

Diplomarbeit

**Evaluierung des diagnostischen Potentials der
multiparametrischen 3 Tesla MR Bildgebung in der
Abklärung von Patienten mit Verdacht auf ein
Prostatakarzinom: Eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Dominik Hackl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast, MBA

und

Univ. Prof. Dr. med. univ. Manfred Tillich

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.09.2018

Dominik Hackl e.h.

Vorwort

Das Management des Prostatakarzinoms birgt durch die heterogene Tumorbilologie große Herausforderungen.

Die traditionellen diagnostischen Methoden, wie der laborchemisch bestimmte PSA-Wert, die digitale rektale Untersuchung oder auch die Biopsie, liefern oft in ihrer Summe unklare oder widersprüchliche Ergebnisse.

Mit dem Ziel, die bisherigen Untersuchungsmethoden zu ergänzen, wurde in den 1980er Jahren das MRT in die Diagnostik der Vorsteherdrüse eingeführt. Der Stellenwert der urogenitalen Radiologie steigt seitdem rasant und das Wachstum hat sich in den letzten Jahren weiter beschleunigt.

Die unaufhaltsame Entwicklung der Medizintechnik stellt dabei immer neue Möglichkeiten zur Verfügung, die Prostata in ihrer Anatomie und auch funktionell zu betrachten. So konnte sich die multiparametrische MRT-Untersuchung etablieren, gleichzeitig lösen MRT-Geräte mit 3 Tesla Feldstärke die vorherige Generation mit 1,5 Tesla zunehmend ab, und können mittlerweile als neuer Standard angesehen werden. Auch kam es zur Entwicklung von Leitlinien, welche durch neue Erkenntnisse sowie der fortschreitenden Internationalisierung konstanten Änderungen unterworfen sind. Das Prostate Imaging and Report and Data System, kurz PI-RADS liegt nun in seiner zweiten Iteration vor (1).

Diese raschen Veränderungen erfordern laufend die Schaffung neuer Evidenz, um Therapieentscheidungen auf wissenschaftlicher Grundlage treffen zu können.

Metaanalysen zum Einsatz der Magnetresonanztomographie sind dazu gezwungen, ihre Schlüsse aus Studien zu ziehen, welche sich in Ihren Methoden teilweise stark voneinander unterscheiden, vor allem in Hinblick auf unterschiedliche Gerätegenerationen, Befundung nach verschiedenen Leitlinien oder Abweichungen, welche sich aus divergierenden Definitionen von gesund und krank ergeben (2-5).

Die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft erkennt das Potential des MRT bereits an, ist jedoch mit ihren Indikationen insbesondere in der Primärdiagnostik noch zurückhaltend (6).

Ziel dieser Studie ist, das diagnostische Potential der multiparametrischen 3 Tesla MR Bildgebung, befundet nach dem PI-RADS v2-Score, zu evaluieren, und somit den neuesten Entwicklungen im Umfeld der urogenitalen Radiologie Rechnung zu tragen.

Zusammenfassung

Fragestellung: Das Management des Prostatakarzinoms birgt durch die heterogene Tumorbiologie große Herausforderungen für die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt. In den letzten Jahren kam es sowohl durch medizintechnische Fortschritte als auch durch Änderungen in den Leitlinien zu Umbrüchen in der urogenitalen Radiologie. So konnte sich die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata etablieren, gleichzeitig steigt die Verbreitung von Geräten mit 3 Tesla Feldstärke an. Auch die PI-RADS- Klassifikation liegt in seiner zweiten Version vor. Ziel der Studie ist es, das diagnostische Potential der 3-Tesla MR-Bildgebung der Prostata, befundet mit PI-RADS v2, zu evaluieren.

Methoden: In dieser monozentrischen retrospektiven Studie wurden bei 140 Patienten eine multiparametrischen 3 Tesla MRT-Untersuchung der Prostata durchgeführt. Von diesen lagen als Einschlusskriterien entweder eine histologische Befundsicherung nach dem MRT (Biopsie oder radikale Prostatektomie), oder ein radiologisches Follow-up mit einem Mindestzeitabstand von 17 Monaten vor. Die Untersuchungen wurden mit einem 3T-Gerät durchgeführt und per PI-RADS v2- Klassifikation befundet. Weitere Variablen waren das Alter der Patienten, der PSA-Wert, das Prostatavolumen und die PSA-Density. Die statistische Auswertung erfolgte durch eine Receiver Operating Characteristic sowie per logistischem Regressionsmodell.

Ergebnisse: Von den 140 Fällen wurden 102 als maligne und 38 als benigne eingeordnet. Die Karzinome waren dabei allesamt histologisch gesichert, weitere 21 histologische Befunde waren benigne. Bei 17 Patienten lag ein follow-up-MRT vor, welches einen stationären oder regredienten PI-RADS-Verlauf zeigte.

Die AUC der ROC Kurve für die PI-RADS Klassifikation betrug $0,869 \pm 0,037$ (95% KI: 0,796 - 0,942), die logistische Regressionsanalyse ergab einen Koeffizienten von 1,49 (Odds ratio: 4,45). Ansonsten war lediglich das Patientenalter signifikant.

Wird ein PI-RADS- Cut-off-Wert von ≥ 4 verwendet, betragen für die Detektion eines Karzinoms die Sensitivität und Spezifität 89,2% bzw. 84,2%.

Wird der Cut-off-Wert bei ≥ 3 festgelegt, betragen sie 93,1% respektive 42,1%.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das 3 Tesla MRT ein taugliches diagnostisches Mittel in der Detektion des Prostatakarzinoms darstellt. Die PI-RADS-Klassifikation ist ein signifikanter Prädiktor für ein Karzinom. Die Ergebnisse legen nahe, den PI-RADS- Score von 3 noch als benigne zu betrachten.

Abstract

Goal: The management of prostate cancer remains challenging for urologists due to its heterogenous tumor aggressiveness. In the past years, technological progression and updates in guidelines led to significant changes in urogenital radiology. While the multiparametric MRI-examination became the standard protocol, the adoption of 3-tesla devices grew rapidly. The PI-RADS classification is now available in its second iteration. Goal of this study is the evaluation of 3 tesla MRI and PI-RADS v2 classification.

Methods: In this single center study, 140 patients underwent a multiparametric 3 Tesla MRI of the prostate. Inclusion criteria were either a histopathologic or imaging follow up with a minimum time interval of 17 month. The histologic data was acquired through biopsy or radical prostatectomy. All examinations were performed with a 3-tesla MRI-unit and assessed with PI-RADS v2 scoring system. Additional variables were age, PSA-Values, volume of the gland and PSA-density.

Statistical methods used were receiver operating characteristic and logistic regression analysis.

Results: Of the 140 included cases 102 were classified as malignant and 38 as benign. According to the standard of reference histopathology revealed 102 malignant and 21 benign. 17 patients were classified benign during follow-up.

AUC of the ROC curve for PI-RADS classification was $0,869 \pm 0,037$ (95% CI: 0,796 - 0,942), the regression coefficient was 1,49, which is equivalent to an odds ratio of 4,45.

Other than PI-RADS and patients age, no variables were significant.

If a cut-off value of PI-RADS ≥ 4 is used, sensitivity and specificity were 89,2% and 84,2% for cancer detection.

For PI-RADS ≥ 3 , sensitivity and specificity were 93,1% and 42,1%.

Conclusion: This study confirmed the diagnostic potential of 3 Tesla MRI for prostate cancer detection. PI-RADS classification was a significant predictor for prostate cancer. Additionally, the results suggest setting the cut-off value for malignant MRI at a PI-RADS score of ≥ 4 .

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung	1
1.1 Die Prostata.....	1
1.1.1 Anatomie und Physiologie.....	1
1.1.2 Pathologie der Prostata	2
1.2 Das Prostatakarzinom	4
1.2.1 Epidemiologie.....	4
1.2.2 Diagnostik und Früherkennung	4
1.2.3 Therapie	10
1.3 Multiparametrische Magnetresonanz- Tomographie der Prostata.....	12
1.3.1 Physikalische Grundlagen der MRT.....	12
1.3.2 PI-RADS v2 Score	14
1.3.3 Indikationen.....	16
1.3.4 Die diagnostische Wertigkeit der MRT der Prostata in der Literatur.....	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.1.1 Grundkollektiv.....	19
2.2 Parameter	19
2.3 Technische Parameter der MR-Untersuchung und Befundung	20

2.4	Anpassung von PI-RADS v1 auf v2	21
2.5	Statistische Datenanalyse.....	21
3	Ergebnisse – Resultate.....	23
3.1	PI-RADS	24
3.2	Ergebnisse der histologischen Untersuchungen.....	25
3.3	Lage der Läsionen im MRT	25
3.4	Prostatavolumen und Größe der Läsionen.....	26
3.5	PSA-Wert vor dem MRT	26
3.6	PSA-Density	26
3.7	Alter	26
4	Diskussion	27
4.1	Die diagnostische Wertigkeit der multiparametrischen 3 Tesla MRT- Untersuchung der Prostata.....	27
4.1.1	Signifikante Karzinome	28
4.1.2	PI-RADS 3 Läsionen	28
4.1.3	PI-RADS 1 Läsionen	29
4.1.4	Das prostatistische Urothelkarzinom	29
4.2	Alter	29
4.3	Prostatavolumen.....	30
4.4	PSA-Werte und PSA-Density.....	30
4.5	Mögliche Schwächen der Studie und von PI-RADS im Allgemeinen	30
4.6	Abschließende Bewertung und Ausblick.....	31
5	Literaturverzeichnis	33
	Danksagungen	39

Glossar und Abkürzungen

ESUR	European Society of Urogenital Radiology
UICC	Union internationale contre le cancer
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Density
PI-RADS	Prostate Imaging and Report and Data System
DHT	Dihydrotestosteron
MRT, MR	Je nach Kontext: Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomogramm, Magnetresonanztomograph
mpMRT	Multiparametrisches MRT
SNR	Signal to noise ratio
TRUS	Transrektaler Ultraschall
ERC	Endorectal coil, Endorektalspule
T	Tesla
T2w	T2-gewichtete Sequenz
DWI	Diffusionsgewichtete Sequenz
ADC	Apparent diffusion coefficient
SVI	Seminal vesicle invasion, Samenblaseninfiltration
ECE	Extracapsular extension, Kapselüberschreitung
ROC	Receiver operating characteristic
AUC	Area under the curve
OR	Odds-ratio
KI, CI	Konfidenzintervall
PIN	Intraepitheliale Neoplasie der Prostata
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
≥, ≤	Größer-gleich, Kleiner-gleich
et al.	Et alii
Bzw.	Beziehungsweise
d.h.	Das heißt
Vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- PI-RADS 5 Beispielbefund	15
Abbildung 2- PI-RADS 4 Beispielbefund	15
Abbildung 3- Receiver Operating Characteristic-Kurve	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Komplikationen der Prostatabiopsie (35).....	8
Tabelle 2- Logistische Regression.....	23
Tabelle 3- ROC- Area under the curve.....	24
Tabelle 4- PI-RADS Kreuztabelle.....	24

1 Einleitung

1.1 Die Prostata

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Bei der Prostata handelt es sich um eine sekundäre akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes. Sie ist ca. 3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick. Die Basis der Prostata ist der Harnblase zugewandt, während die Spitze (Apex) nach ventrokaudal weist. Die dorsale Beziehung zum Rektum ermöglicht die digitale-rektale Untersuchung (7).

