

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

DISSERTATION

Multiparameter-MRT der Prostata -  
Ein Vergleich der konventionellen Auswertung mit einer Software-basierten  
Auswertung

Multiparametric MRI of the prostate -  
A comparison of the evaluation with and without a software-based analysis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Beatrix Cremer

aus Bochum

**Datum der Promotion:** 04.06.2021

## Vorwort

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht: *Perfusion and diffusion in prostate MRI: Computer-based fusion of multiparametric imaging data in the diagnostic evaluation of prostate cancer / Perfusion und Diffusion im Prostata-MRT: Computerbasierte Fusion multiparametrischer Daten bei der diagnostischen Evaluation des Prostatakarzinoms.*

(Rainer Röttgen, Beate Paersch, Beatrix Cremer, Lutz Lüdemann *Perfusion and diffusion in prostate MRI: Computer-based fusion of multiparametric imaging data in the diagnostic evaluation of prostate cancer*, PERFUSION 2016; 29: 155-161.)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>3. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>4. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>5. EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
5.1. EPIDEMIOLOGIE.....	12
5.2. RISIKOFAKTOREN.....	13
5.3. ANATOMIE.....	14
5.3.1. <i>Makroskopische Anatomie (47):</i> .....	14
5.3.2. <i>Mikroskopische Anatomie (47):</i> .....	14
5.4. PATHOGENESE.....	15
5.5. PATHOLOGIE.....	17
5.6. KLINIK.....	21
5.6.1. <i>Früherkennung</i> .....	22
5.6.2. <i>Die PSA-Bestimmung</i> .....	22
5.6.3. <i>Die digital-rektale Untersuchung</i> .....	24
5.6.4. <i>Der transrektale Ultraschall</i> .....	25
5.6.5. <i>Das Multiparameter-MRT der Prostata</i> .....	25
5.6.6. <i>Die Stanzbiopsie</i> .....	26
5.7. STAGING DES BIOPTISCH GESICHERTEN KARZINOMS.....	26
5.8. THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS.....	27
5.8.1. <i>Active Surveillance</i> .....	27
5.8.2. <i>Watchful Waiting</i> .....	28
5.8.3. <i>Radikale Prostatektomie</i> .....	29
5.8.4. <i>Perkutane Strahlentherapie</i> .....	29
5.8.5. <i>Brachytherapie und Kryotherapie</i> .....	31
5.8.6. <i>Hormonablative Therapie</i> .....	31
5.8.7. <i>Nachsorge</i> .....	32
<b>6. PATIENTEN UND METHODIK</b> .....	<b>32</b>
6.1. PATIENTENKOLLEKTIV.....	32
6.2. DATENERHEBUNG.....	33
6.3. DIE SOFTWAREUNTERSTÜTZTE ANALYSE MIT HILFE VON „WATSON®“.....	36
6.4. STATISTIK.....	37
<b>7. ERGEBNISSE</b> .....	<b>38</b>

<b>8. DISKUSSION .....</b>	<b>39</b>
8.1. LIMITATIONEN .....	47
<b>9. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>49</b>
<b>10. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>51</b>
10.1. TABELLEN.....	62
10.2. ABBILDUNGEN.....	63
<b>11. DANKSAGUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>65</b>
<b>13. BESCHEINIGUNG STATISTIK.....</b>	<b>66</b>
<b>14. LEBENSLAUF .....</b>	<b>67</b>

## 1. Abstract

**Ziel:** Die Multiparameter-MRT-Untersuchung stellt den heutigen Goldstandard der Bildgebung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. Die vorliegende Arbeit vergleicht die diagnostische Genauigkeit der rechnergestützten Auswertesoftware „Watson®“ mit der konventionellen Methode der Multiparameter-MRT-Auswertung. Die letztere unterliegt dem menschlichen Vermögen, die verschiedenen parametrischen Sequenzen jeweils einzeln zu beurteilen und dann in der Zusammenschau eine Entscheidung über die Diagnose zu treffen. Wird „Watson®“ bei der Beurteilung der Bilder hinzugezogen, ließe sich das menschliche Unvermögen der „im Geiste erfolgenden Überprojektion“ der multiparametrischen Sequenzen vermeiden, um so ein genaueres Malignitätsmaß in der Diagnostik zu finden.

**Methodik:** Die an einem 1,5 Tesla-MRT-Gerät aus klinischer Indikation bei 111 Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom durchgeführten Multiparameter-MRT-Bilder wurden sowohl mit Hilfe der Auswertesoftware „Watson®“ als auch in konventioneller Weise durch drei in der Beurteilung von Prostata-MRT erfahrene Radiologen analysiert. Von 36 der 111 Patienten lag der histologische Befund vor.

**Ergebnisse:** Die gemeinsame diagnostische Sicherheit aller drei Befunder war ohne „Watson®“:  $\text{sigma} = 0,530 \pm 0,016$  und mit dieser Auswertungssoftware  $\text{sigma} = 0,423 \pm 0,010$ . Sie ist somit signifikant unterschiedlich mit  $p = 0,0006$ , das heißt, die Analyse der multiparametrischen Prostatabildgebung mit „Watson®“ verbessert die diagnostische Sicherheit insgesamt signifikant. Auch für jeden einzelnen Befunder verbessert sich unter Verwendung dieser Auswertungssoftware die diagnostische Sicherheit ebenfalls: Befunder 1 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\text{sigma} = 0,609 \pm 0,036$  und mit „Watson®“ eine von  $\text{sigma} = 0,553 \pm 0,029$ ;  $p > 0,05$ ; Befunder 2 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\text{sigma} = 0,396 \pm 0,015$  und mit „Watson®“ eine von  $\text{sigma} = 0,330 \pm 0,010$ ;  $p = 0,0004$ ; Befunder 3 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\text{sigma} = 0,531 \pm 0,027$  und mit „Watson®“ eine von  $\text{sigma} = 0,353 \pm 0,012$ ;  $p = 0,000006$ . Bei zwei von den drei Befundern verbessert sich die intraindividuelle diagnostische Sicherheit durch „Watson®“ insofern signifikant.

**Schlussfolgerung:** Unter Zuhilfenahme der softwarebasierten Analyse „Watson®“ erhöht sich die diagnostische Genauigkeit in der Prostata-MRT signifikant: Die auffälligen

Bereiche in der Multiparameter-MRT werden im Wesentlichen als weniger maligne in der PI-RADS-Klassifikation eingestuft als mit der konventionellen Methode.

**Aim:** This paper compares the diagnostic accuracy of "Watson®" with that of conventional multi-parametric MRI to obtain a real image of prostate carcinoma. Multi-parametric MRI is the gold standard in imaging of prostate cancer. But this is governed by the human capability of the radiologist to adjudge the single sequences and judge about the state of the prostate cancer in synopsis. If "Watson®" is included in the evaluation of the images, the human inability of the superimposed projection of the sequences could be avoided, a malignancy measurement for each pixel could be calculated and displayed in color-coded form.

**Methods:** On a 1.5 Tesla device, 111 multiparametric MRTs were performed by patients with suspected prostate cancer and analyzed by both Watson® and three experienced radiologists. Of the 111 patients, 36 were histologically diagnosed.

**Results:** The joint diagnostic power of the radiologists is without "Watson®" :  $\sigma = 0,530 \pm 0,016$  and using this diagnostic software  $\sigma = 0,423 \pm 0,010$ . In conclusion by using this software you gain diagnostic security in analyzing multi-parametric MRI of the prostate, since the study shows a significant difference with  $p = 0,0006$ . Also it improves the diagnostic security for each radiologist by using "Watson®": Radiologist 1 reached a diagnostic security without using the software of  $\sigma = 0,609 \pm 0,036$  and by using "Watson®" of  $\sigma = 0,553 \pm 0,029$ ;  $p > 0,05$ ; Radiologist 2 reached a diagnostic security of  $\sigma = 0,396 \pm 0,015$  without using the software and of  $\sigma = 0,330 \pm 0,010$ ;  $p = 0,0004$  by using "Watson®"; Radiologist 3 reached a diagnostic security of  $\sigma = 0,531 \pm 0,027$  without using the software and of  $\sigma = 0,353 \pm 0,012$ ;  $p = 0,000006$  by using "Watson®". For two out of three radiologists, their individual diagnostic security improved significantly by using „Watson®“.

**Conclusion:** By using the software-based evaluation called "Watson®" the diagnostic accuracy improves significantly: prostate cancer will be rated lower in PI-RADS classification for multi-parametric MRI than using the conventional method.

## 2. Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient; scheinbarer Diffusionskoeffizient
BPH	benigne Prostatahyperplasie
cT1/cT2a	Tumorstadien nach TNM- Klassifikation
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology; Europäische Gesellschaft für Urologie
ERSPC-Studie	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FGF	Fibroblast-Growth-Factor; Fibroblasten-Wachstumsfaktor
fPSA	Freies prostataspezifisches Antigen
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon; Gonadotropin-Releasing-Hormon
HGPIN	Hochgradige prostatische intraepitheliale Neoplasie
mpMRT	Multiparameter- Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PI-RADS V1 und V2	Prostate Imaging and Data Reporting System Version 1 und 2
PLCO-Studie	The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

PREFERE-Studie	Deutsche „Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem und frühem intermediären Risiko“
PSA-Velocity	PSA-Anstiegsgeschwindigkeit
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
T1b - T2 N0 M0	Tumorstadien nach TNM-Klassifikation
T2w	T2-Wichtung
TGF	Transforming-Growth-Factor; Transformierender Wachstumsfaktor
TRUS	Transrektaler Ultraschall

### 3. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PTNM-KLASSIFIKATION DES PROSTATAKARZINOMS NACH UICC 2010.....	18
TABELLE 2: HISTOLOGISCHES GRADING DES PROSTATAKARZINOMS NACH WHO 1975 .....	19
TABELLE 3: GLEASON-SCORE: AKTUELLE GLEASON-GRADUIERUNG NACH ISUP 2004 MODIFIZIERT DURCH DIE INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY KONSENSUS KONFERENZ 2004 UND 2014.....	21
TABELLE 4: PSA-WERTE IM NORMBEREICH UND PROSTATAKARZINOMRISIKO: ERGEBNISSE AUS DEM PROSTATE CANCER TRIAL 2004 .....	24
TABELLE 5: PSA-WERT UND REKTALE UNTERSUCHUNG: RISIKO FÜR EIN PROSTATAKARZINOM IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERGEBNIS DER DRU UND DER PSA- KONZENTRATION.....	25
TABELLE 6: PI-RADS-KLASSIFIKATION VERSION 2 ZUR BEFUNDUNG VON MPMRT .....	26
TABELLE 7: RISIKOSTRATIFIZIERUNG DES PROSTATAKARZINOMS NACH D'AMICO.....	27
TABELLE 8: LANGZEITERGEBNISSE NACH EXTERNER STRAHLENTHERAPIE BEIM PROSTATAKARZINOM .....	30
TABELLE 9: PI-RADS-SCORE VERSION 1: DEFINITION GESAMTSCORE UND ZUORDNUNG DES SUMMENScores IN ABHÄNGIGKEIT DER VERWENDETEN EINZELMODALITÄTEN .....	35
TABELLE 10: PI-RADS-SCORE VERSION 1 FÜR T2-WICHTUNG, DWI- UND DCE- BILDGEBUNG NACH AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY 2015 .....	36
TABELLE 11: EINTEILUNG DER 111 MULTIPARAMETER-MRTS IN DIE PI-RADS- KLASSIFIKATION OHNE UND MIT „WATSON®“ DURCH DIE BEFUNDER .....	41

## 4. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: NORMALBEFUND DER PROSTATA, PI-RADS 1, BEFUND IN T2, DWI, ADC, DCE UND MIT DER AUSWERTUNGSSOFTWARE ALS NORMAL ZU BEURTEILEN.....	42
ABBILDUNG 2: PROSTATAKARZINOM ZENTRAL APIKAL, PI-RADS: 4 GLEASON 4+3= 7, BEFUND IN T2 FRAGLICH, IN DWI, ADC UND DCE ANGEDEUTET, MIT DER AUSWERTUNGSSOFTWARE EINDEUTIGER SICHTBAR. ....	43
ABBILDUNG 3: PROSTATAKARZINOM IN DER RECHTSSEITIGEN DORSALEN PERIPHEREN ZONE, PI-RADS 5: GLEASON: 8, BEFUND IN T2 KAUM, IN DWI, ADC, DCE UND MIT DER AUSWERTUNGSSOFTWARE EINDEUTIG SICHTBAR. ....	43
ABBILDUNG 4: PROSTATAKARZINOM IN DER RECHTSSEITIGEN PERIPHEREN ZONE, GLEASON: 3+4=7. PI-RADS: 5, BEFUND IN T2, DWI, ADC, DCE UND MIT DER AUSWERTUNGSSOFTWARE JEWEILS GUT SICHTBAR.....	44
ABBILDUNG 5: DIE 39-SEKTOREN-KARTE.....	48

## 5. Einleitung

Das Multiparameter-MRT der Prostata ist ein wertvolles Instrument in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die Untersuchungstechnik und die Befundungskriterien wurden standardisiert und analog zur Mammographie in der sogenannten PI-RADS-Klassifikation zusammengefasst (1 - 3).

