

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker

**MRT-gesteuerte transgluteale Prostatabiopsie von PIRADS 4/5-Befunden zur
histologischen Sicherung des Prostatakarzinoms**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Gesa Marie Ziegler

geb. am: 20. September 1998 in Esslingen am Neckar

Tag der Promotion: 28.03.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Günther Schneider
Prof. Dr. Michael Stöckle

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 2 | Einleitung..... | 3 |
| 2.1 | Epidemiologie und Ätiologie | 3 |
| 2.2 | Makroskopische Anatomie und Funktion der Prostata..... | 4 |
| 2.3 | Mikroskopische Anatomie der Prostata | 5 |
| 2.4 | Histopathologie und Lokalisation des Prostatakarzinoms | 7 |
| 2.4.1 | Histologische Typen und Lokalisation | 7 |
| 2.4.2 | Grading | 8 |
| 2.4.3 | Metastasierung..... | 10 |
| 2.5 | Klinik | 10 |
| 2.6 | Diagnostik | 10 |
| 2.6.1 | PSA..... | 11 |
| 2.6.2 | Digital-rektale Untersuchung | 12 |
| 2.6.3 | Transrektale Sonographie | 12 |
| 2.6.4 | Multiparametrische MRT | 12 |
| 2.6.5 | Biopsie der Prostata | 18 |
| 2.6.6 | Prostatektomie | 20 |
| 2.6.7 | Staging des Prostatakarzinoms | 21 |
| 2.6.8 | Risikostratifizierung von Prostatakarzinomen | 22 |
| 2.7 | Fragestellung und Zielsetzung | 23 |
| 3 | Material und Methodik..... | 24 |
| 3.1 | Studiendesign | 24 |
| 3.2 | Patientenkollektiv | 24 |
| 3.3 | Multiparametrischer MRT | 25 |
| 3.4 | Transgluteale MR-gesteuerte Biopsie..... | 27 |
| 3.5 | Histopathologische Aufarbeitung der Stanzbiopsie..... | 38 |
| 3.6 | Datenverwaltung und statistische Methoden | 39 |

| | | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4 | Ergebnisse..... | 40 |
| 4.1 | Interventionsfrequenz..... | 40 |
| 4.2 | Indikationen zur mpMRT und MRGB..... | 40 |
| 4.3 | Prostatavolumina | 41 |
| 4.4 | Interventionsdauer..... | 41 |
| 4.5 | Schmerzbelastung der Patienten..... | 43 |
| 4.6 | Anzahl, Lokalisation und Größe karzinomsuspekter Läsionen..... | 43 |
| 4.7 | Anzahl entnommener Stanzzyylinder | 45 |
| 4.8 | Erfolgsrate der Biopsien | 46 |
| 4.9 | Histopathologische Ergebnisse | 47 |
| 4.9.1 | Prävalenz und Gesamtdetektionsrate..... | 47 |
| 4.9.2 | Detektionsrate in Abhängigkeit von der mpMRT-Indikation | 47 |
| 4.9.3 | Gleason-Scores bei bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen | 47 |
| 4.9.4 | Zusammenhang zwischen PCa-Detektion und PI-RADS-Score | 48 |
| 4.10 | Nebenbefunde | 49 |
| 4.11 | Analyse der Patienten mit Karzinomnachweis | 50 |
| 4.11.1 | Einteilung nach der d´Amico-Risikoklassifikation..... | 50 |
| 4.11.2 | Klinische Signifikanz detektierter Prostatakarzinome..... | 51 |
| 4.12 | Prädiktive Faktoren für die Detektion eines PCas | 51 |
| 4.13 | Analyse der histopathologischen Befunde von MRGB und Prostatektomiepräparaten..... | 53 |
| 4.14 | Komplikationen | 55 |
| 5 | Diskussion | 56 |
| 5.1 | Bewertung der MR-gestützten transglutealen Biopsietechnik | 56 |
| 5.2 | Potential der mpMRT und des PI-RADS v2.1 | 59 |
| 5.3 | Diagnostische Güte der MR-gestützten transglutealen Biopsie | 59 |
| 5.4 | Prädiktive Parameter für eine Karzinomdetektion..... | 61 |
| 5.5 | Limitationen der Arbeit | 62 |
| 5.6 | Schlussfolgerung..... | 62 |

| | | |
|----|-----------------------------|----|
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 64 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 72 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 74 |
| 9 | Dank | 75 |
| 10 | Lebenslauf | 76 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAH | atypische adenomatöse Hyperplasie |
| ADC | apparenter Diffusionskoeffizient |
| AZ | anteriore Zone |
| BPH | benigne Prostatahyperplasie |
| csPCa | klinisch-signifikantes Prostatakarzinom |
| DCE-MRT | dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging/ dynamische Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete Bildgebung |
| DRU | digital-rektale Untersuchung |
| DWI | diffusion-weighted imaging/ diffusionsgewichtete Bildgebung |
| ESUR | European Society of Urogenital Radiology |
| insignPCa | klinisch-insignifikantes Prostatakarzinom |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| KM | Kontrastmittel |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| mpMRT | multiparametrische Magnetresonanztomografie |
| MRGB | MRT-gesteuerte Biopsie |
| MRS | Magnetresonanz-Spektroskopie |
| PCa | Prostatakarzinom |
| PIN | prostatistische intraepitheliale Neoplasien |
| PI-RADS v2.1 | Prostate imaging, reporting and data system Version 2.1 |
| PSA | prostataspezifisches Antigen |
| PZa | anteriore periphere Zone |
| PZpl / PZpm | posterolaterale / posteromediale periphere Zone |
| RPE | radikale Prostatektomie |
| TRUS | transrektale Sonographie |
| TRUS-GB | TRUS-gesteuerte Biopsie |
| T1w | T1-gewichtet Bildgebung |
| T2w | T2-gewichtet Bildgebung |
| TZa / TZp | anteriore / posteriore Transitionalzone |
| ZZ | zentrale Zone |

1 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom des Mannes. Zur diagnostischen Sicherung stellt die transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie den momentanen Goldstandard dar. Aufgrund einer Überdiagnostizierung insignifikanter Karzinome, niedriger Detektionsraten klinisch signifikanter Karzinome sowie einer aus ihrem Zugangsweg resultierenden unzureichenden bioptischen Abdeckung der anterioren und apikalen Drüsenanteile steht sie jedoch zunehmend in der Kritik. Deshalb stellen verschiedene MR-gesteuerte Biopsiemethoden eine vielversprechende Alternative dar.

Ziel dieser retrospektiven Studie war, die Durchführbarkeit der MR-gestützten Prostatabiopsien unter Verwendung des transglutealen Zugangswegs bei Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufzuzeigen sowie die diagnostische Genauigkeit und das eingriffsbezogene Komplikationsrisiko der Methode zu bewerten. Im Zeitraum von August 2015 bis Dezember 2021 wurde in der diagnostischen und interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes bei 54 Patienten eine gezielte, transgluteale MR-gesteuerte Prostatastanzbiopsie nach karzinomverdächtiger multiparametrischer MRT (PI-RADS 4- oder PI-RADS 5-Befunde) durchgeführt. Die Interventionen waren in allen Fällen erfolgreich. Somit konnte die technische Durchführbarkeit der MR-gestützten Prostatabiopsie mit transglutealem Zugangsweg aufgezeigt werden.

Die Detektionsrate für Prostatakarzinome betrug in dieser Studie 35,2 % mit anteilig 82,4 % klinisch signifikanten und 17,6 % klinisch insignifikanten Karzinomen. Der transgluteale Zugangsweg ermöglichte eine gute bioptische Abdeckung aller Zonen der Prostata. Verglichen mit den herkömmlichen systematischen Biopsien führte das transgluteale Biopsieverfahren zu einer Reduktion der Stanzzyylinderzahl um mehr als 50 %. Therapiebedürftige oder überwachungspflichtige Komplikationen (Komplikationen > 1. Grades gemäß der CIRSE-Klassifikation) konnten nicht verzeichnet werden. Dies war höchstwahrscheinlich auf die geringe Invasivität und die, im Gegensatz zu transrektalen Verfahren, vermiedene rektale Keimverschleppung zurückzuführen.

Insgesamt konnte in der Studie gezeigt werden, dass die MR-gestützte Biopsie mit transglutealem Zugangsweg der gegenwärtig bestehenden Überdiagnostik von PCas entgegenwirkte und der Einsatz der vorangehenden multiparametrischen MRT als Triage-Test die absolute Biopsienzahl zudem verringerte. Sie erwies sich gegenüber anderen MR-gestützten Verfahren als ebenbürtig, zeigte erhebliche Vorteile gegenüber der transrektalen ultraschallgestützten Biopsiemethode und wies eine hohe Patientensicherheit auf.

Damit leistet die transgluteale MR-gestützte Biopsie einen großen Betrag zur Verbesserung der Diagnostik des Prostatakarzinoms und ist für die Integration in gängige Biopsiestrategien zu empfehlen.

Summary: MRI-guided transgluteal prostate biopsy of PIRADS 4/5 findings for histologic confirmation of prostate carcinoma

Prostate carcinoma is the most common malignancy in men. For diagnostic confirmation, transrectal ultrasound-guided biopsy is currently considered the standard of care. However, it has come under increasing criticism due to overdiagnosis of insignificant carcinomas, low detection rates of clinically significant carcinomas and inadequate biopsy coverage of the anterior and apical parts of the gland resulting from its access route. Therefore, various MR-guided biopsy techniques represent a promising alternative.

The aim of this retrospective study was to demonstrate the feasibility of MR-guided prostate biopsy using the transgluteal approach in patients with suspected prostate cancer and to evaluate its diagnostic accuracy and the procedure-related risk of complications. From August 2015 to December 2021, 54 patients underwent targeted, transgluteal MR-guided prostate core biopsy at the University Hospital of Saarland's diagnostic and interventional radiology department following suspicious multiparametric MRI findings (PI-RADS 4 or PI-RADS 5). The interventions were successful in all cases, demonstrating the technical feasibility of MR-guided prostate biopsy using the transgluteal approach.

The detection rate for prostate carcinomas in this study was 35.2 %, with 82.4 % clinically significant and 17.6 % clinically insignificant carcinomas. The transgluteal approach enabled good bioptic coverage of all prostate zones. Compared to conventional systematic biopsies, the transgluteal biopsy procedure led to a reduction in the number of cores by more than 50 %. There were no complications requiring therapy or monitoring (complications > 1st degree according to the CIRSE classification). This was most likely due to the low invasiveness of the procedure and the avoidance of rectal spread of bacteria, in contrast to transrectal procedures.

Overall, the study showed that MR-guided biopsy with transgluteal approach counteracted the current overdiagnosis of PCas and reduced the absolute number of biopsies by utilizing preceding multiparametric MRI as a triage test. It proved to be on par with other MR-supported procedures, exhibiting considerable advantages over the transrectal ultrasound-guided biopsy method and demonstrating a high level of patient safety. Therefore, transgluteal MR-guided biopsy makes a major contribution to improving prostate cancer diagnosis and can be recommended for integration into standard biopsy techniques.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland.^[35, 36] Im Jahr 2016 erkrankten 58.780 Männer.^[54] Dies entspricht einer standardisierten Inzidenz von 91,6 pro 100.000 Einwohnern.^[54] Weltweit ist die höchste Inzidenz mit 124,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern in den USA zu finden, wobei die afroamerikanische Bevölkerung von Neuerkrankungen nochmals stärker betroffen ist.^[27]

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren handelt es sich beim Prostatakarzinom um eine Erkrankung des älteren Mannes.^[54] Nur selten wird das Prostatakarzinom bei Männern unter dem 50. Lebensjahr diagnostiziert.^[54] Da das Alter den größten Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms darstellt, ist im Hinblick auf den demographischen Wandel in unserer Bevölkerung damit zu rechnen, dass Inzidenz und Prävalenz weiter ansteigen werden.^[36] Dies verdeutlicht den Stellenwert, dem die Weiterentwicklung und Verbesserung von diagnostischen und therapeutischen Methoden in Zukunft beigemessen werden sollte.

Insgesamt trägt ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, nur 10,9 % der Betroffenen werden jedoch symptomatisch.^[6, 36] Das Lebenszeitrisko, an einem PCa zu versterben, liegt bei 3,3 %.^[6, 54] Damit stellt das Prostatakarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern dar.^[36] 2016 verstarben 14.417 Männer an ihrem PCa, was einer standardisierten Sterberate von 19,5 pro 100.000 Einwohner entspricht.^[54] Mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 87 % ist die Prognose vergleichsweise gut.^[54]

Unter anderem nahm durch eine verbesserte Früherkennung der Anteil der in frühen Stadien diagnostizierten PCas in den letzten Jahren zu, ebenso stieg die Inzidenz des PCas insgesamt, während die Mortalität eine sinkende Tendenz aufwies.^[35, 36, 54]

Die Diskrepanz zwischen dem Lebenszeitrisko zu erkranken und dem Lebenszeitrisko zu versterben macht deutlich, wie wichtig es ist, zwischen Patienten mit und ohne limitierender Prognose zu unterscheiden und damit eine Übertherapie zu verhindern. Umso bedeutsamer ist es Screening, Diagnostik und Active Surveillance an diese Tendenz anzupassen, um eine bestmöglich medizinische Versorgung der Bevölkerung gewährleisten zu können.

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms bleibt derweil unklar.^[30] Vermutlich liegt der Erkrankung eine Kombination aus genetischen und nichtgenetischen Ursachen zugrunde.^[58] So haben Männern mit erkrankten Familienmitgliedern ersten Grades ein zweifaches Risiko im Laufe

ihres Lebens an einem PCa zu erkranken.^[59] In diesem Fall spricht man von einem familiären Prostatakarzinom.^[58]

Die Häufigkeit des PCas ist weltweit sehr unterschiedlich und deutet darauf hin, dass die Ethnie einen weiteren Risikofaktor darstellt.^[27, 30, 58] So findet sich bei Afroamerikanern im Vergleich zu Asiaten eine 30 mal höhere Inzidenzrate.^[30] Diese ist mit 21 % die weltweit höchste.^[30] Darüber hinaus wird von einer höheren Mortalität, einer größeren Tumoraggressivität zum Diagnosezeitpunkt sowie von einem geringeren progressionsfreien Überleben der afroamerikanischen Bevölkerung berichtet.^[50] Als Ursachen hierfür sind jedoch ein erschwerter Zugang zu medizinischer Versorgung und andere Umweltfaktoren nicht auszuschließen.^[43]

Auch exogene Faktoren könnten eine Rolle spielen.^[30, 58] Hierfür spricht, dass das PCa-Risiko japanischer und chinesischer Männer bei Umsiedlung in die USA ansteigt und sich bereits in der zweiten Generation dem Erkrankungsrisiko US-amerikanischer Männern annähert.^[59] Inwieweit Ernährung, Bewegung, hormonelle Faktoren, Nikotin- und Alkoholkonsum an der Entwicklung eines PCas beteiligt sind, ist Gegenstand aktueller Forschung und derzeit noch nicht abschließend geklärt.^[12, 30, 58, 59] Zusammenfassend können aus oben genannten Gründen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlungen zur sicheren Prävention des Prostatakarzinoms ausgesprochen werden.^[58]

2.2 Makroskopische Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata bildet gemeinsam mit der Bläschendrüse (Glandula vesiculosa) und der Cowper-Drüse (Glandula bulbourethralis) die akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes und ist damit ein Teil des inneren männlichen Genitals. Im Deutschen wird sie aufgrund ihrer Lage – bei Betrachtung des kleinen Beckens von dorsal entsteht der Eindruck, die Prostata läge „vor“ der Harnblase – auch als „Vorsteherdrüse“ bezeichnet.

Eine genaue Kenntnis der Lage der Prostata und ihrer umliegenden Strukturen ist für die Auswertung der diagnostischen Bildgebung sowie für die Planung des Zugangswegs bei Biopsien von entscheidender Bedeutung und sollte daher stets bekannt sein.

Die Prostata liegt intraabdominell ohne Kontrakt zum Peritoneum im Spatium extraperitoneale pelvis und umgibt dort die Urethra (Pars prostatica urethrae). Mit ihrer Basis liegt sie direkt unterhalb der Harnblase. Kaudal liegt der Apex der Prostata dem M. transversus perinei profundus, einem Teil des Diaphragma urogenitale auf und wird ventral durch das Lig. puboprostaticus am Hinterrand der Symphyse befestigt. Dorsal lässt sich die Prostata in ca. 4 cm Tiefe durch die Vorderwand des Rektums hindurch ertasten, welches durch eine Bindegewebsplatte, die Fascia retroprostatica oder Denonvillier-Faszie von der Prostata abgegrenzt ist.^[3, 61, 74]

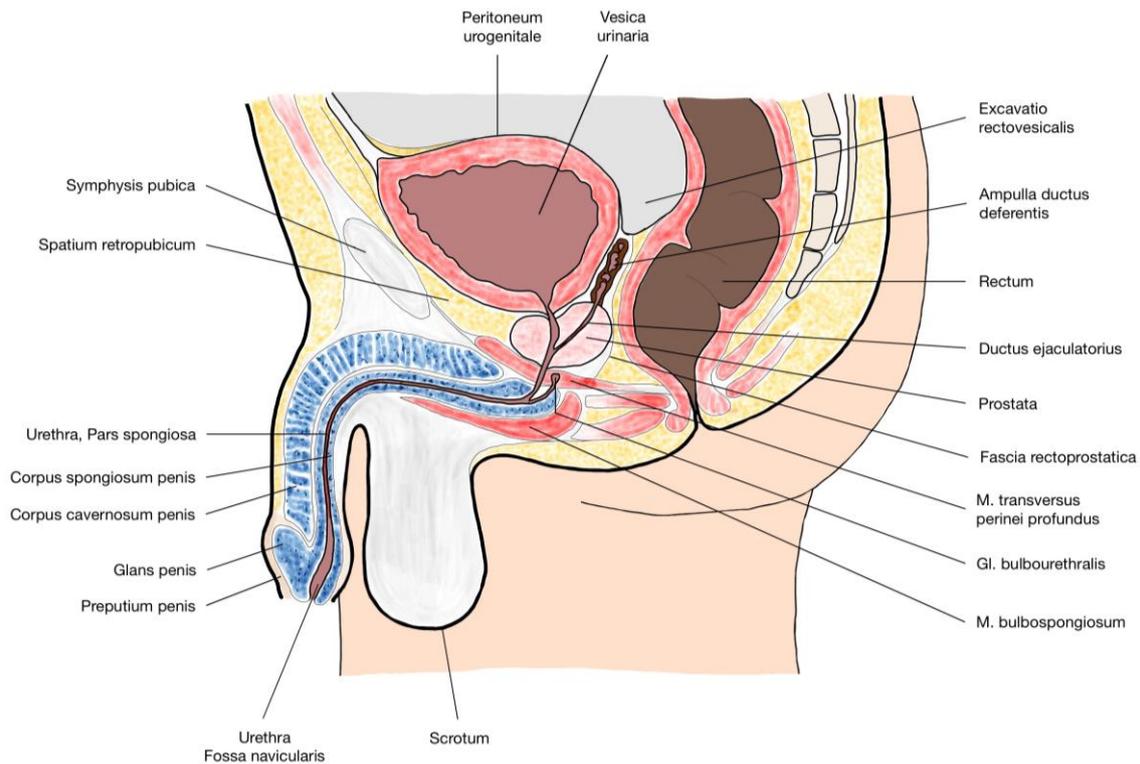


Abbildung 1: Prostata in situ.

Die Capsula prostatica, eine kräftige, fibröse Kapsel umgibt die Prostata.^[3, 61] Mit ihren ca. 3 x 4 x 2 cm misst die Prostata in etwa die Größe einer Kastanie und wiegt ca. 20 - 25 g.^[61, 74]

Die Prostata setzt sich makroskopisch aus vier Lobi zusammen: Lobus dexter und sinister liegen rechts bzw. links der Urethra und werden ventral durch den Isthmus prostatae sowie dorsal durch den Lobus medius verbunden.^[3] Diese enthalten die 30 - 50 Einzeldrüsen der Prostata, welche über 15 – 20 Ausführungsgänge, die sog. Ductuli prostatici, auf Höhe des Colliculus seminalis in die Harnröhre münden.^[3]

2.3 Mikroskopische Anatomie der Prostata

Die Prostata besteht aus ca. 30 - 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, welche von fibromuskulärem Stroma umgeben sind.^[39] Dieses enthält Nerven und versorgende Gefäße.^[70] Die Lumina der Drüsenschläuche sind unterschiedlich weit und enthalten das Prostatasekret, welches bis zur Ejakulation darin gespeichert wird.^[74] Im Laufe des Lebens kommt es durch Verkalkung und Eindickung des Sekrets oftmals zur Bildung von Prostatasteinen in den alveolären Drüsenlumen.^[74] Sie bestehen neben konzentrisch abgelagerten Sekretbestandteilen aus abgeschilferten Epithelzellen und stellen zusammen mit den zahlreichen glatten Muskelzellen des fibromuskulären Stromas ein charakteristisches Merkmal des histologischen Prostatapräparates dar.^[39, 74] Das Epithel der tubuloalveolären Prostatadrüsen besteht aus sekretorischen Zellen, Basalzellen und neuroendokrinen Zellen.

Diese geben Serotonin und Calcitonin an Lumen und Stroma ab. Je nach Gangabschnitt präsentiert sich das Epithel der tubuloalveolären Drüsen sehr unterschiedlich und variiert sowohl in seiner Höhe als auch im papillären Muster der Schleimhaut sowie im Vorkommen von neuroendokrinen Zellen.^[70] So kann das Epithel einschichtig hochprismatisch, aber auch mehrreihig hoch- und isoprismatisch (meist zweireihig) sein.^[39, 70]

Nach pathogenetisch-histologischen Gesichtspunkten wird die Prostata nach McNeal in fünf Zonen unterteilt, welche ebenfalls um die Urethra angeordnet sind (s. Abbildung 2).^[3] Diese zonale Unterteilung ist in der MRT-Bildgebung sichtbar und bildet die Grundlage des Sektorenmodells zur Lokalisation des PCas.

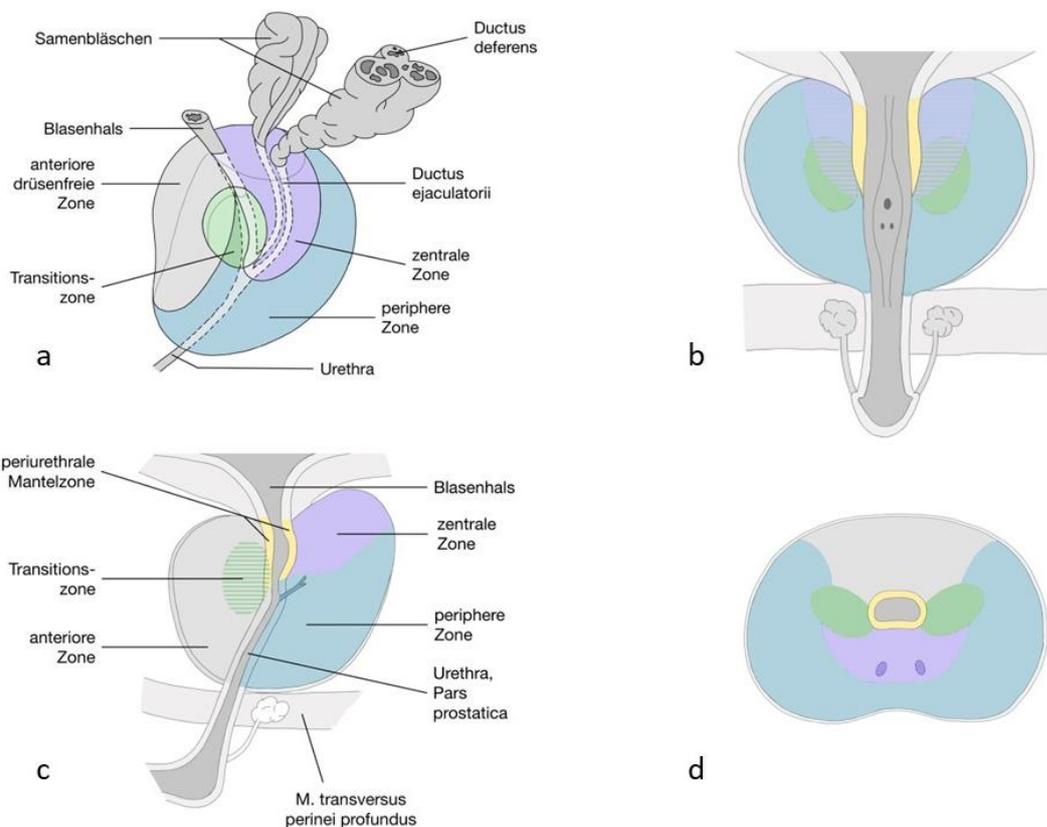


Abbildung 2: Klinisch-histologische Unterteilung der Prostata in Zonen nach McNeal: Schematisierte Darstellung der Prostata a) in drei Schnittebenen, b) Frontalschnitt, c) Sagittalschnitt, d) Horizontalschnitt.

