

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Vergleich der PSMA-PET-CT und der multiparametrischen Prostata-MRT zur Detektion des lokalen Prostatakarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Moritz Jörg Argow

aus

Mühlenfließ OT Nichel

Magdeburg

2025

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Moritz Jörg Argow:

Vergleich der PSMA-PET-CT und der multiparametrischen Prostata-MRT zur Detektion des lokalen Prostatakarzinoms. 2025, 68 Seiten, 17 Abbildungen, 15 Tabellen

Kurzreferat:

Gegenstand der Arbeit ist der Vergleich der bildgebenden Verfahren mpMRT und PSMA-PET-CT hinsichtlich der Detektion histologisch gesicherter Prostatakarzinomherde zur Planung einer fokalen HDR-Brachytherapie. Eine Kohorte von 27 Patienten erhielt vor der Therapie beide Untersuchungen und Stanzbiopsien der Prostata. Es erfolgte die Bewertung der in 24 Segmente unterteilten Prostata mittels einer Likert-Skala von 1-5 pro Segment durch zwei erfahrene Viewer jeder Modalität. Die Auswertung der Bewertungsschemata erfolgte sowohl segmentorientiert mittels einer ROC-Analyse als auch patientenorientiert mit Hilfe einer prozentualen Kongruenz. Die Einzelbewertungen erreichten AUC-Werte von 0,770 / 0,781 (mpMRT) und 0,684 / 0,608 (PSMA-PET-CT). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der mpMRT (0,815) und der PSMA-PET-CT (0,690) bei $p = 0,006$ (DeLong). Zusammengefasst konnten maximal 0,856 / 0,748 erreicht werden (MRT/PET-CT, $p = 0,102$ DeLong). Die patientenorientierten Kongruenzen beliefen sich im Vergleich zur Biopsie auf 83,18 % (MRT) und 76,15% (PET) bei $p = 0,024$. Abschließend erhielten 25 Patienten die fokale HDR-Brachytherapie, zwei Patienten aufgrund in der PSMA-PET-CT diagnostizierter Fernmetastasen eine alternative Therapie. Es lässt sich festhalten, dass innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs die mpMRT zur Lokalisation eines lokalen low-/intermediate risk Prostatakarzinoms ein signifikant besseres Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität aufwies. Zudem konnte eine signifikant höhere, relative Kongruenz zur Biopsie erreicht werden. Somit besitzt die mpMRT gegenüber der PSMA-PET-CT in dieser Datenerhebung eine höhere diagnostische Güte zur Identifizierung eines lokalen Prostatakarzinoms in dem Organ selbst. Da jedoch durch den Einsatz der PSMA-PET-CT auch in 2 von 27 Patienten eine extraprostatische Metastasierung detektiert wurde, erscheint der Einsatz beider Methoden in dem klinischen Setting einer geplanten HDR-Brachytherapie sinnvoll. Weitere Studien erscheinen jedoch notwendig.

Schlüsselwörter: mpMRT; PSMA-PET-CT; lokalisiertes Prostatakarzinom; Stanzbiopsie; Lokalisation; fokale HDR-Brachytherapie

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einführung	6
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	6
1.2 Diagnostisches Vorgehen	7
1.3 Alternative Diagnostik mit mpMRT und PSMA-PET-CT.....	8
1.4 Therapie.....	12
2. Fragestellung und Ziele	16
3. Material und Methoden.....	17
3.1 Patientenrekrutierung	17
3.2 Bildakquisition	18
3.2.1 Magnetresonanztomographie	18
3.2.2 PET-CT:.....	19
3.2.3 Biopsie der Prostata und fusionierte Bildgebung	22
3.3 Bildanalyse zur Erhebung der Befundungsdaten.....	24
3.4 Statistische Auswertung	27
3.5 Exemplarische Auswertung eines Patientenbeispiels	31
3.6. Ethik.....	33
4. Ergebnisse.....	34
4.1 ROC-Analysen	35
4.2 Korrelation.....	40
4.3 Vergleich der Kongruenzen.....	42
5. Diskussion.....	47
5.1 Methodik und Bewertungssystem	48
5.2 ROC-Analyse	51
5.2.1 Einzelbewertung ROC-Analyse.....	52
5.2.2 Kombinierte Scores Mittelwert, Fusion und Match.....	53

<i>5.3 Korrelation</i>	54
<i>5.4 Kongruenz</i>	55
6. Zusammenfassung	59
7. Anhang	60
<i>7.1 Literaturverzeichnis</i>	60
<i>7.2 Ehrenerklärung</i>	64
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	65
<i>7.3 Darstellung des Bildungsweges</i>	66
<i>7.4 Zusätzliche Tabellen</i>	67

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AS	Active Surveillance
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CZ	Zentrale (central) Zone
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
DRU	Digitale Rektale Untersuchung
DWI	Diffusionswichtung MRT
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDR	high dose rate
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR	low dose rate
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
NTA	near total agreement
PCa	Prostatakarzinom
PET-CT	Positronen-Emissionstomographie-Computertomographie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
ProFocAL	PRO FOKUS Ablation lokal begrenzter Läsionen
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen (Prostate-specific membrane antigen)
PZ	Peripherie Zone
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	region of interest
SUV	Standardized Uptake Value
TNM	Tumorklassifikation: Tumor Nodus Metastase
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TZ	Transitionszone
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

1. Einführung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen und ist in Deutschland bei Männern die am häufigsten neu diagnostizierte bösartige Neubildung. Im Jahr 2016 erkrankten ca. 258.000 Männer an Krebs, 58.800 davon am Prostatakarzinom. Das entspricht mit 22,7% fast einem Viertel aller Krebserkrankungen deutschlandweit. [43]

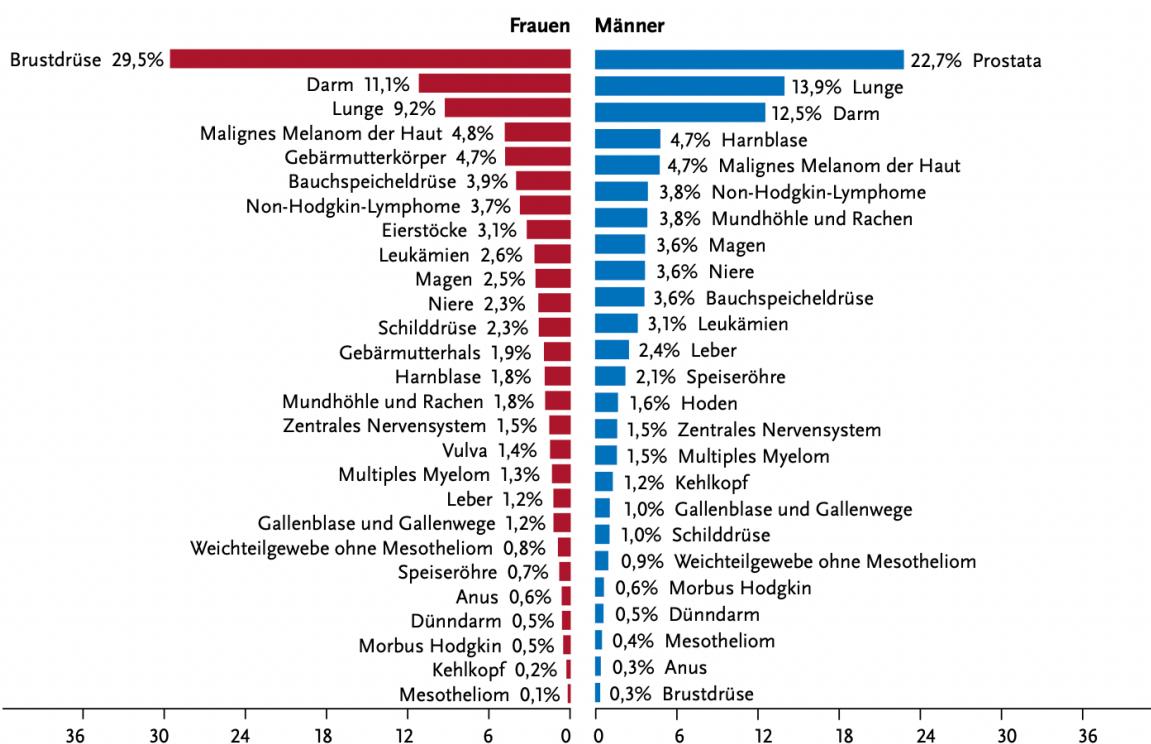


Abbildung 1 Prozentuale Verteilung der Krebsneuerkrankungen in Deutschland [43]

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Prostatakarzinoms lag zwischen 2015 und 2016 bei 89% und die 10-Jahres-Überlebensrate immer noch bei 88%. Dabei sind die Zahlen seit über zwei Jahrzehnten konstant geblieben und seien zwischen 2011 und 2016 sogar rückläufig gewesen, was konkret mit dem PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht wird. Nach einem Rückgang der altersstandardisierten Sterblichkeit bis zum Jahr 2007 blieb diese seitdem auf einem ähnlichen Niveau. [30]

Durch die Epidemiologie zeichnet sich deutlich das Alter als wichtiger Risikofaktor ab. [1] Liegt das Risiko in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken bei einem 35-jährigen Mann nur bei <0,1%, so liegt es bei einem 75-jährigen Mann schon bei 5,2%. Das

Lebenszeitrisiko beträgt dabei 10,9%. [30] Diagnostiziert wird die Erkrankung dann zumeist im Anfangsstadium. So entfielen mit 34% auf UICC-Stadium I und 28% auf UICC II über 60% der Erstdiagnosen auf ein lokal begrenztes Tumorstadium. Weitere 17% wurden in UICC III und 21% in UICC IV diagnostiziert. Wobei sich diese Werte nur auf die gültigen Werte beziehen, da in ca. 50% der Fälle keine Angabe des Stadiums erfolgte. [30] [22]

Abgesehen vom Alter existieren weitere Risikofaktoren. Darunter der erhöhte PSA-Spiegel, eine positive Familienanamnese und eine abnormale digitale rektale Untersuchung. Die Beurteilung des Verlaufs bzw. der Geschwindigkeit des PSA-Spiegel-Anstiegs war dabei zuerst signifikant, in Berechnung mit allen Risikofaktoren im Modell allerdings nicht mehr. Jedoch zeigten sich mehrere vorherige negative Prostatabiopsien als ein signifikantes Zeichen für ein erniedrigtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. [53]

1.2 Diagnostisches Vorgehen

Zur Früherkennung stehen sowohl eine Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut, als auch die digitale rektale Untersuchung zur Verfügung.

Klinische Übersichtsarbeiten, wie beispielweise von Harris et al., zeigten eine signifikant erhöhte Rate detektierter Prostatakarzinome bei Kombination beider Untersuchungsverfahren. Dennoch ließ sich abschließend keine Abnahme der Mortalität durch die Prostatakrebskrankung in der untersuchten Gruppe nachweisen. [20] [19]

Insgesamt bleibt jedoch die Überdiagnose und das damit einhergehende, vermehrte Auftreten potenzieller Nebenwirkungen der Therapie das größte Problem der Krebsfrüherkennung. Daten wie nach Schröder et al. zeigen zwar deutlich die erhöhte Rate diagnostizierter Prostatakarzinome bei PSA-Screening, verdeutlichen aber auch eindrucksvoll die damit verbundene Überdiagnose. So wurde pro vermiedenem Krebstodesfall 34-mal die Diagnose Prostatakrebs gestellt. Dabei konnte pro 1000 Männer ein Todesfall durch Prostatakarzinom verhindert werden. [47] [19]

Für eine weiterführende Diagnostik müssen bei der Früherkennung bestimmte Kriterien erfüllt werden. Zur Indikation einer Prostatabiopsie muss daher mindestens ein kontrollierter PSA-Wert $> 4\text{ng/ml}$ vorliegen, oder die DRU einen karzinomverdächtigen Befund ergeben. Labormedizinisch ist allerdings auch ein auffälliger PSA-Anstieg bei mehrmaligem, identischen Bestimmungsverfahren ausreichend. Daraufhin sollte eine randomisierte Stanze mit zusätzlicher

Biopsie suspekter Areale zur Detektion eines möglichen Prostatakarzinoms durchgeführt werden. Als suspekte Areale gelten dabei sowohl palpatorisch als auch durch bildgebende Verfahren entdeckte Areale. [19] Da bei der randomisierten Stanze mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) lediglich eine Entnahme entsprechend des standardisierten Rasters erfolgt, können klinisch signifikante Tumoren leicht übersehen bzw. überhaupt nicht diagnostiziert werden. [46] [21]

Wurden die Stanzzyylinder dann entnommen, erfolgt eine histopathologische Aufarbeitung zur endgültigen Diagnostik eines Prostatakarzinoms. Zur standardisierten Beurteilung der Zytarchitektur und Morphologie der Zellen wird weltweit der Gleason-Score herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Einschätzung des Pathologen, wie weit sich das Gewebe von seinem Ausgangsgewebe entfernt hat. Die Bewertung erfolgt mit Nummern von 1 bis 5, wobei 1 und 2 im Hinblick auf ein tumoröses Geschehen nicht mehr vergeben werden sollen. Abhängig davon, ob es sich beim Präparat um eine Prostatektomie oder eine Biopsie-Stanze handelt, bilden zwei Wertungen von 1-5 abschließend einen Summenscore. Diese Zahlenwerte bestimmt der Pathologe bei Betrachtung des entnommenen Gewebes. Sie beschreiben die morphologische (histologische) Entfernung des entnommenen Materials zu gesundem Prostatagewebe. (1- sehr hohe Ähnlichkeit, keine Zelltypen; 5 – keine Ähnlichkeit mit gesundem Prostatagewebe, viele Zelltypen). Bei Biopsien werden dabei die beste (außer 1 und 2) und die schlechteste Bewertung einbezogen, bei einem Resektat die häufigste und zweithäufigste Bewertung. [45]

1.3 Alternative Diagnostik mit mpMRT und PSMA-PET-CT

Seit Jahren rückt die alternative Diagnostik des Prostatakarzinoms mittels gezielter Bildgebung immer weiter in den Vordergrund. Basis dafür bilden die gezielte Darstellung des Prostatagewebes durch die multiparametrische MRT (mpMRT) und das PSMA-PET-CT.

Allererste Prostatauntersuchungen zu Beginn der 90er Jahre mittels MRT wurden lediglich mittels Aufnahme des Beckens zum lokalen Staging durchgeführt. [42] Somit beschränkte sich die Beurteilung auf die anatomischen Verhältnisse. Zur Beurteilung funktioneller Faktoren wurden im Verlauf die anatomischen Sequenzen der MRT (T1w und T2w) um spezifische Sequenzen zur funktionellen Beurteilung der Gewebestruktur ergänzt (dynamic contrast enhanced imaging – DCE; diffusion weighted imaging – DWI). Somit definierte man diese Kombination an Sequenzen als multiparametrische MRT, um eine gezielte Detektion und Klassifizierung eines Adenokarzinoms der Prostata zu ermöglichen. Um eine standardisierte Befundung über alle

Zentren hinweg zu gewährleisten, entwickelte die Europäische Gesellschaft für urogenitale Radiologie einen Diagnostikleitfaden zur strukturierten Befundung der Sequenzen. Das Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) entwickelte sich zur Grundlage der Auswertung einer mpMRT und findet aktuell in der Version 2.1 Anwendung. [21]

In Zusammenschau der Einzelbefunde aus den jeweiligen Sequenzen erfolgt nach PI-RADS die Bewertung jeder karzinomverdächtigen Läsion mit 1-5 (entsprechend dem Flusschema in Abbildung 2 zusammengesetzt). [4]

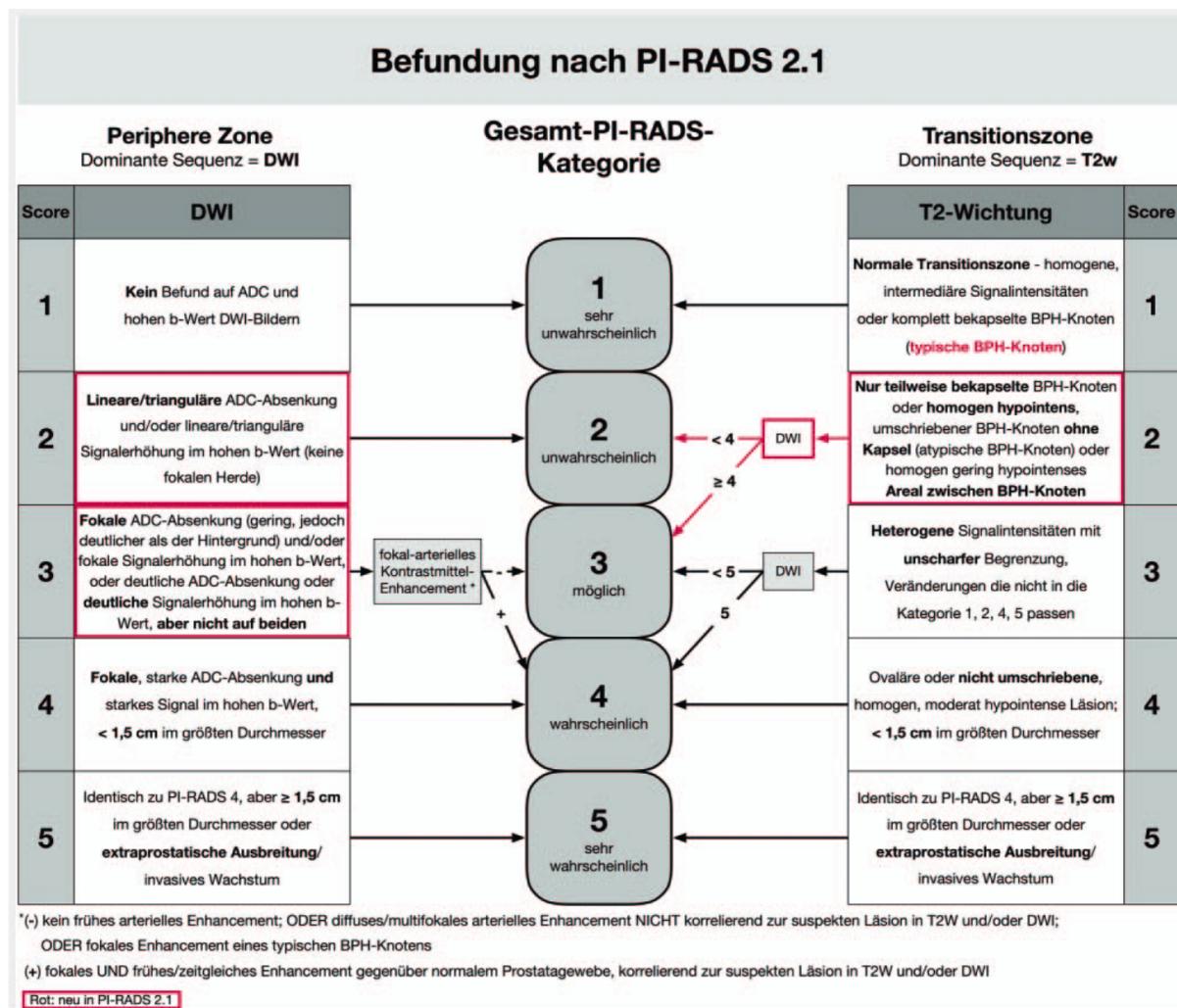


Abbildung 2 PI-RADS v2.1 Bewertungsalgorithmus (modifiziert entnommen aus [4])

Die mpMRT kann somit auch zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der notwendigen Stanzbiopsien beitragen, indem das Standard-Template der ultraschallgestützten Prostatapunktion um die Entnahme aus auffälligen Arealen der mpMRT-Untersuchung ergänzt wird.