Neben hochaufgelösten anatomischen Aufnahmen in T2-Wichtung in allen drei Raumebenen als Basis der Prostatabildgebung werden funktionelle Informationen u.a. über Zelldichte, Gefäßversorgung und Gefäßwandpermeabilität erstellt. Dabei handelt es sich um dünne diffusionsgewichtete Aufnahmen mit verschiedenen b-Werten, aus denen sich der ADC-Wert berechnen lässt. Des Weiteren wird die Kontrastmitteldynamik des Prostatagewebes in dünnen Schichten und hoher zeitlicher Auflösung dokumentiert. Diese zusätzlichen funktionellen MRT-Methoden erhöhen Sensitivität und Spezifität der Karzinomdetektion (1-14).

Schwierig ist die Beurteilung von unterschiedlichen, aber MRT-morphologisch ähnlichen Entitäten wie postentzündlichen Narben z.B. nach Prostatitis oder Biopsie und atrophischen bzw. regressiven Veränderungen (3). Die Prostata weist in der Transitionalzone beginnend im mittleren Lebensalter zunehmend knotige Veränderungen der benignen Prostatahyperplasie auf, weswegen die Detektion eines Prostatakarzinoms erschwert wird (15-32). Diese Knoten weisen auf den T2w-Bildern je nach Anteil der epithelialen und stromalen Komponente ein unterschiedliches Signalverhalten auf, wobei die epitheliale Komponente ein hyperintenses, die stromale ein hypointenses Signal zeigt. Charakteristisch für die benigne Prostatahyperplasie ist eine Septierung der einzelnen Knoten, welche auf T2w-Bildern als hypointenser Randwall abgegrenzt werden kann (33). Stärker hypointense und unscharfe Areale sind dabei verdächtig auf ein Prostatakarzinom (34). Aggressive Prostatakarzinome weisen durch ihr infiltratives Wachstum eine Überschreitung der septalen Strukturen auf (15) und tendieren mit ansteigendem Gleason-Grad ( $\geq 7$ ) zu einem hypointenseren Signalverhalten (35). Dabei sind etwa Dreiviertel aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone lokalisiert, die sich dort umschrieben in der T2w-Wichtung überwiegend deutlich hypointens im Vergleich zum hyperintenseren glandulären Gewebe darstellen (36).

Die Schwierigkeit der Analyse der multiparametrischen MRT-Aufnahmen der Prostata liegt in der Beurteilung des Prostataparenchyms in der Synopsis der T2-gewichteten Sequenzen (T2w-) mit den diffusionsgewichteten (DWI) und den dynamischen kontrastmittelgestützten Sequenzen (DCE). Auch der erfahrene Radiologe hat oft Schwierigkeiten, diese drei diagnostischen Kriterien gemeinsam und zeitgleich visuell zu analysieren und jedes einzelne als Malignitätskriterium angemessen zu würdigen. Dem visuellen Wahrnehmungsprozess des Menschen ist es nur sehr eingeschränkt möglich, beim Betrachten der einen diagnostischen Modalität, z.B. der T2-Wichtung, die jeweils andere, z.B. DWI oder DCE-MRT, in einem ausreichend präzisen Maß als Bild im Gedächtnis zu behalten und im Kopf zur Synopsis zu bringen.

Um dieser Schwierigkeit zu begegnen, wurde eine rechnergestützte Software namens „Watson®“ entwickelt, die die Daten der T2w, DWI und DCE-MRT verrechnet und zu einem einzelnen Bild fusioniert darstellt. Dabei erfolgt die Berücksichtigung aller drei genannten Parameter jeweils zu gleichwertigen Anteilen.

Mit unserer Studie wollen wir feststellen, ob mit Hilfe dieser softwarebasierten Analyse die diagnostische Frage, ob in der Prostata ein Karzinom vorliegt, besser beantwortet werden kann als mit der konventionellen rein visuellen Analyse.

## **5.1. Epidemiologie**

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen lag 2014 bei etwa 92,7 pro 100.000 Einwohner (37). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 72 Jahren (37). Jährlich starben ca. 19,7 pro 100.000 Erkrankte an den Folgen eines Prostatakarzinoms (37).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 91 % (37).

Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer anwachsen (37 %) und damit doppelt so hoch sein wie heute (37; 38). Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakrebskrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher erkannter Stadien. Diese Stadienverschiebung wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zurückgeführt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran (39).

## **5.2. Risikofaktoren**

Das Alter gilt als der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms.

Laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten lag 2014 das mittlere Erkrankungsalter bei 72 Jahren und die Zahl der Neuerkrankungen bei 57.370 (37).

Das Erkrankungsrisiko liegt bei Männern im Alter von 55 Jahren, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, bei 2,3 % und bei Männern im Alter von 75 Jahren bei 5,4 % (37).

Prostatakrebs tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf: Das Risiko eines 35-jährigen Mannes, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, liegt unter 0,1 %, das eines 75-jährigen Mannes hingegen bei ca. 5 % (37).

Laut Datenbank des National Cancer Institute der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 34-jährigen Männer bei nahezu 0, bei den 35- bis 39-Jährigen bei 0,7/100.000 und in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen dagegen bei 652/100.000 (40).

An zweiter Stelle steht die familiäre Vorbelastung.

Laut Definition liegt ein hereditäres Prostatakarzinom dann vor, wenn entweder drei oder mehrere erstgradige Verwandte und/oder drei aufeinanderfolgende Generationen und/oder mindestens zwei betroffene Verwandte mit einem Diagnosealter < 55 Jahren (41) erkranken.

Menschen, deren Angehörige 1. Grades an einem Prostatakarzinom leiden, haben ein 2-3fach erhöhtes relatives Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (42).

Als weiterer Risikofaktor gilt ein erhöhter Anteil an freiem Testosteron, nicht jedoch ein erhöhter Wert des Gesamttestosterons. Dies konnte in der Baltimore Longitudinal Study Of Aging bestätigt werden (43).

Das Vorliegen einer chronischen Entzündung bedingt durch die Anwesenheit von Sauerstoff-Radikalen und karzinogenen Mediatoren eine proliferativ inflammatorische Atrophie der Prostata, die zu einer inflammatorischen Neoplasie führen kann. Ab diesem Stadium handelt es sich um ein androgensensitives Karzinoid (44).

Schließlich hat der Ernährungsstil ebenfalls einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Genese eines Prostatakarzinoms (45). So gelten vor allem fettreiche und faserarme Kost sowie ein Selenmangel als protegierte Faktoren eines Prostatakarzinoms (46).

### **5.3. Anatomie**

#### **5.3.1. Makroskopische Anatomie (47):**

- Größe: 3cm lang, 4cm breit, 2cm dick
  - Apex prostatae: keilförmig zulaufende Spitze
  - Basis prostatae: breite Basis
- Gewicht: 20-25 g
- Gewundener Drüsengang: 15 cm
- Kurzer gestreckter Ausführungsgang: Vereinigung mit dem distalen Ductus deferens zum Ductus ejaculatorius

#### **5.3.2. Mikroskopische Anatomie (47):**

Die Prostata besteht aus einem tubuloalveolären Drüsenparenchym, das in ein fibromuskuläres Stroma eingebettet ist. Umgeben wird die Prostata von einer festen Kapsel.

⇒ Prostataparenchym:

- Gliederung:

- 30-50 einzelne tubuloalveoläre Drüsen
- 15-25 Ausführungsgänge, die in die Urethra münden
- Spezifische Zonenunterschiede
- Periurethral: kleine Drüsen mit winzigen Endstücken
- Zentral: aufgefaltetes Epithel mit weiten Endstücken
- Peripher: glattes Epithel mit weiten Endstücken
- Aufbau des Epithels: Variiert von einschichtig kubisch bis mehrreihig hochprismatisch
  - Basale Zellen: Stammzellen zur Epithelregeneration
  - Luminale Zellen: Zellen mit apicalen Sekretgranula
  - Neuroendokrine Zellen (vereinzelt): Produktion von Chromogranin A und Serotonin

⇒ Stroma myelasticum prostatae:

- Fibrozyten
- Glatte Muskulatur

⇒ Capsula prostatica:

- Straffes Bindegewebe

#### **5.4. Pathogenese**

Der Begriff Prostatakarzinom beinhaltet eine Vielzahl von verschiedenen klinischen Verläufen, von unbedeutenden Tumoren, die keiner Therapie bedürfen, bis hin zu aggressiven Verlaufsformen mit tödlichem Ausgang.

Das Prostatakarzinom entsteht weniger aus den ursprünglich hoch differenzierten Karzinomen, vielmehr liegt sein malignes Potential schon in den Frühstadien (48).

Prämaligene Vorläufer sind prostatiche intraepitheliale Neoplasien (PIN). Man unterscheidet zwischen low grade pin (LGPIN) und high grade pin (HGPIN) (49).

Die LGPIN ist eine mögliche Vorstufe der HGPIN. Es ist unklar, ob aus LGPIN Prostatakarzinome entstehen. Für die klinische Diagnostik ist allein die HGPIN relevant. Nach Autopsiestudien entsteht HGPIN in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren vor dem Auftreten des Prostatakarzinoms (50).

Bei der malignen Transformation des Prostataepithels kommt es zu schweren Differenzierungs- und Proliferationsstörungen im Zellsystem des Prostataepithels. Die Proliferationsaktivität verlagert sich aus der Basalzellschicht in das sekretorische Epithel (51).

Durch diese Umverteilung haben wir eine abnorme Expression von Steroidrezeptoren (AR, ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) und Wachstumsrezeptoren (HER-1, HER-2, HER-3).

Eine vermehrte Expression des HER-2/neu-Onkogens lässt Rückschlüsse auf eine Aneuploidie der Tumorzellen, einen Anstieg des Malignitätsgrades und die Metastasierung des Karzinoms zu. Wird der Anteil an androgenabhängigen Tumorzellen durch ein bestimmtes Onkogen zugunsten der androgenunabhängigen gefördert, steigt der Malignitätsgrad. Des Weiteren spielt in der Tumorprogression der Zusammenhang zwischen Wachstumsfaktoren und Onkogenen eine Rolle: So sind Assoziationen zwischen FGF und TGF sowie c-myc und ki-ras bekannt (52).

Ebenso verlagert sich der Östrogenrezeptor ER $\alpha$  in diese Schicht, die daraufhin dysplastische Veränderungen zeigt (51).

Das Prostatakarzinom wird hormonell gesteuert: Onkogene wie p53-Suppressor-Gen, MYC, ki-ras und ha-ras können dabei als Prognosefaktoren hinzugezogen werden (52).

In der Mehrzahl der Tumore liegen exokrine Tumorzellen vor, die androgensensibel sind. Aus diesen können sich über Intermediär-Differenzierungen Tumorzellen vom exokrinen Typ bilden, die keinen proliferativen Charakter und ebenso keine Androgensensitivität mehr aufweisen (53).

## 5.5. Pathologie

Makroskopisch ist ein Prostatakarzinom an verhärteten subkapsulären Knoten mit gelblich-weißlicher Schnittfläche zu erkennen. Es handelt sich hierbei zumeist um ein Adenokarzinom, das von der peripheren androgenabhängigen Zone ausgeht (49).

Seltenere Tumoren der Prostata sind der kleinzellige Tumor, das muzinöse Adenokarzinom oder das duktales Prostatakarzinom, welches vom Prostataduktepithel ausgeht und durch exophytisches Wachstum zu einer Hämaturie oder obstruktiven Miktionsbeschwerden führen kann. Ebenso tritt vereinzelt das endometrioides Karzinom auf, das sich aus dem Utriculus prostaticus, dem Verbleib des Müller-Ganges während der embryonalen Entwicklung, bildet (54).

Zur Stadieneinteilung wird die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen. Diese wurde von Denoix zwischen 1943 und 1952 entwickelt und wird seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt. [Tab.1]

	<b>Tumor</b>
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pT1	Tumor weder tastbar noch sichtbar
pT1a	Tumor umfasst < 5 % des resezierten Gewebes (inzidentalles Prostatakarzinom)
pT1b	Tumor umfasst > 5 % des resezierten Gewebes
pT1c	Tumor durch Biopsie identifiziert
pT2	Tumor begrenzt auf Prostata
pT2a	< Hälfte eines Lappens
pT2b	> Hälfte eines Lappens
pT2c	Tumor in beiden Seitenlappen

pT3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
pT3a	Kapseldurchbruch uni- oder bilateral
pT3b	Kapseldurchbruch mit Infiltration der Samenblase(n)
pT4	Infiltration von Nachbarstrukturen außer Samenblase(n), sprich Blasenhal, Sphincter extrernus, Rektum, Levator-muskel
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
pMx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Metastase(n) in nicht-regionären Lymphknoten
pM2	Metastase(n) in Knochen
pM3	Metastase(n) in anderer Lokalisation

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010

Das Grading des Prostatakarzinoms basiert auf der 1975 von Mostofi veröffentlichten WHO-Einteilung (Tab.). Diese wird anhand der Differenzierung der Drüsen und der vorhandenen Kernaplasien eingeteilt: Grad 1 hoch-, Grad 2 mäßig- und Grad 3 geringgradig bis Grad 4 undifferenziert. Diese Einteilung zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit und Korrelation mit der Krankheitsprognose (55). [Tab.2]

<b>Grading</b>	<b>Drüsige Differenzierung</b>	<b>Kernaplasie</b>
G 1	gut differenziert, einfache Drüsen	gering
G 2	mäßige Differenzierung, verschmolzene Drüsen mit kribriformem Muster	mäßig
G 3 - 4	schlechte Differenzierung, nur wenig oder keine Drüsenbildung	stark

Tabelle 2: Histologisches Grading des Prostatakarzinoms nach WHO 1975

Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollte neben der TMN-Klassifikation noch die Tumor-Graduierung nach Gleason herangezogen werden.