Die periphere Zone bildet bei jungen Männern mit 70 % den größten Teil des Organs.^[3, 61] Sie liegt dorsolateral und kaudal und ist häufig Ausgangspunkt von meist subkapsulär gelegenen Prostatakarzinomen. Kranial schließt sich keilförmig die zentrale Zone an, welche den zweitgrößten Teil der Prostata bildet, auf welche etwa 25 % der Organmasse entfällt.^[3, 61] Sie wird vom Ductus ejaculatorius sowie vom Utriculus prostaticus, einem Rudiment des Müllergangs, durchzogen, welche beide auf Höhe des Colliculus seminalis in die Harnröhre münden. Um das proximale Urethrasegment liegt manschettenförmig die periurethrale Zone. Zu beiden Seiten der periurethralen Zone schließt sich die Transitionalzone an, welche mit ihren beiden parautrethral gelegenen Drüsenlappen nur etwa 5 % des Prostatagewebes

ausmacht.^[3, 61] Mit zunehmendem Alter findet sich in der periurethralen sowie der Übergangszone häufig eine Zellvermehrung in Stroma und Drüsengewebe im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), weshalb das Volumenprozent stark zugunsten dieser beiden Zonen verlagert wird.^[59] Durch die meist urethranaher Volumenzunahme kann es zur Kompression der Harnröhre mit daraus resultierender Harnabflussstörung, Pollakisurie sowie kompensatorischer Entwicklung einer Balkenblase kommen. Die BPH stellt eine wichtige Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms dar.^[23, 59, 62]

Ventral besteht die Prostata aus einem drüsenfreien Anteil mit fibromuskulärem Stroma, der sogenannten anterioren Zone.^[3, 61]

Als exokrine Drüse ist Hauptaufgabe der Prostata die Bildung des milchigen, dünnflüssigen Prostatasekrets.^[74] Bei einem Ejakulatvolumen von insgesamt 2 – 5 ml macht es nach dem Sekret der Bläschendrüse den zweitgrößten Volumenanteil des Ejakulats (30 %) aus.^[3, 61] Es ist schwach sauer (pH 6,4) und enthält u.a. hydrolytische Enzyme, Spermin und das prostataspezifische Antigen (PSA).^[61, 74] Verflüssigt wird das Ejakulat nach ca. 20 - 30 min durch das PSA und andere Proteasen.^[70, 74] Der PSA-Wert kann u.a. bei Prostatakarzinomen, aber auch bei gutartigen Pathologien wie der BPH erhöht sein.^[74]

2.4 Histopathologie und Lokalisation des Prostatakarzinoms

2.4.1 Histologische Typen und Lokalisation

85 % der Prostatakarzinome treten multifokal auf und sind damit nicht streng einer Zone zuzuordnen.^[59] Die meisten Prostatakarzinome sind jedoch im äußeren Drüsenfeld der Prostata lokalisiert und dringen erst sekundär in das Zentrum des Organs vor. Bezeichnet werden diese Tumoren als dorsoperiphere Karzinome.^[30] Davon liegen 60 – 85 % der Tumoren in der Transitionalzone und ca. 30 % in der peripheren Zone.^[42, 59] Ungefähr 10 % der Karzinome sind in der zentralen Zone lokalisiert.^[30] Nicht selten werden sie als Zufallsbefunde im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion entdeckt.^[30] Mit bis zu 21 % ist Studien zufolge auch der Anteil der in der anterioren Zone der Prostata gelegenen Karzinome nicht zu unterschätzen.^[7] Dies v.a. im Hinblick darauf bedeutend, dass die anterioren Zone in der transrektalen sonographisch gesteuerten Biopsie nur unzureichend abgedeckt werden kann.^[2] In der Literatur variieren die prozentualen Anteile der PCas bezogen auf ihre Lokalisationen jedoch stark und können damit nur näherungsweise angegeben werden.

Eine überwiegende Mehrheit von ca. 95 % der Prostatakarzinome nehmen ihren Ursprung im azinären Prostataepithel und bilden damit die Gruppe der azinären Adenokarzinomen.^[58, 59] Andere Varianten des Adenokarzinoms mit duktaler, muzinöser oder Siegelringzellkomponente sollten bei Diagnose im histologischen Präparat unbedingt

erwähnt werden, da sie von negativer prognostischer Relevanz sind.^[58] Neben dem Adenokarzinom treten in der Prostata auch andere, weniger häufige maligne Tumore auf. So machen Transitionalzellkarzinome einen Anteil von 1 – 4 % aller PCas aus und sind assoziiert mit häufiger Blasenhalsinfiltration, früher Metastasierung und osteolytischen Knochenmetastasen.^[30, 59]

Noch seltener treten die Serotonin, Calcitonin, Somatostatin oder HCG enthaltenden neuroendokrinen Tumore auf.^[30] Sie bleiben meist ohne klinisch manifeste Hormonproduktion, weisen nur sehr niedrige PSA-Werte auf und sind mit einem mittleren Überleben von meist unter einem Jahr und damit mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.^[30, 59] Ebenfalls selten sind die adenoiden Basalzelltumore sowie die sarkomatoiden Karzinome.^[30, 58] Während die Prognose aller Prostatasarkome mit einer mittlere Überlebensrate von wenigen Monaten sehr schlecht ist, nehmen Basalzelltumore meist einen insgesamt günstigen Verlauf.^[30, 58]

Sehr selten treten in der Prostata Plattenepithelkarzinome auf.^[30, 59] Aufgrund häufiger Metastasierung sowie primärer Hormonresistenz sind sie mit einer schlechten Prognose verbunden.^[59]

Im Folgenden beziehen sich aufgrund der sehr hohen relativen Häufigkeit alle weiteren Abhandlungen und Daten ausschließlich auf das Adenokarzinom der Prostata.

2.4.2 Grading

Das Ziel des histologischen Gradings ist die Bestimmung des Malignitätsgrades der Prostatakarzinome. Das Grading korreliert signifikant mit dem klinischen Verlauf der Krebserkrankung. Es ermöglicht so eine individuelle Prognoseabschätzung sowie eine effektive Therapieplanung.^[30, 58] Alle verwendeten Grading-Systeme beziehen sich ausschließlich auf das Adenokarzinom und seine Varianten, nicht auf andere maligne Tumore der Prostata.^[5]

Das histologische Grading nach Gleason ist das bekannteste Grading-System und momentaner Goldstandard.^[36, 58, 59] Weniger gebräuchlich ist das Grading-System nach Mostofi, auch WHO-Grading genannt, sowie das Grading-System nach Hellsap.^[30] Daher wird im Folgenden auf letztere nicht näher eingegangen.

Die Tumorgradierung nach Gleason basiert auf histologischen und zytologischen Merkmalen, welche den Verlust der Zelldifferenzierung kennzeichnen.^[30, 58] Beurteilt wird damit ausschließlich die Drüsenarchitektur, wobei fünf Grundmuster unterschieden werden.^[30, 58, 59] Mit abnehmendem Grad der Differenzierung steigt die dem Grundmuster zugeordnete Punktzahl.^[30]

Da meist mehrere Wachstumsmuster in einem Präparat vorliegen, setzt sich der Gleason-Score immer aus zwei Werten zusammen:^[58]

In Biopsiepräparaten errechnet sich der Gleason-Score nach dem Schema „the worst and the most“: Durch Addition des häufigsten (an erster Stelle angegeben) sowie des am wenigsten differenzierten Wachstumsmusters (an zweiter Stelle angegeben) kann der Gleason-Score Werte zwischen zwei (1 + 1) und zehn (5 + 5) annehmen.

Hiervon unterschieden wird die Score-Ermittlung in Prostatektomie-Präparaten. Hierbei ergibt sich der Gleason-Score aus Addition des häufigsten (ebenfalls an erster Stelle angegeben) sowie des zeithäufigsten Musters (an zweiter Stelle angegeben) nach der sogenannten Up-grade-Regel. Zudem sollten im Falle des Auftretens niedrig differenzierter Tumoranteile diese unabhängig von ihrer Ausdehnung im Befund in Form eines tertiären Wachstumsmusters Erwähnung finden.

Überwiegt im histologischen Präparat der Anteil des Gewebes mit niedrigerem Gleason-Grad, wird der Gleason-Score mit einem „a“ versehen, dominiert der höhere Gleason-Grad, mit einem „b“: $3 + 4 = 7a$, $4 + 3 = 7b$.^[5, 58]

Eine Einteilung des errechneten Scores in fünf klinisch relevante Gruppen nach der International Society of Urological Pathology (ISUP) lässt eine Schlussfolgerung auf den wahrscheinlichen klinischen Verlauf sowie die Prognose der Erkrankung zu:^[16]

Tabelle 1: Prognoseabschätzung mittels ISUP-Grading-System.^[16]

| Prognosegruppen | Gleason-Score | Bemerkung |
|-----------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1 | Gleason ≤ 6 | Exzellente Prognose. Kaum Metastasierung. |
| 2 | Gleason $3 + 4 = 7a$ | Prognose sehr gut. Selten Metastasierung. |
| 3 | Gleason $4 + 3 = 7b$ | Mäßig gute Prognose. Organüberschreitendes Wachstum häufig. |
| 4 | Gleason 8 | Ernste Prognose. Metastasierung häufig. |
| 5 | Gleason ≥ 9 | Sehr ernste Prognose. Metastasierung sehr häufig. |

2.4.3 Metastasierung

Das Adenokarzinom der Prostata infiltriert häufig nach Kapseldurchbruch zunächst lokal die Samenblasen.^[23] Anschließend metastasiert es primär in regionale Lymphknoten (pelvin sowie retroperitoneal).^[23, 59] Durch hämatogene Streuung können Organmetasten in allen Regionen auftreten.^[30] Bevorzugt metastasiert das Prostatakarzinoms jedoch ossär. Hiervon besonders betroffen ist das Achsenskelett.^[23, 30] Bei weiterem Fortschreiten kann es zu Metastasierung in Lunge, Leber, Nebenniere und andere Organsysteme kommen.^[59]

Einen Hinweis auf eine bereits erfolgte Metastasierung kann eine massive Tumorangioneogenese innerhalb der Prostata sein. Diese lässt sich mittels einer Kontrastmittel-verstärkten MRT visualisieren und bildet damit die Grundlage für ein nichtinvasives Verfahren in der Tumordiagnostik (vgl. 2.6.4).^[29, 30]

2.5 Klinik

Das Prostatakarzinom ist initial meist symptomlos und manifestiert sich klinisch erst im fortgeschrittenen Stadium.^[23, 59] Dies ist v.a. durch die überwiegend periphere Lokalisation des Prostatakarzinoms zu erklären.^[59] Durch abflussbehindertem Tumorwachstum, verursacht u.a. durch Infiltration des Blasenhalses und/oder der Urethra, kann es zu subvesikulärer Obstruktion mit klinischer Manifestation in Form einer Pollakisurie bis hin zu einer Dysurie kommen, ähnlich wie bei einer BPH.^[30, 59] Bei Auftreten dieser Symptome ist bereits bei 50 % der Patienten eine Metastasierung festzustellen.^[23] Des Weiteren ist durch Infiltration des Ductus ejaculatorius eine Hämatospermie und/oder ein vermindertes Ejakulatvolumen möglich. Bei lokaler Infiltration des neuromuskulären Bündels kann eine Impotenz auftreten.^[59]

Sehr selten fallen Patienten nicht durch die vom Primärtumor ausgehenden Symptome, sondern durch eine von Metastasen verursachte Symptomatik auf.^[23] Mit über 95 % wird der Großteil aller Prostatakarzinome heute jedoch dank flächendeckender Krebsvorsorge durch auffällige PSA-Werte und die nachfolgende histopathologische Untersuchung suspekter Befunde entdeckt.^[23, 30]

2.6 Diagnostik

Die Diagnostik des PCas besteht sowohl aus laborchemischen und klinischen Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung als auch aus weiterführenden bildgebenden Verfahren. Die Sicherung des Karzinombefundes erfolgt in Form einer Biopsie oder Prostatektomie.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie (Oktober 2021) eine Früherkennungsuntersuchung für das PCa ab dem 45. Lebensjahr.^[36]

Bei karzinomverdächtigen Befunden wird eine Stanzbiopsie unter transrektaler sonographischer Kontrolle angeraten (Empfehlungsgrad A). Bei negativem Biopsieergebnis und anhaltendem Karzinomverdacht sollte eine multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) sowie in sechsmonatigem Abstand eine Rebiopsie erfolgen (Empfehlungsgrad A).^[36] Nach bioptischer Diagnosesicherung kann zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eine Protatektomie durchgeführt werden. Zudem erfolgen Staging und Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms, welche ausschlaggebend für den weiteren Therapieverlauf sind.^[36]

Gegenwärtig befindet sich die Diagnostik des Prostatakarzinoms im Spannungsfeld zwischen Unterdiagnostik und -therapie auf der einen sowie Überdiagnostik und -therapie auf der anderen Seite. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer zukünftigen Verbesserung der PCa-Diagnostik durch Weiterentwicklung und Neueinführung diagnostischer Methoden. Inwieweit gezielte MR-gestützte Biopsien hierbei eine Rolle spielen könnten, soll im Rahmen dieser Arbeit eruiert werden.

Im Folgenden werden die momentan geläufigen diagnostischen Mittel und Schritte erläutert.

2.6.1 PSA

Die Bestimmung des Prostata-spezifische Antigen ist eines der wichtigsten diagnostischen Mittel in der Früherkennung des Prostatakarzinoms und wird Männern ab dem 45. Lebensjahr empfohlen.^[36, 59] Die durch die sekretorisch aktiven Epithelzellen der Prostata gebildete Serinprotease kann bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms bis zu zehnfach höhere Bildungsraten vorweisen und dient daher eingeschränkt als Tumormarker für das PCa.^[61] Beachtet werden muss jedoch, dass das PSA organ-, jedoch nicht karzinomspezifisch ist.^[23] Eine Erhöhung des Serumspiegels kann auch bei gutartigen Erkrankungen (u.a. BPH, akute oder chronische Prostatitis) sowie nach Manipulation der Prostata oder nach Biopsie vorliegen. Zudem steigt er mit zunehmendem Alter und ist von der ethnischen Herkunft des Patienten abhängig.^[59] Daher sollte er immer unter Berücksichtigung von individuellen Gegebenheiten und Einflussfaktoren interpretiert werden.^[36]

Ein Serumspiegel von $< 4 \text{ ng ml}^{-1}$ wird als physiologisch angesehen, Werte zwischen 4 ng ml^{-1} und 10 ng ml^{-1} gelten als verdächtig und sollten daher im Verlauf kontrolliert werden.^[23, 36, 58] Ein PSA-Wert von $> 10 \text{ ng ml}^{-1}$ sowie ein auffälliger PSA-Anstieg ist dringend karzinomverdächtig und stellt nach aktueller Leitlinie eine Biopsieindikation dar.^[23, 36] Es wird jedoch eine hohe Rate an falsch-negativem Befunden angenommen, da bis zu 25 % der Prostatakarzinome keine PSA-Anstieg auf $> 4 \text{ ng ml}^{-1}$ zur Folge haben.^[45]

Die Früherkennung mittels PSA-Wert-Bestimmung weist damit eine geringe Sensitivität sowie Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert auf und gilt als eine Ursache

für die heutige Überdiagnostik.^[17, 47] Einen positiven Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit wird ihr nicht zugeschrieben.^[33]

2.6.2 Digital-rektale Untersuchung

Eine weitere Untersuchung zur Krebsvorsorge ist die digital-rektale Untersuchung (DRU), welche, im Gegensatz zur PSA-Bestimmung, Teil der gesetzlichen Vorsorge ist.^[36, 59] Sie stellt die einfachste, schonendste und kostengünstigste Untersuchung dar und ermöglicht eine Palpation der Prostata in ca. 7 – 8 cm Tiefe an der Rektumvorderwand.^[58, 61] Beurteilt werden Größe, Oberfläche, Konsistenz, Abgrenzung der Prostata zum Nachbargewebe und Verschieblichkeit zur Rektumvorderwand.^[58, 61]

Dennoch ist die DRU in ihrer Aussagekraft als eingeschränkt zu erachten. Es ist lediglich eine Erfassung posterolateraler, lokal fortgeschrittener Tumore realisierbar, zudem besteht eine starke Untersucherabhängigkeit.^[59] Dies spiegelt sich in einer geringen Sensitivität von unter 40 % wieder.^[59] Damit reicht die digital-rektale Untersuchung der Prostata als alleinige Früherkennungsuntersuchung nicht aus und wird stets in Kombination mit der PSA-Bestimmung empfohlen.^[58] Jeder auffällige rektale Tastbefund sollte jedoch eine bioptische Abklärung nach sich ziehen.^[62]

2.6.3 Transrektale Sonographie

Die transrektale Sonographie der Prostata (TRUS) ist ein weiteres diagnostisches Mittel in der Karzinomdiagnostik. Mittels einer biplanaren Sonde ist die Prostata bei hohen Frequenzen (5 - 7 MHz) über den Mastdarm einsehbar.^[58] Maligne Befunde stellen sich in der TRUS charakteristisch echoarm und unscharf berandet dar, können aber auch andere Echogenitäten aufweisen und sind damit sonographisch oftmals nicht vom benignem Prostatagewebe zu unterscheiden. Aufgrund der daher unzureichenden Sensitivität und Spezifität ist die TRUS zur Früherkennung des Prostatakarzinoms nicht geeignet, findet jedoch Anwendung bei der Bestimmung des Prostatavolumens sowie im Rahmen der transrektalen ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie, bei welchem sie in erster Linie der Biopsienavigation dient.^[36, 45, 58]

2.6.4 Multiparametrische MRT

Die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) eignet sich aufgrund ihres exzellenten Weichteilkontrasts in Kombination mit funktionellen Sequenzen gut zur Darstellung und Lokalisation von PCas und bildet damit die Grundlage für fusionierte und MR-gesteuerte Biopsien der Prostata.^[53, 71] Neben ihrer Rolle in der Biopsieplanung und -durchführung ist sie Teil des lokalen Tumorstagings und findet Einsatz in der Nachsorge

und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms.^[29, 71] Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (Version 6.2) bezüglich des Prostatakarzinoms wird eine mpMRT der Prostata bei einem PSA > 4 ng/ml⁻¹ und zuvor negativer TRUS-gesteuerte Biopsie sowie zum lokalen Tumorstaging in Hinblick auf eine exakte weitere Therapieplanung, jedoch nicht zum Screening empfohlen.^[28] Ebenso gibt die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) eine klare Empfehlung für eine mpMRT vor Biopsie bei Patienten mit begründetem Verdacht für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms.^[44]

Nach Empfehlungen der ESUR sollte die mpMRT vier verschiedene Sequenzen umfassen (T2-gewichtete Sequenzen (T2w), diffusionsgewichtete Sequenzen (diffusion-weighted imaging = DWI), dynamisch Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete Aufnahmen (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging = DCE), Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)) und mittels des Prostate Imaging, Reporting and Data System Version 2.1, genannt PI-RADS, ausgewertet werden.^[4, 57] Die Magnetresonanz-Spektroskopie spielt nur noch eine untergeordnete Rolle und hat sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt.^[2]

T2-gewichtete Sequenzen lassen Rückschlüsse auf den Wassergehalt eines Gewebes zu: Flüssigkeitsreiches Gewebe erscheinen hyperintens, flüssigkeitsarmes Gewebe und Luft hypointens. Damit bilden hochaufgelöste T2-gewichtete Aufnahmen die Grundlage der morphologischen Bildgebung der Prostata, da sie sich gut zur Darstellung ihrer zonalen Anatomie eignen:

- Die periphere Zone der Prostata zeigt sich physiologisch mit homogener hoher Signalintensität.
- Die sie umgebende Prostatakapselform ist in der mpMRT durch eine dünne, hypointense Linie demarkiert und von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung eines möglichen extrakapsulären PCa-Wachstums. Aufgrund ihres guten Weichteilkontrasts sind T2w-Aufnahmen hierfür besonders geeignet.
- Die zentrale Zone stellt sich mit verringerter Signalintensität dar und wird von einer T2-hypointensen chirurgischen Kapsel umgeben, während die Übergangszone ein heterogenes Signalverhalten aufweist.

Prostatakarzinome präsentieren sich in der T2-gewichteten MRT hypointens mit knotiger bis ovaler Form und heben sich in der hyperintenseren peripheren Zone meist gut vom Prostataparenchym ab. Daher stellt die T2-Wichtung in der Befundung des mpMRTs nach dem PI-RADS v2.1 die dominierende Sequenz zur Beurteilung der peripheren Zone dar. Im Hinblick auf die bereits beim Gesunden bestehende Heterogenität der Übergangszone ist die Detektion von Prostatakarzinomen hier weniger eindeutig und wird durch die hohe Prävalenz der BPH darüber hinaus häufig beeinträchtigt. Daher ist in dieser Region die Diagnose des

PCas allein auf Basis konventioneller T2-gewichteter Sequenzen nicht verlässlich zu gewährleisten.^[2, 29, 57, 71]

T1-gewichtete Aufnahmen haben in der morphologischen Bildgebung in Hinblick auf die Detektion karzinomsuspekter Läsionen nur einen geringen Nutzen, da die isointense Darstellung von Prostataparenchym und Karzinomfoci in der T1-Wichtung keine Differenzierung beider Entitäten zulässt. Dennoch finden sie Einsatz bei der Beurteilung der Prostatakontur, des neurovaskulären Bündels sowie bei der Einschätzung des Ausmaßes von post interventionem aufgetretenen hämorrhagischen Foci, welche aufgrund des ins Gewebe ausgetretenen Methämoglobins hyperintens zur Darstellung kommen.^[2, 29, 57]

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion-weighted imaging (DWI)) basiert auf der Erfassung der intra- und extrazellulären Diffusion von Wasserstoffatomen im Körper. Da die Diffusion invers mit der Zellularität eines Gewebes korreliert, ermöglicht die DWI-MRT eine indirekte Erfassung der Zelldichte verschiedener Gewebeentitäten.

Ursprünglich aus der Schlaganfalldiagnostik stammend, machen diese Eigenschaften die DWI zu einem geeigneten nichtinvasiven Verfahren zur Tumordetektion, Ausbreitungsdiagnostik und Therapiekontrolle: Wegen ihrer relativ zum physiologischen Prostataparenchym gesehen höheren Zelldichte und ihres erhöhten Kern-Zytoplasma-Verhältnisses weisen Prostatakarzinome eine Diffusionsrestriktion auf und sind damit in der DWI zu detektieren.^[2, 29, 71] Quantifiziert wird die Diffusionsrestriktion mithilfe des apparenten Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient (ADC)). Grundsätzlich weist die Höhe des ADC und der Grad der Diffusionsrestriktion ein reziprokes Verhältnis auf: Je niedriger der ADC-Wert, desto stärker ist die Einschränkung der Brownsche Molekularbewegung. Mit sogenannten ADC-Maps lässt sich die Gewebisdichte visualisieren. Diffusionsrestringierte Areale erscheinen in der ADC-Map signalarm, während sie in diffusionsgewichteten Rohwertaufnahmen signalreich erscheinen.^[2, 57, 71] Die DWI führt in der peripheren Zone der Prostata zu einer präzisen Tumorerkennung.^[29, 41, 57] So zeigten Tan *et al.* in einer Metaanalyse die signifikante Überlegenheit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bei einer Kombination von T2W und DWI im Vergleich zu einer alleinigen Verwendung T2-gewichteter Sequenzen.^[64] Die inhomogenen Gewebsarchitektur der Transitionalzone verursacht hingegen bereits in gesundem Prostataparenchym eine ausgeprägte Diffusionsrestriktion, was sich in einer Überlappung der ADC-Werte von benignem und malignem Prostatagewebe widerspiegelt und die Sensitivität der DWI in dieser Zone herabsetzt.^[2, 26, 29] Aufgrund dessen hat sich die DWI im standardisierten Befundungsschema PI-RADS v2.1 als dominierende Sequenz zur Beurteilung der peripheren Zone sowie als Nebenkriterium zur Beurteilung der Transitionalzone etabliert.^[57]

Neben der PCa-Detektion ist die DWI zunehmend für die Beurteilung der Tumoraggressivität und damit in der Active Surveillance von Interesse. Da dieselben Faktoren, welche einen höheren Gleason-Grad zur Folge haben (u.a. Verlust der tubulären Architektur, Zelldichte) in gleicher Weise zu einer Einschränkung der Diffusion führen, besteht eine signifikante Negativkorrelation zwischen dem Gleason-Score und dem ADC-Wert eines Biopsiepräparates. Dennoch zeigt die aktuelle Studienlage, dass eine Bestimmung der Tumoraggressivität allein auf Basis der DWI nicht möglich ist.^[2, 29, 63]

Gegenwärtig definiert sich die Rolle der DWI damit in erster Linie in der Bildgebung vor Biopsie und folglich der Biopsienavigation.^[29]

Die dynamische Kontrastmittel-verstärkte Bildgebung (DCE-MRT, Dynamic contrast enhanced MRI) basiert auf T1w-Aufnahmen, welche während und nach intravenöser Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (KM) in schneller Abfolge akquiriert werden. Anhand dieser Aquisitionstechnologie lassen sich mikrovaskuläre Eigenschaften des Prostatagewebes darstellen, weshalb sie auch als Perfusionsbildgebung bezeichnet wird. Durch die für Tumoren charakteristische Angiogenese präsentieren sich PCas im DCE-MRT durch eine kräftige früharterielle KM-Aufnahme („wash-in“) und ein frühes Auswaschen („wash-out“), während sich gesundes Gewebe durch eine langsamere, kontinuierliche KM-Anreicherung auszeichnet. Durch Überlagerung der DCE-MRT mit anatomischen T2w-Aufnahmen ist es möglich, karzinomverdächtige Areale zu lokalisieren.^[2, 29, 71] Multiple Studien belegen den Stellenwert der DCE in der PCa-Diagnostik, im Besonderen in der Detektion von Kapsel- und Samenblaseninfiltrationen.^[2, 22, 29] Dennoch wird der zusätzliche Nutzen der DCE-MRT gegenüber der T2-gewichteten Bildgebung und der DWI als begrenzt erachtet, da weder das Vorhandensein noch das Fehlen eines KM-Enhancements ein PCa sicher nachweisen bzw. ausschließen kann.^[57, 67] Zudem können eine bestehende Prostatitis oder vaskularisierte BPH-Knoten zu falsch-positiven Befunden führen. Die DCE-MRT weist darüber hinaus eine lange Untersuchungszeit von 5 - 10 min, ein durch die KM-Applikation entstehendes erhöhtes Gesundheitsrisiko für den Patienten sowie erhöhte Kosten auf.^[2] Daher findet die MR-Perfusion im PI-RADS v2.1 nur noch Eingang in die Stratifizierung zwischen PI-RADS 3- und PI-RADS 4-Befunden in der peripheren Zone.^[57]

Der kombinierte Einsatz von funktioneller und morphologischer Bildgebung gibt somit Informationen über Lage, Größe und Signalgebung der Prostata sowie über Perfusion, Zelldichte und metabolische Zusammensetzung des Gewebes.^[2, 29, 71] Im Vergleich mit der rein morphologischen MRT erhöhen sich so Sensitivität und Spezifität signifikant von 42 % bzw. 95 % mittels der konventionellen MRT auf 86 % bzw. 95 % mittels mpMRT.^[65] Zudem erlaubt die mpMRT, verglichen mit der TRUS, eine genauere Beurteilung der anterioren und