Das Organ umschließt die proximale Urethra und wird von den Ductus ejaculatorii durchzogen, welche von dorsokranial in die Prostata eintreten und auf dem Colliculus seminalis in die prostatistische Harnröhre münden. Die Blutversorgung erfolgt variabel aus den Ästen der Arteria vesicalis inferior, welche an der Basis eintreten. Über den Apex können Äste der Arteria pudenda interna eintreten. Der venöse Abfluss erfolgt durch einen verzweigten Plexus, welcher schließlich in die tiefe dorsale Penisvene mündet. Die Innervation erfolgt sympathisch und parasympathisch durch die Segmente L1-S4 und ist für Erektion, Ejakulation und Kontinenz mitverantwortlich. Da die vaskulären und nervalen Strukturen in einem variablen Netz verlaufen, spricht man hier vom „Gefäß-Nerven-Bündel“. Der Lymphabfluss erfolgt über die Nodi lymphatici iliaci exteri und interni. Diese befinden sich in der Fossa obturatoria (8).

Die Prostatakapsel besteht aus muskulofibrösem Gewebe und schickt Septen in die Tiefe, welche das Organ in Läppchen unterteilen (7).

Histologisch besteht das Organ aus 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die durch Ductuli prostatici in die prostatistische Urethra münden. Die Drüsenzellen sind in bindegewebiges Stroma eingebettet. Charakteristisch sind die glatten Muskelzellen, welche für die Emission des Sekretes verantwortlich sind (9).

Die ESUR empfiehlt eine radiologische Unterteilung der Prostata in 39 Sektoren, welche im Wesentlichen auf den histologischen Erkenntnissen von McNeal fußt.

Folgende Zonen werden unterschieden:

1. Peripherzone: Sie nimmt die größte Masse der Prostata ein und umschließt die anderen Zonen mit Ausnahme des fibromuskulären Stromas. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist sie der Ausgangspunkt für das Prostatakarzinom. Nur die Peripherzone ist der digitalen-rektalen Untersuchung zugänglich.

2. Zentrale Zone: Sie umschließt keilförmig von kranial die Ductus ejaculatorii.
3. Periurethralzone: Sie umschließt den proximalen Anteil der prostatistischen Urethra.
4. Transitionszone: Sie umschließt lateral die Periurethralzone. Die Transitionszone ist gemeinsam mit der Periurethralzone der Ausgangspunkt der benignen Prostatahyperplasie.
5. Das fibromuskuläre Stroma, auch anteriore Zone, ist drüsenfrei und sitzt der Prostata an der Vorderseite auf (9, 10).

Diese Unterteilung kann bilateral vorgenommen werden. Weiters erfolgt radiologisch eine Einteilung in apikale, basale und mittige Drüsenanteile, welche jedoch nicht auf anatomischen Strukturen basiert, sondern als Übereinkunft zur Befundung von Schnittbildern und zur Nadelführung bei der Biopsie zu verstehen ist. Weiters gehören die Samenblasen und Harnröhre auf Höhe des Sphinkters zu den beurteilten Sektoren (10, 11).

Das saure Sekret der Prostata trägt ca. 30% zum Ejakulat bei. Unter anderem enthält es das Prostata-spezifische Antigen (PSA), welches als Protease das koagulierte Ejakulat verflüssigt, und so die Beweglichkeit der Spermien ermöglicht (9).

1.1.2 Pathologie der Prostata

1.1.2.1 Benigne Erkrankungen der Prostata

1.1.2.1.1 Benigne Prostatahyperplasie

Auch: Prostataadenom

Es handelt sich um eine noduläre Proliferation, welche bei annähernd jedem Mann unter DHT- und 17-Beta-Östradiol-Einwirkung stattfindet. Es sind dabei ausschließlich die Transitionalzone und die Periurethralzone betroffen. Sie führt zur Organvergrößerung, welche eine konsekutive Obstruktion der Harnröhre und damit verbundenen Miktionsbeschwerden bedingen kann. Histopathologisch kann die noduläre Hyperplasie bindegewebig, muskulär sowie glandulär konfiguriert sein (12).

Die benigne Prostatahyperplasie kann in der radiologischen Diagnostik per Ultraschall oder MRT als Karzinom imponieren oder ein solches verschleiern (11).

Die benigne Prostatahyperplasie gilt jedoch nicht als Risikofaktor für die Entstehung eines Karzinoms (13).

1.1.2.1.2 Prostatitis

Die Entzündung der Prostata ist häufig mit der benignen Hyperplasie vergesellschaftet. Ätiologisch stehen vor allem ascendierende bakterielle Infektionen im Vordergrund, jedoch sind auch Sekretstau und post-interventionelle Ursachen möglich. Als Sonderform ist die Prostatatuberkulose zu nennen, welche fokale Herde im MRT verursacht und sich differentialdiagnostisch nur schwer vom Karzinom abgrenzen lässt. Klinisch fallen vor allem ein dumpfer perinealer Schmerz sowie Dysurie auf, auch eine Harnretention ist möglich (11, 12).

Je nach Schweregrad einer in einer Biopsie festgestellten Prostatitis, wird eine antibiotische Behandlung, eine Verlaufs-PSA-Kontrolle sowie eine Wiederholung der Biopsie empfohlen (14).

1.1.2.2 Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie PIN und Atypical Small Acinar Proliferation ASAP

Bei der PIN und bei der ASAP handelt es sich um präkanzeröse Läsionen der Prostata im histologischen Befund.

Man ist dazu übergegangen, die PIN nun in 2 statt 3 Stufen einzuteilen, High-Grade PIN (Alte Bezeichnung PIN II und III) und Low-Grade PIN (vormals PIN I) (15).

Der LG-PIN wird gemeinhin ein geringes Entartungsrisiko zugerechnet, weiters wird von einer großen Abhängigkeit vom befundenden Pathologen ausgegangen, weshalb dieser Befund eine untergeordnete Rolle einnimmt (14).

Wird bei einer Biopsie eine HG-PIN festgestellt, besteht durchschnittlich, laut einer Zusammenfassung von Studien aus dem Zeitraum 2000-2005, eine Wahrscheinlichkeit von 21%, dass in einer Folgebiopsie ein Karzinom festgestellt wird. Dieser Wert ist seit 1995 kontinuierlich gesunken, was durch die verbesserte Technik der initialen Biopsie erklärt wird (16).

Die ASAP bezeichnet histologische Läsionen, welche nur wenige Malignitätskriterien erfüllen (14). Die Wahrscheinlichkeit von durchschnittlich 41%, in einer Folgebiopsie ein Karzinom zu finden, erlaubt die Annahme, dass der ASAP ein höheres malignes Potential innewohnt als der HGPIN (16).

In beiden Fällen wird eine Wiederholung der Biopsie in 3-6 Monaten empfohlen (14).

1.1.2.3 Maligne Erkrankungen der Prostata

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Weltweit steht das Prostatakarzinom bei der Inzidenz, nach Lungen- und Brustkrebs, mit 7,1% an dritter Stelle. 2018 werden 1,3 Millionen Neuerkrankungen sowie 360.000 Todesfälle durch das PCa erwartet. Die Mortalität scheint in letzter Zeit zu sinken, was vor allem auf die verbesserte Früherkennung zurückgeführt wird (17).

Im Jahre 2012 betrug die Zahl der neu diagnostizierten Krebsfälle in Europa bei Männern ca. 1,8 Millionen (ausgenommen Nicht-Melanozytärer Hautkrebs). Mit 417.000 Fällen oder 22,8% rangiert das Prostatakarzinom dabei an erster Stelle, gefolgt vom Lungenkarzinom (291.000 Fälle oder 15,9%) und dem kolorektalen Karzinom (242.000 Fälle oder 13,2%) (18).

Mit 92.000 Todesfällen nimmt es bei der Mortalität nach dem Lungenkarzinom und dem kolorektalen Karzinom den 3. Platz ein. In Österreich wurde 2012 von 1110 neuen Fällen ausgegangen (18).

Weltweit macht das Prostatakarzinom 15 % der Krebsfälle aus, mit einem kumulativen Risiko von 3,8% bis zum 75. Lebensjahr daran zu erkranken (19).

1.2.2 Diagnostik und Früherkennung

1.2.2.1 Alter

Das Alter stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten des Prostatakarzinoms dar. Der Inzidenz Gipfel wird zwischen 65 und 69 Jahren eingeordnet und die Neuerkrankungsrate beträgt je nach Literatur zwischen 58 bis 905 pro 100.000 Einwohnern (6).

1.2.2.2 Digitale-rektale Untersuchung DRU

Die DRU ist eine einfache, nicht-invasive sowie sehr kostengünstige Untersuchung der Vorsteherdrüse. Dabei wird die Prostata rektal mit dem Finger palpirt. Vor allem Karzinome der Peripherzone können dabei als tastbare Strukturverdichtungen imponieren. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 1999 ergab eine hohe Spezifität (0,94) und einen hohen negativen Vorhersagewert (0,99), die Sensitivität mit 0,59 und der positive prädiktive Wert von 0,49 lassen jedoch zu wünschen übrig (20).

Eine Untersuchung von 2005 erbrachte bei Patienten mit einem PSA-Wert von 2,5-10 ng/ml keine Korrelation zwischen Tastbefund und positiver Biopsie. Lediglich bei lokal fortgeschrittenem Karzinom (klinisches T3 bzw. T4) konnte die Methode 100% der Malignome erkennen (21).

So wird die DRU als alleinige Screeningmethode nicht empfohlen, nur als Ergänzung zur PSA-Wert-Bestimmung hat sie ihre Berechtigung (6).

1.2.2.3 Prostata-Spezifisches Antigen PSA

Der PSA-Wert spielt derzeit die Schlüsselrolle sowohl in der Erkennung als auch in der Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms.

Er ist organ- jedoch nicht karzinomspezifisch, d.h. auch andere Faktoren wie eine benigne Prostatahyperplasie oder die Prostatitis können zu einem erhöhten Serumspiegel führen (6).

PSA-Cut off -Wert zur weiterführenden Diagnostik?

Ein Wert, ab dem das Karzinom-Risiko sprunghaft ansteigt, konnte nicht identifiziert werden. Man geht von einem linearen Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Tumornachweis aus (6).

Die Risikostratifizierung von PSA-Werten kann durch Nomogramme geschehen. Zwei Modelle, Steyerberg und Kattan, welche eine vergleichbare Genauigkeit liefern, haben sich als brauchbar erwiesen und können dazu genutzt werden, den Vorteil einer Biopsie zu beziffern (22).

Derzeit wird in der S3-Leitlinie ab einem PSA-Wert von 4 ng/ml eine weitere Abklärung per Biopsie empfohlen (6).

PSA-Density

Um die Aussagekraft des PSA-Wertes zu erhöhen, wird neben kinetischen Parametern wie Velocity (Anstiegsgeschwindigkeit) und Doubling-Time auch noch die PSA-Density eingesetzt. Diese berechnet sich nach der Formel $PSA-Density = PSA / \text{Prostatavolumen}$ und hat die Einheit ng/ml/ml. Sie setzt also den PSA-Wert mit dem Volumen der Prostata in Relation, um einem erhöhten Spiegel bei einer benignen Hyperplasie Rechnung zu tragen. Die Studienlage ist dabei heterogen. Milkovic et al. sehen einen signifikanten Vorteil, Patienten ab einer PSAD von 0,17 einer Biopsie zuzuführen (23), Kundu et al. stellen eine

signifikante Korrelation zwischen erhöhter PSAD und schlechterer prognostischer Faktoren, wie etwa dem Gleason-Score, fest (24).

Presti et al. sehen in einer prospektiven Studie keinen Vorteil bei der Detektion von T1-Karzinomen (25).

Alles in allem wird die PSA-Density noch nicht als ausreichend prospektiv abgesichert angesehen, um in der klinischen Praxis eine Rolle zu spielen (6).

