

Aus der Klinik für Urologie
(Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Limitationen der
Prostatakarzinomdetektion der
multiparametrischen MRT/TRUS-
Fusionsbiopsie im Vergleich zum
Großflächenpräparat der radikalen
Prostatektomie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hans Christoph Carl Friedrich Joachim v. Knobloch

aus

Hannover

Göttingen 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan

Ko-Betreuer/in: Priv.-Doz. Dr. med. F. Bremmer

Prüfungskommission

Referent/in: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan

Ko-Referent/in: Priv.-Doz. Dr. med. F. Bremmer

Drittreferent/in: Univ.- Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 14.02.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Limitationen der Prostatakarzinomdetektion der multiparametrischen MRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Vergleich zu dem Großflächenpräparat der radikalen Prostatektomie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Prostatakarzinom (PCa).....	1
1.1.1 Epidemiologie Prostatakarzinom.....	1
1.1.2 Ätiologie Prostatakarzinom.....	2
1.1.3 Prostata.....	2
1.2 Systematik Prostatakarzinom.....	3
1.2.1 Stadieneinteilung (Staging) / TNM-Klassifizierung.....	3
1.2.2 Gradeinteilung: Gleason-Score.....	3
1.2.3 Signifikanz des Prostatakarzinoms.....	5
1.3 Diagnostik Prostatakarzinom	5
1.3.1 Digital – Rektale – Untersuchung (DRU).....	6
1.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA).....	6
1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	7
1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	7
1.3.5 <i>Prostate Imaging Reporting and Diagnostic System</i> (PIRADS).....	8
1.3.6 Stanzbiopsie.....	9
1.3.7 Transrektale Ultraschallbiopsie.....	10
1.3.8 mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie.....	11
1.4 Therapie des Prostatakarzinoms.....	12
1.4.1 Aktive Überwachung (AS).....	12
1.4.2 Radiatio der Prostata.....	12
1.4.3 Fokale Therapie.....	12
1.4.4 Radikale Prostatektomie (RPX).....	13
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	14
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Studienkollektiv.....	16
2.2 Qualitätskriterium für mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie Studien.....	17
2.3 MRT- Konfiguration und technische Voraussetzungen.....	17
2.4 Transperineal optimierter Prostata-Algorithmus (TOP- Algorithmus).....	18
2.5 Modalitäten der Prostatabiopsie.....	18
2.6 Radikale Prostatektomie.....	19

2.7 Anfertigung Großflächenschnitte	20
2.8 Pathologische Begutachtung	21
2.9 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.1.1 Demographische Daten	26
3.1.2 Onkologische Daten (Tumorparameter).....	28
3.1.3 Radikale Prostatektomie	39
3.1.4 Gleason-Score im Vergleich zwischen Fusionsbiopsie und Prostatektomie.....	44
3.1.5 Numerische Änderung Tumorfocii im Vergleich zwischen Prostatastanzbiopsie (PB) und Großflächenschnitt nach der radikalen Prostatektomie	46
3.1.6 Vergleich zwischen den mpMRT Läsionen und den Läsionen aus dem Großflächenpräparat nach radikaler Prostatektomie	49
3.1.7 Änderung der Indexläsion zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und endgültigem histologischem Präparat.....	51
3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4 Diskussion	56
4.1 Einordnung des Patientenkollektivs in die Literatur	56
4.2 mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie	61
4.2.1 Vergleich zwischen PIRADS- und Gleason-Score.....	63
4.3 Vergleich mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit Großflächenpräparat	63
4.3.1 <i>Upgrading/ Downgrading</i>	64
4.3.2 Änderung der Anzahl von Läsionen mit Karzinomnachweis.....	66
4.3.3 Verteilung der Lokalisation der Prostatakarzinomläsionen.....	68
4.4 Limitationen der Arbeit	69
4.5 Klinische Relevanz	71
5 Zusammenfassung	73
6 Appendix	75
6.1 Radiographische Prostataanatomie nach PIRADS	75
6.2 Großflächenschnitte	76
6.3 Darstellung von Patientenkollektiven nach START-Kriterien	77
7 Literaturverzeichnis	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Prostatakarzinommuster.....	4
Abbildung 2: Parafinblock mit angefärbten Schnittträgern.....	20
Abbildung 3: Großflächenpräparat in HE-Färbung.....	21
Abbildung 4: Schematische Auswertung Pathologie und mpMRT.....	22
Abbildung 5: Schematische Auswertung Pathologie.....	23
Abbildung 6: Flussdiagramm Patientenkollektiv.....	24
Abbildung 7: Prostatavolumen aus dem MRT.....	26
Abbildung 8: PSA-Wert unmittelbar vor Biopsie.....	27
Abbildung 9: Detektion von PCa in der Fusionsbiopsie aufgeteilt nach Vorbiopsie Status.....	29
Abbildung 10: Läsionen nach PIRADS und in der Biopsie bestätigte Läsionen.....	32
Abbildung 11: Patienten nach PIRADS und davon in der Biopsie bestätigte Patienten.....	33
Abbildung 12: Anzahl bestätigte Läsionen nach Fusionsbiopsie.....	36
Abbildung 13: Nicht bestätigte Läsionen nach Fusionsbiopsie.....	37
Abbildung 14: Patienten n=71 mit Prostatakarzinom nach Fusionsbiopsie.....	38
Abbildung 15: Endgültige Tumorstadien nach pathologischer Befundung.....	39
Abbildung 16: Patienten mit positivem Lymphknotenbefund in der endgültigen Histologie.....	40
Abbildung 17: Resektionsstatus am endgültigen pathologischen Präparat.....	41
Abbildung 18: Intraoperative Nachresektion.....	42
Abbildung 19: Gleason <i>Upgrading</i> Status am endgültigen pathologischen Präparat.....	42
Abbildung 20: Gleason-Score am Großflächenpräparat nach radikaler Prostatektomie.....	43
Abbildung 21: Vergleich Gleason-Score zwischen Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat.....	44
Abbildung 22: Änderung Gleason-Score von Fusionsbiopsie zu Prostatektomie.....	45
Abbildung 23: Änderung Gleason-Score: Gezielte Stenzen zu Prostatektomie.....	46
Abbildung 24: Veränderung der Läsionszahl von Fusionsbiopsie zu Großflächenpräparat.....	47
Abbildung 25: Lokalisation der Läsionen nach Biopsie, Prostatektomie und zusätzlich detektierte Läsionen in der Pathologie.....	50
Abbildung 26: Läsionsbezogene Gleason Scores.....	66
Abbildung A1: PIRADS v2.0 Schema der radiographischen Prostataanatomie.....	75
Abbildung A2: Großflächenschnitte von apikal (links) nach basal (rechts).....	76
Abbildung A3: START Checkliste.....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Staging des Prostatakarzinoms.....	3
Tabelle 2: Altersverteilung.....	26
Tabelle 3: PSA-Werte.....	27
Tabelle 4: Anzahl Vorbiopsien bei 46 Patienten.....	28
Tabelle 5: Gesamt PIRADS Ergebnisse aus MRT.....	30
Tabelle 6: Sättigungsbiopsie im Vergleich zu gezielter Biopsie.....	31
Tabelle 7: Anzahl PIRADS-Läsionen.....	32
Tabelle 8: Patienten mit PCa nach mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie	34
Tabelle 9: Verteilung der Gleason-Scores nach der radikalen Prostatektomie	35
Tabelle 10: Veränderung der Läsionszahl von Fusionsbiopsie zu Großflächenpräparat.....	47
Tabelle 11: PIRADS v2.0 Darstellungsschema für das Heatmap-Diagramm.....	48
Tabelle 12: Läsionsverteilung aus mpMRT und dem Großflächenpräparat.....	49
Tabelle 13: Patienten mit Änderung der Indexläsion.....	52

Abkürzungsverzeichnis

AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AS:	<i>active surveillance</i> , Aktive Überwachung
DCE:	<i>dynamic contrast enhanced</i> , dynamische Kontrastierung
DRU:	Digitalrektale Untersuchung
DWI:	<i>diffusion weighted imaging</i> , diffusionsgewichtete Bildgebung
EAU:	European Association of Urology
HE:	Hämatoxylin- Eosin- Färbung
ISUP:	Internationale Gesellschaft für Urothologie
IQR:	Interquartilsabstand
mpMRT:	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
PB:	Prostatastanzbiopsie
PCa:	Prostatakarzinom
PIRADS:	<i>prostate imaging reporting and data system</i>
PROBOCOP:	<i>impact of prostate biopsy method on clinical outcome in prostate cancer</i>
PSA:	Prostata Spezifisches Antigen
RKI:	Robert Koch-Institut
RPx:	Radikale Prostatektomie
SA:	Standardabweichung
START:	<i>standard of reporting for mri- targeted biopsy studies of the prostate</i>
TNM- Klassifikation:	Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall, Metastasen
TOP:	Transperineal optimierter Prostata Algorithmus
TRUS:	Transrektaler Ultraschall
UMG:	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

Im Hinblick auf die Häufigkeit des Prostatakarzinoms, vor allem bei älteren Männern, führen Vorsorgeuntersuchungen häufig zu einer Überbehandlung. Das ist ein wesentlicher Grund für die kontrovers geführte Diskussion über Screeningmaßnahmen (Steiger und Thoeny 2016). Studien zeigen, dass Screening statistisch eine Überlebenszeitverlängerung mit sich bringen kann (Heijnsdijk et al. 2015; Osses et al. 2019; Ploussard et al. 2011).

Vor diesem Hintergrund ist eine strenge Indikationsstellung für invasive Diagnostik des Prostatakarzinoms ein wichtiges Instrument um Überdiagnostik und Überbehandlung zu begrenzen. In den aktuellen Leitlinien gibt es klare Regeln für die Indikationsstellung einer Stanzbiopsie der Prostata. In der 2019 veröffentlichten S3-Leitlinie wird die Biopsie mittels Fusion der multiparametrischen Magnetresonanztomographie und des Transrektalen Ultraschalls (mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie) noch nicht als Primärdiagnostik empfohlen (AWMF 2019). Es zeigt sich allerdings eine erhöhte Effizienz in der Detektion von Prostatakarzinomen bei im mpMRT vorbeschriebenen Läsionen und einer gezielten mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie (Siddiqui et al. 2016).

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der korrekten Beurteilung und Vorhersage von bildgebend gestützten Verfahren zur primären Diagnostik des Prostatakarzinoms am Beispiel der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Hierzu erfolgt eine Korrelation der Befunde aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem Großflächenpräparat der radikalen Prostatektomie zur Einordnung der präoperativ erhobenen bildgebenden Befunde sowie der Biopsieergebnisse.

1.1 Prostatakarzinom (PCa)

1.1.1 Epidemiologie Prostatakarzinom

Prostatakrebs ist weltweit die häufigste maligne Erkrankung des Mannes (Ferlay et al. 2015). Mit 13700 Todesfällen in Deutschland im Jahr 2015 ist das PCa die dritthäufigste Todesursache (Hermann und Kraywinkel 2019; Wirth und Fröhner 2016). Im Jahr 2008 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 70 Jahren, wobei die Lebenszeitprävalenz in Deutschland für das Auftreten eines PCa bei 13% liegt (Wirth und Fröhner 2016). Prostatakrebs ist bei früher Diagnose und Behandlung eine Erkrankung mit guter Prognose (Zamboglou und Grosu

2018). Laut RKI liegt die relative Überlebenschance für 5 und 10 Jahre bei 89% und 88%. Für Deutschland wurden im Jahr 2020 61200 Neuerkrankungen erwartet (Kaatsch et al. 2019).

1.1.2 Ätiologie Prostatakarzinom

Als Hauptrisikofaktor gilt das Alter. Außerdem ist ein vererbliches Risiko beobachtet worden. Die genetischen Ursachen sind allerdings bisher ungeklärt (Wirth und Fröhner 2016).

1.1.3 Prostata

Die Prostata ist ein aus Drüsengewebe, glatter Muskulatur und fibrösen Faszien bestehendes Organ (Hautmann und Huland 2006). Es liegt kaudal der Harnblase und dorsal, nur durch die Denonvillier'sche Faszie und Fett getrennt, dem Rektum an. Durch die Prostata verläuft die prostatistische Harnröhre. Am Colliculus seminalis münden die Ductu ejaculatorii in die prostatistische Harnröhre. Die Samenblasen liegen direkt kranial zur Prostata (Hautmann und Huland 2006).

Die Prostata erfüllt beim Mann neben der Hauptfunktion zur Fortpflanzung auch eine Aufgabe bei der Aufrechterhaltung der Harnkontinenz. Wichtige Muskeln der Beckenbodenmuskulatur haben ihren Ursprung oder Ansatz an der Prostata. Auch die Harnröhrenmuskulatur und die glatte Prostatamuskulatur hängen zusammen (Fritsch 2009).

1.2 Systematik Prostatakarzinom

1.2.1 Stadien Einteilung (Staging) / TNM-Klassifizierung

Grundlage des Staging maligner Tumoren ist die TNM-Klassifizierung nach den UICC Kriterien (Union International contre le cancer). In Bezug auf die Prostata teilt die S3-Leitlinie PCa wie folgt ein: Die Stadien T 1-2, N0, M0 werden als lokal begrenzte PCa beschrieben. Die Stadien T 3-4, N0, M0 werden als lokal fortgeschrittenes PCa bezeichnet.

Bei Lymphknotenbefall (N1) oder Fernmetastasen (M1) spricht man von einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten PCa. Fortgeschrittene bzw. metastasierte PCa können bei jedem T- Stadium (T1-4) bestehen (AWMF 2019).

Tabelle 1: Staging des Prostatakarzinoms

	Niedrige Risiko- gruppe	Mittlere Risiko- gruppe	Hohe Risiko- gruppe	Lokal fortge- schrittenes PCa	Metasta- siertes PCa
PSA (mg/dl)	≤ 10	>10 – 20	> 20	jeder	jeder
Gleason	6	7	8	jeder	jeder
cT- Kategorie	1c, 2a	2b	2c	3-4	1-4
Lymphkno- tenbefall	-	-	-	N0	N1
Fernmetasta- sen	-	-	-	M0	M1
UICC	I	II	II	III	IV

(AWMF 2019)

1.2.2 Gradeinteilung: Gleason-Score

Der Gleason-Score ist das seit 2004 von der WHO empfohlene Instrument zum Grading von PCa (Kristiansen et al. 2016). Neben dem Grading hat der Gleason-Score auch eine prognostische Bedeutung. Je niedriger der Gleason-Score, desto geringer ist das Risiko an dem vorliegenden PCa zu versterben (Egevad et al. 2002). Beim Gleason-Score entscheidet nicht

die Zytologie (Abbildung 1), sondern allein die Morphologie. In der Gleason-Score-Klassifizierung werden 5 Differenzierungsmuster der Drüsen unterschieden (Kristiansen et al. 2016).

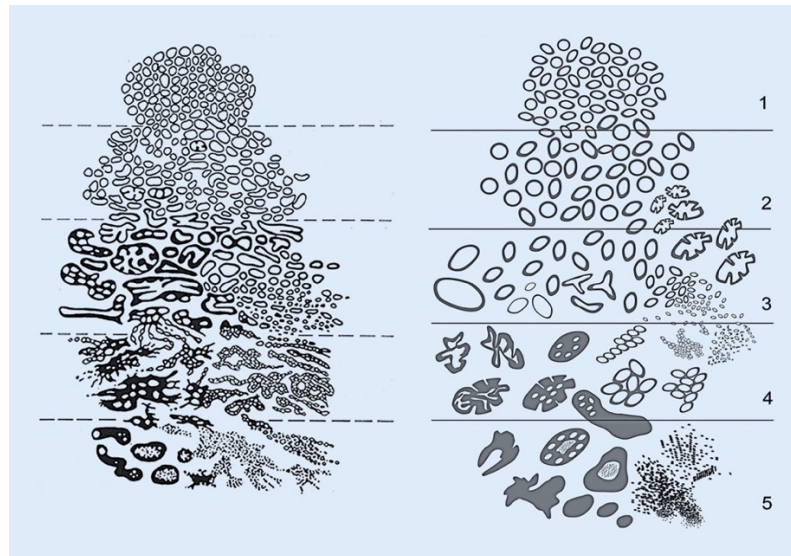


Abbildung 1: Histologische Prostatakarzinommuster, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Lizenznummer: 5306550083950

Adenokarzinom der Prostata, original (links) und modifiziert nach ISUP 2014 (rechts) (Kristiansen et al. 2016)

In der histologischen Befundung werden die Gleason-Muster 1 bis 5 beschrieben und ein Score errechnet. Das häufigste und das zweithäufigste Muster werden zum Gleason-Score zusammengefasst (3+4: Gleason-Score 7a). Bei drei Mustern wird das am höchsten differenzierte nicht genannt. Bei nur einem vorherrschenden Muster wird die Zahl verdoppelt (3+3: Gleason-Score 6), (Kristiansen et al. 2016).

Die Beurteilung der Gewebszylinder nach Stanzbiopsie ist herausfordernd, weil nur ein Gewebeausschnitt beurteilt werden kann. Deshalb sollen die Gleason-Muster 1 und 2 in Stanzbiopsien nicht diagnostiziert werden. Erst ab einem Gleason-Score ≥ 7 steigt die Übereinstimmung zwischen Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat (Bonkhoff 2005).

Zusätzlich wird seit 2014 von der ISUP ein neues Gradierungssystem mit den Graden von 1 bis 5 verwendet (Kristiansen et al. 2016). Die ISUP-Grade entsprechen wie folgt dem Gleason-Score: 1 = ≤ 6 ; 2 = 7a; 3 = 7b; 4 = 8; 5 = 9-10 (Egevad et al. 2016).

Wie schon bei der Risikostratifizierung nach D'Amico empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie die Angabe des *Grading*s in Gleason-Score (AWMF 2019; D'Amico et al. 1998).

1.2.3 Signifikanz des Prostatakarzinoms

Die genaue Vorhersage des nicht-signifikanten PCa ist ein wesentliches Ziel der urologischen Diagnostik.

Die Signifikanz eines PCa hängt maßgeblich von der Lebenserwartung des Patienten ab (Steiger und Thoeny 2016). Die Begriffe der Signifikanz und Nichtsignifikanz von PCa beziehen sich in der Literatur häufig auf prognostische Faktoren wie Alter und Komorbiditäten. Epstein et. al definieren nicht-signifikante Tumoren außerdem durch drei Eigenschaften (Ploussard et al. 2011):

1. Gleason-Score ≤ 6 ohne Gleason Pattern 4 oder 5
2. Kein extraprostatatisches Wachstum wie eine Lymphknotenbeteiligung oder Samenblasenbeteiligung
3. Das Tumolvolumen darf $0,5 \text{ cm}^3$ nicht überschreiten

Anhand der oben genannten Betrachtungskriterien der Stanzbiopsien und des Großflächenpräparates in dieser Arbeit werden im Folgenden PCa ab Gleason-Score $3+4=7a$ als signifikant angenommen.

Auch in einer Multi-Center-Studie aus dem Jahr 2018 von Kasivisvanathan gilt ein PCa ab dem Gleason-Score $(3+4) = 7a$ als klinisch signifikant (Kasivisvanathan et al. 2018).

1.3 Diagnostik Prostatakarzinom

Verschiedene Methoden der Früherkennung von Prostatakarzinomen sind seit Jahren klinischer Alltag. Die Detektions- und Vorhersageraten der Screeningmethoden weichen jedoch voneinander ab (Heidenreich et al. 2014). Sowohl einem suspekten Tastbefund als auch einem erhöhten PSA-Wert sollte die histologische Sicherung durch eine Stanzbiopsie folgen (Börgermann et al. 2010; Heidenreich et al. 2014). Bei allen Vorsorgeangeboten und Empfehlungen sollte zwischen dem therapeutischen Nutzen und der möglichen Übertherapie abgewogen werden (Wirth und Fröhner 2016). Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, Ärzten bei Männern ab 45 Jahren mit mehr als 10 Jahren Lebenserwartung die Möglichkeit des Screenings zu unterbreiten. Bei Männern mit Risikofaktoren kann die Altersgrenze auf 40 Jahre herabgesetzt werden (AWMF 2019).

1.3.1 Digitalrektale–Untersuchung (DRU)

Bei der DRU kann der Untersucher an der kaudalen Wand des Rektums die Prostata palpieren und deren Beschaffenheit beurteilen. Tastsuspekte Befunde, v.a. Verhärtungen und verminderte Verschiebbarkeit des Rektums gegenüber dem prostatistischem Gewebe, bedürfen einer weiteren Abklärung (Börgermann et al. 2010; Heidenreich et al. 2014).

Allerdings werden nur 59% der PCa bei einer DRU auch wirklich gefunden (AWMF 2015). Dennoch stellt die DRU eine kostengünstige und einfach verfügbare Methode dar (AWMF 2019). Eine Multicenterstudie mit 6630 Männern von Catalona et al. zeigt bei der alleinig durchgeführten DRU eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von 21,4% (Catalona et al. 2017).

Klinische Aussagekraft für das Risiko eines PCa hat die DRU vor allem in gemeinsamer Betrachtung mit dem PSA-Wert. Das Risiko bei Männern mit einem PSA-Wert über 3 ng/ml und tastsuspekter DRU ist 9% höher als bei Männern mit einer DRU ohne suspekten Tastbefund (Halpern et al. 2018).

1.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist eine organspezifische Serinprotease, die nicht spezifisch für Malignität ist (Mottet et al. 2017). Sie spaltet Fibronectin und verflüssigt als Hauptaufgabe das Ejakulat (Semjonow et al. 2000). Die PSA-Serumkonzentration ist sehr niedrig, da es nur bei Beschädigung der prostatistischen Epithelzellen in die Blutbahn gelangt (Ohlendorf et al. 2017).

Je höher der PSA-Wert ist, desto höher ist das Risiko ein PCa zu finden (Heidenreich et al. 2014). Bei Vorliegen eines PCa scheint der Anteil an freiem Serum-PSA im Verhältnis zum komplexierten PSA kleiner zu werden (Ohlendorf et al. 2017).

Der PSA-Wert hängt von vielen Faktoren ab, wie z.B. von der Prostatagröße im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie oder akuten Reizzuständen der Prostata wie Prostatitis, Zustand nach Geschlechtsverkehr oder direkter mechanischer Einwirkung wie z.B. Radfahren. Klinisch werden neben dem absoluten Wert auch die Verdopplungszeit oder der jährliche Anstieg als Verlaufsparemeter genutzt (Mottet et al. 2017).

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt ein Screening des PSA-Wertes ausschließlich nach ausführlicher Aufklärung bei Männern ab 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren, die eine PSA-gesteuerte Vorsorge wünschen (AWMF 2019).

1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS ist eine Ultraschall-basierte klinische Untersuchungsmethode, die eine Messung des Prostatavolumens und eine Beurteilung des Parenchyms ermöglicht. Eine suspekte DRU oder erhöhte PSA-Werte können so weiter abgeklärt werden (AWMF 2019). Dank des transrektalen Zugangs kann durch die Darmwand eine gute Bildqualität erzielt werden (von Knobloch 2017).

Der alleinige grau skalierte Ultraschall ist nicht geeignet, um ein PCa zu detektieren (Smeenge et al. 2012). In der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) zum PCa wird die Echtzeitelastographie als Verbesserungsmöglichkeit des klassischen TRUS erwähnt, aber nicht für die klinische Routine empfohlen (Cornford et al. 2020).

1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine weitere bildgebende Screening-Methode, um den Verdacht auf Prostatakarzinome zu erhärten (de Rooij et al. 2014; Röhke et al. 2013). Die multiparametrische MRT (mpMRT) findet vor der Biopsie statt und kann sowohl zum Screening als auch zum Staging eines PCa dienen (Steiger und Thoeny 2016).

Um eine valide Diagnostik mittels MRT durchführen zu können, gelten laut der Interdisziplinären S3-Leitlinie der Qualität zur Früherkennung von Prostatakarzinomen folgende Voraussetzungen für die mpMRT. Folgende Sequenzen werden empfohlen (AWMF 2019):

- T2 Wichtung in 3 Ebenen
- Diffusionsgewichtete Bildgebung mit Berechnung einer Karte des *apparent diffusion coefficient* und der b-Werte. In beiden Verfahren kann interstitielles freies Wasser dargestellt werden. Kanzeröse Areale tendieren dazu, eine höhere Zelldichte und ein verringertes Diffusionssignal aufzuweisen (Simmons et al. 2014)
- Kontrastmitteldynamik (Intervalle 6-9s). Die Aussagekraft hängt sowohl von der Länge der Aufnahmeintervalle, als auch von dem verwendeten Kontrastmittel ab (de Rooij et al. 2014)
- T1 gewichtetes Bild, um Lymphknoten des ganzen Beckens bis zur Aortenbifurkation beurteilen zu können

Für eine MRT-Bildgebung wird ein Hochspannungsgerät von mindestens 1,5, besser 3 Tesla empfohlen. Bei 1,5 Tesla-Geräten sollte zur Verbesserung der Ortsauflösung eine endorektale Spule benutzt werden (AWMF 2019). Bei 3 Tesla-Geräten ist dies nicht notwendig,

wenn 2 multiparametrische Methoden angewendet werden (Röthke et al. 2013). In einer Metaanalyse zur Genauigkeit der PCa Detektion durch MRT von de Rooji et. al wurde eine Spezifität von 88% beschrieben, bei einer Sensitivität von 78% (de Rooij et al. 2014).

Krafft et al. vergleichen 2020 in einer Metaanalyse die Genauigkeit von MRT-gestützten und anderen diagnostischen Verfahren. Trotz Limitationen der zugrunde liegenden Studien wird die diagnostische Genauigkeit für das Auffinden eines klinisch signifikanten PCa unter Verwendung der MRT-Diagnostik höher eingeschätzt (Krafft und Borkowetz 2020).