Groß angelegte Studien wie die PROMIS (Prostate Magnetic resonance Imaging Study) legten nahe, dass eine vor der Biopsie durchgeführte mpMRT nicht nur die Zahl unnötig durchgeführter Biopsien verringert, sondern auch die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome verbessert. Es wird postuliert, dass bei 25% der Männer mit erhöhtem PSA mittels einer mpMRT eine unnötige Biopsie vermieden werden könnte. Zur definitiven Diagnose sei bei aufälligem MRT-Befund jedoch weiterhin eine Biopsie notwendig. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das diagnostische Vorgehen mit initialer mpMRT, gefolgt von einer gezielten ultraschallgestützten Punktions der Prostata, eine kosteneffektivere Variante im Vergleich zur initialen Standard-Biopsie darstellt. [12]

Untermauert werden konnten diese Erkenntnisse ebenfalls durch die PRECISION-Studie. Im Vergleich der untersuchten Gruppen: MRT-gestützte Punktions vs. Standardpunktions, wurden in erstgenannter deutlich mehr Fälle eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms detektiert (38% zu 26%). Zudem wurden in der MRT-Gruppe 13% weniger klinisch nicht signifikante Karzinome diagnostiziert. Somit wurde abschließend festgehalten, dass die Risikoklassifizierung durch eine initiale MRT in Kombination mit der gezielten Biopsie auffälliger Läsionen der konventionellen Biopsie überlegen ist. [26]

Aber auch im Review verschiedener Studien zum Thema mpMRT zur Diagnostik konnte abschließend festgestellt werden, dass im Vergleich von 25 Studien bei einer MRT-Pfad gestützten Punktions signifikant mehr Karzinome detektiert werden konnten als im Vergleich zur Standardbiopsie mit Raster (Verhältnis der Detektionsrate: 1,12). Einen noch größeren Vorteil stellte die MRT-Pfad Biopsie zudem bei vorheriger negativer Standardbiopsie dar (Verhältnis der Detektionsrate im Vergleich 1,44). [33]

Laut der aktuellen Leitlinie hat eine Computertomographie im initialen Diagnostikprozess einen geringen Stellenwert, steht jedoch zur Entscheidung der Therapiemaßnahmen bei höheren Tumorstadien (T3/T4) oder high risk Karzinomen zur Verfügung. Lediglich zum Staging von Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium wird weiterhin eine Skelettszintigraphie in Kombination mit der Becken-CT- bzw. MRT-Aufnahme empfohlen. [19] Jedoch bietet die erweiterte Diagnostik besonders durch Einsatz der Positronen-Emissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit verschiedenen Tracern eine deutliche Verbesserung des diagnostischen Nutzens. In den Fokus gerückt ist dabei das Prostate-specific membrane antigen (PSMA). Dieses Glykoprotein wird von jedem prostatischen Gewebe exprimiert, vermehrt jedoch von Prostatakarzinomzellen und kann somit als Marker zur Identifizierung des Prostatakarzinoms genutzt werden. Primärtumoren und Metastasen exprimieren PSMA dabei gleichermaßen in

erhöhter Konzentration, sodass die PET-CT auch zum Staging genutzt werden kann. [17] Dabei werden hauptsächlich mit ¹⁸F (Fluor) oder ⁶⁸Ga (Gallium) markierte Liganden für PSMA verwendet, da diese Isotope die besten Eigenschaften zur Bilderstellung vereinen. [54]

Die groß angelegte, multizentrische Studie proPSMA konnte dabei den deutlichen Mehrwert einer PSMA-PET-CT bei high risk Prostatakarzinom belegen. Bei einer Kohorte von über 300 Männern wurde dabei 1 zu 1 die Standardbildgebung (Knochenszintigraphie und Becken-CT) mit der PSMA-PET-CT verglichen. Die Ergebnisse der PSMA-Gruppe waren dabei nicht nur um 27% genauer (Ziel: Detektion pelviner Lymphknoten- oder extrapelviner Metastasen), sondern auch deutlich sensitiver (85% vs. 38%) und spezifischer (98% vs. 91%). Zudem war die Strahlenexposition in der Gruppe der konventionellen Diagnostik deutlich erhöht. Das PSMA-PET-CT eignet sich somit im klinischen Gebrauch als überlegene Alternative zur konventionellen Diagnostik in Bezug auf das Staging. [23]

Doch auch die intraprostatische Diagnostik der Karzinome gewinnt durch die PSMA-PET-CT zunehmend an Bedeutung. Die PRIMARY Studie bspw. verglich die Sensitivität/Spezifität eines eigens entwickelten Scores von 1 (keine Anreicherung in der Prostata) und 2 (diffuse Anreicherung in TZ und CZ) über 3 (fokale Anreicherung TZ) und 4 (PZ) bis 5 (SUV_{max} > 12) mit Ergebnissen einer mpMRT (potenzielle PCa-Läsionen bewertet mittels PI-RADS v.2). Nur nach einer Gruppierung des Scores (1-2) vs. (3-5) konnten im Vergleich zu identisch gruppierten PI-RADS Bewertungen der mpMRT-Ergebnisse marginal bessere Werte für Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Folglich schlussfolgerte man ein gutes Potential des Scores zur gezielten Bewertung eines lokalisierten Karzinoms innerhalb der Prostata. [14] Bei einer anderen Auswertung der Daten zum Vergleich zwischen mpMRT und PSMA-PET-CT zur lokalen Diagnostik konnte bei kombiniertem Ergebnis der beiden Untersuchung die Sensitivität (von 83% auf 97%) und der negativ prädiktive Wert (von 72% auf 91%) im Vergleich zur alleinigen mpMRT gesteigert werden. Jedoch reduzierte sich bei der kombinierten Betrachtung auch die Spezifität (von 53% auf 40%). In 5 Fällen wurde ein klinisch signifikantes Karzinom nicht detektiert. Folglich konnte bei einer Kombination der beiden Modalitäten im Vergleich zur MRT allein eine Verminderung falsch negativer Diagnosen klinisch signifikanter Karzinome festgehalten werden. [13]

Zusammengefasst stellt die PSMA-PET-CT ein valides Diagnosetool zum Staging bei Prostatakarzinom dar. In Bezug auf die Diagnostik lokaler Prostatakarzinomherde sind jedoch noch weitere Untersuchung und Studien zur Beurteilung notwendig.

1.4 Therapie

Bei der Therapie des lokalisierten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms steht eine Vielzahl verschiedener Strategien zur Verfügung, von aktiver Überwachung (Active Surveillance - AS) bis zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Strahlentherapie. [19] Die aktive Überwachung ohne sofortige Therapie ist jedoch nur bei einer vorliegenden Niedrigrisiko-Konstellation eine Option. Diese beinhaltet Kriterien wie einen PSA-Wert < 10ng/ml, einen Gleason-Score ≤ 6, ein stark begrenztes Tumorstadium (cT1/T2a), sowie maximal zwei positive Stanzbiopsien einer randomisierten Stanze. [28] [19]

Zwingend erforderlich ist dabei eine engmaschige Kontrolle und regelmäßige Reevaluation. Bei Verdopplung des PSA innerhalb von weniger als 3 Jahren oder Progress des Tumors auf Gleason 7 (4+3) sollte eine definitive Intervention mit kurativer Absicht erfolgen. [29] [19] Die radikale Prostatektomie gilt als Standardverfahren. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Follow-up von 8 bzw. 12 Jahren (Median) mit knapp 700 Probanden konnte im direkten Vergleich von Prostatektomie und Watchful-Waiting Strategie einen signifikanten Überlebensvorteil der operierten Gruppe aufzeigen. Nach 12 Jahren waren 5,4% mehr Männer aus der Watchful-Waiting Gruppe an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben als im Vergleich zur operierten Gruppe. Bei 6,7% mehr Männern wurden Fernmetastasen diagnostiziert. [6] [5] Somit konnte eine definitive Empfehlung zur Prostatektomie ausgesprochen werden, welche auch in die aktuelle Leitlinie übernommen wurde. Jedoch stellen gerade die damit verbundenen Nebenwirkungen wie Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion ein großes Problem für das Patientenkollektiv dar und müssen in diesem Zusammenhang Erwähnung finden. [19] Die ProtecT Studie mit über 1000 Probanden bildete den Vergleich von radikaler Prostatektomie, aktiver Überwachung und perkutaner Bestrahlung ab (Follow-up: 10 Jahre). Betrachtet wurden jedoch nicht nur die Mortalität, sondern auch mögliche Nebenwirkungen der Behandlung. Einerseits wurde ein definitiver Vorteil der Behandlung in Bezug auf die Mortalität dargelegt (AS: 1,85%, Prostatektomie: 0,67%, Bestrahlung: 0,73%). Und auch die Tumorprogression zeigte sich in den Interventionsgruppen deutlich reduziert (AS: 20,35%, Prostatektomie: 5,87%, Bestrahlung: 6,62%). Allerdings gaben 6 Monate nach der Operation 95% der Probanden eine sexuelle Dysfunktion und 55% eine Urininkontinenz an. Sechs Monate nach der Bestrahlung klagten ebenfalls 88% der Teilnehmer über erektiler Dysfunktion. Die Wirksamkeit der Standardverfahren konnte somit erneut dargelegt werden. Außerdem wurde auch abschließend festgehalten, dass über 90% der Probanden innerhalb von 10 Jahren nicht an ihrem Prostatakarzinom verstarben. [38]

Alternative Methoden vor allem beim intermediären Risikoprofil sind lokale ablative Verfahren. Da es sich hierbei um neue Therapieansätze handelt, werden diese auch häufig innerhalb geplanter Studien eingesetzt werden. Dabei steht eine Reihe von Ansätzen zur Verfügung. Eine Möglichkeit besteht in der fokalen Therapie mit High-Intensity Focused Ultrasound (kurz HIFU). Dabei wird das maligne Gewebe auf über 65°C erhitzt und sorgt somit für eine Koagulationsnekrose im Zielgebiet. Alternativ kann eine fokale Ablation des Zielgewebes durch Laserkoagulation (bspw. TOOKAD [51]) erfolgen. Hierbei werden ultraschallgestützt Sonden appliziert, um das Zielgewebe zu veröden. [2] [7] [19]

Eine weitere Möglichkeit ist eine Brachytherapie. Diese bezeichnet eine spezielle Form der Radiotherapie zur gezielten Bestrahlung des tumorösen Areals mittels Katheter-Applikation. Somit kann eine höhere Strahlendosis im Tumorgewebe erreicht werden, während das umliegende Gewebe geschont wird. Gerade im Vergleich zur externen Bestrahlung kann somit in viel kürzerer Zeit eine höhere Strahlendosis im Tumorbereich appliziert werden, auch ergänzend zur externen Bestrahlung bei der Behandlung eines Prostatakarzinoms. [32] [8]

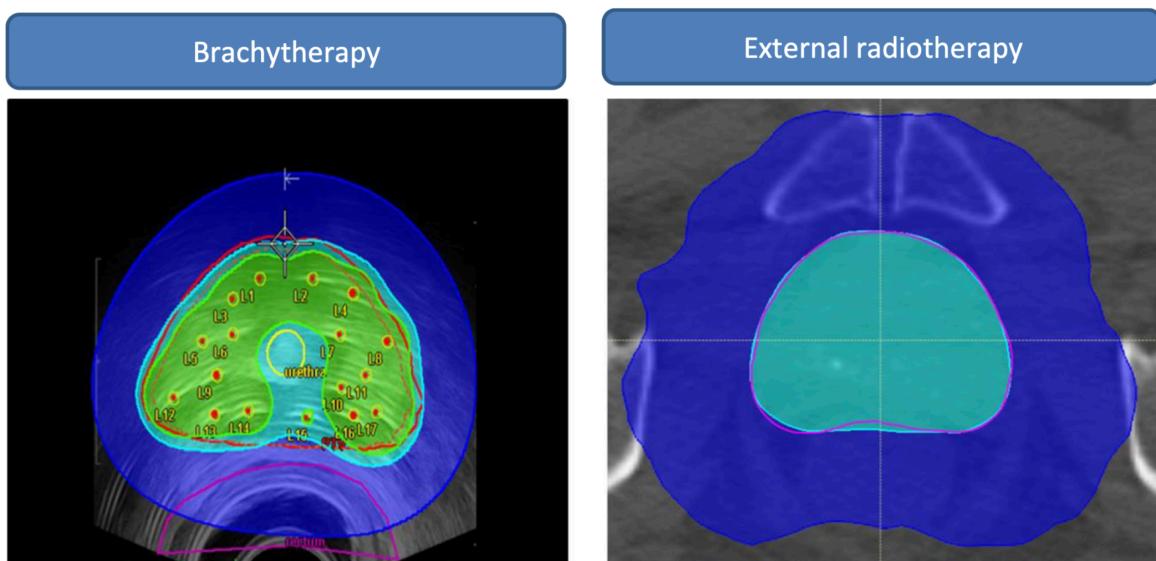


Abbildung 3 Exemplarische Bestrahlungskarte der gesamten Prostata als Vergleich zwischen Brachytherapie und externer Bestrahlung (entnommen aus [8]) Die linke Abbildung zeigt die Verteilung der Katheter (rote Punkte) zur Bestrahlung mittels Hochdosis-Brachytherapie, die Rechte die Strahlendosis bei externer Bestrahlung. Beidseits ist die Verteilung der Strahlendosis farblich durch Isodosislinien gekennzeichnet (grün: 18 Gray, hellblau: 14,25 Gray, dunkelblau: 6 Gray). Verdeutlicht wird die Möglichkeit der gezielten Applikation einer höheren Strahlendosis mittels Brachytherapie (18 Gy im intraprostatischen Bereich möglich), während das extraprostatische Gewebe geschont wird (extraprostatischer Bereich mit 6Gy Strahlendosis bei Brachytherapie deutlich kleiner als im Vergleich zur externen Bestrahlung).

Bei der Behandlung werden von transperineal bzw. transrektal unter Ultraschallkontrolle Katheter in die Prostata eingebracht.

Es wird in Lowdoserate (LDR)- und Highdoserate (HDR)-Brachytherapie unterschieden. Bei der Lowdose-Therapie wird vor allem Iod 125 oder Palladium 103 verwendet, um Strahlung zwischen 40 und 200cGy/h zu applizieren. Dieses Verfahren kann als Monotherapie bei low risk Karzinomen verwendet werden oder ergänzend zu einer externen Bestrahlung bzw. einer systemischen Hormontherapie bei intermediate oder high risk Karzinomen. Gerade bei low risk Karzinomen konnten in mehreren Studien mit Follow-up von 10 Jahren stabile Befunde ohne biochemisches Rezidiv (87% - 94% der Teilnehmer) erreicht werden. Jedoch zeigte sich bereits bei intermediate risk Karzinomen eine deutliche Heterogenität der Daten. Bei Kombination von Hormontherapie bzw. externer Bestrahlung mit einer LDR-Brachytherapie konnte im Mittel über 5 Jahre bei 80 -90% der Teilnehmer ein Rezidiv mit PSA-Anstieg verhindert werden. [32]

Bei der Verwendung von Iridium 192 mit Dosiswerten über 1200 cGy/h spricht man von HDR-Brachytherapie. [32] Dieses Verfahren stellt auch als Monotherapie ein valides Verfahren zur suffizienten Therapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. In einer aktuellen Metaanalyse mit insgesamt über 3000 Patienten konnte ein biochemisches Rezidiv bei low risk Karzinomen zu 97,5%, bei intermediate risk Karzinomen zu 93,5% und bei high risk Karzinomen zu 91% verhindert werden (Anteil der Teilnehmer ohne pathologischen PSA-Anstieg nach 5 Jahren Follow-up). [55] Aber auch bei 10 Jahren Follow-up mit über 300 therapierten Patienten konnte eine Nichtunterlegenheit der Brachytherapie zur radikalen Prostatektomie, in Bezug auf die Mortalität, dargelegt werden. In dieser EUROCARE-V Studie konnte allerdings auch ein minimal erhöhtes Risiko zum biochemischen Rezidiv im Vergleich zur Prostatektomie aufgezeigt werden (Vergleich Hazard-Ratio Brachytherapie zu Prostatektomie: 1,93). [49] Die bisher genannten Therapieverfahren zielen jedoch immer auf die Behandlung der gesamten Prostata ab.

Wie in Abbildung 3 zu sehen, ist jedoch mittels Katheterspickung der Prostata eine sehr gezielte Applikation der Seeds zur Bestrahlung möglich. Somit kann auch nur ein Teil der Prostata behandelt werden. Diese selektive (fokale) Behandlung der Prostata rückt immer weiter in den Vordergrund der klinischen Forschung, findet aber derzeit laut Leitlinie hauptsächlich in Studien Anwendung. [19] Somit lassen sich auch häufig nur retrospektive Analysen mit geringen Patientenzahlen finden. Diese belegten beispielweise eine reduzierte Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Inkontinenz und sexueller Dysfunktion im Vergleich zur Brachytherapie der gesamten Prostata. [10] Und auch bei längerem Follow-up von 24 Monaten blieben

Nebenwirkungen wie Harnverhalt oder gastrointestinale Beschwerden aus. Doch auch im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben wurde geschlussfolgert, dass bei strikter Auswahl der Patienten (low / intermediate risk) ähnliche Ergebnisse wie bei der herkömmlichen Brachytherapie erreicht werden können. [41] Eine weitere Studie mit ebenso kleinem Patientenkollektiv konnte ähnliche Ergebnisse erzielen. Die erhobenen Messwerte nach 5 Jahren für Überleben ohne biochemisches Rezidiv (96,8%) und Gesamtüberleben (100%) ließen den Schluss zu, dass die fokale Brachytherapie bei low und intermediate risk Karzinomen eine sichere und effektive Variante der Therapie darstellt. [50] Aufgrund der retrospektiven Erhebung ohne Verblindung sind die Ergebnisse jedoch entsprechend kritisch zu betrachten.

Zum Einschluss der Patienten ist eine hochauflösende Bildgebung, bspw. mittels MRT nötig. [10] Das beschreibt unter anderen die essenzielle, klinische Relevanz der Bildgebung vor der Auswahl und Planung des jeweiligen Therapieverfahrens. Erst durch die genaue Darstellung der Prostata können gezielte Strahlenkarten erstellt und eine fokale Therapie der Prostata erst optimal umgesetzt werden.

2. Fragestellung und Ziele

Zur gezielten, frühzeitigen Diagnose sowie anschließenden Therapieentscheidung bzw. -planung ist ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung von Lokalisation und Tumorstadium nötig. Insbesondere vor Durchführung einer lokalen Strahlentherapie in Abwägung gegenüber einer operativen Versorgung ist die Bildgebung besonders entscheidend.

Fokale HDR-Brachytherapie mit gezielter Verteilung der Katheter verspricht gegenüber den etablierten Standardverfahren eine vergleichbar effektive Reduktion des Tumorgewebes mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, bei deutlich reduzierter Nebenwirkungsrate. Ziel der Arbeit ist demnach ein Vergleich der bildgebenden Verfahren mpMRT und PSMA-PET-CT unter histologischer Kontrolle zur gezielten Bestimmung der Lokalisation des Tumors innerhalb der Prostata zur Indikation und Vorbereitung einer fokalen HDR-Brachytherapie mit gezielter, selektionierter Verteilung der Katheter unter Verzicht auf eine Ganzdrüsenterapie. Dabei waren folgende Leitfragen von besonderem Interesse:

- I. Ist eines der beiden bildgebenden Verfahren bei der Bestimmung der histologisch verifizierten Position des Karzinoms wesentlich überlegen?
- II. Existieren signifikante Unterschiede bei der Bewertung derselben Bildsequenzen im Hinblick auf die potenzielle Malignität durch die unterschiedlichen Viewer einer Modalität?
- III. Lassen sich im Vergleich der beiden Modalitäten, PSMA-PET-CT und mpMRT, signifikante Unterschiede in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und der definierten Kongruenz ableiten?
- IV. Lassen sich in Bezug auf das histologische Stadium valide Zusammenhänge zwischen Risikobewertung und Gleason-Score ableiten?

3. Material und Methoden

Das initiale Patientenkollektiv beinhaltet 28 Patienten aus der prospektiven ProfocAL-Studie, welche über 12 Monate (ggf. länger) rekrutiert und über 24 Monate nachbeobachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde eine verblindete Analyse von jeweils zwei standardisierten Bewertungen verschiedener PSMA-PET-CT- und mpMRT-Sequenzen von 27 Patienten in Kombination mit den vorliegenden histologischen Daten zur Verifizierung der Tumorlokalisierung durchgeführt. Ein Patient musste bei fehlenden, randomisierten Daten von Biopsie, mpMRT und PSMA-PET-CT ausgeschlossen werden (detaillierte Patientencharakteristika im Anhang).

3.1 Patientenrekrutierung

Bei Patienten des geeigneten Kollektivs wurde ein lokal begrenztes Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Patienten entschieden sich bewusst gegen die Standardtherapien (Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder Active Surveillance). Stattdessen wurde bei ihnen eine selektive HDR-Brachytherapie durchgeführt. Die mpMRT diente dabei zur Lokalisation des Tumoreareals und zur Therapieplanung. Die PSMA-PET-CT-Untersuchung wurde außerdem zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt. Eine Aufklärung über die erhöhte Strahlenbelastung durch die zusätzliche PSMA-PET-CT-Untersuchung erfolgte gemäß Ethikantrag.

Eingeschlossen wurden Patienten eines Alters zwischen 18 und 80 Jahren (min. 10 Jahre Lebenserwartung), die ein biotisch gesichertes Prostatakarzinom aufwiesen. Dabei sollte es sich hauptsächlich um ein Karzinom der niedrigen oder frühen intermediären Risikoklasse nach D'Amico handeln. Zusätzlich zu einer Indexläsion mit einer PI-RADS-Bewertung von mindestens 4 oder 5, war eine Ablehnung der erläuterten Standardtherapien Voraussetzung für die Teilnahme. Eine Zustimmung zur fokalen HDR-Brachytherapie war ebenso notwendig, wie die Zustimmung zur zusätzlichen PET-CT-Untersuchung. Die Indikation zur Durchführung der PSMA-PET-CT war der Ausschluss potentieller Fernmetastasen.

3.2 Bildakquisition

3.2.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT fand in einem Philips Achieva 3T statt. Aufgenommen wurden dabei die notwendigen Bildsequenzen zur Klassifizierung des Karzinoms mittels PI-RADSv2:

- T1w: T1-weighted imaging
- T2w: Native T2-weighted imaging
- DWI: diffusion-weighted imaging
- DCE: dynamic contrast-enhanced imaging

Die Aufnahme der DWI erfolgte mit verschiedenen b-Werten: 0, 100, 400, 800, 1500 s/mm², um daraus die entsprechende ADC-Karte für eine Quantifizierung zu generieren. Bei der abschließenden DCE-Sequenz erfolgten die Aufnahmen an 20 Zeitpunkten über 150s.