Das Prostatakarzinom beherbergt meist unterschiedlich differenzierte Gewebsanteile, die für das histologische Grading von Bedeutung sind. Daher lassen sich meist zwei verschiedene Differenzierungsstadien feststellen, die mittels des Gleason-Scores bewertet werden. Dieser enthält fünf Gradeinteilungen 1-5 (Gleason-Grad), wobei 1 einem hochdifferenzierten kleinen Karzinomknoten entspricht und anaplastische Karzinommasse einem Grad 5 entspricht. Diese Grade werden anschließend addiert und ergeben den Gleason-Score. [Tab.3]

So ergibt sich zum Beispiel eine geringe Summe von 2 (1 + 1) bei einem hoch differenzierten Karzinom und die höchste Summe von 10 (5 + 5) bei einem gering differenzierten Karzinom (56). Der Gleason-Score reflektiert die hohe Korrelation zwischen der Überlebenszeit und dem diagnostizierten Tumortyp und hat somit eine hohe prognostische Aussagekraft (49).

Bei der histologischen Aufarbeitung einer ektomierten Prostata wird der Gleason-Score anders berechnet als bei der Stanzbiopsie.

Gleason-Grad	Histologie
1-2	Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Grad 3). Keine Invasion des Stromas. Mit aktuellen Methoden der Immunhistochemie wird der Grad 1-2 sehr selten zugewiesen.
3	Diskrete Drüseneinheiten, kleinere Drüsen als in Grad 1 und 2. Tumorzellinfiltrate in das Stroma und nicht-neoplastische Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.
4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeter Drüsenlichtung, oft hypernephroides Muster. Die Tumorzellinfiltrate sind unscharf begrenzt, oft große kribriiforme Drüsen.
5	Keine klaren Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder -komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen.

Gleason-Score	Differenzierung
2 - 4	hohe Differenzierung

5 - 6	mittlere Differenzierung
7 - 10	geringe Differenzierung

Tabelle 3: Gleason-Score: Aktuelle Gleason-Graduierung nach ISUP 2004 modifiziert durch die International Society of Urological Pathology Konsensus Konferenz 2004 und 2014

Für die Metastasierung des Prostatakarzinoms sind der histologische Grad der Differenzierung und das Stadium des Karzinoms von Bedeutung. Studien zufolge metastasiert das Prostatakarzinom lymphogen und hämatogen, bei letzterem zu 70 % in Knochen und zu 40 % in die Weichteile. Bei einer hämatogenen Metastasierung ins Weichteilgewebe betrifft dies in jedem zweiten Fall die Lunge und in jedem dritten Fall die Leber (49).

### 5.6. Klinik

Das Prostatakarzinom lässt sich aus klinischer Sicht in vier Kategorien unterteilen, die von Helpap (1980) und Mostofi (1992) definiert wurden:

Zunächst das „manifeste Prostatakarzinom“, welches aufgrund klinischer Untersuchungen vermutet und histologisch mittels Biopsie gesichert wird.

Das „latente Prostatakarzinom“, das zu Lebzeiten keinerlei klinische Symptome verursacht, aber in der Autopsie nachgewiesen werden kann.

Das „okkulte Prostatakarzinom“ wird erst durch Nachweis einer Metastasierung diagnostiziert, ohne jedoch vorher aufgetretene klinische Symptomatik.

Das „inzidentelle Prostatakarzinom“ (10 % der Prostatakarzinome) schließlich als Zufallsbefund im Rahmen der Stanzbiopsie von TUR-P Präparaten, ohne dass zum Zeitpunkt der Operation ein auffälliger Befund bzw. auffällige klinische Symptomatik vorgelegen hätten (57).

Als klinische Symptome, die durch ein infiltrierendes Wachstum des Karzinoms oder eine eventuelle Fernmetastasierung auftreten, können sich infolge einer subvesikalen Obstruktion Pollakisurie, Dysurie, Harnstrahlabschwächung oder Restharnbildung zeigen. Im fortgeschrittenen Stadium kann es bedingt durch den Tumorzerfall dann zu Hämaturie oder durch eine zunehmende Invasion des Tumors zu Inkontinenz durch den Befall des Schließmuskels oder Impotenz durch den Befall des N.cavernosus kommen. Auch kann eine subtrigonale Ureterinfiltration eine Nierenstauung und somit Flankenschmerzen verursachen.

Bedingt durch die ossären Fernmetastasen werden meist Knochenschmerzen im lumbo-sakralen Bereich angegeben. Durch eine ossäre Infiltration bedingt können konsekutive Anämien auftreten.

### **5.6.1. Früherkennung**

Da eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms nur im organbegrenzten Stadium möglich ist, ist anzustreben, asymptotische Männer mit einer natürlichen Lebenserwartung ab dem Zeitpunkt der Diagnose von 10 - 15 Jahren zu ermitteln.

### **5.6.2. Die PSA-Bestimmung**

Das Prostata-spezifische Antigen ist eine Serinprotease, die spezifisch das gelformende Protein Semenogelin-1 spaltet, was zu einer Verflüssigung des Ejakulats führt. Es wird vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen sezerniert. Erstmals wurde es 1979 von Wang isoliert (58). Das Enzym besteht aus 237 Aminosäuren und konnte als solches im Jahre 2000 identifiziert werden (59). Bei Stimulation des Prostatadrüsenepithels durch Androgene wird vermehrt PSA gebildet (60). Bei der PSA-Messung wird das Gesamt-PSA bestimmt, wobei dies mit einem Anteil von 10 – 30 % in freies PSA und an Alpha-1-antichymotrypsin gebundenes PSA unterteilt werden kann (61).

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie ist die Durchführung eines Screenings mittels Bestimmung des PSA-Wertes derzeit nicht vertretbar, da die alleinige Bestimmung des PSA-Wertes und auch ein Screening in Kombination mit der DRU die Mortalitätsrate nicht senken (62).

Diese Erkenntnis beruht auf zwei großen randomisierten Studien, nämlich der PLCO-Studie und der ERSPC-Studie aus dem Jahr 2009, die die Auswirkung eines PSA-Screenings auf die Mortalität untersuchten. In der ERSPC-Studie konnte eine Senkung der Mortalität um 20 % in der Screening-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, während dies jedoch in der PLCO-Studie nicht nachgewiesen werden konnte (63).

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Onkologie sollte eine PSA-Wert-Bestimmung in Deutschland bei Männern ab dem 45. Lebensjahr auf Wunsch durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko, zum Beispiel Männern mit erstgradigen Verwandten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren, sollte der Beginn des Screenings auf das 40. Lebensjahr vorgezogen werden. Liegen ein Wert < 2,0 ng/ml und eine unauffällige DRU vor, sollte das Intervall ein Jahr betragen. Werte, die auf alle Fälle kontrolliert werden müssen und bei denen ein erhöhtes Risiko vorliegt, sind solche über 2,5 ng/ml, eine PSA-Velocity (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit) von über 0,75 ng/ml pro Jahr und ein fPSA-Wert < 20 % (64).

Die Bestimmung des PSA-Wertes fußt auf der Grundlage, dass 1 g Gewebe einer benignen Prostatahyperplasie den PSA-Wert um 0,3 ng/ml und 1 g Prostatakarzinomgewebe diesen um 3,5 ng/ml erhöht (65). Da jedoch allein durch die Erhöhung des PSA-Wertes nicht zwischen einem Karzinom und einer BPH auf Grund einer unterschiedlichen Gewebemenge (bei einem Karzinom eher wenig, bei einem Adenom demgegenüber viel Gewebe) unterschieden werden kann, müssen weitere diagnostische Methoden hinzugezogen werden. Um ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren, müssen altersabhängige Grenzwerte, die Konzentration von freiem PSA, PSA-Dichte (PSA-Konzentration in Abhängigkeit vom Volumen) und PSA-Velocity betrachtet werden. [Tab.4]

PSA (ng/ml)	Risiko für PCA
< 0,5	7 %
0,6 - 1,0	10 %
1,1 - 2,0	17 %

2,1 - 3,0	24 %
3,1 - 4,0	27 %

Tabelle 4: PSA-Werte im Normbereich und Prostatakarzinomrisiko: Ergebnisse aus dem Prostate Cancer Trial 2004

Ebenso muss deutlich gemacht werden, dass auch bei im Normbereich liegenden PSA-Werten ein Risiko für ein Prostatakarzinom besteht. So konnte mittels des Prostate Cancer Prevention Trail auch bei einem PSA-Wert von  $< 0,5$  ng/ml ein Prostatakarzinom-Risiko von 7 % nachgewiesen werden (66).

Als Grenzwert der PSA-Bestimmung wurde 4 ng/ml festgelegt, um eine Biopsie zu indizieren. Um eine verbesserte Diagnostik zu gewährleisten und unnötig durchgeführte Biopsien zu vermeiden, sollte jedoch, wie oben erwähnt, eine Kombination mit freiem PSA-Wert, altersabhängigen Grenzwerten, der PSA-Dichte und der PSA-Velocity verwendet werden (67).

### 5.6.3. Die digital-rektale Untersuchung

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie ist bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine digital-rektale Untersuchung (DRU) durchzuführen. Trotz deren geringer Sensitivität (59 %) weist die Untersuchung eine hohe Spezifität (94 %) und einen sehr hohen prädikativen Wert (99 %) auf (68).

DRU	PSA (ng/ml)	Risiko für PCA
Unauffällig	0 - 4	4 - 9 %
Unauffällig	$> 4$	12 - 32 %
Suspekt	0 - 4	13 - 21 %
Suspekt	$> 4$	42 - 72 %

Tabelle 5: PSA-Wert und rektale Untersuchung: Risiko für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Ergebnis der DRU und der PSA-Konzentration

#### **5.6.4. Der transrektale Ultraschall**

Die transrektale Ultraschall (TRUS)-Untersuchung wird mittels eines 7,5 MHz Schallkopfes durchgeführt. Das Volumen der Prostata wird anhand der Messung der Länge in der Sagittalebene und der Breite und Höhe in der Transversalebene bestimmt. Prostatakarzinome stellen sich in der TRUS als echoarme Bezirke dar. Je deutlicher diese echoarmen Bezirke sichtbar sind, desto größer ist das Tumolvolumen, desto höher der Gleason-Score und desto schlechter die Prognose (69).

#### **5.6.5. Das Multiparameter-MRT der Prostata**

Das Multiparameter-MRT kann nach geltenden Qualitätsstandards in der Primärdiagnostik eingesetzt werden.

Es sollte nach negativer systematischer Biopsie bei fortbestehendem Karzinomverdacht erfolgen.

Es wird zur Detektion und Lokalisation des Prostatakarzinoms und zur Bestimmung des lokalen Tumorstadiums verwendet. Die dafür notwendigen Messungen werden an einem 1,5 - 3,0 Tesla-MRT durchgeführt. Hierzu werden folgende Sequenzen verwendet: T1-Wichtung, T2-Wichtung, DWI (Diffusionswichtung), Protonen-MR-Spektroskopie und die dynamische kontrastmittelunterstützte MRT. Bei negativer Stanzbiopsie und anhaltendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom wird die mpMRT-Untersuchung laut Leitlinie der EAU (European Association of Urology) wie oben erwähnt empfohlen. Bei einer unauffälligen Bildgebung kann auf eine weitere Biopsie verzichtet werden. Bei einer karzinomverdächtigen Bildgebung hingegen sind dann zielgerichtete Biopsien indiziert. Die Untersuchung dient zudem der Mitbeurteilung der pelvinen Lymphknoten bei fortgeschrittenem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom (70).

Gegenwärtig spielt die MR-Spektroskopie keine Rolle mehr in der Prostata-MRT-Diagnostik.

Die European Society Of Urogenital Radiology (ESUR) hat zur Optimierung der Befundung einen PI-RADS-Score (Prostate Imaging Reporting and Data System) erstellt. [Tab.6]

PI-RADS Score	Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms
1	Sehr unwahrscheinlich
2	Unwahrscheinlich
3	Fragwürdig, unklarer Befund (15 %)
4	Wahrscheinlich (27 %), Läsion < 1,5 cm
5	Sehr Wahrscheinlich (88 %), Läsion > 1,5 cm

Tabelle 6: PI-RADS-Klassifikation Version 2 zur Befundung von mpMRT

#### 5.6.6. Die Stanzbiopsie

Die Biopsie wird bei auffälliger DRU und/oder einer Erhöhung des PSA-Wertes (d.h. > 4,0 ng/ml) durchgeführt.

Die Biopsie wird TRUS-gesteuert durchgeführt, wobei insgesamt 10 Zylinder aus der Prostata entnommen werden. Im Falle einer negativen Biopsie sollte bei fortbestehendem Karzinomverdacht eine Bildgebung mittels MRT erfolgen.

Bei negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern keine weitere invasive Intervention erfolgen (71).

#### 5.7. Staging des bioptisch gesicherten Karzinoms

Die Stadieneinteilung der stanzbioptisch gesicherten Prostatakarzinome erfolgt anhand der UICC-Klassifikation:

- Lokal begrenztes Prostatakarzinom: T1-2 N0 M0
- Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: T3-4 N0 M0

- Metastasiertes Prostatakarzinom: T1-4 N1 M0-1

Eine Risikostratifizierung nach d'Amico kann bei lokal begrenzten Tumoren durchgeführt werden. So wird anhand von DRU, PSA-Wert und Gleason-Score das Mortalitätsrisiko bestimmt. [Tab.7]

Risiko	Kriterien	10-Jahres-Mortalität nach Bestrahlung	10-Jahres-Mortalität nach radikaler Prostatektomie
Niedrig	PSA < 10 ng/ml	2 %	1 %
	Gleason-Score <= 6		
Mittel	PSA 10-20 ng/ml	8 %	4 %
	Gleason-Score = 7		
Hoch	PSA > 20 ng/ml	24 %	11 %
	Gleason-Score > 7		

Tabelle 7: Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms nach d'Amico

Die Frage einer ossären Metastasierung wird mit einem Knochenszintigramm beantwortet. Die Szintigrafie hat eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität. Stark speichernde Herde müssen mittels Biopsie oder CT/MRT-Untersuchung bestätigt werden. Bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml, einem Gleason-Score < 8, einem klinisch lokalisierten Tumorstadium und Abwesenheit von Knochenschmerzen kann vor einer radikalen Prostatektomie auf ein Szintigramm verzichtet werden (70).