Um eine standardisierte Auswertung der MRT- Bilder zu ermöglichen, wurde das *Prostate Imaging Reporting and Diagnostic System* (PIRADS) entwickelt. Dieses Schema wird im Folgenden erläutert.

1.3.5 *Prostate Imaging Reporting and Diagnostic System* (PIRADS)

Um die Befundung von mpMRT-Bildern bezogen auf die Topographie und den Malignitätsverdacht von PCa zu vereinheitlichen, wurde die PIRADS-Klassifikation entwickelt (Röthke et al. 2013), siehe auch Abbildung, Kap. 6.1. Die Läsionen werden je nach Malignitätsverdacht aufsteigend in 5 Grade nach PIRADS eingeteilt, wobei 1 bedeutet, dass die Läsion „höchstwahrscheinlich benigne“ und 5, dass sie „höchstwahrscheinlich maligne“ ist (Röthke et al. 2013). Der PIRADS v1.0 Score setzt sich aus 4 verschiedenen MRT-Wichtungen zusammen. Die erste ist die morphologische T2w-Bildgebung. Die zweite ist die DWI-Bildgebung, mit der man die Molekularbewegung freien Wassers darstellen kann. Die dritte ist die Kontrastmitteldynamik-MRT. Mit Hilfe dieser Sequenz ist es möglich, non-invasiv eine Neovaskularisation zu detektieren. Die vierte ist die MR- Spektroskopie. Sie ermöglicht es, verschiedene Stoffwechselprodukte ortsgebunden zu erfassen (Röthke et al. 2013). Jedes Verfahren wird auf einer Skala von 1 bis 5 beurteilt. Der PIRADS v1.0 Score setzt sich aus den einzelnen Ergebnissen kumulativ zusammen (Röthke et al. 2013).

In einer auf dem PIRADS v1.0-System basierenden weiterentwickelten Version, dem PIRADS v2.0, wird jeder tumorverdächtigen Läsion ein PIRADS-Score zugeordnet. Außerdem spielt die MR- Spektroskopie in PIRADS v2.0 keine Rolle mehr, und die dynamische Kontrastmittel-MRT hat eine deutlich geringere Bedeutung (Steiger und Thoeny 2016).

Studien zeigen im Vergleich zu PIRADS v1.0 bei PIRADS v2.0 einen Zugewinn an prognostischer Genauigkeit und eine Erleichterung der Integration des PIRADS-Score in den klinischen Alltag (Rosenkrantz et al. 2016; Song et al. 2018). PIRADS v2.0 könnte präope-

rativ als Werkzeug für die Risikoklassifizierung, Therapieentscheidung und Prognose genutzt werden (Song et al. 2018). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die klinische Validität des PIRADS-Scores maßgeblich von der Erfahrung des Radiologen abhängt (Rosenkrantz et al. 2016).

Die 2019 aus PIRADS v2.0 weiterentwickelte Version aus dem PIRADS Befundungsschema ist die Version PIRADS v2.1 (Chatfield et al. 2019).

Für die Primärdiagnostik im Rahmen der Früherkennung wird in den aktuellen Leitlinien zum Prostatakarzinom keine Bildgebung empfohlen. Die MRT kann laut geltender Leitlinie zur Diagnostik therapierelevanter, spezifischer Fragestellungen eingesetzt werden, es gehört jedoch nicht zur Routinediagnostik (AWMF 2019).

Sollte in einem mpMRT eine Läsion mit PIRADS-Score über oder gleich 3 detektiert werden, wird für eine kombinierte gezielte und systematische Stanze deutlich empfohlen (Mottet et al. 2017). Bei Patienten mit negativer Vorbiopsie und fortbestehendem Karzinomverdacht sollte ein mpMRT angefertigt werden (AWMF 2019).

Die Auswertung und Interpretation der mpMRT sollten bei allen Patienten auf den Leitlinien für PIRADS basieren (Mottet et al. 2017). Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der PROMIS Studie von Ahmed et al. bei 10,8% der Männer mit unauffälligem MRT durch eine systematische Biopsie ein Prostatakarzinom detektiert wurde (Ahmed et al. 2017), sodass die Leitlinie eine systematische Stanzbiopsie zur Kontrolle empfiehlt (AWMF 2019).

1.3.6 Stanzbiopsie

Die Prostatastanzbiopsie ist eine einfache und sichere Technik zur Gewinnung einer Gewebeprobe aus der Prostata zur histologischen Absicherung bei Verdacht auf ein PCa. Neben Alter und Komorbiditäten sollten vor der Indikationsstellung die Vorteile, Nachteile und therapeutischen Konsequenzen einer Biopsie mit dem Patienten besprochen werden.

Die Indikation zur Stanzbiopsie wird laut den aktuellen S3-Leitlinien gestellt, wenn eines der drei folgenden Kriterien zutrifft (AWMF 2019):

1. PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Kontrolle
2. Tastsuspekte DRU
3. PSA Anstieg bei Verlaufskontrolle

Strenge Kontraindikationen sind nach Albers und Heidenreich eine hämorrhagische Diathese und eine akute bakterielle Prostatitis (Albers und Heidenreich 2014).

Wie bei invasiven Eingriffen üblich, gibt es auch bei der Stanzbiopsie ein Komplikationsrisiko. Die häufigste Komplikation stellt die Blutung dar. Gut 25% der Patienten bemerken Symptome der unteren ableitenden Harnwege. Auch erektile Funktionsstörungen werden beschrieben. Die Hospitalisierungsraten sind allerdings insgesamt gering. Infektionen sind bei einem transperinealen Zugang weniger wahrscheinlich als bei einem transrektalen (Borghesi et al. 2017), dennoch sollte die Biopsie unter antibiotischem Schutz durchgeführt werden (AWMF 2019). Die Stanzbiopsie kann bei beiden Zugangswegen in Steinschnittlage durchgeführt werden (Albers und Heidenreich 2014).

Je nach klinischem Befund sollte individuell über die Methode entschieden werden. Bei der primären Biopsie wird die transrektale Ultraschallbiopsie (TRUS) mit 12 Stanzen empfohlen (Eichler et al. 2006). In der aktuellen Leitlinie wird jedoch die diagnostische Überlegenheit der kombinierten systematischen Biopsie und der gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie beschrieben. Die Leitlinie empfiehlt nach einer primär negativen systematischen Biopsie eine Bildgebung mittels MRT (AWMF 2019).

1.3.7 Transrektale Ultraschallbiopsie

Sowohl die aktuellen S3-Leitlinien als auch die EAU-Leitlinien von 2020 beschreiben die ultraschallgeführte Biopsie als Gold-Standard. Es sollen 10 bis 12 Stanzen gewonnen werden. Zusätzlich wird empfohlen, tastsuspekte Areale gezielt per Biopsie abzuklären (AWMF 2019; Cornford et al. 2020).

Laut Hara et al. gibt es im Vergleich zwischen transrektalem oder perinealem Zugang bei der systematischen 12-Zylinder Stanzbiopsie weder bei den Komplikationen noch bei der Tumordetektion signifikante Unterschiede. Lediglich bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml sowie für die Transitionalzone bietet der perineale Zugang Vorteile in der Detektion von PCa (Takenaka et al. 2008).

Bei der ultraschallgeführten transrektalen Biopsie wird die Prostata mit einem im Rektum befindlichen Ultraschallkopf dargestellt. Für den transrektalen Zugang besteht ein Empfehlungsgrad A der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (AWMF 2019).

Als Nachteil der transrektalen ultraschallgeführten Biopsie gilt die geringe Sensitivität von 48%. Zu diesem Ergebnis kommt eine multizentrische Studie von Ahmed et al in 2017, die den Standard (transrektal ultraschallgeführte Biopsie) mit der *Template*-Sättigungsbiopsie der Prostata vergleicht (Ahmed et al. 2017).

Zweck einer *Template*-Sättigungsbiopsie ist die volumenadaptierte Abdeckung des gesamten Prostatagewebes. Onik et al. verwenden 5 mm große Abstände zwischen den einzelnen Stanzen, entsprechend einem Median von 50 Stanzen pro Patient. Die Ergebnisse der *Template* Biopsie zeigen eine signifikant höhere Detektionsrate und weniger *Upgrading* im Vergleich zur herkömmlichen transrektalen ultraschallgeführten-Biopsie (Onik et al. 2009).

Auch im Vergleich zu der mpMRT/TRUS- Fusionsbiopsie hat die transrektale Biopsie signifikant schlechtere Detektionsraten (Kasivisvanathan et al. 2018).

1.3.8 mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Das Prinzip der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie beruht darauf, ein mpMRT-Bild der Prostata so mit dem Ultraschallbild zu fusionieren, dass Läsionen, die in der MRT erkannt wurden, gezielt biopsiert werden können. Die tumorsuspekten Areale werden so mit einer größeren Wahrscheinlichkeit getroffen, als es bei der alleinigen ultraschallgeführten Biopsie der Fall ist (Kasivisvanathan et al. 2018). Die Integration von Ultraschallbild und mpMRT kann sowohl visuell als auch computergestützt erfolgen (DeLongchamps et al. 2013). Laut Yamada et al. spricht eine exaktere Detektionsleistung für das computergestützte Vorgehen (Yamada et al. 2020).

Des Weiteren unterscheidet man zwischen einer systematischen und einer gezielten Biopsie. Bei der gezielten Biopsie werden direkt nur die vorbekannt suspekten PIRADS-Läsionen aus der mpMRT angesteuert. Die gezielte Biopsie führt zu einer höheren Detektionsrate von klinisch signifikanten Tumoren bei gleichzeitiger Abnahme einer Detektion von klinisch nicht-signifikanten Tumoren (DeLongchamps et al. 2013; Drost et al. 2019).

In der interdisziplinären S3-Leitlinie von 2019 wird die gesteigerte Aussagekraft der kombinierten mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Vergleich zu den singulären Verfahren hervorgehoben (AWMF 2019).

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem Fortschritt der Erkrankung und hängt im Wesentlichen vom klinischen Stadium, dem Progress der Erkrankung und der klinischen Verfassung des Patienten ab. Um eine stadiengerechte Behandlung anzustreben, sind prätherapeutisch klinische, laborchemische und bildgebende Untersuchungen nötig.

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über die für diese Arbeit relevanten kurativen therapeutischen Grundlagen des Prostatakarzinoms gegeben.

1.4.1 Aktive Überwachung (AS)

Die Aktive Überwachung kann bei Patienten Anwendung finden, die an einem primär lokal begrenzten Prostatakarzinom erkrankt sind und mit einem niedrigem Risiko für Metastasen oder krebsspezifischen Tod (Tosoian et al. 2020). Regelmäßige PSA-Wert-Bestimmung, DRU und regelmäßige Re-Biopsien werden empfohlen (AWMF 2019). Bei Progression des Tumors wird eine kurative Behandlung angestrebt (Heidenreich et al. 2014).

1.4.2 Radiatio der Prostata

Die perkutane Radiatio der Prostata mit oder ohne hormonablativ Therapie ist eine primäre Therapieoption für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Diese sollte mit Patienten als Alternative zur radikalen Prostatektomie besprochen werden (AWMF 2019). Hamdy et al. fanden in einer 10 jährigen Nachbeobachtungsstudie keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Progression des PCa zwischen perkutaner Radiatio und radikaler Prostatektomie (Hamdy et al. 2016).

1.4.3 Fokale Therapie

Unter Fokaler Therapie des PCa versteht man mehrere, von den Autoren der S3-Leitlinie als experimentell eingestufte Methoden zur kurativen Behandlung des PCa, die verschiedene ablativ Verfahren beinhalten. Ziel der Behandlung ist eine subtotale Behandlung der Prostata (nur befallene Areale bzw. befallene Prostatahälften), mit dem Vorteil geringerer Nebenwirkungen im Vergleich zur radikalen Operation. Diese Verfahren haben bisher alle einen experimentellen Charakter und sollen explizit nur in (prospektiven) Studien angewandt werden (AWMF 2019).

Die fokale Therapie ist auf eine genaue bildgebende Voruntersuchung angewiesen, um die Tumorerkrankungen zu lokalisieren. Dazu gehören die mpMRT und eine genaue Prostatastanziopsie. Die Nachsorge schließt regelmäßige PSA-Wert-Bestimmungen und Re-Biopsien mit ein (Kasivisvanathan et al. 2013).

1.4.4 Radikale Prostatektomie (RPX)

Die totale Entfernung der Prostata gilt aufgrund guter onkologischer Langzeitergebnisse bei dem lokalisierten PCa als Standardtherapie (Albers und Heidenreich 2014). Es gibt Erektionsnerven schonende Verfahren, die v.a. bei Männern mit normaler erektiler Funktion angestrebt werden sollten (Heidenreich et al. 2014).

Eine radikale Prostatektomie ist laut EAU-Leitlinie bei Patienten mit niedrig und intermediär Risiko PCa indiziert (Gleason-Score 6-7; PSA - Wert < 20 ng/ml; Stadium T 1-2), (Heidenreich et al. 2014). Bei der Betrachtung von Langzeitprognosen sollte besonderes Augenmerk auf den Vergleich zwischen Operation und Aktiver Überwachung liegen. Laut einer Studie von Wilt et al. unterscheidet sich das mittlere Überleben, bezogen auf die Mortalität des PCa, im Vergleich zur aktiven Überwachung (AS) nicht signifikant (Wilt et al. 2017). Im Gegensatz dazu kommen Bill-Axelsson et al. zu dem Schluss, dass junge Männer unter 65 und Männer mit intermediär Risiko PCa von der Operation profitieren (Bill-Axelsson et al. 2014).

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine radikale Prostatektomie bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen aller Risikogruppen (AWMF 2019).

Obwohl die Früherkennung von PCa und das Screening der Krankheitsprogression immer besser werden, bietet nur die radikale Operation mit anschließender feingeweblicher Untersuchung an Großflächenschnitten letzte Gewissheit über Stadium und Ausdehnung des PCa. Fütterer et al. beschreiben dies zwar als beste Möglichkeit die Genauigkeit von MRT Untersuchungen zu validieren, jedoch im klinischen Alltag als nicht praktikabel (Fütterer et al. 2015).

1.4.4.1 Schnellschnitt

Bei der erektionserhaltenden Operation kann ein intraoperativer Schnellschnitt angefertigt werden. Dieser dient zur Überprüfung der Resektatränder auf Karzinomfreiheit (R0). Hierzu werden an den lateralen Enden der Prostata dünne Scheiben entfernt und histologisch beur-

teilt. Im Falle eines ein- oder beidseitigen Befalls würde das operative Vorgehen entsprechend eine jeweilige Nachresektion der Gefäß-Nerven-Bündel beinhalten, um das onkologische Ergebnis zu sichern (Hansen J 2010).

1.4.4.2 Großflächenpräparat

Die entfernte Prostata mit Pseudokapsel und anhängenden Samenblasen wird histopathologisch mittels der relevanten Standardschnitte (Absetzungsränder/ Samenleiterabsetzungsgränder/ Samenblasen beidseits/ Lymphknoten) aufgearbeitet, um das endgültige Tumorstadium und den Ausbreitungsgrad zu erfassen. Anhand etwa 3-5 mm dicker Großflächenschnitte kann mittels dieser Aufarbeitung die entfernte Prostata unter dem Mikroskop vollständig beurteilt werden. Anhand der Großflächenpräparate ist es möglich, eine präzise Auswertung der einzelnen PCa Läsionen bzgl. Differenzierung und Lokalisation vorzunehmen (AWMF 2019).

Das endgültige Staging aus der Pathologie kann sich deutlich vom klinischen Vorbefund unterscheiden. Sowohl Über- als auch Unterstaging sind möglich (Bakavicius et al. 2020). Anhand des endgültigen pathologischen Resektionsstadiums ist eine Entscheidung über die weiterführende Nachsorgestrategie zu treffen (AWMF 2019).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit befasst sich mit dem Vergleich des histologischen Befundes zum Zeitpunkt der Indikationsstellung durch die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und dem endgültigen Prostatektomiepräparat (Großflächenpräparat) nach Prostatektomie.

Anhand eines dreistufigen Vergleichs zwischen dem mpMRT Bild (PIRADS), dem histologischen Ergebnis der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie (Gleason) und dem endgültigen histologischen Großflächenpräparat soll die Genauigkeit der MRT-basierten Diagnostik evaluiert werden. Der Vergleich stellt Stärken und Schwächen der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie in Bezug auf die Detektionsgenauigkeit von Prostatakarzinomen dar. Die genaue Dokumentation der Lokalisationen der einzelnen Läsionen lässt Rückschlüsse auf die geometrische Genauigkeit der einzelnen Methoden zu.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir die, in der Klinik für Urologie angewandte, kombinierte gezielte und Sättigungs-mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Hinblick auf Limitationen der diagnostischen Genauigkeit. Hierbei standen die Lokalisation der Läsionen sowie die Betrachtung der Über- oder Unterdiagnostik (*Upgrading/ Downgrading*) im Mittelpunkt. Die Genauigkeit des Großflächenpräparates in der Diagnostik des Prostatakarzinoms sowie die Rückverfolgbarkeit jeder einzelnen Prostatastanzbiopsie sowohl auf das im Vorfeld durchgeführte mpMRT-Bild als auch auf die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie ermöglichen eine Aussage über die diagnostische Genauigkeit der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Als Datengrundlage dieser Studie dient die PROBOCOP-Studie (*Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer*) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Klinik für Urologie. Ein bewilligter Ethikantrag mit der Nummer 27/9/17 (Nachtrag vom 14.05.2018) liegt vor. Die Studienpopulation für diese Arbeit wurde prospektiv erfasst und ausgewertet. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden in den Jahren 2016 bis 2017 in der urologischen Klinik der UMG operiert.

Die PROBOCOP-Studie ist eine prospektive, monozentrische, nicht-randomisierte, unverblindete, nicht-interventionelle klinische Beobachtungsstudie zur Analyse der primären Diagnostik des Prostatakarzinoms. Untersucht wird der Einfluss auf das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom. Dabei werden die unterschiedlichen Verfahren der Prostatastanzbiopsie zur histologischen Diagnosesicherung berücksichtigt.

Die PROBOCOP-Studie erfolgt aus Routinedaten, die während des klinischen Betriebs erhoben werden. Der Einschluss der Studienteilnehmer erfolgt im Rahmen der präoperativen Vorbereitung. Das standardmäßige Behandlungsverfahren ändert sich nicht.

Einschlusskriterien für die Datenerhebung für diese Dissertation „Limitationen der Prostatakarzinomdetektion der multiparametrischen MRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Vergleich zum Großflächenpräparat der radikalen Prostatektomie (RPx)“, sind eine positive mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und eine anschließende radikale Prostatektomie.

Erhobene Befunde für das vorliegende Studienkollektiv:

1. PSA-Wert
2. Prostatavolumen (TRUS und Biopsee™)
3. mpMRT- Befunde (PIRADSv2.0)
4. Befund jeder Stanze aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit Hilfe der Stanzplanung aus der Biopsee™ Software (Fa. Medcom, Darmstadt)
5. Histopathologische Untersuchungsergebnisse aller Großflächenpräparate

2.2 Qualitätskriterium für mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie Studien

Im Jahr 2013 entwickelten Moore et al. die START-Kriterien (*Standard of Reporting for MRI-Targeted Biopsy Studies of the Prostate*) als internationales Instrument zur Vereinheitlichung der Befunderhebung bei mpMRT-Bildgebung der Prostata (siehe auch Abbildung 20, Kap. 6.3.) Die Ergebnisse dieser Studie werden in Anlehnung an die START-Kriterien präsentiert.

Die START-Kriterien können als eine Checkliste verstanden werden, um die Vergleichbarkeit von Studien in Bezug auf gezielte, MRT-gestützte Prostatabiopsien zu erhöhen. Die Anwendung der START-Kriterien erhöht die Qualität der Dokumentation und die Vergleichbarkeit zwischen Standardbiopsien und mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsien (Moore Caroline M et al. 2013).

2.3 MRT- Konfiguration und technische Voraussetzungen

Die Durchführung der mpMRT erfolgte überwiegend im Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie der UMG. Die restlichen mpMRTs wurden in radiologischen Praxen sowie anderen Kliniken angefertigt.

An der UMG durchgeführte mpMRT wurden mit einem Magnetresonanztomographen (Magnetom Siemens, Erlangen) und einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla angefertigt. Die auswärtigen Befunde wurden auch überwiegend mit Magnetfeldstärken von ebenfalls 3 Tesla erhoben. Alle anderen mpMRT hatten mindestens eine Feldstärke von 1,5 Tesla. Auf die Nutzung einer endorektalen Spule wurde grundsätzlich verzichtet.

Bei den mpMRT kamen die T2- gewichtete, die DWI- und die DCE-Sequenz mit Kontrastmittelgabe zur Anwendung. Der abgebildete Untersuchungsbereich umfasste den Bereich vom kleinen Becken bis zur Aortenbifurkation. Die Befundung erfolgte anhand der PIRADS v2.0-Klassifikation (siehe Kap. 1.3.5).

Die Befundung der mpMRT- Bilder wurde durch radiologische Kollegen mit mehrjähriger Expertise im Bereich der urologischen Radiologie durchgeführt. Diese waren nicht gegen klinische Informationen, wie z.B. PSA-Wert, verblindet. Insgesamt konnten 71 Patienten in das Kollektiv dieser Arbeit eingeschlossen werden.

Die mpMRT-Untersuchung, die Biopsie und die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden in Anlehnung an die *Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies* (START) beschrieben (Moore C. M. et al. 2013).

2.4 Transperineal optimierter Prostata-Algorithmus (TOP- Algorithmus)

Der transperineal optimierte Prostata-Algorithmus beschreibt eine Form der systematischen Stanzbiopsie, die individuell und computerbasiert an verschiedene Prostatavolumina adaptiert werden kann. Dieser Stanzplan kann entweder singulär oder in Addition zu einer mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie angewendet werden (Kesch et al. 2017).

Nach vorheriger Markierung der suspekten Läsionen aus dem mpMRT wird, bei einem angenommenen Tumolvolumen gemessen in ml, eine prozentuale Abdeckung der planaren Projektion des individuell markierten Prostatavolumens des Patienten berechnet. Die Stanzabdeckung des Prostatavolumens kann sowohl manuell als auch automatisch anhand des TOP-Algorithmus erfolgen (Kesch et al. 2017). Der TOP-Algorithmus bietet die vorteilhafte Möglichkeit, zu detektierende Tumolvolumina individuell anzupassen (Kesch et al. 2017; Radtke et al. 2016).

Im Unterschied zum TOP-Algorithmus von Kesch et al. werden in unserem modifizierten Stanzprotokoll die gezielten Stanzzyylinder mit in die Berechnung zur Abdeckung des Tumolvolumens einbezogen. So versprechen wir uns bei geringerer Anzahl von Entnahmeorten eine mindestens genauso gute Detektionsrate von PCa.

2.5 Modalitäten der Prostatabiopsie

Alle Patienten hatten eine transperineale mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie, wobei die im MRT markierten Läsionen zuerst biopsiert wurden. Danach wurde eine Sättigungsbiopsie nach dem modifizierten TOP-Schema geplant und die Stanzzyylinderanzahl an das Prostatavolumen angepasst.

Registrierung und Durchführung der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie:

1. Es wurde ein transperineales Standardstanzgitter verwendet mit 5x5mm Lochabstand
2. Der Operateur hatte direkten Zugang zu den MRT-Bildern mit den, durch die Radiologen markierten, suspekten Läsionen

3. Alle Stenzen wurden unter Software-Registrierung entnommen: Software Biopsee™ System (Medcom GmbH, Darmstadt)
4. Die gezielten Stenzen wurden unter visueller TRUS-Kontrolle entnommen
5. Die Lokalisation aller Stanzzyylinder wurde dreidimensional einzeln dokumentiert

Die in dieser Studie angewandte Modifikation des oben genannten TOP-Algorithmus besteht darin, dass zuerst die gezielten Biopsien anhand der malignomsuspekten PIRADS-Läsionen (größer oder gleich PIRADS III) geplant wurden. Danach wurden unter Beachtung der bereits platzierten Stanzzyylinder die restlichen Entnahmeorte manuell kognitiv durch den Operateur geplant. So soll mindestens eine 90%ige Organabdeckung (bei mindestens 1,0 ml theoretischem Tumolvolumen, TOP-Einstellungen) erreicht werden. Um die Anforderungen des Qualitätsmanagements der Deutschen Krebsgesellschaft für Prostatakrebszentren und interner Qualitätssicherung zu gewährleisten wurden Gewebezylinder unter 10mm Länge erneut an denselben Koordinaten punktiert.

Die Eingriffe wurden in der Klinik für Urologie der UMG in Allgemeinanästhesie und einem stationären Setting durchgeführt.

2.6 Radikale Prostatektomie

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie wurde bei allen Patienten anhand der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie gestellt. Es erfolgte bei allen Patienten eine Roboter-assistierte radikale Prostatavesikulektomie mitsamt pelviner Lymphadenektomie durch die Klinik für Urologie der UMG mit Hilfe des Operationsroboters DaVinci™ (Fa. Intuitive Surgical, Sunnyvale, California, USA).

Intraoperativ wurden bei einer Operation mit Erhaltung der prostatistischen Gefäß-Nerven-Bündel z.T. Schnellschnitte angefertigt. Die Organpräparate wurden unmittelbar vom OP-Saal in das Pathologische Institut der UMG gebracht. Hier fand die histologische Aufarbeitung und Befundung statt.

2.7 Anfertigung Großflächenschnitte

Die Anfertigung der Großflächenpräparate erfolgte durch das Institut für Pathologie der UMG. Nach der radikalen Prostatektomie wurden alle Präparate histologisch aufgearbeitet.