Die technischen Parameter der verschiedenen Messungen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Contrast	TE [ms]	TR [ms]	FA [°]	NA	BW [Hz/px]	Matrix [pixels]	Voxelsize [mm ³]	ETL
T2w	tra	110	5100	90	3	192	192x192	0,5x0,5x2,5
T1w	tra	8,00	584	90	2	250	176x130	0,7x0,7x2,5
DWI	tra	57,0	2885	90	1	1990	56x64	1,3x1,3x3
DCE	tra	1,27	3.67	20	2	1900	136x110	1,0x1,0x6,6

Tabelle 1 Detaillierte Informationen der Bildsequenzparameter

TE: echo time

TR: repetition time

FA: flip angle

NA: number of averages

BW: pixel bandwidth

ETL: echo train length (acceleration factor)

Die T1-Wichtung dient dabei hauptsächlich zum Ausschluss einer Blutung und in dreidimensionaler Aufnahme zur Erstellung der DCE-Karte.[21] Zur Einschätzung der Transitionszone sind vornehmlich die T2-gewichteten Sequenzen zu verwenden. Diese wurden entsprechend der Empfehlung auch in allen drei Schnittebenen durchgeführt.[4] Hierbei kann vor allem eine genaue Beurteilung der Kapsel potentiell benigner BPH-Knoten in Abgrenzung zu potentiell malignen Läsionen erfolgen. Beispielweise auffällige, inhomogen hypointense Areale können daraufhin mittels DWI und DCE genauer betrachtet werden. Zur Beurteilung der peripheren Zone ist die DWI ebenfalls sehr gut geeignet. [4] Besonders Aufnahmen mit hohem b-value

(>1000 s/mm 2) konnten die Identifikation maligner Läsionen signifikant verbessern. [27] Malignitätsverdächtige Läsionen zeichnen sich durch eine Signalanhebung im b-Bild und einer korrespondierenden, hypointensen Läsion in der ADC aus. [24]

Eine einfache visuelle Auswertung der DCE kann laut PI-RADS v2.1 die Differenzierung maligner Läsionen zusätzlich unterstützen. Dabei ist bspw. auf ein fröharterielles Kontrastmittelenhancement zu achten. [4]

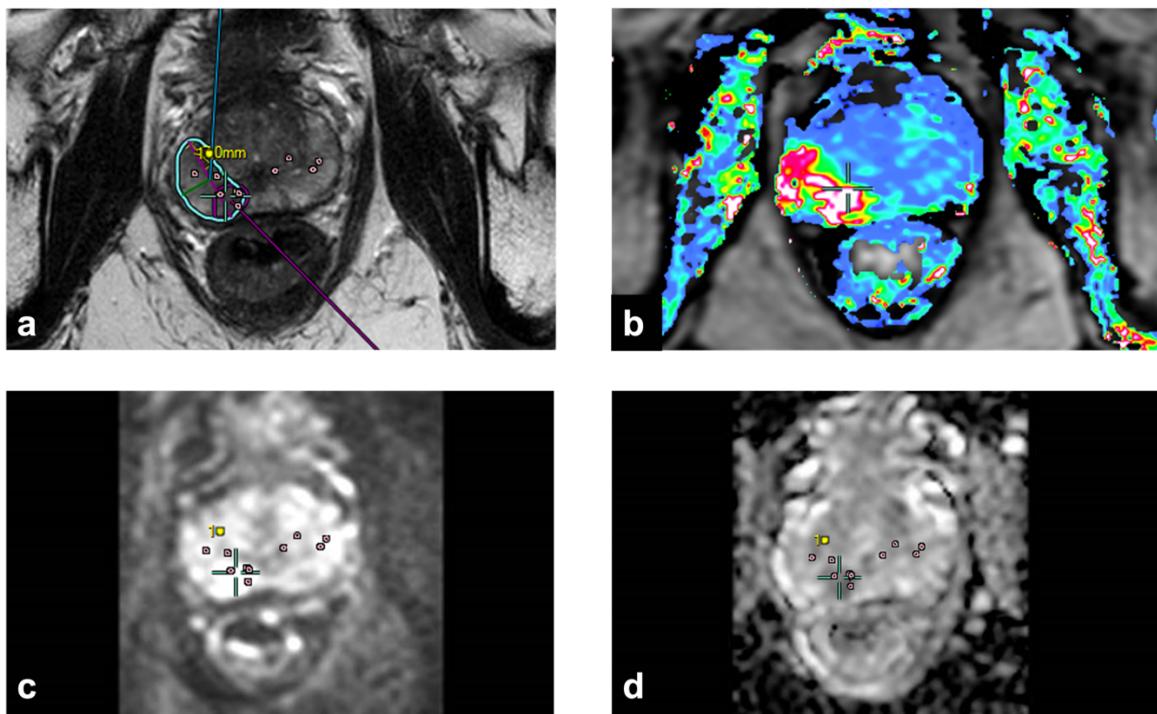


Abbildung 4 Multiparametrische MRT der Prostata zur Detektion und Evaluation des Prostatakarzinoms und Lokalisation der entnommenen Stanzzyliner mittels Fusionsbiopsie. Als Risiko 5 bewerteter Befund in der peripheren Zone rechts paramedian. Inhomogen hypointenses Areal in der T2w (a), deutliche Hyperperfusion in der Dynamik (b) und allenfalls mäßiger Diffusionseinschränkung (c/d). Das in der Befundung als suspekt ermittelte Areal wurde umzeichnet und als ROI deklariert (a). Die identische Position ist in den vier vorliegenden Abbildungen jeweils mit einem Kreuz markiert. Die Probenentnahme ist durch die kleinen Kreise gekennzeichnet.

3.2.2 PET-CT

Die Durchführung der PSMA-PET-CT erfolgte im ambulanten oder ggf. stationären Setting mittels kommerziellem Ganzkörper-CT (Siemens Biograph™, mCT, Siemens Healthineers, Erlangen). Die rechtfertigende Indikation wurde dabei vom Nuklearmediziner oder bei zusätzlichen Aufnahmen im CT durch einen Radiologen gestellt. Eine Kontrolle der GFR- und TSH-

Werte musste im Vorfeld erfolgen, da Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min) und Hyperthyreose, sowie Lagerungsunfähigkeit und Kontrastmittelallergie als Kontraindikation gelten. Bei entsprechender Vorbereitung des Patienten erfolgte 2h nach intravenöser Applikation des Tracers die Aufnahme. Angewandt wurde ^{68}Ga -PSMA11 gewichtsadaptiert (Aktivität in MBq = Körpergewicht in kg * 2,5 \leq 150MBq), jedoch nicht mehr als 150MBq. Insofern keine Nierensteine bekannt waren, erfolgte 20min nach Injektion des Tracers, zudem die Injektion von 20mg Furosemid zur forcierten Diurese. Durchgeführt wurden gemäß dem Protokoll die nachfolgenden CT-Sequenzen:

<u>Name</u>	<u>Schichtdicke</u>	<u>Eff. mAs</u>	<u>kV</u>	<u>Scanzeit</u>	<u>Delay</u>	<u>Pitch</u>
<i>Topo 120min</i>	0,6	35,0	100	8,44	4s	
<i>AC CT WB 120min</i>	5,0	30,0	120	28,64	2s	0,8

Tabelle 2 CT-Scan Parameter

eff. mAs – effektives Röhrenstrom-Zeit-Produkt

kV – Kilovolt

Durchgeführt wurde das standardisierte Protokoll beginnend mit einem Kontrastmittel-CT von Thorax und Abdomen, gefolgt von einem low-dose CT zur PET-Akquisition mit insgesamt 6 Bett-Positionen für jeweils 3min.

Zusätzlich konnten gemäß der Arztanordnung weitere Sequenzen eines CTs mit oder ohne Kontrastmittel aufgenommen oder Rekonstruktionen erstellt werden (bspw. CT WB 120min Abdomen 3,0 B30f). Gemäß den nachfolgenden Parametern erfolgte die Rekonstruktion der PET-Daten.

<u>Name</u>	<u>Methode</u>	<u>Iteration</u>	<u>Subset</u>	<u>Output</u>
<i>PET WB 120min</i>	TrueX + TOF (ultraHD-PET)	2	21	corrected
<i>PET WB 120min Uncorrected</i>	Iterativ	3	24	uncorrected

Tabelle 3 PET-Rekonstruktionsparameter

TOF – time of flight

WB – whole body

Diese Daten wurden zur Erstellung von Fusionsdarstellung (Fus) und Darstellung der PET-Bildgebung (PET) in allen drei Schnittebenen verwendet (coronar, axial und sagittal). Zudem

wurde die Maximumintensitätsprojektion (MIP) zur dreidimensionalen Darstellung der maximalen Anreicherungsgebiete des Tracers verwendet.

Im Gegensatz zu auffälligen Läsionen in der MRT (Beschreibung mittels PI-RADS) gibt es zur Auswertung des PSMA-PET-CTs keine standardisierten Befundungsrichtlinien. Als wegweisende Eckpunkte des Befundes beschreibt die zugehörige S1-Leitlinie jedoch einige wesentliche Faktoren zur Befundung. Auffällige Herde sollten in Lokalisation und Ausdehnung beschrieben und mit der Speicherung des Tracers im Vergleich zum gesunden Gewebe quantifiziert werden. Dazu wird der maximale „Standard Uptake Value“ (SUV bzw. SUVmax) gemessen und sollte bei auffälligen Läsionen stets mit angegeben werden. Es handelt sich dabei um den am häufigsten eingesetzten quantitativen Parameter zur Auswertung des Ausmaßes an Tracer-Aufnahme in Zielgeweben oder -strukturen. [1] Aufgrund der variablen Expression von PSMA in Tumorgewebe schwankt die Speicherintensität potenziell maligner Herde sehr stark, weshalb auch kein Schwellenwert für das SUV existiert. Die Anreichung sollte jedoch möglichst detailliert, auch mit quantitativer Komponente, beschrieben werden. [1]

Es gibt zudem verschiedene Ideen möglicher Schemata zur Befundung der PSMA-PET-CT. Diese sind einerseits an die TNM-Klassifikation für die histologische Begutachtung angelehnt [11] oder andererseits an eine eigene PSMA-RADS-Klassifikation geknüpft [44]. Abschließend konnte jedoch noch kein Konsens gefunden werden. Daher standardisierten wir die Befundung der PSMA-PET-CT für die Vergleichbarkeit mit der Befundung der mpMRT nach PI-RADS mit einer daran angelehnten 5-Punkte Likert Skala (s. u. Bildanalyse zur Erhebung der Befundungsdaten).

Ein auffälliger Befund präsentiert sich mit einer vermehrten Anreicherung des injizierten Tracers aufgrund verstärkter Expression von PSMA im Tumorgewebe. Abbildung 5 zeigt die zur Befundung notwendigen Sequenzen mit einer höchst karzinomverdächtigen Läsion der peripheren Zone rechts paramedian.

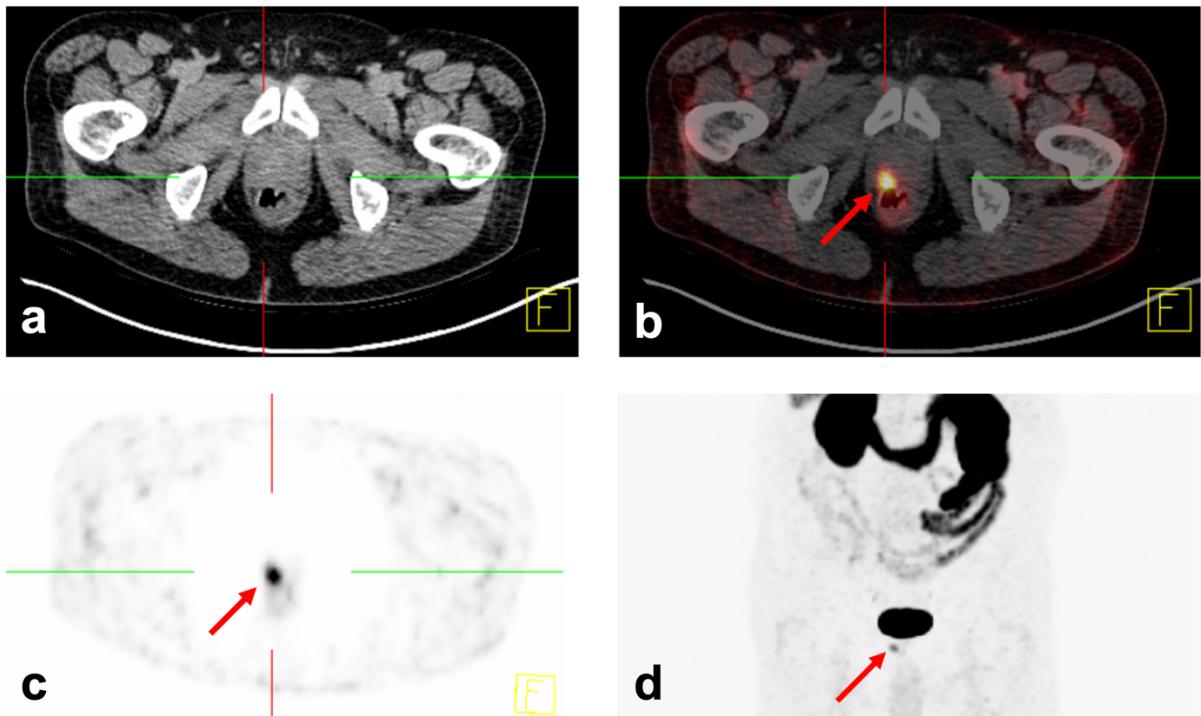


Abbildung 5 PSMA PET-CT der Prostata mit low dose CT zur Korrelation der gemessenen Strahlung (a) und mittels multiplanarer Reformation (MPR) dargestellte, transversale Hybridbildgebung (b) mit ebenfalls als Risiko 5 (maximal) bewerteter Läsion (siehe Pfeil). Analog dazu die transversale (c) und koronare (d) Darstellung der Mehranreicherung.

3.2.3 Biopsie der Prostata und fusionierte Bildgebung

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollten zur Primärdiagnostik 10-12 Stanzzyliner aus der Prostata unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen. Dabei legt die Studienlage nahe, dass zusätzlich zur systematischen Biopsie eine Punktion auffälliger Areale in der mpMRT die Detektionsraten klinisch signifikanter Tumoren erhöht. [19] Somit wurden auch die vorliegenden Daten unter dieser Prämisse erhoben. Es erfolgte die Entnahme von 10-12 randomisierten Stanzzylinern, zusätzlich wurden suspekte Areale in der Bildgebung punktiert und histologisch aufgearbeitet.

Die Bildverarbeitung durch spezialisierte Software ermöglichte daraufhin eine gezielte Darstellung der Stanzzyliner zur Darstellung der Position innerhalb der Prostata. Im Gegensatz zum klinischen Standard einer ultraschallgestützten Punktion wurde das UroNav-Fusionsbiopsie-System von Philips eingesetzt. Dieses ermöglicht die Fusion der zuvor durchgeführten mpMRT-Sequenzen mit dem Ultraschallbild in Echtzeit. Das wiederum ermöglichte eine gezielte Punktion suspekter Areale (ROI – region of interest) und die eindeutige Visualisierung

der Stanzzyylinder. Die Detektion basiert auf dem Generieren eines elektromagnetischen Feldes, was durch den Detektor oberhalb des Beckens erfolgt. Somit kann der Sensor in der dazugehörigen Ultraschallsonde genau detektiert und die Position mit der MRT-Sequenz fusioniert werden. [39] Die Auswertung und grafische Aufarbeitung erfolgt daraufhin mit der Philips DynaCAD-Visualisierungssoftware. Diese erstellt ein segmentiertes 3D-Modell der Prostata und ermöglicht die Darstellung der Stanzzyylinder aus der Biopsie sowie der ROIs aus der mpMRT-Untersuchung. Somit war eine genaue Detektion der Stanzzyylinder möglich. Die DynaCAD-Software ermöglicht zudem die Darstellung farbiger Karten der Prostata, basierend auf der ADC bzw. Diffusionswichtung der mpMRT Aufnahme, sowie die Erstellung interpolierter high-b-value Aufnahmen zur Befundung. [40]

Aufgrund der Nummerierung der Stanzzyylinder konnten somit die jeweiligen histopathologischen Befunde der Zylinder dem zugehörigen Segment der Prostata zugeordnet werden.

3.3 Bildanalyse zur Erhebung der Befundungsdaten

Die Befundung der jeweiligen bildgebenden Modalität wurde von zwei erfahrenen Radiologen und zwei erfahrenen Nuklearmedizinern unabhängig voneinander mittels eines Risikoschemas anhand einer Sektorenkarte der Prostata durchgeführt (s. Abb.). Sie erfolgte an randomisierten Datensätzen ohne zusätzliche klinische Information.

Die Sektorenkarte teilt die Prostata in 24 Segmente, zudem zwei Segmente für die Seminaldrüsen und ein Segment zur Bewertung der Urethra. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 27 Segmenten. Zur einfachen Einordnung erfolgt die Benennung der Areale beginnend je nach anatomischer Lage der Befundungsebene mit einem Buchstaben:

- S: Seminal
- B: Basis
- M: Mid
- A: Apex
- U: Urethra

in Kombination mit jeweils zwei Zahlen, beginnend mit der ersten Zahl zur Einteilung nach anteriorer (1) oder posteriorer (2) Position innerhalb der Bewertungsebene. Die zweite Zahl dann fortlaufend nummeriert von links nach rechts innerhalb der Bewertungsebene nach Darstellung der Segmente in der MRT oder PET-CT.

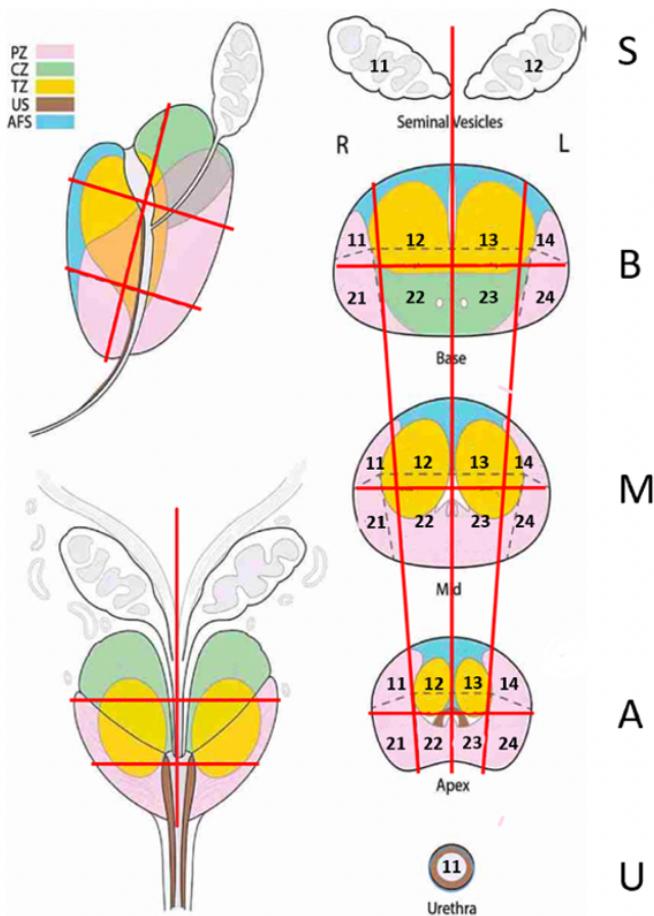


Abbildung 6 Schema zur Befundung und objektiven Nummerierung

(entnommen und modifiziert aus [21])

AFS: anteriores fibromuskuläres Stroma

CZ: Zentrale Zone

TZ: Transitionalzone

PZ: Periphere Zone

US: Urethraler Spinkter

Für jeden Sektor wird dann eine Risikoklassifikation mit numerischer Bewertung aufsteigend von 1 bis 5 vergeben:

- 1 – Sehr niedrig (klinisch signifikanter Krebs ist unwahrscheinlich)
- 2 – Niedrig (klinisch signifikanter Krebs ist eher unwahrscheinlich)
- 3 – Intermediär (das Vorhandensein von klinisch signifikantem Krebs ist fragwürdig)
- 4 – Hoch (klinisch signifikanter Krebs ist wahrscheinlich)
- 5 – Sehr hoch (klinisch signifikanter Krebs ist sehr wahrscheinlich)

Entnommen wurden meist eine standardisierte Anzahl gleichverteilter Stanzzyliner zur randomisierten Kontrolle, in Kombination mit zusätzlichen Zylindern aus MRT-auffälligen Arealen.

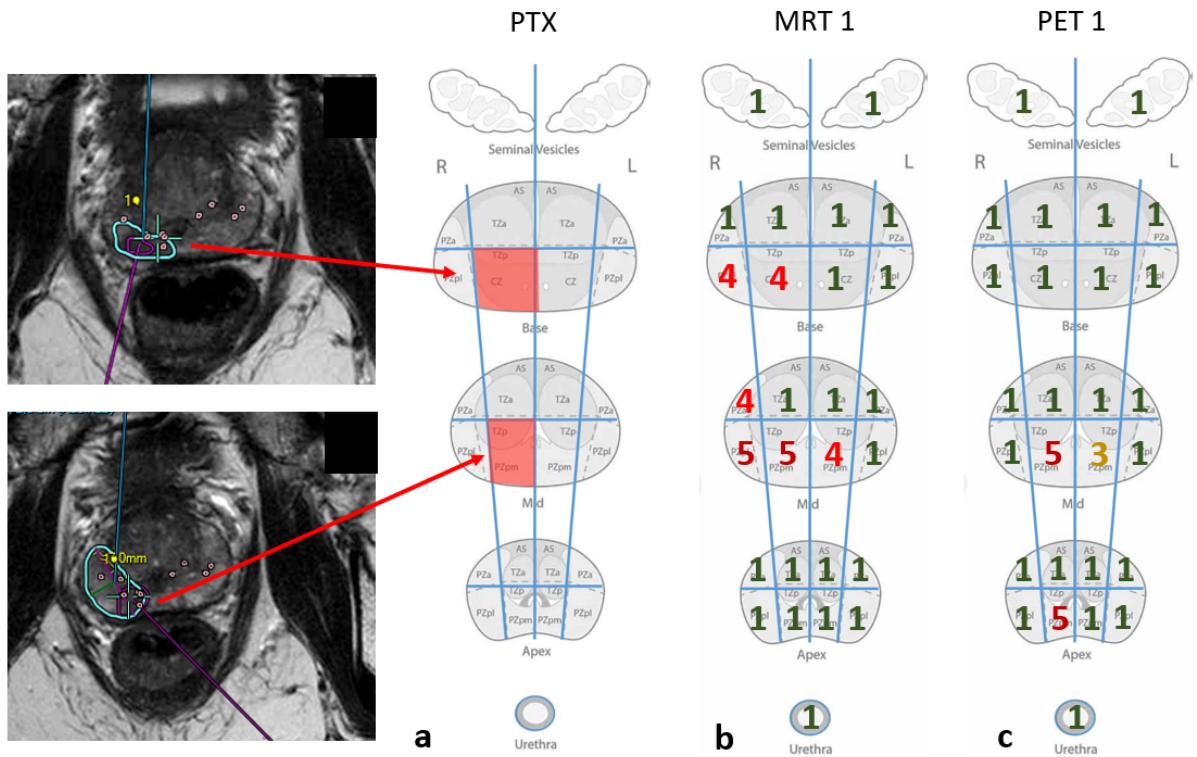


Abbildung 7 Die mit Hilfe der DynaCAD lokalisierten Stanzzyliner wurden ihrem entsprechenden Segment des Schemas zugeordnet und bei Tumorbefall schematisch rot markiert (a). Zusätzlich dargestellt sind zwei Schemata der Einzelbewertungen nach Risikoklassifikation zu mpMRT (b) und PSMA-PET-CT (c).