1.2.2.4 Screening der gesunden Bevölkerung?

Bezüglich eines Screenings mittels PSA-Bestimmung werden in einer Meta-Analyse Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert mit etwa 72%, 93% und 25% angegeben. Dies lässt auf eine hohe Anzahl von Falsch-Positiven Ergebnissen schließen (26).

In der ERSPC-Studie wird eine Reduktion der PCa-Spezifischen Mortalität um 21% angegeben, für das Gesamtüberleben kann jedoch kein Vorteil des gescreenten Studienarmes festgestellt werden (27).

Die Sinnhaftigkeit einer verdachtsunabhängigen Untersuchung im Rahmen eines Screeningprogrammes ist weiterhin umstritten, auch da eine Überdiagnose und daraus eine Übertherapie begünstigt wird (6).

1.2.2.5 Biopsie

Biopsien der Prostata werden heute üblicherweise gezielt per transrektalem Ultraschall durchgeführt. Dies führt mit einer Sensitivität von 88% gegenüber 77% bei einer rein digital gesteuerten Biopsie zu einer deutlichen Verbesserung der Detektions-Rate (28). Weiters wird der Sweet-Spot, also der Kompromiss zwischen diagnostischer Performance und Komplikationsrate, derzeit bei ca. 10-12 entnommenen Stanzzyllindern (engl. „Cores“) angenommen (6). Dabei werden laut einer Übersichtsarbeit um 31% mehr Karzinome detektiert als beim mittlerweile als insuffizient angesehenen Sextanten-Modell, bei dem 6 Cores entnommen werden (29).

Eine weitere Steigerung auf 18 oder sogar 24 Cores (Saturationsbiopsie) bringt keinen signifikanten Vorteil mehr, erhöht jedoch die Komplikationsrate (29). Bei schwierigen Fällen mit mehreren negativen Vorbiopsien bei erhöhtem PSA-Wert werden 18 Zylinder empfohlen (30).

Es gibt verschiedene Ansätze zur Verbesserung der konventionellen ultraschallgezielten Biopsie.

Bei der Fusionsbiopsie wird technisch ein mpMRT-Bild mit einem TRUS-Bild in Echtzeit verschmolzen und ermöglicht die gezielte Punktion von suspekten Arealen. Die Studie von Jesse D. Le et al. zeigt, dass bei einer Fusionsbiopsie eine höhere Konkordanz zwischen dem Gleason Score der Stanze und dem der Prostatektomie als bei herkömmlicher Technik besteht (31).

Die MR-gezielte Biopsie sollte dabei immer mit der TRUS- gesteuerten Biopsie kombiniert werden, da ansonsten 27% der Karzinome unentdeckt bleiben können (32). Im rezenten PRECISION-Trail wurde eindrucksvoll nachgewiesen, dass das MRT im Management vorteilhaft gegenüber dem Standardvorgehen ohne MR-Triage und mit TRUS-Biopsie ist (33).

Weiters gibt es die Möglichkeit, die Nadel direkt unter MRT-Kontrolle zu führen. Diese Technik scheint vor allem bei Re-Biopsien der herkömmlichen Technik überlegen zu sein, benötigt jedoch noch weitere Evidenz (34).

Die häufigsten Komplikationen einer Prostatabiopsie stellen Blutungen dar. Dabei kann insbesondere zwischen Hämaturie, Hämatochezie, Hämatospermie und rektalen Blutungen unterschieden werden. Makrohämaturie ist ein sehr häufiges Phänomen und wird in der Literatur zwischen 10 und 84 Prozent angegeben. Die hohe Varianz wird dabei durch verschiedene Definitionen (sichtbares Blut oder Notwendigkeit einer Katheterisierung), unterschiedliche Symptombauern und verschiedenartige Datenerhebungen (Interview oder Befragung per Fragebogen) erklärt (35). Eine Zusammenfassung der weiteren Komplikationen ist in Tabelle 1 zu finden.

Die Mortalität im Zuge der Biopsie wird laut einer kanadischen Studie mit 0,09% angegeben, es sollte also die Lebenserwartung des Patienten bei der Planung der Intervention miteinbezogen werden. (35)

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass milde Komplikationen wie leichte Schmerzen oder passagere Hämaturie sehr häufig sind, ernsteren wie Infektionen sollten mit Prophylaxe begegnet werden (35).

Art der Komplikation	%	Kommentar
Rektale Blutung	1,3-45	Lebensbedrohliche Blutung sehr selten
Hämatospermie	1,1-93	Soziales Stigma erschwert die Datenerfassung
Infektion	0-6,3	Antibiotikaprophylaxe ist Leitliniengerecht
Schmerzen		Schmerzmanagement ist obligat, 18% der Patienten verweigern eine Re-Biopsie
Harnverhalt	0,2-1,7	Normalerweise vorübergehend, symptomatische Therapie indiziert
Dysurie	6-25	Normalerweise vorübergehend, symptomatische Therapie indiziert
Erektile Dysfunktion		Sehr heterogene Datenlage, Effekt auf die Psyche, Reversibel

Tabelle 1- Komplikationen der Prostatabiopsie (35)

1.2.2.6 Bildgebung

1.2.2.6.1 Transrektaler Ultraschall TRUS

TRUS wird derzeit hauptsächlich zur anatomischen Orientierung bei der systematischen Biopsie der Prostata eingesetzt.

Es gibt jedoch auch Ansätze, Karzinomfoci direkt im Ultraschall zu erkennen und gezielt zu biopsieren. Dabei können unter anderem Größe, Beschaffenheit des Randes sowie Hypervaskularisierung von Läsionen sonographisch beurteilt werden (36).

Zwar wird besonders dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall ein gewisses Potential zugeschrieben (36), jedoch kann dieser bei Patienten mit einem PSA-Wert unter 20 keine signifikanten Ergebnisse liefern (37). Bei der Abschätzung einer lokalen Ausbreitung bei verifiziertem Karzinom ist der TRUS der DRU nicht überlegen (38). Weiters ist die starke Abhängigkeit von der Untersucherin/dem Untersucher bei der Sonographie zu bedenken (39).

Insgesamt raten die Leitlinien von einem Einsatz in der Primärdiagnostik ab (6).

1.2.2.6.2 Nuklearmedizin

Die Knochenszintigraphie ist bei Patienten mit Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Karzinom indiziert. Dies kann an mehreren Parametern festgemacht werden, z.B. ein PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml, einem Gleason Score von ≥ 8 , Knochenschmerzen oder einem T3/T4-suspekten DRU- Befund (6).

Die PET-Untersuchung kann sowohl zur Evaluation von Knochenmetastasen als auch eines biochemischen Rezidivs eingesetzt werden. Verschiedene Tracer sind dabei in Diskussion, Polanec et al. zeigen hier eine Sensitivität und Spezifität von 89.7%, respektive 96.1% (40).

1.2.2.6.3 Magnetresonanz- Tomographie

Siehe Kapitel 1.3

1.2.2.7 Grading

Der histopathologische Gleason-Score bleibt einer der wichtigsten und stärksten prognostischen Faktoren des Prostatakarzinoms. Er basiert auf einer Studie von 1959, bei der fünf histologische Muster definiert wurden. Da viele Karzinome mehrere Wachstumsmuster aufweisen, werden die zwei häufigsten miteinander addiert und als Gleichung angegeben (z.B. 3+4=7). Die ursprünglichen Kriterien wurden mittlerweile mehrmals überarbeitet, um die Tumorbilogie besser zu repräsentieren. So werden die Scores 2 bis 5 vom Pathologen üblicherweise nicht mehr berichtet, da diese schlecht reproduzierbar waren und kaum mit dem Score nach einer radikalen Prostatektomie korrelierten. Das hat dazu geführt, dass der Score 6 als jener mit dem geringsten Risiko angegeben wird. Weiters wird nun auch das dritthäufigste Muster berücksichtigt, wenn dieses die anderen übersteigt. An histologischen Subtypen sind das intraduktale Karzinom (IDC) und das mucinöse Adenokarzinom zu nennen. Ersteres ist meistens mit einem schlechteren Verlauf assoziiert, kann jedoch auch als Vorläuferläsion auftreten. Beim mucinösen Karzinom besteht noch kein Konsens in der Fachwelt, wird jedoch nicht als zusätzlicher Risikofaktor angesehen (41).

Es hat sich gezeigt, dass die Scores 3+4=7 und 4+3=7 insgesamt sehr häufig gestellt werden und in ihrer Prognose divergieren. Um dieser Unschärfe zu begegnen wurde vom Johns Hopkins Hospital ein neues System vorgeschlagen, welche die Gleason Scores 1-5 zur Grade Group 1, 3+4=7 zur Grade Group 2, 4+3=7 zur Grade Group 3, 4+4=8 zur Grade Group 4 und die Scores 9 und 10 zur Grade Group 5 zusammenfasst (42).

1.2.2.8 Staging und Prognose

Es wird die UICC-Klassifikation angewendet (43).

Zuerst sollte zwischen lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Karzinom unterschieden werden. Einen ersten Anhaltspunkt gibt dabei die DRU, jedoch können und sollen Erkenntnisse von Biopsie und Bildgebung mit berücksichtigt werden (6).

Bei T1 und T2 handelt es sich um auf die Prostata beschränkte Läsionen (43). Laut einer Studie von 2007 hat das Ergebnis einer MR-Untersuchung nur Einfluss auf 1,3% der untersuchten Patienten, die Indikation für Bildgebung, im Hinblick auf ökonomische Gesichtspunkte, sollte bei niedrigem Stadium also genau gestellt werden (44).

Lokal begrenzte Karzinome können je nach PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Stadium in Low-Risk- (PSA \leq 10 ng/mL, Gleason Score \leq 6 sowie T1c bzw. T2a), Intermediate-Risk- (PSA zwischen 10 und 20 ng/mL, Gleason Score =7 sowie T2b) und High-Risk- (PSA \geq 20 ng/mL, Gleason Score 8-10 sowie T2c) Karzinome eingeteilt werden (45). Das relative Risiko für die krebspezifische Mortalität bei operativer Therapie steigt gegenüber Low-Risk (1.0), auf Intermediate-Risk (4,9), sowie auf High-Risk (14,2) an (46).

Ab einem PSA-Wert von 10 ng/mL steigt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Knochenmetastasen derart an (PSA <10 ng/mL: 2,3 % ; PSA 10-19,9 ng/mL: 6 %) (47), dass eine Knochenszintigraphie im Rahmen des Stagings als sinnvoll erachtet wird (6). Beim lokal fortgeschrittenen Tumor (T3 bzw. T4) wird von einer Prävalenz von 46,6 % ausgegangen (47).

1.2.3 Therapie

1.2.3.1 Active Surveillance

Active Surveillance bezeichnet eine abwartende Therapiestrategie mit kurativer Intention. Sie wurde entwickelt, um die Übertherapie von nicht-signifikanten Karzinomen zu verhindern. Dabei wird in dreimonatigen Intervallen per PSA-Kontrollen, Re-Biopsien und DRUs kontrolliert, ob ein Fortschreiten der Erkrankung vorliegt und gegebenenfalls eine kurative Therapie eingeleitet. Die Patientenauswahl wird derzeit nach folgenden Kriterien vorgenommen: PSA \leq 10 ng/mL, Gleason-Score \leq 6, Stadium T1c bis T2a, die Lebenserwartung sollte über 15 Jahre liegen und die Histologie sollte in weniger als 3 Stenzen je weniger als 50% des Blickfeldes betragen (48).