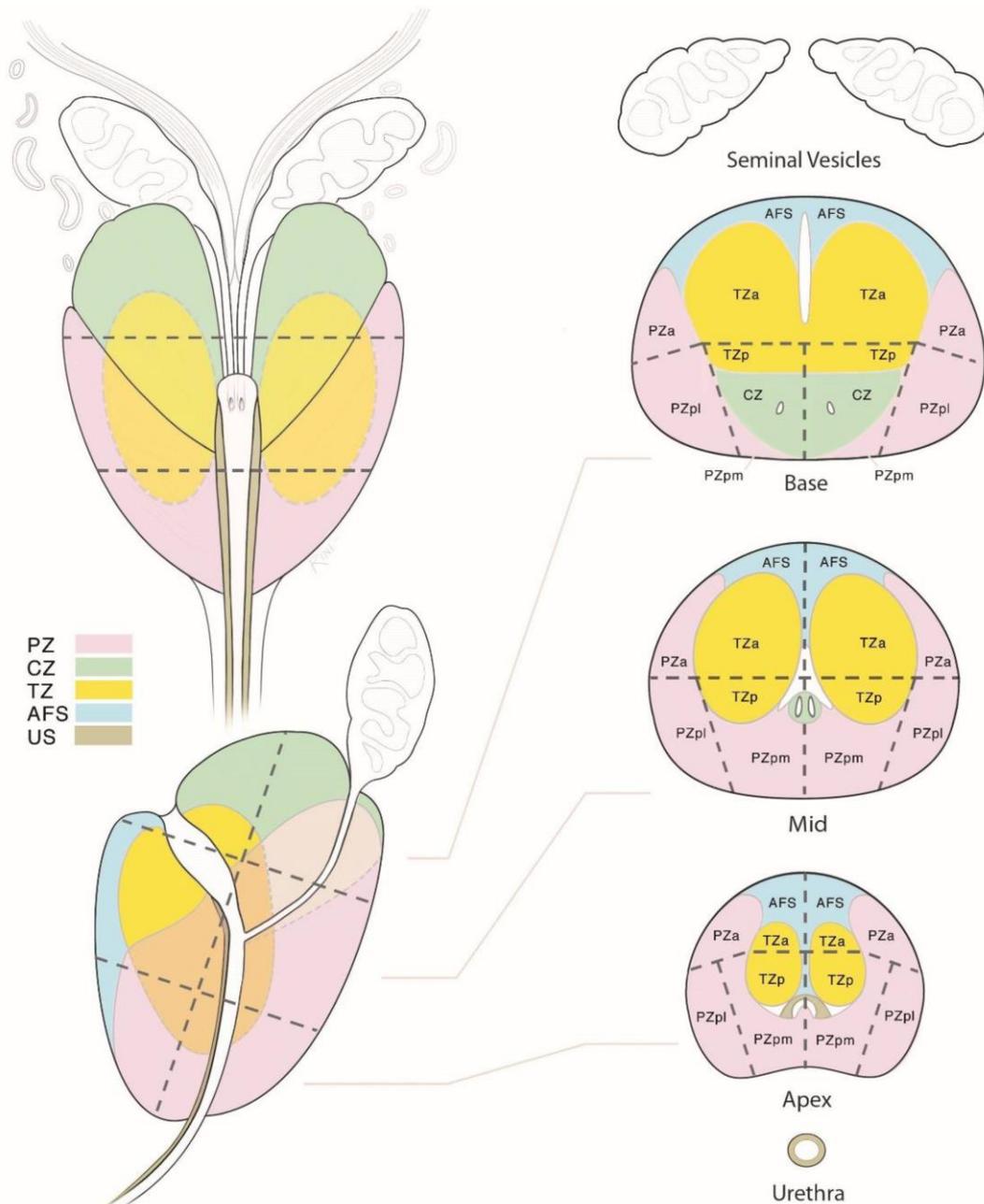
apikalen Drüsenregion sowie eine bessere Detektion von kapselüberschreitendem Wachstum.^[2, 29] Mit der Einführung von MRT-Geräten mit hohen Feldstärken ($\geq 3,0$ T) im klinischen Alltag haben sich räumliche und zeitliche Auflösung bei gleichzeitig hohen Signal-Rausch-Verhältnissen deutlich verbessert und eine erleichterte Detektbarkeit von kleineren Herdbefunden ermöglicht.^[2, 29] Aufgrund dessen ist die mpMRT zu einem wichtigen diagnostischen Mittel geworden und wird heute als Triage-Test zur nichtinvasiven Einteilung von Patienten hinsichtlich ihres vorliegenden Karzinomrisikos verwendet.

Die radiologische Befundung der mpMRT erfolgt standardisiert nach dem Prostate Imaging, Reporting and Data Systems version 2.1 (PI-RADS v2.1).^[57] Dieses wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) eingeführt und liegt seit 2015 in einer gemeinsam von der ESUR und dem American College of Radiology (ACR) entwickelten zweiten Version vor.^[57] Basierend auf Expertenkonsensus und verfügbaren Evidenzen definiert PI-RADS v2.1 neben den gerätetechnischen Anforderungen auch die Durchführung sowie die Befundung der mpMRT.^[57] Hauptziel der mpMRT ist demnach die Identifizierung und Lokalisierung von Anomalien, die auf das Vorliegen von klinisch signifikanten Karzinomen hinweisen. Die Bewertung suspekter Läsionen erfolgt anhand eines ordinal skalierten Scoring-Systems in Form einer 5-Punkt-Likert-Skala.^[57] Sie basiert auf der Wahrscheinlichkeit, dass eine Kombination von Befunden der T2W-, DWI- und DCE-Bildgebung mit dem Vorhandensein eines csPCas korreliert, wobei das Vorliegen eines csPCas bei PI-RADS 1-Befunden als sehr unwahrscheinlich und bei PI-RADS 5-Befunden als sehr wahrscheinlich anzusehen ist.^[57] Woo *et al.* zufolge erreicht das PI-RADS v2.1 eine gepoolte Sensitivität von 0,89 sowie eine Spezifität von 0,73 in der Detektion von Prostatakarzinomen.^[72]

Für die PZ stellt die DWI die primär bestimmende Sequenz dar, für die TZ die T2W. Die Befundungskriterien für PZ und TZ sind in Abbildung 3 genauer erläutert.

Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Lokalisierung und Befundung der Indexläsion gelegt werden. Als Indexläsion wird die Läsion bezeichnet, welche eine extraprostatiche Ausdehnung aufweist oder alternativ jene Läsion mit dem höchsten PI-RADS-Score. Die Abmessung der Läsionen erfolgt im axialen sowie additiv in der sagittalen und/oder koronaren Schnitt, sofern die größte Ausdehnung nicht in der axialen Schnittebene aufzufinden ist. In der PZ sollte die Messung in der ADC-Map, in der TZ in T2W-Aufnahmen vorgenommen werden.^[57]

Die Lokalisation jeder suspekten Läsion erfolgt über ein an die Prostataanatomie angelehntes Sektorenmodell, welches die Prostata und angrenzende Strukturen in 41 Regionen gliedert: 38 Regionen unterteilen die Prostata selbst, zwei die Samenblase und eine den äußeren Harnröhrenschließmuskel (s. Abbildung 3).^[57]



PZ █
 CZ █
 TZ █
 AFS █
 US █

| Transitionalzone | | | |
|------------------|------|------|---------|
| T2W | DWI | DCE | PI-RADS |
| 1 | Alle | Alle | 1 |
| 2 | ≤ 3 | Alle | 2 |
| | ≥ 4 | Alle | 3 |
| 3 | ≤ 4 | Alle | 3 |
| | 5 | Alle | 4 |
| 4 | Alle | Alle | 4 |
| 5 | Alle | Alle | 5 |

| Periphere Zone | | | |
|----------------|------|------|---------|
| DWI | T2W | DCE | PI-RADS |
| 1 | Alle | Alle | 1 |
| 2 | Alle | Alle | 2 |
| 3 | Alle | - | 3 |
| | | + | 4 |
| 4 | Alle | Alle | 4 |
| 5 | Alle | Alle | 5 |

PZ = periphere Zone, CZ = zentrale Zone, TZ = Transitionalzone, AFS = anteriore Zone, US = periurethrale Zone, a = anterior, p = posterior, pm = posteromedial, pl = posterolateral

Abbildung 3: Strukturiertes Befundungsschema zur Lokalisation karzinomsuspekter Läsionen in der Prostata von Rook et al.^[57]

Vorzüge der mpMRT: Einsatz als Triagetest

Die Einführung des mpMRT in der Karzinomdiagnostik macht eine nichtinvasive Einschätzung des individuellen Risikos für das Vorhandensein eines PCas bei Patienten mit klinischem und/oder laborchemischem Verdacht möglich. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität sowie des negativ prädiktiven Werts von Studien zufolge bis zu 98 % prädisponiert sie sich für eine Integration in die Karzinomdiagnostik als Triagetest und ermöglicht damit den Verzicht auf invasive bioptische Eingriffe bei Niedrigrisikopatienten, welche häufig negative Ergebnisse oder die Diagnose eines insignPCas mit oftmals daraus resultierender Übertherapie zur Folge haben.^[21, 65] Zahlreiche Studien zeigen, dass durch die Vermeidung von Biopsien bei Patienten mit niedrigen PI-RADS-Scores eine erhebliche Reduktion der absoluten Biopsienzahl bei gleichzeitig geringer falsch-negativer Rate möglich ist.^[1, 32, 48, 66] So ermittelten Van der Leest *et al.* durch Verzicht auf die Biopsie bei Vorliegen von PI-RADS 1- und PI-RADS 2-Befunden eine Verminderung der Biopsienzahl um 49 % bei einer falsch-negativen Rate von lediglich 4 %.^[66]

Eine Reduktion der Biopsienzahl ermöglicht nicht nur den Verzicht auf invasive Eingriffe mitsamt deren potenziellen Infektionsrisiken für die einzelnen Patienten. Trotz der im Vergleich zur Sonografie-gesteuerten Biopsie hohen Kosten könnte sich die mpMRT vor einer Biopsie darüber hinaus als ökonomisch sinnvoll herausstellen. Dies konnte durch die Kosten-Wirksamkeitsanalyse im Rahmen der PROMIS-Studie bestätigt werden, welche gegenüber der TRUS-GB eine erhebliche Kosteneinsparung ermittelte.^[18] Cerantola *et al.* errechneten sogar nach fünf, zehn und zwanzig Jahren eine deutliche Kostendifferenz zwischen den Methoden zugunsten des MRT-Weges mit darüber hinaus besseren Ergebnissen hinsichtlich der QALYs.^[9] Rooij *et al.* erklärten dies durch die Vermeidung unnötiger radikaler Behandlungen mit damit einhergehender reduzierter Lebensqualität ohne verbessertes Überleben und durch die Verringerung der Wahrscheinlichkeit der späten Entdeckung von csPCas mit konsekutiv reduziertem Überleben. Die Mehrkosten des MRT-Weges würden dabei durch verminderte Behandlungskosten kompensiert werden, welche sich aus weniger falsch-positiven Befunden sowie einer besseren Abschätzung der Tumoraggressivität ergäben.^[55]

Zusammenfassend ist die Integration der mpMRT als Triagetest in die gängige Diagnostik und Früherkennung des Karzinoms in jeder Hinsicht empfehlenswert.

2.6.5 Biopsie der Prostata

Zur Sicherung der Diagnose ist eine Biopsie notwendig.^[58] Diese kann gezielt aus der verdächtigen Läsion oder systematisch (Entnahme von 10 - 12 Gewebszylindern nach festem Schema aus den Regionen Apex, Drüsenmitte sowie Basis) entnommen werden.^[58, 59] Eine Biopsie ist leitliniengerecht bei positiver DRU, bei karzinomverdächtigem

PSA von $> 4 \text{ ng/ ml}^{-1}$ sowie bei auffälligem PSA-Anstieg, jedoch nur bei Vorhandensein einer therapeutischen Konsequenz indiziert.^[36, 59]

Verschiedene bildgebende Verfahren stehen für eine Stanzbiopsie zur Verfügung: die transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie (TRUS-GB), die fusionierte Biopsie (MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie) sowie die MR-gesteuerte Biopsie (MRGB).

Als momentaner Goldstandard gilt die TRUS-GB.^[36]

TRUS-gesteuerte Prostatabiopsie

Bei der TRUS-GB erfolgt die Bildgebung mittels TRUS über den Mastdarm. Die eigentliche Biopsie kann ebenfalls über einen rektalen oder alternativ über einen perinealen Zugangsweg durchgeführt werden. Einfach und weniger belastend ist die transrektale Biopsie, bei welcher jedoch eine orale Antibiotikaprophylaxe mit Gyrasehemmern dringend empfohlen wird. Unter Lokalanästhesie und sonographischer Kontrolle zur korrekten Nadelführung wird eine Punktionskanüle bis in die Prostata eingeführt. Die Entnahme der Gewebszylinder erfolgt anschließend meist systematisch mit einem Sprungfederbiopsiegerät, wobei bildmorphologisch suspekten sowie palpatorisch auffällige Areale zusätzlich gezielt biopsiert werden sollten.^[36, 58, 59]

Dennoch weist die TRUS-GB Limitationen auf. Zahlreiche Studien weisen auf eine Assoziation der TRUS mit einer Überdiagnostizierung von klinisch insignifikanten PCas und einer Unterbewertung des Gleason-Scores hin, was eine falsche Risikostratifizierung der detektierten Prostatakarzinome zur Folge hat.^[14, 15, 37, 66] Zudem resultieren aus insign-PCa-Diagnosen oftmals radikale Therapien, deren Einfluss auf die Überlebensrate bestenfalls umstritten ist, während therapiebezogene Nebenwirkungen deutlich überwiegen. Das hat nicht nur eine massive Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten, sondern auch eine finanzielle Belastung für das Gesundheitswesen zur Folge.^[9, 37, 55]

Eine weitere Limitation stellt das bei der TRUS-GB bestehende Risiko falsch-negativer Befunde dar, da vor allem anterior und apikal gelegene Drüsenanteile bei den gängigen Biopsieschemata der TRUS-GB nur unzureichend abgedeckt werden können.^[2, 14, 46, 47]

Fusionierte Prostatabiopsie

Die Fusionsbiopsie ist eine Biopsietechnik, welche mpMRT und TRUS-GB kombiniert.

Ein präoperativ angefertigtes MRT liefert additiv zur TRUS Informationen zu Anzahl, Lokalisation und Größe karzinomverdächtiger Läsionen. Anhand der Integration des mpMRTs in das biopsische Verfahren unterscheidet man die anwendergestützte kognitive Fusion von der softwaregestützten apparativen Fusion. Bei der kognitiven Fusion unterstützt der mpMRT-Befund den untersuchenden Arzt beim Auffinden der zu biopsierenden Areale in der sonographischen Bildgebung, wobei mpMRT- und TRUS-Befund vom Untersucher selbst kognitiv fusioniert werden müssen. Die apparative Fusion basiert auf computerbasierten

Programmen zur direkten softwaregestützten Bildfusion. Hierbei wird die MRT-Bildgebung in Echtzeit auf das Ultraschallbild projiziert und ermöglicht damit dem Untersuchenden die Nutzung des kombinierten Informationsgewinns beider bildgebenden Verfahren während des interventionellen Eingriffs. Die Untersuchung erweist sich allerdings als sehr fehleranfällig für Lageveränderungen des Patienten sowie für Verformungen der Prostata durch die Ultraschallsonde.^[2, 71]

In der aktuellen Literatur wird die fusionierte Biopsie jedoch als vielversprechendes diagnostisches Mittel angesehen und zeigt sich in Studien gegenüber der ausschließlich MR-gestützten Biopsie in der Detektion von klinisch signifikanten Karzinomen nicht unterlegen.^[69]

MR-gesteuerte Prostatabiopsie

Die MR-gesteuerte Biopsie der Prostata (MRGB) erfolgt, ebenso wie die fusionierte Biopsie, auf Grundlage einer zuvor durchgeführten mpMRT. Die in der mpMRT lokalisierten tumorverdächtigen Areale werden in einem separaten, interventionellen Eingriff unter sequenzieller MR-Kontrolle gezielt biopsiert. Die Durchführung einer systematischen Biopsie ist additiv oder optional ebenfalls möglich.^[2, 29]

Hierzu wird mittels einer T2w-Planungssequenz die Zielläsion erneut detektiert, die Führungshilfen korrekt platziert und anschließend die Nadel auf die zu treffende Läsion ausgerichtet. Der Zugang erfolgt meist transrektal oder perineal.^[2] Durch die Möglichkeit, zu jedem Zeitpunkt eine Lagekontrolle und ggf. Anpassung der Führungs- und Biopsienadeln vorzunehmen, haben MR-gestützte Biopsien einen Vorteil gegenüber anderen Biopsieverfahren. Vor allem in Bezug auf die Detektionsrate von PCas zeigen sich der Metanalyse von Schoots *et. al.* zufolge die MR-gestützten Verfahren in ihrer Gesamtheit der systematischen TRUS-GB nicht unterlegen.^[60] Gleiches konnte in Einzelstudien auch für gezielte MR-gestützte Biopsien im Speziellen gezeigt werden: Die Gesamtentdeckungsrate von TRUS-GB und MRGB stimmten dort überein.^[34, 66] Die MRGB erzielte in diesen Studien jedoch eine höhere Detektionsrate von csPCas und eine signifikant niedrigere Detektionsrate von insignPCas und deutete damit eine Überlegenheit gegenüber der TRUS-GB an.^[34, 66] Dies konnte durch eine, verglichen mit der systematischen TRUS-GB, hohe Sensitivität für csPCas (0,91 vs. 0,76), eine niedrigere Sensitivität für insignPCas (0,44 vs. 0,83), sowie einen hohen negativ prädiktiven Wert (96,9 % vs. 71,9 %) gestützt werden.^[49, 66] Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die gezielte MRGB einen Beitrag zur Reduktion der bestehenden Übertherapie des PCas leisten kann.

2.6.6 Prostatektomie

Eine radikale Prostatektomie (RPE) beinhaltet die vollständige Entfernung von Prostata und Samenblasen. Sie kann offen (retropubisch oder perineal) oder laparoskopisch (mit oder

ohne Roboterassistenz) durchgeführt werden. ^[59] Damit hat sie sowohl diagnostische als auch therapeutische Funktion:

Das histologische Grading des Prostatektomiepräparates ermöglicht über die exakte Feststellung des Gleason-Scores eine individuelle Prognoseabschätzung und eine suffiziente Therapieplanung.^[58, 59]

Bei lokal begrenzten PCas stellt die RPE zudem die primäre Therapieoption mit kurativer Absicht dar und führt zu einer signifikanten Senkung der Progressionshäufigkeit und des Risikos von Fernmetastasen. Auch bei lokal fortgeschrittene PCas besteht die Möglichkeit einer therapeutischen RPE.^[36, 58, 59]

2.6.7 Staging des Prostatakarzinoms

Die UICC-Klassifikation gilt als momentaner Goldstandard für das Staging des Adenokarzinoms der Prostata und basiert auf der TNM-Klassifikation.^[36, 44]

Sie beinhaltet die Beurteilung der Tumorausdehnung (T-Stadium), des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) und des Vorliegens von Fernmetastasen (M-Stadium).

Die TNM-Klassifikation kann entweder klinisch mittels digital-rektaler Untersuchung, PSA-Wert oder bildgebenden Verfahren (cTNM) oder pathologisch basierend auf dem endgültigen histologischen Befund (pTNM) ermittelt werden. Sie stellt ein wichtiges Kriterium für die Auswahl von Therapiekonzepten sowie für prognostische Aussagen dar.^[58]

Tabelle 2: TNM-Staging des Prostatakarzinoms.^[2, 44]

| T - Tumorausdehnung | |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|
| TX | Keine Aussage zum Tumorstadium möglich |
| T0 | Kein Hinweis auf Primärtumor |
| T1 | Tumor klinisch und bildmorphologisch inapparent |
| T1a | Tumor in < 5% des resezierten Gewebes |
| T1b | Tumor in > 5% des resezierten Gewebes |
| T1c | Tumor in Stanzbiopsie identifiziert (z.B. aufgrund erhöhten PSA-Werts) |
| T2 | Lokal begrenztes Tumorstadium |
| T2a | Tumor in < 50% eines Prostatalappens |
| T2b | Tumor in > 50% eines Prostatalappens |
| T2c | Tumor in beiden Prostatalappen |
| T3 | Kapselüberschreitendes Wachstum |
| T3a | Extrakapsuläres Wachstum (uni- oder bilateral) |
| T3b | Samenblaseninfiltration |
| T4 | Tumorstadium in benachbarten Strukturen oder Tumor fixiert |

| | |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| N - regionärer Lymphknotenbefall | |
| NX | Keine Aussage zum Lymphknotenbefall möglich |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Nachweis von Metastasen in benachbarten Lymphknoten |
| M - Fernmetastasierung | |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Nachweis von Metastasen |
| M1a | Metastasen in entfernten Lymphknoten |
| M1b | Knochenmetastasen |
| M1c | Metastasen in anderen, entfernten Organen oder Strukturen oder an > 1 Lokalisation |

2.6.8 Risikostratifizierung von Prostatakarzinomen

Der histopathologische Befund und das Tumorstaging stellen die Voraussetzung und Grundlage einer adäquaten Risikostratifizierung dar. Diese entscheidet über das weitere therapeutische Vorgehen und sollte daher mit besonderer Sorgfalt ermittelt werden.

Diese Arbeit orientiert sich dabei an den Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms, welche zur Risikostratifizierung die aktuelle UICC-Klassifikation heranzieht:^[36]

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst folglich die Stadien T1-2 N0 M0. Die Stadien T3-4 N0 M0 werden unter dem Begriff des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zusammengefasst. Tumoren im Stadium N1-3 und/oder M1 bezeichnet man als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom. Fortgeschrittene Tumoren zählen immer zu den Hochrisikotumoren.^[8]

Lokal begrenzte Prostatakarzinome werden nach d'Amico nochmals unterteilt in Karzinome mit niedrigem Risiko (PSA < 10 ng ml⁻¹ und Gleason-Score ≤ 6 und ≤ T2a), intermediärem Risiko (PSA 10 - 20 ng ml⁻¹ oder Gleason-Score 7 oder cT2b) und hohem Risiko (PSA > 20 ng ml⁻¹ oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT2b).^[11]

Neben der Einteilung in Low Risk- und High Risk-Karzinome werden PCas in klinisch signifikante (csPCa) und klinisch insignifikante (insignPCa) Karzinome unterteilt, wobei insignPCas in aller Regel keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten haben, während csPCas potenziell lebenszeitlimitierend sind.^[40] In dieser Arbeit erfolgt die Zuordnung eines Befundes zu den csPCas ab einem Gleason-Score von ≥ 3 + 4 = 7a.

Klinisch insignifikante Karzinome werden als Befunde mit einem Gleason-Score von $\leq 3 + 3 = 6$ definiert.

2.7 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Methode der transglutealen MR-gesteuerten Biopsie der Prostata zur Sicherung des Prostatakarzinoms in der diagnostischen und interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes ausgewertet. Ziel dieser Studie ist es, die technische Durchführbarkeit von MR-gesteuerten Biopsien von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Läsionen der Prostata mit transglutealem Zugangsweg aufzuzeigen sowie deren Integration und Praktikabilität im klinischen Alltag zu beurteilen.

Besonderes Augenmerk soll dabei auf der Beantwortung folgender Fragen liegen:

- Ist eine adäquate MR-gesteuerte Biopsie von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Befunden mittels transglutealem Zugang technisch und praktisch möglich?
- Wie präsentiert sich die transgluteale Biopsietechnik in Bezug auf das Komplikationsrisiko und die Patientensicherheit?
- Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit des transglutealen MR-gestützte Biopsieverfahrens hinsichtlich der Detektion von klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen?
- Wie zuverlässig ist die MRGB für das Grading des Prostatakarzinoms in Relation mit der radikalen Prostatektomie als Referenztest?

Anhand dieser Ergebnisse werden die Vor- und Nachteile der transglutealen MRGB gegenüber anderen diagnostischen Methoden zur Sicherung des Prostatakarzinoms diskutiert sowie ihre Eignung zur flächendeckenden Integration in gängige Biopsiestrategien bewertet.

Darüber hinaus werden mögliche Faktoren und Parameter evaluiert, welche bereits präbiotisch auf das Vorhandensein eines Karzinoms hinweisen könnten.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

In der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden im Zeitraum von August 2015 bis einschließlich Dezember 2021 54 MR-gesteuerte Biopsien der Prostata (MRGB) durchgeführt. Die interventionellen Eingriffe erfolgten kontinuierlich im klinischen Umfeld am gleichen Magnetresonanztomografen.

In die retrospektive, monozentrische Studie eingeschlossen wurden alle Männer, welche im Studienzeitraum ein MRGB erhielten. Definiertes Einschlusskriterium für eine MRGB war das Vorliegen eines PI-RADS 4- oder PI-RADS 5-Befundes in einer zuvor erfolgten multiparametrischen MRT-Untersuchung und damit gemäß des PI-RADS v2.1 einer hohen bis sehr hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms. Klinische Merkmale wie der PSA-Wert oder das Prostatavolumen spielten für die Indikationsstellung zur MRGB keine Rolle. Zu den Ausschlusskriterien zählten die herkömmlichen Kontraindikationen der MRT. Insgesamt 51 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden einer MRGB zugeführt. Drei Patienten unterzogen sich im Rahmen einer Verlaufskontrolle wiederholt eine MRGB, sodass 54 MRGB-Befunde in die statistische Auswertung einfließen konnten. 90,7 % der Eingriffe (49 von 54) wurden im ambulanten Setting durchgeführt, wobei mpMRT und MRGB in der Regel an zwei verschiedenen Tagen erfolgten. 9,3 % der Eingriffe (5 von 54) fanden im Rahmen stationärer Aufenthalte statt. Die Pseudonymisierung und Auswertung der Daten wurden retrospektiv vorgenommen. Hierfür wurde ein detaillierter Vergleich von mpMRT-, MRGB- und histopathologischen Biopsiebefunden angestellt. Vier der in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzogen sich nach gestellter PCa-Diagnose in domo einer Prostatektomie. Hier erfolgte zusätzlich eine Gegenüberstellung der histopathologischen Befunde der Stanzbiopsie- und Prostatektomiepräparate, um weitere Aussagen über die diagnostische Genauigkeit der MRGB tätigen zu können.