Das entnommene Gewebe wurde postoperativ unter bestmöglicher Erhaltung der Struktur für mindestens 24 Stunden in Formalin fixiert. Anschließend wurde das Präparat mit einer aufsteigenden Alkoholreihe immer weiter entwässert. Während der Aufhellung mit Methylbenzoat und Benzol wurde der Alkohol durch Paraffinlösungsmittel ersetzt. Im letzten Schritt fand bei 58 bis 60 Grad Celsius die Einbettung in Paraffin statt.

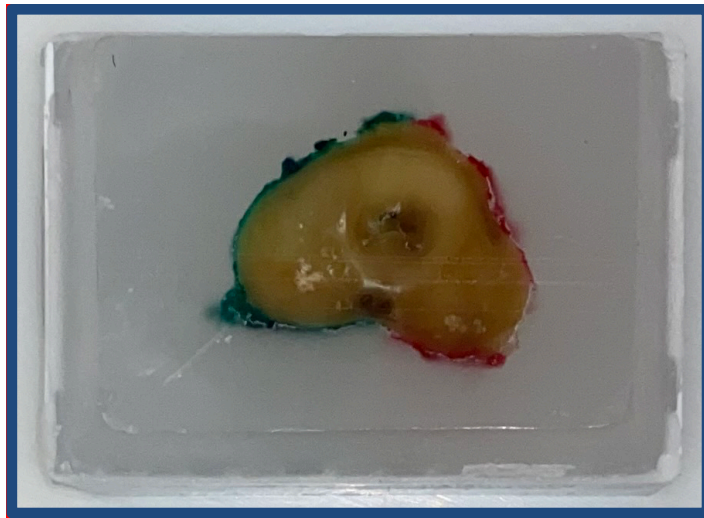


Abbildung 2: Paraffinblock mit angefärbten Schnitträndern

Wie in Abbildung 2 zu sehen, wurden die Schnittränder angefärbt. Die einzelnen Großflächenschnitte wurden von apikal nach basal durchnummeriert. Auf diese Weise kann nachvollzogen werden, wo sich die karzinominfilierten Bereiche in der Prostata befinden (siehe Kap.6.2, Abbildung 28). Für die Herstellung der histologischen Schnittpräparate wurden aus den paraffinfixierten Prostatapräparaten 4 bis 5 μm dünne Schnitte gewonnen (Abbildung 3). Diese wurden mit Hämotoxylin und Eosin (HE) gefärbt (Schmid et al. 1993).



Abbildung 3: Großflächenpräparat in HE-Färbung

Aufgrund intraoperativ angefertigter Schnellschnitte konnte nicht jedes Großflächenpräparat ausgewertet werden. Schnellschnitte werden während der Operation angefertigt, um die Tumorfreiheit der Resektatränder zu beurteilen. Besteht eine Tumordinfiltration der Schnitttränder, wird an entsprechender Stelle nachreseziert. Aufgrund der Manipulation während des Herstellungsprozesses waren die Großflächenpräparate nach Anfertigung des Schnellschnittpräparats zum Teil nicht mehr in Gänze für die wiederholte histologische Begutachtung verwertbar. Es wurden ausschließlich zweifelsfrei auswertbare komplette Präparate für die nochmalige Evaluierung durch einen erfahrenen Pathologen herangezogen.

2.8 Pathologische Begutachtung

Die Begutachtung der Großflächenschnitte fand nach Abschluss aller diagnostischen Maßnahmen statt. Die Reevaluation hatte keinerlei klinische Konsequenz für das ausgewählte Patientenkollektiv.

Mit Hilfe eines erfahrenen Uro-Pathologen, PD Dr. med. Felix Bremmer, wurden von allen 71 eingeschlossenen Patienten insgesamt ca. 600 einzelne Großflächenschnitte beurteilt. Bei 46 Patienten konnte anhand des kompletten Großflächenpräparats eine vollständige Reevaluation stattfinden.

Die Auswertung bestand aus einem stufenweisen Vergleich zwischen dem MRT-Befund (transversale Schichten) mit dem MRT/TRUS-basierten Entnahmeschema und dem originalen Großflächenpräparat.

Die sich darstellenden Zellformationen der Großflächenschnitte wurden von dem Uro-Pathologen gemäß dem oben benannten System nach Gleason beurteilt. Bereiche mit karzinomatösen Zellen wurden farblich direkt auf dem Großflächenpräparat markiert.

Wie in Abbildung 4 dargestellt, wurden die markierten Schnitte mit Hilfe desselben Pathologen manuell analog auf das PIRADS v2.0-Schema übertragen. So konnten die infiltrierten Regionen benannt und erfasst werden.

Mit dem gleichen Verfahren wurden die Läsionen aus dem dreidimensionalen Modell der Stanzplanung auf das PIRADS v2.0-Schema übertragen. Die verschiedenen Läsionen konnten so farblich getrennt auf dem PIRADS v2.0-Schema verglichen und beurteilt werden. Besonderes Augenmerk galt hierbei neben der Größe der Läsionen den pathologischerseits neu detektierten Läsionen und deren Lage im Organ.

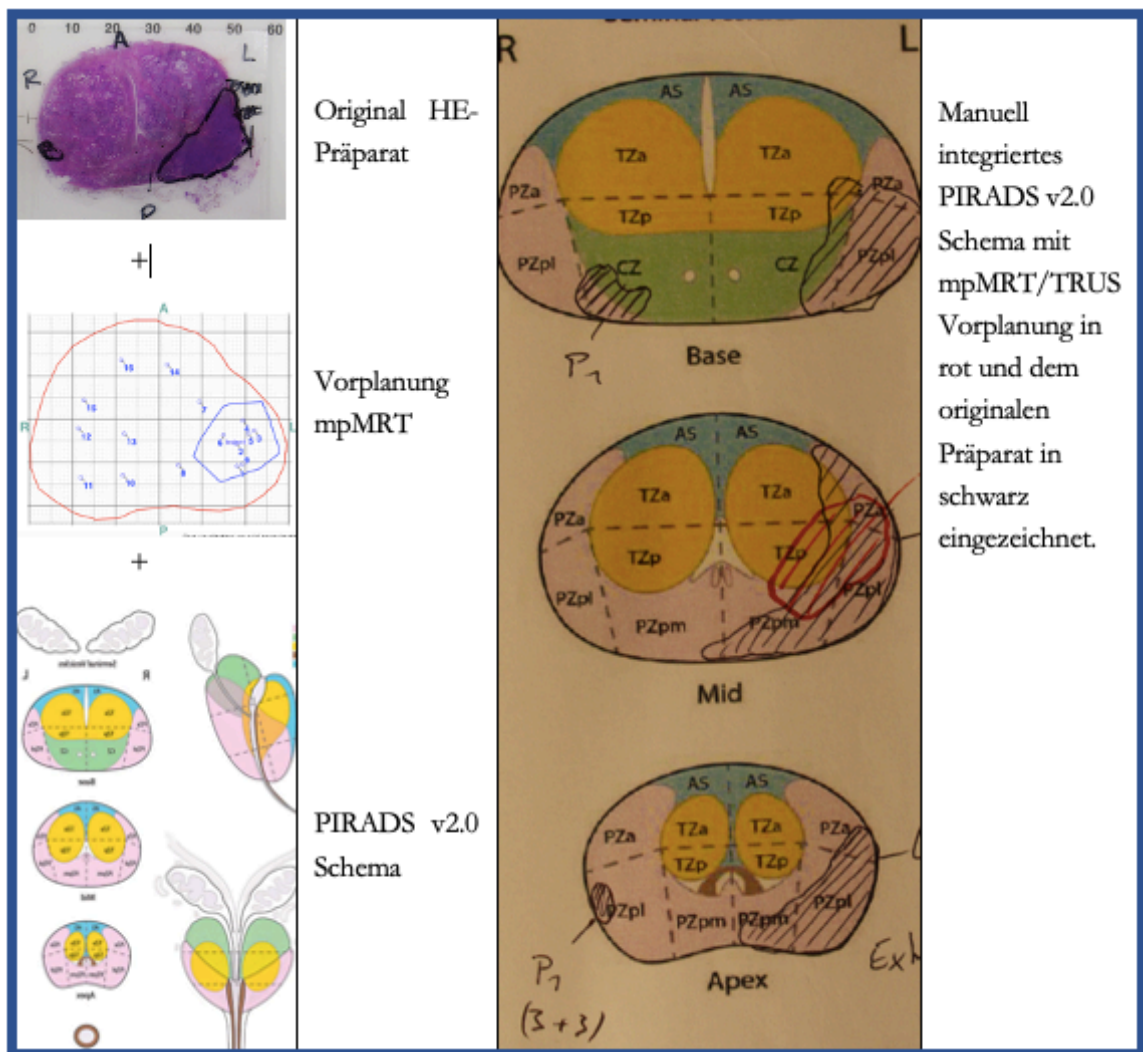


Abbildung 4: Schematische Auswertung Pathologie und mpMRT

Beispielhaft wird anhand der folgenden Abbildung 5 die Übereinstimmung zwischen originalpräparat und visuell integriertem PIRADS v2.0-Schema gezeigt.

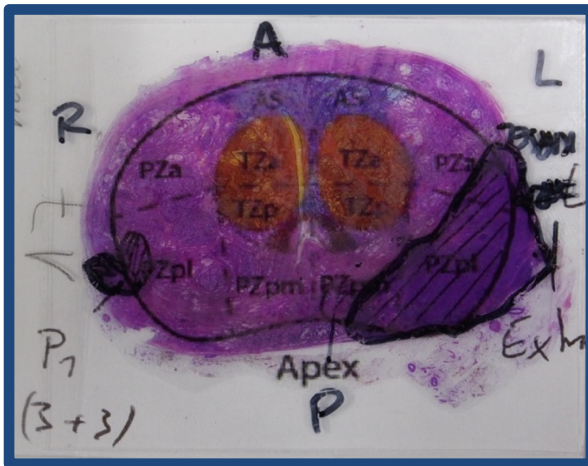


Abbildung 5: Schematische Auswertung Pathologie

Anhand dieser visuellen Vereinfachung wird die Vergleichbarkeit des originalen Präparats mit dem Befund des mpMRT/TRUS gewährleistet.

2.9 Statistische Auswertung

Zur Niederschrift der Dissertation fand Microsoft Word für Mac Anwendung. Alle hier aufgeführten Microsoft Office Programme entsprechen der Version 16.30 für die eine Office 365-Abonnent Lizenz vorliegt.

Die in dieser Arbeit verwendete deskriptive Statistik dient vor allem der Beschreibung von Häufigkeiten. Kontinuierliche Parameter werden als Mittelwert und Standardabweichung sowie als Median und Interquartilsabstand angegeben. Für kategoriale Daten werden Absolutwerte und Prozent angegeben.

Statistische Vergleiche erfolgten, je nach zugrundeliegender Verteilung mit dem student's t-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für kontinuierliche Variablen. Verteilungen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Test überprüft. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi²-Tests verglichen.

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel für Mac eingepflegt. Abbildungen und Tabellen wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Der Chi-Quadrat-Test wurde in der Arbeit als Unabhängigkeitstest zur Bestimmung signifikanter Unterschiede zwischen Parametern oder Gruppen verwendet. Die Berechnung erfolgte in XLSTAT (XLSTAT 2020, ver. 4.1, Addinsoft, New York, USA).

Das Literaturverzeichnis entstand durch die Nutzung von *EndNote*TM (Ver X8.2, 2018, Clarivate Analytics, Boston, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 71 Patienten in das Kollektiv/diese Arbeit eingeschlossen werden.

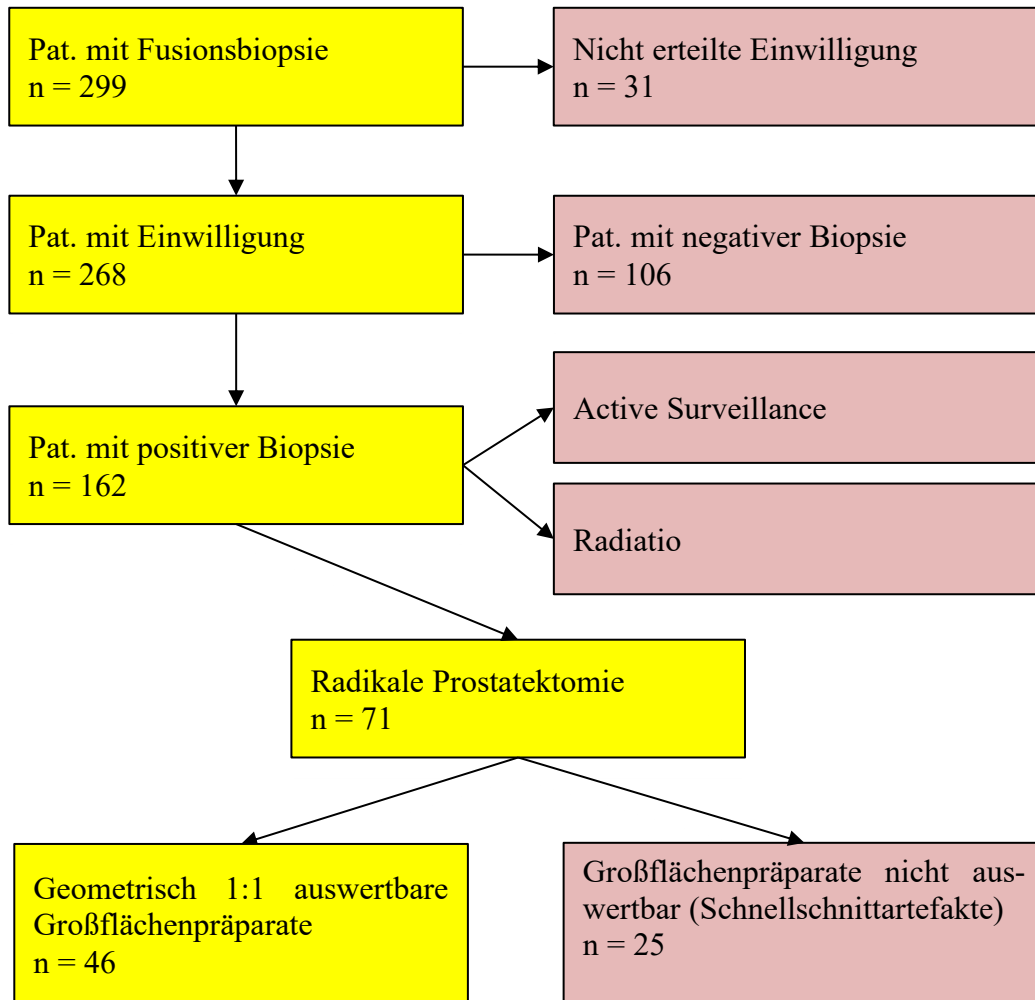


Abbildung 6: Flussdiagramm Patientenkollektiv

In Abbildung 6 wird mittels eines Flussdiagramms die Auswahl des Patientenkollektivs dargestellt. Von 268 biopsierten Patienten mit Einwilligung hatten 106 Patienten eine negative Biopsie. Bei 162 Patienten wurde durch die Biopsie ein PCa nachgewiesen. 91 Patienten erhielten entweder eine *Active Surveillance* oder eine Radiatio und wurden somit aus der Studie ausgeschlossen.

Die restlichen 71 Patienten unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. Für die endgültige feingewebliche Auswertung der Großflächenpräparate mussten 25 (35%) Präparate aufgrund unzureichender Beurteilbarkeit durch Schnellschnittartefakte entfallen. Die übrigen 46 (65%) Präparate konnten erneut von einem erfahrenen Pathologen ausgewertet werden.

Die entfallenen 25 Präparate konnten anhand der klinischen Diagnose und des pathologischen Befundes dennoch zum Teil mit in die Auswertung einfließen.

Im Median lag das Patientenalter des Kollektivs dieser Studie bei 67,7 Jahren (IQR 62,8 - 71,3) zum Zeitpunkt der Operation.

Im Median betrug der PSA-Wert unmittelbar vor der Fusionsbiopsie 10,8 ng/ml (IQR 8,1 - 15,1).

Das aus der mpMRT errechnete Prostatavolumen betrug im Median 51 ml (IQR 37 - 75ml). Minimal betrug das Volumen 24 ml, maximal 153 ml. Das mit der Biopsee™ Software errechnete Volumen betrug im Median 51ml (IQR 39 - 68ml). Das kleinste Volumen betrug 17 ml und das größte 165 ml.

Zwischen mpMRT-Volumen und dem in der Biopsie gemessenen Volumen ergab sich eine mittlere Differenz von 7,7% (IQR -11,6% bis 17,6%), jedoch ohne einen signifikanten Unterschied ($p= 0,225$).

In der mpMRT wurden 125 Läsionen nach PIRADS beurteilt und bei PIRADS III oder höher als malignomsuspekt beschrieben. Insgesamt konnten davon in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie 73 (58,4%) Läsionen durch einen Karzinomnachweis bestätigt werden.

Im Median wurden pro Patient insgesamt 16 Stenzen entnommen (IQR 15 - 18). Minimal wurden 12 Stenzen entnommen, maximal 25.

Die Anzahl an entnommenen systematischen Stenzen war im Median 9 (IQR 8 - 11), minimal 5, maximal 11. Von den systematischen Stenzen war im Median eine (1) Stanze positiv (IQR 0 - 2), minimal keine (0), maximal 9.

Die Anzahl der gezielten Stenzen pro Patienten betrug im Median 7 (IQR 5 - 9). Minimal waren es 0, maximal 14. Von den gezielten Stenzen waren im Median 4 positiv (IQR 2 - 6). Minimal waren es 0, maximal 12.

3.1.1 Demographische Daten

3.1.1.1 Altersverteilung

Das Alter der Patienten im Gesamtkollektiv (n = 71) betrug im Mittelwert 66,5 Jahre mit einer Standardabweichung (SA) von 6,4. Im Median lag das Alter des Kollektivs dieser Studie bei 67,7 Jahren (IQR 62,8 - 71,3), minimal 50,2 Jahre, maximal 78,6 Jahre.

Tabelle 2: Altersverteilung

	Mittelwert	Median	Min	Max	IQR*	SA**
Alter (Jahre)	66,5	67,7	50,2	78,6	(62,8-71,3)	6,4

(*Interquartilabstand 25%-75%; **Standardabweichung)

3.1.1.2 Prostataavolumen

Das Prostataavolumen im folgenden Diagramm (Abbildung 7) wurde in der mpMRT gemessen. Das Prostataavolumen der Patienten im Gesamtkollektiv (n = 71) betrug im Mittelwert 59,7 ml mit einer SA von 30,0. Im Median lag das Prostataavolumen des Kollektivs bei 51,0 ml (IQR 37 - 75).

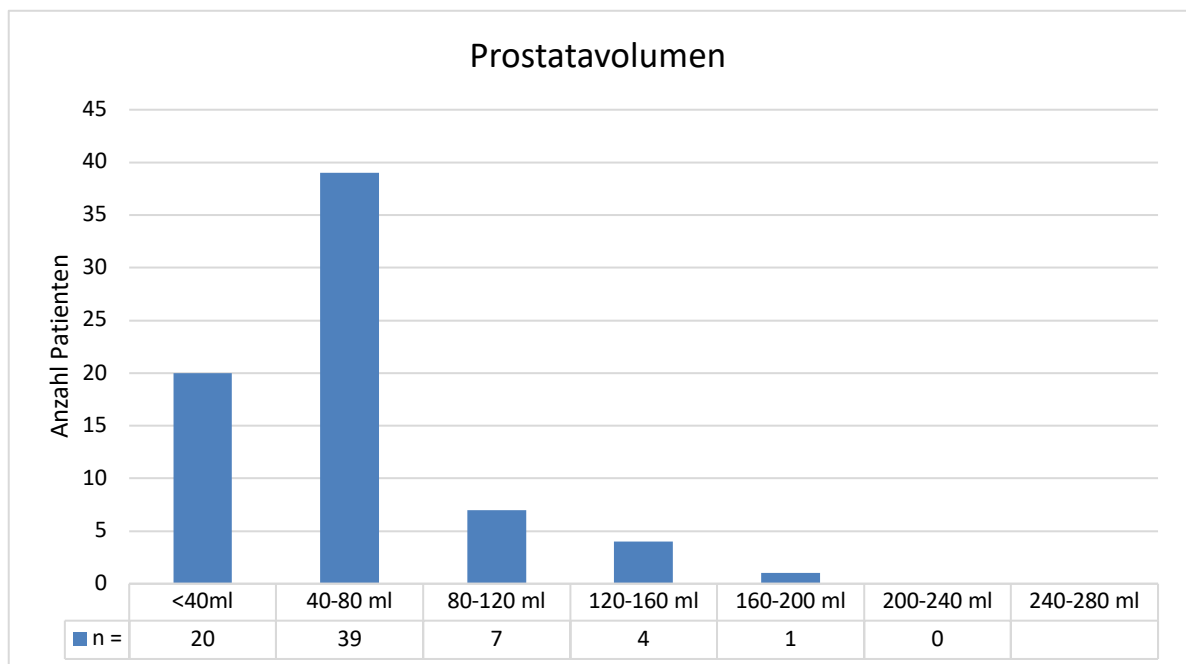


Abbildung 7: Prostataavolumen aus dem MRT

3.1.1.3 : PSA-Wert

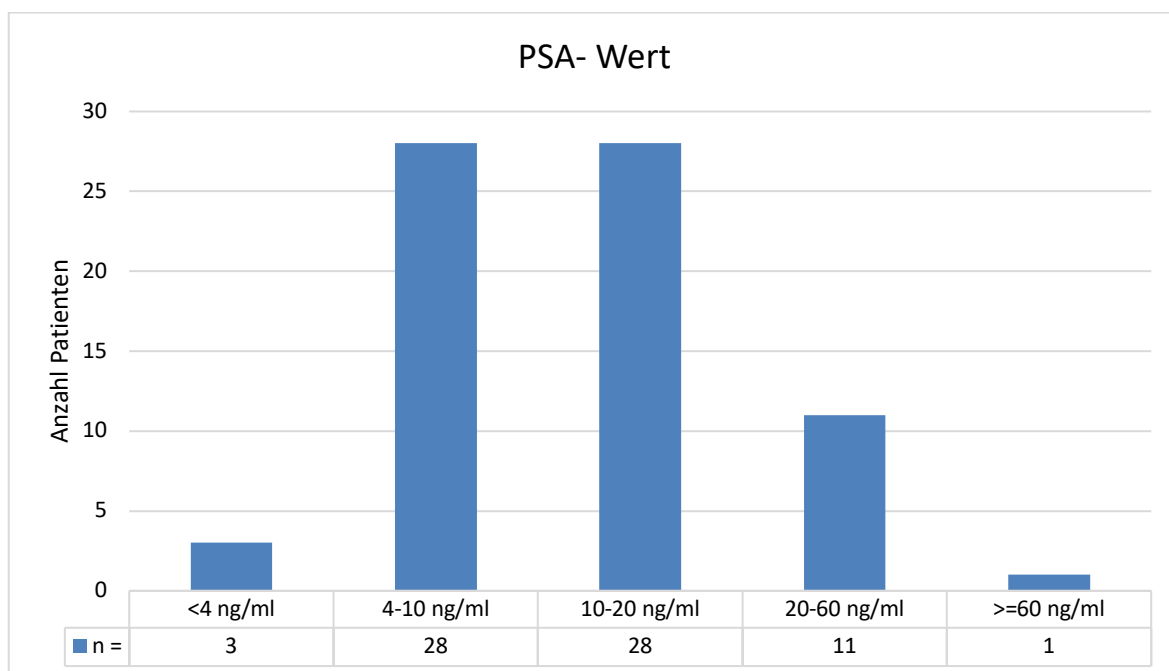


Abbildung 8: PSA-Wert unmittelbar vor Biopsie

Die Erhebung der PSA-Werte (ng/ml) unmittelbar vor der Biopsie ergab folgende Werte, die in Abbildung 8 dargestellt sind. Bei Indikationsstellung betrug der PSA-Wert im Median 9,7 ng/ml (IQR 7,3 - 13,5), wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: PSA-Werte

PSA-Wert	n	Mittelwert	Median	Min	Max	IQR*	SA**
bei Biopsie-Indikationsstellung (ng/ml)	54	13,0	9,7	2,3	104,0	(7,3 - 13,5)	14,2
vor Fusionsbiopsie (ng/ml)	68	13,3	10,8	1,1	64,1	(8,3 - 15,5)	10,3

(*Interquartilabstand 25% - 75%; **Standardabweichung)

Der PSA-Wert unmittelbar vor der Biopsie betrug im Mittelwert 13,3 ng/ml mit einer SA von 10,3. Im Median lag der PSA-Wert des Kollektivs bei 10,8 ng/ml (IQR 8,3 - 15,5) mit einem Minimum von 1,1 ng/ml und einem Maximum von 64,1 ng/ml. Retrospektiv konnte bei drei Patienten kein PSA-Wert unmittelbar vor der Fusionsbiopsie ermittelt werden.

Der PSA-Wert bei Indikationsstellung betrug im Mittelwert 13,0 ng/ml mit einer SA von 14,2 ng/ml. Im Median lag der PSA-Wert des Kollektivs bei 9,7 ng/ml (7,3 - 13,5) mit einem Minimum von 2,3 ng/ml und einem Maximum von 104,0 ng/ml. Retrospektiv konnte u.a. aufgrund externer Abnahme nur bei 54 Patienten der PSA-Wert bei Indikationsstellung erhoben werden.

Im direkten Vergleich der Verteilung der PSA-Werte unmittelbar vor Biopsie und bei Indikationsstellung ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,335$).