1.2.3.2 Watchful Waiting

Auch Watchful Waiting bezeichnet ein abwartendes Verfahren, ist jedoch palliativ ausgelegt. Im Fokus steht die Lebensqualität des Patienten, also die Symptomkontrolle und die Nicht-Schädlichkeit der therapeutischen Interventionen. Die Kriterien zum Einschluss von Patienten sind weniger scharf definiert als bei Active Surveillance. Die Hauptrolle aus

medizinischer Sicht spielt die Lebenserwartung, welche unter 10 Jahren betragen sollte (6). Natürlich muss der Patientenwunsch immer berücksichtigt werden, auch Kontraindikationen von aktiven Therapieformen können eine Rolle spielen (49). Laut Bill-Axelsson et al. ist die radikale Prostatektomie dem Watchful Waiting, gemessen an der Mortalität, überlegen (50).

1.2.3.3 Hormonablative Therapie oder Androgendeprivation ADT

Die hormonablative Therapie hat ihre Indikationen hauptsächlich im palliativen Setting (6). Die Wirkung beruht auf dem Entzug des männlichen Geschlechtshormones Testosteron, welches als Wachstumsfaktor für das Prostatakarzinom gilt.

Dies kann sowohl chirurgisch (durch die Kastration) als auch medikamentös erfolgen.

Die Datenlage kann als sehr heterogen beschrieben werden (6).

So scheint der positive Effekt auf das progressionsfreie Überleben erwiesen (6, 51), für das Gesamtüberleben liegen jedoch widersprüchliche Daten vor. Beispielsweise besteht laut Nair Et al. erst nach 10 Jahren ADT ein signifikanter Benefit, was bei vielen älteren Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung diese Methode in Frage stellt (51). Die Studie des Medical Research Council aus dem Jahr 1997 liefert hauptsächlich die Evidenz zum Einsatz der ADT, weist jedoch selbst auf Limitationen durch verbesserungswürdige Datengrundlage hin (6, 52).

Als Hauptindikation ist die ADT eine Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom, wo sie auch in Verbindung mit einer konventionellen Chemotherapie eingesetzt werden kann (6, 53).

1.2.3.4 Radikale Prostatektomie RPE

Die radikale Prostatektomie ist der primäre kurative Ansatz bei lokal begrenztem Tumor. Dabei werden chirurgisch die komplette Drüse, die Samenblasen sowie Teile des Vas deferens resektiert. Wenn möglich, sollte nervenerhaltend operiert werden, um eine postoperative erektile Dysfunktion zu verhindern (45).

Laut der ProtecT-Studie war die Rate an Disease-progression bei der RPE etwa halb so groß wie die der Active Surveillance-Gruppe, dies wirkte sich jedoch nicht auf das Gesamtüberleben oder die krebspezifische Mortalität aus (54).

Eine Lymphknotendissektion scheint das onkologische Outcome nicht zu verbessern, kann jedoch zusätzliche Informationen zum Staging liefern (55).

1.2.3.5 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist neben der Prostatektomie ein Verfahren mit kurativem Ansatz. Die Strahlenquelle kann dabei extern (perkutane Strahlentherapie) oder im Körperinneren (Brachytherapie) platziert werden (6).

Kupelian et al. haben gezeigt, dass die perkutane Bestrahlung (Dosis ≥ 72 Gray) und die Brachytherapie der radikalen Prostatektomie im Hinblick auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs ebenbürtig sind (56).

Moderne Verfahren wie die 3D-konformale Strahlentherapie sind der konventionellen in Sachen therapiebedingter Toxizität überlegen (57).

Bei der Brachytherapie gibt es die Möglichkeiten, kleine radioaktive Stifte („Seeds“) permanent in die Prostata einzubringen (genannt low dose rate, LDR), oder im HDR (high dose rate)- Verfahren eine starke Iridium-192-Strahlenquelle einzusetzen, welche nach der Therapiesitzung wieder entfernt wird. Während LDR-Brachytherapie bei Patienten mit geringem Risikoprofil zum Einsatz kommt, ist die HDR-Therapie bei mittlerem und hohem Risiko empfohlen. Zur Effektivität ist anzumerken, dass direkte Vergleichsstudien zwischen den einzelnen kurativen Verfahren noch ausständig sind (6).

1.3 Multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata

1.3.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Nach Duale Reihe Radiologie (58):

Wasserstoff-Ionen verhalten sich vereinfacht gesehen wie Stabmagnete, welche ein eigenes kleines Magnetfeld aufbauen. Sie sind normalerweise nicht geordnet, weshalb der Körper als Ganzes nicht magnetisch ist.

Das starke Permanentmagnetfeld des MRTs richtet die Protonen parallel und antiparallel zur Achse des Feldes aus. Der energiereichere antiparallele Zustand wird geringfügig seltener angenommen als der parallele.

Die Protonen rotieren um die Achse des Hauptmagnetfeldes (=“Präzessionsbewegung“) in einer bestimmten Frequenz (Präzessionsfrequenz oder LARMOR-Frequenz), welche von der Magnetfeldstärke abhängt.

Zusätzlich besteht eine Eigendrehung der Protonen um eine Achse, welche nicht dem Hauptmagnetfeld entspricht, genannt Spin-Achse.

Von einer Antenne ausgesandte Hochfrequenz (HF)- Impulse lösen eine Resonanz aus, wenn sie der Präzessionsfrequenz entsprechen. Daraus folgen zwei Vorgänge:

1. Einige Protonen werden vom energieärmeren parallelen Zustand in den energiereicheren antiparallelen Zustand gebracht, genannt Anregung.
2. Eine Synchronisierung der Protonen in der Achse um das Hauptmagnetfeld, sie sind nun in einer gemeinsamen Phase in der Kreisbahn.

Anfangs entspricht der Gesamtmagnetisierungsvektor der Protonen der Hauptmagnetisierungsachse.

Nach Einstrahlung des HF-Impulses wird der Vektor ausgelenkt. Anschließend geht dieser wieder in seinen Ausgangszustand zurück. Beim Zurückfallen vom antiparallelen in den parallelen Zustand (=Abregung) entsteht ein HF-Signal, welches detektiert wird und die Grundlage für das Bild darstellt.

Es wird zwischen 2 Aspekten der Rückbildung der Anregung unterschieden:

1. Wiedezunahme der Längsmagnetisierung (Synonyme: T1-Relaxation, Spin-Gitter-Relaxation, Längsrelaxation, longitudinale Relaxation)
2. Abnahme der Quermagnetisierung, die Präzessionsachsen verlieren ihre Synchronität (Synonyme: T2-Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation, Querrelaxation, Transversalrelaxation)

Die beiden Relaxationsvorgänge werden durch die Zeitkomponenten T1 und T2 beschrieben.

- T1-Zeit ist die Zeitkonstante, die den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors in Richtung des Hauptmagnetfeldes beschreibt. Sie ist dadurch definiert, dass 63% der Protonen wieder in ihre Ausgangsposition zurückgekehrt sind. Diese Zeit wird dadurch bestimmt, wie schnell die Protonen ihre Energie wieder an die Umgebung (Gitter) abgeben können.
- T2-Zeit ist die Zeitkonstante für die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors in der Transversalebene. Dieses ist auch von der Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander abhängig (=Spin-Spin-Relaxation).

Je weniger sich die Spins gegenseitig beeinflussen, desto länger bleiben sie in der Phase, z.B. Wasser hat eine hohe T2-Zeit.

Das Bild entsteht durch Hochfrequenz-Signale, die von verschiedenen Geweben nach Anregung abgestrahlt werden.

Als Sequenz bezeichnet man eine zeitlich definierte Folge an HF-Signalen.

Die Signalintensität wird von 3 Faktoren bestimmt:

1. Gewebeparameter (Dichte, T1-, T2-Zeiten)
2. Sequenztyp (T1-, T2-gewichtet, fettgesättigte Sequenz)
3. Parameterwahl: TR, TE, Flip-Winkel usw.

1.3.2 PI-RADS v2 Score

Seit den 1980er Jahren wird das MRT als Untersuchungsmethode der Prostata angewandt. Mit Fortschreiten der Technik, insbesondere der Entwicklung der multiparametrischen MRT-Untersuchung, und damit auch der zunehmenden Verbreitung, wurde es als notwendig erachtet, Erhebung, Auswertung, Dokumentation und Kommunikation der Befunde international zu standardisieren. 2012 wurden von der ESUR die ersten Guidelines veröffentlicht, welche seitdem in klinischen und akademischen Studien verifiziert wurden (1).

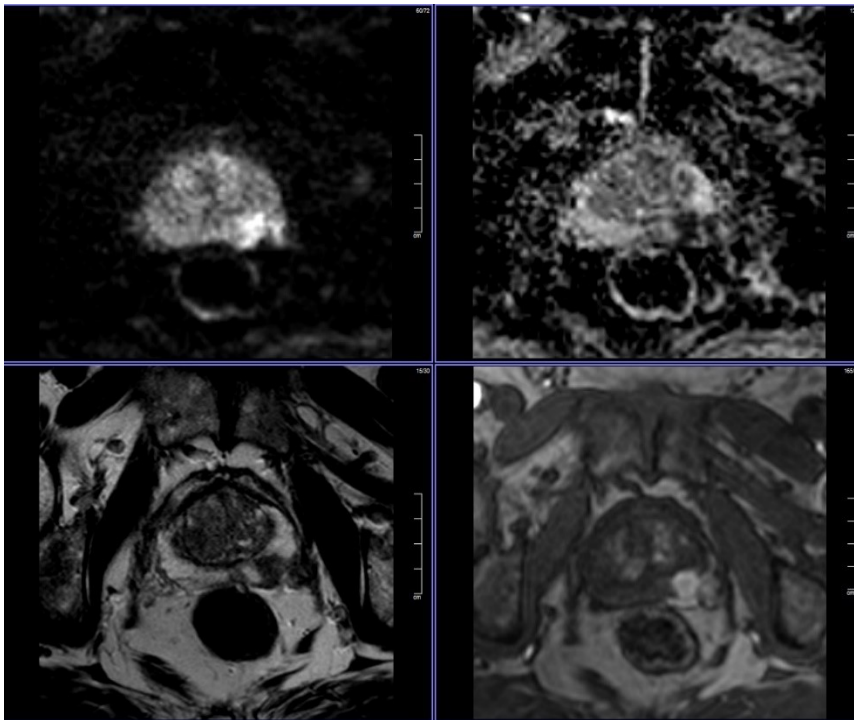
Um den vorhandenen Limitationen und einer weiteren globalen Verbreitung Rechnung zu tragen, liegt das PI-RADS-System nun in seiner 2. Iteration vor (1).

PI-RADS v2 legt apparative Mindeststandards fest, welche von jedem Zentrum eingehalten werden sollten. Dazu zählen T2-gewichtete Aufnahmen in idealerweise 3 Ebenen, T1-gewichtete Bilder in Verbindung mit Serien zur Bestimmung der Kontrastmittel-Dynamik, sowie diffusionsgewichtete Aufnahmen (ADC-Maps mit high-b-Values) (1). Optional ist die Anwendung der Magnetresonanz-Spektroskopie, deren Rolle gerade kontrovers diskutiert wird (59). Sie gibt Informationen über An- oder Abwesenheit eines Karzinoms, kann aufgrund der groben Ortsauflösung jedoch beim Staging nicht eingesetzt werden (59).

