

**Diffusionsbildgebung als Biomarker zur
Verlaufsbeurteilung nach MR-gesteuerter
transurethraler Ultraschallablation beim
Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lena Meyer

aus Wittlich

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Winfried A. Willinek
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Brossart

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.02.2024

Aus dem Zentrum für Radiologie, Neuroradiologie, Sonographie und Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Winfried A. Willinek

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	14
1.4 Diskussion	17
1.5 Zusammenfassung	19
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2. Veröffentlichung	29
Abstract	29
Introduction	29
Materials and Methods	30
Results	33
Discussion	35
References	36
3. Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient
ADT	Androgendeprivationstherapie
DCE-MRT	Dynamische kontrastverstärkte MRT (dynamic contrast enhanced)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusionsgewichtete MRT (diffusion weighted imaging)
EBRT	Perkutane Bestrahlung (external beam radiotherapy)
HIFU	Hochintensiv fokussierter Ultraschall
iPSA	Mittleres Initiales Prostataspezifisches Antigen
IRE	Irreversible Elektroporation
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
PCa	Prostatakarzinom
PDT	Photodynamische Therapie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
TULSA-PRO	Transurethrale Ultraschallablation der Prostata

T2w-MRT	T2-gewichtete MRT (T2-weighted)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes und stellt weltweit in 112 Ländern die am häufigsten diagnostizierte Krebsart des Mannes dar. Im Jahre 2020 lag die weltweite Inzidenz bei 1,414,259 Fällen (Sung et al., 2021). In Deutschland macht das PCa den größten Anteil mit 24,6 % aller Krebserkrankungen aus (Erdmann et al., 2021). Das Risiko steigt mit dem Alter - das Prostatakarzinom tritt vor allem zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr auf (Chen et al., 2013). Trotz der sehr hohen Zahlen ist die Mortalitätsrate niedrig und die Prognose günstig, da das PCa häufig indolent, langsam wachsend und weniger aggressiv ist (Bloom et al., 2018).

Im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms in Deutschland wird Männern ab einem Alter von 45 Jahren empfohlen, sich einmal jährlich untersuchen zu lassen. Dies umfasst eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung der äußerlichen Geschlechtsorgane sowie die Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten. Der PSA-Test (Prostata-spezifisches Antigen) stellt bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung dar, sollte jedem Patienten jedoch angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021), da die PSA-Bestimmung einen Grundstein der Diagnostik des Prostatakarzinoms darstellt (Duffy, 2020). Zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollte eine digital-rektale Untersuchung (DRU) durchgeführt werden. Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata ist nicht Teil der Routinediagnostik, kann aber nach gültigen Qualitätsstandards mit in die Diagnostik einbezogen werden und soll multiparametrisch durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Bei auffälligem Befund der DRU, einem erstmaligen PSA-Wert ≥ 4 ng/ml oder auffälligem PSA-Anstieg, sollte zudem eine Biopsie in Betracht gezogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Schumacher et al., 2018). Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt unter Hinzunahme der UICC-Klassifikation (Internationale Vereinigung gegen Krebs) (Paner et

al., 2018). In Bezug auf ein mögliches Rezidiv wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom in Risikogruppen nach d'Amico et al., 1998 eingeteilt: Einstufung in ein niedriges Risiko erhält das Prostatakarzinom mit einem PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a, in ein intermediäres (mittleres) Risiko mit einem PSA-Wert von > 10 ng/ml bis ≤ 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b und in ein hohes Risiko mit einem PSA-Wert von > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c (D'Amico et al., 1998; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Für die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms existiert eine Vielzahl an Therapieoptionen, die individuell angewandt werden: Diese umfassen beobachtendes Abwarten, aktive Überwachung, Androgendeprivationstherapie (ADT), perkutane Bestrahlung (EBRT), Brachytherapie, hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), radikale Prostatektomie und Strahlentherapie (Parker et al., 2020). Weiterhin eingesetzt werden die Kryotherapie, die photodynamischen Therapie (PDT), die laserinduzierte Thermoablation (LITT), die irreversible Elektroporation (IRE) und die Radiofrequenzablation (RFA) (Valerio et al., 2017). Die TULSA-PRO ist ein neues Verfahren der lokalen Therapie von Prostatakarzinomen. Alle Patienten, die für ein beobachtendes Abwarten in Frage kommen, sind prinzipiell auch für eine TULSA-PRO-Therapie geeignet. Die TULSA-PRO hat sich als sichere und effiziente Therapieoption zur Gewebeablation mittels Thermokoagulation erwiesen (Nair et al., 2020; Ramsay et al., 2017) und nutzt einen gerichteten thermischen Ultraschall unter Echtzeit-Rückkopplungskontrolle (Mueller-Wolf et al., 2016). Studien zeigen neben einer Verringerung des vitalen Prostatavolumens (Bonekamp et al., 2019) die klinische Sicherheit und Machbarkeit von TULSA-PRO für die Ganzdrüsenablation der Prostata bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil (Chin et al., 2016; Klotz et al., 2021; Lumiani et al., 2021; Mueller-Wolf et al., 2016). Die älteren Therapien wie Strahlentherapie und Prostatektomie bergen das Risiko für Sexual-, Darm- und Blasenfunktionsstörungen (Burnett et al., 2007; Ficarra et al., 2021; Potosky et al., 2004; Zaorsky et al., 2016). Es fehlt zum aktuellen Zeitpunkt eine Quantifizierung und Standardisierung des Ansprechens auf die TULSA-PRO-Therapie. Die mpMRT ist Teil der Nachuntersuchung nach fokalen Therapien und besteht aus drei wesentlichen Sequenzen: T2-gewichtete MRT (T2w-MRT), diffusionsgewichtete MRT (DWI-MRT) und dynamische kontrastverstärkte MRT

(DCE-MRT) (Esen et al., 2014; Turkbey et al., 2009). Normales Drüsengewebe der Prostata erlaubt eine ungehinderte, freie Wasserbewegung, während aufgrund der erhöhten Zelldichte bei Karzinomen die Wasserdiffusion im extrazellulären Raum des Karzinomgewebes oft eingeschränkt ist (Baliyan et al., 2014; Koh und Collins, 2007; Padhani et al., 2009; Woodfield et al., 2010). Interessant ist hierbei zu analysieren, wie sich der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) in der DWI im Verlauf verhält. Die aus der DWI berechneten ADC-Karten bieten einen quantitativen Parameter zur Bewertung von Prostataregionen mit Verdacht auf PCa (Pepe et al., 2017; Sener, 2001). Erste Daten zur frühen Nachsorge existieren bereits, bei denen der optimale Zeitpunkt für eine MRT-Verlaufsuntersuchung frühestens drei Wochen nach der Behandlung ist (Mäkelä et al., 2020).

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung werden die Veränderungen der ADC-Werte bei bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen mit niedrigem und mittlerem Risiko innerhalb von einem Jahr analysiert, die mit TULSA-PRO als fokale Therapie bei 3 Tesla behandelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1 Monat, 3 Monate und 6-12 Monate. Ziel der Arbeit ist es, herauszufinden, ob die DWI mit ADC als Teil der mpMRT als Parameter für die Überwachung des Ansprechens auf die Therapie oder einen möglichen Progress nach der TULSA-PRO-Behandlung geeignet ist.

1.2 Material und Methoden

Die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit gesichertem niedrig- und intermediärem-Risiko PCa umfasst ein Kollektiv von 42 Patienten, die sich zwischen Mai 2019 und März 2021 einer TULSA-PRO-Behandlung unterzogen. Die Männer im Alter von 53 - 77 Jahre mit 30 Läsionen wurde nach Genehmigung durch die örtliche Ethikkommission (Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz - reference No.2021-15986_1-retrospektiv) in die Auswertung einbezogen. Davon hatten 8 Patienten ein Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und 11 eines mit mittlerem Risiko gemäß der d'Amico-Risikoklassifikation für Prostatakrebs (D'Amico et al., 1998). In der histopathologischen Analyse wiesen 10 Patienten ein Gleason 6, 8 Patienten ein Gleason 7a und 1 Patient ein Gleason 7b auf. Das mittlere initiale prostataspezifische Antigen bei

Diagnose (iPSA) betrug $8,98 \pm 4,23$ ng/ml und der PSA-Wert bei Therapie $8,85 \pm 4,02$ ng/ml. Es erfolgte eine Einstufung von 18 Patienten als Tumorkategorie cT1c und einer als cT2a. Das mittlere Prostatavolumen betrug $45,6 \pm 19,28$ cm³. Die analysierten 30 Läsionen umfassten jeweils zu gleichen Anteilen 10 Läsionen des PIRADS-3-, -4- und -5-Scores. Um den Verlauf nach Ablation zu kontrollieren, wurden die Patienten zu Nachuntersuchungen nach 1, 3 und 6-12 Monaten einbestellt. Insgesamt 19 Patienten mit 30 Läsionen wiesen alle notwendigen Kontrolldaten auf und wurden für die Analyse verwendet. Diese wurden nach Läsionsort und Zeitpunkt nochmals in Subgruppen eingeteilt, um einen möglichen Einfluss des Untersuchungszeitpunktes und Lokalisation des Prostatakarzinomgewebes zu analysieren (Abb. 1. Meyer et al., 2023).

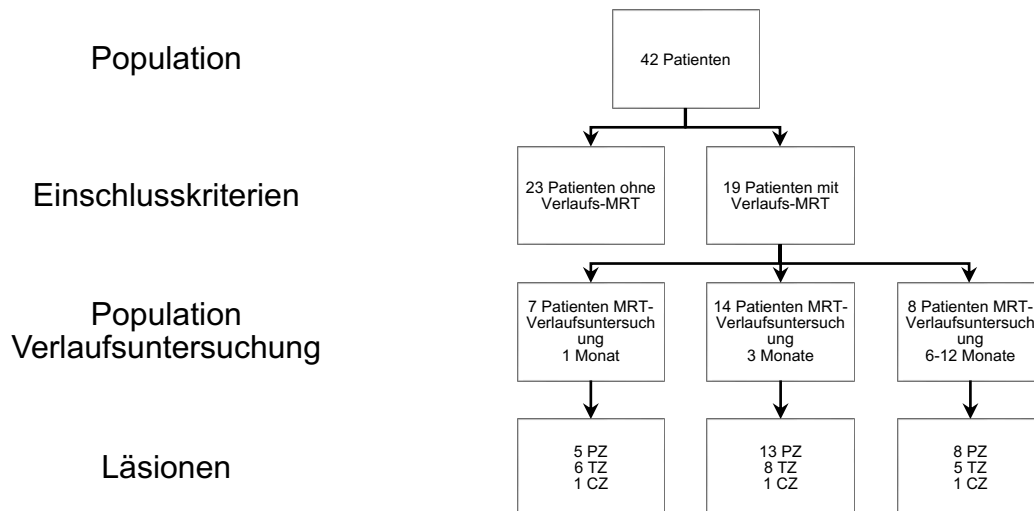


Abb. 1: Studienorganigramm. Läsionen in der jeweiligen Lokalisation: PZ (Periphere Zone), TZ (Transitionalzone), CZ (Zentrale Zone). (Meyer et al., 2023)

Die Auswahl geeigneter Patienten wurde interdisziplinär zwischen Radiologen und Urologen getroffen. Dabei wurden vorab feste Ein- und Ausschlusskriterien definiert (Tabelle 1).