## 5.8. Therapie des Prostatakarzinoms

### 5.8.1. Active Surveillance

„Active Surveillance“, aktives Überwachen, bedeutet, dass der Therapiebeginn bei ansonsten gesunden Patienten mit einem kleinen lokalen Tumor so lange wie möglich hinausgezögert wird. Begonnen wird mit der kurativen Therapie, wenn der Patient

symptomatisch wird bzw. die Therapie ausdrücklich wünscht. Ziel ist eine Senkung der Überbehandlungsrate früher Tumorstadien ohne eine Verbesserung der Heilungsrate. Zum Abbruch der Active Surveillance kommt es, sofern die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt werden oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt.

Patienten, die in die aktive Überwachung als Therapie einbezogen werden können, müssen folgende Kriterien erfüllen: PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score  $\leq$  6, cT1 und cT2a, Tumoranteil  $\leq$  2 Stenzen von 10-12 Stenzen und < 50 % Tumor pro Stanze.

In den ersten zwei Jahren werden alle 3 Monate eine DRU und eine PSA-Wert-Kontrolle durchgeführt. Bleibt der Tumor stabil, so kann anschließend halbjährlich kontrolliert werden.

Patienten mit initialem MRT und systematischer ggf. gezielter Biopsie vor Einschluss in die Active Surveillance sollten eine RE-Biopsie mit MRT und Biopsie nach 12 Monaten erhalten.

Patienten ohne initiales MRT vor Einschluss in die Active Surveillance sollten nach 6 Monaten ein MRT mit Biopsie erhalten.

In der PREFERE-Studie wurden auch Patienten mit einem Gleason-Score von 7 für die Active Surveillance zugelassen, wenn der Tumoranteil < 33 % beträgt und die Tumurlänge < 5,0 mm misst (72).

### **5.8.2. Watchful Waiting**

Beim Watchful Waiting wird bei einem PSA-Wert von > 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdopplungszeit von unter 12 Monaten eine hormonablativ Therapie begonnen. Diese wird bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem Gleason-Score von  $\leq$  7 in Erwägung gezogen (73).

Je höher der Gleason-Score und je schlechter differenziert der Tumor, desto geringer ist die Überlebensrate der Patienten: bei einem Score von 7 überleben nur 15 % der 55-69- und 11 % der 65-69-Jährigen. Bei einem Gleason-Score von 2-4 hingegen überleben 69 % der 55-59- und 38 % der 65-69-Jährigen (74).

### **5.8.3. Radikale Prostatektomie**

Bei lokal begrenztem Befund, das heißt T1b bis T2 N0 M0 und einem PSA-Wert von < 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, ist die radikale Prostatektomie Therapie der Wahl. Dieses Verfahren konnte in randomisierten Studien über einen Zeitraum von 15 Jahren einen Überlebensvorteil hinsichtlich Tumorprogression und Mortalität gegenüber dem Watchful Waiting aufweisen (75). Ziel der radikalen Prostatektomie ist der Erhalt der Harnkontinenz und bei chirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der erektilen Funktion. Laut EAU-Leitlinien kann eine Potenz erhaltende OP nicht durchgeführt werden, wenn ein cT3-, cT2-Tumor, ein Gleason-Score > 7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score > 7 auf der ipsilateralen Seite vorliegt. Bei Patienten mit Prostatakarzinom eines niedrigen Risikoprofils (cT1c, PSA < 10 und Gleason < 7) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei Patienten mit Prostatakarzinom eines hohen Risikoprofils sollte eine extendierte pelvine Lymphadenektomie angeboten werden. Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, desto höher ist die Rate an nodal positiven Befunden (76).

### **5.8.4. Perkutane Strahlentherapie**

Die perkutane Strahlentherapie ist derzeit Standard für das lokal begrenzte Prostatakarzinom aller Risikogruppen. Die Dosierung sollte 74 - 80 Gy betragen und in Standardfraktionierung (1,8 - 2,0 Gy) appliziert werden (77). Eine 3D-konformale Strahlentherapie ermöglicht eine Verringerung der Strahlentoxizität (78). In einer Metaanalyse aus fünf randomisierten Studien konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit für 5, 10 und 15 Jahre nach Strahlentherapie je nach Stadium des Karzinoms ermittelt werden: So beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem T1-2 Tumor und Gleason 2-6 96 %. [Tab.8]

Patienten, bei denen ein Karzinom mit hohem Risikoprofil nach d'Amico diagnostiziert wurde, sollten zusätzlich zur Strahlentherapie eine hormonablativ Therapie erhalten. Diese beginnt zwei Monate vor Beginn der Strahlentherapie und dauert je nach Alter, Komorbidität, Lebenserwartung und Tumorausdehnung 6-24 Monate (79).

Hierdurch wurde eine Verbesserung des Überlebens erreicht.

<b>Tumorstadium</b>	<b>5JÜR</b>	<b>10JÜR</b>	<b>15JÜR</b>
Gleason 2-6 +	96 %	86 %	72 %
T1-2			
Gleason 2-6 +	94 %	75 %	61 %
T3			
Gleason 7 +	94 %	75 %	61 %
T1-2			
Gleason 7 +	83 %	62 %	39 %
T3			
Gleason 8-10 +	83 %	62 %	39 %
T1-2			
Gleason 8-10 +	64 %	34 %	27 %
T3			

Tabelle 8: Langzeitergebnisse nach externer Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

### **5.8.5. Brachytherapie und Kryotherapie**

Die „low dose rate“-Brachytherapie ist eine Therapieoption, sofern ein Niedrigrisiko-Karzinom vorliegt. Als Strahlenquellen werden Seeds mit dem Nuklid Jod 125 implantiert. Diese Therapie empfiehlt sich auf Grund der geringen Streustrahlung im Gewebe, so dass sensible Organe wie Harnröhre und Rektum geschont werden können. Relative Kontraindikationen sind ein Prostatavolumen von über 60 ml, Miktionsbeschwerden, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder ein Resektionstrichter nach transurethraler Prostatektomie.

Bei der „high rate“-Brachytherapie wird zusätzlich zur externen Strahlentherapie eine zweimalige Brachytherapie in Afterloading-Technik durchgeführt. Hierbei wird das Nuklid Iridium 192 verwendet. Durch die Kombination der beiden Verfahren ergibt sich eine deutlich höhere Gesamtdosis. Diese Technik findet vor allem bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 Anwendung (80).

Als weitere Therapieoption findet die Kryotherapie Anwendung, bei der die Prostata unter Ultraschallkontrolle vereist und anschließend erwärmt wird. Nach zweimaliger Durchführung dieses Vorgangs dauert es ca. zwei bis drei Wochen, bis das Prostatagewebe über einen liegenden Katheter abgeht. Laut aktueller Leitlinie soll die Kryotherapie nicht beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom Anwendung finden, da es zwar Hinweise auf deren Wirksamkeit gibt, die Evidenzlage für das Verfahren jedoch nicht ausreicht und es zudem Hinweise gibt, dass dieses Verfahren den primären Therapieverfahren unterlegen ist.

### **5.8.6. Hormonablativ Therapie**

Die hormonablativ Therapie wird bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter drei Monaten, symptomatischer lokaler Progression und beim Vorliegen von Fernmetastasen eingesetzt; ebenso als adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei bestehender Strahlentherapie (81). Durch die Kombination beider Therapien kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens. Als Substanzen kommen nichtsteroidale Androgenrezeptorantagonisten, GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, Östrogene oder

Hemmer der Testosteronbiosynthese in Frage (82). Neben einer kontinuierlichen Gabe von GnRH-Analoga besteht die Möglichkeit einer intermittierenden Gabe von GnRH-Analoga in Kombination mit Antiandrogenen. Dies verhindert die passagere Testosteronerhöhung. Hiermit wird die Therapiedauer reduziert und auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt, und es werden Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Hitzewallungen, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Anämie und Osteoporose verringert. Die Therapie wird abhängig vom Ausgangs-PSA-Wert bis zu einem bestimmten PSA-Nadir durchgeführt. Anschließend wird bis zu einem bestimmten Anstieg des Wertes abgewartet, bis ein erneuter Therapiezyklus beginnt (83). Des Weiteren besteht die Möglichkeit der maximalen Androgenblockade, die durch Orchiektomie oder die Gabe von GnRH-Agonisten erzielt wird: Es kommt zu einem Absenken des Testosteronspiegels unter 0,5 ng/ml. Dieser Effekt wird durch gleichzeitige Gabe von Androgenrezeptorantagonisten maximiert.

#### **5.8.7. Nachsorge**

Die EAU-Guidelines empfehlen im Rahmen der Nachsorge die Anamneseerhebung, die digital-rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes alle 3, 6 und 12 Monate nach Therapie. Anschließend alle 6 Monate für die darauffolgenden zwei Jahre, danach jährlich. Eine Bildgebung wird bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv oder bei Verdacht auf einen Krankheitsprogress angeraten (84).

## **6. Patienten und Methodik**

### **6.1. Patientenkollektiv**

Für diese retrospektive Studie wurden bereits vorliegende MRT-Bilder verwendet, die bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom aus klinischer Indikation durchgeführt worden waren. Diese in digitaler Form erstellten Daten lagen uns anonymisiert vor.

Das Patientenkollektiv umfasst 111 Patienten, die ein MRT der Prostata zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms im Zeitraum von 1/2014 bis 6/2014 erhielten. Die

Altersspanne beträgt 36 bis 80 Jahre. Der Median liegt bei 66,7 Jahren. Bei 36 dieser 111 Patienten lag ein histologischer Befund der Prostatabiopsie vor, welcher von einem unabhängigen Pathologen gemäß den Leitlinien der Gesellschaft für Pathologie erhoben wurde. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung.

Die Daten wurden wie oben erwähnt anonymisiert retrospektiv ausgewertet.

## **6.2. Datenerhebung**

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla-MRT-Gerät (Philips Ingenia) mit unmittelbar vor der Untersuchung entleerter Blase mit einer Körper-Phased-Array-Spule durchgeführt. Es wurden folgende Sequenzen akquiriert: T2-Gewichtung (TR: 3500 ms; TE: 110 ms; AC: 2; FOV: 200 mm; SD: 3 mm; Dist: 3,5 mm), Diffusionsgewichtung (TR: 4383 ms; TE: 95,2 ms; AC: 7; FOV: 250 mm; SD: 3 mm; Dist: 3,5 mm, b-Werte: 50, 1000 und 1500 s/mm<sup>2</sup>) und T1-Gewichtung mit Kontrastunterstützung (TR: 6,25 ms; TE: 4,1 ms; AC: 1; FOV: 200 mm; SD: 5 mm; Dist: 2,5 mm). Es wurden 40 Messungen à 5 Sekunden pro Patient unter intravenöser Injektion von 0,2 mmol/kg Gadobutrol zum Kontrastieren in axialer Schichtung durchgeführt.

Die T1-Sequenz, die durch eine kurze Repetitionszeit zwischen zwei Sequenzen und eine kurze Echozeit, sprich die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme, gekennzeichnet ist, dient der Darstellung der Prostatakapsel, der Hülle des neurovaskulären Bündels und von eventuell postbioptisch auftretenden Blutungen (85).

Die T2-Sequenz, die durch eine längere Repetitions- und Echozeit charakterisiert ist, dient der morphologischen Darstellung der Prostata. Diese lässt sich in eine periphere und eine Transitionalzone unterteilen. Die Transitionalzone weist mit zunehmendem Alter einen knotigen Charakter auf, wobei die Knoten je nach epitheliale oder stromalem Anteil eher hyper- oder hypointens imponieren. Oft werden sie von einem feinen, scharf umrissenen hypointensen Septum begrenzt. Die periphere Zone stellt sich homogen hyperintens dar, während die Kapsel sich als signalarmes Band zeigt. Diese Kapsel besteht aus konzentriertem fibro-muskulärem Gewebe und ist insofern nominell keine Kapsel im histologischen Sinn. Ein hier hypointenses Areal, welches

verwaschen erscheint, ist karzinomverdächtig, zumal wenn es zu einer Kapselüberschreitung, infiltrativem Wachstum oder raumfordernder Wirkung kommt. Als Differentialdiagnosen sind postentzündliche, postbiopsische bzw. postoperative Areale oder Narben bzw. atrophische Areale zu nennen.

Die Diffusionswichtung misst die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen in den Zellzwischenräumen. In der MRT kann die Bewegung des Wasserstoffs durch den Signalverlust zwischen zwei Refokussierungsspulen dargestellt werden (68). Aus den Signalintensitäten von zwei oder mehr Diffusionswichtungen wird der Apparent-Diffusion-Coefficient (ADC) berechnet. Das Prostatakarzinom weist aufgrund einer erhöhten Zell- und damit vermehrten intra- und interzellulären Proteindichte eine Diffusionsrestriktion im Vergleich zum Normalgewebe auf, das heißt eine erhöhte Signalintensität auf den diffusionsgewichteten Bildern und einen niedrigeren ADC-Wert (86). Die DWI gilt als die am besten geeignete Sequenz, um Karzinome in der peripheren Zone zu detektieren. Am sinnvollsten scheinen b-Werte von 0, 100, 500, 1000 und 15000 s/mm<sup>2</sup> (87).