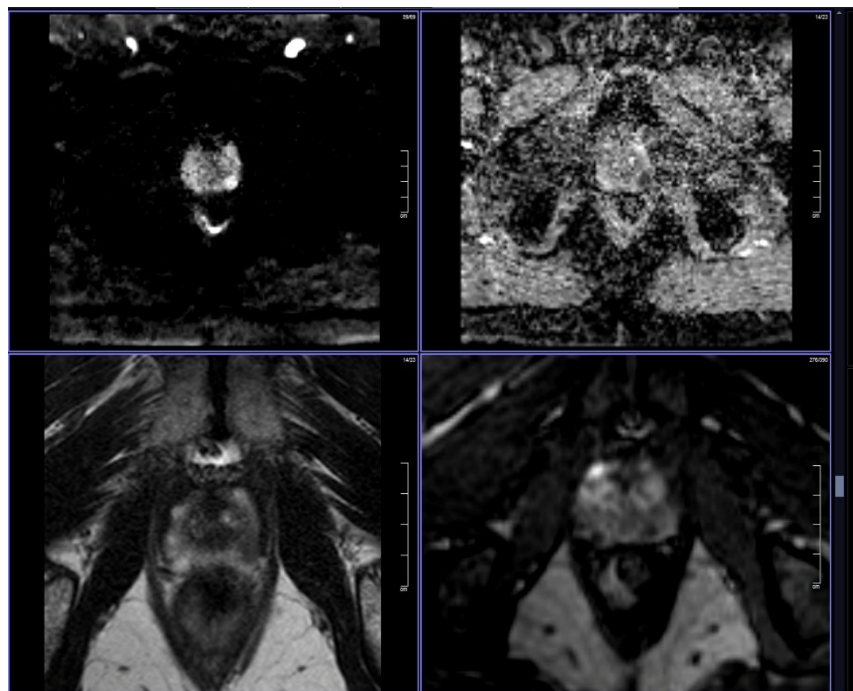
Es werden 3 Protokolle unterschieden, das Detection-Protokoll für Erstdiagnosen, das aufwändigere Staging-Protokoll (v.a. zur Evaluation von Kapselüberschreitungen) und das Nodes- und Bone-Protokoll, welches zusätzlich die LWS miteinschließt (59).

Das Prostatakarzinom ist üblicherweise multifokal, wobei die größte Läsion den höchsten Gleason-Score beinhaltet und am ehesten zur Kapselüberschreitung neigt. Von bis zu vier Läsionen sollte ein individueller PI-RADS-Score ermittelt werden, der Gesamt-Score entspricht dann dem höchsten der Läsion (1).

Abbildung 1 und 2 zeigen je einen Beispielbefund.



*Abbildung 1- PI-RADS 5
Beispielbefund: Im hohen B-Bild (links oben) demarkiert sich eine hyperintense Läsion mit 1,5 cm Durchmesser. In der korrespondierenden ADC-Karte (rechts oben) stellt sich diese hypointens dar. In der anatomischen axialen T2w (links unten) zeigt sich diese Läsion hypointens. Die Läsion zeigt ein deutliches Kontrastmittelenhancement und ist daher positiv in der dynamischen Kontrastmittelsequenz (rechts unten). Bildquelle: Dr. Claudio Spick, PhD*



*Abbildung 2- PI-RADS 4
Beispielbefund: Im hohen B-Bild (links oben) demarkiert sich eine hyperintense Läsion mit 0,9 cm Durchmesser. In der korrespondierenden ADC-Karte (rechts oben) stellt sich diese hypointens dar. In der anatomischen axialen*

T2w (links unten) zeigt sich diese Läsion hypointens. Die Läsion zeigt lediglich ein minimales Kontrastmittelenhancement (rechts unten). Bildquelle: Dr. Claudio Spick, PhD

1.3.3 Indikationen

Naturgemäß geht die ESUR mit ihren Empfehlungen etwas liberaler vor als etwa die Deutsche Krebsgesellschaft mit ihrer S3-Leitlinie, welche beispielsweise für das MRT in der Primärdiagnostik keine ausreichende Evidenz sieht (6).

Im Folgenden möchte ich die die Anwendungsszenarien für die mpMRT umreißen, wenn nicht anders gekennzeichnet beziehe ich mich dabei auf die ESUR Guidelines aus dem Jahr 2012 (59).

Der Algorithmus sieht vor jeder MRT-Bildgebung eine PSA-Bestimmung sowie die Durchführung einer TRUS-Biopsie mit 10-14 entnommenen Cores vor (1).

Dazu ist zu beachten, dass dies zunehmend nicht mehr der klinischen Realität entspricht und immer mehr Untersuchungen auch vor einer Erstbiopsie durchgeführt werden (33).

Um postbiopsische Bildartefakte durch Blut und dessen Abbauprodukte zu vermeiden, wird eine Latenzzeit von zumindest 6 Wochen empfohlen (1).

1. Detection-MRT: Ist das Ergebnis der initialen Biopsie negativ bzw. werden nur kleine Low-Risk-Foci festgestellt, kann bei weiter bestehendem klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine weitere Investigation gerechtfertigt sein. Dazu zählen neben der wiederholten PSA-Bestimmung und einer Re-Biopsie auch ein MRT nach dem Detection-Protokoll.
2. Staging-MRT: Das MRT kann helfen die richtige Therapieform für den Patienten auszuwählen.
 - a. Bei Low-Risk-Karzinomen ermöglicht das MRT die Unterscheidung von signifikanten und nicht-signifikanten Tumoren, und damit eine Vermeidung von Übertherapie, sprich die Entscheidung zugunsten von Active-Surveillance gegenüber der radikalen Operation.
 - b. Fällt die Entscheidung zugunsten von Active Surveillance bereits ohne Bildgebung, kann das MRT die Therapieentscheidung verifizieren und prognostische Faktoren wie z.B. das Tumolvolumen erfassen.
 - c. Bei Intermediate-Risk-Karzinomen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Kapselüberschreitung signifikant, welche durch das MRT festgestellt werden kann.
 - d. Bei High-Risk-Karzinomen steht die Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen im Vordergrund, das dafür vorgesehe Protokoll sollte

angewendet werden. Zusätzliche Informationen kann eine Knochenszintigraphie liefern.

3. Bei biochemischem Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie ermöglicht das MRT die Evaluation der Fossa prostatica, der regionären Lymphknoten und der Knochen.
4. MR-Gezielte Biopsie: Siehe Kapitel Biopsie

1.3.4 Die diagnostische Wertigkeit der MRT der Prostata in der Literatur

Es gibt mehrere Meta-Analysen zur MRT-Untersuchung beim Prostatakarzinom, u.a. Sonnad et al. (2001), Engelbrecht et al. (2002) und de Rooij et al. (2016).

Sonnad et al. und Engelbrecht et al. bedienen sich zur Auswertung der Receiver operating characteristic curve bzw. der Area under the curve, Rooij et al. geben zusätzlich gepoolte Sensitivitäts- und Spezifitätsschätzungen der Subgruppen visualisiert als Forest plots an. Untersucht wurden jeweils vor allem die Staging-Performance des MRT in Hinblick auf Detektion von T3 Karzinomen, sprich der Kapselüberschreitung und der Invasion der Samenbläschen (2, 3, 5). Woo et al. analysieren hingegen die Karzinom-Detektion (4).

Gesamtergebnisse

Engelbrecht et al. berechnen über die Gesamtheit der 146 eingeschlossene Studien eine Testgenauigkeit ("joint maximum sensitivity and specificity") von 71% (5). Dieser Wert deckt sich mit dem von Sonnad et al., welcher 74% angibt (3).

De Rooij et al. geben für Stadium 3-Detektion eine Sensitivität und Spezifität von 0,61 respektive 0,88 an, bemerkt jedoch eine große Heterogenität bei der Sensitivität der eingeschlossenen Studien (2).

Zu beachten ist, dass sich diese Ergebnisse auf die Gesamtheit der eingeschlossenen Studien beziehen und dabei unterschiedlichste Modalitäten wie Feldstärke, die Verwendung von funktionellen Sequenzen oder verschiedene Spulentypen die diagnostische Leistung signifikant beeinflussen (2).

Die Kombination von 3T mit multiparametrischem MRT hatte die größte Sensitivität von 0,73 und Spezifität von 0,95 (2).

Die Rolle der Endorektalspule ERC

Die ERC scheint bei Geräten mit weniger als 3 Tesla Feldstärke nützlich zu sein, besonders im Hinblick auf die Detektion einer Samenblaseninfiltration (Sensitivität 0,37 bzw. 0,62). Bei höherer Feldstärke und zusätzlich funktionellen Sequenzen, scheint die ERC jedoch die diagnostische Performance zu beeinträchtigen (2).

Bei Verwendung von modernen 3T-Geräten in Verbindung mit mehreren funktionellen Sequenzen erscheint, vor allem in Hinblick auf Kosten, Verfügbarkeit und Patientenkomfort, die ERC als obsolet, wobei die ESUR darauf hinweist, dass in bestimmten Situationen, wie bei adipösen Patienten, der Einsatz gerechtfertigt sein kann, und die abschließende Entscheidungsgewalt weiter bei den Radiologinnen/Radiologen liegen sollte (1).

3 T vs. 1,5 T

Das PI-RADS Steering Comitee weist darauf hin, dass eine adäquate Untersuchung mit beiden Gerätegenerationen möglich ist, vorausgesetzt die Qualitätsstandards und technischen Vorgaben werden eingehalten. In bestimmten Fällen kann ein 1,5 T-Gerät von Vorteil sein, da es beispielsweise bei metallischen Implantaten zu weniger Bildartefakten kommt und so eine Befundung überhaupt erst ermöglichen kann. Die unter normalen Bedingungen erhöhte Artefaktanfälligkeit von 3T-Geräten wird durch die fortschreitende Technik als gelöst angesehen, wodurch die bessere signal-to-noise-ratio SNR zum Tragen kommt (1).

Insgesamt sind die 3-Tesla Geräte jenen mit geringerer Feldstärke in Sachen Sensitivität bei der Detektion von ECE überlegen (0,61 bzw. 0,55), die Spezifität ist jedoch leicht geringer (0,88 bzw. 0,92). Bei SVI und Gesamt-T3-Detektion zeichnet sich ein ähnliches Bild (2).

Seine Stärken spielt die MRT vor allem bei der Detektion von klinisch signifikanten Karzinomen mit einem Gleason-Score von 7 (OR 3.3) bzw. 8 (OR 4.2) aus und kann deshalb eine tragende Rolle bei der Therapieentscheidung spielen (60).

Weiters ist das mpMRT mit einer OR von 10,3 der beste präoperative Prädiktor für eine ECE, ermittelt durch die radikale Prostatektomie (61).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden sämtliche Patienten, die sich im Zeitraum 01.01.2013 bis 10.01.2018 einer mpMRT-Untersuchung der Prostata im Diagnostikum Graz Süd-West unterzogen.

Diese wurden sowohl vom extra- als auch vom intramuralen Bereich zugewiesen.

Die Patienten wurden im Rahmen der Untersuchungen über die Verwendung der Daten aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Meduni Graz genehmigt.

2.1.1 Grundkollektiv

Einschlusskriterien

Von allen Patienten musste entweder eine Histologie, ein radiologisches- oder ein klinisches (biochemisches) Follow-up vorliegen.

Die Histologie konnte von einer Prostatektomie oder einer Biopsie stammen, diese musste nach dem MRT gewonnen worden sein, sprich die Histologie musste jünger als das MRT sein. Bei vielen Patienten existierte auch bereits ein Gleason-Score vor der Untersuchung, diese wurden auch erfasst.

Der zeitliche Mindestabstand im Falle eines MRT-Follow-ups wurde auf 17 Monate festgelegt.

Weiters wurden nur Befunde berücksichtigt, die mittels 3-Tesla -Gerät erhoben wurden.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden jene Patienten, bei denen entweder keine Histologie nach der Bildgebung, kein Follow-up MR mit dem geforderten Mindestzeitabstand oder kein klinischer Follow-up verfügbar waren.