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für eine TULSA-PRO

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Eignung zur Vollnarkose	Zysten, Verkalkungen > 1 cm
Niedriges und intermediäres Risiko Prostatakarzinom	Ausdehnung der Prostatatumoren über die Kapsel
Prostata: Volumen < 90 cc, Länge < 5 cm, axialer Durchmesser < 6 cm	Invasion der Samenblase
Zysten, Verkalkungen < 1 cm (nicht am Drüsenrand)	Metastasen
Tauglichkeit vor Therapie auf Bildgebung bestätigen	Elektrische oder metallische Implantate/metallische Fragmente im Körper

Bei der TULSA-PRO wird ein Ultraschallapplikator durch die Harnröhre eingeführt und somit unmittelbar zur Prostata lokalisiert, um hohe Energie gerichtet (aber nicht fokussiert) an die Prostata abzugeben (Chopra et al., 2010). Die Ultraschallwandlerelemente innerhalb des Applikators sind linear angeordnet und werden vor Therapie genau ausgerichtet. Die gesamte Therapie erfolgt unter MRT-Kontrolle mit maßgeschneiderter Softwarekomponente. Durch die rasche Temperaturerhöhung kommt es zu Gewebeablation durch Thermokoagulation, was den gewünschten Therapieeffekt darstellt. Um das Risiko der Schädigung wichtiger umliegender Strukturen zu verringern, wird mittels MR-Thermometrie Intensität und Temperatur des Ultraschalls, sowie die Rotation des Ultraschallapplikators präzise dargestellt. Grafisch erhält man eine Darstellung des Musters der thermischen Koagulation und kann so zeitgleich die

Koagulation entsprechend der Lokalisation verfolgen und bedarfsweise Anpassungen vornehmen (siehe Abb. 2).

TREATMENT IMAGES

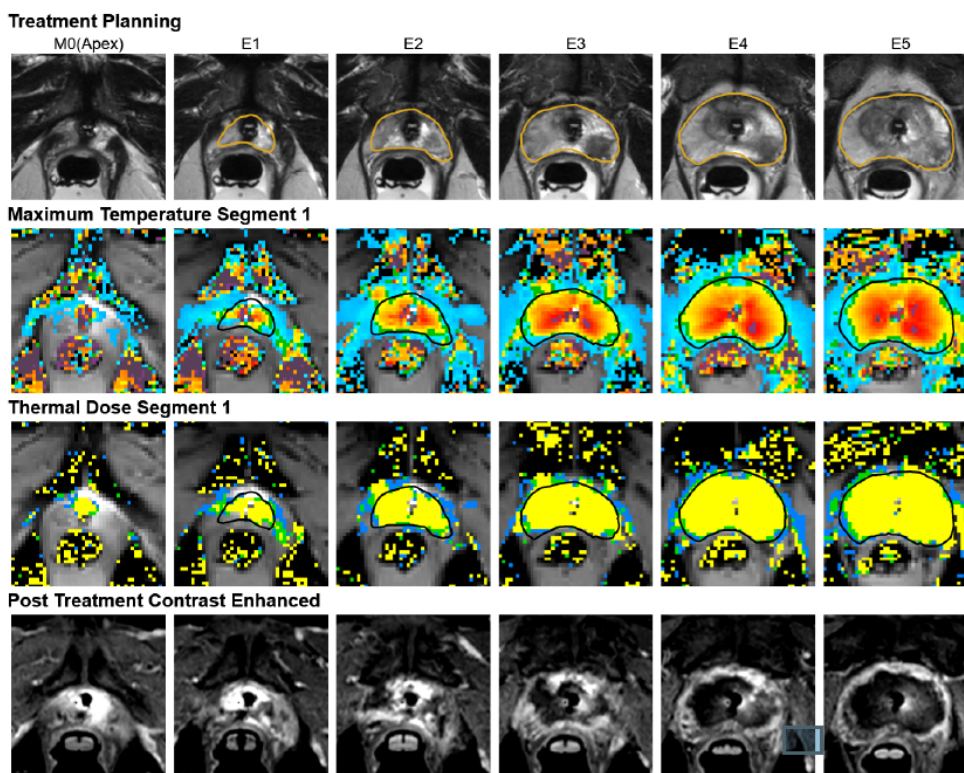


Abb. 2: TULSA-PRO Report: Grafische Darstellung der thermischen Koagulation

Die Verlaufs-Untersuchungen wurden interdisziplinär zwischen radiologischen und urologischen Ärzten nach 1, 3 und 6-12 Monaten durchgeführt und umfassten sowohl klinische als auch bildmorphologische Aspekte. Zur Beurteilung der Bildqualität wurden interne Qualitätskriterien verwendet (1: interne Qualitätskriterien erfüllt, 2: eingeschränkt beurteilbar, 3: nicht ausreichend beurteilbar).

Die mpMRT ist eine Kombination aus anatomischen und funktionellen Informationen aus der MRT-Untersuchung und dient der Detektion abnormer Läsionen der Prostata (Auer et

al., 2017). Für alle Patienten erfolgte die MRT-Bildgebung mit 3,0-Tesla-Hochfeld-MRT (Ingenia 3T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll. Die Berechnung der ADC-Karten (DWI_4B: 0, 100, 400, 800, 1500) erfolgte in IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die Beurteilung der mpMRTs der Patienten erfolgte anhand von PI-RADS v2 (Weinreb et al., 2016). Während des Untersuchungszeitraums erfolgte die Einführung der aktuell gültigen PI-RADS v2.1 (Turkbey et al., 2019). Bei der Bildanalyse wurden zudem die klinisch-urologischen Befunde berücksichtigt. Die letztendliche Lokalisation des Tumorgewebes wurde anhand der Zusammenschau von Biopsie-Befund (Gleason) und mpMRT-Befund (PI-RADS) festgelegt. Dies ermöglichte eine möglichst genaue Beschreibung des Prostatakarzinoms. Es erfolgte die genaue Lokalisation und Zeichnung der Region of Interest (ROI) nach Empfehlungen von PI-RADS. Beim Vorhandensein von multiplen Läsionen wurden 2 Indexläsionen selektiert. Falls möglich wurden eine Läsion der Peripheren Zone und eine der Transitionalzone oder der Zentralzone verwendet. Die Orientierung erfolgte anhand des höchsten PI-RADS-Scores. Um eine möglichst genaue Auswertung zu erhalten, wurden die ROIs in größtmöglicher Ausdehnung des Tumors unter Verwendung der Bildsequenz $b = 1500$ eingezeichnet. Zur Ermittlung eines Kontrollwertes wurden entsprechende Analysen analog an gesundem Prostatagewebe durchgeführt, das als Referenzgewebe diente. Nach Ablation des Gewebes veränderte sich die Struktur der Prostata, sodass zum Einzeichnen der ROIs nach Therapie anatomische Landmarken verwendet wurden (siehe Abb. 3. Meyer et al., 2023).

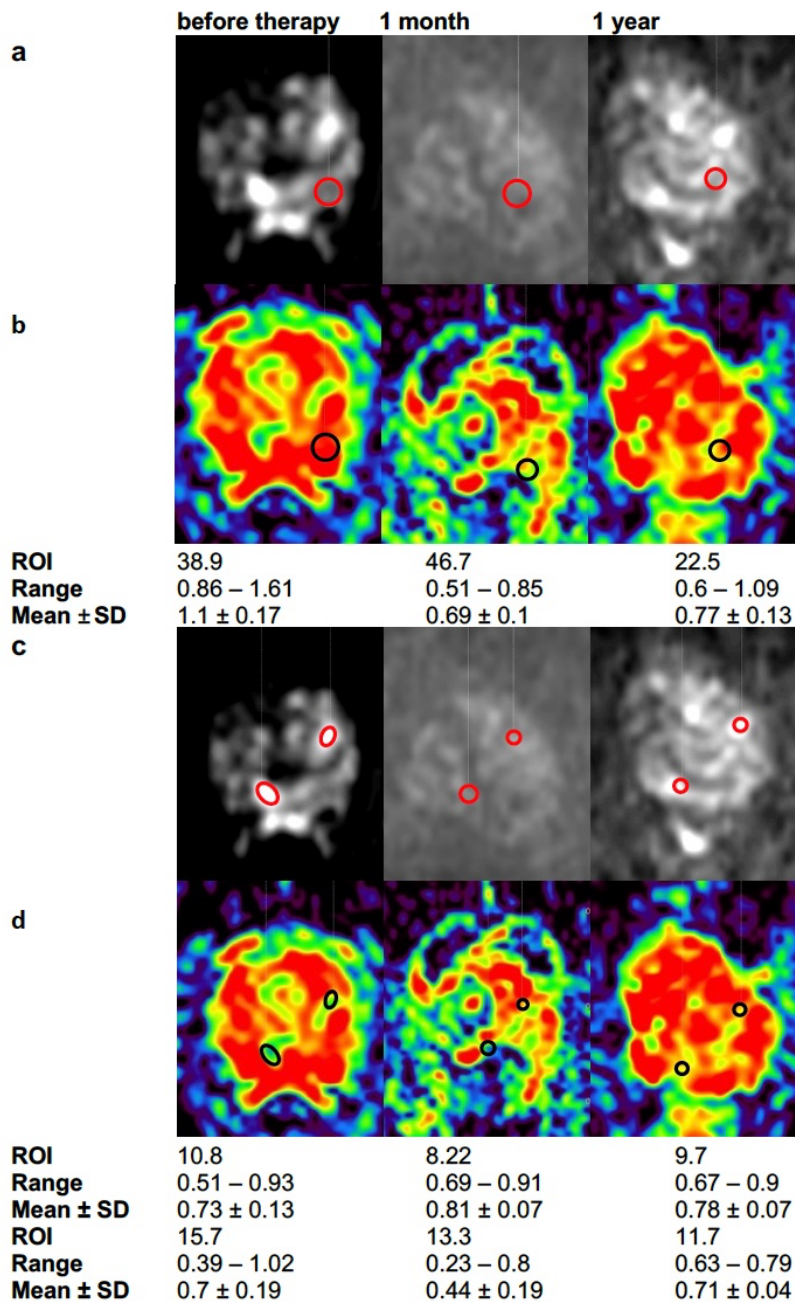


Abb. 3: Patientenbeispiel der ADC-Auswertung und der Lokalisation der ROIs **a,c** DWI mit $b=1500$ in gesundem Prostatagewebe als Referenz (**a**) und sichtbar malignen Gewebe (**c**). ROIs vor Therapie, nach 1 Monat und 1 Jahr. **b,d** ADC Karten. ROIs in sichtbar benignem Gewebe (**b**) und sichtbar malignen Gewebe (**d**). ROIs vor Therapie, nach 1 Monat und 1 Jahr. ROIs in mm^2 . Range (Spannweite) (min.-max.) und Mean (Mittelwert) \pm SD (Standardabweichung) von ADC-Werten in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in benignem Gewebe als Referenz und malignem Gewebe. (Meyer et al., 2023)

Anhand von Boxplots sind die verschiedenen Gruppen der Nachuntersuchungen mit ihren ADC-Werten dargestellt. Die statistische Auswertung hinsichtlich der Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests in SPSS, wodurch eine statistische Signifikanz der Ergebnisse geprüft wurde. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied gewertet.