Die Bewertung erfolgte somit fortlaufend durch alle vier unabhängigen Befunder zur Identifikation karzinombefallener und tumorfreier Segmente der Prostata.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen und nach den beschriebenen Schemata klassifizierten Daten ermöglichen dabei nicht nur den Vergleich zwischen den Ärzten einer Modalität, sondern auch den Vergleich der Modalitäten untereinander. Zusätzlich war der Vergleich der Bewertungen von MRT und PET-CT im Bezug zur Biopsie möglich.

Um einerseits allen Feldern der Prostata, unabhängig vom Ergebnis der Biopsie, die gleiche Bedeutung zukommen zu lassen, und andererseits die Bedeutung der karzinombefallenen Felder hervorzuheben und räumliche Ungenauigkeiten bei der Bewertung auszugleichen, wurden verschiedene Begriffe definiert:

	<u>Bezeichnung</u>	<u>Definition</u>
Interrater		beschreibt den Vergleich zwischen zwei befundenen Ärzten der jeweiligen Modalität MRT oder PET-CT. Unter Zuhilfenahme von <u>unterschiedlichen Betrachtungsweisen</u> der beiden einzelnen Bewertungen der Modalität wird daraus zur weiteren Betrachtung ein kombinierter Score mit folgenden Bezeichnungen erstellt:
	<i>Fusion-Score</i>	bei der Zusammenführung zweier Bewertungen einer Modalität werden jeweils einfach Positive und Negative gleichermaßen berücksichtigt und zu einer gemeinsamen Wertung zusammengeführt. Dabei erhält die eindeutig Positive (5) bzw. die eindeutig Negative (1) den Vorrang gegenüber einer weniger starken Einschätzung.
	<i>Match-Score</i>	bei der Zusammenführung zweier Bewertungen einer Modalität werden jeweils doppelt gleich bewertete Segmente berücksichtigt und zu einer gemeinsamen Bewertung zusammengeführt. Unterschiedlich bewertete Segmente werden nicht berücksichtigt.
Kongruenz		beschreibt in der vorliegenden Arbeit die prozentuale Übereinstimmung, sowohl der einzelnen Bewertungen, als auch der erstellten Fusion-Scores für MRT und PET-CT (Erläuterung siehe oben). Dabei kommt allen durch Biopsie verifizierten Segmenten gleichrangige Bedeutung zu, unabhängig vom Ergebnis der zugehörigen Biopsiestanze.

<u>Total Agreement</u>	entspricht einer segmentgenauen Übereinstimmung zwischen biopsiertem Segment und zugehöriger Bewertung
<u>Near Total Agreement</u>	entspricht einer Übereinstimmung unter Einbeziehen aller direkt angrenzender Segmente. Zur verbesserten klinischen Nutzbarkeit gelten nicht nur positive Bewertungen der exakt biopsierten, tumorbefallenen Segmente als kongruent, sondern auch alle in jede Raumrichtung angrenzenden Segmente bei positiver Bewertung.

Tabelle 4 Definition relevanter Begriffe für die statistische Auswertung.

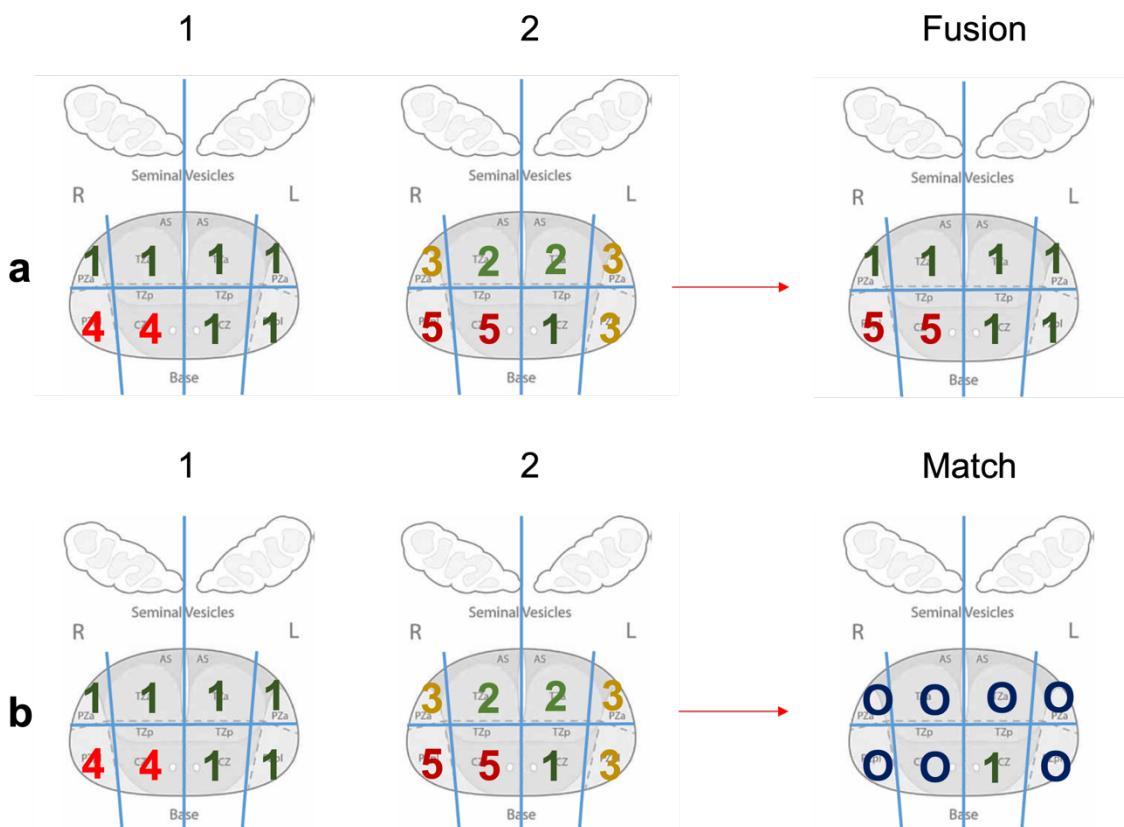


Abbildung 8 Schema Fusion- und Match-Score. Zum statistischen Vergleich der Modalitäten MRT und PET-CT erfolgte die Kombination der beiden einzelnen Bewertungen der jeweiligen Ärzte durch Erstellung eines kombinierten Scores. Mit 1 und 2 bezeichnet ist die Bewertung der MRT des jeweiligen Radiologen. Die basale Schicht der Prostata ist hier exemplarisch dem ersten Patientensample (Abb. 7) entnommen. Schema a folgend ergibt sich nun ein kombinierter Score mit positiver (karzinombefallen; 4 - 5) Bewertung, wenn mindestens ein Arzt der Modalität eine positive Bewertung für das jeweilige

Segment vergeben hat. Bei doppelt positiver bzw. negativer (1-3) Bewertung, wurde die jeweils eindeutigere Einschätzung verwendet. Diesem Schema folgende Auswertung aller bewerteten Segmente wird als Fusion-Score bezeichnet. Schema b folgend wurden nur Segmente verwendet, welche von beiden Ärzten der Modalität exakt identisch bewertet wurden. Alle Segmente mit unterschiedlicher Bewertung (mit O blau markiert), wurden bei der Auswertung des ermittelten Match-Scores nicht berücksichtigt.

Die somit erstellten Kombinationen aus den Einzelbewertungen bildeten die Grundlage für den Vergleich der Daten mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Während der Fusions-Score allen Segmenten auch bei einfach positiver Bewertung Bedeutung zukommen lässt, beschränkt sich der Match-Score auf zwingend identisch bewertete Felder. ROC-Analysen der somit generierten, kombinierten Daten geben weiteren Aufschluss über die Verzerrung der Daten durch potenzielle Interrater-Variabilität.

Zusätzlich ermittelt wurde die fallbezogene, prozentuale Kongruenz. Die Grundlage dafür bildete allerdings eine angepasste Risikobewertung mit einem Cut-Off von 3. Somit wurde definiert, dass alle Segmente mit einer Bewertung zwischen 1 und 3 als tumorfrei betrachtet werden, alle Segmente mit einer Bewertung von 4 oder 5 als Karzinom. Diese Betrachtung folgt der Bewertung der Karzinomwahrscheinlichkeit durch die verschiedenen Viewer und rückt die Betrachtung klinisch relevanter Läsionen der Bildgebung in den Vordergrund. Die Kongruenz soll einerseits die prozentuale Übereinstimmung der Bewertung zwischen den beiden Viewern einer Modalität (Interrater), als auch diejenige zwischen den Modalitäten (Intermode) und der Biopsie (Biopsy) darstellen.

Abbildung 9 zeigt die Darstellung der Base-Ebene des ersten Patientensamples zur Erklärung der prozentualen Kongruenz.

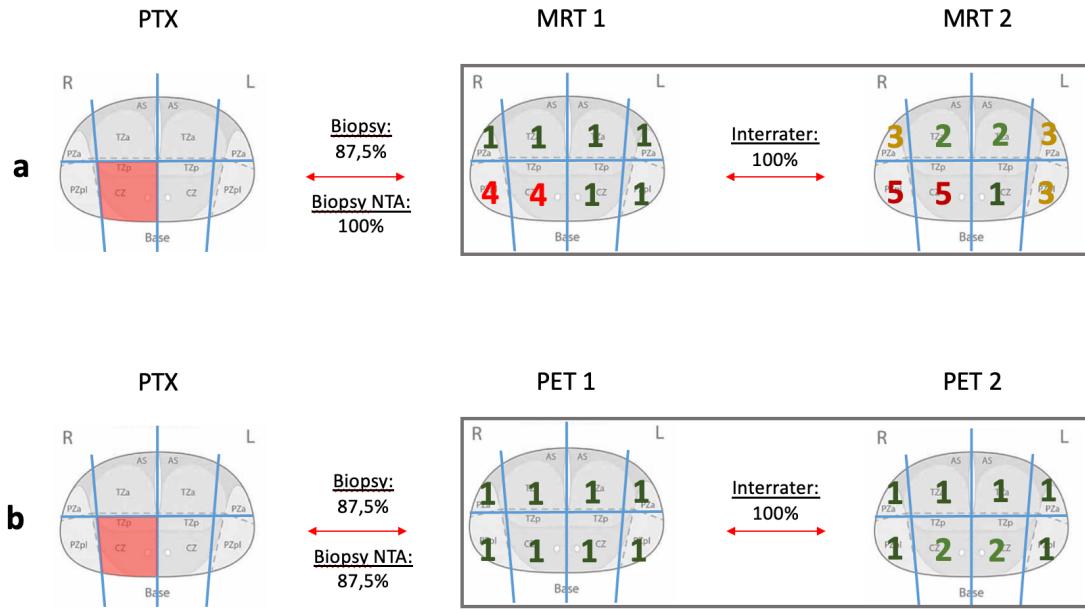


Abbildung 9 Schema prozentuale Kongruenz. Mit PTX gekennzeichnet ist das Schema der Biopsie-Stanzen der Ebene (positiv rot markiert). Die weiteren Schemata mit Beschriftung MRT bzw. PET 1 und 2 zeigen die Bewertungen der jeweiligen Ärzte. Der Definition für negativ (wahrscheinlich tumorfrei, Bewertung 1-3) und positiv (wahrscheinlich karzinombefallen, Bewertung 4-5) folgend wurden die einzelnen Bewertungen gruppiert und die Übereinstimmung prozentual bewertet. So ergibt sich im oben gezeigten Beispiel eine Interrater-Kongruenz von jeweils 100%. Im intermodalen Vergleich wurden jedoch zwei von acht Feldern abweichend positiv bzw. negativ bewertet. Durch Zusammenfassen (Fusion) der beiden Bewertungen der Ärzte erfolgte dann der prozentuale Vergleich zur Biopsie (Biopsy). Es zeigte sich hier eine prozentuale Kongruenz von 87,5% zwischen Fusion von MRT bzw. PET-CT und dem Ergebnis der Biopsie. Darunter ist die zugehörige Kongruenz für die Betrachtung des Near Total Agreements (NTA) gezeigt (Definition NTA siehe Tabelle 4).

Diese Berechnung der Kongruenz wurde auf alle Segmente der Prostata angewendet und kann somit zum klinisch relevanten, praxisnahen Vergleich der unterschiedlichen Modalitäten, sowie der Biopsie dienen.

3.5 Exemplarische Auswertung eines Patientenbeispiels

Zur besseren Darstellung der durchgeführten Auswertung sei im Folgenden nun ein komplettes, zweites Patientenbeispiel gezeigt. Wie im ersten illustrierten Beispiel beginnend mit dem Ergebnis der Biopsie, gefolgt von den Einzelbewertungen der beiden Radiologen und Nuklearmedizinern.

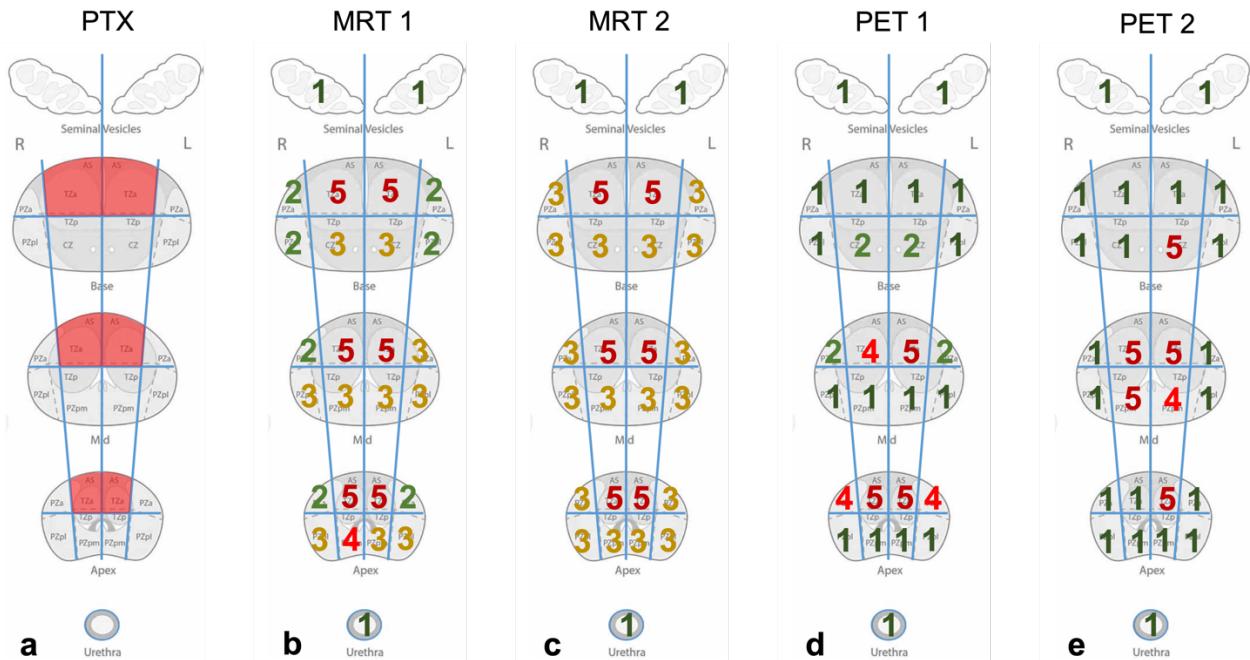


Abbildung 10 Zweites komplettes Patientensample mit Ergebnis der Auswertung der Biopsiezylinder (a) und der Bewertungen der jeweiligen Viewer von MRT (b und c) und PET-CT (d und e).

Auf Grundlage dessen erfolgte nun die Kombination der beiden einzelnen Bewertungen (siehe Abb. 10: b + c und d + e). Ergebnis sind die in Abbildung 11 gezeigten kombinierten Scores für Match und Fusion des vorliegenden zweiten Patientensamples.

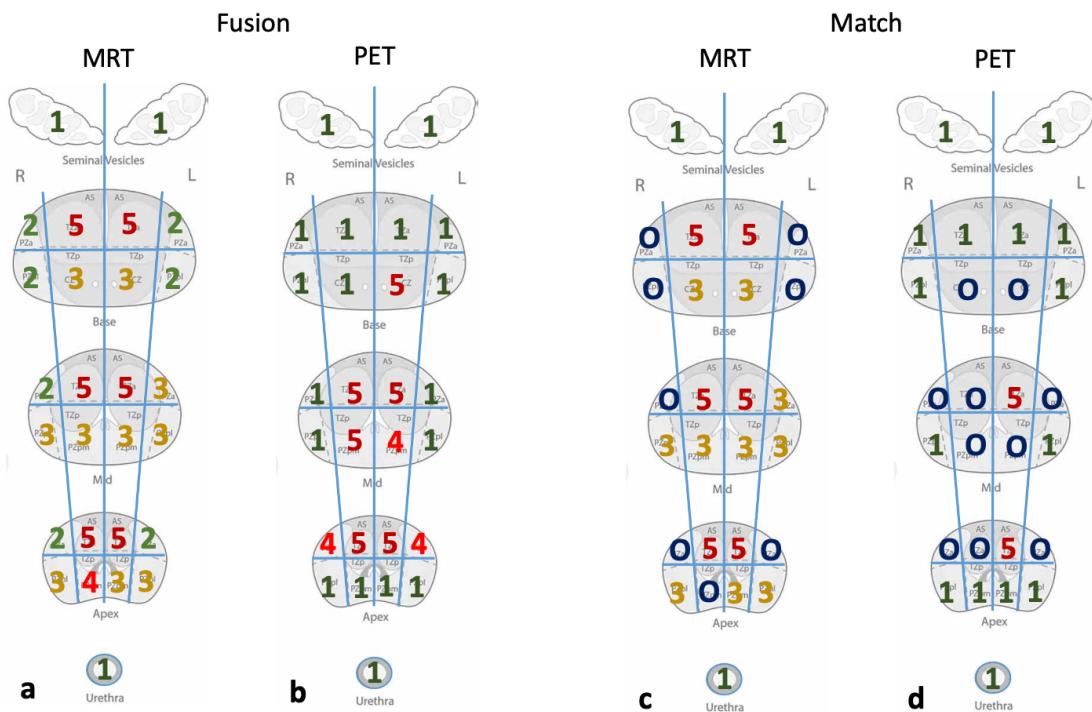


Abbildung 11 Fusion- und Match-Score zweites Patientensample. Gezeigt sind hier zum zweiten Patientensample erstellte kombinierte Scores. So zeigen a und b, die mittels Fusion erstellten, kombinierten Einzelbewertungen der jeweiligen Modalität. Entsprechend zeigen c und d die kombinierten Schemata zur exakten Übereinstimmung (Match) von MRT und PET-CT. Zur weiterführenden Auswertung nicht benutzte Felder sind hier ebenfalls mit O blau gekennzeichnet.

Die auf diese Art und Weise erstellten Schemata bieten nun die Grundlage zur umfangreichen statistischen Auswertung der Patientendaten. Die in Abbildung 11 exemplarisch gezeigten Schemata dienen dabei zur Erweiterung der unten erläuterten ROC-Analysen, auch im Vergleich zu den vier Einzelbewertungen der Ärzte.

Dem beschriebenen Berechnungsschema (s. Abb. 9) folgend, ergeben sich auf alle Segmente der Prostata bezogen verschiedene prozentuale Kongruenzen dieses zweiten Beispieldatienten. Sie sind in Tabelle 5 dargestellt.

<u>Kongruenz</u>	<u>Ergebnis</u>	
<u>Interrater</u>	MRT	96,3%
	PET-CT	85,2%
<u>Biopsie</u>	MRT	95,4%
	MRT NTA	100%
	PET-CT	79,2%
	PET-CT NTA	100%

Tabelle 5 Berechnete prozentuale Kongruenzen des zweiten Patientensamples
Anmerkung: zur Berechnung der Biopsie-Kongruenz konnten nur die 24 histologisch kontrollierten Segmente der Prostata herangezogen werden. Die Angabe bezieht sich also auf die Übereinstimmung von insgesamt 24 Segmenten beim Gesamtscore. Bei der Berechnung der Interrater Kongruenz wurden alle 27 bewerteten Segmente zur Auswertung verwendet.

3.6. Ethik

Alle verwendeten Daten wurden gemäß des Arzt-Patienten-Vertrages erhoben, stets im Einklang mit der Deklaration von Helsinki 2013 [52].

4. Ergebnisse

Der Methodik folgend gliedert sich die Auswertung in mehrere, verschiedene Abschnitte. Zunächst erfolgte die Gesamtauswertung aller histologisch verifizierten und vollständig bewerteten Segmente mittels ROC-Analyse und Vergleich der AUC-Werte. Basis dafür war die entsprechend einer Likert-Skala gewählte Bewertung (1-5). Die Auswertung erfolgte dabei unabhängig vom einzelnen Patientenfall.