2.2 Parameter

Für jeden Patienten wurden, wenn verfügbar, folgende Parameter erhoben: Alter zum Zeitpunkt der MRT, Vorbefunde (PSA-Wert/Kinetik, Histologie vor dem MR, Zuweisungsdiagnose), Prostata-Maße/Volumen, PI-RADS Score, Läsionscharakteristika (Anzahl, Lage, Abmessungen, tumoröse Art, entzündliche Art), ECE bzw. SVI, Lymphknotenbefall, Art des Referenzstandards, Post-MR-Histologie (Datum, Dignität,

Muster, Gleason-Score), Verlaufs- MRT (Datum, PI-RADS Score) und biochemisches Follow-up.

Quellen für diese Parameter waren: Die Interne Datenbank des Diagnostikum Graz Süd-West, bestehend aus Stammdaten, radiologischen Befunden, Anamneseblättern, Überweisungsscheinen mit Zuweisungsdiagnosen und mitgebrachten Vorbefunden der Patienten.

Waren die Patienten im Landeskrankenhaus Graz in Behandlung, konnten auch die dort erhobenen PSA-Werte und histologischen Befunde miteinbezogen werden, diese Daten wurden vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Meduni Graz zur Verfügung gestellt.

Die Daten wurden in einer Tabelle zusammengetragen und der statistischen Auswertung zugeführt.

2.3 Technische Parameter der MR-Untersuchung und Befundung

Sämtliche Untersuchungen wurden mit einem Siemens Magnetom Skyra 3.0 T-Gerät durchgeführt. Es kam eine Bodycoil mit 18 Kanälen zum Einsatz.

Folgende Protokolle wurde angewandt:

T2-gewichtete TSE Aufnahmen

- Coronar:
 - Basisauflösung: 320, TR: 7500ms, TE: 101 ms, Flip-Winkel: 160°, Schichtdicke: 3,5mm, Voxelgröße: 0,6 x 0,6 x 3,5 mm
- Saggital
 - Basisauflösung: 320, TR 7740.0 ms, TE: 101 ms, Flip-Winkel: 160°, Schichtdicke: 3,5mm, Voxelgröße: 0,6 x 0,6 x 3,5 mm
- Transversal
 - Basisauflösung: 320, TR 7740.0 ms, TE: 101 ms, Flip-Winkel: 160°, Schichtdicke: 3,5mm, Voxelgröße: 0,6 x 0,6 x 3,5 mm
- Coronare HASTE-Sequenz
 - Basisauflösung 256, TR 1400 ms, TE: 85 ms, Flip-Winkel: 160°, Schichtdicke 5,5 mm, Voxelgröße: 1,4 x 1,4 x 5,5 mm, FoV 350mm

Diffusionsgewichtete Sequenz

- Basisauflösung 142, TR 4800 ms, TE: 86 ms, Schichtdicke 3,5 mm, Voxelgröße: 1,3 x 1,3 x 3,5 mm, B-Values: 0, 100, 1000, 1400 s/mm², ADC-Maps wurden vom Gerät berechnet

T1-gewichtete Sequenzen mit Kontrastmittel

- Basisauflösung: 320, TR 5.36 ms, TE: 1.86 ms, Flip-Winkel: 15°, Schichtdicke: 1,2 mm, Voxelgröße: 0,5 x 0,5 x 1,2 mm
- Kontrastmittel: Prohance, 3 Phasen, 7 Durchläufe

Die Befundung erfolgte am Diagnostikum Graz Süd West durch Fachärztinnen/Fachärzte für Radiologie, nach der PIRADS v2-Klassifikation.

Eventuelle Vorbefunde, wie PSA-Werte oder bereits gewonnene histologische Befunde, waren dabei durch Anamneseblätter und Zuweisungsblätter bekannt.

2.4 Anpassung von PI-RADS v1 auf v2

Bei den ausgewerteten radiologischen Befunden war nicht ersichtlich, ob diese nach PI-RADS v1 oder PI-RADS v2 befundet wurden. Um eventuellen Änderungen Rechnung zu tragen, wurden fragliche Befunde erneut von einem Radiologen/einer Radiologin überprüft und für die Statistik angepasst.

2.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS 25.

Als Referenzstandard diente dabei entweder eine nach dem MRT gewonnene Histologie oder ein follow-up-MRT mit 17 Monaten Mindestzeitabstand. Zur Klassifikation als „pathologisch“ musste mindestens ein Kriterium erfüllt werden:

- Ein Gleason Score von größer gleich 3+3=6
- Eine Hochklassifikation im follow-up-MRT um mindestens 1 auf der PI-RADS-Skala
- Nachträglich wurde ein gefundenes intraprostatitisches Urothelkarzinom auch als positiv gewertet

Als benigne wurden folgende Läsionen klassifiziert:

- Ein Gleason Score von kleiner 6, entzündliche und präkanzeröse Pathologien.
- Eine Verringerung des PI-RADS-Scores im Verlauf.
- Ein stationärer PI-RADS-Score bei einem Score von < 3.

Mittels Receiver-Operating-Characteristic wurden die Testvariablen PI-RADS, Alter, PSA-Wert vor der MRT, Prostatavolumen sowie PSA-Density ausgewertet. Weiters erfolgte eine Analyse per logistischer Regression.

So konnten für jeden PI-RADS-Score Spezifitäts/Sensitivitäts-Paare ermittelt werden.
Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse – Resultate

Schließlich konnten 140 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden laut Referenzstandard 102 Personen mit Karzinom und 38 als karzinomfrei identifiziert.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der logistischen Regression, in Tabelle 3 die der Receiver Operating Characteristic zu finden. Abbildung 3 zeigt die graphische Darstellung der ROC.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
PI-RADS	1,492	0,258	33,326	1	<0,01	4,447
Alter	0,057	0,036	2,497	1	0,114	1,059
PSA Wert	-0,117	0,098	1,42	1	0,233	0,89
Prostatavolumen	0,022	0,026	0,745	1	0,388	1,022
PSA-Density	7,08	5,502	1,656	1	0,198	1187,826
Konstante	-9,452	2,703	12,226	1	0	0

Tabelle 2- Logistische Regression

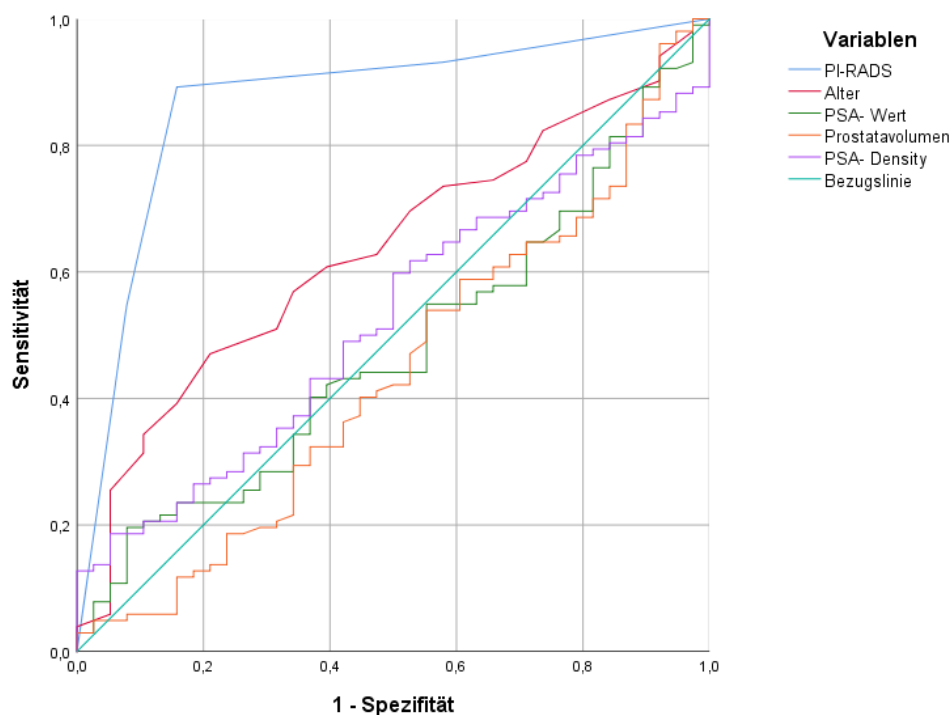


Abbildung 3- Receiver Operating Characteristic-Kurve

Variablen	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PI-RADS	0,869	0,037	<0,001	0,796	0,942
Alter	0,633	0,050	0,016	0,536	0,730
PSA- Wert	0,478	0,052	0,687	0,375	0,581
Prostatavolumen	0,440	0,055	0,276	0,332	0,548
PSA-Density	0,524	0,051	0,660	0,424	0,625

Tabelle 3- ROC- Area under the curve

3.1 PI-RADS

Die Diagnose PI-RADS 1 wurde nie, PI-RADS 2 23-mal, PI-RADS 3 20-mal, PI-RADS 4 38-mal und PI-RADS 5 59-mal gestellt. Als laut Referenzstandard maligne erwiesen sich dabei 0; 7 (30,4%); 4 (20,0%); 35 (92,1%) bzw. 56 (94,9%). Siehe Tabelle 4.

PI-RADS			Nach Referenzstandard		Gesamt
			benigne	maligne	
2	Anzahl		16	7	23
	%		69,6%	30,4%	100,0%
3	Anzahl		16	4	20
	%		80,0%	20,0%	100,0%
4	Anzahl		3	35	38
	%		7,9%	92,1%	100,0%
5	Anzahl		3	56	59
	%		5,1%	94,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		38	102	140
	%		27,1%	72,9%	100,0%

Tabelle 4- PI-RADS Kreuztabelle

Mit einer AUC von 0,869 (95% KI: 0,796 - 0,942) ist dieses Ergebnis signifikant.

Wird ein PI-RADS Cut-off-Wert von ≥ 4 verwendet, betragen für die Detektion eines Karzinoms die Sensitivität und Spezifität 89,2% bzw. 84,2%.

Wird der Cut-off-Wert bei ≥ 3 festgelegt, betragen sie 93,1% respektive 42,1%.

3.2 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Eine post-MRT-Histologie war in 123 von 140 Fällen vorhanden, dabei wurden vom Pathologen/von der Pathologin 102 als maligne und 21 als benigne klassifiziert.

Die häufigsten Befunde waren dabei das azinäre Karzinom mit 34 Fällen, gefolgt vom Subtyp des kleinazinären Karzinoms mit 30 Fällen. In 24 Fällen wurde im Befund nur unspezifisch Adenokarzinom oder Karzinom angegeben. Bemerkenswert ist ein entdecktes intraprostatitisches Urothelkarzinom.

Der Rest entfällt auf Mischformen, niedrig- und undifferenzierte Karzinome, sowie andere Subtypen.

In 99 Fällen konnte ein Gleason-Score erhoben werden, in 2 Fällen war lediglich bekannt, dass es sich um ein Karzinom handelt, weiters wurde ein Urothelkarzinom berichtet. Die Ergebnisse waren folgende: Gleason 6: 10 Fälle (9,8%), Gleason 3+4=7: 25 Fälle (24,5%), Gleason 4+3=7: 17 Fälle (16,7%), Gleason 8: 24 Fälle (23,5%) und Gleason 9: 23 Fälle (22,6%). Das Urothelkarzinom wurde zunächst als Gleason 10 klassifiziert, in einer Revision aber als solches erkannt und fiel folglich aus dem Scoring-System.

Präkanzeröse Läsionen wurden bei den eingeschlossenen Patienten nicht festgestellt.

Bei den benignen Befunden dominierte die Prostatitis mit 12 Fällen, 7 chronische- sowie 3 chronisch-aktive Prostatitiden. Jeweils ein Fall einer geringgradig aktiven- sowie einer unspezifischen Prostatitis wurden angegeben.

8 Fälle waren als tumorfrei befundet, ein weiterer als benigne Hyperplasie.

3.3 Lage der Läsionen im MRT

In 109 der 140 Befunde war die zonale Lage der Läsionen angegeben.