3.1.2 Onkologische Daten (Tumorparameter)

3.1.2.1 Patienten mit Vorbiopsien

Tabelle 4: Anzahl Vorbiopsien bei 46 Patienten

Patienten n= 46 (64,8%)	n	Median	Min.	Max.	IQR*	Mittelwert	SA**
Anzahl Vorbiopsien	75	1,6	1	4	(1-2)	1	0,8

(*Interquartilabstand 25% - 75%; **Standardabweichung)

Wie in Tabelle 4 gezeigt, wurden insgesamt 46 (64,8%) Patienten ultraschallgesteuert transrektal vorbiopsiert. Im Median wurden 1,6 Biopsien vor der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie durchgeführt (IQR 1 - 2). Minimal wurde eine Biopsie und maximal wurden vier Biopsien durchgeführt.

Abbildung 9 stellt die Verteilung der Detektion von PCa im Gesamtkollektiv ($n = 71$) und die Detektion von signifikanten PCa in Abhängigkeit von der Anzahl der vorherigen Biopsien dar.

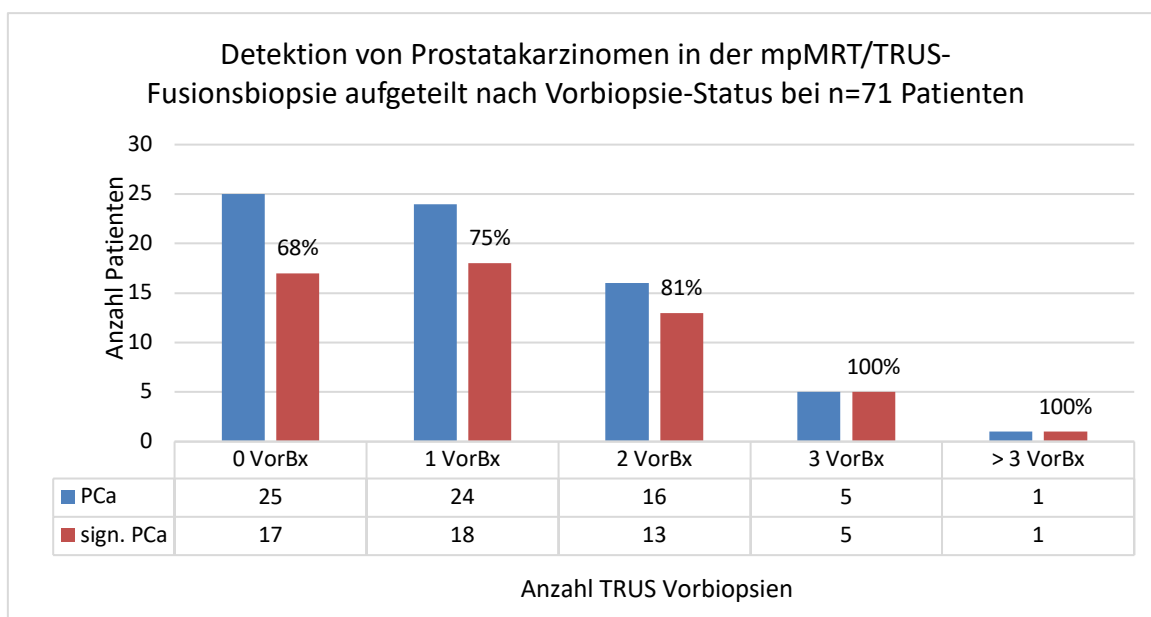


Abbildung 9: Detektion von PCa in der Fusionsbiopsie aufgeteilt nach Vorbiopsie Status

Die blauen Säulen beschreiben die gesamt detektierten Patienten mit PCa in der Fusionsbiopsie. Die roten Säulen beschreiben die signifikanten PCa aus der Fusionsbiopsie.

Von 71 Patienten mit PCa wurden 25 Diagnosen (35,2%) in der primären Fusionsbiopsie gestellt, insgesamt 40 (56,3%) Patienten wurden durch die Fusionsbiopsie in einem Re-Biopsie Setting diagnostiziert. Sechs (8,5%) PCa wurden in einer primären Biopsie diagnostiziert und der AS zugeführt. Durch die Fusionsbiopsie wurde der Gleason-Score erneut bestimmt und es wurde eine Indikation zu einer radikalen Prostatektomie gestellt.

Je häufiger Patienten vorbiopsiert worden waren, desto wahrscheinlicher war in diesem Kollektiv die Detektion eines signifikanten PCa: 68% bei Patienten ohne Vorbiopsie, 75% bei Patienten mit einer Vorbiopsie, 81,1% bei Patienten mit zwei Vorbiopsien, 100% bei Patienten mit drei oder mehr Vorbiopsien.

3.1.2.2 MRT (PIRADS-Scores)

Tabelle 5 zeigt bei 71 Patienten insgesamt 125 malignomsuspekte Läsionen \geq PIRADS III aus der radiologischen Befundung.

Tabelle 5: Gesamt PIRADS-Ergebnisse aus MRT

Gesamt PIRADS aus MRT	Patienten (n = 71)	Läsionen (n = 125)	Prozent (%) bezogen auf Läsionen
III	5	9	7,2
IV	24	52	41,6
V	35	64	51,2
Gesamt > II	64	125	100
Gesamt \leq II	7	0	0

Bei den sieben Patienten ohne malignomsuspekte Läsionen wurde, aufgrund eines weiterhin bestehenden klinischen Tumorverdachts (hoher PSA-Wert, DRU) bei der Sättigungsbiopsie der Sättigungsstanzplan nach dem oben erklärten TOP-Schema angewendet.

3.1.2.3 Prostata-Stanzbiopsie

Untenstehende Tabelle 6 stellt die bei jedem Patienten (n = 71) durchgeführte mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie dar. Der Mittelwert an entnommenen Stanzen beträgt 16,9 pro Patient. Der Median liegt bei 16 (IQR 15 - 18). Die minimale Menge an entnommenen Stanzen beträgt 12, die maximale Menge beträgt 18.

Der Mittelwert an gezielten Stanzen aus den in der mpMRT auffälligen Bereichen betrug 7,3. Im Median wurden sieben gezielte Stanzen entnommen (IQR 5 - 9). Minimal wurden 0, maximal wurden 14 gezielte Stanzen entnommen.

Der Mittelwert an systematisch entnommenen Stanzen beträgt 9,5 pro Patient. Im Median wurden neun systematische Stanzen entnommen (IQR 8 - 11). Minimal wurden fünf systematische Stanzen entnommen, maximal elf.

Der Mittelwert insgesamt positiver Stanzen beträgt 5,2 pro Patient. Im Median wurden fünf positive Stanzen pro Patient entnommen (IQR 3 - 7). Im Minimum wurde keine positive Stanze pro Patient entnommen, maximal waren es 17 Stanzen.

Insgesamt 16,7% der systematischen Stanzen waren positiv. Das entspricht pro Patient einem Median von einer positiven Stanze (IQR 0 - 2). Der Mittelwert beträgt 1,6. Minimal war keine systematische Stanze positiv. Im Maximum waren neun systematische Stanzen positiv.

Insgesamt waren 56,3% der gezielten Stanzen positiv. Im Median waren vier gezielte Stanzen positiv (IQR 2-6). Der Mittelwert beträgt 3,6. Minimal war keine gezielte Stanze positiv, maximal waren es zwölf.

Tabelle 6: Sättigungsbiopsie im Vergleich zu gezielter Biopsie

pro Patient	Median	Min.	Max.	IQR*	Mittelwert	SA**
Gesamtanzahl Stanzen	16,0	12	18	(15 - 18)	16,9	2,5
Positive Stanzen	5,0	0	17	(3 - 7)	5,2	3,1
Systematische Stanzen	9,0	5,0	11,0	(8 - 11)	9,5	2,7
Positive Systematische Stanzen	1,0	0	9,0	(0 - 2)	1,6	1,8
Gezielte Stanzen	7,0	0	14,0	(5 - 9)	7,3	3,0
Positive gezielte Stanzen	4,0	0	12,0	(2 - 6)	3,6	2,5

(* Interquartilabstand 25% - 75%; ** Standardabweichung)

3.1.2.4 PIRADS-Läsionen und Bestätigung in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Insgesamt wurden $n = 125$ malignomsuspekte PIRADS-Läsionen in der multiparametrischen MRT gefunden. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der PIRADS-Läsionen im Gesamtkollektiv.

Tabelle 7: Anzahl PIRADS-Läsionen

PIRADS-Score	Läsionen (n=125)	Prozentual (%)
I	0	0
II	0	0
III	9	7,2
IV	52	41,6
V	64	51,2

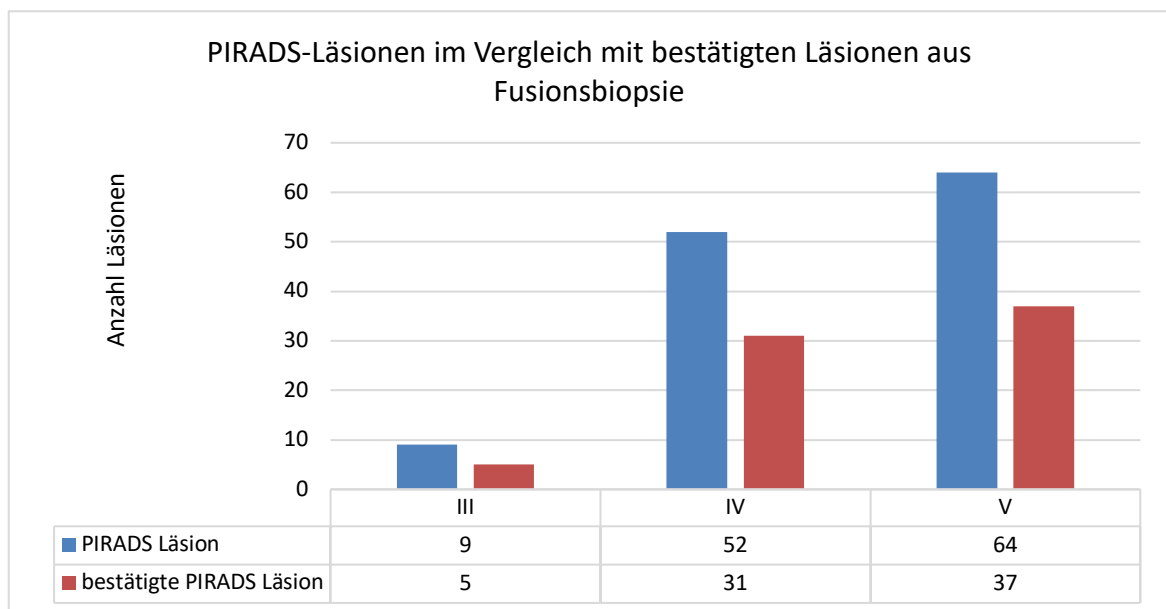


Abbildung 10: Läsionen nach PIRADS und in der Biopsie bestätigte Läsionen

Die blauen Säulen in Abbildung 10 bilden in Addition zu Tabelle 7 alle im MRT erfassten Läsionen ab. Die roten Säulen zeigen die Anzahl von Läsionen, die in der Biopsie bestätigt wurden. Von neun PIRADS III-Läsionen wurden in der Biopsie fünf bestätigt (55,5%). Von 52 PIRADS IV-Läsionen wurden 31 in der Biopsie bestätigt (59,6%).

Von 64 PIRADS V-Läsionen wurden 37 in der Biopsie bestätigt (57,8%). Insgesamt wurden von 125 PIRADS- Läsionen aus der MRT 73 in der Fusionsbiopsie bestätigt (58,4%).

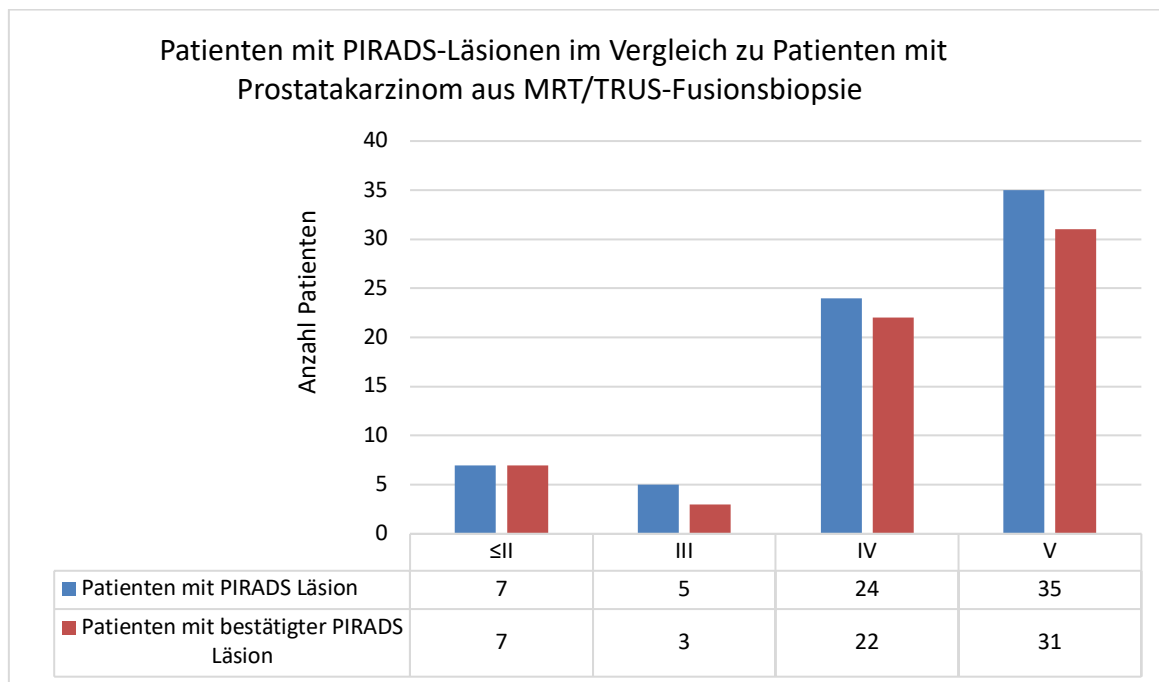


Abbildung 11: Patienten nach PIRADS und davon in der Biopsie bestätigte Patienten

Die blauen Säulen in Abbildung 11 bilden alle in der MRT erfassten Patienten mit positiven PIRADS-Läsionen ab. Die PIRADS-Scores \leq II bis V beziehen sich in dieser Abbildung auf den Overall PIRADS-Score und nicht auf einzelne Läsionen. Die roten Säulen bilden jeweils die Anzahl von Patienten ab, die in der Biopsie bestätigt wurden.

Bei allen Patienten mit einem PIRADS-Befund \leq II wurde in der Sättigungsbiopsie nach dem TOP-Schema ein Prostatakarzinom gefunden. Bei fünf Patienten mit PIRADS III-Befund wurden drei bestätigt (60%). Von 24 Patienten mit PIRADS IV-Befund wurden 22 bestätigt (83,3%), und von 35 Patienten mit PIRADS-V Befund wurden 31 bestätigt (88%).

Insgesamt wurde von 64 Patienten mit PIRADS \geq III aus der MRT bei 56 Patienten eine Läsion bestätigt (87,5%).

Im Vergleich der beiden Abbildungen 10 und 11 wird deutlich, dass die Detektionsrate bei Patienten mit hohem PIRADS-Score deutlich höher ist als die Detektionsrate der einzelnen PIRADS-Läsion. Je höher der Gesamt-PIRADS-Score eines Patienten ist, desto wahrscheinlicher wird die Diagnose eines Prostatakarzinoms: 88% bei PIRADS-V, 83,3% bei PIRADS-IV und 60% bei PIRADS III. Im Gegensatz dazu sind die Detektionsraten zwischen den einzelnen Läsionen sehr ähnlich: 55,5% bei PIRADS-III, 59,6% bei PIRADS -IV und 57,8% bei PIRADS-V.

3.1.2.5 Gleason-Score-Verteilung

Bei 71 Patienten wurde in der Fusionsbiopsie ein PCa nachgewiesen. Die pathologische Befundung der Großflächenschnitte erbrachte bei 70 von 71 Patienten den Nachweis eines Prostatakarzinoms. Bei einem Patienten konnte in den Großflächenschnitten kein PCa-Nachweis erbracht werden. Es besteht die Möglichkeit, dass ein äußerst kleiner Befund durch die Biopsieentnahmen schon entfernt wurde oder im Rahmen der Aufarbeitung nicht mehr darstellbar war.

Die Verteilung des Gleason-Scores nach der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie zeigt sich in Tabelle 8 wie folgt: Bei 54 Patienten wurde ein signifikantes PCa mit Gleason-Score ≥ 7 nachgewiesen.

Tabelle 8: Patienten mit PCa nach mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Gesamt - Gleason-Score nach Biopsie	Anzahl Patienten n = 71	Anteil in% n = 71
3+3 = 6	17	23,9
3+4 = 7a	27	38,0
4+3 = 7b	18	25,4
3+5 = 8	1	1,4
4+4 = 8	7	9,9
5+3 = 8	1	1,4

Die Verteilung der Gleason-Scores nach der radikalen Prostatektomie zeigt sich in Tabelle 9 wie folgt: Bei 62 von 70 Patienten mit PCa wurde ein signifikantes PCa diagnostiziert.

Tabelle 9: Verteilung der Gleason-Scores nach der radikalen Prostatektomie

Gesamt- Gleason-Score nach radikaler Prostatektomie	Anzahl Patienten n = 71	Anteil in% n = 71
Kein PCa Nachweis	1	1,4
3+3 = 6	8	11,3
3+4 = 7a	38	53,5
4+3 = 7b	15	21,1
3+5 = 8	1	1,4
4+4 = 8	6	8,5
4+5 = 9	2	2,8

Der Vergleich der Tabellen 8 und 9 zeigt die zahlenmäßige Abnahme nicht signifikanter PCa von der Fusionsbiopsie hin zu der radikalen Prostatektomie. Die Beurteilung der Großflächenschnitte erbringt insgesamt neun signifikante PCa mehr als die Beurteilung der Stanzzylinder nach Biopsie. Mit einer Zunahme von 27 auf 38 Patienten ist der häufigste Gleason-Score nach der radikalen Prostatektomie 3+4= 7a.

Die *Up-* und *Downgradings* werden im Abschnitt „Radikale Prostatektomie“ (siehe Kap.3.1.3) nochmals detailliert behandelt.

3.1.2.6 Vergleich zwischen PIRADS und Gleason-Score

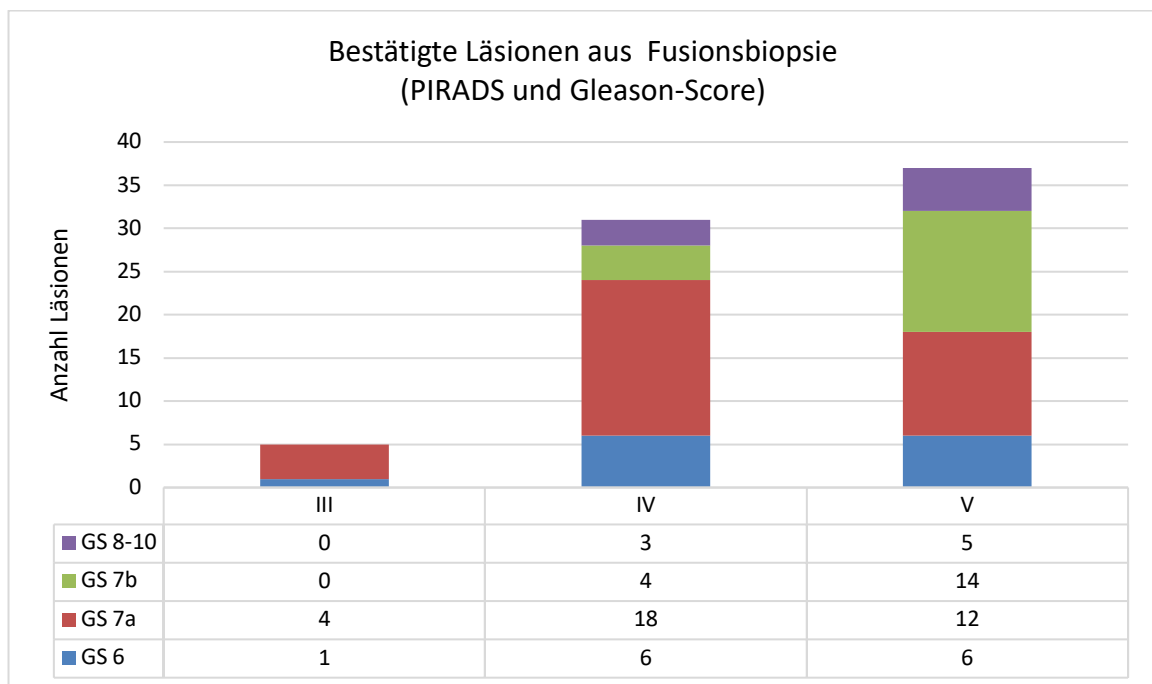


Abbildung 12: Anzahl bestätigter Läsionen nach Fusionsbiopsie

Abbildung 12 vergleicht PIRADS-Score und Gleason-Score für 73 positive Läsionen. Den jeweiligen PIRADS Gruppen (I - V) wird die Anzahl an bestätigten Läsionen mit Gleason-Score zugeteilt. So kann visuell untersucht werden, ob PIRADS-Score und Gleason-Score korrelieren.

Bei keiner im MRT vorbeschriebenen PIRADS III-Läsion wurde ein signifikantes Prostatakarzinom > Gleason 7a gefunden.

Die PIRADS-Gruppen IV und V unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,079$). In beiden Fällen wurden Tumore aller Gleason-Gruppen gefunden. Es zeigt sich zwar ein Trend mit mehr Läsionen eines Gleason-Score $\geq 7b$ Prostatakarzinoms in der PIRADS Gruppe V, jedoch ohne Signifikanz.

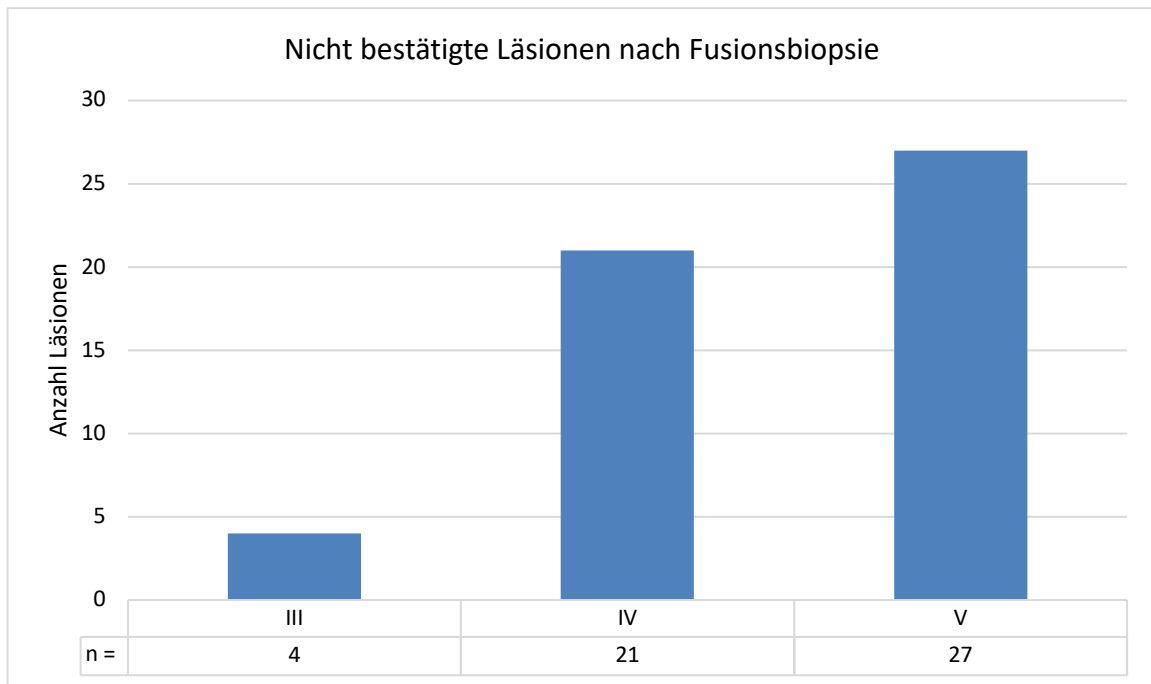


Abbildung 13: Nicht bestätigte Läsionen nach Fusionsbiopsie

Abbildung 13 beschreibt PIRADS-Läsionen, die nicht in der Fusionsbiopsie bestätigt wurden. Die Angabe des PIRADS-Scores bezieht sich auf den Gesamt-PIRADS-Score des Patienten und nicht auf die einzelne Läsion.

Bei insgesamt 52 nicht bestätigten Läsionen wurden vier von neun PIRADS III-Läsionen (44,4%), 21 von 52 PIRADS IV-Läsionen (40,4%) und 27 von 64 PIRADS V-Läsionen (42,2%) in der Fusionsbiopsie nicht bestätigt.