Außerdem wurden aus der Zusammenschau aller Bewertungsschemata (Biopsie, 2x mpMRT und 2x PSMA-PET-CT) eines Patienten die Kongruenzwerte ermittelt und untereinander verglichen. Die somit erhobenen Daten sollten unter anderem Aufschluss über signifikante Unterschiede zwischen den Bewertungen einer Modalität (Leitfrage II) geben. Unter Betrachtung aller erhobenen Daten kann, in Bezug auf Leitfrage III, abschließend eine Einschätzung zur diagnostischen Validität beider Modalitäten erfolgen. Zusätzlich wurden auch die Korrelationskoeffizienten zur Quantifizierung der Zusammenhänge berechnet und dargestellt. Alle Berechnung wurden mit RStudio (Version 2023.12.0) durchgeführt und in Tabellenform dargestellt. Die Berechnung und Visualisierung der Diagramme erfolgte ebenfalls mit RStudio und ggplot 2 (open source).

Häufigkeiten n

<i>Patienten</i>	27	
<i>Patientensamples</i>	30	
<i>Prostatasegmente insgesamt</i>	810	
<i>Segmente mit histologischer Sicherung</i>	447	
<i>Gleason-Score</i>	davon positiv	74
	davon negativ	373
<i>Gleason-Score</i>	3+3	46
	3+4	26
	4+3	3

Tabelle 6 Anzahl der Häufigkeiten.

Aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Daten war eine Auswertung mit Biopsie als Goldstandard nur an einem Teil der Patientensamples möglich (19 Patienten). Vorliegende

Patientensamples ohne histologische Verifikation konnten zum Vergleich der Kongruenzen zwischen den Ärzten bzw. zwischen den Modalitäten genutzt werden.

Zusätzlich konnten in Korrelation zur Biopsie einige Patienten eingeschlossen werden, bei welchen die fusionsgestützte Biopsiekontrolle im Laufe des folgenden Jahres nach der Intervention erfolgte. Dies stellt statistisch, sowie klinisch jedoch kein Problem dar, da mittels objektiver Lokalisation fraglicher, karzinombefallener Regionen ein gleichwertiger Bezug zum Biopsieergebnis hergestellt werden konnte. Wie Tabelle 6 zu entnehmen wurden 30 Patientensamples von 27 verschiedenen Patienten verwendet. Bei drei Patienten fand eine Kontrolle nach einem Jahr der Diagnosestellung bzw. Therapie statt. Es wurden dieselben, standardisierten Untersuchungen (mpMRT und PSMA-PET-CT) zum Monitoring eines Rezidivs durchgeführt. Die Datensätze wurden unabhängig voneinander randomisiert. Insgesamt wurde nur ein Datensatz pro Patienten für die ROC-Analyse (19 verschiedene Patienten mit histologischer Sicherung) und für den Vergleich mit der Biopsie verwendet. Die Dopplung bezieht sich daher lediglich auf den Vergleich zwischen den Viewern der einzelnen Modalitäten hinsichtlich der Bewertung derselben Bildsequenzen. Die Datensätze sind daher als unabhängig zu betrachten. Es handelt sich hauptsächlich um biopsierte Prostatasegmente von low risk Karzinomen (46x Gleason 6). Der kleinere Teil der Areale war einem intermediate risk Karzinom (26x Gleason 7a und 3x Gleason 7b) zuzuordnen, bei einem Patienten wurde ein high risk Karzinom diagnostiziert.

Eine Besonderheit zeigte sich nach Durchführung der PSMA-PET-CT. Die fokale HDR-Brachytherapie konnte nur bei 25 der 27 eingeschlossenen Patienten erfolgen, da ausschließlich aufgrund der PET-CT bei zwei Patienten eine Fernmetastasierung detektiert werden konnte.

4.1 ROC-Analysen

In die Analyse einbezogen wurden nur vollständige Wertereihen, bestehend aus einer Biopsiebewertung und jeweils zwei Wertungen pro Modalität. Aufgrund des bereits erläuterten Bewertungsschemas pro Sequenz eignete sich die Darstellung als ROC-Kurve ideal zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität der Modalitäten untereinander. Die Basis dafür bildete der intervallskalierte Score zur Bewertung der Karzinomwahrscheinlichkeit (1-5) und die histologische Verifikation aller in die Berechnung eingeschlossenen Segmente. Zudem wurden zu den jeweiligen Kurven die AUC-Werte berechnet und auf signifikante Unterschiede mittels DeLong-Tests geprüft.

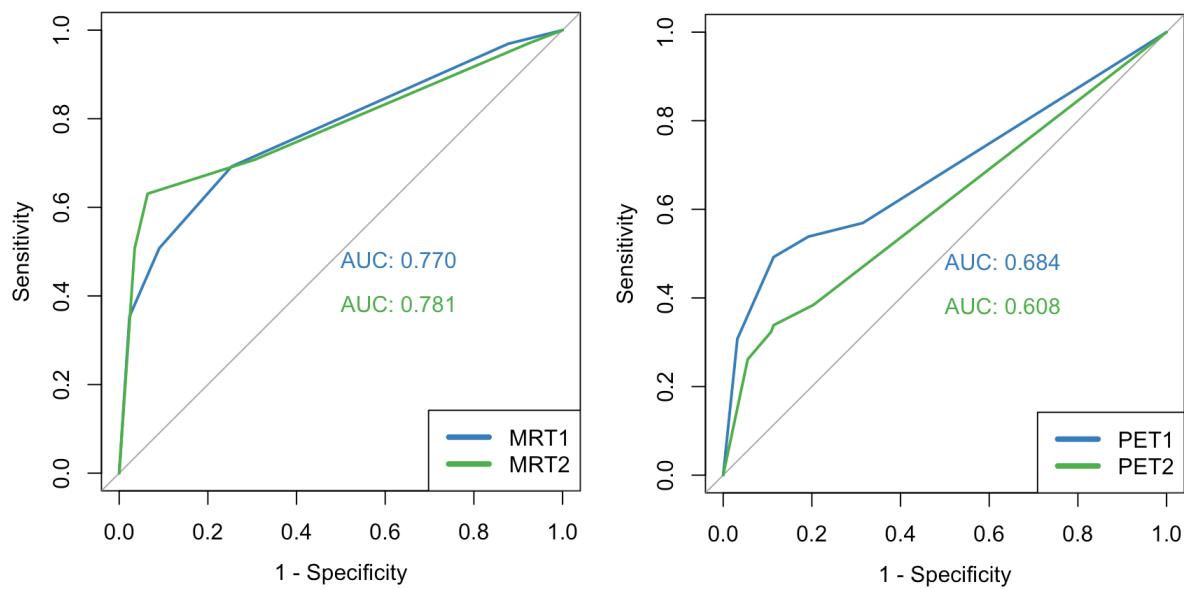


Abbildung 12 Vergleich der ROC-Kurven für die Einzelbewertungen der beiden Viewer pro Modalität. Im linken Diagramm dargestellt sind die Verlaufskurven für die Bewertungen der beiden Radiologen, auf der rechten Seite die Bewertungen der beiden Nuklearmediziner in Bezug auf die histologische Verifikation.

	MRT 1	MRT2	PET1	PET2
<i>AUC</i>	0,770	0,781	0,684	0,608
<i>95% KI der AUC (nach DeLong)</i>	0,703 – 0,837	0,709 – 0,852	0,608 – 0,759	0,540 – 0,676
<i>p-Wert (DeLong-Test)</i>		0,748		< 0,001

Tabelle 7 Auflistung der AUC-Werte mit zugehörigen Konfidenzintervallen und zugehörigem Test auf Unterschiede. Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Werte auf drei Nachkommastellen gerundet.

Wertepaar AUC-Werte	p-Wert (DeLong Test)
MRT 1 vs. PET 1	0,0559
MRT 1 vs. PET 2	0,0001
MRT 2 vs. PET 1	0,0495
MRT 2 vs. PET 2	<0,001

Tabelle 8 Ergänzung zur direkt darüberstehenden Tabelle mit den p-Werten zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den berechneten AUC-Werten nach DeLong. Signifikanzniveau $p \leq 0,05$

In diese Berechnung wurden 408 einzelne Wertereihen einbezogen. Die Verläufe der ROC-Kurven im ersten Diagramm zeigen bei beiden Radiologen einen steilen Anstieg im Bereich hoher Spezifität. Beide Kurven flachen jedoch schnell bei Sensitivitätswerten um 60% ab und verlaufen dann parallel in den Bereich hoher Sensitivität. Berechnet wurden für Radiologe 1 (MRT1) eine AUC von 0,77, für Radiologe 2 (MRT 2) von 0,781. Im Test nach DeLong zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den AUC-Werten ($p = 0,75$). Im Vergleich dazu stiegen die Kurven der beiden Nuklearmediziner nicht ganz so steil im Bereich hoher Spezifität. Die beiden Kurven zeigen jedoch erheblich früher eine Abflachung. Nuklearmediziner 1 (PET 1) bei Sensitivitätswerten um 50%, Nuklearmediziner 2 (PET 2) bereits ab ca. 40%. Danach verlaufen beide Kurven ähnlich linear und flach bis in den Bereich hoher Sensitivität. Ein im DeLong-Test ermittelter p-Wert von <0,001 belegt den signifikanten Unterschied der AUC-Werte von Nuklearmediziner 1 und 2. Diese fallen mit 0,684 (PET 1) bzw. 0,608 (PET 2) geringer aus als für die mpMRT.

Die berechneten AUC-Werte wurden auch intermodal miteinander verglichen. Die untersuchten Paare MRT 1 vs. PET 1, MRT 1 vs. PET 2, sowie MRT 2 vs. PET 1 und MRT 2 vs. PET 2 wiesen alle signifikante Unterschiede untereinander auf ($p < 0,05$). Die erhobenen Einzelwerte sind jedoch stark von der Befundung des jeweiligen Arztes abhängig. Zur Steigerung der diagnostischen Genauigkeit wurden die Bewertung der zwei Ärzte pro Modalität auf unterschiedliche Art und Weise zusammengeführt und einer erneuten ROC-Analyse unterzogen. Bei Variante Fusion wurden die Bewertungen folgendermaßen zusammengefasst:

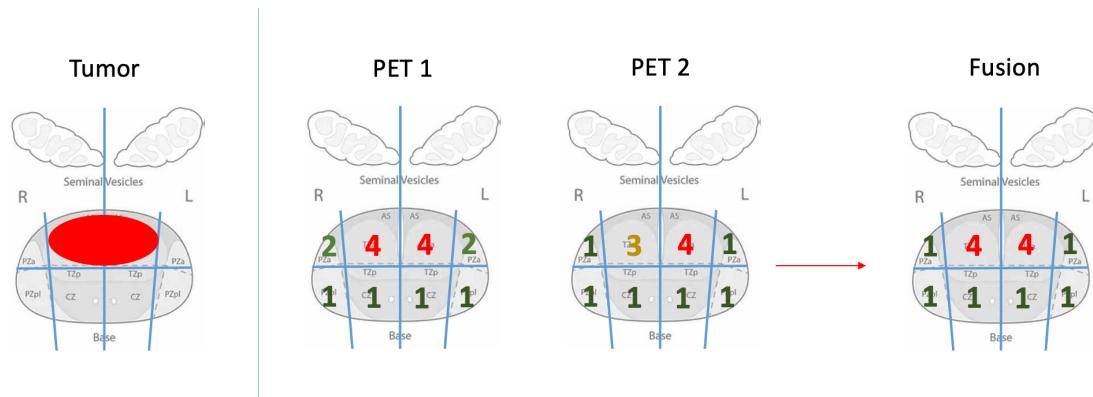
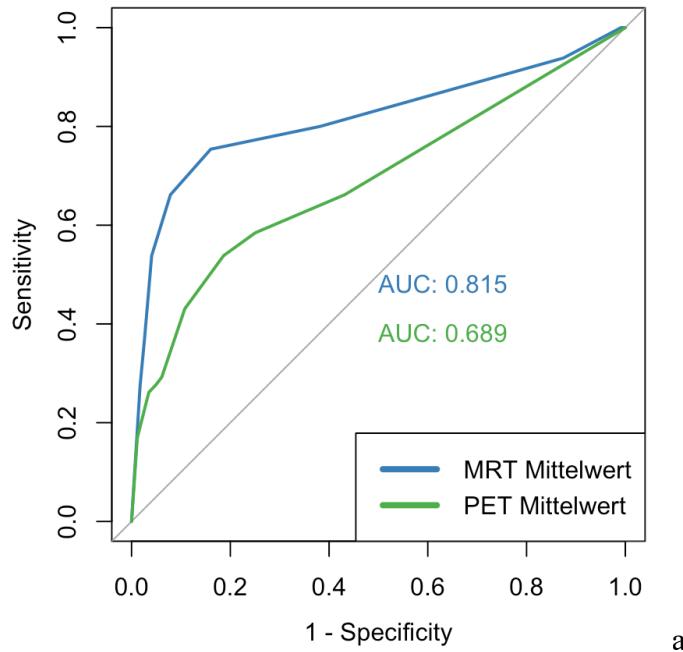


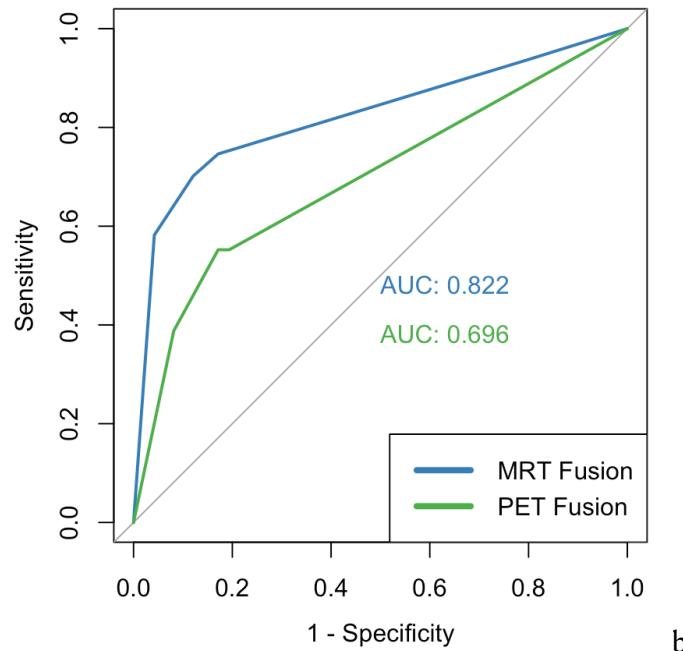
Abbildung 13 Die Abbildung links zeigte die Tumorausdehnung der Base-Schicht eines Studienteilnehmers mit histologisch verifiziertem Tumor (rot markiert). Die mittleren Bilder zeigen die Bewertungen der beiden Nuklearmediziner. In der anterioren Hälfte unterscheiden sich 3 von 4 Bewertungen jeweils um einen Punkt. Viewer 2 war sich bei Segment B12 etwas unsicher und vergab die Bewertung 3. Viewer 1 hingegen entschied sich bei B11 und B14 für eine 2 statt einer 1. Um diese Einzelbewertungen in

klinischem Kontext zu einer Bewertung zusammenzufassen und die Interrater-Variabilität auszugleichen, wurde der Fusions-Score erstellt.

Bei der Erstellung des Match-Scores wurden die einzelnen Zahlenwerte nicht zusammengeführt. Es wurden nur identische Bewertungen in die Auswertung mitbeinbezogen.



a



b

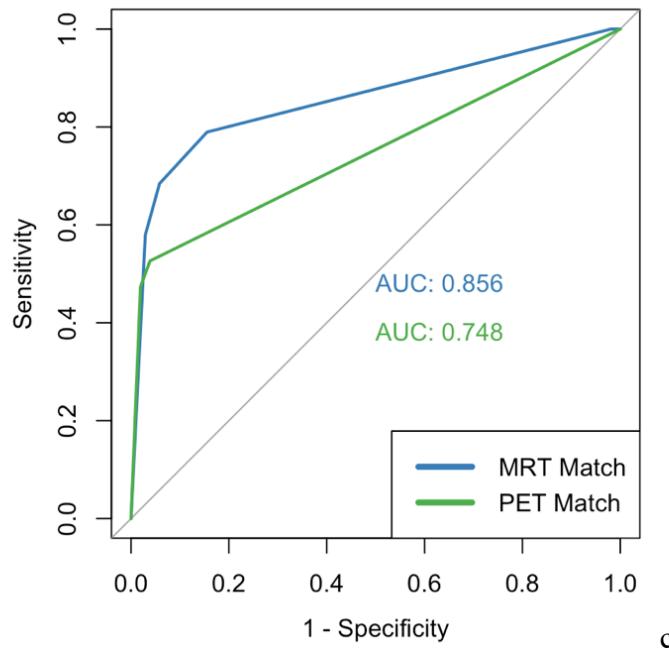


Abbildung 14 Dargestellt sind die zusätzlich durchgeführten ROC-Analysen nach unterschiedlicher Zusammenführung der beiden Einzelwertungen pro Modalität. Diagramm a stellt den Vergleich der Mittelwerte jeder Einzelbewertung eines Segmentes dar. Die weiteren Diagramme stellen die jeweilige Analyse nach zuvor definierten Standards Fusion (b) und Match (c) dar.

	MRT	PET	MRT	PET	MRT	PET
	MW	MW	Fusion	Fusion	Match	Match
AUC	0,815	0,689	0,822	0,696	0,856	0,748
95% KI der	0,744 -	0,6125 -	0,759 -	0,63 -	0,752 -	0,63 -
AUC (Delong)	0,885	0,766	0,886	0,763	0,961	0,866
p-Wert	0,006		0,001		0,102	

Tabelle 9 Zusammenfassung der berechneten AUC-Werte der in Abbildung 12 dargestellten ROC-Kurven mit 95% Konfidenzintervall und p-Werte des DeLong-Tests auf signifikante Unterschiede. (MW = Mittelwert) Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Werte auf drei Nachkommastellen gerundet.

Die drei ROC-Kurven bilden die bereits erläuterten Varianten zur Zusammenfassung der beiden Einzelbewertungen ab (siehe Methodik). Die beiden ROC-Kurven zur Darstellung des Mittelwerts der Einzelbewertung unterscheiden sich bereits im Bereich hoher Spezifität. Die MRT-Kurve steigt deutlich steiler an und flacht erst bei Sensitivitätswerten um 70 – 75% ab. Der Anstieg der PET-Kurve ist weniger steil und flacht bereits ab ca. 60% Sensitivität deutlich ab.

Der Verlauf der PET-Kurve zeigte sich insgesamt flacher. Erhoben wurden für die MRT eine AUC von 0,815 und für die PET von 0,689. Unter Verwendung des Fusion-Scores zeigte sich eine erneute, leichte Zunahme der AUC-Werte auf 0,822 (MRT) und 0,696 (PET). Die Kurvenverläufe waren im Vergleich zum Mittelwert nur minimal verändert. Die größte Verbesserung zeigte sich bei Verwendung des Match-Scores. Beide Kurven steigen parallel deutlich steiler an als zuvor. Die MRT-Kurve flacht erst bei Sensitivitäten um 80% ab. Es wird eine AUC von 0,856 erreicht, 0,075 mehr (+ 9,6%) als die beste Einzelbewertung (MRT 2). Die PET-Kurve zeigt einen identischen, steilen Anstieg, flacht jedoch früher bei ca. 50% Sensitivität ab und verläuft dann flacher im Vergleich zur MRT-Kurve. Erreicht wird eine AUC von 0,748, 0,064 mehr (+9,4%) als die beste Einzelbewertung (PET 1).

4.2 Korrelation

Zusätzlich wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den betrachteten Variablen der ROC-Analyse erhoben. Ergänzend mit einbezogen wurde der Gleason-Score der Stanzbiopsien. Ermittelt wurde der Korrelationskoeffizienten Spearman und Kendall Tau b berechnet, da keine Normalverteilung aller Daten vorliegt. Kendall Tau b ergibt im Vergleich zum Spearman Rangkoeffizienten etwas robustere Ergebnisse in Bezug auf die unterschiedlichen Ausprägungen von Variablen, bspw. Biopsieergebnis (nur positiv oder negativ) gegenüber den Einzelbewertungen von MRT und PET (nummerische Bewertungen von 1 bis 5). Bei Werten bis 0,3 spricht man von einem eher schwachen Zusammenhang, bis 0,5 von einem intermediären Zusammenhang und größer 0,5 von einem starken Zusammenhang.

<u>Variablenpaar</u>	<u>Spearman</u> <u>rho</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Kendall Tau</u> <u>b</u>	<u>p-Wert</u>
<i>Biopsie und Gleason</i>	0,996	<0,001	0,977	<0,001
<i>Biopsie und MRT1</i>	0,358	<0,001	0,333	<0,001
<i>Biopsie und MRT2</i>	0,370	<0,001	0,345	<0,001
<i>Biopsie und PET1</i>	0,272	<0,001	0,256	<0,001
<i>Biopsie und PET2</i>	0,189	<0,001	0,181	<0,001
<i>Biopsie und MRT-MW</i>	0,399	<0,001	0,358	<0,001
<i>Biopsie und PET-MW</i>	0,261	<0,001	0,239	<0,001
<i>Biopsie und MRT-Fusion</i>	0,441	<0,001	0,409	<0,001

<i>Biopsie und PET-Fusion</i>	0,327	<0,001	0,316	<0,001
<i>Biopsie und MRT-Match</i>	0,510	<0,001	0,489	<0,001
<i>Biopsie und PET-Match</i>	0,416	<0,001	0,413	<0,001
<i>Gleason und MRT1</i>	0,343	<0,001	0,312	<0,001
<i>Gleason und MRT2</i>	0,359	<0,001	0,328	<0,001
<i>Gleason und PET1</i>	0,261	<0,001	0,243	<0,001
<i>Gleason und PET2</i>	0,181	<0,001	0,170	<0,001
<i>Gleason und MRT-MW</i>	0,384	<0,001	0,339	<0,001
<i>Gleason und PET-MW</i>	0,251	<0,001	0,226	<0,001
<i>Gleason und MRT-Fusion</i>	0,426	<0,001	0,388	<0,001
<i>Gleason und PET-Fusion</i>	0,315	<0,001	0,299	<0,001
<i>Gleason und MRT-Match</i>	0,495	<0,001	0,461	<0,001
<i>Gleason und PET-Match</i>	0,404	<0,001	0,394	<0,001
<i>MRT1 und MRT2</i>	0,495	<0,001	0,449	<0,001
<i>MRT1 und PET1</i>	0,277	<0,001	0,245	<0,001
<i>MRT1 und PET2</i>	0,264	<0,001	0,238	<0,001
<i>MRT2 und PET1</i>	0,297	<0,001	0,265	<0,001
<i>MRT2 und PET2</i>	0,196	<0,001	0,176	<0,001
<i>PET1 und PET2</i>	0,293	<0,001	0,267	<0,001
<i>MRT-MW und PET-MW</i>	0,331	<0,001	0,280	<0,001
<i>MRT-Fusion und PET-Fusion</i>	0,343	<0,001	0,314	<0,001
<i>MRT-Match und PET-Match</i>	0,393	<0,001	0,370	<0,001

Tabelle 10 Alle Wertepaare mit Korrelationskoeffizienten Spearman Rho und Kendall Tau b

Als Referenz dient die Korrelation zwischen Biopsie und Gleason-Score mit Werten von 0,996 (Spearman Rho) und 0,977 (Kendall Tau b).