In der Peripherzone fanden sich dabei 104 Läsionen (95,4%), 4 (3,7%) in der Transitionalzone sowie eine (0,9%) im fibromuskulären Stroma.

Dabei waren die Läsionen am häufigsten „Midgland“ lokalisiert, in 25 (22,9%) der Fälle. Apikal sowie an der Basis fanden sich mit 18 (16,5%) respektive 17 (15,6%) etwa gleich viele Pathologien. In 49 Fällen (45,0%) erstreckten sich die Läsionen über mehrere Etagen oder es waren multiple Läsionen vorhanden.

In 28 Fällen (20,0%) wurde radiologisch eine Infiltration über die Prostatakapsel festgestellt, ein pelviner Lymphknotenbefall in einem Fall (0,7%).

3.4 Prostatavolumen und Größe der Läsionen

Sämtliche Prostatae wurden in 3 Achsen vermessen und so ihr Volumen berechnet. Das arithmetische Mittel betrug dabei 46,41 ml mit einer Standardabweichung von 21,94. Die kleinste Prostata maß ein Volumen von 16 ml, während die größte 169 ml aufwies. 116 der 140 Patienten (82,9%) wiesen ein Prostatavolumen von mehr als 30 ml auf.

In beiden angewandten statistischen Verfahren konnte mit den vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und dem Auftreten eines Karzinoms festgestellt werden.

So betrug die AUC in der ROC-Kurve lediglich 0,437, die Nullhypothese mit einem Wert von 0,5 konnte also nicht verworfen werden. In der logistischen Regressionsanalyse konnte mit einer Signifikanz von 0,284 ebenfalls das zuvor festgelegte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht erreicht werden.

In 108 Fällen waren im radiologischen Befund Läsionen beschrieben (sowohl maligne als auch benigne), welche im Mittel $17,5 \pm 8,9$ mm im Durchmesser maßen, mit einem Minimum von 4 mm und einem Maximum von 46 mm.

3.5 PSA-Wert vor dem MRT

Die PSA-Werte bewegten sich zwischen 2 ng/ml und 143 ng/ml, mit einem Mittelwert von 10,95 ng/ml und einem Median von 7,79 ng/ml. Die Standardabweichung betrug 13,95. In der ROC war diese Variable mit einer AUC von 0,475 (95% KI: 0,375- 0,581) nicht signifikant, sowie auch in der logistischen Regression, siehe Tabellen 2 und 3.

3.6 PSA-Density

Die PSA-Dichte errechnet sich mit der Formel $\text{PSA-Density} = \text{PSA} / \text{Prostatavolumen}$, die Einheit ist folglich ng/ml/ml. Der Mittelwert betrug 0,26 bei einer Standardabweichung von 0,3. Das Minimum war 0,04, der höchste Wert 2,37.

Die AUC der ROC-Curve betrug 0,522 (95% KI: 0,424- 0,625), was einem nicht-signifikantem Ergebnis entspricht.

3.7 Alter

Das Durchschnittsalter bei Untersuchung betrug 62,5 Jahre, bei einem Minimum von 43 und einem Maximum von 89 Jahren. Mit einer AUC von 0,633 (95% KI: 0,536- 0,730) kann das Ergebnis in der ROC als signifikant angesehen werden. Im Regressionsmodell jedoch wurde das festgelegte Signifikanzniveau mit 0,144 nicht erreicht.

4 Diskussion

4.1 Die diagnostische Wertigkeit der multiparametrischen 3 Tesla MRT-Untersuchung der Prostata

In der vorliegenden Studie war die MRT-Bildgebung der beste Prädiktor für ein Karzinom. Neben dem PI-RADS-Score war lediglich das Alter in der ROC signifikant für das Vorliegen eines Karzinoms.

In der Metastudie von Woo et al. wird auf die Fragestellung nach einem geeigneten Cut-off-Wert per Subgruppenanalyse eingegangen. Werden nur Studien berücksichtigt, die als Referenz jegliches Karzinom verwenden, wird für PI-RADS ≥ 4 eine gepoolte Sensitivität von 0,89 (95% KI 0,83–0,93 und eine Spezifität von 0,80 (95% KI 0,62–0,90) angegeben (4). Die Ergebnisse der vorliegenden Studien siedeln sich mit einer Sensitivität und Spezifität von 89,2% bzw. 84,2% im Bereich der zu erwartenden Ergebnisse an.

Für den Cut-off-Wert von ≥ 3 errechnen Woo et al. eine Sensitivität von 0,95 (95% KI 0,89–0,97) und eine Spezifität von 0,47 (95% KI 0,21–0,74) (4).

Auch hier sind die ermittelten Werte mit 93,1% respektive 42,1% im erwartbaren Bereich. Woo et al. schlagen vor, den Cut-off-Wert in der klinischen Praxis flexibel zu wählen. So könnte beispielsweise bei Patienten mit stark erhöhtem PSA-Wert aber negativer Biopsie der PI-RADS-Score 3 gewählt werden, während bei nur schwachem Verdacht restriktiver vorgegangen werden könnte (4).

Im PRECISION-Trail wurde gezeigt, dass der Einsatz des MRT (zur Zuweisung und als Zielinstrument bei der Biopsie) im primären Management gegenüber dem Standardvorgehen mit TRUS-Biopsie vorteilhaft ist. So konnten in der MRT-Gruppe mehr signifikante Karzinome (38% gegenüber 26%) bei gleichzeitig weniger entnommenen Stanzzyylinder nachgewiesen werden (33). Laut Ploussard et al. kann jedoch neben der MRT-gezielten Biopsie auf die Standardmethode nicht verzichtet werden, da ansonsten bis zu 15% der signifikanten Karzinome übersehen werden könnten (32).

Weiters divergiert die Performance der MRT bei unterschiedlichen Fragestellungen. Bei der Stadium 3-Detektion, also das Vorliegen einer Kapselüberschreitung des Karzinoms, geben De Rooij et al. eine Sensitivität und Spezifität von 0,61 respektive 0,88 an (2), die beiden Werte verhalten sich also anders, als bei der Frage nach dem Vorliegen eines Karzinoms. Die hohe Spezifität bei der Stadium T3-Erkennung ermöglicht einen relativ

sichereren Ausschluss einer ECE und somit dem Patienten die Zuführung zu einer kurativen Therapie.

4.1.1 Signifikante Karzinome

Von den 23 Fällen, die als Gleason 9 geführt wurden, wurden 17 (79,9%) als PI-RADS 5; 5 (21,7%) als PI-RADS 4 und einer (4,3%) als PI-RADS 3 klassifiziert.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei den 24 Gleason 8-Fällen: 15 (62,5%) wurden als PI-RADS 5; 8 (33,3%) als PI-RADS 4 und einer (4,2%) als PI-RADS 3 klassifiziert.

Ein höherer PI-RADS Score korrespondiert auch in der Literatur mit dem Vorliegen eines hohen Gleason-Scores. Auch können in PI-RADS 4- und 5-Befunden nicht-signifikante Läsionen nachgewiesen werden (62).

4.1.2 PI-RADS 3 Läsionen

Die Diagnose PI-RADS 3 entspricht definitionsgemäß einem unklaren Befund, eine gesonderte Betrachtung erscheint lohnenswert. Der Score wurde im Untersuchungszeitraum 21-mal vergeben. Als maligne erwiesen sich dabei 5, als benigne 16.

Von den Karzinomen war in 3 Fällen ein Gleason-Score vorliegend, je einmal $3+4=7$, $4+4=8$ und $5+4=9$.

In 6 Fällen lag eine Prostatitis vor, in 4 las sich der histologische Befund als tumorfrei.

Die ROC legt nahe, PI-RADS 3 noch als wahrscheinlich benigne zu werten, oder zumindest ein Abwarten und Wiederholen der Untersuchung nach einem längeren Intervall zu rechtfertigen.

Ein PI-RADS 3-Befund geht mit einer heterogenen Signalintensität in T1- und T2-gewichteten Bildern und kaum hypointensen Läsionen in der DWI einher, was oft auch auf Prostatitiden zutrifft (1). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Weiters stellt PI-RADS 3 auch eine Ausschlussdiagnose dar (1). Durch die gut ausgeprägte Fähigkeit, Läsionen als maligne zu erkennen (hohe Sensitivität), sind unklare Läsionen oft benigne.

Abschließend lässt die geringe Fallzahl von 21 und die lückenhafte histologische Rückmeldung keine aussagekräftigen Schlüsse zu. Eine weitere Untersuchung mit einer größeren Datenbasis wäre im Sinne der weiteren Hebung der Aussagekraft des PI-RADS-Systems wünschenswert.

4.1.3 PI-RADS 1 Läsionen

Die Diagnose PI-RADS 1 wurde im Untersuchungszeitraum nicht gestellt. Dies erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich.

PI-RADS 1 repräsentiert dabei eine „sehr unwahrscheinliche“ Möglichkeit für das Vorhandensein eines signifikanten Karzinoms, während PI-RADS 2 als nur „unwahrscheinlich“ festgelegt ist (1). Bereits definitionsgemäß besteht also nur ein geringer Unterschied zwischen den Kategorien. Weiters sind in der Transitionszone umschriebene hypointense oder heterogene gekapselte Noduli in der T2-Gewichtung als PI-RADS 2 zu werten.

Angesichts des Durchschnittsalters von 62,5 Jahren der Studienpopulation und der daraus folgenden hohen Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie kann von einer hohen Anzahl von vorhandenen Hyperplasieknoten ausgegangen werden. So wiesen 116 der 140 Patienten (82,9%) ein Prostatavolumen von mehr als 30 ml auf. Bei diesen ist ein PI-RADS 1 – Score unwahrscheinlich.

Ein weiterer sehr einflussreicher Faktor ist, dass es sich überwiegend um ein klinisch, laborchemisch und teils bioptisch vorselektiertes Patientengut handelte.

Zusammenfassend erscheint die Seltenheit der PI-RADS 1-Einstufung plausibel, eine multizentrische Betrachtung dieser Begebenheit wäre jedoch anzustreben.

4.1.4 Das prostatiche Urothelkarzinom

Das gefundene Urothelkarzinom wurde als PI-RADS 5 klassifiziert. Es wurde histologisch zuerst einem Gleason 10-Score zugeordnet, in einer Revision jedoch immunhistochemisch als Urothelkarzinom gesichert. Das primäre prostatiche Urothelkarzinom ist selten, in der Literatur wird eine Häufigkeit von 1-4% aller Prostatakarzinome angegeben (63).

Das mpMRT der Prostata ist also prinzipiell dazu in der Lage, auch andere Tumorentitäten zu detektieren.

4.2 Alter

Das Alter korrelierte in der ROC signifikant Auftreten eines Karzinoms, im Regressionsmodell jedoch nicht. Für eine solche epidemiologische Fragestellung war jedoch möglicherweise die Studienpopulation mit einer Stichprobe von 140 Patienten zu klein, um eine sinnvolle Aussage treffen zu können. Epidemiologische Studien sind sich jedoch einig, dass das Patientenalter eine große Rolle in der Entstehung des Prostatakarzinoms einnimmt (64).

4.3 Prostatavolumen

Mit einer AUC von 0,437 war das Prostatavolumen kein signifikanter Prädiktor für ein Karzinom. Die ROC-Kurve verläuft dabei stets entlang der Indifferenzlinie. Daraus lässt sich schließen, dass die Häufigkeit des Auftretens eines Karzinoms über alle Volumina hinweg gleichmäßig verteilt ist. Anders ausgedrückt begünstigt in der vorliegenden Untersuchung eine große Prostata (Hyperplasie) die Entstehung einer Malignität nicht. Dies entspricht im Wesentlichen der vorhandenen Literatur, in der die BPH nicht als Risikofaktor aufgeführt wird (6) oder keine signifikante Korrelation mit dem Nachweis eines Karzinoms festgestellt wurde (13).