3.2 Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmer waren zum Interventionszeitpunkt im Mittel 67 Jahre alt, wobei der jüngste Patient zum Untersuchungszeitpunkt 46 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt waren. Alle Patienten erhielten zuvor eine mpMRT. Die Indikationen hierfür wurden klinisch-urologisch aufgrund suspekter PSA-Werte, auffälliger DRU, im Rahmen einer Active Surveillance-Strategie bei bekanntem PCa sowie bei Verdacht auf das Vorliegen eines familiären PCas gestellt.

3.3 Multiparametrischer MRT

Die Indikationsstellung zur MRGB basierte bei allen Patienten auf einer mpMRT mit mindestens einem PI-RADS 4- oder PI-RADS 5-Befund.

Die multiparametrische MRT wurde nach standardisiertem Schema an einem 3,0 T-Magnetresonanztomografen (MAGNETOM Vida; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt und orientierte sich an den Empfehlungen des PI-RADS v2.1.

Die Lagerung des Patienten erfolgte in Rücklage mit den Füßen voran. Auf eine Endorektalspule wurde, wie in der hierfür einschlägigen Literatur empfohlen, angesichts des guten Signal-Rausch-Verhältnisses von 3T-Geräten und der besseren Patientenakzeptanz verzichtet.^[57] Für die KM-Applikation wurde jedem Patienten ein intravenöser 18-Gauche-Zugang in die linke oder rechte Cubitalvene gelegt.

Dem Untersuchungsprotokoll entsprechend erfolgte die Anfertigung nativer T2-TSE-Sequenzen in sagittaler, koronarer sowie axialer Ausrichtung gefolgt von diffusionsgewichteten Sequenzen (b-Wert = 0 s mm⁻² und 800 s mm⁻² sowie kalkulierten b-Wert = 2000 s mm⁻² und ADC-Berechnung) und T1-TSE-Sequenzen axial. Abschließend wurden nach automatischer Injektion (Accutron MR3, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland) von 0,1 mmol kg Körpergewicht⁻¹ Gadoteridol (ProHance, 0,5 M, Bracco Imaging, Milan, Italien) (Gd-DF-HP-DO3A) dynamischen GRASP-Vibe-Sequenzen sowie fettsupprimierter T1-TSE-Squenzen in axialer Ausrichtung erstellt.

Damit entsprach das MRT-Protokoll den aktuellen Qualitätsanforderungen der ESUR.^[56]

Tabelle 3: Parameter der mpMRT-Sequenzen. ^[52]

| Parameter | T2-TSE | DWI | T1 GRASP-VIBE |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------------------|
| Sichtfeld [mm2] | 200 x 200 | 200 x 124 | 240 x 240 |
| Bildmatrix | 384 x 384 | 78 x 126 | 224 x 178 |
| In-plane Auflösung [mm2] | 0,5 x 0,5 | 0,8 x 0,8 extrapoliert | 1,1 x 1,1 extrapoliert |
| Schichtdicke [mm] | 3 | 3 | 3 |
| Distanzfaktor | 0 | 0 | 20 % |
| b-Wert [s mm ⁻²] | NR | 100, 800, calc2000 | NR |
| Echozeit TE [ms] | 132 | 98 | 1,86 |
| Wiederholungszeit TR [ms] | 6400 | 5600 | 4,1 |
| Bandbreite [Hz px ⁻¹] | 260 | 1168 | 500 |
| Akzelerationsfaktor | 2 (GRAPPA) | NR | NR |
| Akquisitionszeit [min] | 6:00 | 4:29 | 4:38 |

NR = nicht relevant

GRAPPA = generalized autocalibrating partial parallel acquisition

Die Auswertung der Datensätze wurde in allen Fällen von erfahrenen Radiologen vorgenommen. Sie folgte den in Kapitel 2.6.4 erläuterten Befundungskriterien des PI-RADS v2.1.

Neben der Einordnung der karzinomsuspekten Läsionen in das PI-RADS, ihrer Lokalisierung und Ausmessung wurden bei jedem Patienten zusätzlich das Prostatavolumen sowie die maximale Ausdehnung der Prostata in axialer, sagittaler und koronarer Achse bestimmt. Studienspezifische Parameter wurden nicht erhoben. Bei Vorliegen einer PI-RADS 4- oder PI-RADS 5-Läsion wurde der Patient über die Möglichkeit einer bioptischen Abklärung des Befundes informiert und die Durchführung einer elektiven transglutealen MRGB angeraten.

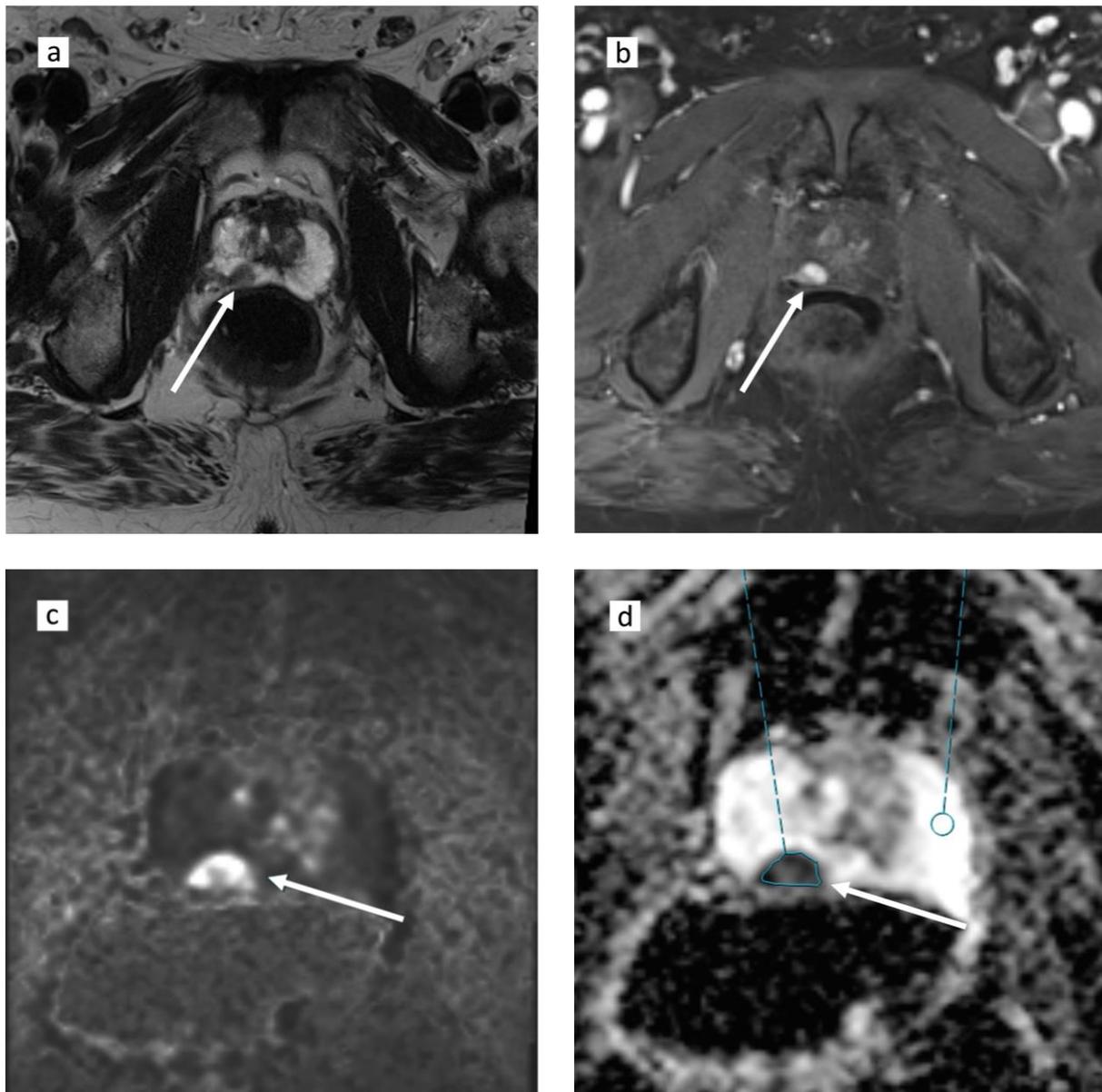


Abbildung 4: Karzinomsuspekte PI-RADS 4-Läsion in der posteromedialen sowie posterolateralen peripheren Zone (9 mm): a) T2-gewichtete Aufnahme, b) DCE T1-gewichtete Aufnahme, c) DWI mit kalkuliertem b-Wert = 800, d) ADC-Map.

3.4 Transgluteale MR-gesteuerte Biopsie

Im Gegensatz zu den herkömmlichen Biopsieschemata mit transrektalem oder perinealem Zugangsweg erfolgte die Biopsie im Rahmen dieser Studie über einen transglutealen Zugangsweg. Ziel war die gezielte Biopsie von PCa-suspekten Läsionen in der Prostata mit kleinstmöglicher Invasivität und größtmöglicher Reduktion des durch den Eingriff entstehenden Risikos für den Patienten.

Im Folgenden wird das standardisierte Vorgehen der vorgenommenen transglutealen MR-gesteuerten Stanzbiopsie detailliert aufgeführt:

Tabelle 4: Parameter der zur Überwachung der Nadelplatzierung verwendeten MRT-Sequenz.

| Parameter | T2-HASTE |
|---------------------------------------|------------------------|
| Sichtfeld [mm ²] | 280 x 280 |
| Bildmatrix | 235 x 320 |
| In-plane Auflösung [mm ²] | 0,9 x 0,9 extrapoliert |
| Schichtdicke [mm] | 5 |
| Distanzfaktor | 0 |
| b-Wert [s mm ⁻²] | NR |
| Echozeit TE [ms] | 97 |
| Wiederholungszeit TR [ms] | 1000 |
| Bandbreite [Hz px ⁻¹] | 679 |
| Akzelerationsfaktor | 2 (GRAPPA) |
| Akquisitionszeit [sek] | 5 |

NR = nicht relevant

GRAPPA = generalized autocalibrating partial parallel acquisition

Vorbereitung des Patienten

Alle Patienten erhielten einen intravenösen 18-Gauche-Zugang in der linken oder rechten Cubitalvene für die spätere Applikation des Kontrastmittels.

Zudem war eine möglichst vollständige Entleerung des Enddarms angeraten. Eine Unterstützung durch Gabe von Laxanzien oder Klysmata erfolgte nicht.

Lagerung

Die Patienten wurden auf dem Patiententisch in Bauchlage mit dem Kopf voran gelagert. Dies gewährleistete eine gute Erreichbarkeit der Glutealregion vor und während des Eingriffs für den die Intervention vornehmenden Arzt. Der Einsatz von Lagerungs- oder Führungshilfen war nicht von Nöten.



Abbildung 5: Lagerung des Patienten in der MRT-Gantry.

Planungssequenzen

Zur anatomischen Orientierung im kleinen Becken und in der Prostata sowie zum Wiederauffinden der zu biopsierenden Läsion(en) erfolgte vor Beginn der Stanzbiopsie die Anfertigung von T2W-Planungssequenzen (native T2-HASTE-Sequenzen in transversaler Ausrichtung). Diese dienten zudem der Planung eines geeigneten Zugangswegs, welcher eine optimale Erreichbarkeit der zu biopsierenden Läsion ebenso wie eine bestmögliche Schonung der im Zugangsweg verlaufenden anatomischen Strukturen gewährleisten sollte. Hierfür wurden Punktionlänge sowie -winkel. Die gewählte Einstichstelle wurde mittels eines MR-PinPoint-Hautmarkers (Beekley Medical, Bristol, CT) gekennzeichnet. Bei geplanter Biopsie beider Prostatalappen wurde die Planung des Zugangs entsprechend auf beiden Seiten separat durchgeführt.



Abbildung 6: a) Planung des Zugangsweges mittels des MR-PinPoint-Hautmarkers, b) anschließende Markierung der gewählten Einstichstelle.

Lokalanästhesie

Nach erfolgreichem sterilem Abdecken sowie gründlicher Desinfektion erfolgt die Lokalanästhesie des Biopsiegebiets. Hierfür wurde Mepivacain sowohl oberflächlich als auch entlang des geplanten Stichkanals injiziert. Dessen korrekte Applikation wurde mittels T2w-Aufnahmen kontrolliert. Nach Wirkeintritt ermöglichte die gesetzte Lokalanästhesie eine für den Patienten weitestgehend schmerzfrei Durchführung der Biopsie.



Abbildung 7: Steriles Abdecken sowie Desinfektion des Biopsiegebietes.



Abbildung 8: a) Injektion des Lokalanästhetikums.



Abbildung 8: b) Injektion des Lokalanästhetikums.

Platzierung des Trokars

Nach Stichinzision wurde eine koaxialen 18-Gauche-TruGuide-Aspirationsbiopsienadel (Bard Biopsie System, Tempe, Arizona) eingeführt. Das Vorschieben des Trokars wurde sequenziell unter MR-Kontrolle vorgenommen, bis eine exakte Ausrichtung auf die zu biopsierende Läsion erreicht wurde.



Abbildung 9: Stichinzision an der geplanten Einstichstelle.



Abbildung 10: a) Einführen des Trokars, b) schrittweises Vorschieben des Trokars unter sequenzieller MR-Kontrolle.

Befanden sich im zuvor geplanten Stichkanal anatomische Strukturen wie beispielsweise Darmschlingen, wurden diese mittels Hydrodissektion verdrängt, um das unbedenkliche Vorschieben der Nadel zu gewährleisten.

Bei Biopsie von zwei oder mehr Läsionen erfolgte jeweils eine Neuplatzierung der Aspirationsbiopsienadel mit präziser Ausrichtung auf die jeweilige Läsion. Bei Biopsie beider Prostatalappen wurde das Vorgehen kontralateral wiederholt.

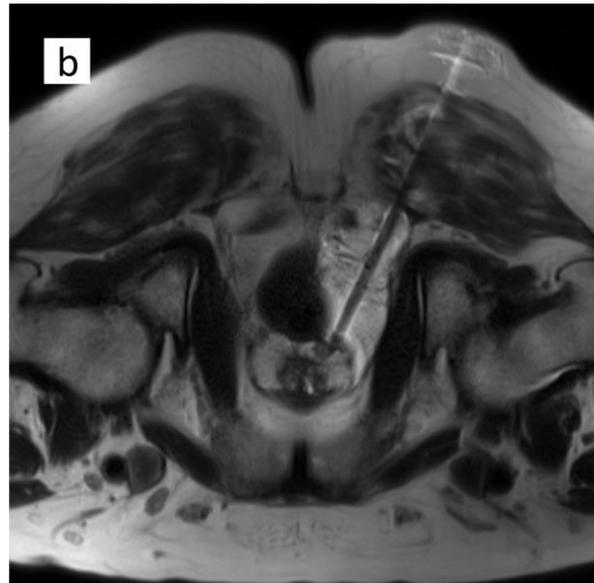
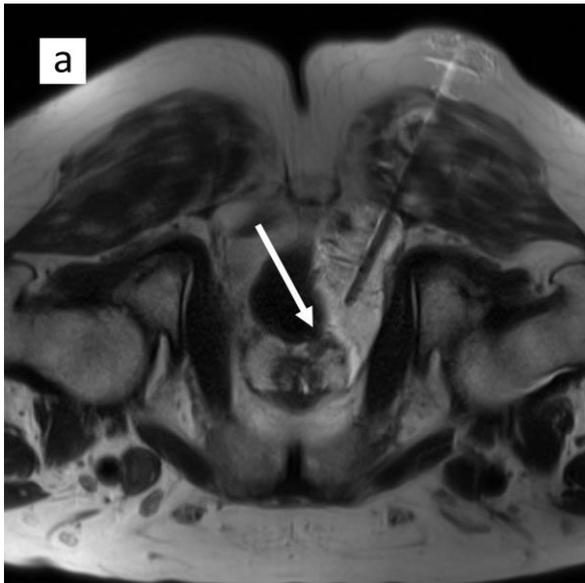


Abbildung 11: a) - c) Transgluteale Stanzbiopsie einer suspekten PI-RADS 4-Läsion (Pfeil) in der rechten posteromedialen/ posterolateralen peripheren Zone unter MR-Kontrolle, 9 mm, Gleason 4 + 3 = 7b. Mit Hilfe der vorhergehenden Infektion von NaCl-Lösung konnte das Rektum zur Gegenseite verlagert und die Punktion ohne Darmverletzung realisiert werden.

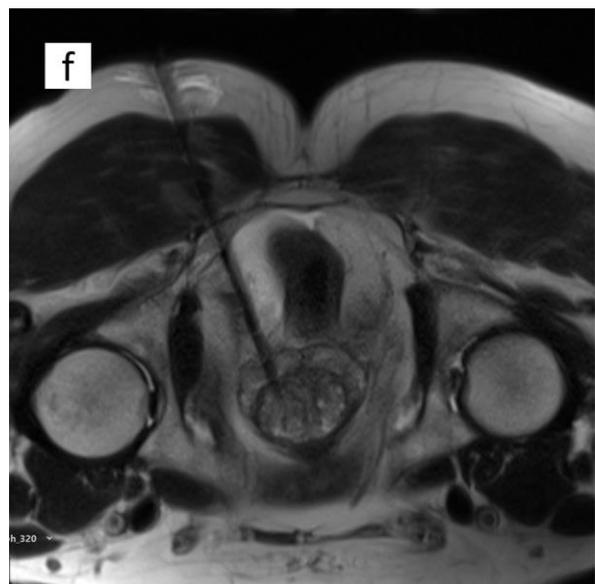
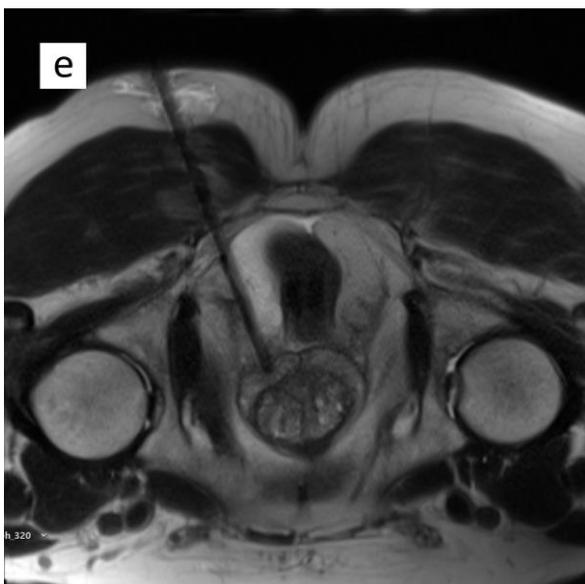
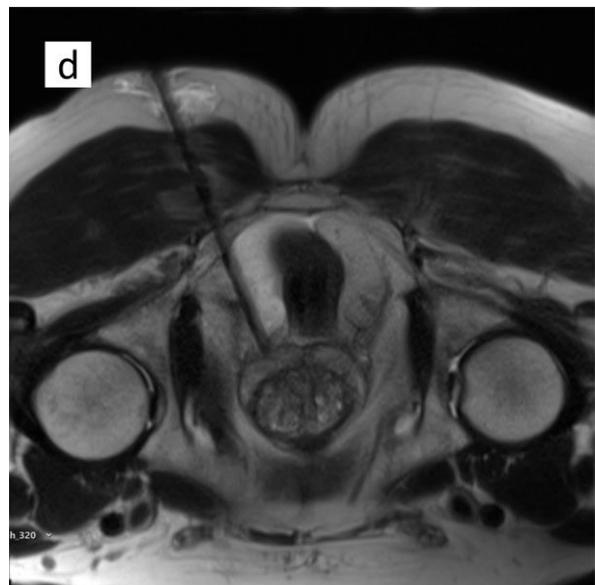
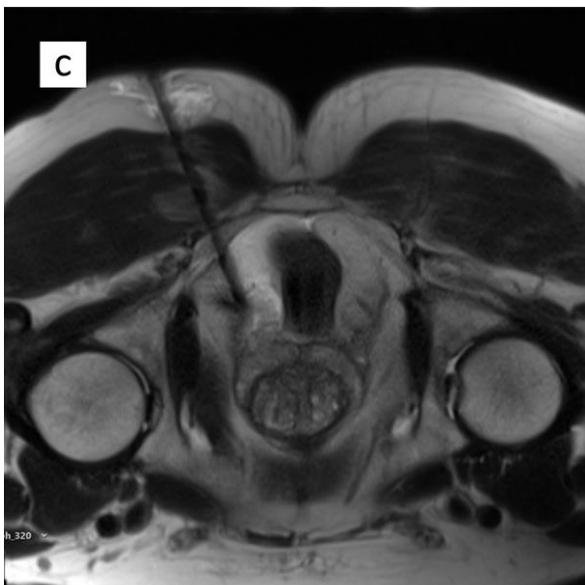
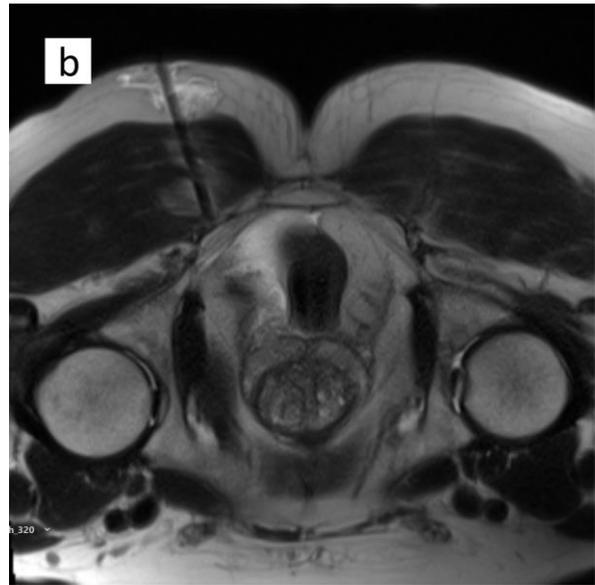
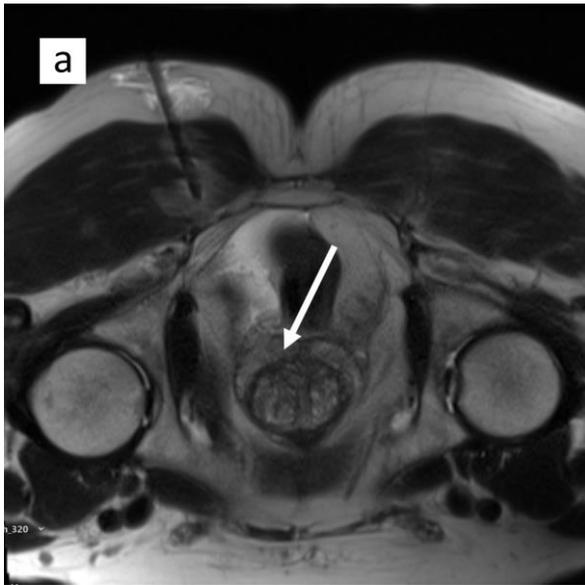


Abbildung 12: a) – f) Transgluteale Stanzbiopsie einer suspekten PI-RADS 4-Läsion (Pfeil) in der linken posterioren Transitionalzone unter MR-Kontrolle, 8 mm, Gleason 4 + 3 = 7b.

Durchführung der Stanzbiopsie

Nach bildmorphologischer Bestätigung der exakten Ziellage der Nadel wurde der innere Mandrin der Aspirationsbiopsienadel entfernt und das 18-Gauche-Stanzbiopsiegerät (HistoCore, Türkenfeld, Deutschland) durch die verbliebende äußere Kanüle vorgeschoben. Um eine hohe Treffsicherheit der suspekten Läsion zu gewährleisten, wurden auch hierfür Kontrollsequenzen angefertigt. Anschließend erfolgte die Entnahme repräsentativer Stanzzyylinder. Bei Bedarf wurde eine Entnahme mehrerer Stanzzyylinder aus einer Läsion vorgenommen, um das gesamte verdächtige Areal bioptisch zu erfassen.

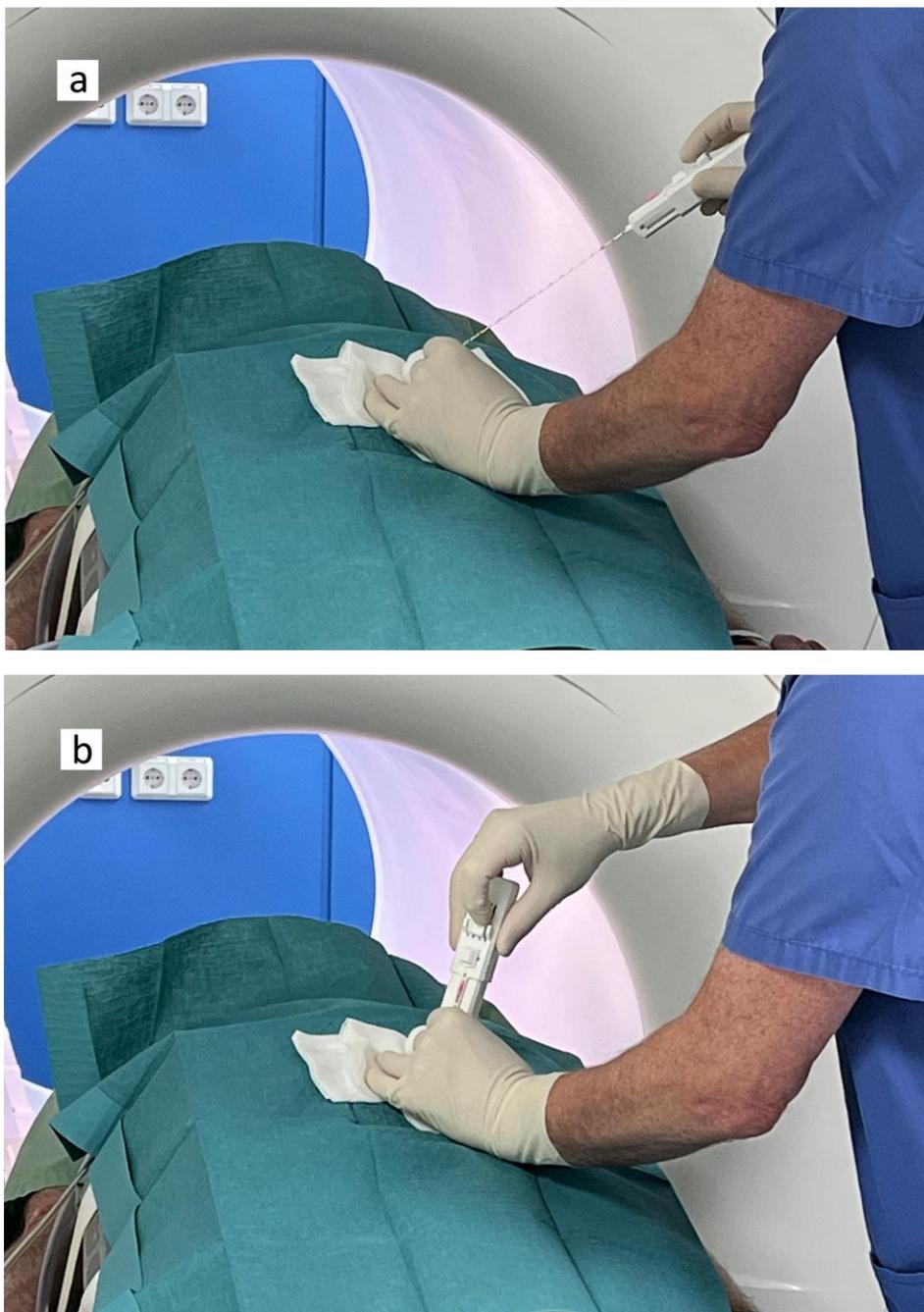


Abbildung 13: Durchführung der Stanzbiopsie: a) Vorschieben des Stanzbiopsiegerätes durch den bereits platzierten Trokars, b) Entnahme eines Stanzzyinders aus der karzinomsuspekten Läsion.