Beim dynamischen kontrastmittelunterstützten Perfusions-MRT wird der durch die Kontrastmittelinjektion verursachte Signalanstieg in der T1-Wichtung in wiederholten Sequenzen mit einer hohen zeitlichen Auflösung von bis zu einer Sekunde pro Datensatz und mittels Aufnahmen in mehreren Schichten gemessen. Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch einen frühen Beginn der Signalsteigerung, einen steilen Anstieg der Signalintensitätszeitkurve, durch ein höheres absolutes Signalintensitätsniveau sowie durch einen stärkeren Abfall der Signalintensitäten im zeitlichen Verlauf aus (88).

In unserer Arbeit wurden die Sequenzen retrospektiv sowohl in der konventionellen Methodik, das heißt T2-Wichtung in axialer Schichtung, DWI und kontrastmittelunterstützte T1-Wichtung nebeneinander, als auch unter Zuhilfenahme der Software „Watson®“ von drei Fachärzten für Radiologie mit langjähriger Erfahrung in der Prostata-MRT analysiert und anhand der PI-RADS-Klassifikation (PI-RADS-V1) beurteilt [Tab. 9, 10].

Die Ergebnisse wurden intra- und interindividuell gegenübergestellt und statistisch ausgewertet und bei 36 dieser Patienten mit bioptisch gewonnenen histologischen Ergebnissen und dem Gleason-Score korreliert und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ausgewertet.

PI-RADS-Klassifikation	Definition	Summenscore bei T2, DWI, DCE
1	höchstwahrscheinlich benigne	3,4
2	wahrscheinlich benigne	5,6
3	unklarer Befund	7-9
4	wahrscheinlich maligne	10-12
5	höchstwahrscheinlich maligne	13-15

Tabelle 9: PI-RADS-Score Version 1: Definition Gesamtscore und Zuordnung des Summenscores in Abhängigkeit der verwendeten Einzelmodalitäten

<b>T2-Wichtung</b>
Periphere Zone
<p>1: Homogen hyperintenses Signal</p> <p>2: Lineares oder hypointenses Signal oder diffuse milde Hypointensität; normalerweise mit einem undifferenzierten Randsaum</p> <p>3: Homogenes oder nicht-umschriebenes, abgerundetes hypointenses Signal; inklusive andere Läsionen, welche sich nicht als 2, 4 oder 5 darstellen</p> <p>4: Umschriebener, moderat hypointenser, homogener Fokus oder Masse, die sich auf die Prostata beschränkt; max. 1,5 cm im Durchmesser</p> <p>5: Wie 4, aber &gt;1,5 cm Durchmesser oder definitives extraprostatitisches Wachstum/Invasion</p>
Transitionalzone
<p>1: Homogen mittlere Signalintensitäten</p> <p>2: Umschriebene hypointense oder heterogen abgekapselte Knoten/ein Knoten (BPH)</p> <p>3: Heterogene Signalintensität mit verdunkeltem Randsaum; inklusive anderer Läsionen, welche sich nicht als 2, 4 oder 5 darstellen</p>

4: Linsenförmige oder nicht-umschriebene, homogen milde hypointense Läsion < 1,5 cm Durchmesser

5: Wie 4, aber >1,5 cm Durchmesser oder definitives extraprostatitisches Wachstum/Invasion

#### **DWI**

1: Keine Abnormalitäten auf der ADC-Karte und hohes Signal der b-Werte in der DWI

2: Undeutliche Hypointensität auf der ADC-Karte

3: Fokale, moderate Hypointensität auf der ADC-Karte und isointense bis milde Hyperintensität in der DWI bei hohen b-Werten

4: Fokale Hypointensität auf der ADC-Karte und Hyperintensität in der DWI bei hohen b-Werten; max. 1,5 cm im Durchmesser

5: Wie 4, aber > 1,5 cm Durchmesser oder definitives extraprostatitisches Wachstum/ Invasion

#### **DCE-Bildgebung**

negativ: keine frühe Kontrastmittel-Anreicherung oder diffuse Kontrastmittel-Anreicherung nicht korrespondierend mit einem fokalen Befund in der T2-Wichtung und/oder DWI

positiv: fokales, früher als beziehungsweise gleichzeitig wie benachbartes normales Prostatagewebe Kontrastmittel anreicherndes Gewebe, welches mit einem fokalen Befund in der T2-Wichtung bzw. DWI-Wichtung korrespondiert

Tabelle 10: PI-RADS-Score Version 1 für T2-Wichtung, DWI- und DCE-Bildgebung nach American College of Radiology 2015

### **6.3. Die softwareunterstützte Analyse mit Hilfe von „Watson®“**

In dieser Arbeit bedienen wir uns einer in den Niederlanden entwickelten Auswertungssoftware für die Unterstützung der Befundung von multiparametrischen MRT-Untersuchungen der Prostata namens „Watson®“ der Firma Watson Medical, Nijmegen, Netherlands, ([antar.elmecky@resolutionbc.com](mailto:antar.elmecky@resolutionbc.com)).

Die softwareunterstützte Analyse der multiparametrischen Daten T2, Diffusionsgewichtung und Kontrastmitteldynamik erfolgte bei jeweils gleicher Gewichtung jedes dieser Parameter in einer geometrischen Übereinanderprojektion derselben, so dass für jeden Bildpunkt ein „Malignitätsmaß“ berechnet werden konnte. Die entstehende Malignitätskorrelationskarte wurde farbcodiert den axialen T2-gewichteten Bildern überlagert, um die potentiellen Malignitäten in Beziehung zu der Anatomie der Prostata zu bringen.

Der verwendete Algorithmus stellt aus der Kombination der unterschiedlichen Parameterverhalten bei gleichwertiger Gewichtung der jeweiligen Parameter ein Malignitätskorrelationsmaß fest und liefert eine Gesamtaussage bezüglich der Malignitätswahrscheinlichkeit einer intraprostatischen Läsion, die insgesamt weniger Ambiguität enthält als die Betrachtung von einzelnen Parametern. Das Verfahren bringt die unterschiedlichen Bilder geometrisch miteinander in Übereinstimmung, damit für jeden Bildpunkt ein „Malignitätsmaß“ gezeigt werden kann. Somit erzeugt die Software eine Malignitätskorrelationskarte, die den Originalbildern in der axialen T2-Wichtung überlagert wird, um abschließend bestimmen zu können, wie die potentiellen Malignitäten sich zu der Anatomie der Prostata verhalten.

#### **6.4. Statistik**

Es wurde eine explorative Studie durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 22 durchgeführt. Aus den erhobenen Daten wurde das Sigma errechnet und der T-Test als Basis für die weitere Auswertung der prognostischen Sicherheit der verwendeten Software „Watson®“ verwendet. Als Signifikanzlevel wurde Alpha = 0,05 angenommen. Des Weiteren wurde zur Korrelation mit dem Gleason-Score eine ROC-Analyse für die "Area Under the Curve" (AUC) durchgeführt.

Von 103 Patienten lag der PSA-Wert vor. Die Spanne der Werte erstreckte sich von 0,34 bis 85 ng/ml; der Median lag bei 6,36 ng/ml.

## 7. Ergebnisse

Bei Definition eines Goldstandards, welcher den Mittelwert der drei Befunde darstellt, und bei Testung gegen diesen („Goldstandard“) finden sich folgende Ergebnisse:

Die gemeinsame diagnostische Sicherheit aller drei Befunder ist ohne „Watson®“:  $\sigma = 0,530 \pm 0,016$  und mit dieser Auswertesoftware  $\sigma = 0,423 \pm 0,010$ . Sie ist somit signifikant unterschiedlich mit  $p = 0,0006$ , das heißt die Analyse der multiparametrischen Prostatabildgebung mit „Watson®“ verbessert die diagnostische Sicherheit insgesamt signifikant. Auch für jeden einzelnen Befunder verbessert sich unter Verwendung dieser Auswertesoftware die diagnostische Sicherheit ebenfalls:

Befunder 1 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\sigma = 0,609 \pm 0,036$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,553 \pm 0,029$ ;  $P > 0,05$ .

Befunder 2 erreicht ohne „Watson®“ eine prognostische Sicherheit von  $\sigma = 0,396 \pm 0,015$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,330 \pm 0,010$ ;  $P = 0,0004$ .

Befunder 3 erreicht ohne „Watson®“ eine prognostische Sicherheit von  $\sigma = 0,531 \pm 0,027$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,353 \pm 0,012$ ;  $P = 0,000006$ .

Bei zwei von drei Befundern verbessert sich die intraindividuelle diagnostische Sicherheit durch „Watson®“ signifikant. Anhand dieser Ergebnisse ist der Nutzen dieser Auswertesoftware offensichtlich.

Von 36 der untersuchten Patienten war der Gleason-Score bekannt. Dieser korrelierte nicht signifikant mit dem berechneten Goldstandard ohne „Watson®“ ( $p = 0,15$ ) und dem berechneten Goldstandard mit „Watson®“ ( $p = 0,61$ ).

Diesbezüglich ergeben sich keine Vorteile durch „Watson®“.

Für die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der Analyse unter Zuhilfenahme von „Watson®“ wurde analog zu der Arbeit von d'Amico et al. (88) ein Gleason-Score von 6 als Grenzwert festgelegt, so dass Werte  $< 6$  mit einem niedrigen und  $> 6$  mit einem mittleren Mortalitätsrisiko einhergehen. In der ROC-Analyse mit SPSS 22 fand sich, dass, wenn man Gleason  $> 6$  als Unterscheidungskriterium nimmt, der AUC sowohl mit als auch ohne „Watson®“ identisch ist:  $AUC = 0,689$ . Bei 95 %-Konfidenzintervall ergeben sich für die Sensitivität und Spezifität bei der ROC-Kurve folgende Werte: ohne

„Watson®“ 0,578-0,818 und mit „Watson®“ 0,589-0,808. Diesbezüglich ergibt sich kein Vorteil durch „Watson®“.

## **8. Diskussion**

Das Multiparameter-MRT der Prostata wird in den aktuellen Leitlinien als Mittel der Wahl zur Detektion eines Prostatakarzinoms bei negativer Stanzbiopsie und weiterhin bestehendem Verdacht auf ein Karzinom empfohlen (89). Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus T2W, DWI und dynamischem kontrastmittelverstärkten MRT eine diagnostische Genauigkeit von 0,90 erreicht (88). So erhöht sich die diagnostische Genauigkeit bei Verwendung der mpMRT (Multiparameter-MRT) im Vergleich zur herkömmlichen Diagnostik bestehend aus DRU, PSA-Bestimmung und Sonographie von 0,85 auf 0,91 (90). Ziel der Optimierung der Multiparameter-MRT ist die Erhöhung der Detektionsrate von Prostatakarzinomen und Vermeidung unnötiger Biopsien, indem man die benigne Prostatahyperplasie und ein niedrig-malignes Prostatakarzinom sicher identifiziert. Die Schwierigkeit bei Interpretation des Multiparameter-MRTs besteht allerdings darin, das Prostataparenchym in den drei Sequenzen - T2-Wichtung, Diffusionswichtung (DWI) und dynamisch kontrastmittelverstärkte MRT (DCE-MRT) - jeweils einzeln zu beurteilen, um dann für jede Sequenz ein „Malignitätsmaß“ festzulegen und sich dann für ein Gesamtmaß zu entscheiden, in dem die Sequenzen visuell im Gedächtnis übereinander projiziert werden.

Um diesem Problem zu begegnen, wurde eine rechnergestützte Software namens „Watson®“ entwickelt, die die Daten der drei Sequenzen in einem einzelnen Bild fusioniert. Dabei erfolgt die Berücksichtigung aller drei Parameter (T2-Wichtung, DWI und DCE) jeweils zu gleichwertigen Anteilen. So speichert der Computer die Daten der drei Sequenzen, fusioniert sie unter Berücksichtigung jeder einzelnen in einem Bild und bringt dieses farbcodiert zur Darstellung, ohne dabei der subjektiven Wahrnehmung des Befunders und dessen menschlichem Unvermögen, die Bilder der einzelnen Sequenzen vor seinem inneren Auge originalgetreu zu fusionieren, zu unterliegen. Dieser Prozess sollte eine reproduzierbare, objektive Analyse ermöglichen.