Bei der Betrachtung der Einzelbewertungen erreichte MRT 2 in Bezug zum Biospieergebnis (Rho = 0,370) und Gleason-Score (Rho = 0,359) die höchsten Werte der Einzelbewertungen, gefolgt von MRT 1 (Biopsie: Rho = 0,358, Gleason: Rho = 0,343), PET 1 (Biopsie: Rho = 0,272, Gleason: Rho = 0,261) und PET 2 (Biopsie: Rho = 0,189, Gleason: Rho = 0,181). Exemplarisch lässt sich die Steigerung der Korrelationskoeffizienten bei der Zusammenfassung im Verhältnis zum Gleason-Score nachzeichnen. Während bei Betrachtung des Mittelwerts Werte für Rho von 0,384 (MRT) und 0,251 (PET) erreicht werden, steigern sich diese bei

Fusion auf 0,426 (MRT) und 0,315 (PET). Die insgesamt höchsten Werte werden bei der Match Betrachtung erreicht, 0,495 (MRT) und 0,404 (PET). Ähnlich verhalten sich auch die Korrelationskoeffizienten im intermodalen Vergleich. Beim Vergleich der Mittelwerte wird $\text{Rho} = 0,331$ erreicht, beim Vergleich der Fusionswerte $\text{Rho} = 0,343$ und der höchste Wert im Vergleich der Match Werte ($\text{Rho} = 0,393$). Den insgesamt stärksten Zusammenhang (abgesehen von der Referenz Biopsie / Gleason) erreichen das Biopsieergebnis und der MRT-Match-Score mit einem Rho von 0,510 (starker Zusammenhang). Der schwächste Zusammenhang wird zwischen PET 2 und dem Gleason-Score erreicht, mit $\text{Rho} = 0,181$ und $\text{Tau} = 0,170$ (schwacher Zusammenhang).

4.3 Vergleich der Kongruenzen

Bei der Berechnung der Kongruenzen wurde der Fokus patientenorientiert und nicht segmentorientiert gelegt. Es wurde eine prozentuale Übereinstimmung der jeweiligen Schemata untereinander berechnet, um diese miteinander vergleichen zu können. Eine Definition der verschiedenen Kongruenzen findet sich in Tabelle 4 unter 3.4 Statistische Auswertung.

	MRT1 / MRT2	PET1 / PET2	MRT / Biopsie
<i>n</i>	25	25	19
<i>Mittelwert</i>	91,11 %	87,11%	83,18 %
<i>Median</i>	92,59 %	88,89 %	83,33 %
<i>Standardabweichung</i>	4,66 %	8,50 %	12,98 %
<i>Varianz</i>	21,79 %	72,17 %	168,54 %
<i>Minimum</i>	77,78 %	70,37 %	66,66 %
<i>Maximum</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

	PET / Biopsie	MRT / Biopsie NTA	PET / Biopsie NTA
<i>n</i>	19	19	19
<i>Mittelwert</i>	76,15 %	96,54 %	92,69 %
<i>Median</i>	79,17 %	100,0 %	95,83 %
<i>Standardabweichung</i>	12,90 %	4,42 %	8,18 %
<i>Varianz</i>	166,41 %	19,49 %	66,92 %
<i>Minimum</i>	50,0 %	87,5 %	72,72 %

<i>Maximum</i>	95,83 %	100,0 %	100,0 %
----------------	---------	---------	---------

Tabelle 11 Anzahl der Häufigkeiten mit statistischen Maßzahlen. n bezeichnet immer die Anzahl der Paare (Bewertungsschemata). In der Kopfzeile angegeben sind dabei immer die untereinander verglichenen Bewertungsschemata. Gerundet auf zwei Nachkommastellen.

Betrachtet wurden bei MRT und PET jeweils 25 Paare von Bewertungsschemata. Die Bewertung derselben mpMRT zwischen den beiden Radiologen stimmte im Mittel zu 91,1 % überein. 13 der 25 Bewertungspaare wiesen eine Kongruenz von über 90% auf. Die Bewertung derselben PSMA-PET-CT stimmte zwischen den beiden Nuklearmediziner im Mittel zu 87,1% überein. 9 von 25 Bewertungspaaaren ergaben eine Kongruenz von über 90%. Es wurde bei MRT und PET einmalig eine 100%-ige Übereinstimmungen zwischen den beiden Einzelbewertungen erreicht.

In den Vergleich zwischen Bildgebung und Biopsie wurden jeweils 19 Paare der Schemata einbezogen. Im Vergleich zwischen MRT und Biopsie konnte im Mittel eine Kongruenz von 83,18% erreicht werden. Die maximale Übereinstimmung von 100% konnte dreimal festgestellt werden. 7 der 19 verglichenen Kongruenzwerte lagen über 90%. Der gemittelte Kongruenzwert zwischen PET und Biopsie lag bei 76,15%. Eine 100%-ige Übereinstimmung konnte nicht erreicht werden. Nur dreimal lag der erhobene Kongruenzwert über 90%. Zusätzlich aufgeführt sind die Werte im Vergleich zwischen near total agreement und Biopsie pro Modalität. Dabei konnte zwischen MRT und Biopsie eine gemittelte Kongruenz von 96,54% erreicht werden. 100% Kongruenz (NTA) konnte bei 10 der 19 Paare festgestellt werden. Die PET zeigte im Mittel eine Kongruenz (NTA) von 92,69%. 8 Bewertungspaare ergaben eine Kongruenz von 100%.

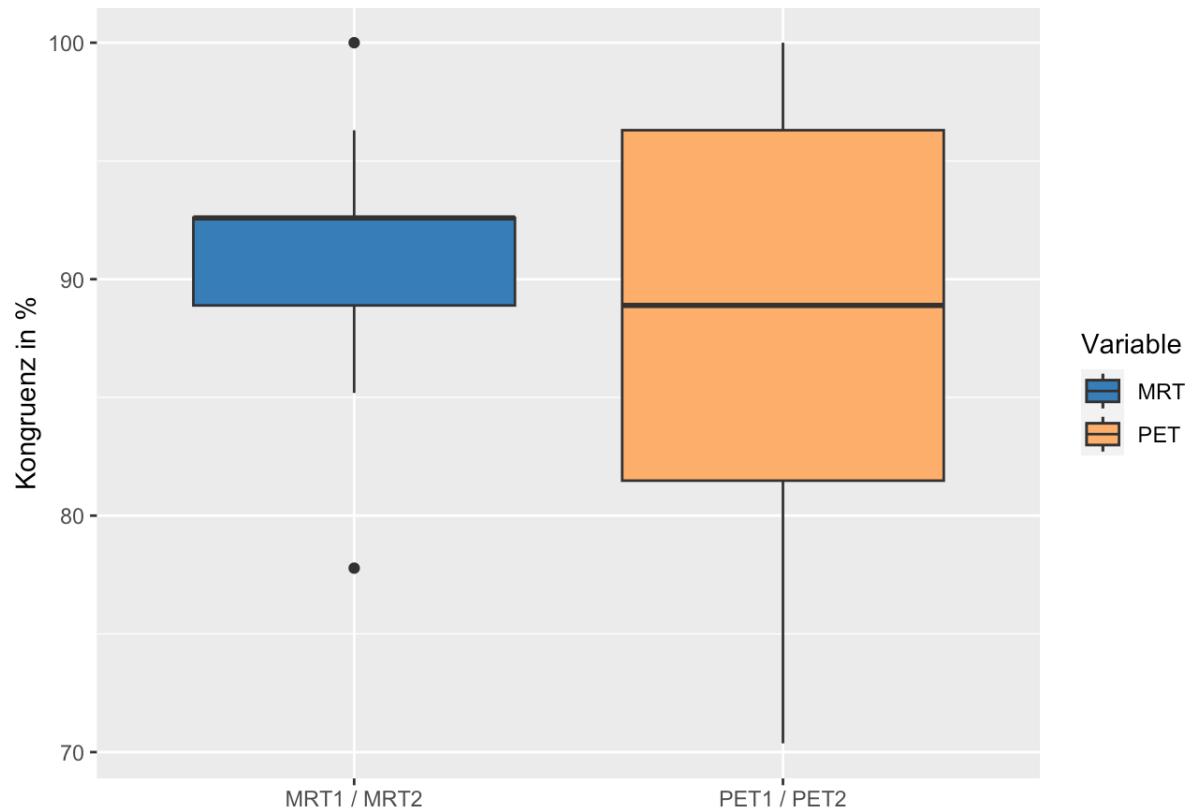


Abbildung 15 Boxplot zur Streuung der Kongruenzwerte von MRT und PET. Die Boxplots beziehen sich dabei auf die Kongruenz zwischen den einzelnen Bewertungsschemata der beiden Radiologen (blau) bzw. Nuklearmediziner (orange). Dargestellt ist die Kongruenz in % mit zugehörigen Quartilen und Ausreißern (Punkte). Die waagerechte, schwarze Linie markiert den Median des Datensatzes.

Zur Veranschaulichung der Streuung sind Boxplots deutlich besser geeignet. Die Kongruenzwerte von MRT 1 / MRT 2 weisen im Vergleich mit PET 1 / PET 2 eine geringere Streuung mit geringerem Interquartilabstand auf. Der 1,5-fache Interquartilabstand (durch Whisker markiert) von MRT 1 / MRT 2 fällt geringer aus, als der Interquartilabstand von PET 1 / PET 2. Wie bereits unter der Tabelle beschrieben liegt der Median des Datensatzes MRT 1 / MRT 2 oberhalb von 90%, der Median von PET 1 / PET 2 unter 90 %.

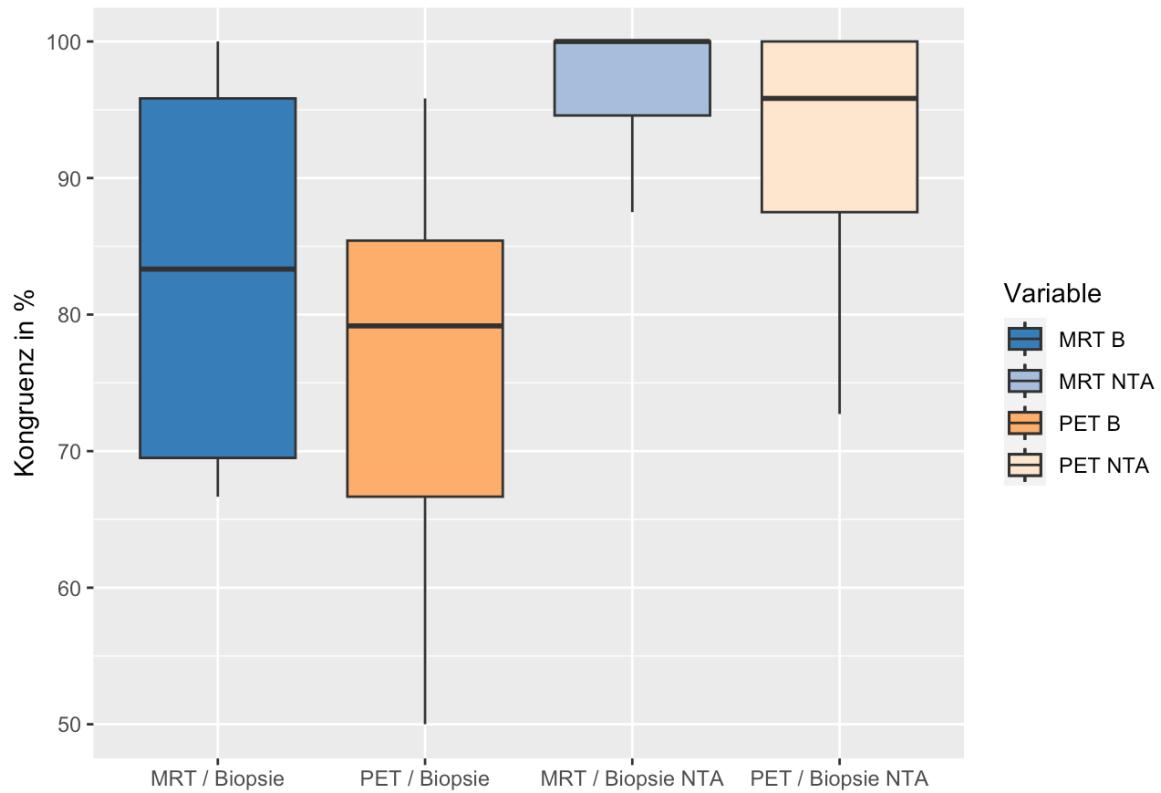


Abbildung 16 Boxplots zur Darstellung der Kongruenzwerte von MRT und PET im Vergleich zur Biopsie. Die stärker gefärbten Boxplots links zeigen dabei den direkten Vergleich zwischen den Schemata für MRT bzw. PET und der Biopsie. Die etwas schwächer gefärbten Boxplots rechts zeigen die zugehörigen Kongruenzwerte beim Vergleich des near total agreements (NTA).

Zur Darstellung der Streuung erfolgte ebenfalls die Darstellung der Kongruenzwerte im Vergleich zur Biopsie. Dort zeigt sich eine insgesamt größere Streuung mit größeren Interquartilabständen als im intermodalen Vergleich. Der Median des Paares MRT / Biopsie liegt hier bei ungefähr 83%, der Median von PET / Biopsie bei ungefähr 79%. Die einzelnen Kongruenzwerte von MRT / Biopsie streuen über einen größeren Bereich im Vergleich zu PET / Biopsie. Die Daten der MRT jedoch streuen in einem insgesamt höheren Kongruenzbereich. Die Betrachtung des near total agreements führt insgesamt zu einer deutlichen Steigerung der Kongruenzwerte bei beiden Modalitäten. Die Streuung der PET / Biopsie NTA Daten zeigt sich, im Vergleich zu MRT / Biopsie NTA etwas größer mit einem unteren Interquartilabstand von unter 90%. Der Median von MRT / Biopsie NTA liegt sogar bei 100%. In mehr als der Hälfte aller betrachteten Fälle konnten somit die tumorbefallenen Regionen der Prostata gezielt ermittelt werden. Bei der Betrachtung von PET / Biopsie NTA konnte im Median eine Kongruenz von knapp 96% erreicht werden.

Alle oberhalb aufgeführten Variablen zur Kongruenz wurden mittels Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft (Ergebnisse im Anhang). Da nicht bei allen Variablen eine Normalverteilung vorlag, wurde der Wilcoxon-Test zur Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den erhobenen Kongruenzwerten verwendet.

	p-Wert
<i>MRT1 / MRT2 vs. PET1 / PET2</i>	0,051
<i>MRT / Biopsie vs. PET / Biopsie</i>	0,034
<i>MRT / Biopsie NTA vs. PET / Biopsie NTA</i>	0,024

Tabelle 12 p-Werte des durchgeföhrten Wilcoxon-Tests auf signifikante Unterschiede. In der ersten Spalte sind die jeweils verglichenen Wertepaare aufgelistet. Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Der Vergleich der Kongruenzwerte zwischen MRT 1 / MRT 2 und PET 1 / PET 2 ergab keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,051. Jedoch zeigte sich bei der Berechnung zwischen MRT / Biopsie und PET / Biopsie, sowie zwischen MRT / Biopsie NTA und PET / Biopsie NTA ein signifikanter Unterschied. Es wurden signifikante p-Werte von 0,034 bzw. 0,024 (NTA) erreicht.

5. Diskussion

Ziel der Studie war der Vergleich der beiden Modalitäten mpMRT und PSMA-PET-CT zur gezielten, intraprostatischen Detektion primärer Prostatakarzinomherde mit histologischer Sicherung vor einer fokalen HDR-Brachytherapie.

Die essenzielle Rolle der mpMRT bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist bereits hinreichend belegt, über die Primärdiagnose, das Staging bis hin zum posttherapeutischen Follow-up. [15] Im Zusammenhang mit dem PSMA-PET-CT beschränkte sich der Einsatz hauptsächlich auf das Staging und die Suche nach Lymphknoten- oder Fernmetastasen. [16] [23]

Die intraprostatische, genaue Lokalisation und der direkte Vergleich mit der mpMRT wurden selten genauer thematisiert. Als einzige bekannte, ähnlich umfangreiche Datenerhebungen zum Vergleich dieser beiden Modalitäten mit histopathologischer Verifikation sind die Arbeiten von Giesel et al. [18] und Sonni et al. [48] zu nennen. Giesel et al. untersuchten in einem kleineren Patientenkollektiv (10 Patienten), mit histologisch verifizierten high risk Karzinomen, den Unterschied zwischen den Bewertungen der mpMRT und der PSMA-PET-CT. Pro Modalität erfolgte die Bewertung der randomisierten Datensätze ebenfalls durch 2 erfahrene Ärzte. Die Prostata wurde zum Vergleich in 8 Segmente eingeteilt. Die Auswertung fokussierte sich primär auf den prozentualen Vergleich zwischen MRT und PET-CT und die Deckungsgleichheit der Befunde. Aufgrund der geringen Auflösung der Bewertung (8 Segmente) konnte die Biopsie nicht als Goldstandard zur Tumorausdehnung herangezogen werden. In Bezug auf die Hauptmasse des Tumors (am stärksten infiltrierte Stanze) zeigten mpMRT und PSMA-PET-CT gleichwertige Ergebnisse zur Lokalisation. Zudem wurden die Bewertungen des PI-RADS Schemas untereinander verglichen ($n = 270$ Segmente). 63,5% der in der MRT gefundenen, tumorverdächtigen Areale konnten ebenfalls in der PET-CT verifiziert werden. Umgekehrt konnten 80,2% der mittels PET-CT entdeckten Areale in der MRT gefunden werden. In der Betrachtung des near total agreements erhöhten sich die Werte auf 89,4%, respektive 96,8%. [18]

Sonni et al. untersuchten in einer großen, prospektiven Studie den Unterschied zwischen den bildgebenden Modalitäten bei insgesamt 74 Männern mit histologischer Sicherung durch eine Prostatektomie. Pro Modalität erfolgte die Bewertung der Bildsequenzen durch drei verschiedene Viewer. Die Prostata wurde zur Analyse in 12 Segmente unterteilt. Die Auswertung erfolgte ebenfalls mittels ROC-Analyse für alle einzelnen Bewertungen der Ärzte. Ein

intermodaler Vergleich erfolgte mittels ICC-Analyse. Es wurden AUC-Werte von 0,7 (PET) und 0,73 (MRT) ohne signifikanten Unterschied ermittelt. Nur die Kombination beider Modalitäten MRT + PET ($AUC = 0,077$) zeigte sich signifikant besser. In einer läsionsbasierten Analyse wurden prozentuale Detektionsraten von 85% (PSMA-PET-CT), 83% (mpMRT) und 87% (Kombination beider) ermittelt. [48]

5.1 Methodik und Bewertungssystem

Es wurde ein Ansatz mit 24 intraprostatischen Feldern zur Bewertung der Prostata gewählt, da eine genaue Lokalisation des Tumors in Vorbereitung einer fokalen Therapie essenziell für den Therapieerfolg ist. Das normale Volumen der Prostata liegt beim Gesunden bei ungefähr 25 ml. [3] Somit garantiert ein Raster mit 24 Feldern eine hohe Zielgenauigkeit und bildet die Basis für einen detaillierten Vergleich der diagnostischen Güte von mpMRT und PSMA-PET-CT. Exemplarisch sei hier die Arbeit von Murgic et al. erwähnt. Untersucht wurde ein Patientenkollektiv mit lokalem Rezidiv zur Behandlung mit fokaler HDR-Brachytherapie. Ermittelt wurden ein medianer Durchmesser der Läsionen von 9 mm in der MRT (7-20mm), mit einem klinischen Zielvolumen der HDR-Brachytherapie von 6,1 ml im Median (2,2 – 16,1 ml). Die dargelegten Größenverhältnisse und Therapievolumina unterstreichen die Notwendigkeit einer detaillierten Auflösung zur standardisierten Bewertung. [36] Sonni et al. wählten hingegen eine geringere Auflösung und größere Segmente für den Vergleich. [48] Diese hohe Auflösung mit kleinen Segmenten bringt jedoch auch Schwierigkeiten in der Bewertung und Interpretation mit sich. Aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung im Vergleich zur mpMRT ergibt sich ein Nachteil für die PSMA-PET-CT. Zudem fehlen gezielte Daten zum Vergleich der postoperativen Ergebnisse, ob eine entsprechend hohe Auflösung der Prostata (24 Felder) signifikante Verbesserungen in Bezug auf Therapieplanung und Outcome bedingt.