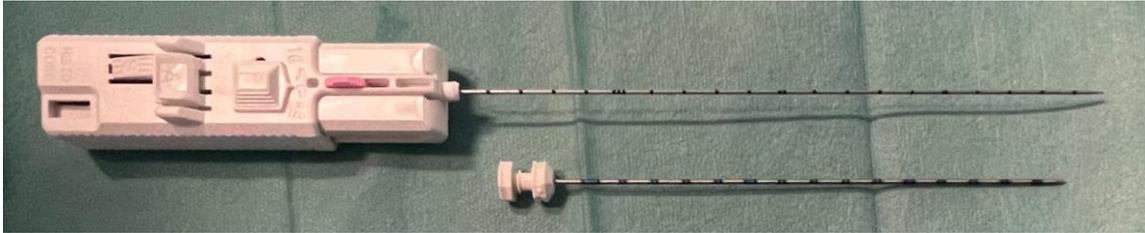


Abbildung 14: Verwendetes Stanzbiopsiegerät und Trokar.

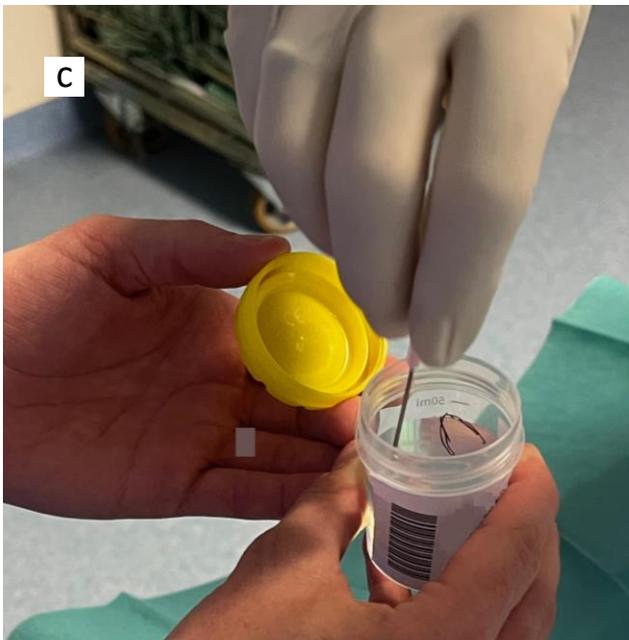
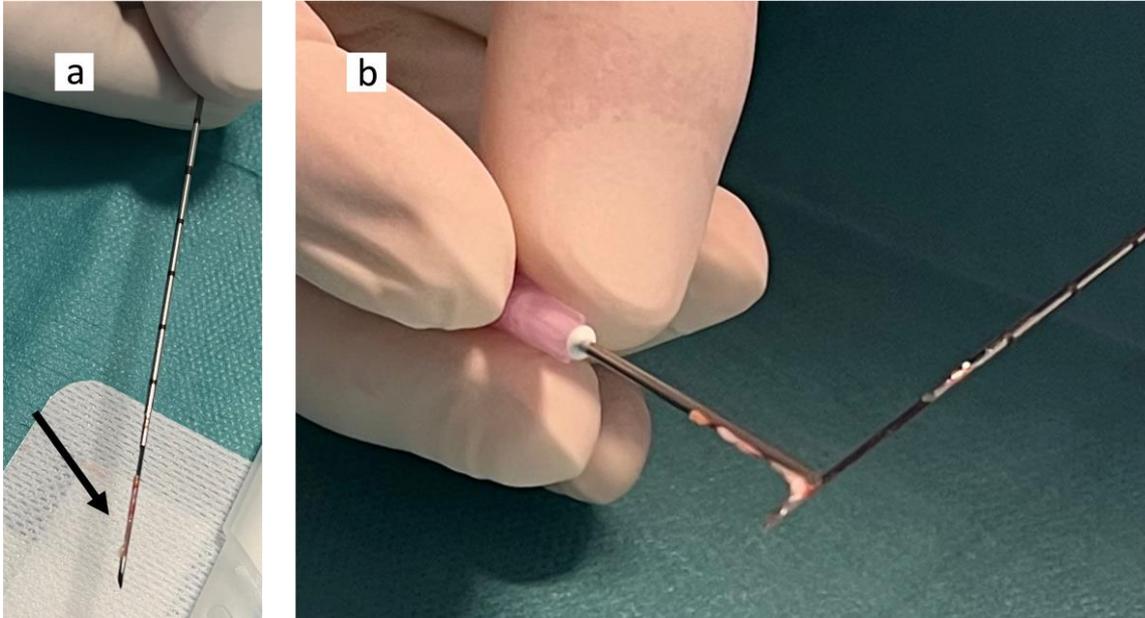


Abbildung 15: a) Gewebszylinder nach Entnahme mit dem Stanzbiopsiegerät, b) vorsichtiges Absteifen des Gewebezylinders mit Hilfe einer Kanüle und c) Fixierung des Biopsats in Formalin.

Auf Wunsch des Patienten oder des überweisenden Urologen wurde in drei Fälle neben der gezielten Biopsie eine systematische Biopsie durchgeführt. Dazu wurden Stanzzyylinder aus dem linken und rechten Prostatalappen auf Höhe von Apex, Mitte und Basis entnommen.

Die Fixierung der Biopsate erfolgte separiert nach Entnahmeposition in Formalin.

Verschluss des Stichkanals

Um eine Blutstillung im Biopsiekanal zu erleichtern und eine Infektion des Biopsiegebietes zu vermeiden, wurde der Stichkanal nach Entnahme der Biopsienadel verschlossen. Hierzu wurden unter Zurückziehen des Trokars resorbierbare Gelatinepfropfen (Hunter Biopsy Sealing Device, Teleflex Medical, Athlone, Irland) in den Stichkanal eingeführt. Abschließend erfolgte die Anlage eines sterilen Pflasterverbandes.

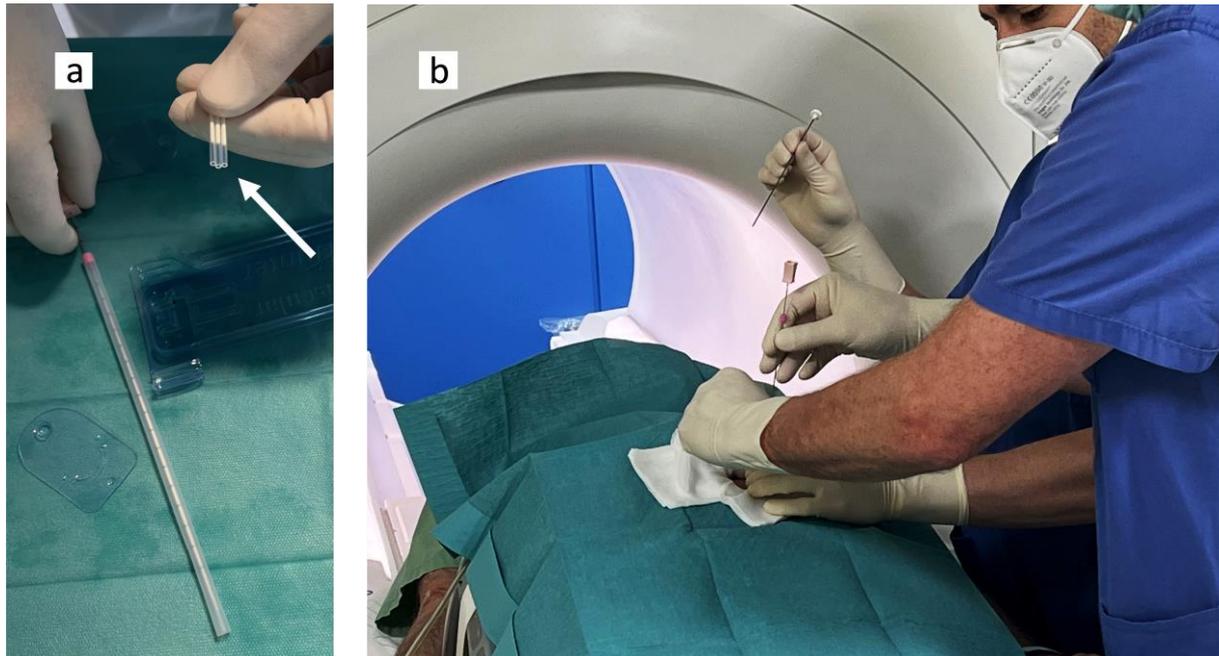


Abbildung 16: Verschluss des Biopsiekanals: a) Resorbierbare Gelatinepfropfen (Pfeil), b) Einbringung der Gelatinepfropfen in den Stichkanal.



Abbildung 17: a) Abschließende Desinfektion der Einstichstelle, b) Anlage eines sterilen Pflasterverbandes.

Kontrollsequenzen

Um Komplikationen wie frische Blutungen zu detektieren, wurde unmittelbar nach der Biopsie sowie zwei bis drei Stunden post interventionem eine T1w-Kontrollsequenz aufgenommen.

Eine Nachverfolgung des Patienten im Hinblick auf weitere postbiopische Komplikationen wie Infektionen, Hämaturie oder Hämatospermie erfolgte nicht.

Auftretende Komplikationen wurden gemäß der CIRSE-Klassifikation der Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe eingeteilt.

Tabelle 5: CIRSE-Klassifikationssystem zur Einteilung interventioneller Komplikationen.^[19]

| Grad | Beschreibung |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Komplikationen während der Intervention, welche im gleichen Eingriff erfolgreich behandelt werden konnten, keine Notwendigkeit einer weiterführenden Therapie, keine bleibenden Schäden, keine Abweichung vom normalen postinterventionellen Verlauf |
| 2 | Verlängerte Nachbeobachtung inklusive eines stationären Aufenthalts (als Abweichung von einem normalen postinterventionellen Verlauf < 48 h), keine bleibenden Schäden |
| 3 | Zusätzliche postinterventionelle Therapie notwendig oder ein verlängerter stationärer Aufenthalt (> 48 h), keine bleibenden Schäden |
| 4 | Komplikation: leichter bleibender Schaden (Arbeitsfähigkeit bleibt erhalten, selbstbestimmtes Leben ist möglich) |
| 5 | Komplikation: schwerer bleibender Schaden (Abhängigkeit von ständiger Unterstützung im täglichen Leben) |
| 6 | Tod |

3.5 Histopathologische Aufarbeitung der Stanzbiopsie

Die histopathologische Aufarbeitung und Analyse der entnommenen Gewebezylinder wurde in allen Fällen in domo von erfahrenen Pathologen vorgenommen. Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms im Stanzzyylinder erfolgte dessen Klassifizierung basierend auf dem Gleason-Grading sowie der TNM-Klassifikation unter Angabe der Tumorausdehnung. Bei unklarem Befund wurden Karzinome der Prostata mittels immunhistochemischer Analyse sicher ausgeschlossen oder bestätigt.

3.6 Datenverwaltung und statistische Methoden

Zur retrospektiven Datenerhebung, Dokumentation und Textverarbeitung wurde Microsoft Office 365[®] (Microsoft Inc., Redmond, USA) verwendet. Zudem nahmen wir eine Pseudonymisierung der Patienten mittels Identifikationsnummern vor.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS[®] (SPSS Statistics 27, IBM - Armonk, USA) und Microsoft Excel[®] (Microsoft Inc., Redmond, USA). Es wurden die folgenden Verfahren der deskriptiven sowie induktiven Statistik verwendet:

Zur Darstellung der empirischen Daten wurden für metrische Parameter Median (\tilde{x}), Mittelwert (\bar{x}), Minimum (x_{\min}), Maximum (x_{\max}) sowie die Standardabweichung (σ) und die Spannweite (R) berechnet. Für kategoriale Parameter erfolgte die Bestimmung von Häufigkeiten und Verhältnissen. Datensätze wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Eine Überprüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests, des Chi²-Tests, des exakten Tests nach Fisher sowie mittels des t-Tests für unverbundene Stichproben. Ein maximaler α -Fehler bis 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Interventionsfrequenz

Im Zeitraum von August 2015 bis einschließlich Dezember 2021 wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes 54 MR-gesteuerte Biopsien der Prostata durchgeführt. Dabei war über die Jahre ein deutlicher Zuwachs der Nachfrage und Interventionsfrequenz zu verzeichnen. Die Abnahme der Biopsienzahl im Jahr 2021 war auf die Reduktion elektiver Eingriffe im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie zurückzuführen.

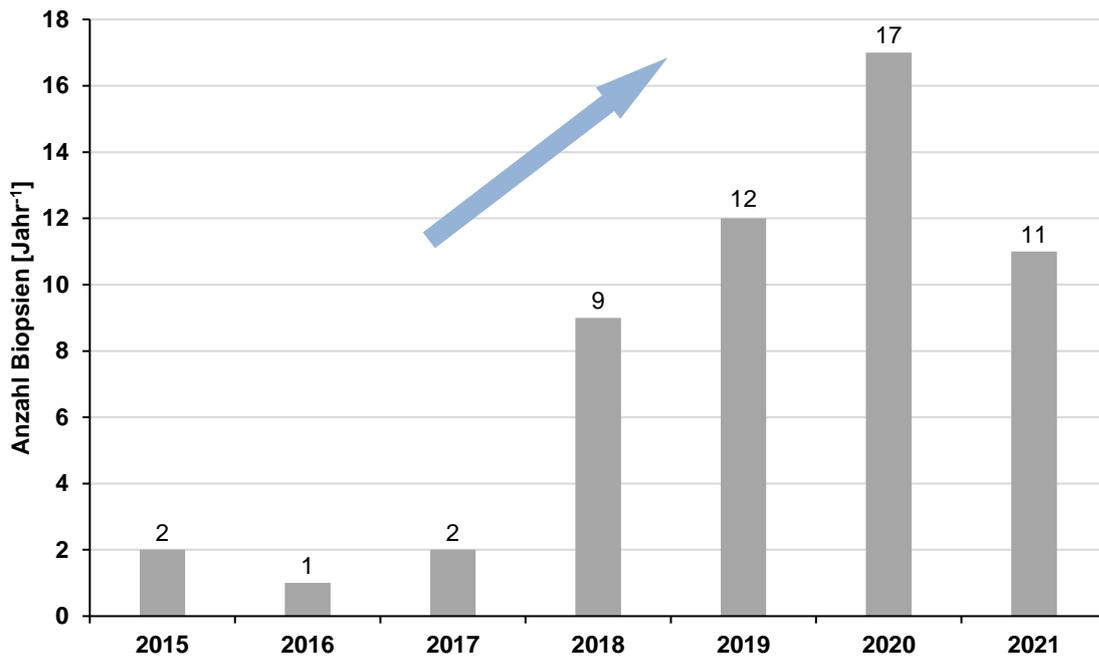


Abbildung 18: Anzahl MR-gesteuerter Biopsien im Untersuchungszeitraum.

4.2 Indikationen zur mpMRT und MRGB

Mit 85,2 % war eine PSA-Erhöhung beziehungsweise eine suspekta PSA-Dynamik in ambulanten Laborwertkontrollen die am häufigsten gestellte Indikation zur mpMRT. In 3,7 % der Fälle wurde eine mpMRT aufgrund einer familiären Disposition in Verbindung mit einem suspekten PSA-Wert durchgeführt. 9,3 % der Patienten unterzogen sich im Rahmen einer Active Surveillance-Strategie bei bekanntem Prostatakarzinom einer mpMRT. In einem Fall ließ sich die Indikationsstellung zur mpMRT retrospektiv nicht mehr nachvollziehen.

Die konsekutive Durchführung einer MRGB erfolgte bei 79,6 % Prozent der Patienten aufgrund einer PI-RADS 4-Läsion in der mpMRT und bei 20,4 % Prozent aufgrund einer PI-RADS 5-Läsion.

4.3 Prostata volumina

Bei jedem Patienten erfolgte im Rahmen der mpMRT eine Bestimmung des Prostata volumens. Die errechneten Werte befanden sich in einen Bereich von 16 ml bis 243 ml. Das mittlere Prostata volumen lag bei 69 ± 37 ml.

Im Gegensatz dazu lag der Mittelwert bei Patienten mit PCa-Detektion bei 46 ml ($\sigma = 19$ ml). Patienten ohne PCa hatten im Mittel ein Prostata volumen von 82 ml ($\sigma = 39$ ml). Somit waren die Prostata volumina bei Patienten mit Prostata karzinom signifikant geringer als bei Patienten ohne PCa (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert < 0,001).

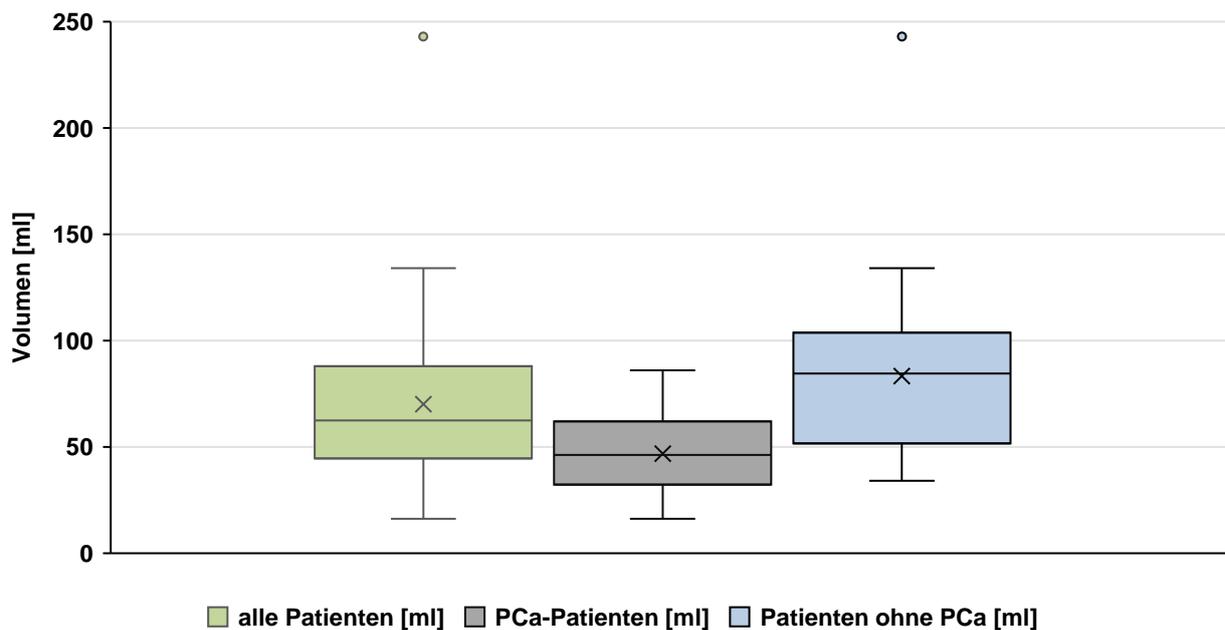


Abbildung 19: Gemessene Prostata volumina im Vergleich.

4.4 Interventionsdauer

Die Interventionsdauer war definiert als die Zeit von der Aufnahme der Planungssequenzen und der Bestimmung des Eintrittspunktes bis zur Anfertigung der Kontrollsequenzen unmittelbar post-interventionem.

Die Dauer einer MRGB belief sich im Schnitt auf 34 min, wobei eine sehr große Spannweite vorlag ($R = 70$ min, $x_{\min} = 15$ min, $x_{\max} = 85$ min, $\sigma = 12$ min). Bezogen auf die Anzahl biopsierter Läsionen fiel auf, dass die Dauer einer Biopsie mit der Anzahl an biopsierten Läsionen zunahm (vgl. Abbildung 21).

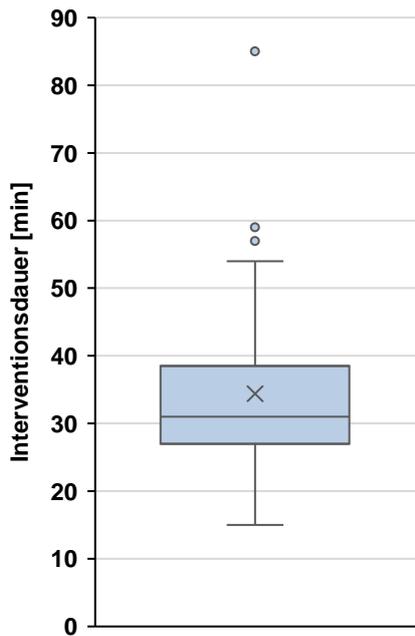


Abbildung 20: Interventionsdauern der durchgeführten MR-gesteuerten Biopsie.

Zudem wurde für die Durchführung von gezielten Biopsien mit zusätzlicher systematischer Biopsie im Mittel 16 min mehr Zeit benötigt als für die Durchführung einer ausschließlich gezielten Biopsie (mittlere Interventionsdauer systematischer Biopsien: 49 min, mittlere Interventionsdauer gezielter Biopsien: 33 min).

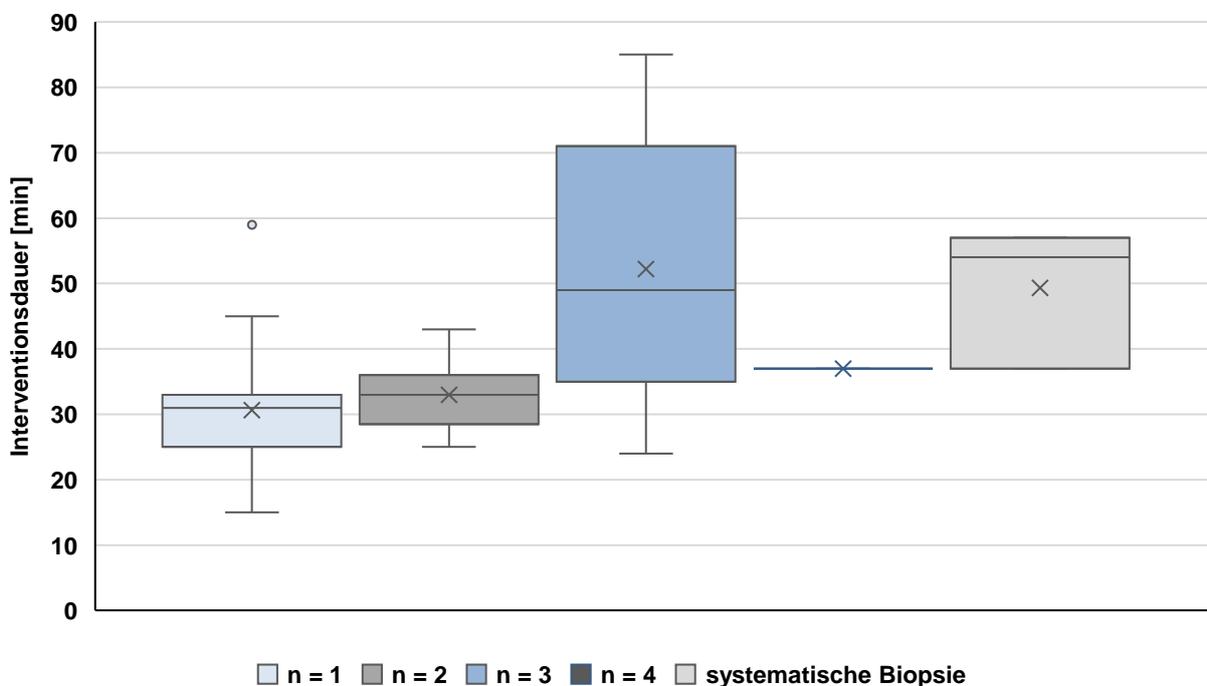


Abbildung 21: Interventionsdauer [min] bezogen auf die Anzahl n biopsierter Läsionen.

4.5 Schmerzbelastung der Patienten

Die Beurteilung der Schmerzbelastung der Patienten während der Intervention erfolgte nicht standardisiert über mündlich Rücksprache mit den Patienten. Die Lokalanästhesie wurde in allen Fällen problemlos toleriert. Auch unter der Biopsie waren keine relevanten Schmerzereignisse zu verzeichnen, sodass in keinem Fall eine Schmerzmittelgabe von Nöten war.

4.6 Anzahl, Lokalisation und Größe karzinomsuspekter Läsionen

In den hier begutachteten 54 Fällen wurden insgesamt 84 karzinomverdächtige Läsionen mit hohem bis sehr hohem Malignitätsverdacht (PI-RADS 4 oder PI-RADS 5) mit der mpMRT detektiert. Dies ergab eine durchschnittliche Läsionsanzahl von 1,6 Läsionen pro Patienten ($\sigma = 0,9$).