4.4 PSA-Werte und PSA-Density

Der PSA-Wert ist einer der Grundpfeiler in der Diagnose des Prostatakarzinoms. In dieser Untersuchung waren weder der PSA-Wert noch die PSA-Density signifikante Prädiktoren für ein Karzinom.

Obwohl der PSA-Wert als Screening-Methode als abgesichert gilt, besteht ein Konsens über die zahlreichen Limitationen. So ist der obere Grenzwert Gegenstand andauernder Debatten. Für den Grenzwert 4 ng/ml wurde eine Sensitivität von 78,7% und eine Spezifität von 59,2% errechnet (65). Man kann also schließen, dass das MRT einen deutlichen diagnostischen Mehrwert gegenüber dem PSA-Wert bietet, auch wenn die Datenlage noch heterogen ist.

Es gibt zahlreiche Ansätze, die Aussagekraft des PSA-Wertes zu erhöhen, beispielsweise durch multivariable Rechenmodelle. So können Kinetik, Quotienten wie die PSA-Density, genetische Marker und epidemiologische Daten wie das Patientenalter zur Risikostratifizierung berücksichtigt werden. Dies wurde in der prospektiven STHLM3-Studie untersucht (66).

4.5 Mögliche Schwächen der Studie und von PI-RADS im Allgemeinen

Der PSA-Wert wurde durch Anamneseblätter vor der MRT-Untersuchung erhoben. Bei Patienten, die im LKH Graz in Behandlung waren, wurden diese Daten durch das Krankenhausinformationssystem ergänzt. Trotzdem war die Datenbasis lückenhaft, beispielsweise fehlte oft eine genaue Datierung.

Patienten mit einem stationären oder regredienten PI-RADS-Score nach einem Intervall von mindestens 17 Monaten wurden als gesund eingestuft. Eine abschließende Bewertung mittels des histologischen Goldstandards stellt dies nicht dar. Diese Gruppe umfasste jedoch nur 12,1% des Patientenkollektivs.

Der bisher empfohlene Algorithmus sieht eine MRT-Untersuchung erst nach erfolgter primärer Biopsie und nach Bestimmung des PSA-Wertes vor. Die Laborbefunde und die Befunde der histologischen Untersuchungen sind im Folgenden der Radiologin/dem Radiologen bei der Sichtung der Bilder in der Regel bekannt, zusätzlich empfiehlt die ESUR sogar die Kenntnis der Vorbefunde. Im Widerspruch dazu sollte der radiologische Befund rein auf den bildmorphologischen Informationen basieren, was die Gefahr einer Verzerrung (Bias) birgt (1).

Es besteht keine Einigkeit, nach welchen Kriterien ein Karzinom als signifikant einzustufen ist. Das PI-RADS Steering Committee empfiehlt einen Gleason Score von $\geq 3+4=7$, ein Tumolvolumen von $\geq 0,5$ ml oder das Vorhandensein einer extrakapsulären Evasion (1). Es gibt jedoch auch Studien, inklusive der vorliegenden, die als Kriterium, jedes Karzinom, also Gleason $\geq 3+3=6$, als potentiell signifikant zu betrachten (4).

4.6 Abschließende Bewertung und Ausblick

Die Schwierigkeit der Aggressivitätseinschätzung eines individuellen Tumors stellt ein grundsätzliches Dilemma in der Behandlung des Prostatakarzinoms dar.

In Summe konnte diese Studie sowohl die Vorzüge als auch die Einschränkungen der 3-Tesla mpMRT-Untersuchung bestätigen. Besonders die hohe Sensitivität ist hervorzuheben. Trotzdem besteht noch Optimierungspotential, wie die moderate Spezifität deutlich aufzeigt.

Bisherige Bemühungen, dem PSA-Wert durch Erfassen zusätzlicher Parameter wie der Kinetik oder der Density eine erhöhte Aussagekraft zu verleihen, werden bisher als zu wenig prospektiv abgesichert angesehen(6). Die Ergebnisse untermauern den Bedarf nach neuen Entwicklungen in der Labordiagnostik. Mit dem Tumormarker PCa3 gibt es hier einen neuen Hoffnungsträger.

Selbst die Biopsie, die nach der radikalen Prostatektomie als Goldstandard in der Diagnostik gilt, weist durch die biologische Besonderheit des multifokalen Auftretens gewisse Unzulänglichkeiten auf, was in der klinischen Praxis zu einer unbefriedigenden Pattsituation unterschiedlicher diagnostischer Mittel führen kann. Doch auch hier schickt sich das MRT an, durch die MR-gezielte- sowie die Fusionsbiopsie, der traditionellen Methode zum Sprung in die moderne, hochtechnisierte Medizin zu verhelfen. So regt die PROMIS-Studie an, das mpMRT als Triagemethode zur Biopsie einzusetzen. So könnten 27% der Patienten mit erhöhtem PSA-Wert eine primäre Biopsie erspart werden. Es wurden jedoch 1,5-Tesla-Geräte sowie der amerikanische Likert-Score eingesetzt, weshalb die Ergebnisse nicht direkt auf die vorliegenden übertragbar sind. Eine weitere Erkenntnis der PROMIS-Studie ist die deutlich höhere Sensitivität des mpMRT gegenüber der ungezielten TRUS-Biopsie (93% respektive 48%) (67).

Es gibt keine Anzeichen auf eine Verlangsamung der Entwicklung in der urogenitalen Radiologie. Neue Technologien wie die Magnetresonanztomographie oder die computerunterstützte Bildverarbeitung stehen in den Startlöchern und warten auf ihre Verifizierung.

Trotz aller Fortschritte der Medizintechnik ist es von entscheidender Wichtigkeit, die Wahrung der Würde des Menschen weiterhin als primäres Ziel ärztlichen Handelns zu betrachten.

5 Literaturverzeichnis

1. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016;69(1):16-40.
2. 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.
3. Sonnad SS, Langlotz CP, Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. Academic radiology. 2001;8(2):149-57.
4. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. European Urology. 2017;72(2):177-88.
5. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. European radiology. 2002;12(9):2294-302.
6. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: 03.04.2018). 2016.
7. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19 ed: De Gruyter; 2012.
8. Hautmann R, Gschwend JrE. Urologie. Berlin: Springer Berlin; 2014.
9. Lüllmann-Rauch R, Asan E, Georg Thieme Verlag KG. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Thieme; 2015.
10. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.
11. Beheshti M, Haim S, Horninger W, Langsteger W, Aigner F, Palmwein-Prettner L, et al. Prostata Multimodale Bildgebung 2016.
12. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, et al. Pathologie 2015.

13. Antunes AA, Freire Gde C, Aiello Filho D, Cury J, Srougi M. Analysis of the risk factors for incidental carcinoma of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2006;61(6):545-50.
14. Brand TC, Thibault GP, Basler JW. Dealing with non-cancerous findings on prostate biopsy. *Current Urology Reports*. 2006;7(3):186-92.
15. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Reviews in Urology*. 2004;6(4):171-9.
16. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1201-7.
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
18. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
20. 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.
21. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int*. 2005;95(7):969-71.
22. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-4; discussion 4.
23. Milkovic B, Dzamic Z, Pejcic T, Kajmakovic B, Nikolic D, Cirovic D, et al. Evaluation of free-to-total prostate specific antigen (F/T PSA), prostate specific antigen density (PSAD) and (F/T)/PSAD sensitivity on reduction of unnecessary prostate biopsies for patients with PSA in gray zone. *Annali italiani di chirurgia*. 2014;85(5):448-53.

24. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol.* 2007;177(2):505-9.
25. Presti JC, Jr., Hovey R, Carroll PR, Shinohara K. Prospective Evaluation of Prostate Specific Antigen and Prostate Specific Antigen Density in the Detection of Nonpalpable and Stage T1C Carcinoma of the Prostate. *The Journal of Urology.* 1996;156(5):1685-90.
26. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
27. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90.
28. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *J Urol.* 1995;154(4):1390-1.
29. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-12.
30. Fleshner N, Klotz L. Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology.* 2002;60(1):93-7.
31. Le JD, Stephenson S, Brugger M, Lu DY, Lieu P, Sonn GA, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy for Prediction of Final Prostate Pathology. *The Journal of Urology.* 2014;192(5):1367-73.
32. Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, de Visschere P, Futterer JJ, Gandaglia G, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World journal of urology.* 2018.
33. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(19):1767-77.
34. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* 2015;68(3):438-50.

35. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *European Urology*. 2013;64(6):876-92.
36. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean journal of radiology*. 2009;10(3):244-51.
37. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2008;52(1):24-8.
38. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;157(3):902-6.
39. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(3):623-7.
40. Polanec SH. Simultaneous multiparametric functional positron emission tomography-magnetic resonance imaging of the prostate for improved diagnosis and advanced radiotherapy treatment planning. *Medizinische Universität Wien, Dissertation*, 2016. 2016.
41. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology*. 2016;11:25.
42. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753-60.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
44. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, Mistry R, Lamb GH, Woolfenden KA, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *Journal of endourology*. 2007;21(10):1171-4.
45. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007;177(6):2106-31.
46. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2163-72.

47. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
48. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8165-9.
49. 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.
50. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.
51. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(1):Cd003506.
52. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *British journal of urology*. 1997;79(2):235-46.
53. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-605.
54. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
55. Fossati N, Willemsse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84-109.
56. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(1):25-33.

57. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9149):267-72.
58. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*: Thieme; 2011.
59. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
60. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, Stamatakis L, Logan J, Hoang AN, et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(5):1721-7.
61. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, van Basten JP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Vreuls W, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(5):1728-34.
62. Katz A, Liu C, Kosinski KE. Histopathologic correlation of PI-RADS V.2 lesions on 3T multiparametric prostate MRI. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(2_suppl):10-.
63. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urologic oncology*. 2009;27(4):352-7.
64. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends*. Robert Koch-Institut; 2008.
65. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *The Surgical clinics of North America*. 2015;95(5):1023-39.
66. Scott E, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50 to 69 years (STHLM3): A prospective population-based diagnostic study. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, Thompson J, Wiklund F, Lindberg J, Clements M, Egevad L, Eklund M. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1667-76. [Epub 2015 Nov 10]. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00361-7. *Urologic oncology*. 2017;35(3):120.
67. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-22.

Danksagungen

Meinem Betreuer ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast möchte ich dafür danken, dass ich diese Arbeit an der Universitätsklinik für Radiologie am LKH Graz verfassen konnte.

Ich danke auch Herrn Univ. Prof. Dr. Manfred Tillich ausdrücklich. Aus einer zufälligen Begegnung hat sich eine hervorragende Zusammenarbeit entwickelt. Er ist sowohl in beruflicher als auch in persönlicher Hinsicht ein Vorbild für mich. Ganz besonders bewundere ich seine unerschütterliche Gelassenheit.

Beim Team des Diagnostikum Graz Süd West mit seinem Vorstand Univ. Prof. Dr. Dieter Szolar möchte ich mich dafür bedanken, dass ich ausgezeichnete Bedingungen zum Auswerten und Verfassen dieser Arbeit vorgefunden habe.

Eine weitere sehr wichtige Person war für mich Dr. Claudio Spick, PhD. Ich möchte mich bei ihm für die Hilfestellung in statistischen Belangen sowie für die geduldige Beantwortung meiner vielen E-Mails bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, bei meiner Großmutter und bei meiner Tante dafür bedanken, dass sie mir mein Studium und damit auch das Verfassen dieser Arbeit ermöglicht haben. Sie standen stets an meiner Seite.