Der Vergleich der Einzelbewertungen verdeutlicht zudem die Schwierigkeit der genauen Segmentzuordnung einer Bewertung. Grenzt ein Karzinom in der Ausbreitung an ein Segment, wird es teilweise von den Viewern der verschiedenen Modalitäten als befallen bewertet, teilweise jedoch auch als tumorfrei (siehe Abb. 10). Dabei bezog sich die Bewertung der jeweiligen Ärzte auf dieselbe Prostatakrebsläsion. Um diese statistischen Unterschiede ausgleichen zu können erfolgte die Berechnung eines near total agreements. Giesel et al. wählten einen ähnlichen Ansatz zur Gliederung der Prostata in Segmente und berechneten ebenfalls ein near total agreement, um benachbarte Segmente miteinzubeziehen. [18]

Die Bewertung der einzelnen Segmente folgte dabei einer 5-Punkte Likert-Skala. Diese ist angelehnt an die PI-RADS Klassifikation zur Bewertung einer Läsion in der mpMRT. Bereits in der Version 2.0 wird die Bewertung einer Läsion von 1 (Karzinom sehr unwahrscheinlich) bis 5 (Karzinom sehr wahrscheinlich) beschrieben, bezieht sich jedoch auf die gesamte Läsion ohne Unterteilung in Segmente. Zudem ist keine eindeutige intervallskalierte Prozentangabe der Karzinomwahrscheinlichkeit vorgegeben. [56] Für das PSMA-PET-CT existiert bisher kein einheitlicher Bewertungsstandard, in der PRIMARY-Studie wurde allerdings ein angepasster Score von 1-5 eingesetzt. [14]

Um die Bewertung für beide Modalitäten vergleichbar zu machen, wurde eine Likert-Skala von 1-5 als Standard genutzt. Die Bewertung erfolgte pro Segment, und nicht pro Läsion. Für die statistische Auswertung relevant ist dabei eine Intervallskalierung. Es wurde also ein identischer Abstand zwischen den einzelnen Bewertungsschritten definiert, u.a. als Basis für die spätere ROC-Analyse.

Insgesamt beinhaltetet das untersuchte Patientenkollektiv 27 Patienten. Bei drei Patienten wurde der identische Untersuchungsalgorithmus 1 Jahr nach Therapie durchgeführt, weswegen die erhobenen Daten als äquivalent zu betrachten sind. Allerdings konnte eine Biopsie als Goldstandard nur bei 19 Patientensamples eingesetzt werden, bei 12 Samples lagen Biopsieergebnisse von allen 24 intraprostatischen Segmenten vor. Zu beachten ist dabei, dass zur Berechnung der Kongruenzen (Biopsie) 24 Segmente zum Vergleich herangezogen wurden. Beim Vergleich der Kongruenzen untereinander (bspw. MRT 1 vs. MRT 2) wurden alle 27 bewerteten Segmente verwendet. Da die Seminaldrüsen und die Urethra nicht biopsiert wurden, konnte sie nicht in die Berechnungen im Vergleich zur Biopsie und in die ROC-Analyse eingeschlossen werden. Der inter- bzw. intramodale Vergleich der Kongruenzen war dennoch möglich. Beim Vergleich der prozentualen Werte ist dies zu berücksichtigen. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Aufnahmen der mpMRT entscheidend für die Diagnosestellung und Planung der Biopsie waren. Suspekte Areale in der MRT (ROI) wurden zusätzlich punktiert. Das führt zu einem möglichen Bias zugunsten der mpMRT.

Im Vergleich ist die Anzahl der Patienten der Untersuchung von Giesel et al. deutlich geringer (insgesamt 10 Patienten). Sonni et al. untersuchten ein deutlich größeres Patientenkollektiv (74 Patienten, 888 Segmente). [18] [48] Aufgrund des kleiner gewählten Rasters konnten dennoch 810 Segmente insgesamt verglichen werden, 447 Segmente mit histopathologischem Korrelat. Somit konnten statistisch valide Ergebnisse errechnet werden. Die Anzahl der Segmente bildete statistisch keinen limitierenden Faktor.

Allerdings ist das Grading der Tumoren in Bezug auf die Bildgebung gesondert zu betrachten. Bei den Ergebnissen des Patientenkollektivs handelt es sich hauptsächlich um low und intermediate risk Karzinome mit Gleason-Scores zwischen 6 und 7a, sowie auch 7b. Große, retrospektive Analysen wie von Nakai et al. von über 3000 MRT-Untersuchungen zeigten eine erhebliche Schwankung der MRT-Bewertungen in einer Kohorte mit gesicherten low risk Karzinomen (Gleason 6, PI-RADS 3). In der Gruppe mit low risk Karzinomen wurden abnormale Interpretationsraten („AIR“ – abnormal interpretation rate) von 51,5% erhoben. Bei Ausschluss der low risk Karzinome reduzierte sich die Rate auf 36,5%. [37] Auch eine Metaanalyse aus 5 Studien mit insgesamt über 16.000 Patienten ergab in einer Subgruppenanalyse positiv prädiktive Werte (PPV) der mpMRT für PI-RADS 3 Läsionen von 13 %, PI-RADS 4 Läsionen von 40% und PI-RADS 5 Läsionen von 69%. [35] Diese Beispiele unterstreichen die Herausforderung der zielsicheren Diagnose und Bewertung karzinomverdächtiger Läsionen bzw. Segmente des vorliegenden Patientenkollektivs und sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Das gilt gleichermaßen für die PSMA-PET-CT. Beispielhaft sei hier erneut die PRIMARY-Studie erwähnt. Somit wurde bei einem PRIMARY-Score von 1 in der PET-CT Bewertung (sehr wahrscheinlich kein Karzinom) in 38% der Fälle dennoch ein Karzinom ISUP 1 (Gleason 3+3) und in 9% der Fälle ein Karzinom ISUP 2 (Gleason 3+4) nachgewiesen. Bei einer Bewertung von 2 waren es noch 25% (ISUP 1) bzw. 24% (ISUP 2). [14] Eine Ursache dafür ist die Zielstruktur PSMA des Liganden bei der Untersuchung. Die Expression von PSMA korreliert stark positiv mit dem Gleason-Score. Daher steigt bei zunehmender Entartung des Gewebes auch die Expression von PSMA. Somit können bei höheren Gleason-Scores höhere SUVmax-Werte erreicht und eindeutigere Befunde in der PSMA-PET-CT erhoben werden. [31] Erschwerend kommt hinzu, dass ein kleiner Teil der klinisch relevanten Prostatakarzinome gänzlich PSMA-negativ ist. [9]

Eine zusätzliche methodische Herausforderung stellte die histologische Verifikation mittels Stanzbiopsie dar. Die Biopsien wurden unter Ultraschallkontrolle von rektal entnommen. Bei Tumorläsionen in Segmenten, welche sich frontal bzw. eher basal befinden, musste ein längerer Stanzzyylinder entnommen werden. Dieser kreuzte dabei mehrere Segmente. Die histologische Auswertung der Stanze gab zwar den Gleason-Score und die prozentuale Infiltration des Stanzzyinders an. Es wurde jedoch keine genaue Lokalisation beschrieben (bspw. am Ende oder am Beginn des Zylinders). Somit mussten bei einigen Patientensamples u. U. nicht befallene Segmente aufgrund der methodischen Limitation statistisch trotzdem als positiv gewertet werden. Dieser Umstand wurde allerdings bewusst in Kauf genommen, da gerade das vorliegende

Patientenkollektiv in Vorbereitung einer fokalen Therapie zur Vermeidung einer Prostatektomie untersucht wurde. Bei vergleichenden Arbeiten mit histopathologischem Korrelat aus Prostatektomie konnte die Tumordetektion präziser durchgeführt werden. [48]

Bei 2 Patienten konnte die fokale Brachytherapie nicht eingesetzt werden, da die PSMA-PET-Untersuchung extraprostatische Manifestationen des Prostatakarzinoms ergab. Aufgrund des vollständigen Datensatzes und der Randomisierung der intraprostatischen Bildbefunde wurden die Daten dennoch in die statistische Auswertung einbezogen. Der Nachweis von Metastasen bei Patienten mit diesem Tumorstadium wäre ohne den Einschluss in die Studie und damit die Untersuchung mittels der PSMA-PET-CT sehr unwahrscheinlich gewesen. Dies unterstreicht den diagnostischen Wert der PSMA-PET-CT und auch deren klinische Wertigkeit in diesem Setting.

Die Fallzahl der vorliegenden Studie bildet für den Impact der Ergebnisse die größte Limitation. Zwar konnte aufgrund der höheren Auflösung des intraprostatischen Rasters insgesamt eine hohe Zahl an Segmenten erreicht werden. Dennoch überwiegt der Anteil an karzinomfreien Segmenten deutlich. Außerdem wirkt sich die Fallzahl für die patientenbezogene Kongruenz und die allgemeine Betrachtung außerhalb des Patientenkollektivs limitierend aus. Zudem wurde ein deutlich vorselektiertes Patientenkollektiv miteinbezogen, da im Anschluss eine fokale HDR-Brachytherapie geplant war. Es wurden fast ausschließlich Patienten mit low und intermediate risk Karzinom eingeschlossen. Untersuchung von Nakai et al. [37] für die mpMRT und die PRIMARY Studie [14] für die PSMA-PET-CT demonstrieren die Schwierigkeiten der gezielten Diagnostik bei diesen Tumorstadien. In Hinblick darauf ist die in dieser Studie erreichte diagnostische Genauigkeit umso höher zu bewerten. Allerdings reduziert sich die Aussagekraft der Ergebnisse auf ein begrenztes Patientenkollektiv und kann nur bedingt auf ein heterogenes Patientenkollektiv mit histologisch stark unterschiedlich differenzierten Karzinomen übertragen werden.

5.2 ROC-Analyse

Ziel war der gezielte Vergleich von Sensitivität und Spezifität zwischen den beiden Ärzten einer Modalität sowie zwischen den Modalitäten insgesamt. Mit einem intervallskalierten Bewertungssystem zwischen 1 und 5 und der Histologie als Goldstandard erfüllten die Daten die Kriterien zur Darstellung mittels ROC-Analyse. Da die diagnostische Bildgebung sowohl besonders sensitiv als auch besonders spezifisch sein sollte, eignet sich die AUC in diesem Fall

ebenfalls zur Bewertung der klinischen Nutzbarkeit des jeweiligen Verfahrens (Diagnosestellung bzw. Ausschluss). [34]

5.2.1 Einzelbewertung ROC-Analyse

Zuerst wurden alle 4 Ärzte der beiden Modalitäten als einzelne Kurven dargestellt, um das jeweils erreichte Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität darstellen zu können. Alle vier Kurven zeigen eine vorhandene Trennschärfe, da sich die Kurven von der Diagonalen unterscheiden. Die AUC lag bei allen 4 Ärzten über 50%. Die erhobenen Daten waren somit nicht zufällig. Allerdings sind sowohl den Kurvenverläufen als auch den absoluten AUC-Werten deutliche Unterschiede zu entnehmen. Zwischen den Einzelbewertungen von PET 1 und PET 2 wurde ein signifikanter Unterschied der AUC-Werte festgestellt. Jedoch nicht zwischen MRT 1 und MRT 2. Für das vorliegende Patientenkollektiv lässt sich also festhalten, dass die erhobene Interobserver-Variabilität der PSMA-PET-CT im Vergleich zur mpMRT, in Bezug auf den Vergleich der AUC-Werte, signifikant erhöht war. Eine mögliche Ursache dafür kann der langjährig durchgeführte und wissenschaftlich belegte Diagnostikstandard PI-RADS in Betracht gezogen werden. Zwar wurde die Befundungsrichtlinie mit dem Bewertungssystem für beide Modalitäten standardisiert, jedoch ist die leitliniengerechte Interpretation der MRT-Sequenzen fest im Befundsalgorithmus der Radiologen verankert. Im Vergleich dazu existiert noch kein eindeutiger, langjährig angewandter Befundungsstandard für das PSMA-PET-CT. Beide Radiologen wiesen ein ähnliches Erfahrungs niveau auf. In Hinblick auf die Erfahrung in der PET-Befundung stellte sich eine größere, klinische Erfahrung von Reader 1 dar, was als Ursache für die erhöhte Intraobserver-Variabilität der PSMA-PET-CT Ergebnisse in Betracht gezogen werden sollte.

Insgesamt zeigten die beiden mpMRT Bewertungen deutlich höhere, absolute AUC-Werte und optimiertere Kurvenverläufe als die Bewertungen der PSMA-PET-CT. Belegt wurde die Signifikanz der Unterschiede durch die Berechnung nach DeLong. Zwischen MRT 1 und PET 2, MRT 2 und PET 1 sowie zwischen MRT 2 und PET 2 konnte ein signifikanter Unterschied der AUC-Werte errechnet werden. Folglich zeigte sich bei den genannten Wertepaaren ein signifikant besseres Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität auf Seiten der mpMRT im Vergleich zur PSMA-PET-CT. Lediglich das Wertepaar MRT 1 und PET 1 wies knapp keinen signifikanten Unterschied auf.

Insgesamt bewegen sich die erhobenen AUC-Werte und ROC-Kurven auf einem ähnlichen Niveau wie die Ergebnisse der Vergleichsarbeiten. Bspw. erreichten die drei Viewer der Arbeit

von Sonni et al. AUC-Werte zwischen 0,69 (PSMA-PET-CT) und 0,77 (mpMRT) bei einer Analyse mit lediglich 12 Segmenten der Prostata und Karzinomen mit deutlich höheren Gleason-Scores. [48]

5.2.2 Kombinierte Scores: Mittelwert, Fusion und Match

Um einen statistisch validen Vergleich der beiden Modalitäten durchführen zu können, wurden die Bewertungen der beiden Ärzte einer Modalität zusammengefasst. Um die erhöhte Interrater-Variabilität der PET-CT auszugleichen, wurden zudem verschiedene Varianten der Zusammenfassung angewendet. Die Variante des Mittelwerts stellt dabei eine eher mathematische Methode dar, da für jedes Segment der Mittelwert zwischen den Bewertungen 1 und 2 ermittelt und dann die ROC-Analyse durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein Vorteil der MRT mit höherer AUC gegenüber der PET-CT. Es präsentierte sich somit ein signifikant besseres Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität bei der Bewertung der mpMRT, allerdings in einem Kollektiv von low/intermediate risk Karzinomen. Es zeigte sich, dass die Variante Mittelwert auch eher anfällig für die erhobene Differenz der Interrater-Variabilität, da komplett unterschiedliche Bewertungen desselben Segments gleichermaßen in die Berechnung einfließen. Daher erfolgte der intramodale Vergleich zusätzlich durch die Varianten Fusion und Match. Einbezogen wurden alle 24 intraprostatischen Segmente wie auch bei allen Berechnungen zuvor.

Die AUC des Fusion-Scores MRT war signifikant höher als die AUC des Fusion-Scores PET-CT. Es konnte ein optimiertes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, sowie eine erhöhte Trennschärfe der mpMRT-Diagnostik dargelegt werden. Erst bei der gesonderten Auswertung der jeweils identisch bewerteten Segmente beider Ärzte einer Modalität (Match-Score) zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Die AUC des Match-Scores MRT lag dennoch über der AUC des Match-Scores PET-CT. Dabei ist zu beachten, dass sich aufgrund der Methodik die Zahl der ausgewerteten Segmente deutlich reduzierte ($n = 122$).

Sowohl bei der Verwendung des Mittelwerts als auch beim direkten Vergleich des Fusion-Scores zeigten sich anhand der Kurvenverläufe und der AUC-Werte bessere Werte der mpMRT gegenüber der PSMA-PET-CT in Bezug auf die diagnostische Güte des Untersuchungsverfahrens.

Zu beachten ist die generelle Zunahme der AUC-Werte bzw. Optimierung der Kurvenverläufe von Einzelbewertung, über Mittelwert und Fusions-Score bis zum Match-Score. Das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität kann somit bei identischer Bewertung derselben Segmente durch zwei unabhängige Ärzte der jeweiligen Modalität erreicht werden.

In Bezug auf Leitfrage I und Leitfrage III lässt sich festhalten, dass innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs die mpMRT zur Diagnostik eines lokalen Prostatakarzinoms ein signifikant besseres Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität aufwies. Die vorliegenden Daten deuten auf eine höhere diagnostische Güte der mpMRT im Vergleich zur PSMA-PET-CT zur Identifizierung eines lokalen Prostatakarzinoms hin.

Ein wesentlicher Aspekt ist jedoch auch, dass das PSMA-PET-CT das primär zum Ausschluss einer extraprostatatischen Tumormanifestation durchgeführt wurde, in zwei Fällen PSMA-exprimierende Metastasen detektierte, die dann zu einem Therapieswitch führten.

Im Hinblick auf Leitfrage II lässt sich konstatieren, dass in Bezug auf die ROC-Analyse und die erhobenen AUC-Werte eine signifikant erhöhte Interrater-Variabilität bei der Bewertung der PSMA-PET-CT dargelegt werden konnte.

5.3 Korrelation

Ziel der Berechnung der Korrelationskoeffizienten war eine Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Scores und dem Biopsieergebnis bzw. genauer dem Gleason-Score. Hervorzuheben ist, dass der einzige starke Zusammenhang (ρ bzw. Kendal tau $> 0,5$) zwischen dem Match-Score MRT und dem Biopsieergebnis erreicht werden konnte ($\rho = 0,510$). Besonders stark fielen die Unterschiede beim Vergleich der Einzelbewertungen aus. Die Bewertungen der PET 1 und PET 2 wiesen im Vergleich deutlich geringere Korrelationskoeffizienten auf als MRT 1 und MRT 2. Zwischen den Einzelbewertungen der PET-CT und Biopsie/Gleason ließen sich lediglich schwache Zusammenhänge aufzeigen, während zwischen MRT und Biopsie/Gleason mittelgradige Zusammenhänge dargelegt werden konnten. Auch bei allen zusammengefassten Scores konnte die MRT signifikant höhere Korrelationskoeffizienten im Vergleich zur PET-CT erreichen. Hierbei zeigt sich ein ähnlicher Trend, wie er schon bei den ROC-Analysen zu erkennen war. Die Korrelationswerte steigen von der Mittelwert-Betrachtung, über den Fusion-Score bis zum Match-Score bei beiden Modalitäten deutlich an.

Allerdings zeigte sich zwischen den Korrelationskoeffizienten bspw. Biopsie / MRT und Gleason / MRT kaum ein Unterschied. Dies lässt sich unter anderem auf die Beschaffenheit des Patientenkollektivs zurückführen. Wie Tabelle 6 zu entnehmen, entfällt die übermäßige Zahl von 46 der 74 positiv biopsierten Segmente auf ein Karzinom Gleason 3+3. Das entspricht gut 62% aller positiven Segmente. Zudem wurden insgesamt nur drei verschiedene Gleason-Score

innerhalb der 74 Segmente festgestellt. Daher sind die Korrelationswerte in Bezug zum Gleason-Score sehr differenziert zu betrachten. Eindeutig karzinomverdächtige Befunde wurden daher mit Bewertung 5 versehen. Aufgrund der Tumorverteilung im Patientenkollektiv konnte dabei in über der Hälfte aller Fälle maximal ein Gleason 3+3 Tumor detektiert werden. Umso höher ist die Leistung der Viewer einzuschätzen, bei solch niedrigen Gleason-Scores dennoch eindeutige Bewertungen zu vergeben.

In Bezug auf Leitfrage IV lässt sich festhalten, dass im Vergleich die mpMRT gegenüber der PSMA-PET-CT in allen vergleichbaren Wertepaaren (Gleason und Biopsie) einen höheren Korrelationskoeffizienten erreichen konnte.

5.4 Kongruenz

Die vorherigen Auswertungsvarianten mittels Korrelation und ROC-Analyse bezogen sich vor allem auf die segmentbezogene Auswertung aller Patienten. Jedoch sollte ebenfalls eine patientenbezogene Auswertung, unter anderem auch mit Berücksichtigung aller 27 bewerteten Segmente erfolgen. Dazu diente die Berechnung der Kongruenzwerte. Giesel et al. berechneten bspw. auch eine prozentuale Übereinstimmung, wählten aber einen anderen Ansatz mit Übereinstimmung von PET zu MRT und MRT zu PET. [18]

Zur inter- und intramodalen Vergleichbarkeit wurden verschiedene Standards definiert, um den Vergleich der Untersuchungen desselben Patienten möglichst objektiv prozentual darzustellen. (Definition der Kongruenzen: Tab. 4 unter 3.4 Statistische Auswertung) Somit konnte einerseits die genaue, prozentuale Übereinstimmung zum Biopsieergebnis berechnet werden. Andererseits aber auch ein intramodaler Vergleich zwischen den Viewern erfolgen. Dabei erfolgte die Auswertung zwar auf Basis der Likert-Skala (1-5). Die einzelnen Zahlenbewertungen wurden jedoch unter klinischen Aspekten zusammengefasst. Als Basis dafür sei die Arbeit von Isräel et al. erwähnt. In der Analyse unter anderem prospektiver Arbeiten und Analysen wurden in Anbetracht des vergebenen PI-RADS Scores bei der MRT Befundung Risikowahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms errechnet. Eine PI-RADS Bewertung von 1-2 ergab in 24% der Fälle dennoch die Diagnose Prostatakarzinom. Bei PI-RADS Bewertung 3 konnte in 34-50% der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Ein Karzinom ISUP Grade ≥ 2 konnte in lediglich 27% der Fälle nachgewiesen werden. Hingegen bei Bewertung 4 war es wahrscheinlich (60-77%) bzw. bei Bewertung 5 sehr wahrscheinlich (91-97%), dass ein Karzinom tatsächlich vorliegt. [25] Auf Grundlage dieser

statistisch validen Maßzahlen erfolgte bei Berechnung der Kongruenzen, die Zusammenfassung der Einzelbewertungen 1-3 (Karzinom eher unwahrscheinlich) und der Bewertungen 4-5 (Karzinom sehr wahrscheinlich). Somit konnte ein klinischer und patientenorientierter Fokus bei der Auswertung gesetzt werden.