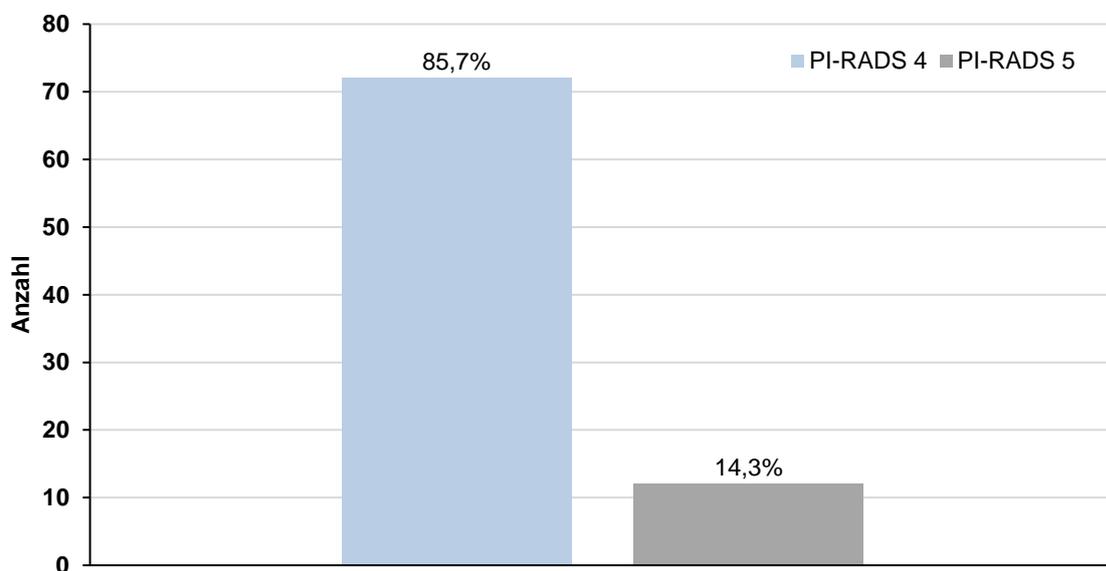


Abbildung 22: Anzahl der detektierten PI-RADS 4- sowie PI RADS 5-Läsionen in der mpMRT.

Die Läsionen wiesen im Mittel einen Durchmesser von 11,7 mm auf ($\sigma = 5,61$ mm, $x_{\min} = 1,0$ mm, $x_{\max} = 34,0$ mm).

Bei allen Patienten erfolgte eine Biopsie der Indexläsion sowie gegebenenfalls Entnahmen von Gewebeproben aus weiteren suspekten Läsionen. Die mittlere Anzahl biopsierter Läsionen belief sich auf 1,46 Läsionen pro Patienten ($\sigma = 0,8$, $R = 4$).

Die meisten karzinomverdächtigen Läsionen waren in der Transitionalzone lokalisiert, gefolgt von Läsionen in der peripheren Zone.

Tabelle 6: Lokalisation aller karzinomverdächtiger Läsionen in der mpMRT sowie der letztlich biopsierten Läsionen.

| Sektoren der Prostata | Anzahl Läsionen mpMRT gesamt (Basis – Mitte – Apex) | Anzahl biopsierter Läsionen (Basis – Mitte – Apex) |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| TZa | 27 (7 – 18 – 2) | 25 (6 – 17 – 2) |
| TZa/ AZ | 2 (0 – 1 – 1) | 2 (0 – 1 – 1) |
| TZp | 23 (5 – 9 – 9) | 21 (4 – 9 – 8) |
| TZa/ TZp | 12 (2 – 7 – 3) | 12 (2 – 7 – 3) |
| PZa | 0 | 0 |
| PZa/ PZpl | 1 (0 – 1 – 0) | 1 (0 – 1 – 0) |
| PZpl | 8 (3 – 5 – 0) | 7 (3 – 4 – 0) |
| PZpm | 2 (0 – 2 – 0) | 2 (0 – 2 – 0) |
| PZpm/ PZpl | 8 (2 – 5 – 1) | 8 (2 – 5 – 1) |
| ZZ | 1 (1 – 0 – 0) | 1 (1 – 0 – 0) |
| gesamt | 84 (20 – 48 – 16) | 79 (18 – 46 – 15) |

AZ = anteriore Zone, PZa = anteriore periphere Zone, PZpm = posteromediale periphere Zone, PZpl = posterolaterale periphere Zone, TZa = anteriore Transitionalzone, TZp = posteriore Transitionalzone, ZZ = zentrale Zone

21 der 79 biopsierten Läsionen erwiesen sich in der nachfolgenden histopathologischen Analyse als karzinompositiv. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an in der mpMRT diagnostizierten Läsionen und der Detektion eines PCas nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,006). Das Auftreten einer höheren Anzahl von PI-RADS 4-/ 5-Läsionen in der mpMRT war jedoch nicht mit einer erhöhten Detektionsrate von PCas in der Biopsie assoziiert.

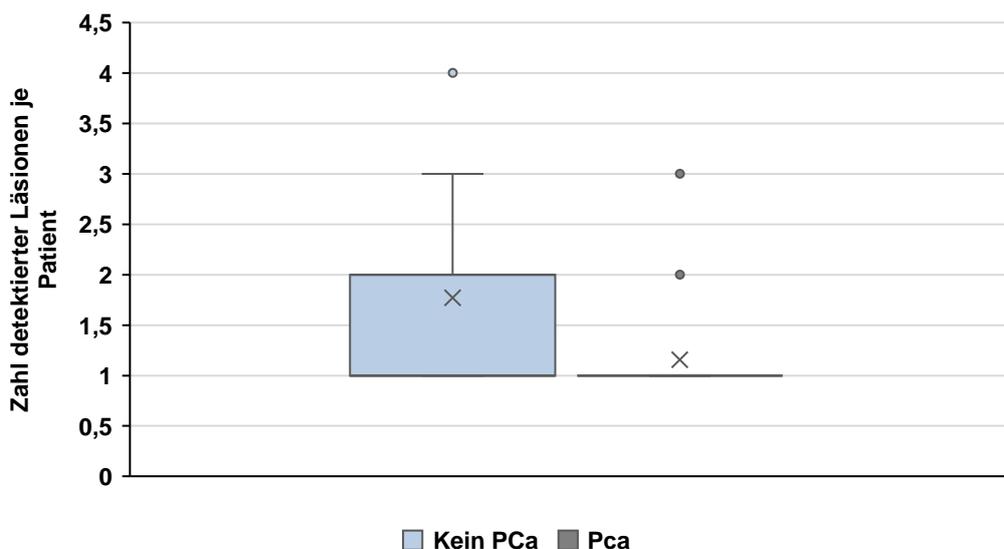


Abbildung 23: Vergleich der Anzahl detektierter Läsionen pro Patienten in der mpMRT bei karzinomnegativen und karzinompositiven Patienten.

Karzinompositive Läsionen wiesen eine mittlere Größe von 14,3 mm auf ($\sigma = 7,0$ mm, $x_{\min} = 7,0$ mm, $x_{\max} = 34,0$ mm).

Des Weiteren fiel auf, dass die Zahl karzinompositiver Läsionen in der peripheren Zone im Vergleich zu der Gesamtheit aller biopsierter Läsionen deutlich höher war als in der Transitionalzone.

Tabelle 7: Lokalisation karzinompositiver Läsionen im Sektorenmodell der Prostata.

| Sektoren der Prostata | Anzahl n karzinompositiver Läsionen (Basis - Mitte - Apex) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------|
| TZa | 4 (0 – 4 – 0) |
| TZa/ AZ | 2 (0 – 1 – 1) |
| TZp | 2 (0 – 2 – 0) |
| TZa/ TZp | 3 (1 – 0 – 2) |
| PZa | 0 |
| PZa/ PZpl | 1 (0 – 1 – 0) |
| PZpl | 4 (2 – 2 – 0) |
| PZpm | 1 (0 – 1 – 0) |
| PZpm/ PZpl | 4 (0 – 4 – 0) |
| ZZ | 0 |
| gesamt | 21 (3 – 15 – 3) |

AZ = anteriore Zone, PZa = anteriore periphere Zone, PZpm = posteromediale periphere Zone, PZpl = posterolaterale periphere Zone, TZa = anteriore Transitionalzone, TZp = posteriore Transitionalzone, ZZ = zentrale Zone

4.7 Anzahl entnommener Stanzzyylinder

In den stattgehabten 54 MRGBs wurden eine Gesamtzahl von 324 Stanzzyindern entnommen. Darunter fielen 35 Stanzzyylinder auf die drei additiven, systematischen Biopsien.

Im Mittel wurden, bezogen auf die systematischen Biopsien, 11,7 Stanzzyylinder pro Patienten entnommen. Die gezielten Biopsien wiesen eine mittlere Anzahl von 5,4 entnommener Stanzzyylinder pro Patienten und damit eine über 50-prozentige Reduktion der Stanzzyylinderzahl im Vergleich zu den Biopsien mit systematischem Ansatz auf.

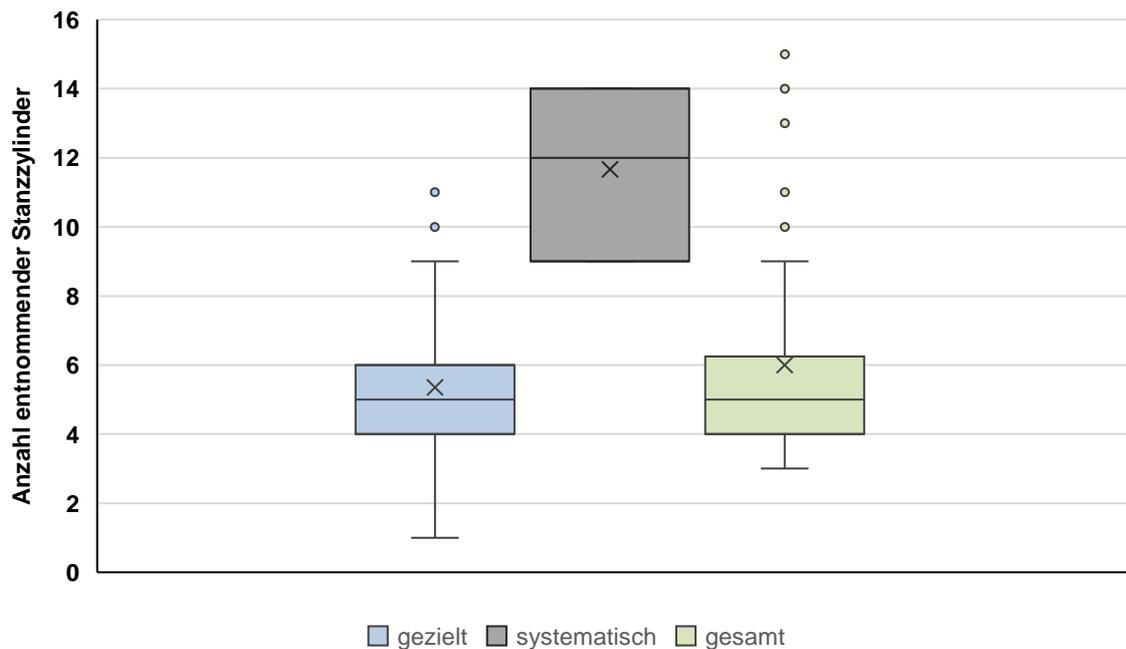


Abbildung 24: Vergleich der Zahl entnommener Stanzzyylinder bei gezielten und systematischen Biopsien sowie unabhängig von der Art der Biopsie.

4.8 Erfolgsrate der Biopsien

In allen eingeschlossenen 54 MRGBs konnte die Biopsie nach Protokoll durchgeführt werden und eine Entnahme von Gewebe erfolgen. Dabei wurde in der retrospektiven Analyse der unter der Intervention erfolgten Bildgebung jede Läsion bei Entnahme des Stanzzyinders planmäßig getroffen. Der Materialgewinn war in allen Fällen ausreichend.

Der Verschluss des Biopsiekanals erfolgte mit einem bis fünf Gelatinepfropfen (Hunter Biopsy Sealing Device, Teleflex Medical, Athlone, Irland), wobei im Mittel 3,3 Pfropfen je Stichkanal verwendet wurden ($\sigma = 0,8$). Deren Einbringung erfolgte in allen Fällen komplikationslos.

In 44 der 45 eingesandten Gewebeproben konnte mittels histopathologischer Methoden Prostatagewebe nachgewiesen werden. Bei der Probe ohne Nachweis von Prostatagewebe blieb offen, ob es aufgrund der derben Prostatakapsel zur Verfehlung der Prostata oder zu einem Verlust von Teilen des eingesandten Gewebes im Transport- und histopathologischen Aufarbeitungsprozess gekommen ist. Letzteres schien wahrscheinlicher, da sich die Läsion in den bildmorphologischen Kontrollsequenzen als getroffen darstellte.

4.9 Histopathologische Ergebnisse

4.9.1 Prävalenz und Gesamtdetektionsrate

Unter den 51 untersuchten Probanden wurde in 19 Fällen ein Prostatakarzinom detektiert. Damit lag die Prävalenz in der Studiengruppe bei 37,3 %. Die Detektionsrate betrug 35,2 %.

4.9.2 Detektionsrate in Abhängigkeit von der mpMRT-Indikation

Die Detektionsrate war bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten am größten (s. Abbildung 25). Patienten mit familiärer Disposition wiesen in den hier betrachteten Fällen kein Karzinom auf.

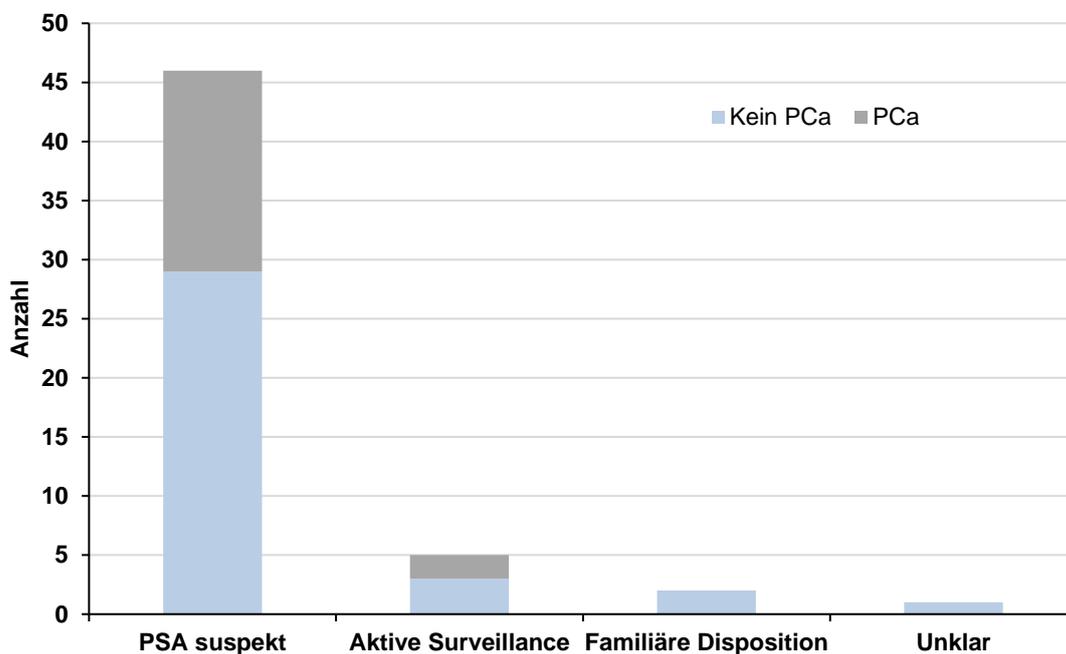


Abbildung 25: Häufigkeit von PCa-Detektionen unter Berücksichtigung der Indikationsstellung zur mpMRT.

4.9.3 Gleason-Scores bei bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen

Unter den bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen fanden sich Karzinome mit Gleason-Scores von $3 + 3 = 6$ bis $4 + 5 = 9a$. Karzinome mit einem Gleason-Score von $3 + 4 = 7a$ wurden in dem hier untersuchten Patientenkollektiv am häufigsten diagnostiziert. In zwei Fällen erfolgte aufgrund zuvor erfolgter therapeutischer Behandlung eines vorbekannten Prostatakarzinoms keine histopathologische Einteilung nach Gleason.

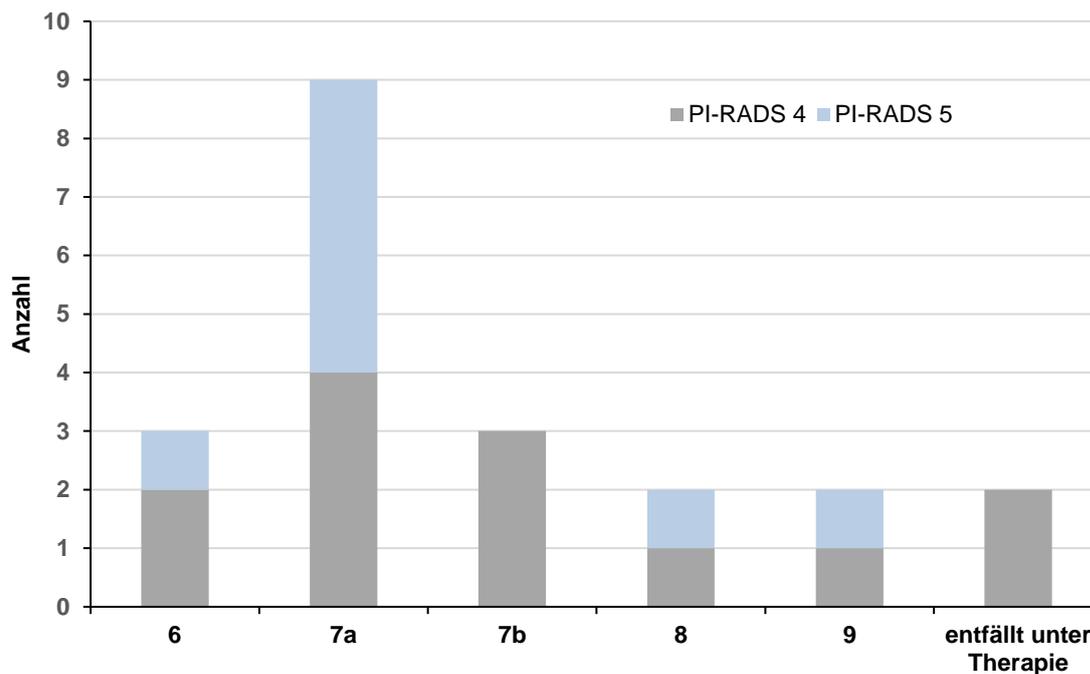


Abbildung 26: Gleason-Scores bei Biopsie von PI-RADS 4-Läsionen in Gegenüberstellung mit Biopsie von PI-RADS 5-Läsionen.

Tabelle 8: Relative Häufigkeiten der detektierten Gleason-Scores in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores.

| Gleason-Score | 6 | 7a | 7b | 8 | 9a | entfällt unter Therapie |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|
| PI-RADS 4 | 15,1% | 30,8% | 23,1% | 7,7% | 7,7% | 15,4% |
| PI-RADS 5 | 12,5% | 62,5% | 0% | 12,5% | 12,5% | 0% |
| gesamt | 14,3% | 42,9% | 14,3% | 9,5% | 9,5% | 9,5% |

4.9.4 Zusammenhang zwischen PCa-Detektion und PI-RADS-Score

Abbildung 27 zeigt eine Aufschlüsselung der in der mpMRT befundeten PI-RADS-Scores bei Patienten mit und ohne Detektion eines Prostatakarzinoms. Es wird deutlich, dass PI-RADS 4-Läsionen in den erfolgten mpMRTs zwar eine größere absolute Häufigkeit, jedoch eine wesentlich kleinere relative Häufigkeit an PCa-Diagnosen aufwiesen als PI-RADS 5-Läsionen.

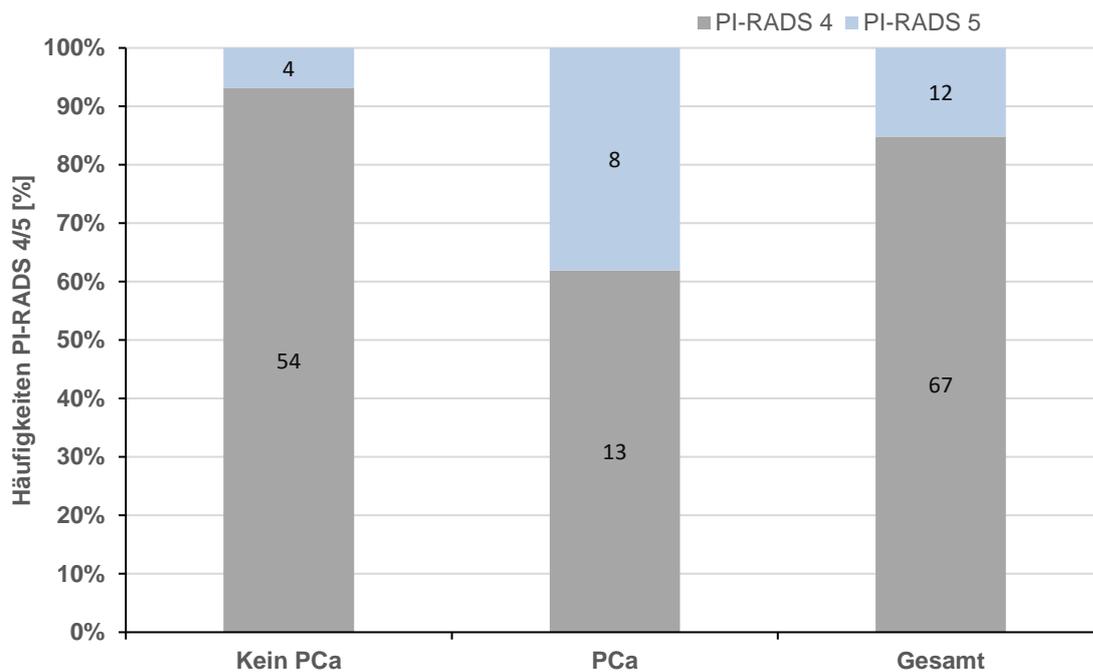


Abbildung 27: Häufigkeit von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Läsionen in der mpMRT bei bioptisch karzinomnegativen und karzinompositiven Patienten.

Dabei belief sich die Karzinomdetektionsrate bei Biopsie von PI-IRADS 4-Läsionen auf 25,6 % und bei Biopsie von PI-RADS 5-Läsionen auf 72,7 %. PI-RADS 5-Läsionen waren damit signifikant häufiger mit der Detektion eines PCas verbunden als PI-RADS 4-Läsionen (exakter Test nach Fisher: p-Wert = 0,002).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem größeren PI-RADS-Score (PI-RADS 5) und einem höheren Gleason-Score festgestellt werden (exakter Test nach Fisher: p-Wert = 0,639).

4.10 Nebenbefunde

Nebenbefundlich wurden in den Gewebeproben am häufigsten benigne Prostatahyperplasien gefolgt von Prostatitiden diagnostiziert.

Tabelle 9: Histopathologische Nebenbefunde im Überblick.

| | | Anzahl | |
|-----------------------|------|--------|----------|
| BPH | nein | 16 | (29,6 %) |
| | ja | 38 | (70,4 %) |
| Prostatitis | nein | 25 | (46,3 %) |
| | ja | 29 | (53,7 %) |
| Parenchymeinblutungen | nein | 52 | (93,3%) |
| | ja | 2 | (3,7 %) |

BPH = benigne Prostatahyperplasie

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer BPH und dem Auftreten eines PCas konnte ermittelt werden (Chi-Quadrat-Test: p-Wert < 0,001). Es war jedoch keine positive Korrelation zwischen der Detektion eines PCas und dem Vorhandensein einer BPH und damit keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Karzinoms bei vorhandener BPH gegeben.

Tabelle 10: BPH und PCa im histopathologischen Biopsiepräparat.

| | | Karzinom | |
|-----|------|-------------|-------------|
| | | nein | ja |
| BPH | nein | 5 (14,3 %) | 11 (57,9 %) |
| | ja | 30 (85,7 %) | 8 (42,1 %) |

BPH = benigne Prostatatyperplasie

Ebenso war ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Prostatitis und dem Auftreten eines PCas feststellbar (Chi-Quadrat-Test: p-Wert < 0,001). Auch hier war jedoch die PCa-Detektionsrate bei Patienten mit Prostatitis im Vergleich zu Patienten ohne Prostatitis nicht erhöht.

Tabelle 11: Prostatitis und PCa im histopathologischen Biopsiepräparat.

| | | Karzinom | |
|-------------|------|-------------|-------------|
| | | nein | ja |
| Prostatitis | nein | 9 (25,7 %) | 16 (84,2 %) |
| | ja | 26 (74,3 %) | 3 (15,8 %) |

4.11 Analyse der Patienten mit Karzinomnachweis

4.11.1 Einteilung nach der d'Amico-Risikoklassifikation

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten drei Prostatakarzinome einem niedrigen Risiko nach d'Amico zugeordnet werden. Elf Karzinome wiesen ein intermediäres und vier Prostatakarzinome ein hohes Risiko auf. Eines der detektierten Karzinome konnte aufgrund fehlenden Gleason-Scores bei Vorbehandlung und einem PSA-Wert < 4 ng ml⁻¹ nicht nach d'Amico eingeteilt werden.

Es zeigt sich, dass der Anteil an PCas mit intermediärem Risiko hoch ausfiel, während der Anteil an Niedrig- und Hochrisikokarzinomen niedriger war.

Tabelle 12: Einteilung der detektierten Prostatakarzinome nach d'Amico.

| | n | PSA | Gleason-Score |
|----------------------|---|-----------------------------|-------------------------|
| Niedriges Risiko | 3 | < 10 ng ml ⁻¹ | 3 + 3 = 6 |
| Intermediäres Risiko | 3 | < 10 ng ml ⁻¹ | 3 + 4 = 7a |
| | 2 | < 10 ng ml ⁻¹ | 4 + 3 = 7b |
| | 3 | 10 - 20 ng ml ⁻¹ | 3 + 4 = 7a |
| | 1 | 10 - 20 ng ml ⁻¹ | entfällt unter Therapie |
| | 1 | unklar | 3 + 4 = 7a |
| | 1 | unklar | 4 + 3 = 7b |
| Hohes Risiko | 2 | 10 - 20 ng ml ⁻¹ | 4 + 4 = 8 |
| | 2 | 10 - 20 ng ml ⁻¹ | 4 + 5 = 9a |

4.11.2 Klinische Signifikanz detektierter Prostatakarzinome

Unter den hier vorliegenden 19 Prostatakarzinomen wiesen drei Karzinome ein Gleason-Score von $\leq 3 + 3 = 6$ auf und gehören damit zur Gruppe der klinisch insignifikanten Karzinome. 14 Karzinome zählten mit einem Gleason-Score $\geq 3 + 4 = 7a$ zu den klinisch signifikanten Karzinomen. In zwei Fällen erfolgte aufgrund einer vorangegangenen Behandlung des Karzinoms keine Einteilung nach Gleason und somit auch keine Einteilung nach klinischer Signifikanz (s. 4.9.3).