1.3 Ergebnisse

Das mittlere Zeitintervall zwischen den ersten MRT-Scans vor TULSA-PRO und der Behandlung betrug $128,37 \pm 106,73$ Tage und die mittlere Ablationszeit $50,21 \pm 22,02$ Minuten. Die Größe der ROIs der PCa-Läsionen ist mit $48,82 \pm 46,23$ mm² und im gesunden Prostatagewebe - dem Referenzgewebe - $90,64 \pm 73,69$ mm² angegeben.

Eine Volumenverringerng der Prostata sowie ein Rückgang der PSA-Werte nach der TULSA-PRO-Behandlung zeigte sich in allen Subgruppen zu allen Zeitpunkten. Der mediane PSA-Nadir-Wert wurde innerhalb von 4 Monaten erreicht.

Die mittleren ADC-Werte vor der TULSA-PRO-Behandlung im Tumorgewebe veränderten sich in der frühen Follow-up-Gruppe nach 1 Monat nicht signifikant ($P = 0,835$) und blieben auf einem konstanten Wert. Ebenso verhielt es sich in der 3-Monats-Follow-up-Gruppe ($P = 0,233$): die ADC-Werte stiegen dabei um 9,1 %, wobei der Unterschied nicht signifikant war. In der langfristigen Nachbeobachtung der MRT-Gruppe nach 6-12 Monaten stieg der mittlere ADC-Wert um 29,1 % signifikant ($P = 0,003$). Die ADC-Werte im gesunden, ebenfalls abladierten Referenzgewebe waren nach der Behandlung nach 1, 3 und 6-12 Monaten nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tab. 2 und Abb. 4. Meyer et al., 2023). Im Referenzgewebe unterschieden sich die ADC-Werte signifikant nach 1 Monat ($P = 0,016$) und nahmen um 29,2 % ab. Nach 3 Monaten nahmen die ADC-Werte um 17,9 % signifikant ab ($P = 0,004$). Ebenso sank der entsprechende Wert in der Referenzgewebe-Gruppe nach 6-12 Monaten um 48,5 % signifikant ($P = 0,039$).

Tab. 2: ADC-Werte bei PCa und im Referenzgewebe im Verlauf

ADC (0, 100, 400, 800, 1500)			
		vor Therapie	1 Monat
PCa	(n ₁ =8; n ₂ =12)	0,72 ± 0,15	0,72 ± 0,18
Spannweite		0,54 – 1,06	0,44 – 1,03
Referenz	(n ₁ =8; n ₂ =8)	1,13 ± 0,16	0,80 ± 0,16
Spannweite		0,99 – 1,44	0,57 – 0,99
		vor Therapie	3 Monate
PCa	(n ₁ =14; n ₂ =21)	0,77 ± 0,18	0,84 ± 0,29
Spannweite		0,45 – 1,00	0,13 – 1,46
Referenz	(n ₁ =14; n ₂ =14)	1,12 ± 0,17	0,92 ± 0,17
Spannweite		0,90 – 1,44	0,58 – 1,16
		vor Therapie	6-12 Monate
PCa	(n ₁ =8; n ₂ =14)	0,79 ± 0,16	1,02 ± 0,35
Spannweite		0,58 – 1,06	0,59 – 1,98
Referenz	(n ₁ =8; n ₂ =8)	1,20 ± 0,15	0,91 ± 0,29
Spannweite		0,99 – 1,44	0,51 – 1,46

ADC-Werte in 10⁻³ mm²/s (Median ± Standardabweichung) an Zeitpunkten vor Therapie/ 1 Monat/ 3 Monate / 6-12 Monate in Prostatakarzinom-Läsionen (PCa) und gesundem Prostatagewebe (Referenzgewebe) Spannweite (min. – max.). (Meyer et al., 2023)

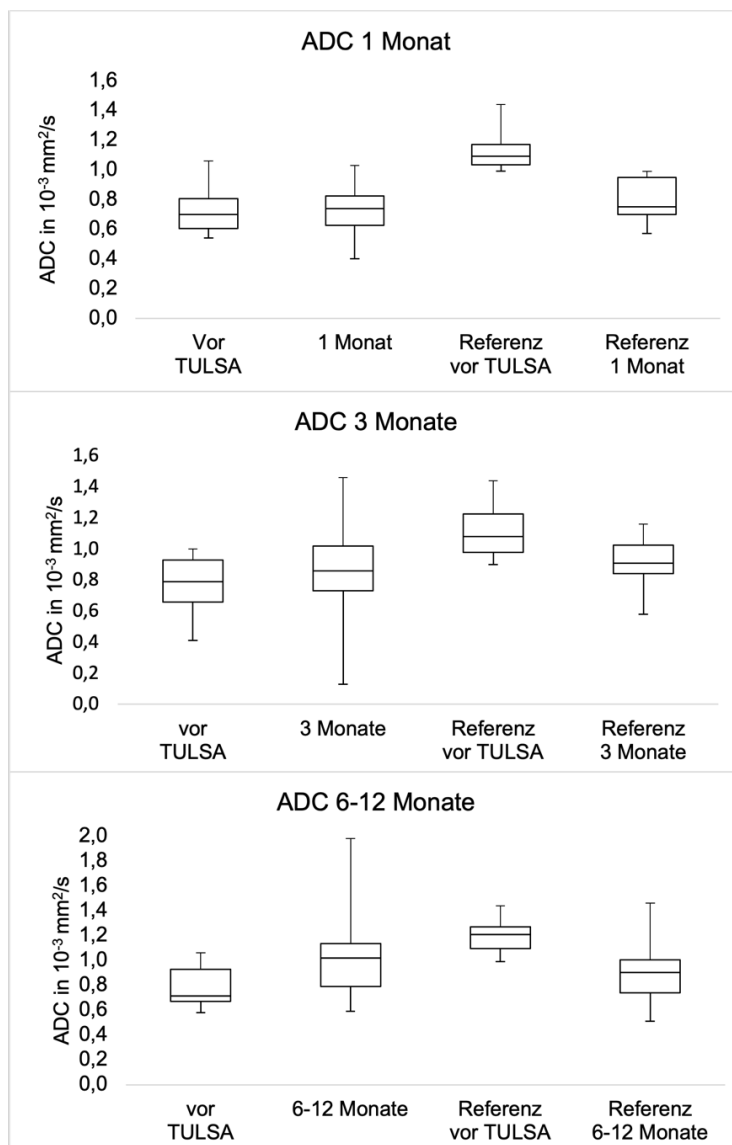


Abb. 4: ADC Werte Boxplots der Subpopulationen im Verlauf (Meyer et al., 2023)

Die Analyse konnte auf die DWI als führende Sequenz beschränkt werden, da es kein Upgrade gemäß der PIRADS-Klassifikation bei den Nachuntersuchungen in der Zusammenschau von T2w und DCE gab. Die T2w und DCE veränderten sich im Vergleich zur Voruntersuchung nach der Behandlung nicht. Während dieser Nachuntersuchungen bis zum Zeitpunkt von 12 Monaten wurde bei keinem der 19 Patienten ein biochemisches Rezidiv des PCa gemäß der Phoenix-Definition dokumentiert, die ein Therapie-Versagen als einen PSA-Anstieg von 2 ng/ml über Nadir definiert (Roach et al., 2006). Alle unsere Bilder konnten in den Qualitätskriterien der Kategorie 1 zugeordnet werden.

1.4 Diskussion

In dieser retrospektiven Auswertung wurden die Veränderungen der ADC-Werte bei bioptisch nachgewiesenem Prostatakarzinom mit niedrigem und mittlerem Risiko nach 1 Monat, 3 Monaten und 6-12 Monaten in Zusammenschau der klinischen Parameter nach TULSA-PRO Therapie analysiert.

In den Follow-Ups konnte ein Anstieg der ADC-Werte im Langzeitverlauf beobachtet werden, während sich der ADC-Wert nach einem Monat im Durchschnitt nicht veränderte. In früheren Studien zeigte sich im subakuten Verlauf nach einem anfänglichen Anstieg nach 3 Wochen eine Abnahme des ADC-Wertes um 4 %. Die DWI hat im subakuten Verlauf keinen zusätzlichen Nutzen für die Beurteilung der Ablationszone nach TULSA-PRO zu bieten (D'Amico et al., 2006; Mueller-Wolf et al., 2016). Allerdings stellt sich die Frage, ob der spätere Anstieg ein möglicher Biomarker für den Verlauf nach Behandlung sein könnte. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass ein steigender ADC-Wert nach der Behandlung ein Ansprechen auf Therapie vorhersagen kann (Roach et al., 2006; Silvera et al., 2005). Der ansteigende ADC-Wert hängt mit Ablationsprozessen zusammen, die eine Zellyse oder Nekrose verursachen, was wiederum zu einem Anstieg der Wasserdiffusion und schließlich des ADC-Werts führt (Kim et al., 2008; Maffazzoli et al., 2020; Yankeeloy et al., 2007). In der vorliegenden Untersuchung wurde bei allen Verlaufsuntersuchungen eine Heterogenität der ADC-Werte beobachtet. Es gab zu jedem Zeitpunkt Fluktuationen, also Werte, die anstiegen und sanken entgegen den Durchschnittswerten.

Weiteren Studien zufolge zeigen sich Rezidive und Residualkarzinome in der mpMRT ähnlich wie das unbehandelte Prostatakarzinom als Bereiche mit eingeschränkter Diffusion und entsprechend hohem Signal auf DWI-Bildern und niedrigen ADC-Werten. Die DWI ist hauptsächlich in der Peripheren Zone etabliert, stellt allerdings auch einen Teil der Auswertung der Transitionalzone und Peripheren Zone dar.

Das Fehlen einer standardisierten Auswertung stellt ein Problem dar, da es kein validiertes MRT-Scoring-System für die Befundung nach TULSA-PRO gibt. Die PIRADS-Klassifikation ist nur für die Beurteilung von unbehandeltem Prostatagewebe konzipiert (Gleason und Mellinger, 1974; Padhani et al., 2009) und nicht für Befundung nach Fokaler

Therapie. Erste Überlegungen zu Verlaufsuntersuchungen nach Fokalen Therapien existieren bereits (Kim et al., 2008; Muller et al 2014; Muller et al., 2015).

Studien zufolge können nach HIFU falsch positive DWI-Befunde auftreten. Ausgelöst werden diese durch die Fibrose, die sich nach der Therapie entwickeln kann. Dies führt zu niedrigeren ADC-Werten, die ein Rezidiv des Prostatakarzinoms vortäuschen könnten (Hamstra et al., 2007). Die fibrotischen Remodellierungen könnten einen Einfluss auf die schwankenden ADC-Werte der einzelnen Läsionen der Patienten nach TULSA-PRO Therapie und die Heterogenität haben.