Wie Tabelle 11 zu entnehmen, konnte zwischen MRT 1 und MRT 2 eine höhere Kongruenz (91,11 %) als zwischen PET 1 und PET 2 (87,11 %) erreicht werden. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden gepaarten Kongruenzwerten ermittelt. Aufgrund des Stichprobendesigns mit verschiedenen Untersuchungen eines Patienten wurden die Kongruenzen als abhängige Variablen gewertet. Auf signifikante Unterschiede geprüft wurden die ermittelten Wertepaare mit dem Wilcoxon-Test, da aufgrund mangelnder Normalverteilung die Voraussetzungen für einen gepaarten T-Test nicht gegeben waren. Somit konnte im Gegensatz zur ROC-Analyse bei der Berechnung der Kongruenzen intermodal kein signifikanter Unterschied der Interrater-Variabilität nachgewiesen werden. Die Einzelbewertungen waren also vergleichbar, wenn auch die absoluten Zahlen der Kongruenzen MRT 1 / MRT 2 (Mittelwert und Median) höher ausfielen bei geringerer Standardabweichung als im Vergleich zur Kongruenz PET 1 / PET 2.

Zur Verbesserung der Verständlichkeit sei hier noch einmal ein angepasstes Schema zur Erläuterung gezeigt:

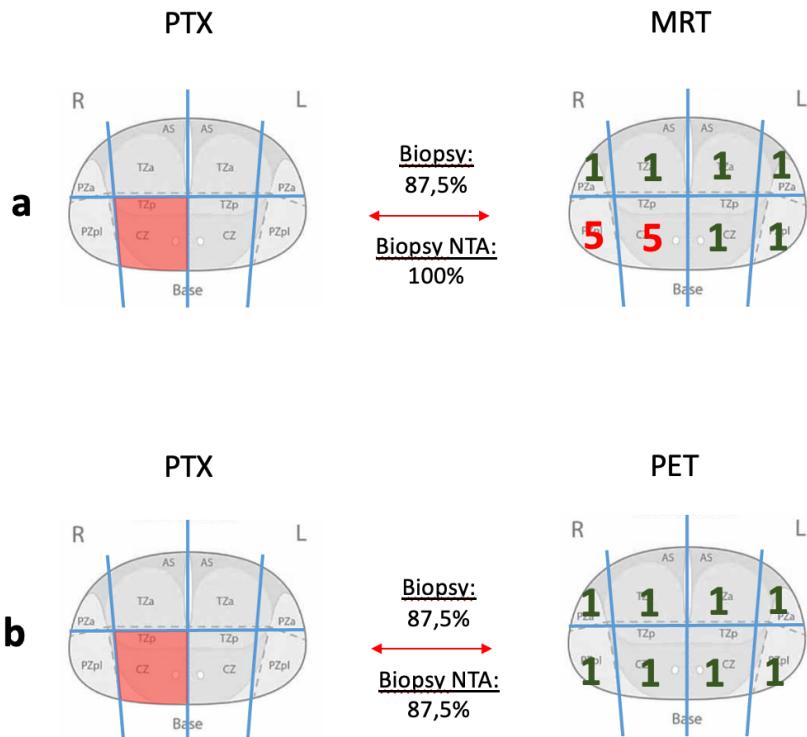


Abbildung 17 Zusammengefasste Bewertungen aus Abbildung 9 unter 3.4 statistische Auswertung. Die Einzelbewertungen wurden zusammengefasst und prozentual mit der Biopsie (PTX) verglichen. Die Abbildung demonstriert jedoch auch die methodischen Herausforderungen, welche die Zusammenfassung der Daten und den prozentualen Vergleich beinhalten. Alle Felder, egal ob positiv oder negativ, wurden gleichwertig in die Auswertung miteinbezogen. Im prozentualen Vergleich haben somit MRT und PET 7 von 8 Feldern korrekt erkannt. Dennoch wurde bei der PET-Untersuchung der gezeigten Base-Ebene gar kein tumorverdächtiges Segment festgestellt. In der MRT wurde die Ausbreitung zu groß eingeschätzt, der Tumor allerdings korrekt erkannt. Das wird aus den Biopsie-Kongruenzen dennoch nicht ersichtlich. Somit wurde zusätzlich die NTA-Kongruenz mit Fokus auf tumorbefallene Areale berechnet. Da in der MRT ausschließlich tumorbefallene oder daran angrenzende Segmente mit 5 bewertet wurden, konnte einen NTA-Kongruenz von 100% erreicht werden. Hingegen die NTA-Kongruenz der PET-CT blieb bei 87,5%.

Zwischen Biopsie und MRT wurden deutlich höhere Kongruenzwerte (Mittelwert MRT / Biopsie: 83,18%) im Vergleich zur Biopsie / PET-CT (Mittelwert: 76,15%). Im Vergleich der Wertepaare mittels Wilcoxon-Test wurde ein signifikanter Unterschied ermittelt. Somit lässt sich daraus ableiten, dass im direkten Vergleich eine signifikant höhere Kongruenz (prozentuale

Übereinstimmung) zwischen der MRT-Bewertung und der Biopsie als zwischen der PET-Bewertung und der Biopsie erreicht wurde.

Zudem wurden auch die Kongruenzwerte für das near total agreement von MRT und PET mit der Biopsie verglichen. Zum Ausschluss möglicher Verzerrungen durch segmentübergreifenden Tumorbefall wurden Bewertungen, welche direkt an ein tumorbefallenes Segment angrenzen bei positiver Bewertung (4 oder 5) ebenfalls als übereinstimmend gewertet. Die Schwierigkeit der Zuordnungen zu den relativ kleinen Segmenten des Rasters konnte so etwas kompensiert werden. Dabei zeigte die Auswertung beider Modalitäten eine deutliche Verbesserung der prozentualen Kongruenz. (Mittelwert MRT: 96,54%, PET: 92,69%). Es lässt sich also schlussfolgern, dass bei fast allen untersuchten Schemata zumindest ein an das Karzinom angrenzendes Feld als tumorbefallen identifiziert werden konnte. Der Wilcoxon-Test ergab allerdings auch beim Vergleich von MRT / Biopsie NTA und PET / Biopsie NTA einen signifikanten Unterschied. Somit konnte mittels mpMRT eine signifikant höhere Übereinstimmung mit dem Biopsieergebnis erreicht werden.

In Bezug auf Leitfrage III kann also festgehalten werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den erhobenen Kongruenzwerten im Vergleich zur Biopsie dargelegt werden konnte. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass auch bei klinischem Fokus die Bewertung der mpMRT gegenüber der PSMA-PET-CT eher mit dem bioptischen Ergebnis übereinstimmt.

In Bezug auf Leitfrage II fällt das Fazit weniger eindeutig aus. Zwar zeigte der Vergleich der ROC-Analysen (siehe 4.1) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ärzten einer Modalität. Bei Vergleich der erhobenen Kongruenzwerte konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

6. Zusammenfassung

Die mpMRT und die PSMA-PET-CT bilden in der modernen Diagnostik des Prostatakarzinoms essenzielle Bausteine zur Diagnosestellung und Therapieplanung. Für eine gezielte, fokale Therapie ist eine genaue Detektion des intraprostatischen Tumorherdes, aber auch der Ausschluss von extraprostatischen Manifestationen von enormer Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden genannten bildgebenden Modalitäten hinsichtlich der Detektion bioptisch gesicherter Prostatakarzinomherde verglichen. Die Basis dafür bildet ein strukturiertes Schema zur Unterteilung der Prostata in 24 Segmente. Zwei erfahrene Viewer pro Modalität analysierten die jeweiligen Bildsequenzen hinsichtlich der Karzinomwahrscheinlichkeit und vergaben segmentweise definierte Bewertungen einer Likert-Skala zwischen 1 und 5. Die Auswertung der Bewertungsschemata erfolgte sowohl segmentorientiert mittels einer ROC-Analyse, als auch patientenorientiert mit Hilfe einer prozentualen Kongruenz zur eindeutigen Identifikation der statistisch und klinisch überlegenen, bildgebenden Modalität. Unter Betrachtung der Einzelbewertungen konnten bei Auswertung der mpMRT AUC-Werte von 0,770 bzw. 0,781 erreicht werden ($\Delta\text{AUC } p = 0,748$). Die Analyse der PSMA-PET-CT Bewertungen ergab Werte von 0,684 bzw. 0,608 ($\Delta\text{AUC } p < 0,001$). Im Mittel erreichte die MRT eine signifikant höhere AUC von 0,815, als die PET-CT mit 0,690 ($\Delta\text{AUC } p = 0,006$). Durch klinisch-fokussierte Optimierung der Betrachtungsweise konnten die AUC-Werte auf maximal 0,856 (MRT) und 0,748 (PET-CT) gesteigert werden ($\Delta\text{AUC } p = 0,102$). Bei patientenorientierterem Fokus konnten prozentuale Übereinstimmungen zwischen MRT und Biopsie von 83,18% erhoben werden, im Vergleich von PET-CT und Biopsie Werte von 76,15% (Mittelwerte, $p = 0,034$). Bei angepasster Betrachtung mittels near total agreement stiegen die gemittelten Werte auf 96,54% (MRT) und 92,69% (PET-CT) ($p = 0,024$). Es lässt sich festhalten, dass innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs die mpMRT zur Lokalisationsdiagnose eines lokalen Prostatakarzinoms ein signifikant besseres Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität aufwies. Zudem konnte eine signifikant höhere Übereinstimmung der Kongruenz zur Biopsie erreicht werden. Somit besitzt die mpMRT gegenüber der PSMA-PET-CT in dieser Datenerhebung die höhere diagnostische Güte zur Identifizierung eines lokalen Prostatakarzinoms in dem Organ selbst. Da jedoch durch den Einsatz der PSMA-PET-CT auch in 2 von 27 Patienten eine nicht zu erwartende extraprostatische Metastasierung detektiert wurde, die zu einem Therapieswitch führte, erscheint der Einsatz beider Methoden in dem klinischen Setting einer geplanten HDR-Brachytherapie sinnvoll. Weitere Studien erscheinen jedoch notwendig.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Afshar-Oromieh A, Eiber M, Fendler W et al PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Stand: 10/2019 Redaktionelle Überarbeitung: 2/2022 AWMF-Registernummer: 031-055.
2. Bakavicius A, Marra G, Macek P et al (2022) Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int braz j urol* 48:263–274. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2021.0091>
3. Berges R, Oelke M (2011) Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J Urol* 29:171–178. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0638-z>
4. Beyer T, Schlemmer H-P, Weber M-A, Thierfelder KM (2020) PI-RADS 2.1 – Image Interpretation: The Most Important Updates and Their Clinical Implications. *Rofo*:a-1324-4010. <https://doi.org/10.1055/a-1324-4010>
5. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F et al (2008) Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 100:1144–1154. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn255>
6. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al (2011) Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 364:1708–1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>
7. Brisbane WG, Natarajan S, Priester A et al (2021) Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: An Office Procedure. *JoVE*:61984. <https://doi.org/10.3791/61984>
8. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P et al (2019) Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA A Cancer J Clinicians* 69:386–401. <https://doi.org/10.3322/caac.21578>
9. Cimadamore A, Cheng M, Santoni M et al (2018) New Prostate Cancer Targets for Diagnosis, Imaging, and Therapy: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. *Front Oncol* 8:653. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00653>
10. Cosset J-M, Cathelineau X, Wakil G et al (2013) Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: A pilot study. *Brachytherapy* 12:331–337. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.02.002>
11. Eiber M, Herrmann K, Calais J et al (2018) Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 59:469–478. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198119>
12. El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.02.008>
13. Emmett L, Buteau J, Papa N et al (2021) The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *European Urology* 80:682–689. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.002>
14. Emmett LM, Papa N, Buteau J et al (2022) The PRIMARY Score: Using intra-prostatic PSMA PET/CT patterns to optimise prostate cancer diagnosis. *J Nucl*

Med:jnumed.121.263448. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263448>

15. Fernandes MC, Yildirim O, Woo S et al (2022) The role of MRI in prostate cancer: current and future directions. *Magn Reson Mater Phy* 35:503–521. <https://doi.org/10.1007/s10334-022-01006-6>
16. Franklin A, Yaxley WJ, Raveenthiran S et al (2021) Histological comparison between predictive value of preoperative 3-T multiparametric MRI and ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT scan for pathological outcomes at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *BJU International* 127:71–79. <https://doi.org/10.1111/bju.15134>
17. García Garzón JR, De Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R et al (2018) La PET/TC con ⁶⁸ Ga-PSMA en el cáncer de próstata. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 37:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2017.07.004>
18. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP et al (2016) Intra-individual comparison of (⁶⁸)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1400–1406. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3346-0>
19. Haring A (AZQ) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom. :371
20. Harris R (2002) Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137:917. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00014>
21. Hassanzadeh E, Glazer DI, Dunne RM et al (2017) Prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2): a pictorial review. *Abdom Radiol* 42:278–289. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0871-z>
22. Herden J, Heidenreich A, Wittekind C, Weissbach L (2018) Predictive value of the UICC and AJCC 8th edition tumor-nodes-metastasis (TNM) classification for patients treated with radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol* 56:126–132. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.08.007>
23. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet* 395:1208–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
24. Hötker A, Donati OF (2021) PI-RADS 2.1 und strukturierte Befundung der Magnetresonanztomographie der Prostata. *Radiologe* 61:802–809. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00868-6>
25. Israël B, van der Leest M, Sedelaar M et al (2020) Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. *Eur Urol* 77:469–480. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.024>
26. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al (2018) MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 378:1767–1777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>
27. Kim CK, Park BK, Kim B (2010) High-b-Value Diffusion-Weighted Imaging at 3 T to Detect Prostate Cancer: Comparisons Between b Values of 1,000 and 2,000 s/mm². *American Journal of Roentgenology* 194:W33–W37. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3004>
28. Klotz L (2005) Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *JCO* 23:8165–8169. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3134>
29. Klotz L, Zhang L, Lam A et al (2010) Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. *JCO* 28:126–131. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2180>
30. Koch-Institut R Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Prostata C61. :98–101
31. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C et al (2017) ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *J Nucl Med* 58:1943–1948.

- <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190314>
32. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulias V (2009) Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Advances in Urology* 2009:1–11. <https://doi.org/10.1155/2009/327945>
33. Krafft U, Borkowetz A (2019) Genauigkeit der multiparametrischen MRT der Prostata zur Detektion eines klinisch-signifikanten Prostatakarzinoms. *Urologe A*. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-01091-x>
34. Krupinski EA (2017) Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis.
35. Mazzone E, Stabile A, Pellegrino F et al (2021) Positive Predictive Value of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 4:697–713. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.004>
36. Murgic J, Morton G, Loblaw A et al (2018) Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results From a Prospective Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*yPhysics* 102:561–567. <https://doi.org/10.1016/j.ijropb.2018.06.039>
37. Nakai H, Nagayama H, Takahashi H et al (2024) Cancer Detection Rate and Abnormal Interpretation Rate of Prostate MRI in Patients With Low-Grade Cancer. *Journal of the American College of Radiology* 21:387–397. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.07.030>
38. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL et al (2020) Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *European Urology* 77:320–330. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.030>
39. Philips (2019) Philips Uro Nav.
40. Philips (2019) Philips DynaCad.
41. Prada PJ, Cardenal J, García Blanco A et al (2020) Focal high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer: toxicity and preliminary biochemical results. *Strahlenther Onkol* 196:222–228. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01561-3>
42. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al (1990) Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography in Staging Early Prostate Cancer: Results of a Multi-Institutional Cooperative Trial. *N Engl J Med* 323:621–626. <https://doi.org/10.1056/NEJM199009063231001>
43. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Krebs gesamt. :16–23
44. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA (2018) Proposal for a Structured Reporting System for Prostate-Specific Membrane Antigen–Targeted PET Imaging: PSMA-RADS Version 1.0. *J Nucl Med* 59:479–485. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195255>
45. Schlomm T, Sauter G (2016) Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score: Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt*:14–17
46. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>
47. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 384:2027–2035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0)
48. Sonni I, Felker ER, Lenis AT et al (2022) Head-to-Head Comparison of ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a Histopathology Gold Standard in the Detection, Intraprostatic Localization, and Determination of Local Extension of Primary Prostate Cancer: Results from a Prospective Single-Center Imaging Trial. *J Nucl Med* 63:847–854. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262398>

49. Suárez JF, Zamora V, Garin O et al (2022) Mortality and biochemical recurrence after surgery, brachytherapy, or external radiotherapy for localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 12:12589. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16395-w>
50. Ta M-H, Nunes-Silva I, Barret E et al (2021) Focal Brachytherapy for Localized Prostate Cancer: Midterm Outcomes. *Practical Radiation Oncology* 11:e477–e485. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.12.005>
51. Taneja SS, Bennett J, Coleman J et al (2016) Final Results of a Phase I/II Multicenter Trial of WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy for Hemi-Ablation of the Prostate in Men with Unilateral Low Risk Prostate Cancer Performed in the United States. *Journal of Urology* 196:1096–1104. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.113>
52. The World Medical Association (2013) WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS.
53. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al (2006) Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 98:529–534. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj131>
54. Tsechelidis I, Vrachimis A (2022) PSMA PET in Imaging Prostate Cancer. *Front Oncol* 12:831429. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831429>
55. Viani GA, Arruda CV, Assis Pellizzon AC, De Fendi LI (2021) HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy* 20:307–314. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.10.009>
56. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al (2016) PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology* 69:16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>

7.2 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Vergleich der PSMA-PET-CT und der multiparametrischen Prostata-MRT zur Detektion des lokalen Prostatakarzinoms

In der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch: Prof. Dr. med. F. Fischbach

Dr. rer. medic. Sebastian Hupfeld

Prof. Dr. med. M. Kreißl

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 06.01.25

Moritz Jörg Argow

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 06.01.25

Moritz Jörg Argow

7.3 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Moritz Jörg Argow

geboren am 17.08.97 in Potsdam

seit 03/23

Assistenzarzt in der Augenklinik des Universitätsklinikums
Brandenburg an der Havel

11/21 bis 11/22

Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Magdeburg

10/16 bis 11/22

Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

04/16

Abschluss des Gymnasiums mit Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife

Magdeburg, den 06.01.25

Moritz Jörg Argow

7.4 Zusätzliche Tabellen

Patientencharakteristika:

Patient	Alter	PSA in ng/ml	Gleason	D'Amico	Aktivität in MBq (PET)	Zeit in min (PET)
1	-	7.04	3+4 (7a)	INTER	145	107
2	75	15.96	3+3	INTER	140	115
3	69	6.98	3+3	LOW	119	124
4	64	10.20	3+4 (7a)	INTER	151	128
5	73	13.30	4+3 (7b)	INTER	150	122
6	72	5.87	4+3 (7b)	INTER	139	120
7	62	7.06	3+3	LOW	134	122
8	73	9.86	3+4 (7a)	INTER	132	120
9	83	14.10	3+3	INTER	143	120
10	71	3.51	3+3	LOW	138	110
11	72	12.50	3+3	INTER	140	115
12	84	6.00	3+3	LOW	151	115
13	73	9.64	3+3	LOW	145	115
14	75	10.20	3+3	INTER	154	121
15	84	8.24	3+4 (7a)	INTER	152	116
16	68	5.70	3+3	LOW	-	-
17	77	5.90	3+3	LOW	152	118
18	58	4.56	3+4 (7a)	INTER	151	115
19	71	17.90	3+3	INTER	146	124
20	74	6.65	3+3	LOW	-	-
21	71	9.00	3+4 (7a)	INTER	150	134
22	78	9.56	3+3	LOW	142	142
23	68	11.90	3+4 (7a)	INTER	147	128
24	63	14.50	3+3	INTER	131	141
25	83	23.70	3+4 (7a)	HIGH	144	116
26	76	15.30	3+3	INTER	152	130
27	64	-	3+4 (7a)	INTER	153	119
28	71	11.03	-	-	154	118
Mittelwert	72.23	10.01			145,5	
Median	72	9,64			144,42	

(Drop-out von Nummer 20 noch vor jeder Auswertung aufgrund fehlender, verblindeter Biopsie, MRT und PET-CT Daten → daher insgesamt 27 Patienten)

Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung (Variablen für ROC-Analyse und Korrelation):

<i>Variable</i>	W-Wert	p-Wert (gerundet)	p-Wert
<i>Biopsie</i>	0,02507824	<0,001	1,5291E-42
<i>Gleason</i>	0,02617571	<0,001	1,5866E-42
<i>MRT1</i>	0,81940624	<0,001	9,5432E-29
<i>MRT2</i>	0,79635151	<0,001	3,4248E-30
<i>PET1</i>	0,62517667	<0,001	4,5521E-37
<i>PET2</i>	0,5137273	<0,001	2,8825E-41
<i>MRT_MW</i>	0,86233324	<0,001	1,2781E-25
<i>PET_MW</i>	0,66496996	<0,001	1,2574E-35
<i>MRT_Fusion</i>	0,75200425	<0,001	1,2136E-32
<i>PET_Fusion</i>	0,51878304	<0,001	4,068E-41
<i>MRT_Match</i>	0,69508593	<0,001	8,1087E-28
<i>PET_Match</i>	0,28744357	<0,001	1,5181E-38

Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung (Variablen für Kongruenzen):

<i>Variable</i>	W-Wert	p-Wert
<i>MRT</i>	0,91233664	0,03437865
<i>PET</i>	0,93029712	0,08829274
<i>MRT_B</i>	0,8738029	0,01677538
<i>PET_B</i>	0,93673045	0,23008252
<i>MRT_B_NTA</i>	0,7747965	0,00050315
<i>PET_B_NTA</i>	0,84299471	0,00517087

Signifikanzniveau $p \leq 0,05$