Ausgehend von der Anzahl detektierter Karzinome mit ermitteltem Gleason-Score überwog demnach der Anteil klinisch signifikanter Karzinome (82,4 %) gegenüber dem Anteil klinisch insignifikanter Karzinome (17,6 %) deutlich.

Die Detektionsrate für csPCas betrug 25,9 %, die Detektionsrate für insignPCas nur 6,7 %.

4.12 Prädiktive Faktoren für die Detektion eines PCas

Als mögliche prädiktive Faktoren wurden in dieser Studie das Alter, die Läsionsgröße, das Prostatavolumen sowie die Höhe der PSA-Werte untersucht und deren Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines PCas geprüft.

Es wurde deutlich, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Karzinomdetektion besteht (t-Test für unverbundene Stichproben: p-Wert = 0,002). Dabei waren deutlich mehr Karzinome bei Patienten mit höherem Alter feststellbar, während Patienten ohne PCa-Nachweis im Schnitt ein jüngeres Lebensalter aufwiesen.

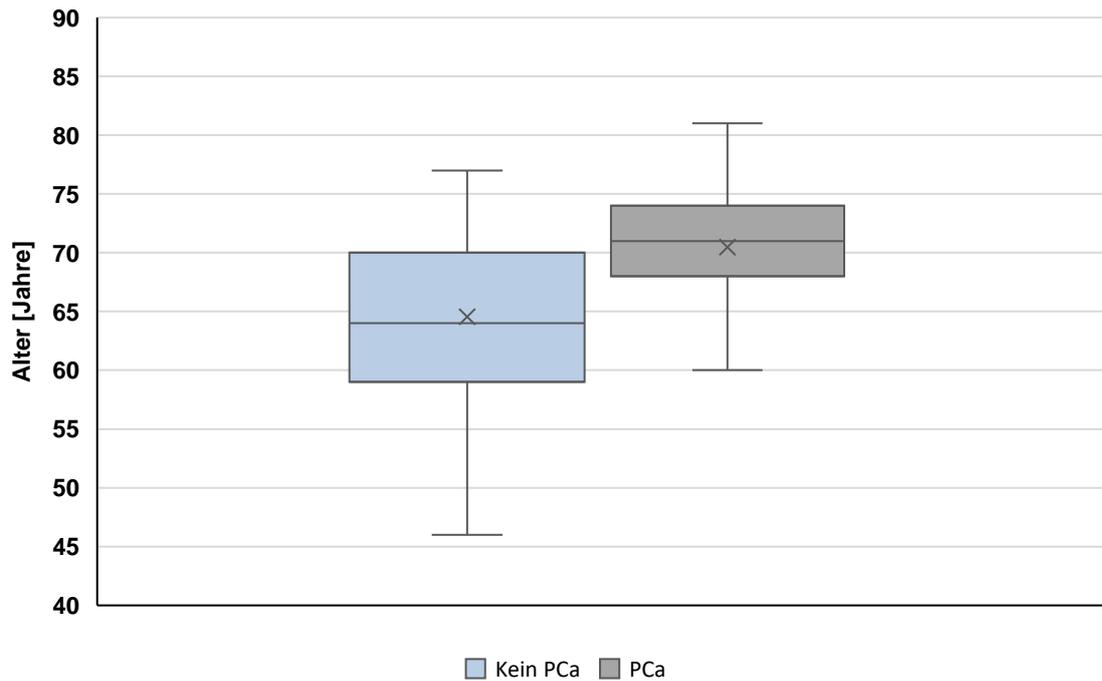


Abbildung 28: Alter zum Interventionszeitpunkt bei karzinompositiven sowie karzinomnegativen Patienten.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Läsionsgröße von karzinompositiven und karzinomnegativen Läsionen (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,063). Eine erhöhte Läsionsgröße ging daher nicht mit einer erhöhten Karzinomprävalenz einher und stellte keinen positiven Prädiktor für ein Karzinom dar.

Ebenso konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Prostata volumina bei PCa-positiven und PCa-negativen Patienten festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert < 0,001), es war jedoch keine positive Korrelation zu erkennen. Das Prostata volumen war somit in der vorliegenden Studiengruppe kein positiver Prädiktor für ein Karzinom.

Im Falle der Patienten mit bekanntem PSA-Wert konnte ein signifikanter Unterschied in der Höhe des PSA-Werts bei Vorhandensein und Nichtvorhandensein eines PCAs festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,042). Daher konnte ermittelt werden, dass ein hoher PSA-Wert unter den hier untersuchten 40 Probanden, bei welchen ein exakter PSA-Wert bekannt war, mit erhöhten Wahrscheinlichkeiten für die Detektion eines PCAs einherging.

4.13 Analyse der histopathologischen Befunde von MRGB und Prostatektomiepräparaten

Aus der Gruppe der 19 karzinompositiven Männer (21,1 %) erhielten vier Patienten im Therapieverlauf eine Prostatektomie in domo.

Im Mittel vergingen zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und der Durchführung der Prostatektomie 48,5 Tage ($\sigma = 30,7$ d). Bei allen vier Patienten erfolgte eine roboterassistierte radikale Prostatovesikulektomie mit radikaler Lymphadenektomie beidseits, wobei bei einem Patienten ein Nervenerhalt angestrebt wurde.

Bei zwei der vier Patienten wurden im Prostatektomiepräparat weniger differenzierte Gleason-Muster gefunden als im Biopsiepräparat. In einem Fall stimmte das Gleason-Grading überein, während es im anderen Fall im Stanzbiopsiepräparat höher ausfiel. Zudem konnte in der histopathologischen Befundung der Prostatektomiepräparate in allen vier Fällen eine Kapselinfiltration festgestellt werden und in drei Fällen eine zusätzliche extraprostatiche Ausdehnung (s. Tabelle 13).

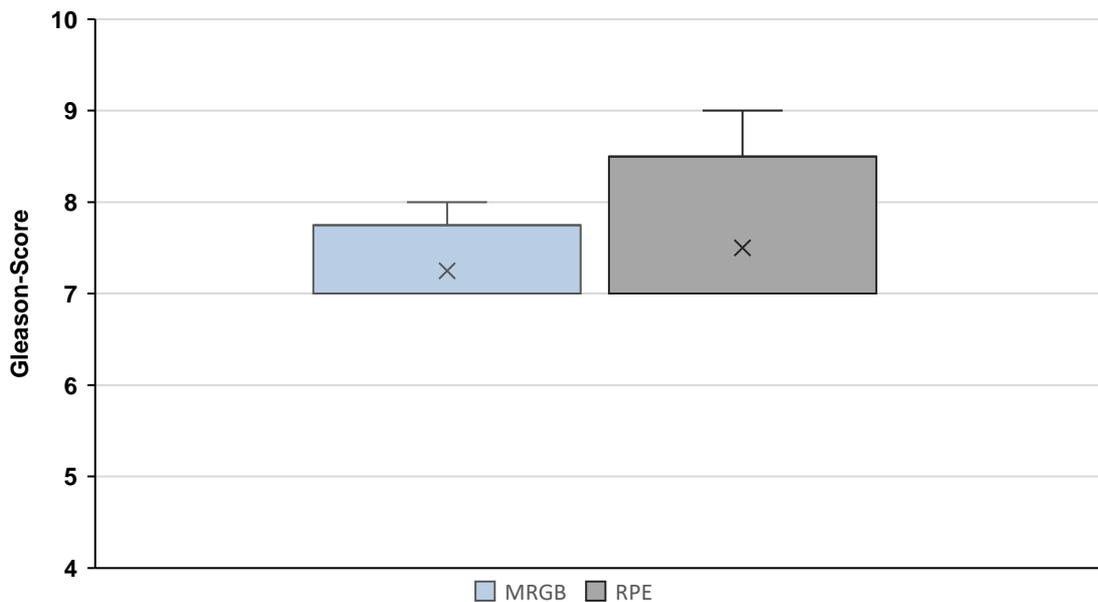


Abbildung 29: Vergleich der ermittelten Gleason-Scores bei RPE und MRGB.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Ergebnisse von MRGB und RPE.

| | MRGB | RPE |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patient 14 | | |
| Lokalisation | PZpm links Mitte | Bilateral mit Kapselinfiltration links |
| Gleason | 3 + 4 = 7a und 4 + 3 = 7b | 3 + 4 = 7a |
| Diagnose | Invasives, überwiegend fusioniert-azinäres, teils azinäres Adenokarzinom | Invasives, vorwiegend acinäres, multifokales, bilaterales Adenokarzinom mit perineuraler Invasion und Kapselinfiltration pTNM: pT2c, pN0, Mx, V0, Pn1, R0 |
| Patient 32 | | |
| Lokalisation | TZa/AS links Apex bis Basis | Bilaterales PCa mit bifokaler extraprostatischer Ausdehnung links |
| Gleason | 4 + 4 = 8 | 5 + 4 = 9, tertiär 3 |
| Diagnose | Fusioniert-azinäres, z.T. solide wachsendes Adenokarzinom | invasives, multifokales, bilaterales, vorwiegend solides Adenokarzinom, extraprostatische bifokale Extension, perineurale Invasion pTNM: pT3a, pN0, MX, L0, V0, Pn1, R0 |
| Patient 37 | | |
| Lokalisation | PZpl links Mitte | Bilaterales PCa mit extraprostatischer Ausdehnung und Invasion der rechten Samenblase |
| Gleason | 3 + 4 = 7a | 4 + 3 = 7b |
| Diagnose | Azinäres und fusioniert-azinäres Adenokarzinom | multifokales, bilaterales, vorwiegend fusioniert-acinäres Adenokarzinom mit perineuraler Invasion, multifokaler extraprostatischer Extension, Invasion der rechten Samenblase pTNM: pT3b, pN0, Mx, L0, V0, Pn1, R0 |
| Patient 54 | | |
| Lokalisation | PZa/PZpl li Mitte | Bilaterales PCa mit extraprostatischer Ausdehnung und Invasion der rechten Samenblase |
| Gleason | 3 + 4 = 7a | 4 + 3 = 7b, tertiär 5 |
| Diagnose | azinäres und fusioniert-azinäres Adenokarzinom | invasives, multifokales, bilaterales, vorwiegend fusioniert acinäres Adenokarzinom mit perineuraler Invasion, Kapselinvasion, extraprostatische Ausdehnung, Infiltration der rechten und linken Samenblase |

4.14 Komplikationen

Während des interventionellen Eingriffs traten keine Komplikationen auf, sodass die 45 eingeschlossenen MRGBs planmäßig durchgeführt werden konnten.

Unmittelbar post-interventionem belief sich die Komplikationsrate unter Verwendung des transglutealen Zugangswegs auf 7,4 %. Es handelte sich in allen Fällen um kleine Einblutungen innerhalb des Prostataparenchyms im jeweiligen Biopsiegebiet (TZp, zentral, rechter Apex, TZa), welche nach dem CIRSE-Klassifikationssystem der Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe als Komplikationen ersten Grades einzuordnen sind.^[19] Sie waren in den Kontrollsequenzen zwei bis drei Stunden nach Durchführung der Biopsie ebenfalls sichtbar, bedurften aber in allen Fällen keiner weiteren therapeutischen Intervention. Andere Komplikationen wie beispielweise Verletzungen anatomischer Strukturen traten unter der Biopsie nicht auf, ebenfalls konnten keine Major-Komplikationen gemäß der CIRSE-Klassifikation verzeichnet werden.^[19]

Tabelle 14: Komplikationsrate unmittelbar post-interventionem sowie in der Kontrollsequenz zwei bis drei Stunden nach Biopsie.

| | | Anzahl | Prozentualer Anteil |
|----------------------------------|------|--------|---------------------|
| Einblutungen post-interventionem | nein | 50 | 92,6 % |
| | ja | 4 | 7,4 % |
| Einblutungen nach 2 – 3 h | nein | 50 | 92,6 % |
| | ja | 4 | 7,4 % |

5 Diskussion

In den letzten Jahren zeigten sich zunehmend Limitationen in der diagnostischen Genauigkeit ultraschallgestützter Biopsiemethoden. Konsekutiv nahmen MR-gestützte Verfahren an Bedeutung zu, darunter die in dieser Studie analysierte MRGB. In diesem Kapitel werden die vorangegangenen Ergebnisse der MRGBs des Universitätsklinikums des Saarlandes kritisch diskutiert. Besonderes Augenmerk soll hierbei auf der Evaluation des transglutealen Zugangsweges gegenüber den herkömmlichen transrektalen oder perinealen Zugangswegen und der diagnostischen Güte der MRGB gelegt werden.

5.1 Bewertung der MR-gestützten transglutealen Biopsietechnik

Durchführbarkeit und Praktikabilität der transglutealen Biopsietechnik

Den momentanen Standard MR-gestützter Biopsien stellen jene mit stereotaktischem transrektalem Ansatz dar. Diese sind jedoch mit erheblichen Nachteilen verbunden: So sind sowohl Planungssoftwares als auch spezielle Führungssysteme zur exakten Nadelplatzierung und Probenentnahme von Nöten, was einen höheren verfahrenstechnischen Aufwand im Biopsieablauf mit sich bringt.^[2, 10]

Dem gegenüber ließ sich die in dieser Studie untersuchte transgluteale Biopsietechnik durch eine freihändige Nadelführung ohne Zuhilfenahme spezieller Führungssysteme realisieren, wobei eine präzise Ausrichtung der Biopsienadel auf die Zielläsion unter sequenzieller MR-Kontrolle erhalten blieb. Die Glutealregion erwies sich dabei nicht nur als gut zugänglich und für notwendige Korrekturen hinsichtlich der Platzierung des PinPoints, des Trokars und des Stanzbiopsiegerätes leicht erreichbar. Es ist darüber hinaus davon auszugehen, dass das Durchstechen der Mm. glutei die Nadelführung zusätzlich stabilisierte und so einer akkuraten Biopsie zuträglich war.^[20] Auch die unter Verwendung eines pararektalen Zugangsweges fehlende Notwendigkeit einer präbiptischen Entleerung des Magendarmtrakts ist aufgrund ihres geringeren Aufwands sowohl für den Patienten als auch für den Verfahrensablauf nicht zu vernachlässigen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die transgluteale Biopsie von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Befunden der Prostata technisch möglich ist und sie durch ihre unkomplizierte Handhabung sowie einen geringen verfahrenstechnischen Aufwand erhebliche Vorteile gegenüber den momentan führenden transrektalen Biopsietechniken aufweist.

Patientensicherheit - Invasivität und Komplikationsrisiko des transglutealen Biopsieweges

Der verwendete transgluteale Zugangsweg weist einen, im Vergleich zum transrektalen Zugangsweg, deutlich längeren Biopsieweg durch vulnerable anatomische Strukturen und somit diesbezüglich eine höhere Invasivität auf. Dies könnte hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen in der Theorie als riskant angesehen werden, was sich in der hier durchgeführten Studie allerdings nicht bestätigte. Durch umsichtige Planung des Zugangswegs und den Einsatz der Hydrodissektion mittels NaCl zur Verdrängung von im Stichkanal liegenden Darmanteilen konnte in allen 45 Fällen ein komplikationsloses Vorschieben der Nadel gewährleistet werden. Therapiebedürftige oder überwachungspflichtige Komplikationen (Komplikationen > 1. Grades gemäß der CIRSE-Klassifikation) konnten nicht verzeichnet werden.

Dies kann auch auf die Vermeidung der Perforation des Rektums und der einhergehenden Keimverschleppung von Darmbakterien in das Prostataparenchym zurückzuführen sein, welche bei transrektalem Zugangsweg unweigerlich stattfindet. Da hierdurch verursachte Sepsen eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation darstellen, ist durch die verminderte Keimbelastung bei transglutealer MRGB - unabhängig von der Notwendigkeit einer Antibiotikaphylaxe - eine wesentliche Risikoreduktion möglich.^[38]

In unserer Studie konnte durch das verminderte Infektionsrisiko auf die bei transrektalen Verfahren obligate Antibiotikaphylaxe gänzlich verzichtet werden. Die Obsoleszenz der präbiopischen Antibiotikaphylaxe ist unter dem Gesichtspunkt der fortschreitenden Zunahme von Antibiotikaresistenzen als ein, über das verminderte Infektionsrisiko hinausgehenden, Vorteil pararektaler Biopsieverfahren zu werten.^[2]

Aufgrund der fehlenden Nachverfolgung der Studienteilnehmer kann in dieser Arbeit keine Aussage über das Auftreten später Komplikationen getroffen werden. In Anlehnung an gängige Studien erwarten wir jedoch eine deutliche Senkung des Infektionsrisikos unter Umgehung des Rektums: So traten unter anderem in einer von Fischbach *et al.* durchgeführten Studie zur Evaluation der transglutealen Biopsiestrategie trotz Verzicht auf eine Antibiotikaphylaxe keine lokalen oder systemischen Infektionen auf. Auch eine Dysurie, Hämaturie oder Hämatospermie war weniger häufig vorzufinden als unter Verwendung eines transrektalen Zugangswegs.^[20, 73] In Anlehnung an die Erkenntnisse von Fischbach *et al.* ist der transglutealen Biopsietechnik eine sehr hohe Patientensicherheit zuzuschreiben.

Das niedrige Komplikationsrisiko transglutealer Biopsien ist möglicherweise auch auf die geringe Anzahl entnommener Stanzzyylinder je karzinomsuspekter Läsion und damit auf die diesbezüglich geringere Invasivität des Verfahrens gegenüber transrektalen und systematischen Biopsiestrategien zurückzuführen. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bezüglich

der stanzbiptischen Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms die systematische Entnahme von 10 – 12 Stanzzyllindern sowie, sofern gegeben, die gezielte Biopsie suspekter Areale. Dies erscheint hinsichtlich der nur unzuverlässigen sonographischen Unterscheidung zwischen Karzinomen und physiologischem Prostatagewebe anhand ihrer Echogenität sinnvoll.^[28, 68] Dem gegenüber wies diese Studie aufgrund der durch die mpMRT ermöglichten bildmorphologischen Darstellung suspekter Läsionen sowie ihrer durch die sequenzielle MR-Bildgebung kontrollierten, gezielten Biopsie lediglich eine Zahl von 5,4 Stanzzyllindern pro Biopsie auf. Somit konnte gegenüber herkömmlichen systematischen Biopsieschemata eine Reduktion der Stanzzyylinderzahl um über 50 % erreicht und die Invasivität des Verfahrens auf ein Minimum beschränkt werden. Dies spiegelt sich sowohl in der geringen absoluten Häufigkeit an biopsiebedingten intraprostatatischen Blutungen (n = 4) als auch in ihrer geringen Größe und fehlenden Therapiebedürftigkeit wider.

Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen jedoch repräsentative Multicenterstudien zu Komplikationsrisiken und -häufigkeiten bei transglutealer MRGB, um eine generelle Aussage über den Einfluss der Stanzzyylinderzahl auf das Komplikationsrisiko treffen zu können.

Schmerzbelastung der Patienten

Die Schmerzbelastung der Patienten unter transglutealen Biopsien weist zum jetzigen Zeitpunkt eine unzureichende Datenlage auf und ist daher nicht vollständig geklärt. In Anlehnung an die geringere Invasivität transglutealer Verfahren gehen wir jedoch davon aus, dass sie geringgehalten werden kann. In unserer Studie waren die Biopsien unter Lokalanästhesie weitgehend ohne hohes Schmerzempfinden möglich, wobei die Schmerzerfassung durch fehlende Standardisierung nur eingeschränkt aussagekräftig war. Dennoch korreliert dies mit den Erkenntnissen von Fischbach *et al.*. In deren untersuchtem Patientenkollektiv (n = 30) wurde mittels VAS-Skala ein niedriger bis mittlerer Schmerzgrad ermittelt. Im direkten Vergleich mit dem Schmerzgrad bei transrektalen Ultraschall-gestützten Biopsieverfahren war die transgluteale MRGB in dieser Hinsicht sogar überlegen.^[20] Dies konnte ebenfalls auf eine signifikant niedrigere Anzahl an entnommenen Stanzzyllindern pro Biopsie und damit auf eine geringere Invasivität des Verfahrens zurückgeführt werden.^[20]

Integration des Verfahrens in den klinischen Alltag: MR-gestützte transgluteale Prostatabiopsien im ambulanten Setting und bei besonderen Patientengruppen

Ein weiterer großer Vorteil der transglutealen MR-gesteuerten Biopsien ist die Realisierung von Prostatabiopsien im ambulanten Setting, welche unter anderem aufgrund der fehlenden Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie möglich war. Über 90 % aller MRGBs konnten im Rahmen dieser Studie als ambulante Eingriffe realisiert werden. Die übrigen knapp 10 % wurden mit stationären Aufenthalten der Patienten im Universitätsklinikum des Saarlandes

verbunden. Eine postinterventionelle stationäre Überwachung war in keinem Fall von Nöten. Alle Patienten konnten nach Aufnahme der Kontrollsequenzen 2 – 3 h post interventionem in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Somit ließ sich die transgluteale, MR-gestützte Biopsie der Prostata sehr gut in den klinischen Alltag integrieren.

Das Vermeiden einer Allgemeinanästhesie verbesserte die Patientensicherheit. Gerade für ältere und multimorbide Patienten, bei welchen diese mit nicht unerheblichen gesundheitlichen Risiken verbunden ist, stellt die transgluteale MRGB eine attraktive diagnostische Methode dar.^[24] Zudem wurde der organisatorische Aufwand durch die fehlende Notwendigkeit einer Koordination mit anderen Fachrichtungen (Anästhesie/Urologie) gesenkt und ein stationärer Aufenthalt bei Ausbleiben schwerwiegender Komplikationen obsolet. Rooij *et al.* sowie Cerantola *et al.* konnten zeigen, dass die MRGB unter anderem aus diesen Gründen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch eine gute Alternative zur TRUS-GB ist.^[9, 55]

Auch ermöglichte das transgluteale Verfahren in unserer Studie Patienten mit Kontraindikationen für transrektale Biopsien eine adäquate Alternative zur TRUS-GB und anderen transrektalen Biopsiestrategien, darunter einem Patienten mit stenosierendem Rektumkarzinom.

5.2 Potential der mpMRT und des PI-RADS v2.1

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit einem PI-RADS-Score ≥ 4 . Es zeigte sich, dass die Detektionsrate bei PI-RADS 5-Befunden (72,7 %) signifikant höher war als bei PI-RADS 4-Befunden (25,6 %). Die Bedeutungen von PI-RADS 4-Befunden (Vorliegen eines csPCas ist wahrscheinlich) und PI-RADS 5-Befunden (Vorliegen eines csPCas ist sehr wahrscheinlich) konnte bestätigt werden. Dies unterstreicht die gute diagnostische Performance der mpMRT sowie des PI-RADS v2.1 zur Detektion von Karzinomen.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem größeren PI-RADS-Score und einem erhöhten Gleason-Score konnten wir nicht feststellen. Aus diesem Grund kann die mpMRT zum momentanen Zeitpunkt nur eingeschränkt Aussagen über den Differenzierungsgrad und die Malignität eines Tumors treffen und ersetzt die histopathologische Analyse im Anschluss an die Stanzbiopsie nicht.^[25]

5.3 Diagnostische Güte der MR-gestützten transglutealen Biopsie

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms lag in der hier untersuchten Patientenpopulation bei 37,3 %, die Gesamtdetektionsrate bei 35,2 %. Dies ist vergleichbar mit den Werten aus

anderen Studien, welche Detektionsraten zwischen 39 % und 59 % mittels gezielter MR-gestützter Biopsien nach mpMRT und damit eine Nichtunterlegenheit der MRGB gegenüber der TRUS-GB ermittelten.^[10, 31, 34, 48, 51, 60, 66]

Dennoch hat die Gesamtdetektionsrate eine eingeschränkte Aussagekraft, da sie keine Rückschlüsse auf die Entdeckungsraten von csPCas und insignPCas zulässt. Eine möglichst hohe Entdeckungsrate von csPCas bei möglichst geringer Entdeckungsrate von insignPCas ist jedoch essenziell für die Beurteilung der diagnostischen Güte eines Verfahrens. Die Detektionsrate für csPCas lag in der untersuchten Patientenkohorte bei 25,93 %. Dies deckt sich mit der csPCa-Entdeckungsrate von Kasivisvanathan *et al.* sowie von van der Leest *et al.* mit 38 % und 25 %.^[34, 66] Der Anteil klinisch signifikanter Karzinome an der Gesamtzahl aller detektierter Karzinome mit definiertem Gleason-Score war in unserer Studie mit 82,4 % sehr hoch. Andere Zentren erreichten mittels MRGB ähnliche Ergebnisse (65,3 % - 87 %).^[10, 13, 31, 32, 51]

Dem gegenüber ermittelte diese Studie mit 6,7 % eine sehr niedrige Entdeckungsrate an klinisch insignifikanten Karzinomen. Die transgluteale MRGB ist somit ein vielversprechendes, diagnostisch hochwertiges Verfahren in der Früherkennung und Diagnostizierung von Prostatakarzinomen und ebenbürtig gegenüber anderen MR-gesteuerten Verfahren mit transrektalem Zugangsweg.^[1, 34, 66] Die transgluteale MRGB kann damit deutlich zur Vermeidung von Überdiagnostik und Übertherapie beitragen, was einer der Hauptkritikpunkte der herkömmlichen TRUS-GB darstellt: Diese ermittelt verglichen mit den csPCas hohe Raten an insignPCas.^[1, 34, 66]

Kritiker befürchten dennoch, dass es bei einer ausschließlich gezielten Biopsiestrategie ohne systematischen Ansatz zu einer hohen falsch-negativen Rate kommt. Dies konnte im Rahmen dieser Studie nicht untersucht werden. Bei anhaltendem Karzinomverdacht und negativer Erstbiopsie bestand für die biopsierten Patienten jedoch die Möglichkeit, sich im Rahmen der Früherkennung einer Überwachung in Form wiederholter Biopsien zu unterziehen. So können Patienten mit fortbestehendem Karzinomverdacht bei initial negativer MRGB durch das „Sicherheitsnetz“ der Rebiopsien aufgefangen und erneut diagnostiziert werden. Die ausbleibende Karzinomdetektion bei den stattgehabten Rebiopsien ist ein Hinweis darauf, dass die Rate an falsch-negativen Befunden gering war. Dies wird gestützt durch eine, in der Studie von van der Leest *et al.* ermittelte, falsch-negative Rate von lediglich 4 % mit daran anteilig 90% insignPCas.^[66] Durch den fehlenden Goldstandard kann ein systematischer Fehler auf dem Boden unserer Studie jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Der möglicherweise höheren Rate an falsch-negativen Biopsien bei der gezielten transglutealen MRGB kann jedoch eine sehr gute biopsische Erfassung aller Zonen der Prostata gegenübergestellt werden. Die TRUS-GB weist hierin erhebliche Defizite auf, da sie

nur eine unzureichende Detektion von Karzinomen in anterioren und apikalen sowie eingeschränkt auch in den zentralen Anteilen der Prostata zulässt.^[46, 47, 59] Dies stellt ein massives Risiko für Patienten mit Karzinomen in jenen Lokalisationen dar. Dem gegenüber wurden in dieser Studie Karzinome sowohl in der peripheren und Transitionalzone als auch in der anterioren Zone detektiert, unabhängig von ihrer Lokalisation hinsichtlich Prostatabasis, -mitte und -apex. Sie wiesen eine typische Verteilung innerhalb der Prostata auf: Die meisten PCas waren in der Transitionalzone lokalisiert, gefolgt von jenen in der peripheren Zone. Sieben Karzinome waren in einer für die systematische TRUS-GB schwer erreichbarer Lokalisation verortet. Es konnten demnach gezeigt werden, dass die MRGB eine gute Abdeckung aller Zonen der Prostata erlaubt. Auch nach aktuellem wissenschaftlichem Stand gibt es derzeit diesbezüglich keine Hinweise auf Einschränkungen seitens der gezielten MRGB.^[10]

Gegenüberstellung der histopathologischen Ergebnisse von RPE und MRGB

In der kleinen Patientenkohorte (n = 4), welche sich in unserer Studie einer RPE unterzog, kam es in 50 % der Fälle zu einem Upgrading des Gleason-Scores nach RPE und in 25% zu einem Downgrading. 25 % erforderten keine Anpassung des Gleason-Scores. Diese Studie ermittelte damit eine geringere diagnostische Genauigkeit der MRGB verglichen mit der RPE als in der Studie von Van der Leest *et al.*^[66] Im Gesamten zeigte sich jedoch in unserer Studienpopulation eine vergleichbar hohe Prävalenz an PCas (37,3 % vs. 39 %) sowie eine ähnlich hohe Detektionsrate bezogen auf csPCas (25,9 % vs. 25%), was allgemein für eine gute Performance der transglutealen MRGB spricht.^[66] Daher könnte die geringe Übereinstimmung der ermittelten Gleason-Scores bei MRGB und RPE auch auf den begrenzten Stichprobenumfang von n = 4 RPE-Patienten zurückzuführen sein.