Um diese These zu verifizieren, wurden 111 Multiparameter-MRTs der Prostata von drei Befundern unabhängig voneinander sowohl nach der konventionellen Methode - das heißt, die drei Sequenzen wurden nacheinander bewertet und für jede Läsion ein Einzelpunktwert gegeben, diese dann zu einem Gesamtscore verrechnet und in die PI-

RADS-V1-Klassifikation konvertiert - als auch mittels der Software ausgewertet und hinsichtlich ihrer Übereinstimmung getestet. [Tab.11]

Dabei fanden wir, dass die Auswertungssoftware „Watson®“ die gemeinsame diagnostische Sicherheit aller drei Befunder insgesamt signifikant verbessert: ohne „Watson®“:  $\sigma = 0,530 \pm 0,016$  und mit dieser Auswertungssoftware  $\sigma = 0,423 \pm 0,010$ . Sie ist somit signifikant unterschiedlich mit  $p=0,0006$ . Auch für jeden einzelnen Befunder verbesserte sich unter Verwendung von „Watson®“ die diagnostische Sicherheit: Befunder 1 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\sigma = 0,609 \pm 0,036$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,553 \pm 0,029$ ;  $P > 0,05$ ; Befunder 2 erreicht ohne „Watson®“: eine prognostische Sicherheit von  $\sigma = 0,396 \pm 0,015$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,330 \pm 0,010$ ;  $P = 0,0004$ ; Befunder 3 erreicht ohne „Watson®“ eine prognostische Sicherheit von  $\sigma = 0,531 \pm 0,027$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,353 \pm 0,012$ ;  $P = 0,000006$ . Auch für jeden einzelnen Befunder verbessert sich unter Verwendung dieser Auswertungssoftware die diagnostische Sicherheit ebenfalls; bei zwei der drei Befunder verbesserte sich die intraindividuelle diagnostische Sicherheit durch die Auswertungssoftware sogar signifikant: Befunder 2 erreicht ohne „Watson®“: eine diagnostische Sicherheit von  $\sigma = 0,396 \pm 0,015$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,330 \pm 0,010$ ;  $P = 0,0004$ ; Befunder 3 erreicht ohne „Watson®“ eine diagnostische Sicherheit von  $\sigma = 0,531 \pm 0,027$  und mit „Watson®“ eine von  $\sigma = 0,353 \pm 0,012$ ;  $P = 0,000006$ .

PI-RADS-Klassifikation <u>ohne</u> „Watson®“	Befunder 1	Befunder 2	Befunder 3
P2	41	52	44
P3	34	31	25
P4	14	13	22
P5	22	15	20
n=111			

PI-RADS-Klassifikation mit „Watson®“	Befunder 1	Befunder 2	Befunder 3
P2	51	50	45
P3	28	30	34
P4	13	11	17
P5	19	20	14
n=111			

Tabelle 11: Einteilung der 111 Multiparameter-MRTs in die PI-RADS-Klassifikation ohne und mit „Watson®“ durch die Befunder

Dies ist auf eine Vereinfachung der Beurteilung der multiparametrischen Daten zur Detektion eines Malignoms durch die softwaregestützte Fusion der drei Sequenzen in einem Bild zurückzuführen: Gerade die Karzinome, welche in dem apikalen peripheren Teil der Drüse lokalisiert waren, sind schwer zu detektieren, da sie in der T2-Wichtung hier hypointens in sonst hyperintensem glandulärem Gewebe erscheinen (91). Dies kann durch „Watson®“ signifikant verbessert werden, da in dieser Region die meisten Karzinome lagen, die von den Befundern mit der konventionellen Methode im Gegensatz zu „Watson®“ nicht entdeckt wurden. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass gerade in dieser Zone 41 % aller Karzinome lokalisiert waren, wenn Patienten mit mindestens einmaliger negativer systematischer Biopsie und weiter karzinomsuspekt erhöhtem PSA-Wert einer gezielten MR-basierten Folgebiopsie unterzogen worden waren(92).

Die T2-Wichtung gilt als die wichtigste Sequenz zur Detektion eines Karzinoms in der Transitionalzone (93). Zu falsch positiven Befunden kann hier eine Hypointensität führen, welche durch eine akute oder chronische Prostatitis, Atrophie, Narben, Bestrahlung, postoperative Blutungen oder benigne Prostatahyperplasie verursacht wurde (siehe oben). Da sich eine benigne Prostatahyperplasie sowohl hypointens als auch hyperintens darstellen kann, ist es schwierig, diese vom Karzinomgewebe zu unterscheiden (94). Karzinomsuspekt ist eine homogene niedrige Signalintensität, irreguläre Berandung, Linsenform oder Invasion der Urethra oder des anterioren

fibromuskulären Stromas (95). Die Farbcodierung von „Watson®“ erleichtert die Detektion eines Karzinoms in diesem Bereich. [Siehe Abb. 1 - 4]

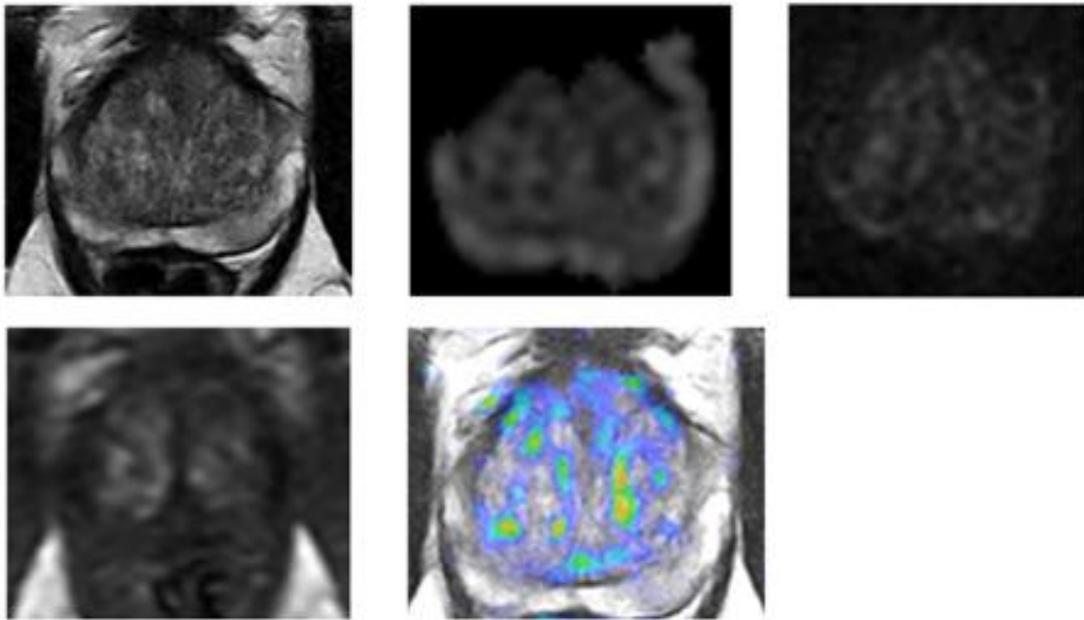


Abbildung 1: Normalbefund der Prostata, PI-RADS 1, Befund in T2, DWI, ADC, DCE und mit der Auswertungssoftware als normal zu beurteilen.

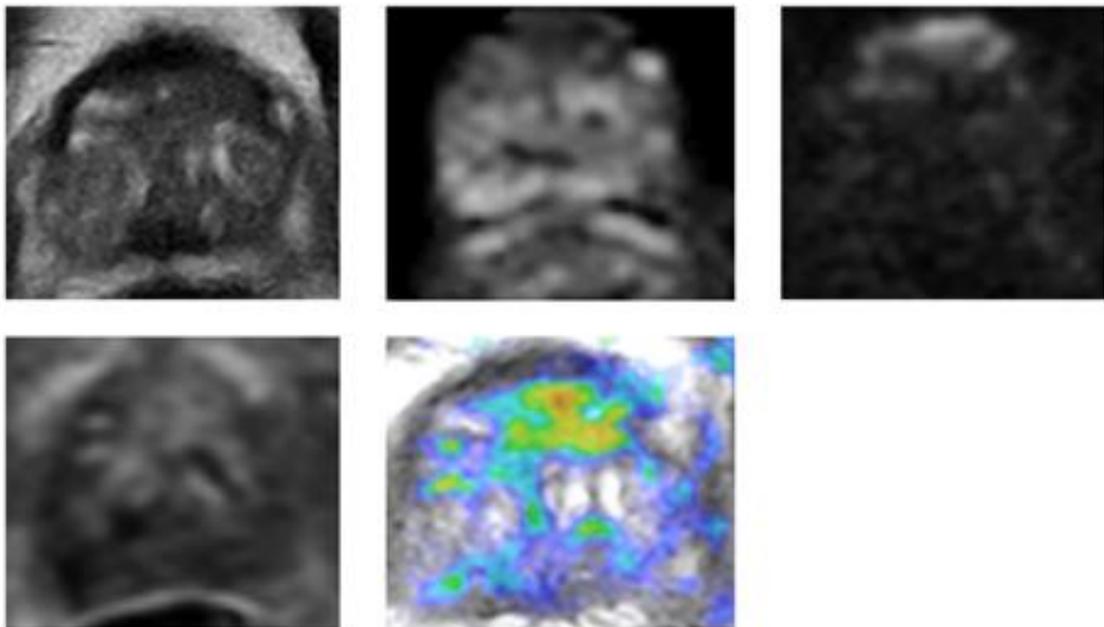


Abbildung 2: Prostatakarzinom zentral apikal, PI-RADS: 4 Gleason 4+3= 7, Befund in T2 fraglich, in DWI, ADC und DCE angedeutet, mit der Auswertungssoftware eindeutiger sichtbar.

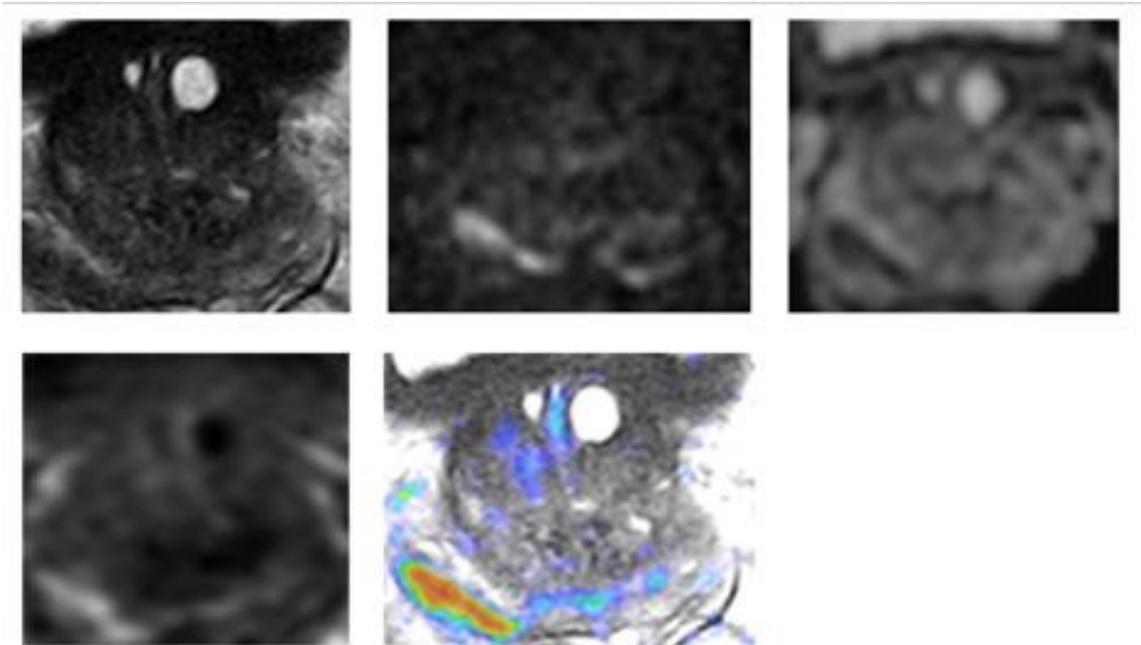


Abbildung 3: Prostatakarzinom in der rechtsseitigen dorsalen peripheren Zone, PI-RADS 5: Gleason: 8, Befund in T2 kaum, in DWI, ADC, DCE und mit der Auswertungssoftware eindeutig sichtbar.

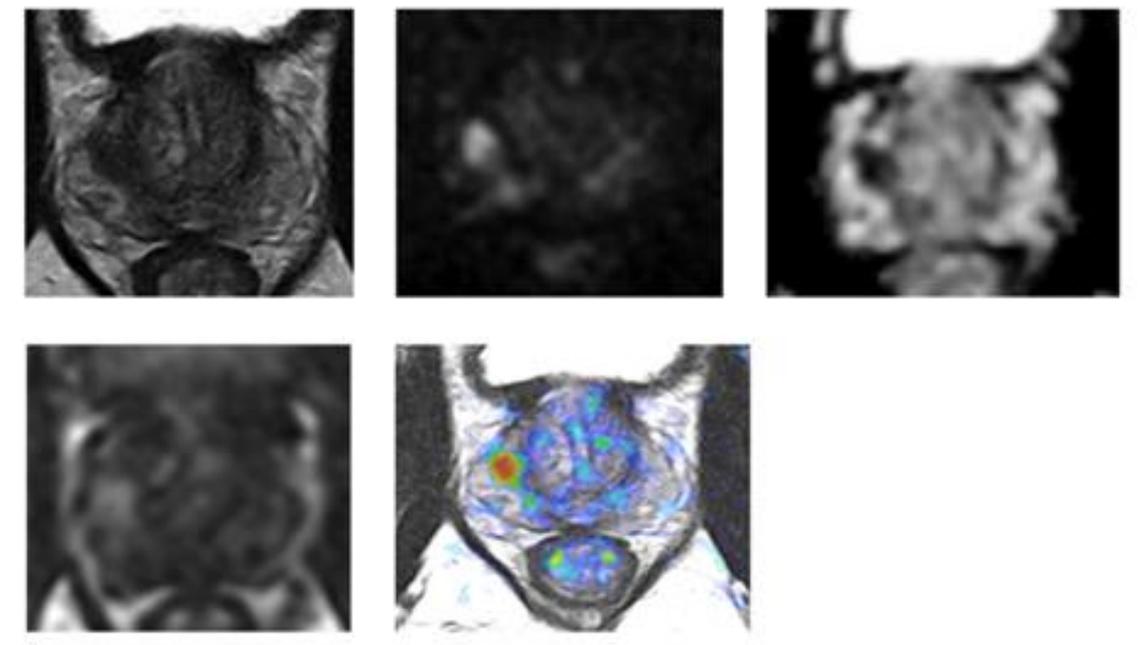


Abbildung 4: Prostatakarzinom in der rechtsseitigen peripheren Zone, Gleason: 3+4=7. PI-RADS: 5, Befund in T2, DWI, ADC, DCE und mit der Auswertungssoftware jeweils gut sichtbar.