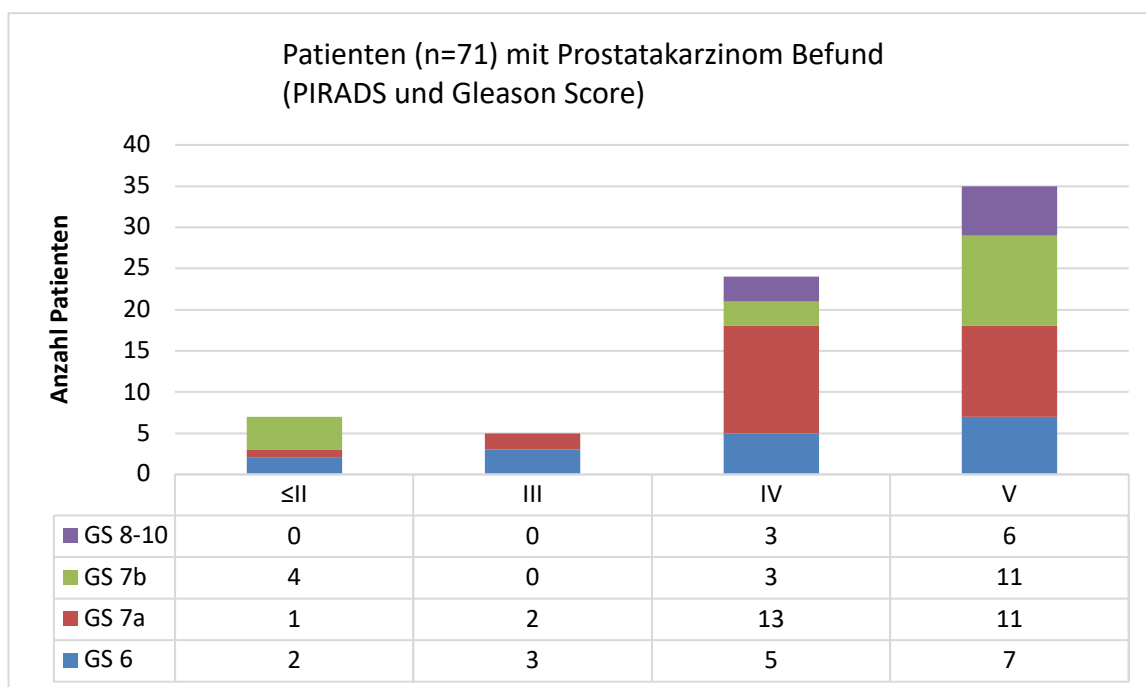


Abbildung 14: Patienten n=71 mit Prostatakarzinom nach Fusionsbiopsie

In Abbildung 14 werden alle Patienten mit bestätigten Läsionen aufgeführt, es wird ein Vergleich zwischen PIRADS und Gleason-Score angestellt.

Von 71 Patienten haben sieben (9,8%) einen Gesamt-PIRADS Befund von unter II. Die Fusionsbiopsie fand hier als Sättigungsbiopsie nach dem TOP-Stanzplan statt. Zwei von diesen sieben Patienten wurde nach der Stanze ein Gleason (3+3=6)-Tumor diagnostiziert, einem Patienten ein Gleason (3+4=7a)-Tumor und vier Patienten ein Prostatakarzinom Gleason-Score (4+3=7b).

Von 71 Patienten haben fünf (7,0%) einen Gesamt PIRADS-Score III. Bei drei von diesen fünf Patienten wurde ein Gleason-Score (3+3=6) Prostatakarzinom in der Stanze gefunden. zwei Patienten wurde ein Gleason (3+4=7a) Prostatakarzinom diagnostiziert.

Von 71 Patienten hatten 24 (33,8%) einen PIRADS-Score von IV. Hiervon hatten fünf Patienten einen Gleason-Score (3+3=6) in der Stanze. 13 Patienten hatten einen Gleason-Score (3+4=7a). Bei jeweils drei Patienten wurde eine Gleason-Score (3+4=7b) oder ≥ 8 Prostatakarzinom detektiert.

Bei 35 (49,3%) von 71 Patienten mit PIRADS V hatten sieben Patienten ein Gleason-Score (3+3=6) Prostatakarzinom in der Stanze. Jeweils elf Patienten hatten ein Gleason-Score (3+4=7a) oder (4+3=7b) Tumor in der Stanze. Sechs Patienten wiesen einen Gleason-Score von über 8 in der Fusionsbiopsie auf.

Der Vergleich zwischen PIRADS IV und PIRADS V ergab hinsichtlich der Bestätigung eines Zusammenhangs zwischen PIRADS und Höhe des Gleason-Score keinen signifikanten Unterschied ($p=0,244$).

3.1.3 Radikale Prostatektomie

3.1.3.1 Onkologische Daten und Vergleich des Gesamtkollektivs mit dem Kollektiv der Großflächenpräparate

Die nächsten fünf Abbildungen dienen der Darstellung eines Vergleichs zwischen Gesamtkollektiv ($n=71$) und Subkollektiv ($n=46$). Bei dem Subkollektiv konnten die Großflächenpräparate vollständig ausgewertet werden. Zusammenfassend und vorwegnehmend zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Subkollektiv. Die folgende Gegenüberstellung der beiden Kollektive zeigt die Vergleichbarkeit beider Gruppen bezüglich allgemeiner Tumorparameter.

3.1.3.2 TNM Klassifikation nach radikaler Prostatektomie

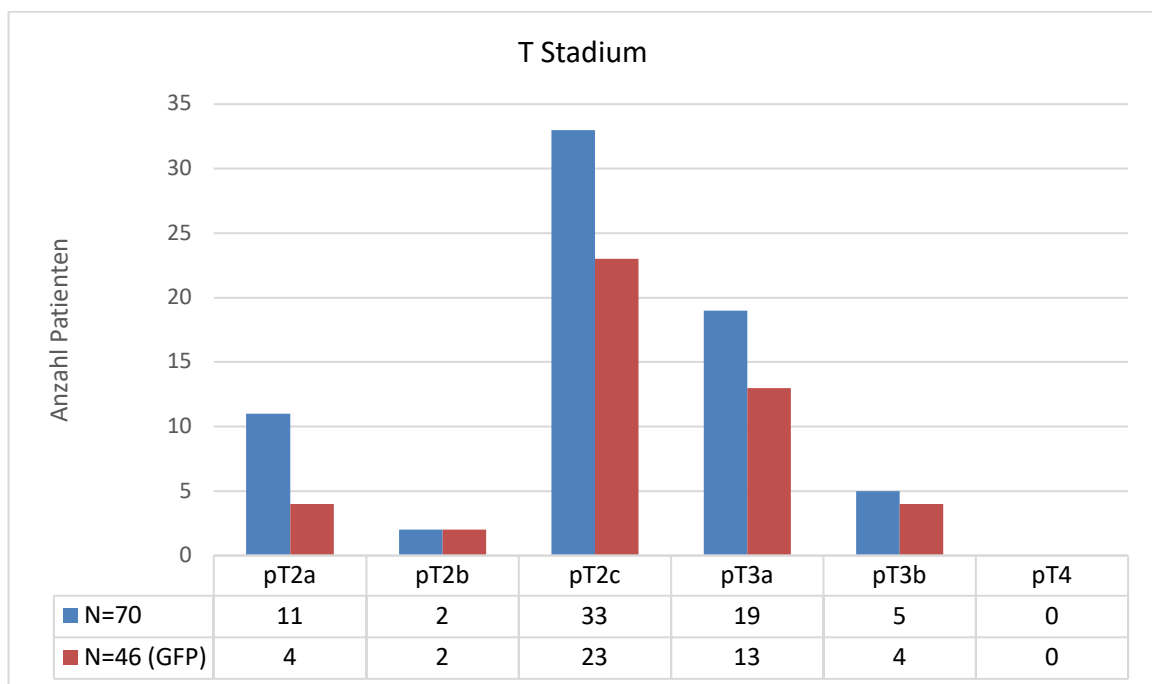


Abbildung 15: Endgültige Tumorstadien nach pathologischer Befundung

In Abbildung 15 sind die Tumorstadien abgebildet. Die blauen Säulen stellen das Gesamtkollektiv ($n=70$) dar. Bei einem Patienten konnte im Großflächenpräparat kein Tumor nach-

gewiesen werden. Die roten Säulen bilden die Tumorstadien der Patienten aus dem Subkollektiv mit auswertbarem Großflächenpräparat ab. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,780$).

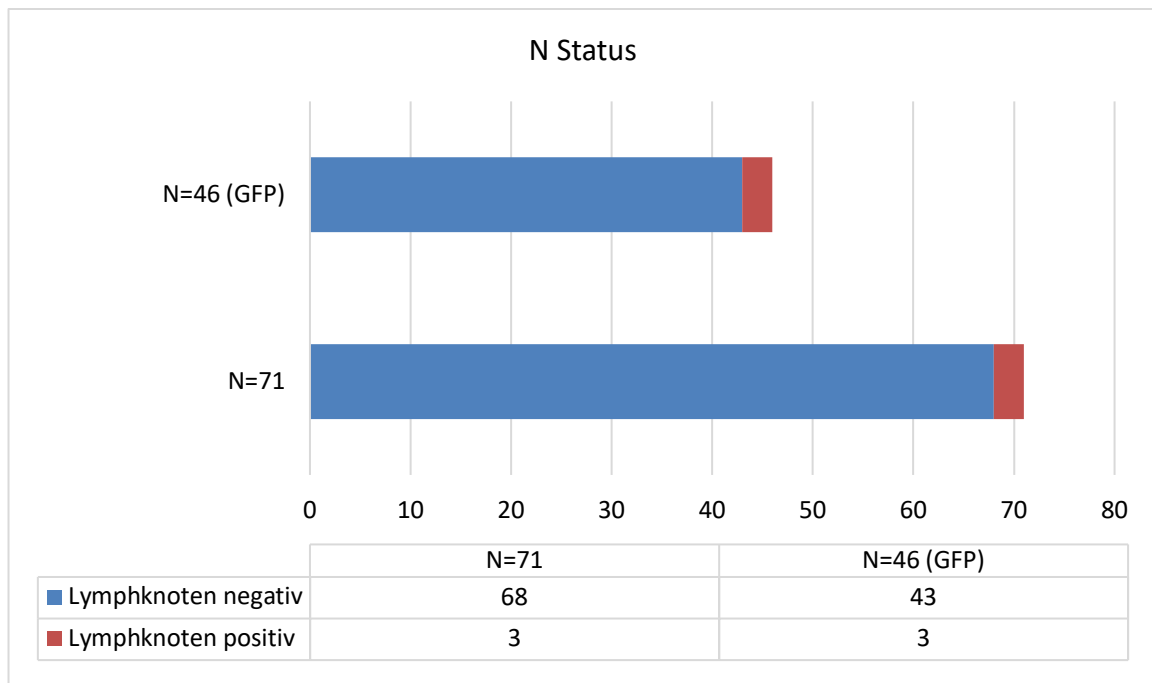


Abbildung 16: Patienten mit positivem Lymphknotenbefund in der endgültigen Histologie

In Abbildung 16 wird der Lymphknotenbefall (N-Status) beschrieben. Die blauen Balken stehen für einen positiven Lymphknotenstatus und die roten Balken für einen negativen Lymphknotenstatus. In dem Gesamtkollektiv weisen drei Patienten einen positiven und 68 einen negativen Lymphknotenstatus auf. In dem Subkollektiv der Patienten mit auswertbaren Großflächenpräparaten weisen drei Patienten einen positiven Lymphknotenstatus auf und 43 einen negativen. Bezüglich des N-Status bestand zwischen Gesamtkollektiv und Subkollektiv kein signifikanter Unterschied ($p=0,586$).

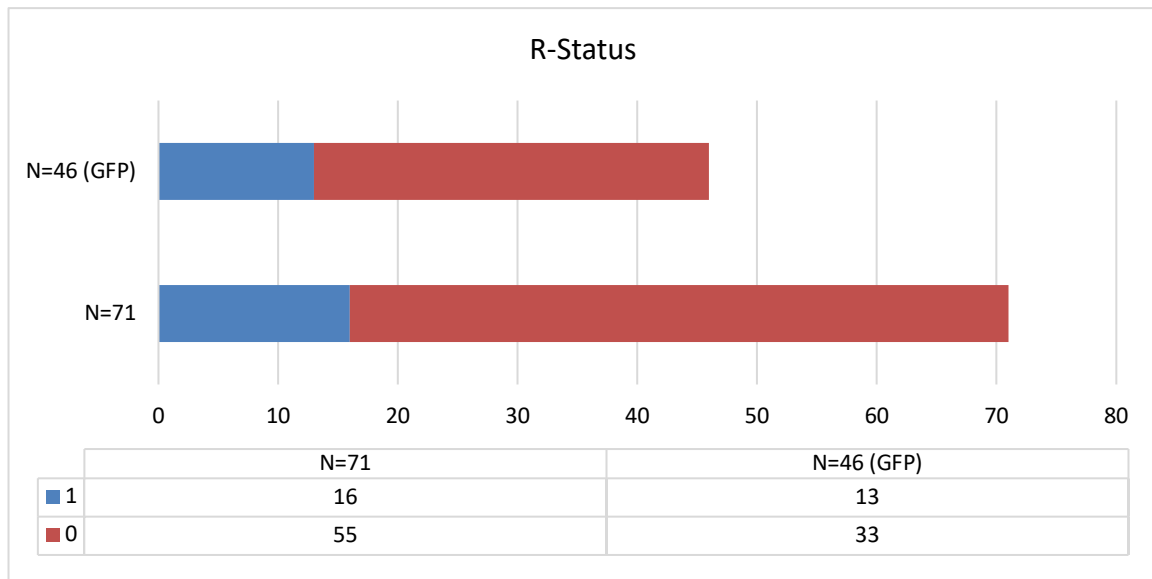


Abbildung 17: Resektionsstatus am endgültigen pathologischen Präparat

In Abbildung 17 wird der Resektionsstatus (R-Status) nach radikaler Prostatektomie dargestellt. Die blauen Balken stehen für ein histologisch randbildendes PCa nach radikaler Prostatektomie. Dies könnte ein klinisches Residuum bedeuten. Die roten Balken bilden die Patienten ohne histologisch randbildendes PCa nach der radikalen Prostatektomie ab. Im Gesamtkollektiv (n=71) haben 16 Patienten einen positiven Resektionsstatus und 55 einen negativen. Im Subkollektiv der Patienten mit auswertbaren Großflächenpräparat haben 13 Patienten einen positiven und 33 einen negativen Resektionsstatus. Der p-Wert beträgt $p=0,487$. Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Subkollektiv.

Abbildung 18 beschreibt den Nachresektionsstatus aus der radikalen Prostatektomie. In dem Gesamtkollektiv (n=71) wurden 14 Patienten nachreseziert. 57 Patienten wurden nicht nachreseziert. Aus dem Subkollektiv der Patienten mit auswertbaren Großflächenpräparaten wurden fünf Patienten nachreseziert und 41 nicht. Der p-Wert im Vergleich der beiden Gruppen beträgt $p=0,208$. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied.

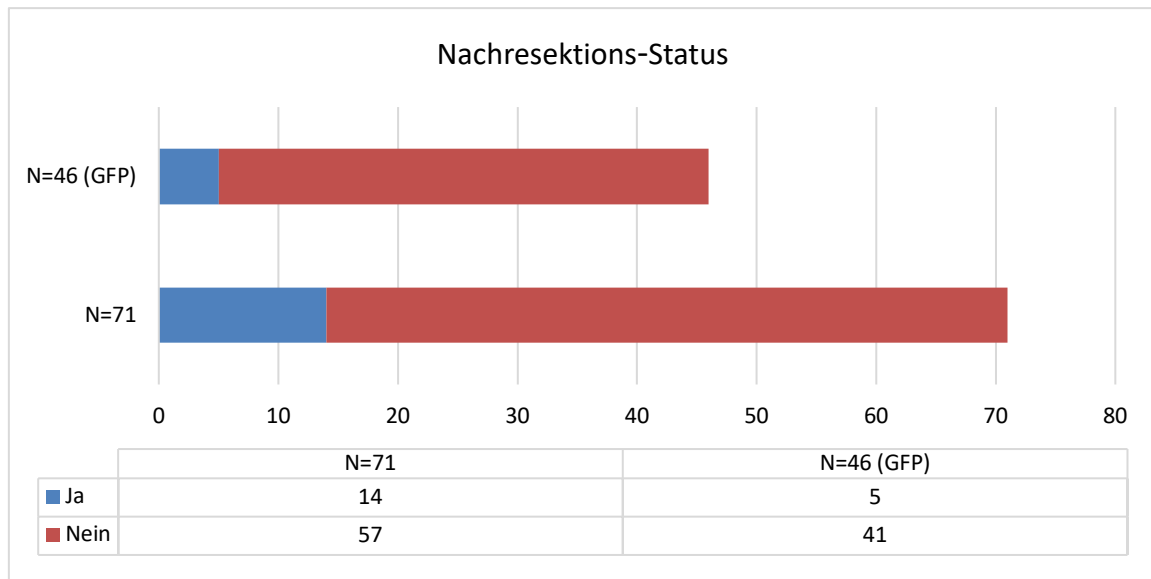


Abbildung 18: Intraoperative Nachresektion

Abbildung 19 beschreibt den *Upgrading* Status des Gleason-Scores der radikalen Prostatektomie gegenüber dem histologischen Ergebnis aus der Stanzbiopsie.

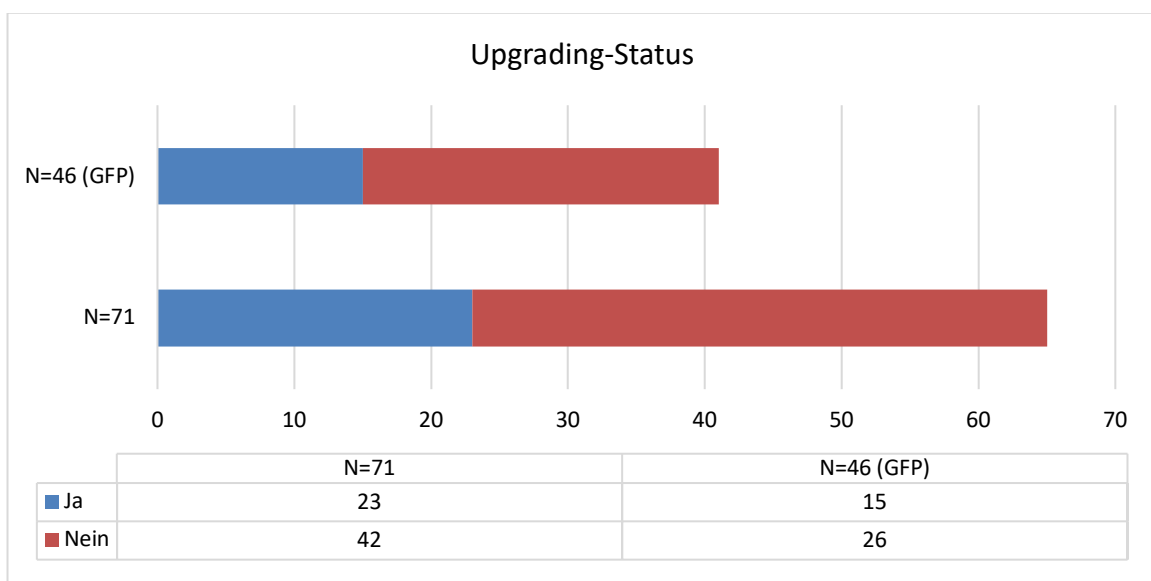


Abbildung 19: Gleason *Upgrading* Status am endgültigen pathologischen Präparat

Bei 23 Patienten im Gesamtkollektiv ($n=71$) wurde der Gleason-Score in der endgültigen Histologie nach oben korrigiert (*Upgrading*), bei 42 Patienten erfolgte dies nicht. Im Subkollektiv der Patienten mit auswertbaren Großflächenpräparaten wurde der Gleason-Score bei 15 Patienten nach oben korrigiert und bei 26 nicht. Der p-Wert zwischen den beiden Gruppen beträgt $p=0,520$. Somit besteht kein signifikanter Unterschied.

3.1.3.3 Gleason-Score der Großflächenpräparate

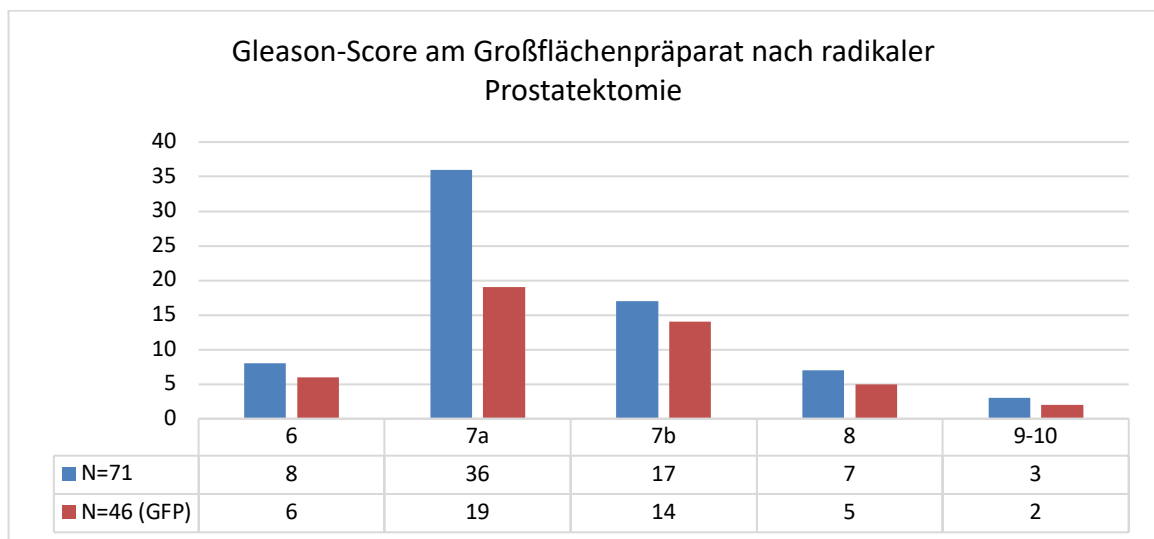


Abbildung 20: Gleason-Score am Großflächenpräparat nach radikaler Prostatektomie

Abbildung 20 beschreibt die Verteilung des Gleason-Scores. Die blauen Säulen stellen das Gesamtkollektiv (n=71) dar, die roten Säulen das Subkollektiv. Den Gleason-Score 6 (3+3) weisen acht Patienten aus dem Gesamtkollektiv und sechs aus dem Subkollektiv auf. Den Gleason-Score 7a (3+4) weisen 36 Patienten aus dem Gesamtkollektiv und 19 aus dem Subkollektiv auf. Den Gleason-Score 7b (4+3) wiesen 17 Patienten aus dem Gesamtkollektiv und 14 aus dem Subkollektiv auf. Den Gleason-Score 8 (4+4) wiesen sieben Patienten aus dem Gesamtkollektiv und fünf aus dem Subkollektiv auf. Einen Gleason-Score ≥ 9 weisen drei Patienten aus dem Gesamtkollektiv und zwei aus dem Subkollektiv auf.

Zwischen den beiden Kollektiven liegt in Bezug auf den Gleason-Score kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,899$).

3.1.4 Gleason-Score im Vergleich zwischen Fusionsbiopsie und Prostatektomie

In Abbildung 21 wird der Gleason-Score der einzelnen Läsionen zwischen Stanzbiopsie und Großflächenpräparat verglichen.

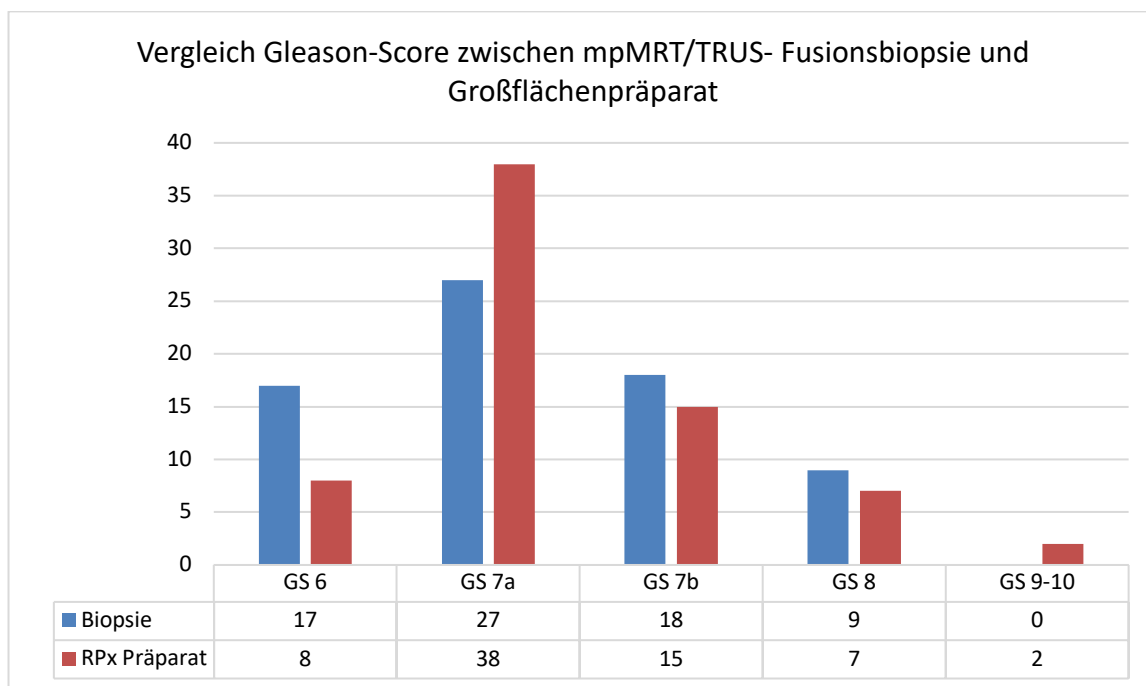


Abbildung 21: Vergleich Gleason-Score zwischen Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat
(RPx Präparat = Präparat der radikalen Prostatektomie; GS = Gleason Score)

In der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie wurden 17 Läsionen mit Gleason-Score 6 (3+3) detektiert. Nach Auswertung der Prostatektomiepräparate zeigten sich acht Läsionen mit einem Gleason-Score 6 (3+3).