In den Follow-Ups wurden häufig Blutungen beobachtet, welche teilweise erst spät resorbiert wurden und lange bestehen blieben, was die Befundung erschwerte und einen Einfluss auf die ADC-Wert-Messung hat. Ähnliche Beobachtungen wurden in älteren Studien beschrieben: Blutungen nach Prostatabiopsien hatten einen Einfluss auf die DWI (Ghafoor et al., 2020). Einige Studien, die sich mit der mpMRT nach HIFU und der Fragestellung nach Eignung zur Verlaufskontrolle beschäftigten, geben Hinweise darauf, dass die mpMRT dazu neigt Resttumorgewebe nach HIFU zu übersehen (Khandwala et al., 2022). Neben falsch-positiven Befunden in der DWI, konnten auch solche in T2- und T1-Wichtung nach HIFU gesehen werden. Entzündungen und Ödeme können ein Residuum nach HIFU-Behandlung in der kontrastverstärkten T1-Phase imitieren (Apfelbeck et al., 2019; Dickinson et al. 2017; Rouvière et al. 2001).

Im abladierten Referenzgewebe konnte zu allen Zeitpunkten in den Verlaufsuntersuchungen eine Abnahme der ADC-Werte festgestellt werden. In den 3 verschiedenen Gruppen nach 1, 3 und 6-12 Monaten unterschieden sich diese Werte nicht signifikant. Somit konnte in allen 3 Gruppen ein ähnlicher Wert nach Behandlung gesehen werden, um den sich die einzelnen Werte einpendelten. Es stellt sich die Frage nach der Möglichkeit der Bestimmung eines Indexwertes, den man in frühen Untersuchungen nach 1 oder 3 Monaten bestimmen könnte. Bei Unterschreiten dieses Kennwertes könnte man entscheiden, ob sich im behandelten gutartigen Prostatagewebe eine neue Tumoraläsion entwickelt. Dies würde das Erkennen eines Rezidivs oder Progresses des PCa im zuvor nicht befallenen Gewebe ermöglichen.

Während die ADC-Werte im Langzeitverlauf anstiegen, wurde eine Abnahme sowohl des Prostatavolumens als auch des PSA-Wertes beobachtet. Zahlreiche frühere Studien zur Nachsorge nach einer HIFU-Therapie zeigten ebenfalls eine Abnahme des Drüsenvolumens (Ghafoor et al., 2020; Kim et al., 2008). Zudem wurde auch ein Verlust der zonalen Anatomie der Drüse beschrieben, was unseren Auswertungen entspricht. Dies führt zu einer Einschränkung der Differenzierung zwischen Zentraler und Peripherer Zone (Lee et al., 2011; Yankeelov et al., 2007).

Folgende Einschränkungen der Auswertung sind anzuführen. Das Patientenkollektiv ist klein und es bestand innerhalb der Gruppe eine Heterogenität aufgrund von PCa mit niedrigem und mittlerem Risiko sowie unterschiedlicher Läsionsgröße, PIRADS-Score, Prostatavolumen und PSA-Werten. In einigen Fällen wurden die Voraufnahmen vor der TULSA-PRO in Abständen von mehr als 4 Monaten vor Therapie durchgeführt. In diesem Zeitintervall kann sich das ADC-Muster ändern. Es wurden Bewertungssubgruppen gebildet und nicht die Gesamtheit der Population zu allen 3 Zeitpunkten betrachtet und mit den entsprechenden MRT-Daten vor TULSA-PRO-Behandlung verglichen und analysiert. Trotz anatomischer Landmarken kann es aufgrund der Schrumpfung des Prostatavolumen und dem Verlust der zonalen Gliederung nach TULSA-PRO zu möglichen Fehlern bei der ADC-Messung kommen. Die 3,0-T-MRT-Bildgebung hatte einen positiven Einfluss auf die Analyse der Bilder, da es qualitativ hochwertige Bilder generiert. Alle unsere Bilder konnten der Kategorie 1 zugeordnet werden. Zusätzlich wurden alle Bilder auf demselben Gerät angefertigt, was die Vergleichbarkeit der Bilder verbesserte.

1.5 Zusammenfassung

Die transurethrale Ultraschallablation der Prostata (TULSA-PRO) ist ein neues fokales Therapieverfahren, welches eine schonende Alternative für Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom darstellt. Ältere Therapieverfahren führen häufiger zu beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Blasen-, Darm- und Sexualfunktionsstörungen. Daher besteht ein steigender Bedarf an möglichst wenig invasiven, aber dennoch effizienten Therapien. Um das Ergebnis der TULSA-PRO Behandlung und einen möglichen Progress des Prostatakarzinoms nach der Therapie quantifizieren und subjektivieren zu können, wird jedoch ein standardisiertes Protokoll für die Nachsorge benötigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 19 Patienten nach 1 Monat, 3 Monaten und 6-12 Monaten im Rahmen der Nachsorge untersucht. Zum einen wurden klinisch-urologische Parameter in die Auswertung einbezogen, bei denen sich ein Rückgang der PSA-Werte sowie des Prostatavolumens zu jedem Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchungen zeigte. Als einen möglichen radiologischen Parameter der Quantifizierung der Nachsorge, wurde andererseits der Diffusionskoeffizient (ADC) in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie als Teil der multiparametrischen MRT ausgewertet. Bei den 19 Patienten wurde der ADC-Wert in insgesamt 30 Läsionen nach 1 Monat, 3 Monaten und 6-12 Monaten gemessen. Der ADC-Wert hat im frühen Verlauf keine eindeutige Aussagekraft, da er durch viele Störfaktoren wie beispielsweise Blutungen oder fibrotische Remodellierungen beeinflusst werden kann und in den Auswertungen sowohl anstieg als auch sank. Dies wurde auch schon in anderen Studien beobachtet. Im Langzeitverlauf konnte jedoch festgestellt werden, dass der ADC-Wert signifikant ansteigt. Der ADC-Wert könnte somit einen potenziellen Biomarker für Nachsorgeuntersuchungen und einen ersten Schritt zu einer möglichen Quantifizierung nach der TULSA-PRO-Behandlung darstellen. Im Rahmen der Untersuchung wurde zudem beobachtet, dass sich der ADC-Wert im gesunden, ebenfalls abladierten Prostatagewebe bereits früh auf einen bestimmten Wert einstellt. Dies wirft die Frage nach einer möglichen prädiktiven Bedeutung des ADC-Wertes auf. Möglicherweise könnte in weiteren Untersuchungen ein Indexwert im frühen Verlauf ermittelt werden, anhand dessen eine Entscheidung getroffen werden kann, ob sich im abladierten, gesunden Prostatagewebe eine neue Tumorkläsion entwickelt.

1.6 Literaturverzeichnis der Deutschen Zusammenfassung

Apfelbeck M, Chaloupka M, Schlenker B, Stief CG, Clevert DA. Follow-up after focal therapy of the prostate with high intensity focused ultrasound (HIFU) using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in combination with MRI image fusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 73: 135-143

Auer T, Edlinger M, Bektic J, Nagele U, Herrmann T, Schäfer G, Aigner F, Junker D. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol* 2017; 35: 687-693

Baliyan V, Das CJ, Sharma S, Gupta AK. Diffusion-weighted imaging in urinary tract lesions. *Clin Radiol* 2014; 69: 773-782

Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Rayn KN, Sabarwal VK, Bakhutashvili I, Valera V, Turkbey B, Pinto PA, Wood BJ. "Super-active surveillance": MRI ultrasound fusion biopsy and ablation for less invasive management of prostate cancer. *Gland Surg* 2018; 7: 166-187

Bonekamp D, Wolf MB, Roethke MC, Pahernik S, Hadaschik BA, Hatiboglu G, Kuru TH, Popeneciu IV, Chin JL, Billia M, Relle J, Hafron J, Nandalur KR, Staruch RM, Burtnyk M, Hohenfellner M, Schlemmer HP. Twelve-month prostate volume reduction after MRI-guided transurethral ultrasound ablation of the prostate. *Eur Radiol* 2019; 29: 299-308

Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus S, Liebert M, Moul JW, Chen J, Zhang D, Yan W, Yang D, Shen B. Translational bioinformatics for diagnostic and prognostic prediction of prostate cancer in the next-generation sequencing era. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 901578.

Chin JL, Billia M, Relle J, Roethke MC, Popeneciu IV, Kuru TH, Hatiboglu G, Mueller-Wolf MB, Motsch J, Romagnoli C, Kassam Z, Harle CC, Hafron J, Nandalur KR, Chronik BA, Burtnyk M, Schlemmer HP, Pahernik S. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue in Patients with Localized Prostate Cancer: A Prospective Phase 1 Clinical Trial. *Eur Urol* 2016; 70: 447-455

Chopra R, Burtnyk M, N'djin WA, Bronskill M. MRI-controlled transurethral ultrasound therapy for localised prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 804-821

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974

D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: S11-15

Dickinson L, Ahmed HU, Hindley RG, McCartan N, Freeman A, Allen C, Emberton M, Kirkham AP. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2017; 35: 30.e9-30.e15

Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 326-339

Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld, Haberland J, Imhoff M, Kraywinkel K, Starker A, von Berenberg-Gossler P, Wienecke A. Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. In Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: 12. Ausgabe, 2021: 24

Esen T, Turkbey B, Patel A, Futterer J. Multiparametric MRI in prostate cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 296810.

Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405-417

Ghafoor S, Becker AS, Stocker D, Barth BK, Eberli D, Donati OF, Vargas HA. Magnetic resonance imaging of the prostate after focal therapy with high-intensity focused ultrasound. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45: 3882-3895

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58–64

Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 4104–4109

Khandwala YS, Morisettey S, Ghanouni P, Fan RE, Soerensen SJC, Rusu M, Sonn GA. Evaluation of post-ablation mpMRI as a predictor of residual prostate cancer after focal high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation. *Urol Oncol* 2022; 40: 489.e9-489.e17

Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1180-1186

Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, Hatiboglu G, Koch M, Penson D, Raman S, Oto A, Fütterer J, Serrallach M, Relle J, Lotan Y, Heidenreich A, Bonekamp D, Haider M, Tirkes T, Arora S, Macura KJ, Costa DN, Persigehl T, Pantuck AJ, Bomers J, Burtnyk M, Staruch R, Eggener S. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer. *J Urol* 2021; 205: 769-779

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622-1635

Lee JY, Chang IH, Moon YT, Kim KD, Myung SC, Kim TH, Lee JB. Effect of Prostate Biopsy Hemorrhage on MRDW and MRS Imaging. *Korean J Urol*. 2011; 52: 674-680

Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021: S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.1. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriffsdatum: 21.02.2023)

Lumiani A, Samun D, Sroka R, Muschter R. Single center retrospective analysis of fifty-two prostate cancer patients with customized MR-guided transurethral ultrasound ablation (TULSA). *Urol Oncol* 2021; 39: 830.e9-830.e16

Maffazzioli L, Zilio MB, Klamt AL, Duarte JA, Mazzini GS, Campos VJ, Chedid MF, Gurski RR. ADC as a predictor of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 3934-3942