Die DWI-Wichtung sollte auf jeden Fall in dem Multiparameter-MRT inkludiert werden, da vor allem kleine Prostatakarzinome andernfalls undetektiert blieben (96). Die Kombination aus DWI, DCE und T2-Wichtung verbessert die Detektion eines Tumors in der Transitionalzone verglichen bei Beschränkung auf die T2-Wichtung von 64 % auf 79 % (97). Jedoch gibt es auch kontroverse Studien, die durch zusätzliche Benutzung der DCE keinen Vorteil sehen: So ergab sich durch die DCE-Wichtung kein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich der Detektion eines Karzinoms in allen Zonen; vor allem aber in der Transitionalzone (98). Dies misst der T2-Wichtung und der DWI bei der Diagnostik eines Prostatakarzinoms in der MRT eine bedeutende Rolle zu. So wurde in einer Studie von Rud et al. versucht, die Index-Läsion, das heißt Tumorareale mit dem höchsten Malignitätsgrad, mittels T2-Wichtung und DWI vor radikaler Prostatektomie zu identifizieren. Es sollten die Tumore mit dem größten Volumen, dem höchsten Gleason-Score oder extra-prostatlichem Tumorwachstum lokalisiert werden. So konnten bei 199 Patienten 92 % der Indexläsionen und 70 % aller Läsionen richtig identifiziert werden. Von den Läsionen mit einem Tumolvolumen > 0,5 ml wurden 86 % der Karzinome korrekt erfasst. Nur 8 % der Indextumore und 14 % der Tumore mit einem Volumen > 0,5 ml wurden durch die MRT-Untersuchung nicht entdeckt (99).

Laut J.E. Thompson et al. beträgt die Sensitivität und die Spezifität für einen positiven mpMRT-Befund und die sich dadurch anschließende Detektion eines Prostatakarzinoms mittels Biopsie 96 % bzw. 36 %.

Es gibt keinen Unterschied hinsichtlich der Durchführung der Untersuchung an einem 1,5 oder 3,0 Tesla-Gerät. Somit kann angenommen werden, dass es auch hinsichtlich der Auswertung unserer Studie keinen Unterschied macht, ob die Untersuchungen an einem 1,5 oder 3,0 Tesla-Gerät durchgeführt werden.

Wenn man die Bewertung der drei voneinander unabhängigen Befunder betrachtet, so zeigt sich, dass ohne die Zuhilfenahme von „Watson®“, sprich bei Befundung mittels konventioneller Methode, eine Einstufung der jeweils vorliegenden Läsion als höher

maligne vorgenommen wird als mit „Watson®“. Dies hat eine Bedeutung für die weitere sich anschließende Therapie, denn in diesen Fällen könnten z.B. durch „Watson®“ vermehrt Patienten, die sich noch in einem niedrigen Tumorstadium befinden, in die Active Surveillance aufgenommen werden. Ebenso kann dadurch die Anzahl unnötiger Biopsien verringert werden, da das mpMRT laut aktueller Leitlinie bei negativem TRUS trotz erhöhtem PSA-Wert als Mittel der Wahl zur Entscheidung gilt, ob eine Biopsie durchgeführt wird oder nicht.

In unserer Analyse zeigte sich, dass die verbesserte Diagnostik vor allem die apikalen Drüsenabschnitte betraf. Gerade in diesen oftmals unübersichtlichen Bereichen der Prostata vermochte die Analyse mit „Watson®“ die Diagnostik zu verbessern. Die meisten von den drei Befundern in der konventionellen Methode "übersehenen" Karzinome, die mit der Software detektiert werden konnten, befanden sich in den apikalen Drüsenanteilen.

Die Tatsache, dass die diagnostischen Ergebnisse unserer Arbeit mit Hilfe der Auswertungssoftware gegenüber der konventionellen visuellen Beurteilung bezüglich der Korrelation mit dem Gleason-Score keine Vorteile erbrachte, führen wir darauf zurück, dass der Gleason-Score in unserem Kollektiv nur bei einer vergleichsweise kleinen Zahl von 32 Patienten bekannt war.

Jüngere Studien zeigen eindeutig, dass die multiparametrische Prostata-MRT die Primärdiagnostik signifikant verbessert und die Detektion und Lokalisation karzinomsuspekter Herdbefunde in der Prostata immer präziser zu lokalisieren vermag und dadurch eine gezielte Biopsie am besten durch eine Übertragung der MRT-Daten auf eine ultraschallgestützte Biopsieeinrichtung ermöglicht, die dann wiederum zu einer präziseren pathohistologischen Diagnosefindung führt (100, 101, 102). Insofern ist anzunehmen, dass die von uns verwendete softwarebasierte Verbesserung der Diagnostik mit der Prostata-MRT durch „Watson®“ auch bezüglich dieser jüngsten Ergebnisse zu weiteren Verbesserungen führen kann.

Gerade die bessere Visualisierung der genauen Lokalisation und Größe der Prostatakarzinome verbessert nicht nur die diagnostische Genauigkeit, sondern auch das lokale T-Staging, das die Grundlage für die individuelle Therapie ist, z.B. ob operative Maßnahmen, eine externe Strahlentherapie oder eine Brachytherapie erfolgen soll (103).

Die Untersuchungsmethode der multiparametrischen MRT der Prostata hat trotz der modernen Untersuchungsgeräte, einer standardisierten Untersuchungstechnik und der dadurch immer präziseren bildlichen Auflösung der Prostata ihre Grenzen und es kommen durchaus immer wieder Fälle vor, in denen die abschließende Diagnosestellung äußerst schwierig ist. Insofern ist die Einbeziehung des klinischen Kontextes grundsätzlich erforderlich (104, 105). Dies gilt insofern auch in Bezug auf die Verwendung der Auswertesoftware „Watson®“.

Die Verwendung der Auswertesoftware „Watson®“ verbessert und vereinfacht unserer Studie zufolge die Beurteilung der multiplanaren Prostata-MRT-Untersuchung und somit die diagnostische Qualität. Sie ist unserer Ansicht nach jedoch auch ein Weg zu der sicher in Zukunft immer bedeutungsvoller werdenden Verwendung der „künstlichen Intelligenz“ bzw. des „deep learning“ in der Medizin und im diesem speziellen Fall in der diagnostischen Radiologie. Da die multiplanare Prostata-MRT in Zukunft sicher immer häufiger eingesetzt werden wird, die Beurteilung der komplexen Bilder jedoch sehr aufwendig ist und dies erfahrene Radiologen voraussetzt, besteht, um die Effizienz bei der Diagnostik zu garantieren, der Bedarf, das Potential der künstlichen Intelligenz zu nutzen (106).

Die softwarebasierte Zusammenführung der drei diagnostischen Parameter der multiparametrischen Prostata-MRT: T2-Bildgebung, Diffusionsgewichtung und Kontrastmittelperfusion mittels „Watson®“ wäre eine Voraussetzung für den deep-learning-Prozess. Insofern könnte diese durch „Watson®“ generierte Zusammenführung der Diagnoseparameter in einem Bild einem künstlichen neuronalen Netzwerk ermöglichen, aus vielen Bildern zu lernen, um damit sicher verdächtige Gewebeveränderungen zu erkennen. Eine Heidelberger Forschergruppe um Bonekamp et al. stellten fest, dass ein derartiges „lernendes System“ den diagnostischen Radiologen bezüglich der Erkennung von Prostatakarzinomen überlegen war: Während die Radiologen nur 88 % der Patienten erkannten, die ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom aufwiesen, fand das Verfahren, welches mit der künstlichen Intelligenz arbeitete 92 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom (106).

## 8.1. Limitationen

Als Limitation dieser Arbeit muss angeführt werden, dass nicht von jedem Patienten, sondern nur von einem Teil derselben eine histologische Korrelation vorlag, so dass der Beweis, dass die mit der Prostata-MRT gestellten Diagnose in allen Fällen richtig ist, fehlt. Unsere Studie fußt im Wesentlichen auf der individuellen vom jeweiligen Befunder abhängigen Beurteilung der drei Sequenzen T2-Wichtung, DWI und DCE in Bezug auf jedes einzelne Karzinom und die daraus resultierende PI-RADS-Klassifikation.

Diese dient einer internationalen Vergleichbarkeit, beruht letztendlich jedoch auf einer individuellen Entscheidung des jeweiligen Befunders. Wird dagegen jedoch für denselben Befund „Watson®“ verwendet, so basiert die Entscheidung für die Beurteilung nicht mehr ausschließlich auf der individuellen Sichtweise des Befunders, sondern wird durch die softwarebasierte Auswertung, Darstellung und Reproduzierbarkeit unterstützt.

Des Weiteren wäre es von Vorteil gewesen, die zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten dieser Arbeit noch nicht vorliegende PI-RADS-V2-Klassifikation zu verwenden. Dies ist ein für das Prostatakarzinom als Weiterentwicklung der PI-RADS -V1-Klassifikation angelegtes standardisiertes Befundungsschema, die sogenannte 39-Sektoren-Karte nach der PI-RADS-V2 des American College of Radiology. Sie ermöglicht eine standardisierte Lokalisation des Tumors und erleichtert damit die Entnahme einer MR-gesteuerten Biopsie und die anschließende Therapie. [Abb. 5]



bei unklaren Befunden zu einer höheren Einstufung. Es dürfen maximal vier Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 3 bis 5 beschrieben werden. Sollten über vier solcher Läsionen vorliegen, so werden die vier Läsionen mit den höchsten Scores ausgewählt. Auch ist die Sektorenkarte erneuert worden: Nun gibt es 39 Sektoren: 36 Zonen der Prostata plus zwei für die Samenbläschen und eine für den Sphincter urethrae externus. Erste Studien deuten darauf hin, dass mit der neuen Version weniger falsch positive Befunde gestellt werden und es eine höhere Interreader-Übereinstimmung gibt (108). Daher sollte diese Studie nochmals unter PI-RADS-V2 vorgenommen werden. Dies könnte die Interreader-Übereinstimmung nochmals erhöhen.

## **9. Zusammenfassung**

In der Prostatakarzinomdiagnostik der multiparametrischen MRT ermöglicht die softwarebasierte geometrisch jeweils gleich gewichtete Überlagerung des Malignitätsmaßes der multiparametrischen Daten (Diffusion und Kontrastmitteldynamik auf die Prostataanatomie in der T2-Wichtung) eine höhere diagnostische Sicherheit. Dies gilt sowohl bei intraindividuell als auch bei interindividuell Betrachtung. Die prognostische Sicherheit der Karzinomdetektion wird somit erhöht.

Vermutlich basiert dieser Vorteil auf der fehlenden Abhängigkeit der softwarebasierten Analyse von der subjektiven Wahrnehmung des Befunders und dessen menschlichem Unvermögen, die Bilder der einzelnen multiparametrischen Daten vor seinem inneren Auge fusionieren und den Befund reproduzieren zu können. Dieses Verfahren scheint dadurch objektiver und weniger störanfällig.



## 10. Literaturverzeichnis

1. Franiel T, Eckardt N, Waginger M, Horstmann M. Radiologe 2014; 54:491–508.
2. Röthke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. RöFo 2013; 185(3): 253-261.
3. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22:746–757.
4. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, Scardino PT, Hricak H. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. Radiology 2006; 239:784– 792.
5. Franiel T. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate – technique and clinical applications. Rofo 2011; 183:607–617.
6. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moscovitz C, Udo K, Eastham J, Hricak H. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. Radiology 2011; 259:775–784.
7. Franiel T, Vargas AH, Mazaheri Y, Böhmer S, Hricak H, Akin O, Beyersdorff D. Role of endorectal prostate MRI in patients with initial suspicion of prostate cancer. Rofo 2013; 184:967–974.
8. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Eur Radiol 2011; 21:616–626.
9. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MRI of the prostate: clinical relevance and emerging applications. J Magn Reson Imaging 2011; 33:258–274.
10. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b-values of 1,000 and 2,000 s/mm<sup>2</sup>. AJR Am J Roentgenol 2010; 194:W33–W37.

11. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008; 18:71–77.
12. Schilling D, Kuroschi M, Mager R, Tsaui I, Haferkamp A, Röhke M. Fusion imaging in urology: combination of MRI and TRUS for detection of prostate cancer. *Urologe A* 2013; 52:481–489.
13. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, Hulsbergen - Van de Kaa CA, Wijes JA, Krabbe PF, Heerschap A, Barentsz JO. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241:449–458.
14. Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection – a multireader study. *Radiology* 2009; 250:145–151.
15. Li L, Wang L, Feng Z, Hu Z, Wang G, Yuan X, Wang H, Hu D. Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg* 2013; 3:100–112.
16. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumeda H, Miura S, Takizawa O, Ishigaki T. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:258–262.
17. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen - Van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Blickman JG, Barentsz JO. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229:248–254.
18. Franiel T, Ludemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. Pharmacokinetic MRI of the prostate: parameters for differentiating low-grade and high-grade prostate cancer. *Rofo* 2009; 181:536–542.
19. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006; 50:1163–1174.