Während bei der Biopsie 27 Läsionen mit dem Gleason-Score 7a (3+4) vorkommen wurden 38 bei den Prostatektomiepräparaten gefunden. 18 Läsionen entfallen in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie auf den Gleason-Score 7b (4+3), in den Prostatektomiepräparaten wurden 15 Läsionen mit selbigem Gleason-Score detektiert. Den Gleason-Score 8 (4+4) weisen neun Läsionen in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie auf. In den endgültigen Prostatektomiepräparaten werden sieben Läsionen mit dem Gleason-Score 8 (4+4) bestimmt. In der Biopsie zeigt sich keine Läsion mit dem Gleason-Score 9 (4+5) oder höher. Bei den Prostatektomiepräparaten werden zwei Läsionen mit dem Gleason-Score 9 (4+5) oder höher gefunden.

Abbildung 22 stellt die Anteile von *Upgrading* und *Downgrading* dar.

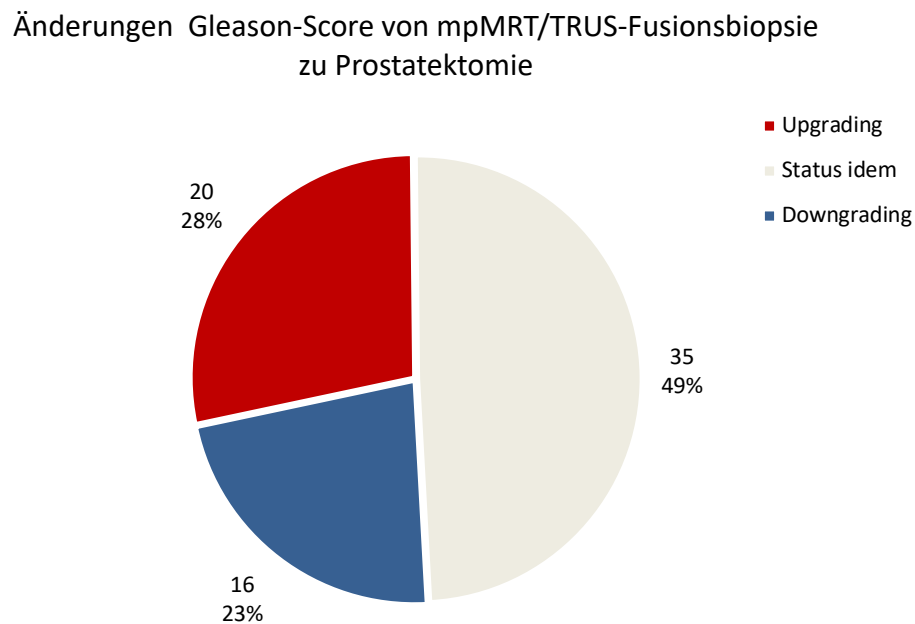


Abbildung 22: Änderung Gleason-Score von Fusionsbiopsie zu Prostatektomie

Insgesamt wurde der Gleason-Score bei 35 von 71 Patienten (30%) aus der Fusionsbiopsie nach der Prostatektomie bestätigt. Bei 16 von 71 Patienten (23%) wurde der Gleason-Score „nach unten“ (*Downgrading*) korrigiert. Bei 20 von 71 Patienten (28%) wurde der Gleason-Score „nach oben“ (*Upgrading*) korrigiert.

In der Abbildung 23 wird *Up-* und *Downgrading* ausschließlich bei den gezielten Stanzen dargestellt. Da bei sieben Patienten kein PIRADS \geq III Befund vorlag, wurden diese nicht gezielt biopsiert. Die ausgewerteten Zahlen beziehen sich auf 64 Patienten.

Bei 29 von 64 Patienten (45%) bestätigt sich der Gleason-Score. Bei 23 von 64 Patienten (36%) wurde der Gleason-Score „nach oben“ korrigiert. Bei 12 von 64 Patienten (19%) wurde der Gleason-Score „nach unten“ korrigiert.

Änderungen Gleason-Score von gezielter Biopsie zu Prostatektomie

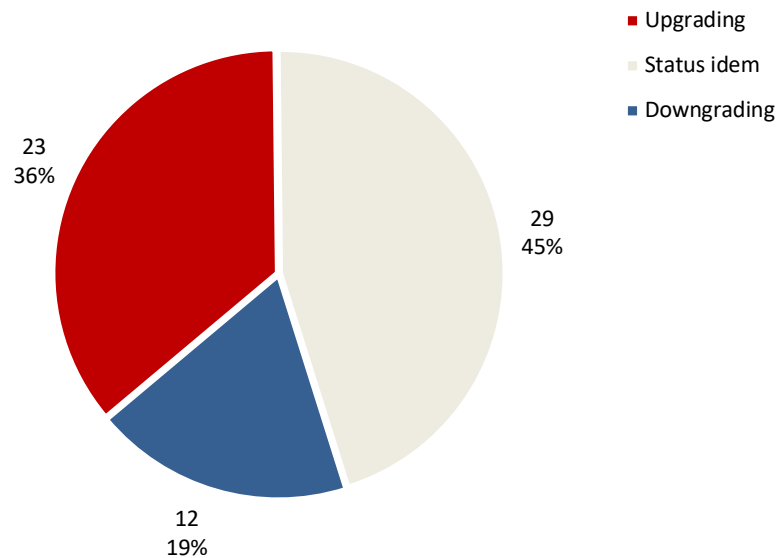


Abbildung 23: Änderung Gleason-Score: Gezielte Stanzten zu Prostatektomie

Im Vergleich der beiden Gruppen „Gezielte Biopsie“ vs. „Kombiniertes Biopsieschema“ ergibt sich kein signifikanter Unterschied bei dem *Up-* oder *Downgrading*-Status der Präparate ($p=0,612$).

3.1.5 Numerische Änderung Tumorfocii im Vergleich zwischen Prostatastanzbiopsie (PB) und Großflächenschnitt nach der radikalen Prostatektomie

Im Vergleich der Läsionszahlen wurden in den Großflächenschnitten insgesamt weniger Läsionen gefunden als in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass große Läsionen in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie nicht als eine zusammenhängende, sondern als mehrere einzelne Läsionen gewertet werden. In der Auswertung der Großflächenschnitte scheint aus diesen Läsionen eine größere zusammenhängende Läsion zu werden.

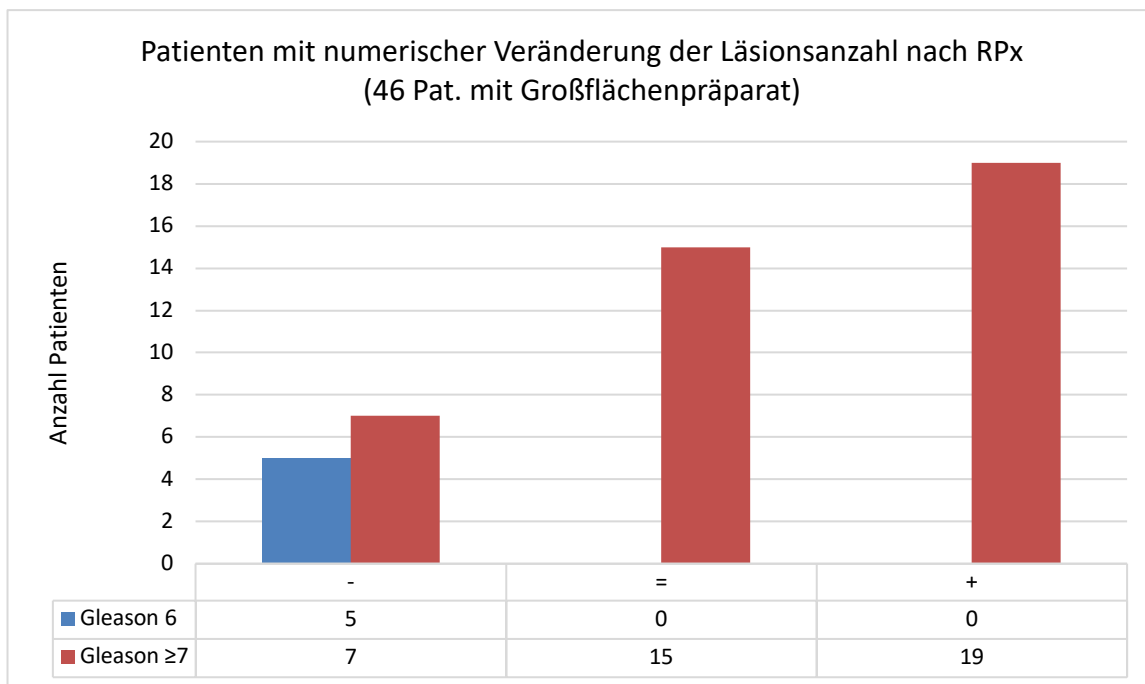


Abbildung 24: Veränderung der Läsionszahl von Fusionsbiopsie zu Großflächenpräparat

Abbildung 24 stellt die Gesamtveränderung der Läsionsanzahl zwischen den erhobenen Läsionen in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und den tatsächlichen Läsionen in der pathologischen Begutachtung an 48 Prostatektomiepräparaten dar. Hierbei wird Bezug zum Gleason-Score genommen: Bei fünf Patienten mit dem Gleason-Score 6 und sieben Patienten mit dem Gleason-Score ≥ 7 wurden am Prostatektomiepräparat weniger Läsionen gefunden. Bei zwölf Patienten wurden am Prostatektomiepräparat weniger Läsionen gefunden. Bei 15 Patienten mit dem Gleason-Score ≥ 7 stimmte die Anzahl der gefundenen Tumorfocii in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit der Anzahl an Tumorfocii aus dem Prostatektomiepräparat überein. Bei 19 Patienten mit dem Gleason-Score ≥ 7 wurden im Prostatektomiepräparat mehr Läsionen gefunden als in der Stanze.

Tabelle 10 greift die oben genannten Zahlen nochmals übersichtlich auf.

Tabelle 10: Veränderung der Läsionszahl von Fusionsbiopsie zu Großflächenpräparat

Gleason Score	Läsionen in Fusionsbiopsie	Läsionen im Großflächenpräparat	Delta
6	28 (21,8%)	6 (6,0%)	-22
≥ 7	100 (78,2%)	93 (94%)	-7

Tabelle 11 bildet die Grundlage für die *Heatmaps* im folgenden Abschnitt. In der Tabelle werden die 39 Regionen des PIRADS 2.0 Schemas abgebildet. Diese werden getrennt rechts und links mit jeweils Apex, Mitte und Basis betrachtet. Es werden außerdem noch die rechte und linke Samenblase und die Urethra getrennt betrachtet.

Tabelle 11: PIRADS v2.0 Darstellungsschema für das Heatmap-Diagramm.

	Rechts			Links			
Basis	PZa	TZa	AS	PZa	TZa	AS	
	PZpl	TZp	CZ	PZpl	TZp	CZ	
Mitte	PZa	TZa	AS	PZa	TZa	AS	
	PZpl	TZp		PZpl	TZp		
	PZpm			PZpm			
Apex	PZa	TZa	AS	PZa	TZa	AS	
	PZpl	TZp		PZpl	TZp		
	PZpm			PZpm			
Extra	Organ- überschreitung			Organ- überschreitung			Organ- überschreitung

(PZ=Periphere-Zone, TZ=Transitional-Zone, CZ=Centrale-Zone, US=Oberer Schließmuskel, AS=Anteriore Fibromuskuläre Stroma, a=anterior, p=posterior)

Jede Läsion wurde in Ihrer Ausdehnung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (nach mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und nach Prostatektomie) den einzelnen PIRADS 2.0-Regionen zugeteilt, wobei eine Läsion auch mehr als eine PIRADS 2.0-Region umfassen kann.

Durch die reine Häufigkeit der Läsionen und die Aufzeichnung ihrer Ausdehnung ist es möglich gewesen die untenstehenden *Heatmaps* (siehe Kap.3.1.6, Abbildung 25) auf Grundlage des PIRADS 2.0-Schemas zu erstellen.

3.1.6 Vergleich zwischen den mpMRT Läsionen und den Läsionen aus dem Großflächenpräparat nach radikaler Prostatektomie

Im folgenden Abschnitt wird mittels einer Kartierung der einzelnen Läsionen das radiologische mpMRT-Bild mit dem tatsächlichen Befund aus dem Großflächenpräparat verglichen. Bei den Läsionen aus dem mpMRT handelt es sich um die radiologischerseits befundeten PIRADS-Läsionen. Jede Läsion kann mehrere PIRADS 2.0-Bereiche umfassen. Die Befunde aus dem Großflächenpräparat beschreiben die histologisch gesicherten Läsionen. Auch hier umfasst eine Läsion häufig mehr als einen Bereich aus dem PIRADS 2.0-Schema. Aus der unten abgebildeten Tabelle 12 wird deutlich, dass sich die karzinomtragenden Anteile vom mpMRT hin zum Großflächenpräparat immer häufiger in apikalen Bereichen zur Darstellung kommen. Dies wird in den folgenden *Heatmaps* (Abbildung 25) nochmals detailliert dargestellt.

Tabelle 12: Läsionsverteilung aus mpMRT und dem Großflächenpräparat

PIRADS v2.0	Basis	Mitte	Apex
Läsionsverteilung aus dem mpMRT	69	211	43
Läsionsverteilung aus dem Großflächenpräparat	46	122	212

Die Verteilung der Läsionen ist signifikant zugunsten der apikalen Lokalisationen verschoben ($p < 0,0001$, χ^2 Test).

Die *Heatmaps* in Abbildung 25 stellen die Verteilung der Läsionen im Vergleich zwischen MRT-Bild und Großflächenpräparat dar. Die Läsionen wurden mit Hilfe des Schemas der PIRADS v2.0 Klassifikation erfasst. Jede einzelne Läsion aus den auswertbaren Großflächenschnitten wurde den einzelnen Bereichen zugeteilt (n=46).

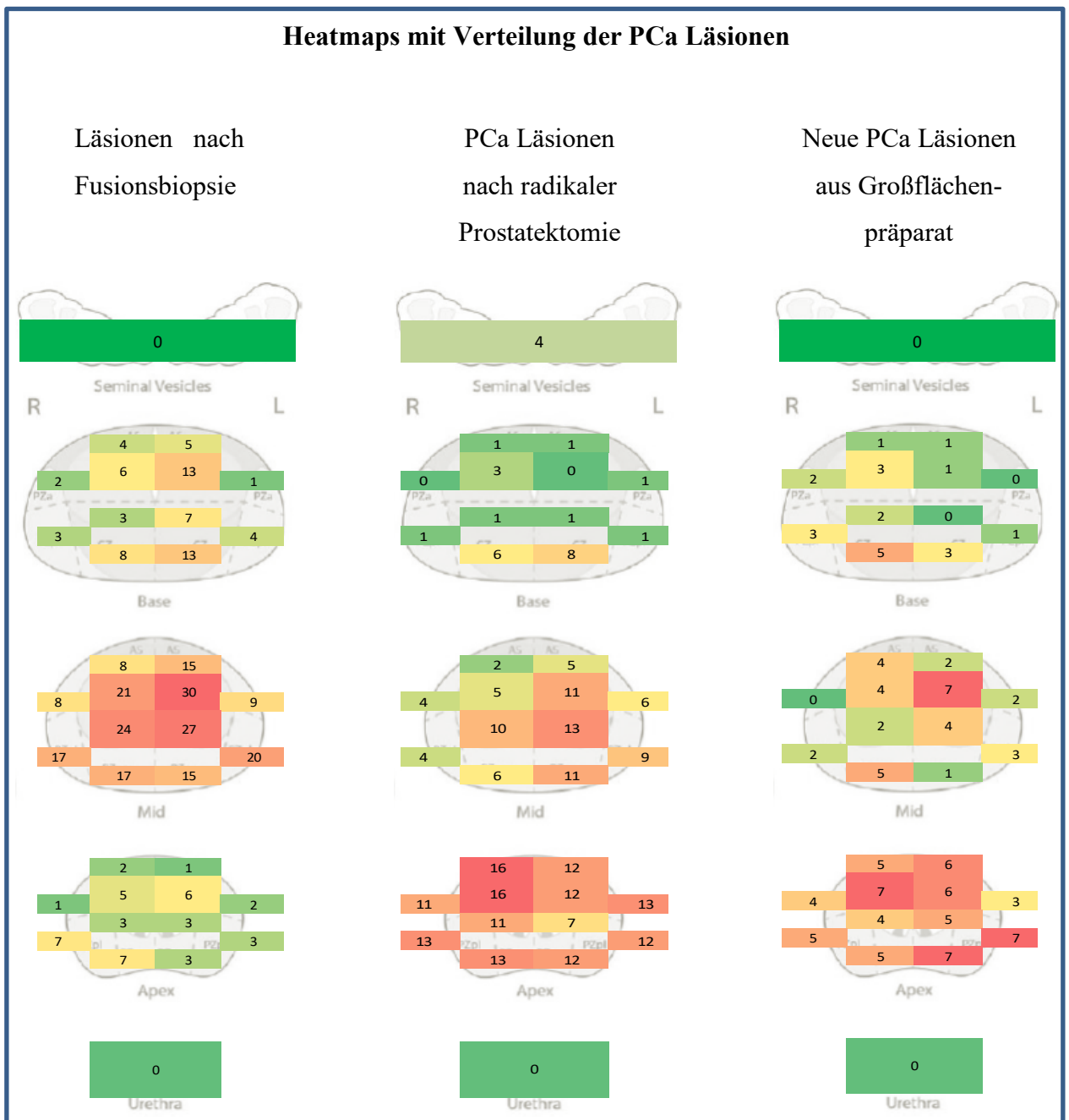


Abbildung 25: Lokalisation der Läsionen nach Biopsie, Prostatektomie und zusätzlich detektierte Läsionen in der Pathologie

In der linken Spalte werden die aus der Biopsie bekannten Läsionen dargestellt. In der mittleren Spalte werden die in der pathologischen Befundung gefundenen Läsionen dargestellt. In der rechten Spalte werden ausschließlich die Läsionen dargestellt, die nicht vorbekannt waren und nur in der pathologischen Auswertung der Großflächenpräparate gefunden wurden.

Es fanden sich weder in der Biopsie noch in den Großflächenpräparaten rein extraprostatrische Samenblasenläsionen.

In den Biopsie-Läsionen werden in der Basis v.a. Läsionen in der Transitionalzone und in der Zentralzone detektiert. Die numerisch häufigste Detektion von PCa zeigt sich im mittleren Abschnitt der Prostata. Hier ist eine besondere Häufigkeit in der Transitionalzone posterior zu verzeichnen. Im Apex werden durch die Biopsie relativ wenige Läsionen erkannt. Es sind keine urethralen Läsionen detektiert worden.

In den pathologisch gesicherten Läsionen aus dem radikalen Prostatektomiepräparat werden keine rein extraprostatatischen Samenblasenläsionen gefunden. In der Basis werden sehr wenige Läsionen beschrieben. In den mittleren Prostataabschnitten werden einige Läsionen beschrieben, hier v.a. in der Transitionalzone posterior. Die häufigste Lokalisation von Läsionen aus dem Präparat wird im Apex beschrieben. Es sind Läsionen über alle Zonen erkennbar.

In der rechten Spalte werden Läsionen gezeigt, die nur in der Beurteilung nach Auswertung des radikalen Prostatektomiepräparats gefunden wurden und noch nicht vorbekannt (MRT/Biopsie) waren. Von den 4 Samenblasenläsionen ist keine als rein extraprostatatisch beschrieben worden. Während in der Basis und Mitte wenige Läsionen neu zur Darstellung gekommen sind, zeigten sich im Apex gehäuft Läsionen, die durch die Pathologie neu beschrieben wurden.

3.1.7 Änderung der Indexläsion zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und endgültigem histologischem Präparat

In Tabelle 13 werden neun von 46 (19%) Patienten beschrieben, bei denen in der uropathologischen Reevaluation eine neue Indexläsion im Großflächenpräparat gefunden wurde. Um eine Therapieentscheidung auf Grundlage der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie treffen zu können, ist die korrekte Identifizierung der Indexläsion besonders wichtig.

Alle 9 Patienten dieser Gruppe wurden radikal prostatektomiert. Als Indikation galt eine Indexläsion mit niedrigerem Gleason-Score aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie, die in der endgültigen Histologie korrigiert und eine neue Indexläsion bestimmt wurde. Wenn man dieses Ergebnis auf Patienten überträgt, denen durch die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie zur AS geraten wurde, könnte man schlußfolgern, dass ca. 19% der Indikationen zum Aufschub einer radikalen Operation auf falschen Tatsachen beruhen könnten.

Es folgt eine Einzelaufstellung der neun Patienten, bei denen eine neue Indexläsion gefunden wurde, um die Relevanz dieser Erkenntnis und deren Ursachen näher zu beleuchten.

Tabelle 13: Patienten mit Änderung der Indexläsion

Patient	Anzahl der initialen Läsionen	Höchster PIRADS-Score vor Biopse	Treffer in der gezielten Biopsie	Treffer in der Sättigungsbiopsie	Höchster Gleason Score nach Biopsie	Höchster Gleason Score nach RPx	Up/Downgrading Biopsie zu RPx	Änderung Anzahl der Läsionen Biopsie zu RPx
1	2	5	nein	nein	7 (3+4)	7 (3+4)	nein	Keine
2	5	5	nein	ja	7 (3+4)	7 (4+3)	Nein	-4
3	2	4	nein	nein	6 (3+3)	7 (4+3)	Upgrading	1
4	1	5	nein	nein	6 (3+3)	7 (4+3)	Upgrading	1
5	0	0	nein	ja	7 (3+4)	9 (5+4)	Upgrading	Keine
6	0	0	nein	ja	7 (3+4)	7 (3+4)	Nein	Keine
7	2	4	nein	nein	7 (3+4)	6 (3+3)	Downgrading	-1
8	1	5	nein	ja	6 (3+3)	7 (3+4)	Upgrading	2
9	1	4	nein	ja	7 (3+4)	7 (3+4)	nein	1

Patient 1 hatte in der mpMRT zwei suspekthe Läsionen mit einem PIRADS-Score von maximal V. Die Indexläsion wurde weder in der gezielten noch in der systematischen Biopsie erfasst. Der maximale Gleason-Score betrug sowohl nach der Biopsie als auch nach der RPx 3+4=7a. Somit gab es kein *Up-* oder *Downgrading*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie nicht durch die Befundung des Großflächenpräparats korrigiert.

Patient 2 hatte in mpMRT fünf suspekthe Läsionen mit einem PIRADS-Score von maximal V. Die Indexläsion wurde in der gezielten Biopsie nicht erfasst, aber in der Saturationsbiopsie detektiert. Es gab auch hier kein Gleason *Up-* oder *Downgrading*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von fünf auf eins herunter korrigiert.

Patient 3 hatte in der mpMRT zwei suspekte Läsionen mit einem PIRADS-Score von maximal IV. Die Indexläsion wurde sowohl in der gezielten Biopsie als auch in der Saturationsbiopsie nicht erfasst. Der Gleason-Score wurde von $3+3=6$ (nach der Biopsie) auf $3+4=7a$ (nach der RPX) *upgraded*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von zwei auf drei hoch korrigiert.

Patient 4 hatte in der mpMRT eine suspekte Läsion mit einem PIRADS-Score von maximal IV. Die Indexläsion wurde weder in der gezielten Biopsie noch in der Saturationsbiopsie nicht erfasst. Der Gleason-Score wurde von $3+3=6$ (nach der Biopsie) auf $4+3=7b$ (nach der RPX) *upgraded*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von eins auf zwei hoch korrigiert.

Patient 5 hatte in mpMRT keine suspekte Läsion und somit keinen evaluierbaren PIRADS-Score. Die Indexläsion wurde in der gezielten Biopsie nicht erfasst, aber in der Saturationsbiopsie detektiert. Der Gleason-Score wurde von $4+3=7b$ (nach der Biopsie) auf $5+4=9$ (nach der RPX) *upgraded*. Es gab keine Anzahländerung der Läsionen im Vergleich von Biopsie und Großflächenpräparat.

Patient 6 hatte in der mpMRT keine suspekte Läsion und somit keinen evaluierbaren PIRADS-Score. Die Indexläsion wurde in der gezielten Biopsie nicht erfasst, aber in der Saturationsbiopsie detektiert. Der Gleason-Score $3+4=7a$ bestätigte sich (nach der Biopsie und RPX). Es gab keine Anzahländerung der Läsionen im Vergleich von Biopsie und Großflächenpräparat.

Patient 7 hatte in der mpMRT zwei suspekte Läsionen mit einem PIRADS-Score von maximal IV. Die Indexläsion wurde weder in der gezielten Biopsie noch in der Saturationsbiopsie nicht erfasst. Der Gleason-Score wurde von $3+4=7a$ (nach der Biopsie) auf $3+3=6$ (nach der RPX) *downgraded*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von zwei auf eins herunter korrigiert.

Patient 8 hatte in der mpMRT eine suspekte Läsion mit einem PIRADS-Score von maximal V. Die Indexläsion wurde in der gezielten Stanzbiopsie nicht erfasst, aber in der Saturationsbiopsie detektiert. Der Gleason-Score wurde von $3+3=6$ (nach der Biopsie) auf $3+4=7a$ (nach der RPX) *upgraded*. Die Anzahl der Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von eins auf zwei hoch korrigiert.

Patient 9 hatte in der mpMRT eine suspekte Läsion mit einem PIRADS-Score von maximal IV. Die Indexläsion wurde in der gezielten Stanzbiopsie nicht erfasst, aber in der Saturationsbiopsie detektiert. Es gab kein Gleason-Score *Up-* oder *Downgrading*. Die Anzahl der

Läsionen wurde nach der Biopsie durch die Befundung des Großflächenpräparats von eins auf zwei hoch korrigiert.