Mäkelä P, Anttinen M, Suomi V, Steiner A, Saunavaara J, Sainio T, Horte A, Taimen P, Boström P, Blanco Sequeiros R. Acute and subacute prostate MRI findings after MRI-guided transurethral ultrasound ablation of prostate cancer. *Acta Radiol* 2021; 62: 1687-1695

Meyer L, Bohlscheid A, Lemmer O, van de Plas J, Leboutte F, Hadaschik BA, Neisius A, Willinek WA. MR-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: Initial Experience of Monitoring Tumor Response by Dynamic Apparent Diffusion Coefficient Measurements at 3.0 T. *Urol Int* 2023; 18: 1-9

Mueller-Wolf MB, Röthke MC, Hadaschik B, Pahernik SA, Chin JL, Relle J, Burtnyk M, Dubler S, Motsch J, Hohenfellner M, Schlemmer HP, Bonekamp D. Transurethral MR-Thermometry Guided Ultrasound Ablation of the Prostate – The Heidelberg Experience During Phase I of the TULSA-PRO Device Trial. *Magnetom Flash* 2016; 66: 130-137

Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, Moul JW, Pinto PA, Rastinehad AR, Robertson C, de la Rosette J, Sanchez-Salas R, Jones JS, Ukimura O, Verma S, Wijkstra H, Marberger M. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int* 2014; 113: 218-227

Muller BG, van den Bos W, Brausi M, Fütterer JJ, Ghai S, Pinto PA, Popeneciu IV, de Reijke TM, Robertson C, de la Rosette JJ, Scionti S, Turkbey B, Wijkstra H, Ukimura O, Polascik TJ. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2015; 33: 1503-1509

Nair SM, Hatiboglu G, Relle J, Hetou K, Hafron J, Harle C, Kassam Z, Staruch R, Burtnyk M, Bonekamp D, Schlemmer HP, Roethke MC, Mueller-Wolf M, Pahernik S, Chin JL. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation in patients with localised prostate cancer: 3-year outcomes of a prospective Phase I study. *BJU Int* 2021; 127: 544-552

Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102-125

Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* 2018 73: 560-569

Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 1119-1134

Pepe P, D'Urso D, Garufi A, Priolo G, Pennisi M, Russo G, Sabini MG, Valastro LM, Galia A, Fraggetta F. Multiparametric MRI Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Accuracy in Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer. *In Vivo* 2017; 31: 415-418

Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358-1367

Ramsay, E.; Mougnot, C.; Staruch, R.; Boyes, A.; Kazem, M.; Bronskill, M.; Foster, H.; Sugar, L.; Haider, M.; Klotz, L.; Chopra R. Evaluation of Focal Ablation of Magnetic Resonance Imaging Defined Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging Controlled Transurethral Ultrasound Therapy with Prostatectomy as the Reference Standard. *J Urol* 2017; 197: 255–261

Roach M, Hanks G, Thames H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in

men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 96

Rouvière O, Lyonnet D, Raudrant A, Colin-Pangaud C, Chapelon JY, Bouvier R, Dubernard JM, Gelet A. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 265-274

Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, Dadaev T, Leongamornlert D, Anokian E, Cieza-Borrella C, Goh C, Brook MN, Sheng X, Fachal L, Dennis J, Tyrer J, Muir K, Lophatananon A, Stevens VL, Gapstur SM, Carter BD, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM Jr, Batra J, Chambers S, Moya L, Clements J, Horvath L, Tilley W, Risbridger GP, Gronberg H, Aly M, Nordström T, Pharoah P, Pashayan N, Schleutker J, Tammela TLJ, Sipeky C, Auvinen A, Albanes D, Weinstein S, Wolk A, Håkansson N, West CML, Dunning AM, Burnet N, Mucci LA, Giovannucci E, Andriole GL, Cussenot O, Cancel-Tassin G, Koutros S, Beane Freeman LE, Sorensen KD, Orntoft TF, Borre M, Maehle L, Grindedal EM, Neal DE, Donovan JL, Hamdy FC, Martin RM, Travis RC, Key TJ, Hamilton RJ, Fleshner NE, Finelli A, Ingles SA, Stern MC, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, Lu YJ, Zhang HW, Feng N, Mao X, Guo X, Wang G, Sun Z, Giles GG, Southey MC, MacInnis RJ, FitzGerald LM, Kibel AS, Drake BF, Vega A, Gómez-Caamaño A, Szulkin R, Eklund M, Kogevinas M, Llorca J, Castaño-Vinyals G, Penney KL, Stampfer M, Park JY, Sellers TA, Lin HY, Stanford JL, Cybulski C, Wokolorczyk D, Lubinski J, Ostrander EA, Geybels MS, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Weischer M, Bisbjerg R, Røder MA, Iversen P, Brenner H, Cuk K, Holleczeck B, Maier C, Luedeke M, Schnoeller T, Kim J, Logothetis CJ, John EM, Teixeira MR, Paulo P, Cardoso M, Neuhausen SL, Steele L, Ding YC, De Ruyck K, De Meerleer G, Ost P, Razack A, Lim J, Teo SH, Lin DW, Newcomb LF, Lessel D, Gamulin M, Kulis T, Kaneva R, Usmani N, Singhal S, Slavov C, Mitev V, Parliament M, Claessens F, Joniau S, Van den Broeck T, Larkin S, Townsend PA, Aukim-Hastie C, Gago-Dominguez M, Castela JE, Martinez ME, Roobol MJ, Jenster G, van Schaik RHN, Menegaux F, Truong T, Koudou YA, Xu J, Khaw KT, Cannon-Albright L, Pandha H, Michael A, Thibodeau SN, McDonnell SK, Schaid DJ, Lindstrom S, Turman C, Ma J, Hunter DJ, Riboli E, Siddiq A, Canzian F, Kolonel LN, Le Marchand L, Hoover RN, Machiela MJ, Cui Z, Kraft P, Amos CI, Conti DV, Easton DF, Wiklund F, Chanock SJ, Henderson BE, Kote-Jarai Z, Haiman CA, Eeles RA; Profile

Study; Australian Prostate Cancer BioResource (APCB); IMPACT Study; Canary PASS Investigators; Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3); PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium; Cancer of the Prostate in Sweden (CAPS); Prostate Cancer Genome-wide Association Study of Uncommon Susceptibility Loci (PEGASUS); Genetic Associations and Mechanisms in Oncology (GAME-ON)/Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility (ELLIPSE) Consortium. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018; 50: 928-936

Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 299-326

Silvera S, Oppenheim C, Touzé E, Ducreux D, Page P, Domingo V, Mas JL, Roux FX, Frédy D, Meder JF. Spontaneous intracerebral hematoma on diffusion-weighted images: influence of T2-shine-through and T2-blackout effects. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 236–241

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249

Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1471-1480

Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76: 340-351

Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 71: 17-34

Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69: 16-40

Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF 2nd. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: W316-322

Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging* 2007; 25: 1-13

Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML, Horwitz EM. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 48: 50-60

2. Veröffentlichung

Urologia
Internationalis

Research Article

Urol Int
DOI: 10.1159/000529873

Received: December 7, 2022
Accepted: February 20, 2023
Published online: April 18, 2023

MR-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: Initial Experience of Monitoring Tumor Response by Dynamic Apparent Diffusion Coefficient Measurements at 3.0 T

Lena Meyer^a Andreas Bohlscheid^b Oscar Lemmer^c Jeroen van de Plas^c
Francois Leboutte^c Boris A. Hadaschik^d Andreas Neisius^c
Winfried A. Willinek^b

^aUniversity of Bonn, Bonn, Germany; ^bDepartment of Radiology, Neuroradiology, Sonography and Nuclear Medicine, Hospital of the Barmherzige Brüder Trier, Trier, Germany; ^cDepartment of Urology and Pediatric Urology, Hospital of the Barmherzige Brüder Trier, Trier, Germany; ^dDepartment of Urology, University Hospital Essen, Essen, Germany

Keywords

Prostate cancer · MR-guided transurethral ultrasound ablation · Diffusion-weighted magnetic resonance imaging · Dynamic apparent diffusion coefficient monitoring

Abstract

Introduction: Diffusion-weighted imaging (DWI) as part of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is an important sequence for the detection of prostate cancer (PCa). The objective of this retrospective analysis was to evaluate changes in apparent diffusion coefficient (ADC) measurements in biopsy-proven PCa undergoing TULSA-PRO (MR-guided transurethral ultrasound ablation of the prostate) at 3.0 T after 1, 3, and 6–12 months posttreatment. **Methods:** Nineteen patients underwent follow-up examinations after 1, 3, and 6–12 months including mpMRI at 3.0 T and urological-clinical examinations with quantitative analysis of ADCs. **Results:** In PCa, a significant increase of ADC values after 6–12 months was

measured after TULSA-PRO treatment by 29.1% (pre-TULSA: $0.79 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 6–12 months: $1.02 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), while the corresponding value in the reference tissue decreased by 48.5% (pre-TULSA: $1.20 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 6–12 months: $0.91 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). The mean ADC values in the early follow-up groups at 1 and 3 months did not change significantly. **Conclusion:** DWI with ADC as part of mpMRI can serve as a biomarker to dynamically monitor the follow-up after TULSA after 6–12 months. For early posttreatment progression, it is not suitable due to too many confounding variables.

© 2023 S. Karger AG, Basel

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most common solid malignant tumor in men in Germany with 22.75% of all cancers, with a 5-year survival rate of 89% [1] and the second most diagnosed cancer in men worldwide with

Table 1. Date of TULSA-PRO

Patient	Tulsa
1	05/2019
2	09/2019
3	10/2019
4	11/2019
5	01/2020
6	01/2020
7	05/2020
8	05/2020
9	06/2020
10	06/2020
11	06/2020
12	06/2020
13	07/2020
14	07/2020
15	08/2020
16	08/2020
17	09/2020
18	11/2020
19	11/2020

approximately 1.4 million diagnoses in 2020 [2]. The number of PCa detected at autopsy is about the same worldwide [3].

There exist different types of focal treatment for PCa: high-intensity focused ultrasound (HIFU), cryotherapy, photodynamic therapy, laser interstitial thermal therapy, brachytherapy, irreversible electroporation, and radio-frequency ablation [4]. TULSA-PRO (MR-guided transurethral ultrasound ablation of the prostate, Profound Medical Corp., Mississauga, Canada) as a new procedure has proven to be a safe and efficient therapeutic option which uses directional thermal ultrasound under magnetic resonance imaging (MRI) thermometry feedback control for prostatic ablation [5]. There exist first promising studies on the outcome of this therapy [5–9]. The question still remains how we can quantify the response to TULSA therapy, especially in the long-term course, and detect PCa at an early stage. As most probably, in most cases cancer proven by re-biopsy is persistent/residual (untreated) cancer rather than relapse.

Part of the follow-up after focal therapy is the multiparametric MRI (mpMRI) which is composed of 3 essential sequences: T2w MRI (axial, coronal, and sagittal – to assess morphology), DWI (diffusion-weighted MRI, axial – to assess cell density), and DCE (contrast-enhanced dynamic MRI, axial – to assess blood flow (neovascularization)) [10, 11]. DWI is becoming increasingly important in the detection, localization, and characterization of tumors in the clinical management of

PCa in patients with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels [12]. Normal glandular prostate tissue permits unimpeded free water movement [13]. Due to the increased cellular density of cancer, water diffusion in the extracellular space of cancer tissue is often restricted [14]. Initial data exist on how the ADC on DWI changes in early follow-up after 1 and 3 weeks [15].