5.4 Prädiktive Parameter für eine Karzinomdetektion

Hinsichtlich möglicher prädiktiver Faktoren für das Vorhandensein eines PCas konnte diese Studie einen erhöhten PSA-Wert sowie ein erhöhtes Alter als Prädiktionsfaktoren bestätigen. Dies deckt sich mit dem derzeitigen allgemeinen wissenschaftlichen Konsens.^[54, 59] Die Aussagekraft des PSA-Wertes als organ-, jedoch nicht karzinomspezifischem Parameter ist aufgrund seiner niedrigen Spezifität und Sensitivität jedoch eingeschränkt.^[23, 45, 59] Auch in unserem Patientenkollektiv gingen hohe PSA-Werte nicht immer mit der Detektion eines PCas einher. Ebenso fand sich bei bioptischem Karzinomnachweis nicht in allen Fällen ein erhöhter PSA-Wert. Verbessert werden kann die Aussagekraft durch die Ermittlung der PSA-Dichte, welche aber im Rahmen dieser Studie nicht ermittelt wurde.^[59]

Die Läsionsgröße schien im Gegensatz zum PSA-Wert nicht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms zu stehen. Gleiches galt für ein erhöhtes Prostatavolumen sowie für das Vorliegen einer Prostatitis. Dies deckt sich mit dem wissenschaftlichen Verständnis über die unterschiedlichen pathophysiologischen Ursprünge von Prostatitis, BPH und PCa.^[23, 30]

5.5 Limitationen der Arbeit

Die präsentierte Studie zeigt die gute Realisierbarkeit des Einsatzes transglutealer MRGBs zur Diagnostik des Prostatakarzinoms im klinischen Alltag. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten war mit $n = 51$ verhältnismäßig klein, weshalb die Ergebnisse dieser Arbeit eine lediglich eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Dies gilt auch für die Aussagekraft dieser Studie hinsichtlich der diagnostischen Güte der transglutealen MRGB, da sich nur eine kleine Subgruppe ($n = 4$) einem Referenztest unterzog.

Die Ergebnisse sollten durch eine Studie mit größerem Stichprobenumfang verifiziert werden, in der die Einführung einer Kontrollgruppe und standardisiert durchgeführte Referenztests von Vorteil wären.

Des Weiteren konnte durch das retrospektive Setting und die Integration der Studie in den klinischen Alltag die Indikationsstellungen zur mpMRT nur noch in 98,1 % der Fälle nachvollzogen werden.

Eine Untersuchung des Patientenkomforts sowie der Prävalenz späterer Komplikationen nach transglutealer MRGB wurde nicht durchgeführt. Eine genaue Evaluation mittels standardisierter Fragebögen sowie eine langfristige Nachbeobachtung wären in diesem Zusammenhang in Zukunft von großer Bedeutung.

5.6 Schlussfolgerung

Die hier dargelegte Studie konnte die Realisierbarkeit der transglutealen MRGB zur Sicherung des PCas bei Vorliegen von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Befunden im klinischen Alltag zeigen. Dabei stellte sie sich nicht nur als technisch möglich heraus. Sie bot zudem aufgrund des verringerten Infektionsrisikos und der geringen Invasivität ein hohes Maß an Patientensicherheit und darüber hinaus die Möglichkeit der Durchführung im ambulanten Setting.

Hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte präsentierte sich die transgluteale MRGB verglichen mit anderen MR-gesteuerten Verfahren als ebenbürtig und weist erhebliche Vorteile gegenüber der TRUS-GB, dem momentanen Goldstandard in der bioptischen Sicherung von PCas, auf. Besonders im Hinblick auf die Detektion von csPCas zeigte sich die transgluteale MRGB als geeignetes diagnostisches Mittel. Mit ihrer vergleichsweise geringen

Entdeckungsrate von insignPCas kann sie der gegenwärtig bestehenden Überdiagnostik von PCas entgegenwirken und aufgrund der vorangehenden mpMRT die absolute Biopsienzahl verringern.

Es ist zudem anzunehmen, dass die transgluteale Biopsie vor allem für Patienten mit Ängsten bezüglich des Infektionsrisikos oder anatomischen Kontraindikationen für eine transrektale Biopsie ein attraktives Verfahren darstellt und transrektale Biopsieverfahren damit zunehmend ablösen könnte. Diese Tendenz zeichnet sich bereits jetzt in einer zunehmenden Nachfrage und Interventionsfrequenz ab und verdeutlicht den wachsenden Stellenwert, welchen die transgluteale MRGB in der PCa-Diagnostik einnimmt. Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Trend in den kommenden Jahren fortsetzen wird.

Zusammenfassend leistet die transgluteale MRGB einen großen Beitrag zur Verbesserung der PCa-Diagnostik und eignet sich somit für die Integration in gängige Biopsiestrategien.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 389:815–822
- [2] Attenberger U, Ritter M, Wenz F (eds) (2017) MR- und PET-Bildgebung der Prostata. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [3] Aumüller G (ed) (2014) Anatomie. 3. Thieme, Stuttgart
- [4] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology* 22:746–757
- [5] Baretton GB, Toma M (2016) Prostatakarzinom: Histopathologie. In: MS Michel, JW Thüroff, G Janetschek, M Wirth (eds) *Die Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1321–1339
- [6] Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS (2003) Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgraduate medical journal* 79:575–580
- [7] Bott SRJ, Young MPA, Kellett MJ, Parkinson MC (2002) Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU International* 89:886–889
- [8] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) *TNM classification of malignant tumours* (2017). John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ
- [9] Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, Bladou F, Aprikian A, Kassouf W (2016) Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urologic oncology* 34:119.e1-9
- [10] D'Agostino D, Romagnoli D, Giampaoli M, Bianchi FM, Corsi P, Del Rosso A, Schiavina R, Brunocilla E, Artibani W, Porreca A (2020) "In-Bore" MRI-Guided Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis: Results from 140 Consecutive Patients. *Current urology* 14:22–31
- [11] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969–974

- [12] Dennis LK (2000) Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *The Prostate* 42:56–66
- [13] Elfatairy KK, Filson CP, Sanda MG, Osunkoya AO, Nour SG (2020) In-Bore MRI-guided Prostate Biopsies in Patients with Prior Positive Transrectal US-guided Biopsy Results: Pathologic Outcomes and Predictors of Missed Cancers. *Radiology. Imaging cancer* 2:e190078
- [14] El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC, Gabe R, Hindley RG, Kaplan R, Emberton M, Ahmed HU (2015) PROMIS--Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. *Contemporary clinical trials* 42:26–40
- [15] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM (2012) Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *European urology* 61:1019–1024
- [16] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology* 69:428–435
- [17] Etzioni R, Penson DF, Legler JM, Di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ (2002) Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *Journal of the National Cancer Institute* 94:981–990
- [18] Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, Emberton M, Sculpher MJ (2018) Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *European urology* 73:23–30
- [19] Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL (2017) Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovascular and interventional radiology* 40:1141–1146
- [20] Fischbach F, Wien L, Krueger S, Schnackenburg B, Baumunk D, Friebe B, Schostak M, Ricke J, Fischbach K (2018) Feasibility study of MR-guided transgluteal targeted in-bore biopsy for suspicious lesions of the prostate at 3 Tesla using a freehand approach. *European radiology* 28:2690–2699
- [21] Fütterer JJ, Briganti A, Visschere P de, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A (2015) Can Clinically Significant Prostate Cancer Be

Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology* 68:1045–1053

- [22] a) Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO (2005) Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 237:541–549, b) Tan CH, Hobbs BP, Wei W, Kundra V (2015) Dynamic contrast-enhanced MRI for the detection of prostate cancer: meta-analysis. *American Journal of Roentgenology* 204:W439-48, c) Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, Susani M, Haitel A, Jaromi S, Ngo L, Rofsky NM (2007) Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 245:176–185
- [23] Gasser T (ed) (2015) *Basiswissen Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [24] Gottschalk A (2018) Wie gefährlich ist eine Anästhesie? In: W Wilhelm (ed) *Praxis der Anästhesiologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 43–50
- [25] Gündoğdu E, Emekli E, Kebapçı M (2020) Evaluation of relationships between the final Gleason score, PI-RADS v2 score, ADC value, PSA level, and tumor diameter in patients that underwent radical prostatectomy due to prostate cancer. *La Radiologia medica* 125:827–837
- [26] Gupta RT, Kauffman CR, Garcia-Reyes K, Palmeri ML, Madden JF, Polascik TJ, Rosenkrantz AB (2015) Apparent Diffusion Coefficient Values of the Benign Central Zone of the Prostate: Comparison With Low- and High-Grade Prostate Cancer. *American Journal of Roentgenology* 205:331–336
- [27] Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de (2008) The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology* 15:3866–3871
- [28] Haring, Andrea (AZQ) S3-Leitlinie Prostatakarzinom 6.2
- [29] Hausmann D, Schönberg S (2016) MRT der Prostata. In: MS Michel, JW Thüroff, G Janetschek, M Wirth (eds) *Die Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1241–1263
- [30] Helpap B, Kristiansen G (2016) Prostata und Samenblasen. In: K Amann, R Kain, G Klöppel (eds) *Pathologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 139–194

- [31] Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, Vergunst H, Sedelaar JPM, Fütterer JJ, Barentsz JO (2012) Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *European urology* 62:902–909
- [32] Hosseiny M, Shakeri S, Felker ER, Lu D, Sayre J, Ahuja P, Raman SS (2020) 3-T Multiparametric MRI Followed by In-Bore MR-Guided Biopsy for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer After Prior Negative Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy. *AJR. American journal of roentgenology* 215:660–666
- [33] Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P (2018) Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 362:k3519
- [34] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM (2018) MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine* 378:1767–1777
- [35] Kibel AS (2006) 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *Yearbook of Urology* 2006:177–179
- [36] Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom 6.2
- [37] Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R (2014) Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European urology* 65:1046–1055
- [38] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y (2013) Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology* 64:876–892
- [39] Lüllmann-Rauch R, Asan E (eds) (2019) Taschenlehrbuch Histologie. 6. George Thieme Verlag, Stuttgart, New York

- [40] Matoso A, Epstein JI (2019) Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 74:135–145
- [41] a) Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, Moskowitz CS, Grater JE, Reuter VE, Zakian KL, Touijer KA, Koutcher JA (2009) Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 252:449–457, b) Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi A-T, Lockwood G, Trachtenberg J (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR. American journal of roentgenology* 189:323–328
- [42] McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988) Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American Journal of Surgical Pathology* 12:897–906
- [43] a) Merrill RM, Lyon JL (2000) Explaining the difference in prostate cancer mortality rates between white and black men in the United States. *Urology* 55:730–735, b) Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J (2013) 'Race' and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *The American Journal of Medicine* 126:1084–1088
- [44] Mottet N, Conford P, van den Bergh RCN, Briers E et al. (2021) Guidelines on Prostate Cancer 2021
- [45] Müller-Lisse UL, Hofstetter A (2003) Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe* 43:432–440
- [46] Nix JW, Turkbey B, Hoang A, Volkin D, Yerram N, Chua C, Linehan WM, Wood B, Choyke P, Pinto PA (2012) Very distal apical prostate tumours: identification on multiparametric MRI at 3 Tesla. *BJU International* 110:E694-700
- [47] Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, Gallucci M, Tombolini V, Gentile V, Catalano C (2015) Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urologic oncology* 33:17.e1-17.e7
- [48] Pokorny M, Kua B, Esler R, Yaxley J, Samaratinga H, Dunlison N, Gianduzzo T, Coughlin G, Holt R, Laing B, Ault D, Brown N, Parkinson R, Thompson L (2019) MRI-guided in-bore biopsy for prostate cancer: what does the evidence say? A case series of 554 patients and a review of the current literature. *World journal of urology* 37:1263–1279

- [49] Pokorny MR, Rooij M de, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC (2014) Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *European urology* 66:22–29
- [50] Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W (2010) Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *Journal of Urology* 183:1792–1796
- [51] Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R (2014) Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *The Journal of urology* 192:1374–1379
- [52] Raczeck P, Frenzel F, Woerner T, Graeber S, Bohle RM, Ziegler G, Buecker A, Schneider GK (2021) Noninferiority of Monoparametric MRI Versus Multiparametric MRI for the Detection of Prostate Cancer: Diagnostic Accuracy of ADC Ratios Based on Advanced "Zoomed" Diffusion-Weighted Imaging. *Investigative Radiology*
- [53] Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (eds) *Radiologie* (2017). 4. Thieme, Stuttgart
- [54] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019) *Krebs in Deutschland für 2015/2016*:98 - 101
- [55] Rooij M de, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JPC (2014) Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *European urology* 66:430–436
- [56] Rooij M de, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, Hamm B, Løgager V, Padhani A, Panebianco V, Puech P, Richenberg J, Rouvière O, Salomon G, Schoots I, Veltman J, Villeirs G, Walz J, Barentsz JO (2020) ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *European radiology* 30:5404–5416
- [57] Rook M (2018) Prostate Imaging-Reporting and Data System. In: Definitions. *Qeios*
- [58] Rübber H (ed) (2014) *Uroonkologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

- [59] Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W (eds) (2014) Facharztwissen Urologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [60] Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM (2015) 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* 68:438–450
- [61] Schünke M, Schulte E, Schumacher U (eds) (2018) Prometheus - Innere Organe. 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [62] Sökeland J, Schulze H, Rübber H, Helpap B, Alken C-E (eds) (2008) Taschenlehrbuch Urologie. 14. Thieme, Stuttgart
- [63] Souza NM de, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS (2007) Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *The British Journal of Radiology* 80:90–95
- [64] Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V (2012) Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *American Journal of Roentgenology* 199:822–829
- [65] Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL (2010) Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 255:89–99
- [66] van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO (2019) Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology* 75:570–578
- [67] a) Visschere P de, Lumen N, Ost P, Decaestecker K, Pattyn E, Villeirs G (2017) Dynamic contrast-enhanced imaging has limited added value over T2-weighted imaging and diffusion-weighted imaging when using PI-RADSV2 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in patients with elevated PSA. *Clinical Radiology* 72:23–32,
 b) Baur ADJ, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Durmus T (2014) Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Investigative Radiology* 49:411–420

- [68] Vo T, Rifkin MD, Peters TL (2001) Should ultrasound criteria of the prostate be redefined to better evaluate when and where to biopsy. *Ultrasound quarterly* 17:171–176
- [69] Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM (2017) Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *European urology* 71:517–531
- [70] Wennemuth G, Albrecht M, Aumüller G, Bock R, Eppler E, Hofmann A, Mannowetz N (eds) *Taschenbuch Histologie* (2017). 2. Elsevier, München
- [71] Wirth M, Fröhner M, Platzek I, Laniado M, Kotzerke J (2016) Prostatakarzinom: Diagnostik. In: MS Michel, JW Thüroff, G Janetschek, M Wirth (eds) *Die Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1305–1320
- [72] Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH (2017) 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* 72:177–188
- [73] a) Zangos S, Melzer A, Eichler K, Sadighi C, Thalhammer A, Bodelle B, Wolf R, Gruber-Rouh T, Proschek D, Hammerstingl R, Müller C, Mack MG, Vogl TJ (2011) MR-compatible assistance system for biopsy in a high-field-strength system: initial results in patients with suspicious prostate lesions. *Radiology* 259:903–910, b) Papanicolaou N, Eisenberg PJ, Silverman SG, McNicholas MM, Althausen AF (1996) Prostatic biopsy after proctocolectomy: a transgluteal, CT-guided approach. *American Journal of Roentgenology* 166:1332–1334
- [74] Zilles K, Tillmann B (eds) (2010) *Anatomie*. Springer, Heidelberg

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Prostata in situ..... | 5 |
| Abbildung 2: Klinisch-histologische Unterteilung der Prostata in Zonen nach McNeal: Schematisierte Darstellung der Prostata a) in drei Schnittebenen, b) Frontalschnitt, c) Sagittalschnitt, d) Horizontalschnitt..... | 6 |
| Abbildung 3: Strukturiertes Befundungsschema zur Lokalisation karzinomsuspekter Läsionen in der Prostata von Rook et al. ^[57] | 17 |
| Abbildung 4: Karzinomsuspekte PI-RADS 4-Läsion in der posteromedialen sowie posterolateralen peripheren Zone (9 mm): a) T2-gewichtete Aufnahme, b) DCE T1-gewichtete Aufnahme, c) DWI mit kalkuliertem b-Wert = 800, d) ADC-Map..... | 26 |
| Abbildung 5: Lagerung des Patienten in der MRT-Gantry..... | 28 |
| Abbildung 6: a) Planung des Zugangsweges mittels des MR-PinPoint-Hautmarkers, b) anschließende Markierung der gewählten Einstichstelle. | 29 |
| Abbildung 7: Steriles Abdecken sowie Desinfektion des Biopsiegebietes. | 30 |
| Abbildung 8: a) Injektion des Lokalanästhetikums, b) Injektion des Lokalanästhetikums. | 30 |
| Abbildung 9: Stichinzision an der geplanten Einstichstelle..... | 31 |
| Abbildung 10: a) Einführen des Trokars, b) schrittweises Verschieben des Trokars unter sequenzieller MR-Kontrolle..... | 32 |
| Abbildung 11: a) - c) Transgluteale Stanzbiopsie einer suspekten PI-RADS 4-Läsion (Pfeil) in der rechten posteromedialen/ posterolateralen peripheren Zone unter MR-Kontrolle, 9 mm, Gleason 4 + 3 = 7b. Mit Hilfe der vorhergehenden Infektion von NaCl-Lösung konnte das Rektum zur Gegenseite verlagert und die Punktion ohne Darmverletzung realisiert werden. | 33 |
| Abbildung 12: a) – f) Transgluteale Stanzbiopsie einer suspekten PI-RADS 4-Läsion (Pfeil) in der linken posterioren Transitionalzone unter MR-Kontrolle, 8 mm, Gleason 4 + 3 = 7b..... | 34 |
| Abbildung 13: Durchführung der Stanzbiopsie: a) Verschieben des Stanzbiopsiegerätes durch den bereits platzierten Trokars, b) Entnahme eines Stanzzyinders aus der karzinomsuspekten Läsion. | 35 |
| Abbildung 14: Verwendetes Stanzbiopsiegerät und Trokar. | 36 |
| Abbildung 15: a) Gewebszylinder nach Entnahme mit dem Stanzbiopsiegerät, b) vorsichtiges Absteifen des Gewebezylinders mit Hilfe einer Kanüle und c) Fixierung des Biopsats in Formalin. | 36 |
| Abbildung 16: Verschluss des Biopsiekanals: a) Resorbierbare Gelatinepropfen (Pfeil), b) Einbringung der Gelatinepropfen in den Stichkanal. | 37 |
| Abbildung 17: a) Abschließende Desinfektion der Einstichstelle, b) Anlage eines sterilen Pflasterverbandes. | 37 |
| Abbildung 18: Anzahl MR-gesteuerter Biopsien im Untersuchungszeitraum..... | 40 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 19: Gemessene Prostatavolumina im Vergleich..... | 41 |
| Abbildung 20: Interventionsdauern der durchgeführten MR-gesteuerten Biopsie..... | 42 |
| Abbildung 21: Interventionsdauer [min] bezogen auf die Anzahl n biopsierter Läsionen. | 42 |
| Abbildung 22: Anzahl der detektierten PI-RADS 4- sowie PI RADS 5-Läsionen in der mpMRT. | 43 |
| Abbildung 23: Vergleich der Anzahl detektierter Läsionen pro Patienten in der mpMRT bei karzinomnegativen und karzinompositiven Patienten. | 44 |
| Abbildung 24: Vergleich der Zahl entnommener Stanzzyylinder bei gezielten und systematischen Biopsien sowie unabhängig von der Art der Biopsie..... | 46 |
| Abbildung 25: Häufigkeit von PCa-Detektionen unter Berücksichtigung der Indikationsstellung zur mpMRT. | 47 |
| Abbildung 26: Gleason-Scores bei Biopsie von PI-RADS 4-Läsionen in Gegenüberstellung mit Biopsie von PI-RADS 5-Läsionen. | 48 |
| Abbildung 27: Häufigkeit von PI-RADS 4- und PI-RADS 5-Läsionen in der mpMRT bei bioptisch karzinomnegativen und karzinompositiven Patienten. | 49 |
| Abbildung 28: Alter zum Interventionszeitpunkt bei karzinompositiven sowie karzinomnegativen Patienten. | 52 |
| Abbildung 29: Vergleich der ermittelten Gleason-Scores bei RPE und MRGB. | 53 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Prognoseabschätzung mittels ISUP-Grading-System. ^[16] | 9 |
| Tabelle 2: TNM-Staging des Prostatakarzinoms. ^[2, 44] | 21 |
| Tabelle 3: Parameter der mpMRT-Sequenzen. ^[52] | 25 |
| Tabelle 4: Parameter der zur Überwachung der Nadelplatzierung verwendeten MRT-Sequenz. | 27 |
| Tabelle 5: CIRSE-Klassifikationssystem zur Einteilung interventioneller Komplikationen. ^[19] | 38 |
| Tabelle 6: Lokalisation aller karzinomverdächtiger Läsionen in der mpMRT sowie der letztlich biopsierten Läsionen. | 44 |
| Tabelle 7: Lokalisation karzinompositiver Läsionen im Sektorenmodell der Prostata..... | 45 |
| Tabelle 8: Relative Häufigkeiten der detektierten Gleason-Scores in Abhängigkeit des PI-RADS-Scores. | 48 |
| Tabelle 9: Histopathologische Nebenbefunde im Überblick. | 49 |
| Tabelle 10: BPH und PCa im histopathologischen Biopsiepräparat. | 50 |
| Tabelle 11: Prostatitis und PCa im histopathologischen Biopsiepräparat..... | 50 |
| Tabelle 12: Einteilung der detektierten Prostatakarzinome nach d`Amico..... | 51 |
| Tabelle 13: Gegenüberstellung der Ergebnisse von MRGB und RPE..... | 54 |
| Tabelle 14: Komplikationsrate unmittelbar post-interventionem sowie in der Kontrollsequenz zwei bis drei Stunden nach Biopsie. | 55 |

9 Dank

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Günther Schneider für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und Hilfestellung sowie für die unermüdliche Betreuung in allen Phasen der Dissertation.

Weiterhin geht ein großer Dank an meinen Betreuer Dr. Paul Raczeck sowie den Klinikdirektor der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Prof. Dr. Arno Bücken, für ihre zielführende Korrektur meiner Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich beim ganzen Team der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Durchführung der Biopsien und im Besonderen bei Dipl.-Inf. Nina Ringeisen für ihre Unterstützung bei IT-Fragen.

Darüber hinaus danke ich dem Team des Instituts für Allgemeine und Spezielle Pathologie unter der Leitung von Prof. Dr. Rainer M. Bohle für die Bereitstellung der histopathologischen Befunde.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für die Beratung und Überprüfung der statistischen Datenauswertung.

Nicht zuletzt gehört mein Dank meiner Familie: Ich danke euch für die geduldige, kluge und liebevolle Begleitung und Beratung zu jeder Zeit und jeglicher Frage. Insbesondere für eure Korrekturen und Ratschläge bei der Gestaltung und Formatierung, das kritische Prüfen meiner Formulierungen und die Motivationsschübe!

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.