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit bei 71 Patienten anhand der Großflächenschnitte nach radikaler Prostatektomie die prädiktiven Limitationen der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie in Bezug auf die Ausdehnung und das Grading eines Prostatakarzinoms.

Ein erster Vergleich zwischen dem PIRADS-Vorbefund aus der mpMRT und der Bestätigung eines Karzinoms in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie ergab in Bezug auf den PIRADS-Score der einzelnen Läsionen keinen wesentlichen Unterschied zwischen PIRADS III, IV und V (55%, 59,6%, 57,8%). Im Gegensatz dazu ist der Gesamt-PIRADS-Score eines Patienten ein guter Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms (60% bei PIRADS III, 83,3% bei PIRADS IV, 88% bei PIRADS V).

Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Läsionen aus der mpMRT und die dazugehörigen bestätigten Läsionen aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie miteinander verglichen. Vor allem bei den PIRADS Gruppen IV und V interessierten wir uns für den Grad der Übereinstimmung zwischen Gleason-Score und PIRADS-Score. In beiden PIRADS-Gruppen werden Läsionen aller Gleason-Gruppen gefunden. Ein Trend, mehr Läsionen größer oder gleich Gleason-Score 7b in PIRADS V-Läsionen zu finden war zwar zu erkennen, jedoch nicht signifikant.

Der Vergleich zwischen der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und den Großflächenpräparaten mit der endgültigen Histologie erbrachte folgende Ergebnisse: Im Vergleich zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat zeigte sich bezüglich des Gesamt-Gleason-Scores, dass in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mehr Gleason 6-Befunde diagnostiziert wurden als in den Großflächenpräparaten (17 vs. 8). In den Großflächenpräparaten wurden folgend mehr 7a-Befunde erhoben (27 vs. 38). Sowohl Gleason 7b- als auch 8- und 9-Befunde wurden annähernd gleich häufig erhoben.

Daraus folgte eine Erhebung des *Up-* und *Downgradings* zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat. In 49% stimmte der Gleason Score der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem Ergebnis der Großflächenpräparate überein. Eine Auswertung nur der gezielten Biopsien ergab eine Übereinstimmung von 45%. Ein

Downgrading wurde in 23% der Fälle bei Betrachtung der Gesamtbioseergebnisse gefunden und nur in 19% bei der Auswertung der gezielten Biopsien. Ein *Upgrading* erfolgte in 28% aller Biopsien und in 36% bei der alleinigen Auswertung der gezielten Biopsien.

Die singuläre Einbettung und exakte Rückverfolgbarkeit der Biopsien erlaubt außerdem eine Evaluation der nicht detektierten Indexläsionen aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie. In dieser Arbeit wurden insgesamt neun Indexläsionen am Großflächenpräparat neu definiert. Von diesen neun wurden vier (44%) Indexläsionen weder in der gezielten noch in der kombinierten Biopsie diagnostiziert.

Darüber hinaus konnte in den *Heatmaps* (Abbildung 25) dargestellt werden, dass im endgültigen Großflächenpräparat deutlich mehr apikale Läsionen vorkommen, als in der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie detektiert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen Grenzen, aber auch den großen Nutzen der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie auf. Trotz detaillierter Diagnostik mittels Bildgebung und invasiver Stanzbiopsie ergeben sich teilweise deutliche Abweichungen des Gleason Scores oder der Indexläsion im endgültigen Vergleich mit dem Großflächenpräparat. Hieraus lassen sich wichtige Schlüsse ziehen, um diagnostische Ergebnisse mit der Indikation zur radikalen Operation in Einklang zu bringen.

4 Diskussion

Im Rahmen des Screenings und der Therapie des Prostatakarzinoms ist die Primärdiagnostik auch aktuell im Fokus wissenschaftlicher Erhebungen. Die Kombination der MRT-Bildgebung mit aufwändigen fusionierten Biopsieverfahren versprechen exakte Diagnostik. Dennoch besteht weiterhin eine diagnostische Unsicherheit. Selbst die aktuell im Fokus stehende mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie bietet im Hinblick auf Über- oder Unterdiagnose keine fehlerfreien Ergebnisse. Ziel ist es, kontinuierlich die Überbehandlung von Patienten zu verringern.

In dieser Arbeit werden die Detektionsraten der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie zur Diagnostik des PCa anhand des Vergleichs zwischen Stanzergebnis und Großflächenpräparat untersucht. Aufgrund der singulären Einbettung jedes Stanzzylinders kann nachvollzogen werden, welche und wie viele in der MRT vorbestimmte Läsionen bestätigt werden konnten. Weiterhin konnte anhand des Großflächenpräparats aus der radikalen Prostatektomie der direkte Vergleich zwischen Biopsie und endgültiger Histologie erfolgen.

4.1 Einordnung des Patientenkollektivs in die Literatur

Die in dieser Arbeit verwendeten demographischen Parameter sind in der vorherrschenden Literatur viel beschrieben und im klinischen Alltag gebräuchlich. Gängige Parameter zum Abschätzen des Risikos, an einem Prostatakarzinoms erkrankt zu sein, sind z.B. das Alter, eine tastsuspekte digitalrektale Untersuchung, der PSA-Wert, das Prostatavolumen oder ein auffälliger PIRADS-Score in der mpMRT (AWMF 2019; Halpern et al. 2018; Ohlendorf et al. 2017; Washino et al. 2017).

2020 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, die anhand von 10 Studien mit insgesamt 1215 Patienten den aktuell neusten Vergleich zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und radikaler Prostatektomie anstellt (Goel et al. 2020). Sie versucht die Ergebnisse der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie gezielt vs. systematisch mit dem finalen pathologischen Ergebnis der radikalen Prostatektomie in der bisherigen Literatur zu vergleichen. Eine endgültige Aussage dieser Studie wird allerdings sowohl durch die Methodik der gemeinsamen Betrachtung aller Biopsien, als auch durch den Vergleich rein mit den endgültigen pathologischen Ergebnissen (kein Großflächenpräparat) relativiert. Zusätzlich werden durch die Metaanalyse und das Fehlen standardisierter Angaben in den jeweiligen Studien diese Ergebnisse abgeschwächt.

Der hier vorliegende Vergleich zwischen mpMRT-Befunden, singular eingebetteten Prostatastanzylindern sowie Angaben zur genauen Läsionslokalisation sowohl in der MRT als auch in den Großflächenpräparaten, führt zu einer erkennbar genauen Analyse der diagnostischen Wertigkeit der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

Trotz Unterschieden vor allem in Bezug auf die Rückverfolgbarkeit der einzelnen Biopsiezylinder wird die Metaanalyse von Goel et al im Folgenden aufgrund der ähnlichen Fragestellung zur Einordnung des Studienkollektivs der vorliegenden Arbeit herangezogen. In allen untersuchten Studien wurden die Biopsie-Ergebnisse von mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie mit dem pathologischen Endergebnis nach radikaler Prostatektomie verglichen.

Sowohl die S3-Leitlinie Prostatakarzinom als auch die europäische Leitlinie verweisen auf das Alter als wichtigsten Risikofaktor für die Diagnose eines Prostatakarzinoms (AWMF 2019; Cornford et al. 2020). Das mediane Patientenalter des Gesamtkollektivs in der Metaanalyse bei Goel et al. beträgt 65 Jahre und ist über alle eingeschlossenen Arbeiten vergleichbar mit dem in dieser Arbeit beschriebenen medianen Alter von 66,5 Jahre (IQR 62,8-71,3) (Goel et al. 2020).

Zusätzlich zu dem Alter ist der PSA-Wert ein wichtiger Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, insbesondere durch den Einsatz als Screening-Test unter bestimmten Voraussetzungen (AWMF 2019; Cornford et al. 2020). In der o.g. Arbeit von Goel (2020) et al. lag der mediane PSA-Wert bei 7,2 ng/ml, verglichen mit dem medianen PSA-Wert von 10,8 ng/ml (IQR 8,1-15,1) der Patienten in der vorliegenden Arbeit.

Damit liegt der mediane PSA-Wert bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit etwas höher als der PSA-Wert in der Studie von Goel et al. Bei einem Blick auf die einzelnen Studien findet man allerdings eine weite Spanne der medianen PSA-Werte von 6,0 ng/ml bis 13,0 ng/ml, sodass eine Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit dennoch angenommen werden kann (Boesen et al. 2018; Goel et al. 2020; Porpiglia et al. 2016).

Das Prostatavolumen wird in o.g. Metaanalyse bei 8 von 10 Studien miterfasst. In dieser Arbeit beträgt sowohl das in der Biopsee™ Software errechnete Prostatavolumen im Median 51 ml (IQR 39-68) als auch das im MRT errechnete Volumen im Median 51 ml (IQR 37-75). Es findet sich wiederum bei Betrachtung der einzelnen Studien eine Spanne von 38 bis 49 ml (IQR 36-69) Prostatavolumen (Boesen et al. 2018; Calio et al. 2018; Goel et al. 2020).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Prostatavolumen und PSA-Wert in Verbindung stehen und eine größere Prostata auch den PSA-Wert hebt, werden die höheren PSA-Werte

und das im Median höhere Prostatavolumen anhand der *PSA-Density* (PSA per Volumeneinheit) in Zusammenhang gebracht (Nath et al. 2020). Eine Berechnung der *PSA-Density* in dem in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektiv wird hier nicht explizit angewandt, da bei n=71 Patienten bereits die Indikation zu einer Prostatastanzbiopsie zum Einschlusszeitpunkt vorlag.

Von den hier erfassten Patienten waren 46 von 71 (64,8%) mindestens einmal bereits im Vorfeld biopsiert worden. Im Gegensatz dazu sind sowohl in der PRECISION- als auch in der PROMIS-Studie nur biopsie-naive Patienten eingeschlossen worden (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018). Eine andere Arbeit mit 487 transrektal negativ vorbiopsierten Patienten zeigt eine Gesamtdetektionsrate von 51% (249 von 487 Patienten) und 31% (149 von 487 Patienten) mit signifikanten Tumoren (Gleason ≥ 7). Darunter findet sich in 27% der Fälle ein anteriorer, am ehesten für die TRUS-Biopsie nicht erreichbarer Tumor, allerdings in 73% der Fälle ein Tumor der transrektal erreichbar sein sollte (Hansen NL et al. 2017). In der hier vorgelegten Arbeit zeigt sich, bei zwar geringeren Patientenzahlen, dass trotz steigender Anzahl an Vorbiopsien noch ein hoher Anteil an signifikanten Prostatakarzinomen detektiert wird. Dies kann neben der bereits mehrmals erwähnten Vorselektion sicherlich auch der o.g. transrektal schwer erreichbaren anterioren Lokalisationen möglicher Tumore geschuldet sein (Hansen NL et al. 2017).

Die Auswertung der mpMRT-Informationen fließt in dem bereits ausführlich beschriebenen PIRADS-Score zusammen (siehe auch Kap. 1.3.5). Dieser soll dem Kliniker die Information über das Risiko eines vorliegenden Prostatakarzinoms vereinfacht und standardisiert vermitteln.

Diese Arbeit nutzt als Befundungsparameter der mpMRT-Bilder auch, wie in den aktuellen S3-Leitlinien empfohlen, den PIRADS-Score (AWMF 2019). In der Metaanalyse von Goel et al. (2020) nutzen nur 6 von 10 Studien den PIRADS-Score für die Risikoeinschätzung zum Vorliegen eines PCa.

Für eine direkte Gegenüberstellung des Patientenkollektivs in Bezug auf den PIRADS-Score eignet sich die PRECISION Studie, die auch in die Metaanalyse von Goel et al. eingebunden ist (Kasivisvanathan et al. 2018). Im Vergleich der PIRADS-Scores zwischen dieser Arbeit und der PRECISION-Studie ergibt sich folgende Verteilung bezogen auf den Gesamt-PIRADS-Score der Patienten (*PRECISION Patienten (%)* vs. vorliegende Arbeit Patienten (%)): PIRADS \leq II 0 (0%) vs. 7 (10%), PIRADS III 51 (29%) vs. 5 (7%), PIRADS IV 70 (40%) vs. 24 (33%), PIRADS V 54 (31%) vs. 35 (49%).

Während in der PRECISION-Studie PIRADS-I bis II Befunde nicht berücksichtigt werden, haben Ahmed et al. in der PROMIS-Studie auch PIRADS \leq II Befunde mit aufgeführt: PIRADS I 23 (4%), PIRADS II 135 (23%), PIRADS III 163 (34%), PIRADS IV 120 (20%), PIRADS V 135 (23%) (Ahmed et al. 2017).

Im Vergleich der Patientenkollektive der drei Studien kommen im Patientenkollektiv dieser Arbeit deutlich weniger PIRADS-III Befunde vor. Während sich die vorliegende Arbeit bei den PIRADS-IV Befunden mit 33% exakt zwischen den beiden oben genannten Studien einreicht, ist der höhere Anteil (49% vs. 23% und 31%) an PIRADS-V Befunden mit großer Wahrscheinlichkeit ein Ausdruck des selektiv ausgewählten Studienkollektivs, das eine Prostatektomieindikation als Einschlusskriterium aufweist.

Detektionsraten der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie lassen sich anhand der gezielten Stanzungen gut nachverfolgen. Der nächste Abschnitt dieser Arbeit stellt das Verhältnis an positiven gezielten Stanzungen zum jeweiligen Gesamt-PIRADS-Score pro Patient dar. Alle Patienten mit einem PIRADS-Score \leq II wurden nicht gezielt gestanzt.

Bei 71 Patienten ergibt sich folgende Verteilung nach Gesamt-PIRADS-Score pro Patient durch die rein gezielte Biopsie (Prostatakarzinom Bestätigung in %): PIRADS \leq II 7 Patienten (0%), PIRADS III 5 Patienten (60%), PIRADS IV 24 Patienten (83,3%), PIRADS V 35 Patienten (88%). Kasivisvanathan et al. beschreiben in der PRECISION-Studie von 2018 den Gesamt-PIRADS-Score und die Bestätigung durch eine gezielte Biopsie wie folgt: PIRADS III (24%), PIRADS IV (69%), PIRADS V (94%) (Kasivisvanathan et al. 2018).

Insgesamt ergeben die prozentualen Detektionsraten ein vergleichbares Ergebnis. Die deutlich höhere Detektionsrate der PIRADS-III Befunde lässt sich durch die geringe Stichprobe und die Einschlusskriterien in unserer Arbeit erklären.

Die bessere Unterscheidung des Zusatznutzens der mpMRT-Diagnostik kann noch genauer unter Berücksichtigung des PIRADS-Scores pro Läsion aufgeschlüsselt werden.

In dem hier betroffenen Kollektiv teilen sich 125 malignomsuspekte PIRADS-Läsionen wie folgt auf: PIRADS III 9 Läsionen (7,2%), PIRADS-IV 52 Läsionen (41,6%), PIRADS V 64 Läsionen (51,2%). Durch die singuläre Einbettung der Stanzungen kann die Bestätigung jeder einzelnen Läsion nachverfolgt werden. Die Detektionsraten werden nach PIRADS-Score der einzelnen Läsionen aufgeteilt: PIRADS III 5 von 9 Läsionen bestätigt (55,5%), PIRADS IV 31 von 52 Läsionen bestätigt (59,6%) und PIRADS V 37 von 64 Läsionen bestätigt (57,8%). Distler et al. (2016) finden in ihrer 2016 veröffentlichten Studie vergleichbare läsionsbezo-

gene Detektionsraten, mit Ausnahme der PIRADS V Befunde: 33,3% für PIRADS III Läsionen, 62,6% für PIRADS IV Läsionen und 84,3% für PIRADS V Läsionen. Die meisten Studien, als Beispiel hier angeführt Patel et al. (2017), beschreiben eine deutliche Zunahme der läsionsbezogenen Detektionsrate mit steigendem PIRADS-Score. Dies ist auch in dieser Arbeit bei Betrachtung des maximalen PIRADS-Scores pro Patient sichtbar, allerdings nicht in der Untersuchung der PIRADS-Scores pro Läsion und zugehöriger Detektionsrate. Dies könnte zwar allein aufgrund des Selektionsbias und der kleineren Stichprobe dieses Kollektivs erklärt werden, allerdings könnten auch andere Gründe vorliegen, die eine unterlegene Detektionsrate pro Läsion erklären.

Als Ansatz könnten hier verschiedene intraoperative Parameter dienen, die bei der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie zum Einsatz kommen. In erster Linie sind Kopplungsartefakte zwischen mpMRT- und Ultraschallbild zu erwähnen, die zu fehlerhaften Zuordnungen führen können, sodass die gezielte Biopsie Läsionen verpasst. Die zusätzliche systematische Biopsie ist hier entscheidend, um diese Läsionen dennoch zu detektieren. Hierbei spielt die Qualität von Sonographie und MRT eine Rolle. Diese können z.B. trotz abführender Maßnahmen durch die rektale Stuhlfüllung beeinflusst werden. Zudem ist eine Biopsie unter sonographischer Kontrolle, anders als eine direkte MRT-Biopsie, einer anatomischen räumlichen Abweichung unterzogen, sowohl axial (z.B. durch Patientenlagerung) als auch durch eine Verformung (z.B. Begradigung der Harnröhre durch Katheter-Einlage).

Die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsien in dieser Arbeit sind zu über 90% von nur einem einzigen erfahrenen Operateur durchgeführt worden. Hierdurch ist ein Bias, z.B. durch eine Lernkurve, unwahrscheinlich.

Andererseits müsste man bei niedrigeren läsionsbezogenen Detektionsraten der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie auch den zu Grunde liegenden mpMRT-Befund kritisch beleuchten. Trotz aller Bemühungen der PIRADS-Klassifizierung einen möglichst objektiven Befund zu erheben besteht, wie in einer Studie von Chen et al. (2017) dargestellt, ein relativ starker Bias durch eine *inter observer*-Variabilität, vor allem in Bezug auf die Erfahrung des Radiologen. Da laut PIRADS-Protokoll schon zwei erfahrene Radiologen den Befund erhoben haben, war eine nochmalige Befundung aller mpMRT-Befunde durch einen PIRADS erfahrenen Radiologen in dieser Arbeit nicht vorgesehen, könnte ggf. jedoch ein Bias verringern.

Während bei einem mpMRT-Befund mit zu hohem PIRADS-Score die Indikation für die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie leichtfertig gestellt werden könnte und somit eine „Überdiagnostik“ nach sich zöge, wäre eine kritische klinische Konsequenz bei Fehlern in der Probenentnahme ein potentiell unterschätzen von Befunden und damit ggf. eine nicht gestellte Indikation zur radikalen Prostatektomie, also eine Untertherapie.

Insgesamt ist von multifaktoriellen Ursachen für die niedrigeren Detektionsraten der PIRADS V-Befunde in dieser Arbeit auszugehen. Es sind weitere Erhebungen prospektiver Art nötig um diese Fragestellung endgültig zu beantworten.

Eine genauere Identifizierung der Lokalisation einzelner positiver Stanzzyylinder und Läsionen kann dem Ergebnissteil entnommen werden (siehe Kap. 3.1.6).

4.2 mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Alle Patienten (n=71) haben im Vorfeld der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie eine MRT-Untersuchung der Prostata bekommen. Hierbei fanden sich bei 64 Patienten insgesamt 125 Läsionen mit einem PIRADS-Score gleich oder höher III. Das sind 1,95 Läsionen pro Patient. In einer vergleichbaren Studie von Distler et al. (2015) wurden bei 334 von 437 Patienten im mpMRT 426 Läsionen detektiert, was nur 1,28 Läsionen pro Patient entspricht. Auch eine Arbeitsgruppe um Brock et al. führte im Jahr 2015 eine Studie durch, bei der pro Patient 1,2 Läsionen abgeklärt wurden (Brock et al. 2015). Die höhere Anzahl der im mpMRT beschriebenen Läsionen pro Patient in dem Kollektiv dieser Arbeit kann damit durchaus der Hauptgrund für die reduzierte Performance des mpMRT für die PCa Detektion sein, wenn man das eingeschlossene Kollektiv hinsichtlich der Detektion pro Läsion betrachtet.

Von 125 im MRT diagnostizierten PIRADS-Zielläsionen wurden 73 in der Biopsie bestätigt. Das entspricht einer Detektionsrate von 58,4%. Bei 87,5% der Patienten wurde mindestens eine der PIRADS-Läsionen verifiziert. In der o.g. Studie von Brock et al. (2015) wurden allerdings bei nur 42,3% der Patienten mit vorbeschriebenen PIRADS-Läsionen ein PCa bestätigt. Die hier untersuchte Tumordetektionsrate ist zwar somit deutlich höher, sicherlich aber auch der Selektion der Patienten geschuldet und somit nicht direkt vergleichbar.

Im Gesamtkollektiv (n=71) dieser Arbeit wurde bei jedem Patienten eine mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie durchgeführt. Hierbei wurden alle aus der MRT bekannten Läsionen gezielt gestanzt. Danach wurde eine computer-assistierte Sättigungsbiopsie (TOP-Algorithmus) in den noch nicht abgedeckten Bereichen durchgeführt, um die gesamte Prostata abzubilden.

Die gezielten Stanzzen wurden zuerst geplant. Erst dann wurden die systematischen Stanzzen (Sättigungsstanzzen) unter Berücksichtigung der gezielten Stanzzen so geplant, dass möglichst die gesamte Prostata abgedeckt war. Dieses Vorgehen führte insgesamt zu einer geringeren Anzahl an entnommenen Stanzzyllindern und somit zu einer geringeren Invasivität.

Im Median wurden somit nur 16 Stanzzyllinder pro Patient entnommen. Davon wurden im Median 9 systematische Stanzzen und 7 gezielte Stanzzen entnommen. Die reine Anzahl an entnommenen Stanzzyllindern ist sowohl bei Radtke et al. (2016) als auch bei Hansen et al. (2017) höher als in dieser Arbeit. In der Studie von Radtke et al. aus dem Jahr 2016 wurden im Median 28 Stanzzen entnommen, davon 24 Proben für die systematischen Biopsie und 4 Proben für die gezielte Biopsie. Bei Hansen et al. (2017) wurden im Median 3 (2 – 4) gezielte und 24 (24 – 26) systematische Stanzzen entnommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Median bei 5 (IQR 0–17) Stanzzyllindern pro Patient ein Karzinomnachweis erbracht. Das entspricht 16,7% der systematischen Stanzzen. Weiterhin erbrachten in diesem Kollektiv 56,3% der gezielt entnommenen Stanzzen einen Karzinomnachweis. In einer vergleichbaren Arbeit von Kasivisvanathan et al. (2018) unterzogen sich 500 Männer einer Prostatabiopsie. 252 erhielten eine gezielte mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und 248 erhielten eine Standardbiopsie. Hier ergab sich bei 44% der gezielten Stanzzen ein Karzinomnachweis, während nur 18% der systematischen Biopsien einen Karzinomnachweis erbrachten. Damit zeigt die vorliegende Arbeit einen effektiveren Einsatz der gezielten Biopsie, allerdings muss dies unter Berücksichtigung der Selektion der Patienten und einer höheren Anzahl gezielter Biopsien weiter diskutiert werden.

Mit den gezielten Stanzzen konnte in dieser Arbeit ein Karzinomnachweis bei 60 Patienten von 71 erbracht werden. Das entspricht einer Detektionsrate von 84,2%. Die Detektionsrate eines klinisch signifikanten PCa bei der gezielten Stanzbiopsie lag in dieser Arbeit bei 32,4% (23 von 60). Bei 21 (29,6%) Patienten wurde ein Prostatakarzinom ausschließlich in den gezielten Biopsien der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie gefunden, davon waren 7 (9,9%) signifikante PCa (Gleason Score > 6). Im Vergleich finden Distler et al. (2016) nur 32 (11,7%) PCa alleine in der gezielten Stanzbiopsie, davon 18 (9%) der signifikanten Tumore alleine durch die gezielte Biopsie.

Daraus kann man eine ausreichende Effektivität für das hier verwendete Biopsieschema schlussfolgern, insbesondere für den Einsatz der gezielten Stanzzyllinder. Die mit der bisher angeführten Literatur angestellten Vergleiche haben allerdings den Nachteil, dass der Einsatz der gezielten mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie im direkten oder indirekten Vergleich nur

mit anderen Biopsiemethoden angewandt wird, wie zum Beispiel mit einer transrektalen Standardbiopsie, einer systematischen oder einer Raster-Sättigungsbiopsie (*Template mapping biopsy*). Daher ist ein Vergleich mit der tatsächlich vorliegenden Tumorkonstellation am Großflächenpräparat (und somit der Realität des Prostatakarzinoms) nicht gegeben. Die Prämisse dieser Arbeit ist ein direkter klinischer Vergleich zwischen der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und dem Großflächenpräparat nach radikaler Prostatektomie.

4.2.1 Vergleich zwischen PIRADS- und Gleason-Score

Durch die genaue Nachverfolgbarkeit der Läsionen ist es in dieser Arbeit möglich gewesen den Gleason-Score aus der Biopsie mit dem PIRADS-Score zu vergleichen. Es wird vor allem untersucht, ob die Höhe des PIRADS-Scores bei den bestätigten Läsionen mit der Höhe des Gleason-Scores der gleichen Läsion assoziiert. Es konnte zwar keine Signifikanz errechnet werden, wonach ein höherer PIRADS-Score auch mit einem höherem Gleason-Score einhergeht. Dennoch ist ein Trend erkennbar, dass bei PIRADS IV- und V-Läsionen häufiger auch signifikante Läsionen entdeckt werden. Diesen Trend bestätigen Porpiglia et al. (2016) in einer Arbeit, bei der gezeigt werden konnte, dass PIRADS III Läsionen signifikant häufiger Gleason-Score 6 Tumore und PIRADS \geq IV Läsionen mehr Gleason $>$ 8 Tumore enthalten.