In this retrospective evaluation, the changes of the ADC in biopsy-proven low-risk and intermediate-risk PCa treated with TULSA-PRO at 3T will be analyzed in the period up to 1 year. This allows us to find out whether DWI with ADC as part of mpMRI is suitable as a parameter for monitoring progress or response to therapy after TULSA treatment.

Material and Methods

Patients

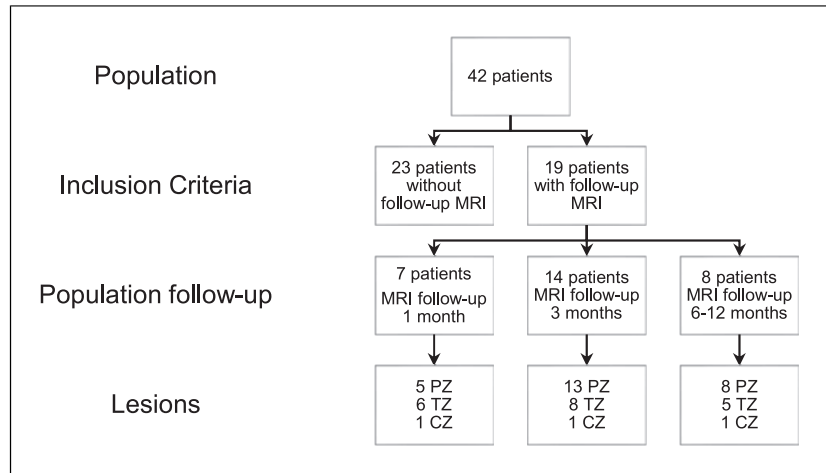
We analyzed retrospective follow-up data of treatment-naïve 19 patients from a population of 42 patients with localized, randomized- and targeted-biopsy-proven low-risk and intermediate-risk PCa who received a TULSA-PRO treatment between May 2019 and March 2021 (shown in Table 1). The decision on the patients' potential treatment was made by consensus of urologists and radiologists. All patients who may have active surveillance are also eligible for TULSA therapy. Overall, low-risk PCa (according to EAU risk stratification or d'Amico) is eligible for focal therapy. The study was approved by the Local Ethics Committee, and all patients gave their written informed consent. There were various inclusion criteria: suitability for general anesthesia, the volume of the prostate not larger than 90 cc, not longer than 5 cm, and the axial diameter should not exceed 6 cm. The prostate tissue could not have cysts or calcifications larger than 1 cm. Patients with prostate tumors extending beyond the capsule, seminal vesicle invasion, or metastases were not eligible for TULSA treatment as well as diseased patients with electrical or metallic implants in the body.

The follow-up included urological-clinical as well as radiological follow-up examination after 1, 3, and 6–12 months. After subtracting missing follow-ups and mpMRI image data, it resulted a collective of 19 patients. Not all patients participated in all follow-up examinations (shown in Fig. 1). The radiological follow-up examination consisted of mpMRI of the prostate on the 3.0T.

TULSA

TULSA-PRO (Profound Medical Corp., Mississauga, Canada) represents a new minimally invasive treatment method for the ablation of benign and malignant prostate tissue. The ultrasound applicator is inserted via the urethra and touches the prostate gland to deliver ultrasound energy directly into the prostate gland. The linear arrangement of ultrasound transducer elements that emit directed high-intensity ultrasound energy, rapidly increase the tissue temperature of the prostate to ablation by thermocoagulation. A flow of water over the ultrasound applicator and the endorectal cooling device protects the surrounding tissue thermally. The treatment is performed under MRI control with a customized software component. MRI thermometry during

Fig. 1. Study organigram with population, inclusion criteria, subpopulations, and lesions included in the retrospective evaluation.



treatment can accurately and precisely visualize the intensity and temperature of the ultrasound as well as the rotation of the ultrasound applicator thus the pattern of thermal coagulation in the prostate [8, 9, 16, 17].

MR Imaging

MRI was performed at 3.0 Tesla high-field system (Ingenia 3T, Philips Healthcare, Best, Netherlands) in all patients using the same examination protocol. Multiparametric imaging with T2w, DWI, and DCE was obtained. After image acquisition, ADC maps of ADC (DWI_4B: 0, 100, 400, 800, 1,500) were calculated on IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, Best, Netherlands). The specific sequence parameters of DWI_4B are shown in Table 2.

Follow-Up

The follow-up was carried out interdisciplinarily in combination with urological and radiological examinations. The patients were initially visited closely at intervals of 1, 3, and 6–12 months. Clinical urological examinations and regular laboratory tests were carried out to observe the course of the PSA value. The urological follow-up included a history of functional complaints such as urge symptoms, micturition complaints, blood discharge, residual urine, incontinence, or erectile dysfunction, as well as a sonographic check. The international index of erectile function (IIEF-5) score, international prostate symptom score (IPSS), and incontinence grade was collected. mpMRI was evaluated with addition of the PI-RADS classification. Guidelines recommend MRI and control biopsies to evaluate the outcome [18]. After counselling, no patient in our cohort agreed to be re-biopsied.

Image Analysis

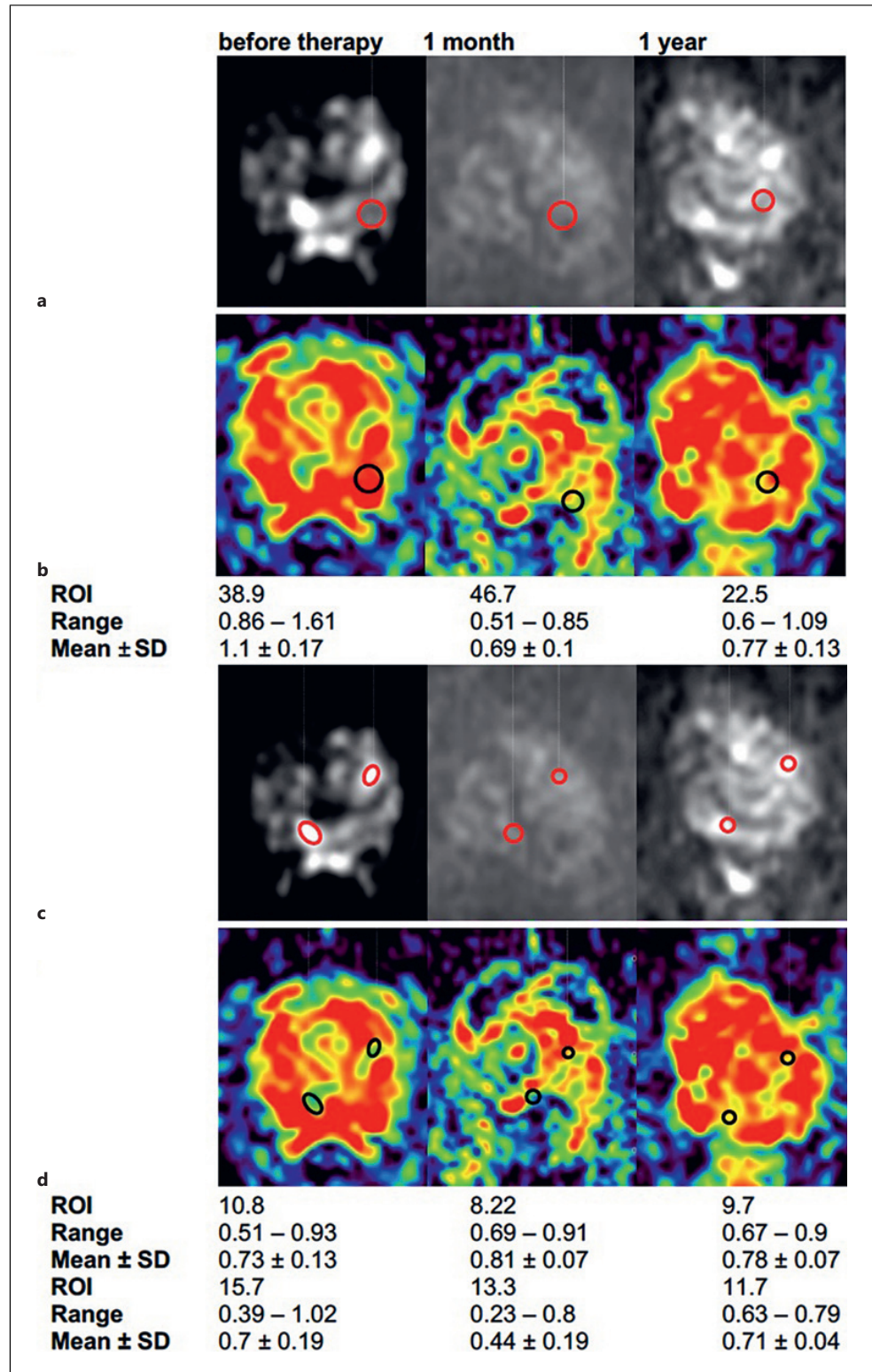
The radiological analysis was based on the PI-RADS v2 classification (Prostate Imaging Reporting and Data System), recommended in the ESUR guidelines [19]. PI-RADS v2.1 was released during the follow-up [20, 21]. All MRI image data were assessed by an experienced radiologist with more than 15 years of professional experience in prostate MRI in conjunction with clinical findings and PSA. The localization was based on a synopsis between biopsy (Gleason) [22] and mpMRI findings (PI-RADS).

Table 2. Sequence parameters

Name	Value
FOV, RL × AP × FH, mm ³	180 × 180 × 66
Slices orientation	Transverse
Slices	22
Slice thickness, mm	33
Gap, mm	0
ACQ matrix, M × P	72 × 69
ACQ voxel MPS, mm	2.50/2.59/3.00
REC voxel MPS, mm	1.61/1.61/3.00
Act. TE, ms	76
Act. TR, ms	2,343
Flip angle, deg	90
EPI factor	55
SENSE	Yes
P reduction (AP)	2
b-factors, s/mm ²	100, 400, 800, 1,500
Fat suppression method	SPIR
WFS/BW, pix/Hz	13.966/31.1
BW in EPI frequency direction, Hz	2,196.0
Total scan duration, min:s	02:44.0

Sequence parameters of DWI_4B. FOV, field of view; RL, right-left; AP, anterior-posterior; FH, feet-head; ACQ, acquired; REC, reconstructed; TE, echo time; TR, repetition time; EPI, echo-planar imaging; SENSE, parallel imaging with sensitivity encoding; SPIR, spectral presaturation with inversion recovery; WFS, water-fat shift; BW, bandwidth.

The ADC value was determined using IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, Best, Netherlands). The exact localization and drawing of the region of interest (ROI) for evaluation were carried out according to the recommendation of PI-RADS v2 whereby the DWI sequence is the lead sequence for the peripheral zone (PZ)



(For legend see next page.)