20. Roethke MC, Lichy MP, Jurgschat L, Hennenlotter J, Vogel U, Schilling D, Stenzl A, Claussen CD, Schlemmer HP. Tumorsize dependent detection rate of endorectal MRI of prostate cancer – a histopathologic correlation with whole-mount sections in 70 patients with prostate cancer. *Eur J Radiol* 2011; 79:189–195.
21. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K, Strecker R, Hamm B. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding – multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 2011; 259:162–172.
22. 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; 19:411–417.
23. Franiel T, Fritzsche F, Staack A, Rost J, Hamm B, Beyersdorff D. Histopathologic quality of prostate core biopsy specimens: comparison of an MR-compatible biopsy needle and a ferromagnetic biopsy needle used for ultrasound-guided prostate biopsy. *Rofo* 2006; 178:1212–1218.
24. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP, Schilling D. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012; 30:213–218.
25. Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3 T MRI – comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:7–11.
26. Futterer JJ. Imaging of recurrent prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2012; 50:1075–1083.
27. Casciani E, Polettini E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, Gualdi GF. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1187–1192.

28. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012; 262:26–42.
29. Sella T, Schwartz LH, Hricak H. Retained seminal vesicles after radical prostatectomy: frequency, MRI characteristics, and clinical relevance. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:539–546.
30. Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, Kanao K, Goldman DA, Moscovitz CS, Reuter VE, Eastham JA, Scardino PT, Hricak H. Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. *Radiology* 2012; 265:478–487.
31. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moscovitz CS, Shukla-Dave A, Eastham J, Scardino P, Hricak H. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012; 188:1732–1738.
32. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Habber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011; 108:E171–E178.
33. Janus C, Lippert M. Benign prostatic hyperplasia: appearance on magnetic resonance imaging. *Urology* 1992; 40:539–541.
34. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, Dahi F, Shalhav AL, Karczmar G, Stadler WM. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010; 257:715-723.
35. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 2008; 246:168–176.
36. Hricak H. Imaging prostate cancer. *J Urol* 1999; 162:1329-1330.
37. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014, Berlin 2014; S. 92

38. Beske F, Becker E, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel: IGSF; 2007.
39. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad Med J 2003; 79(936):575-80.
40. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer. 2007. Available from: [http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf) (letzter Zugriff: 24.05.2016 11:20 Uhr).
41. Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie; Thieme: 1993, 2007;139.
42. Glover FE, Coffey DS, Douglas LL, Cardogan M, Russell H, Tulloch T, Baker TD, Wan RL, Walsh PC. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. J Urol June 1998; Volume 159, Issue 6; 1984 - 1987 aus Detlev Ganten, Walter Back. Molekularmedizinische Grundlagen von Tumorerkrankungen; Springer 2001; 502.
43. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(9):2257-60.
44. Nelson WG. Prostate cancer prevention. Curr Opin Urol 2007; 17(3):157-67.
45. Allot EH, Masko EM, Freeland SJ. Obesity and prostate cancer: weighting the evidence; Euro Urol. 2013 May; 63(5):800-9.
46. Richman EL et al: JAMA Internal Medicine (online) 10. Juni 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6536> (letzter Zugriff: 20.08.2017 17:46 Uhr).
47. Amboss - Fachwissen für Mediziner. Mikro- und makroskopische Anatomie der Prostata. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Prostatakarzinom> (letzter Zugriff: 23.02.2019, 13:57).

48. Bonkhoff H. Von der Pathogenese zur Prävention des Prostatakarzinoms. Wie entsteht das Prostatakarzinom? Was kann man dagegen tun? (Available from: [www.prostatakrebs-bps.de/15.08.2007](http://www.prostatakrebs-bps.de/15.08.2007). Letzter Zugriff: 01.03.2019. 13:48).
49. Krams M, Frahm S, Kellner U, Mawrin C. Kurzlehrbuch Pathologie; Thieme 2010; 18:337-338.
50. David G. Bostwick M.D. High Grade Prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer; American Cancer Society 2006; 75:7 1823-1836.
51. H. Bonkhoff. Neue Konzepte zur Pathogenese. Springer 2012, veröffentlicht in Uro News 2012; 16 (9).
52. Remmele W. Pathologie 5: Männliches Genitale. Springer 1997; 1:81.
53. Remmele W. Pathologie 5: Männliches Genitale. Springer 1997; 1:81-82.
54. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM: Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. Cancer 1986; 58:985- 993.
55. Grayhack, J. T. and D. G. Assimos. "Prognostic significance of tumor grade and stage in the patient with carcinoma of the prostate." Prostate 1983; 4(1):13-31.
56. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samarathunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. APMIS. 2016 Jun;124(6):433-5. doi: 10.1111/apm.12533.
57. Mostofi FK, Davis CJ Jr., Sesterhenn IA: Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992 Jul 1; 70 (1):235-53.
58. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979 Sept; 17(2):159-63.
59. Hilz H. Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance.; Urologe 1995 Jul; 34(4):275-82.

60. Lilja H., Christenson A. Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. PSA in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618-1625.
61. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine* 2009; 360(13):1310-9.
62. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2006; 166(1):38-43. MC Wang et al.: Purification of a human prostatic specific antigen. *Investig Urol (Berl)* 17/2/1979. S.159–163.
63. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, *Euro Urol* 2014 Jan; 53(1):68-80.
64. Manski D. *Urologielehrbuch.de* 2014. 3(10) PSA und Vorsorge. Available from: <https://www.urologielehrbuch.de> (letzter Zugriff: 24.08.2016 16:13 Uhr).
65. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22):2239-46.
66. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999; 16(6):621-6.
67. Amiel GE, Slawin, KM. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. *Urol Clin North Am* 2006, Aug; 33; Nr. 3, S. 329–337.

68. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Euro Urol 2014 Jan; 3(10).
69. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
70. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Euro Urol 2014 Jan; 4(10).
71. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004; 5(2):101-6.
72. Stöckle M, Wiegel T. Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or "Early Intermediate" Risk (PREFERE). 2013.
73. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. Cancer 1998; 82(2):342-8.
74. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama 1998; 11:975-80.
75. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steinneck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1708-17.
76. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Euro Urol 2014 Jan; 6(10).
77. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43(4):316-81.
78. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional

radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149):267-72.

79. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(3):289-95.
80. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, *Euro Urol* 2014 Jan; 8(10).
81. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, *Euro Urol* 2014 Jan; 9(10).
82. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(7):821-7.
83. Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* Feb 2004; 93 (3):258-261.
84. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matreev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU Guidelines on Prostate Cancer, *Euro Urol* 2014 Jan; 10(10).
85. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011; 31 (3):677-703.
86. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288-292.
87. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate tissue composition and MR measurements : investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e) and corresponding histologic features. *Radiology* 2010; 255: 485-494.

88. American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0 Available from: <https://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf> (letzter Zugriff: 28.12.2016 18:04 Uhr).
89. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; 21:616-626.
90. D'Amico AV. Biochemical Outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280(11):969-74.
91. Roethke MC, Kuru TH, Schultze S, Tichy D, Kopp - Schneider A, Fenchel M, Schlemmer HP, Hadaschik BA. Evaluation of the ESUR PIRADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3,0 Tesla. *Euro Radiol* 2014; 24:344-352.
92. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Pansky L, Pulbrook M, Böhm M, Haynes AM, Hayen A, Stricker PD. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. *J Urol* 2014; 192:67-74.
93. Hricak H. Imaging prostate cancer. *J Urol* 1999; 162:1329-1330.
94. Schimmoller L, Quentin M, Arsov C, Hiester A, Kröpil P, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Blondin D. Predictive Power of the ESUR scoring system for prostate cancer diagnosis verified with targeted MR-guided in-bore biopsy. *Eur J Radiol* 2014; 83:2103-2108.
95. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014; 192:648-58.

96. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, Scardino PT, Hricak H. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006; 239:784-92.
97. Yohizako T, Wada A, Hayashi T, Uchida K, Samura M, Uchida N, Kitagaki H, Igawa M. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol* 2008; 49:1207-13.
98. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, Gaing B, Deng FM, Taneja SS. Transition zone prostate cancer: revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:W266-72.
99. Rud E, Klotz D, Rennesund K, Baco E, Berge V, Lien D, Svindland A, Lundebjerg E, Berg RE, Eri LM, Eggesbø HB. Detection of the index tumor and tumor volume in prostate cancer using T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) alone. *BJU Int* 2014; 114:E32-42.
100. Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, et al.: Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol* 2017; 72 (6): 888–96;
101. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al.: PROMIS study group: Diagnostic accuracy; 389 (10071): 815–22;
102. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al.: PRECISION Study Group Collaborators: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet* 2017; 378 (19): 1767–77)
103. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM: Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70 (2):233-45
104. Schlemmer HP: Multiparametrische MRT der Prostata: Was muss der Radiologe für den Urologen wissen? *Radiologe* 2017; 57 (8): 621-30,

105. Franiel T, Quentin, M, Mueller-Lisse UG, et al.:MRI of the Prostate: Recommendations on Patient Preparation and Scanning Protokoll. *Rofo* 2017; 189 (1): 21-8).
106. Schelb, P, Kohl S, Radtke JP, Wiesenfarth M, Kickingereder P, Bickelhaupt S, Kuder TA, Stenzinger A, Hohenfellner M, Schlemmer HP, Maier-Hain K, Bonekamp D: Classification of prostate cancer on MRI: Deep vs. Clinical PI-RADS assessment. *Radiology* 119, DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190938>)
107. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F, Barry-Delongchamps N, Bruguière E, Portalez D, Malavaud B. Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. *Radiology* 2015; 275:458 – 468.
108. Franiel T, Asbach P, Teichgräber U, Hamm B, Foller S. Bildgebung der Prostata - Ein Update. *Fortschritt Röntgenstr.* 2015; 7-8.

### **10.1. Tabellen**

1. Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59:111-116.
2. Helpap B, Bubendorf L. Prostate Cancer. Part 1: Review of cell kinetics over the years 1966-2015 and future perspectives of the new grading of the International Society of Urological Pathology (ISUP). *Pathologe.* 2016 Feb; 37(1):3-10. doi: 10.1007/s00292-015-0123-y.
3. TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level  $\leq$  4 ng/ml. *N Engl J Med* 2004; 350:2239-224

5. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994; 151(1):99-102.
6. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margalis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. European Urology 2016 Jan; 69(1):16-40.
7. D'Amico AV. Biochemical Outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer. Jama 1998; 280(11):969-74.
8. Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiation therapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3):609-15.
9. Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. Fortschr Röntgenstr 2013; 185:253-261.
10. Bouyé S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. Prostate 2009; 69:105-13.

## **10.2. Abbildungen**

5. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margalis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0 Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf> (letzter Zugriff: 18.08.2019)

## **11. Danksagung**

Ich bedanke mich außerordentlich bei meinem Doktorvater PD Dr. Rainer Röttgen für die fürsorgliche Betreuung und die tatkräftige Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön gilt den zwei weiteren Befundern der MRT- Untersuchungen, ohne die diese Arbeit nie hätte zustande kommen können.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Lutz Lündemann für die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Danke den Patienten, die einwilligten an dieser Studie teilzunehmen.

Zum Schluss noch ein besonderer Dank an meine Familie, insbesondere an meine Töchter Christin und Julia, sowie an meine Söhne Paul und Carl, für ihre allzeitige Unterstützung.

## Eidesstattliche Versicherung

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

„*Multiparameter-MRT der Prostata - Ein Vergleich der konventionellen Auswertung mit einer Software-basierten Auswertung*“ bzw. „*Multiparametric MRI of the prostate - A comparison of the evaluation with and without a software-based analysis*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

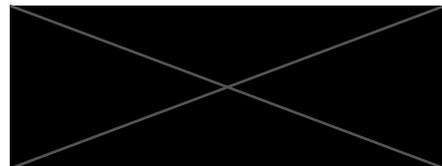
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. 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.

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

Datum 17.04.2021

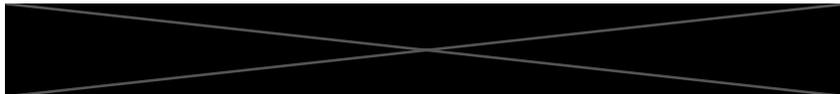
Unterschrift



### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Beatrix Cremer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Rainer Röttgen, Beate Paersch, Beatrix Cremer, Lutz Lüdemann *Perfusion and diffusion in prostate MRI: Computer-based fusion of multiparametric imaging data in the diagnostic evaluation of prostate cancer* PERFUSION 2016 29: 155-161.



Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in



Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Name, Vorname: Cremer, Beatrix**

**Emailadresse: beatrix.buecker@t-online.de**

**Matrikelnummer: 226217**

**PromotionsbetreuerIn: PD Rainer Röttgen**

**Promotionsinstitution/ Klinik: Institut für Radiologie Charité**

**Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)**

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

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

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



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr/ Frau *Vorname Name* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 27.05.2019
- Termin 2: 27.06.2019

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

- Die Verwendung des t-Tests nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung ist angemessen. Die Berücksichtigung der verbundenen Stichproben muss explizit erwähnt werden.
- Sowohl für die Korrelation als auch für die AUC sowie Sensitivität und Spezifität sind die Werte inklusive 95%-Konfidenzintervall anzugeben.
- Die Formulierung „grenzwertig signifikant“ sollte durch „nicht signifikant“ ersetzt werden.
- Die Kennzeichnung der Untersuchung als explorativ ist hinzuzufügen.

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

Datum: 27.6.19

Name des Beraters/ der Beraterin: Robert Röhle

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58

## **14. Lebenslauf**

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