Tobias Franiel, PD Dr. Moritz Wagner, Dr. Gesine Knobloch, PD. Dr. Alexander Huppertz, PD Dr. Timm Denecke, Dr. Grieser, Dr. Federico Colletini, PD Dr. Diane Renz, PD Dr. Martin Maurer, Dr. Rene Schilling, Dr. Bernd Vollnberg, Dr. Carsten Schwenke, Dr. Johannes Nowak, Dr. Uta Reichelt, Dr. Ulrike Goldmann, Dr. Ergin Kilic, Prof. Dr. Carsten Stephan, Dr. Andreas Maxeiner, Dr. Patrick Doeblin, Dr. Robert Hättasch, PD Dr. Knebel, Juliane Stöckel, Dr. Torsten Slowinski, und Prof. Dr. Thomas Fischer. Bei Fr. Gabriele Förster, Fr. Uta Richter, Fr. Bettina Herwig, Hrn. Celal Konakbay und allen weiteren Kollegen/innen, unabhängig von der namentlichen Nennung, bedanke ich mich ganz herzlich für ihre Unterstützung.

Bei meinen Mentoren Prof. Renate und Prof. Karl E. Bergmann bedanke ich mich für die offene Tür, die sie für mich und meine Familie immer hatten. Posthum gilt mein Dank meinem ersten Lehrer in der Medizin und meinem lieben Freund Dr. Dr. Jörg Pelz.

All die Arbeit wäre weder vollbracht, noch hätte sie eine Bedeutung ohne die Unterstützung meiner Familie; mein größter Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und ganz besonders meiner Ehefrau und unseren Kindern.

# Erklärung

## §4 Abs. 3 (k) der Habilitationsordnung (HabOMed) der Charité – Universitätsmedizin

### Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 20.01.15

Dr. med. Tahir Durmus