Table 3. Characteristics of $n = 19$ patients and 30 lesions included in the analysis

Age, year, mean± SD	67.11±7.4
iPSA, ng/dL, mean± SD	8.98±4.23
PSA at TULSA-Pro therapy, ng/mL, mean± SD	8.85±4.02
Prostate volume, cm ³ , mean± SD	45.6±19.28
Gleason score, n (%)	
3+3 = 6	10 (52.6)
3+4 = 7a	8 (42.1)
4+3 = 7b	1 (5.3)
PI-RADS (analyzed lesions), n (%)	
3	10 (33.3)
4	10 (33.3)
5	10 (33.3)
D'Amico, n (%)	
Low risk	8 (42.1)
Intermediate risk	11 (57.9)
Time between MRI before and at TULSA procedure, mean± SD	128.37±106.73
ROI size MRT before TULSA, mm ² , mean± SD	
Lesion	48.82±46.23
Benign prostate tissue/reference	90.64±73.69
Ablation time, min, mean±SD	50.21±22.02

and the T2w sequence for the transition zone (TZ). The ROIs include the greatest possible extent of tumor. In the case of multiple focal lesions, two index lesions were determined in each case. If present, one of the PZ and one of the TZ with the highest PI-RADS score values were selected, as well as the central zone (CZ) if present. ROIs were plotted using the image sequence with $b = 1,500$. ADC values were determined using $b = 0, 100, 400, 800,$ and $1,500$. For comparison, ADC values were also measured from normal prostate tissue, which was also ablated during the TULSA treatment. The ROIs of the follow-up examinations were set in the same areas as the images before treatment according to anatomical landmarks (shown in Fig. 2).

Statistical Analysis

The different groups of follow-up examinations with their ADC values are shown in the descriptive statistic with boxplots. The statistical significance regarding to the differences between the various groups was tested using the Wilcoxon test on SPSS. A p value of less than $p = 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Patients

A collective of 19 patients (age 53–77 years, mean age 67.11 ± 7.4) with 30 lesions was included in the evaluation after approval by the Local Ethics Committee. 8 (42.1%) and

11 (57.9%) patients had low-risk and intermediate-risk PCa according to the d'Amico risk classification for PCa [23]. With respect to histopathological analysis, it contains of 10 patients with Gleason 6, 8 patients with Gleason 7a, and 1 patient with Gleason 7b. The mean initial PSA at diagnosis was 8.98 ± 4.23 ng/mL (min: 1.58; max: 19.14) and the PSA level at therapy was 8.85 ± 4.02 ng/mL (min: 1.8; max: 16.6). 18 patients are classified as tumor category cT1c and one as cT2a. The mean prostate volume was 45.6 ± 19.28 cm³ (shown in Table 3). The lesions analyzed included 10 lesions each of the PI-RADS-3, -4, and -5 score (PI-RADS 3: 33.3%, PI-RADS 4: 33.3%, PI-RADS 5: 33.3%).

TULSA Procedure

The mean time interval from preliminary MRI to TULSA was 128.37 ± 106.73 days. The mean ablation time was 50.21 ± 22.02 min. The size of the ROIs of the PCa lesions was 48.82 ± 46.23 mm² and in the reference tissue - 90.64 ± 73.69 mm² (shown in Fig. 2).

Prostate Volume

Volume reduction after TULSA treatment was observed in all follow-up groups. The mean prostate volume (mean \pm standard deviation) in the follow-up group at 1 month was 48.86 ± 13.18 cm³ before TULSA and

Fig. 2. a, c Diffusion-weighted imaging (DWI) with b value of 1,500 in benign tissue as reference (**a**) and visually malignant tissue (**c**). Region of interest (ROI) before therapy, after 1 month, and 1 year. **b, d** apparent diffusion coefficient (ADC) maps. ROIs in visually benign tissue (**b**) and visually malignant tissue (**d**). ROIs before therapy, after 1 month, and 1 year. ROIs given in mm². Range (min.-max.) and mean \pm standard deviation (SD) of ADC values given in 10^{-3} mm²/s in benign tissue as reference and malignant tissue.

Table 4. ADC (0, 100, 400, 800, 1,500)

		Time point	
		before therapy	1 month
PCa	($n_1 = 8$; $n_2 = 12$)	0.72±0.15	0.72±0.18
Range		0.54–1.06	0.44–1.03
Reference	($n_1 = 8$; $n_2 = 8$)	1.13±0.16	0.80±0.16
Range		0.99–1.44	0.57–0.99
		before therapy	3 months
PCa	($n_1 = 14$; $n_2 = 21$)	0.77±0.18	0.84±0.29
Range		0.45–1.00	0.13–1.46
Reference	($n_1 = 14$; $n_2 = 14$)	1.12±0.17	1.12±0.17
Range		0.90–1.44	0.58–1.16
		before therapy	6–12 months
PCa	($n_1 = 8$; $n_2 = 14$)	0.79±0.16	1.02±0.35
Range		0.58–1.06	0.59–1.98
Reference	($n_1 = 8$; $n_2 = 8$)	1.20±0.15	0.91±0.29
Range		0.99–1.44	0.51–1.46

ADC values given in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mean \pm standard deviation at time points before therapy/1 month/3 months/6–12 months in lesions (PCa) and normal prostatic tissue (reference). Range (min.-max.).

$43.20 \pm 21.60 \text{ cm}^3$ at 1 month, in the follow-up group at 3 months $49.04 \pm 21.92 \text{ cm}^3$ before TULSA and $21.52 \pm 10.50 \text{ cm}^3$ after 3 months and in the long-term follow-up group $44.38 \pm 12.07 \text{ cm}^3$ before TULSA and $23.34 \pm 11.80 \text{ cm}^3$ after 6–12 months.

PSA

A decrease in PSA levels after TULSA was observed in all follow-up groups. The mean PSA (mean \pm standard deviation) in the follow-up group at 1 month was $9.53 \pm 4.12 \text{ ng/mL}$ before TULSA and $3.28 \pm 2.68 \text{ ng/mL}$ after 1 month. In the follow-up group at 3 months, we saw a decrease in PSA values from $8.73 \pm 3.2 \text{ ng/mL}$ to $2.73 \pm 4.16 \text{ ng/mL}$ and in the long-term follow-up group from $9.7 \pm 4.53 \text{ ng/mL}$ to $4.64 \pm 5.88 \text{ ng/mL}$ after 6–12 months. The median nadir PSA level was reached within 4 months. Subsequently, PSA levels appear to increase again (in the group of 23 as well as the entire study cohort).

ADC Values

The mean ADC values (mean \pm standard deviation) before TULSA treatment in the early follow-up group at 1 month did not change significantly ($p = 0.835$) and remained at a constant value (before TULSA: $0.72 \pm$

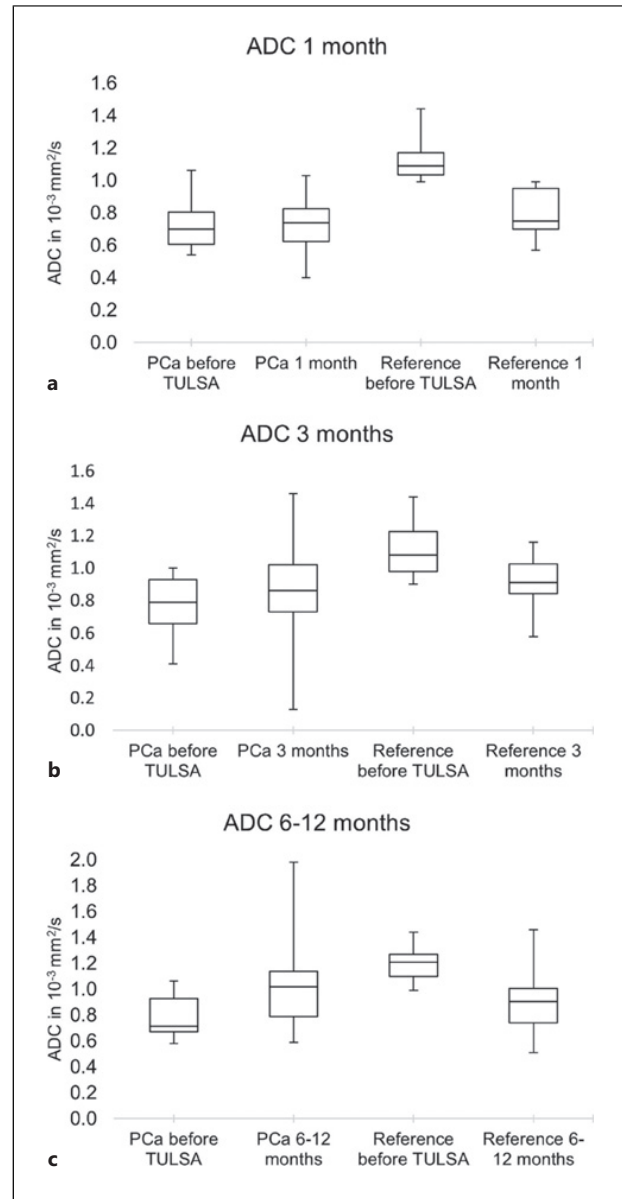


Fig. 3. Apparent diffusion coefficient (ADC) values before and after transurethral ultrasound ablation (TULSA) in malignant tissue (PCa) and benign tissue (reference) after 1 (a), 3 (b), and 6–12 months (c).

$0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 1 month: $0.72 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 6/12 lesions in 4/7 patients: ADC decreased), while the ADC values of the healthy ablated reference tissue differed significantly ($p = 0.016$) and decreased by 29.2% (before TULSA: $1.13 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 1 month: $0.80 \pm 0.16 \times$

10^{-3} mm²/s). In the 3-month follow-up group, the mean ADC values of the groups before and after TULSA did not differ significantly in the lesion area ($p = 0.233$) and increased by 9.1% (pre-TULSA: $0.77 \pm 0.18 \times 10^{-3}$ mm²/s, 3-month: $0.84 \pm 0.29 \times 10^{-3}$ mm²/s; 7/22 lesions in 7/14 patients: ADC decreased), while it decreased by 17.9% (pre-TULSA: $1.12 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/s, 3-month: $0.92 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/s; 2/12 lesions in 2/8 patients: ADC decreased) in the reference group significantly ($p = 0.004$). The long-term follow-up of the 6–12 months MRI group showed the greatest increase in mean ADC value by 29.1% (pre-TULSA: $0.79 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s, 6–12 months: $1.02 \pm 0.35 \times 10^{-3}$ mm²/s), while the corresponding value in the reference tissue group increased by 48.5% (pre-TULSA: $1.20 \pm 0.15 \times 10^{-3}$ mm²/s, 6–12 months: $0.91 \pm 0.29 \times 10^{-3}$ mm²/s). These differences in the mean ADC values of the PCa tissue were significantly different ($p = 0.003$), as well as those of the reference tissue ($p = 0.039$). Posttreatment ADC values in reference tissue are similar at 1 month ($0.80 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s), 3 months ($0.92 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/s), and 6–12 months ($0.91 \pm 0.29 \times 10^{-3}$ mm²/s) (shown in Table 4 and Fig. 3).

There was no upgrade according to the PI-RADS classification in the follow-ups in synopsis of T2w and DCE, so we could limit the analysis to DWI as leading sequence. Furthermore, T2w and DCE did not change after treatment as compared to the initial examination. No biochemical recurrence of PCa has been documented in any of the 19 patients during these follow-up examinations according to Phoenix definition [24], which defines failure as a PSA rise of 2 ng/mL above nadir.

Discussion

In this retrospective evaluation, we analyzed the changes of the ADC values in biopsy-proven low-risk and intermediate-risk PCa treated with TULSA-PRO at 3T after 1, 3, and 6–12 months. While the ADC value did not change on average after 1 month, it finally increased by 29.1% in the long-term course. In previous studies, a similar picture was seen in the subacute course after an initial increase after 3 weeks, with a decrease in the ADC value of 4%. It seems that DWI does not provide any additional benefit for the assessment of the ablation zone in the subacute phase after TULSA [9, 25]. Several studies have shown that an increasing ADC value after treatment can predict a response to therapy [26, 27]. This is related to processes of ablation that cause cell lysis or necrosis. This in turn leads to an increase in water diffusion and eventually ADC value [28–30]. There were lesions treated

whose ADC values decreased and those that increased, so a heterogeneity of the courses was shown. According to studies, recurrent and residual cancer show up in mpMRI similar to untreated PCa, as areas with restricted diffusion and correspondingly high signal on DWI images and low ADC values. However, this can lead to distortions due to zonal loss. DWI is mainly established in PZ [19]. DWI is also part of the reading in TZ and CZ. All patients (including TZ and CZ lesions) presented restricted DWI and where therefore eligible for ADC follow-up. There is no validated MRI scoring system for post-TULSA progression. The PI-RADS classification is only designed for the assessment of non-treated prostate tissue [23, 31]. According to studies, false-positive DWI findings can occur after HIFU, triggered by the fibrosis that develops after therapy. This leads to lower ADC values, which could simulate a recurrence of the PCa [28]. These fibrotic remodellings could have an influence on the fluctuating ADC values. In the follow-ups, we often observed hemorrhages, some of which persisted for a long time and were resorbed late. This also has an influence on the ADC value measurement, as has already been described in older studies in which bleeding after prostate biopsies had an influence on DWI [32].

In the treated normal prostate tissue, a decrease in ADC values could be seen. In the 3 different groups after 1, 3, and 6–12 months, these values did not differ significantly. The ADC value seems to settle around a certain value early on. The question arises whether an index value could already be determined in an early examination, to decide whether a new tumor lesion develops in the treated benign prostate tissue if this value is fallen short of.

There was a decrease in prostate volumes and PSA levels. Numerous previous studies in follow-up after HIFU also showed a decrease in the volume of the gland [32, 33]. A loss of the zonal anatomy of the gland was also shown, equivalent to our evaluations, which leads to the fact that it is no longer possible to distinguish between the central and peripheral zones [29, 34]. This made the exact localization of the individual lesions difficult.

The present analysis has some limitations. Our patient population was small. Primary MRIs were performed in some cases at intervals greater than 4 months before TULSA. The ADC pattern may still change in the months leading up to therapy. Additionally, there was heterogeneity within the group due to low-risk and intermediate-risk PCa and different lesion sizes, PI-RADS score, prostate volumes, and PSA values. Not all patients were included in all follow-up examinations. Due to the shrinkage of the prostate volume after TULSA-PRO, there may have been potential errors in the ADC measurement. MRI generated high-

quality acquisitions, and all images were taken on the same device before, during, and after TULSA-PRO. We used internal quality criteria (1 internal quality criteria met, 2 limited assessability, 3 insufficient assessability) to assess image quality. All images could be assigned to category 1.

Conclusion

In conclusion, with this exploratory data analysis, we can see a first trend of ADC values after TULSA treatment. PCA shows a significant change in ADC values on DWI at 3.0 T 6–12 months after TULSA-PRO. Consequently, DWI with ADC can serve as a biomarker to dynamically monitor the follow-up of TULSA. However, there are individual differences and interfering factors after therapy in the tissue which has an influence on the measured values. Therefore, it is important to consider this evaluation in conjunction with the clinical findings and PSA value.

Statement of Ethics

All procedures were in accordance with the ethical standards of the Institutional and National Research Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study protocol was reviewed by the Ethics Committee of the Rhineland-Palatinate Medical Association (Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz - reference No.2021-15986_1-retrospektiv). Written informed consent was obtained from all individual patients included in the study.

References

- Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe: Robert Koch Inst; 2019. p. 160.
- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):38–52.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008 Feb; 15(1):3866–71.
- Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):17–34.
- Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, Hatiboglu G, Koch M, Penson D, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation of prostate cancer. *J Urol*. 2021 Mar; 205(3):769–79.
- Bonekamp D, Wolf MB, Roethke MC, Pahernik S, Hadaschik BA, Hatiboglu G, et al. Twelve-month prostate volume reduction after MRI-guided transurethral ultrasound ablation of the prostate. *Eur Radiol*. 2019 Jan;29(1):299–308.
- Lumiani A, Samun D, Sroka R, Muschter R. Single center retrospective analysis of fifty-two prostate cancer patients with customized MR-guided transurethral ultrasound ablation (TULSA). *Urol Oncol*. 2021;39(12):830.e9–e16.
- Chin JL, Billia M, Relle J, Roethke MC, Poponeciu IV, Kuru TH, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation of prostate tissue in patients with localized prostate cancer: a prospective phase 1 clinical trial. *Eur Urol*. 2016;70(3):447–55.
- Mueller-Wolf M, Röthke M, Hadaschik B, Pahernik S, Chin J, Relle J, et al. Transurethral MR-thermometry guided ultrasound ablation of the prostate: the heidelberg experience during phase I of the TULSA-PRO device trial. *Magnetom Flash*. 2016;66(3).
- Esen T, Turkbey B, Patel A, Futterer J. Multiparametric MRI in prostate cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:296810.
- Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):1471–80.
- Tamada T, Ueda Y, Ueno Y, Kojima Y, Kido A, Yamamoto A. Diffusion-weighted imaging in prostate cancer. New York, MAGMA; 2021 Sep.
- Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF 2nd. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Apr; 194(4):W316–22.
- Baliyan V, Das CJ, Sharma S, Gupta AK. Diffusion-weighted imaging in urinary tract lesions. *Clin Radiol*. 2014 Aug;69(8):773–82.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no disclosures of potential conflicts of interest.

Funding Sources

No funding relevant to the study.

Author Contributions

Lena Meyer: data collection, manuscript writing, literature collection, and review; Andreas Bohlscheid: data collection, data analysis and interpretation, protocol development, and manuscript editing; Oscar Lemmer and Jeroen van de Plas: data collection, data analysis, protocol development, manuscript editing; Francois Leboutte: data collection, data analysis, manuscript editing; Boris A Hadaschik: manuscript editing and critical review; Andreas Neisius: project development, manuscript editing, and critical review; Winfried A Willinek: data collection, data analysis, project development, manuscript editing, and critical review. All authors approved the final version of this work.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

- 15 Mäkelä P, Anttinen M, Suomi V, Steiner A, Saunavaara J, Sainio T, et al. Acute and subacute prostate MRI findings after MRI-guided transurethral ultrasound ablation of prostate cancer. *Acta Radiol.* 2020 Nov; 62(12):1687–95.
- 16 Burtnyk M, Chopra R, Bronskill M. Simulation study on the heating of the surrounding anatomy during transurethral ultrasound prostate therapy: a 3D theoretical analysis of patient safety. *Med Phys.* 2010 Jun; 37(6):2862–75.
- 17 Chopra R, Colquhoun A, Burtnyk M, N'djin WA, Kobelevskiy I, Boyes A, et al. MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: initial feasibility in humans. *Radiology.* 2012 Oct;265(1):303–13.
- 18 Tay KJ, Amin MB, Ghai S, Jimenez RE, Kench JG, Klotz L, et al. Surveillance after prostate focal therapy. *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):397–407.
- 19 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging: reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):16–40.
- 20 Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):340–51.
- 21 Beetz NL, Haas M, Baur A, Konietschke F, Roy A, Hamm CA, et al. Inter-reader variability using PI-rads v2 versus PI-rads v2.1: most new disagreement stems from scores 1 and 2. *Rofo.* 2022 Aug;194(8):852–61.
- 22 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974 Jan;111(1):58–64.
- 23 D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol.* 2006 Dec; 176(6 Pt 2):S11–5.
- 24 Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965–74.
- 25 Silvera S, Oppenheim C, Touzé E, Ducreux D, Page P, Domingo V, et al. Spontaneous intracerebral hematoma on diffusion-weighted images: influence of T2-shine-through and T2-blackout effects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Feb;26(2):236–41.
- 26 Maffazzoli L, Zilio MB, Klamt AL, Duarte JA, Mazzini GS, Campos VJ, et al. ADC as a predictor of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020 Jul;30(7):3934–42.
- 27 Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, et al. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging.* 2007 Jan;25(1):1–13.
- 28 Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 May;190(5):1180–6.
- 29 Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009 Feb;11(2): 102–25.
- 30 Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol.* 2007 Sep;25(26):4104–9.
- 31 Ghafoor S, Becker AS, Stocker D, Barth BK, Eberli D, Donati OF, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate after focal therapy with high-intensity focused ultrasound. *Abdom Radiol.* 2020 Nov;45(11): 3882–95.
- 32 Lee JY, Chang IH, Moon YT, Kim KD, Myung SC, Kim TH, et al. Effect of prostate biopsy hemorrhage on MRDW and MRS imaging. *Korean J Urol.* 2011 Oct;52(10): 674–80.
- 33 Kirkham APS, Emberton M, Hoh IM, Illing RO, Freeman AA, Allen C. MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound. *Radiology.* 2008;246(3): 833–44.
- 34 Rouvière O, Lyonnet D, Raudrant A, Colin-Pangaud C, Chapelon JY, Bouvier R, et al. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer. *Eur Urol.* 2001 Sep;40(3):265–74.

© 2023 S. Karger AG, Basel

Copyright: All rights reserved. No part of this publication may be translated into other languages, reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, microcopying, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Meyer L, Bohlscheid A, Lemmer O, van de Plas J, Leboutte F, Hadaschik BA, Neisius A, Willinek WA. MR-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: Initial Experience of Monitoring Tumor Response by Dynamic Apparent Diffusion Coefficient Measurements at 3.0 T. *Urol Int* 2023; 18: 1-9

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. W. A. Willinek, meinem Doktorvater, für die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich positiv beeinflusst und ermutigt.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. A. Bohlscheid für die fachliche Unterstützung meiner Auswertung auf radiologischer Seite.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Neisius, O. Lemmer und Dr. med. F. Leboutte für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit von Seiten der Urologie bedanken. Diese war stets geprägt von wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt am Ende vor allem meiner Familie, besonders meinen Eltern Angelika und Alois, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Danke auch meinen Geschwistern Anne, Eva und Nina, dass ich in allen Lebenslagen immer auf eure Unterstützung zählen kann. Vielen Dank an meinen Partner, der mir immer zur Seite steht.

Danken möchte ich außerdem meinen Mitstudenten, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.