4.3 Vergleich mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit Großflächenpräparat

Die Befundung der Großflächenschnitte aus der radikalen Prostatektomie stellt einen Kern dieser Arbeit dar. Neben dem Vergleich zwischen der Befundung aus der MRT (PIRADS) und der Auswertung der Stanzbiopsien (Gleason Score) kann aufgrund der singulären Einbettung der Stanzzyylinder und dem Vergleich zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat exakt gesagt werden, wie viele Läsionen unzureichend, gar nicht oder zusätzlich im MRT beschrieben worden sind. Außerdem kann eine Aussage über die Detektionsrate der Biopsie anhand des Vergleichs mit dem Großflächenpräparat getroffen werden. Anhand der singulären Einbettung konnten gesonderte Aussagen zu jedem gezielten- oder Sättigungsstanzbiopsie-Zylinder gemacht werden.

Aufgrund von intraoperativen Schnellschnittdiagnosen konnten nicht alle Großflächenpräparate nochmals ausgewertet werden. Im Operationssaal werden von dem Operateur nach einem Schema die Schnittflächen der Prostata allseits entfernt, um den Resektionsstatus histologisch zu erheben. Diese Schnittflächen werden von der Pathologie aufgefächert und auf das Vorliegen von malignen Zellen untersucht. Die so aufbereiteten Schnitte sind zum Teil nicht mehr geometrisch exakt dem zugehörigen Großflächenpräparat zuzuordnen. Um einzelne Läsionen zu identifizieren, wurden ausschließlich Präparate zur nochmaligen Evaluation herangezogen, die eindeutig auswertbar waren. Es wurden insgesamt 46 Großflächenpräparate nochmals von einem erfahrenen Uro-Pathologen beurteilt und markiert. Wie oben dargestellt unterschieden sich das Gesamtkollektiv und das Subkollektiv der Patienten mit ausgewerteten Großflächenpräparaten nicht signifikant (siehe Kap. 3.1.3.1).

4.3.1 *Upgrading/ Downgrading*

Eine Veränderung des Gleason-Scores zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und den Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie (*Upgrading/ Downgrading*) konnte nicht nur bei den 46 (64,8%) Patienten mit auswertbarem Großflächenpräparat bestimmt werden, sondern bei allen 71 (100%) Patienten.

Zum Vergleich findet sich in der Literatur eine Studie von Ahdoot et al. aus dem Jahr 2020, die bei 404 Männern unter anderem das *Up-* und *Downgrading* zwischen Prostatastanzbiopsie und Großflächenpräparat untersucht.

Ähnlich zu Ahdoot et al. (2020), konnte in dieser Arbeit sowohl bei gezielten als auch bei systematischen Stanzen zwischen *Up-* und *Downgrading* unterschieden werden.

Die Einzelauswertung der gezielten Stanzzyylinder dieser Arbeit ergab bei 36% der Patienten ein *Upgrading*. Bei Ahdoot et al. (2020) wird analog das *Upgrading* mit 30,9% angegeben.

In der gemeinsamen Auswertung gezielter Stanzzyylinder und systematischer Biopsien wurde bei 31% der Patienten dieser Studie ein *Upgrading* festgestellt. Ahdoot et al. (2020) finden hingegen nur 14,4% *Upgrading* unter Einsatz vergleichbarer Anzahl Gesamtbiospien (jeweils $5,8 \pm 2,7$ vs. $7,3 \pm 3,0$ gezielte sowie $12,1 \pm 0,5$ vs. $9,5 \pm 2,7$ systematische Stanzzyylinder). Dazu ist kritisch zu erwähnen, dass ein klarer Unterschied im Prostatavolumen zwischen diesem Kollektiv mit 51,0 ml (IQR 37-75) verglichen mit 40 ml (IQR 31-53) aus o.g. Kollektiv von Ahdoot et al. besteht. Ähnliche Zahlen finden auch Zhao et al. (2019) unter Einsatz einer vergleichbaren Anzahl an Stanzbiopsien.

Bei der Auswertung der gezielten Zylinder in dieser Arbeit ergaben sich 19% *Downgrading* vs. 15,6% in der Studie von Ahdoot et al. (2020).

Die gemeinsame Auswertung der gezielten und systematischen Stanzzyylinder ergab für 23% der Patienten dieser Studie ein *Downgrading*. Mit 21,3% *Downgrading* kommen Ahdoot et al. auf ein ähnlich vergleichbares Ergebnis (Ahdoot et al. 2020).

Abschließend erreichte die gezielte Stanzbiopsie in dieser Arbeit eine Übereinstimmung zum endgültigen Gleason-Score nach radikaler Prostatektomie von 45% der Patienten. Ahdoot et al. beschreiben hier eine vergleichbare Übereinstimmung von 53,5% (Ahdoot et al. 2020).

In der vorgelegten Arbeit stimmte der Gleason-Score aus mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und Großflächenpräparat bei 49% der Patienten überein. In dem Kollektiv von Ahdoot et al. (2020) stimmten 64,3% der Ergebnisse bei der kombinierten Stanze überein. Dies ist insbesondere mit den unterschiedlichen Ansätzen der systematischen Biopsie in der Studie von Ahdoot et al. zu erklären.

Die Auswertung der systematischen Stanzzyylinder allein ergab in der hier vorliegenden Arbeit bei ca. 60% der Patienten ein *Upgrading*, während Ahdoot et al. (2020) das *Upgrading* in ihrem Kollektiv mit 41,6% angeben. Dies ist dadurch zu erklären, dass die systematischen Biopsate in dieser Arbeit als Sättigungsbiopsie nur aus in der MRT unauffälligen Bereichen der Drüse entnommen wurden. Somit spart die hier eingesetzte Sättigungsbiopsie bewusst die bereits mit der gezielten Biopsie abgedeckten Bereiche aus, weil sie nur als Ergänzung der klinischen Information der mpMRT eingesetzt wurde. Zudem wurden in der Sättigungsbiopsie dieser Arbeit nur $9,5 \pm 2,7$ Stanzzyylinder eingesetzt im Vergleich zu $12,1 \pm 0,5$ Stanzzyclindern bei Ahdoot et al., sodass der Unterschied in den *Upgrading*-Zahlen erklärbar ist.

Sowohl in der hier vorgelegten Arbeit, als auch in den bereits erwähnten Patientengruppen bei Ahdoot et al. (2020) zeigt sich die geringste Übereinstimmung zwischen den systematischen Stanzbiopsien und dem Großflächenpräparat. Allein aus den prozentualen Anteilen des *Up*- und *Downgradings* lässt sich ablesen, dass die Kombination aus Sättigungsbiopsie und gezielter Biopsie eine signifikant höhere diagnostische Sicherheit bringt. Dies entspricht auch der aktuell allgemeinen klinischen Empfehlung sowohl der deutschen als auch der europäischen Fachgesellschaften zum Einsatz der Kombination aus gezielter mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie (AWMF 2019; Cornford et al. 2020).

Aufgrund der hier vorgelegten Daten ist die Untersuchung einer Änderung des Stadiums des Prostatakarzinoms nicht sicher möglich, da zu wenig belastbare Informationen (jenseits T2

Stadium) allein mit dem Einsatz der Prostatabiopsie (gezielt oder systematisch) erhoben werden können.

4.3.2 Änderung der Anzahl von Läsionen mit Karzinomnachweis

Bei 46 ausgewerteten Patienten ergaben sich 104 Läsionen, die ein Adenokarzinom der Prostata enthielten. Bei 31 (64,6%) Patienten wurde mindestens eine zusätzliche Läsion gefunden. Insgesamt wurden 51 zusätzliche Läsionen gefunden.

Bei 12 von 46 (26,1%) Patienten wurden am Großflächenpräparat weniger Läsionen vorgefunden als in der Stanzbiopsie vermutet. Auffällig ist, dass nur in dieser Gruppe Patienten mit einem maximalen Gleason-Score von 6 vorzufinden sind. Ein Erklärungsansatz ist, dass eine größere Läsion aus der endgültigen Histologie am Großflächenpräparat durch multiple Stanzzyylinder getroffen und in der Stanzbiopsie als mehrere getrennte kleine Läsionen, ggf. sogar mit verschiedenen Gleason-Scores, gewertet wurde, diesen Erklärungsansatz liefern auch Goel et al. (2020) (siehe Abbildung 26, Kapitel 4.3.2). Bei 15 (32,6%) Patienten stimmte die Anzahl der Läsionen zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und radikaler Prostatektomie überein. Allerdings wurden bei 19 (41,3%) Patienten in der radikalen Prostatektomie mehr Läsionen als im mpMRT gefunden und als in der Stanze vorbekannt war.

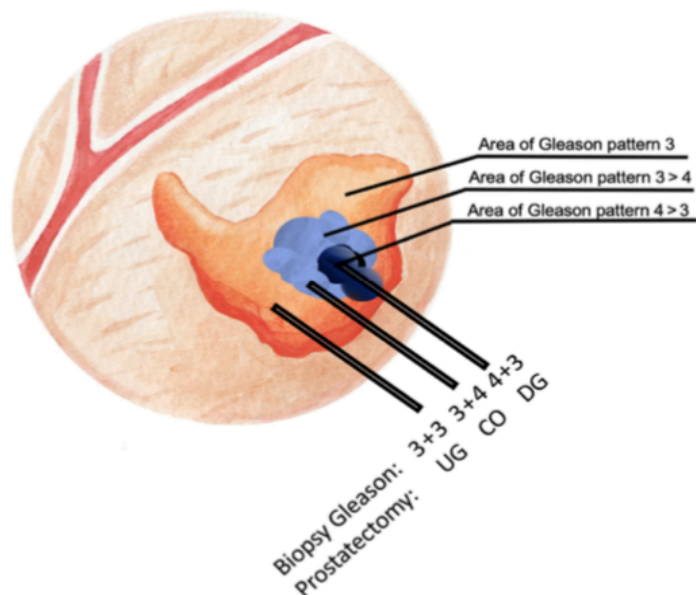


Abbildung 26: Läsionsbezogene Gleason-Scores, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Lizenznummer: 5306550185875

(Goel et al. 2020)

Als Basis für einen Vergleich bietet sich die Arbeit von Radtke et al. (2016) an, in der ebenfalls eine Untersuchung am radikalen Prostatektomiepräparat durchgeführt wird. Bei 120 Patienten fanden Radtke et al. 120 Indexläsionen und 71 non-Indexläsionen. Bei 68 (57%) Patienten wurde eine zusätzliche Läsion (non-Indexläsion) gefunden, was eine deutlich höhere Proportion zu den hier präsentierten Daten mit nur 41,3% der Patienten mit zusätzlichen Läsionen darstellt.

Einen Überblick über Patienten, bei denen trotz mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie (gezielte Stanze und Sättigungsbiopsie) in der pathologischen Befundung am Großflächenpräparat eine neue Indexläsion diagnostiziert wird dient Tabelle 13 (siehe Kap.3.1.7).

Bei 9 von 46 Patienten (19,6%) wurde eine neue Indexläsion definiert (nach Gleason Score und Tumervolumen).

Bei 2 von 46 Patienten (4,3%, Nr. 5 und 6) waren im Vorfeld aus den MRT- Bildern keine Läsionen vorbestimmt worden. In der durchgeführten Sättigungsbiopsie wurden bei beiden Patienten ein signifikantes Prostatakarzinom gefunden. Das spricht für die ausreichende Abdeckung des Prostatavolumens in der Sättigungsbiopsie. Nach der Befundung am Großflächenpräparat wurde bei einem der Patienten ein signifikantes *Upgrading* von Gleason-Score 7b (4+3) auf 9 (5+4) festgestellt. Dies spricht für die bereits erwähnte Tendenz, dass bei systematischen Biopsien der tatsächliche Tumor unterschätzt wird (siehe auch Kap. 4.3.1.) (Ahdoot et al. 2020).

Nur bei 1 Patienten (2,2%, Nr. 2) hat sich der Gleason-Score insgesamt nicht geändert. In den mpMRT-Bildern wurden 5 PIRADS-Läsionen, mit einem maximalen PIRADS-Score von V diagnostiziert. Allerdings war in keiner der gezielten Stanzbiopsate ein PCa nachzuweisen, sondern nur in der Sättigungsbiopsie. Beim Großflächenpräparat stellte sich heraus, dass eine große Indexläsion bestand. Bei dieser bestätigte sich am Großflächenpräparat der Gleason-Score 7b (4+3) aus der systematischen Biopsie. Dies kann am ehesten durch Bewegungsartefakte oder fehlende Fusionskongruenz der mpMRT- und TRUS-Bilder (z.B. Stuhlartefakte) erklärt werden, die ein systematisches Verfehlen der Läsionen hervorruft.

Bei insgesamt 4 von 46 Patienten (8,7%, Nr. 1,3,4,7) wurde nach der endgültigen Durchsicht die neu definierte Indexläsion weder in der gezielten noch in der Sättigungsstanzbiopsie gefunden. Diese Patienten wurden aufgrund einer anderen Läsion diagnostiziert und letztendlich einer radikalen Prostatektomie zugeführt. Alle 4 Patienten hatten mindestens 1 in der mpMRT auffällige Läsion mit mind. PIRADS-Score-IV, die zur PCa Diagnostik (2x Gleason-Score 6 (3+3) und 2x Gleason-Score 7a (3+4)) geführt hat. In allen Fällen wurde

die neue Indexläsion (im Großflächenpräparat) weder durch die mpMRT beschrieben noch durch die systematische Sättigungsbiopsie getroffen. Dies unterstreicht weiterhin die Limitationen sowohl der mpMRT als auch der PIRADS-Befundung alle Indexläsionen zuverlässig zu bestimmen (Ahmed et al. 2017; Goel et al. 2020; Hansen NL et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2019). Hinzu kommt die unzureichende Detektionsrate der systematischen Biopsie hinzu (Ahmed et al. 2017; Goel et al. 2020; Hansen NL et al. 2017). Sie wird möglicherweise noch zusätzlich durch die in dieser Arbeit bewusst gering gehaltene Anzahl der Stanzzyylinder in der Sättigungsbiopsie beeinflusst.

Vor diesem Hintergrund ist die vorsichtige Schlussfolgerung zulässig, dass Patienten mit geringer gradigem Gleason-Score (oder einer singulären Indexläsion mit niedrigem Gleason-Score) trotz der bestmöglichen Diagnostik (mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit gezielter Stanze und Sättigungsstanze) durch eine Unterdiagnose eine Untertherapie (z.B. Einschluss AS) oder sogar einen falsch negativen Befund erhalten könnten.

Diese Schlussfolgerung kann aufgrund des hohen Selektionsbias aus den hier vorliegenden Daten einschränkend nur theoretisch gezogen werden ist als Information allerdings trotz kleiner Stichprobe klinisch relevant.

4.3.3 Verteilung der Lokalisation der Prostatakarzinomläsionen

Aufgrund der exakten Rückverfolgbarkeit jeder einzelnen Läsion und jedes einzelnen Stanzzyinders durch die vollständige Diagnostikpyramide bis hin zur radikalen Prostatektomie konnten *Heatmap*-Diagramme berechnet werden (siehe Kap.3.1.6).

Aus den *Heatmap*-Diagrammen ist ablesbar, dass die Läsionen, die mit der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie detektiert wurden, zahlenmäßig am häufigsten in dem Mittelgeschoss der Prostata zu finden waren (siehe Kap.6.1, Abbildung 27). Die endgültige Untersuchung am Großflächenpräparat diagnostizierte in diesem Patientenkollektiv die meisten Läsionen im Apex der Prostata. Ein Blick auf die Läsionen, die ausschließlich in der pathologischen Evaluation gefunden wurden und durch die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie verpasst wurden, zeigt auch eine zahlenmäßige signifikante Verteilung in Richtung Prostataapex. Vergleichbare Ergebnisse liefert eine Studie von Bolenz et al. (2009) in der die apikale und dorsolaterale Region der Prostata in der Biopsie unterrepräsentiert erscheinen.

Es gibt dafür mehrere Erklärungsansätze, von denen zwei plausibel erscheinen:

Der erste Erklärungsansatz bezieht sich auf die Lokalisation des Apex und die mit der anatomischen Lage der Prostata verbundene Schwierigkeit der exakten Platzierung der Stanzen.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Gewebeverhältnisse im Apex durch die Biopsie nicht ausreichend akkurat abgebildet werden. Bolenz et al. (2009) schlagen vor, mit den Nadeln (v.a. systematisch) vermehrt die suspekten Areale v.a. apikal und dorsolateral abzubilden. Die Arbeit von Bolenz et al. bezieht sich zwar nur auf die transrektale Prostatastanzbiopsie, konnte allerdings von Kuru et al. (2013) auch für transperineale mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsien bestätigt werden.

Der zweite Erklärungsansatz bezieht sich auf den Informationstransfer zwischen Radiologie und Urologie, und zwar speziell auf die Befundung der mpMRT und die darin auffälligen Läsionen. Obwohl in dem standardisierten PIRADS-Befund (siehe Abbildung 27, Kap.6.1) eine klare Etagenteilung vorgenommen wird, die der MRT-radiographischen Prostataanatomie entspricht, ist diese nur bedingt in den TRUS-Bildern nachvollziehbar. Auch die histopathologische Auswertung der Großflächenpräparate leistet dies nicht exakt.

Damit fehlt eine klare Zuordnung der mpMRT-auffälligen Läsionen in der Prostata zu Apex, Mitte und Basis, an der sich sowohl Radiologe, Pathologe als auch Urologe orientieren könnten.

Vor allem in Bezug auf eine optimale Therapieplanung, z.B. bezüglich Nervenerhalt, ist eine möglichst exakte Biopsie entscheidend, um der onkologischen Situation gerecht zu werden.

Ein möglicher dritter Ansatz ist der Respekt des Operateurs, bei der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie das Rektum zu treffen. Die eher zentrale Lage der Probenentnahmen kann suggerieren, dass in den peripheren Zonen weniger maligne Zellen vorkommen.

4.4 Limitationen der Arbeit

Diese Studie unterliegt bestimmten Limitationen.

Primär ist das retrospektive Studiendesign als Limitation zu erwähnen. In der klinischen Praxis hat keine Verblindung der Patienten für den Radiologen, Pathologen oder Urologen (Operateur) stattgefunden. Die Patienten sind allerdings soweit wie möglich (Einwilligung etc.) konsekutiv eingeschlossen worden.

Eine weitere Limitation stellt u.a. die Größe der Kohorte dar, die mit in toto 46 auswertbaren Großflächenschnitten zwar sehr genau, aber auch klein ist. Auch die hohe Selektion des Patientenkollektivs mit ausschließlich prostatakarzinom-positiven Patienten, die unterschiedlich häufig vorbiopsiert wurden, ist limitierend zu erwähnen.

Die Integration von TRUS-Bildern und mpMRT-Bildern bei der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie geschieht mittels der Biopsee™ Software und anhand visueller Landmarken. Hierbei kann es zu einer fehlerhaften Überlagerung kommen, die ein weiterer Grund für eine unzureichende Detektionsrate sein könnte. Limitationen sind Ungenauigkeiten der visuellen Übertragung und analogen Skalierung zwischen Großflächenpräparat und PIRADS v2.0-Schema, z.B. aufgrund von Schrumpfungartefakten, die nicht berechnet werden konnten. Zusätzlich ist eine geometrische Abweichung bei Entnahme der Biopsie als limitierender Faktor der Detektionsrate der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie anzusehen, auch wenn Studien diese zum Beispiel bei ca. 1mm als gering angeben (Hadaschik et al. 2011).

Weiterhin ist einschränkend zu erwähnen, dass Schrumpfungseffekte, die während der Herstellung des Großflächenpräparats entstehen, nicht exakt berechnet werden können. Außerdem sind die Zonen aus dem PIRADS v2.0-Schema für die radiologische Bewertung gedacht. Histologisch sind die Zonen schwer bis kaum abgrenzbar und weichen von Präparat zu Präparat in Größe und Ausdehnung deutlich ab. Die Übertragung in das PIRADS v2.0-Schema ist dennoch sinnvoll, um eine möglichst akkurate und somit valide statistische Vergleichbarkeit zu schaffen.

Als Vorteil dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass es möglich war, durch eine genau protokollierte Diagnostikkette jede einzelne Läsion vom mpMRT (PIRADS v2.0) über die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie bis hin zum endgültigen histologischen Präparat nachzuziehen. Darüber hinaus konnten vergleichende Aussagen über Anzahl, Lokalisation und relative Größe der Läsionen in der MRT und im Prostatektomiepräparat getroffen werden. So konnte der Gleason-Score aus der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem Großflächenpräparat direkt verglichen werden.

Durch den direkten Vergleich zwischen Prostatektomiepräparat und der visuellen Korrelation der Schnitte -Ebene für Ebene- mit dem Stanzprotokoll der mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie, gab es die Möglichkeit, Läsionen exakt zu jedem diagnostischen Schritt zu bezeichnen und zu unterscheiden. Die Verwendung eines gemeinsamen Schemas, wenn auch limitiert in der Auflösung (siehe Abbildung 27, Kap.6.1), ermöglichte einen gemeinsamen kritischen Blick auf die diagnostischen Schritte und Limitationen der klinischen Anwendung der mpMRT-Diagnostik des Prostatakarzinoms.

4.5 Klinische Relevanz

Diese Arbeit zeichnet sich durch die singuläre Einbettung der Stanzzyylinder und die exakte Nachverfolgbarkeit der einzelnen Läsionen aus. Die Aussagekraft jedes einzelnen Stanzzyinders (gezielt und systematisch) kann außerdem aufgrund einer dreidimensionalen computerbasierten Stanzplanung gespeichert und miteinander verglichen werden. Die geringere Anzahl an Patienten zur Nachbefundung an den Großflächenpräparaten kommt durch die intraoperative Schnellschnittanalyse und damit einhergehenden teilweisen Zerstörung der Geometrie der Großflächenpräparate zustande.

Anhand des Gleason-Modells konnte eine vergleichende Einschätzung zwischen dem Gleason-Score der Prostatabiopsie und dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparats erfolgen. Mit der Übertragung aller Läsionen auf das PIRADS v2.0-Schema (siehe Abbildung 27 Kap.6.1) wurde eine örtliche Vergleichbarkeit geschaffen. Der direkte Vergleich zeigte eine Übereinstimmung des Gleason-Scores zwischen Biopsie und Großflächenpräparat von ca. 50%.

Die hier beschriebene Methode des abgewandelten computer-assistierten systematischen Biopsiealgorithmus (TOP-Algorithmus) zeigt bei durchschnittlich weniger Stanzzyindern pro Patient ähnliche Detektionsraten im Vergleich zur vorherrschenden Literatur.

Diese Arbeit zeigt, dass ein wesentliches diagnostisches Problem die Unterdiagnostik von Prostatakarzinomen in apikalen Bereichen der Prostata ist. Hierfür kann sowohl ein ungewolltes Aussparen des Apex Prostatæ als auch das nicht standardisierte Reporting zwischen Radiologie und Pathologie verantwortlich sein. Damit einhergehend kann in Analogie zu der vorherrschenden Literatur aufgezeigt werden, dass trotz eingehender Diagnostik und MRT-basierten Fusionsbiopsieverfahren einzelne Indexläsionen nicht erfasst werden. Hierfür können sowohl fehlplatzierte Biopsiezyylinder, post hoc *Upgrading* des Gleason-Scores oder unzureichendes mpMRT- Bild ursächlich sein.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen eine klare Überlegenheit der mpMRT/TRUS- Fusionsbiopsie mit gezielter Stanze und Sättigungsstanze gegenüber der alleinigen systematischen Stanze. Allerdings haben die verschiedenen Biopsieansätze (MRT-gezielt vs. systematischer /Sättigungsbiopsie) einzelne Indexläsionen mit signifikanten Tumoren v.a. in apikalen Bereichen der Prostata übersehen. Trotz der kleinen Stichprobe sind die Ergebnisse aber klinisch relevant und in Übereinstimmung mit der vorherrschenden Literatur nachvollziehbar.

Unabhängig davon werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die genauen prozess-immanenten Risiken einer „fehlerhaften“ oder unzureichenden Stanzbiopsie ebenenexakt zu berechnen. Als Vorschlag für die Verbesserung der Detektionsrate und die geringere Abweichung der Lokalisation auffälliger Läsionen zeigt sich der Ansatz einer gemeinsamen Definition der Abgrenzungen der prostatistischen Etagen (Apex, Mitte, Basis). Dies wären zum Beispiel anatomische Merkmale, die sich sowohl in der radiologischen MRT-Darstellung, der TRUS- Untersuchung, der chirurgischen Anatomie und auch in der histopathologischen Präparatebefundung wiederfinden (z.B. Colliculus seminalis als Abgrenzung Apex/Mitte).

Es wird deutlich, dass die aktuell genaueste diagnostische Biopsiemethode des Prostatakarzinoms weiterhin komplexe Limitationen aufweist. Diese können auf jeder Ebene der Diagnostikkette entstehen, von MRT-Durchführung, Interpretation und Übertragung des Befundes bis hin zum Schema der Biopsieentnahme oder deren praktische Durchführung.

Diese verbleibende diagnostische Ungenauigkeit sollte eine Rolle in der Beratung der Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom spielen, insbesondere um das Risiko einer Unterbehandlung reduzieren zu können.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Schon deshalb liegt die Bedeutung treffsicherer Diagnostik auf der Hand. Die mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie stellt eine leitliniengerechte Methode der Wahl dar. In dieser Arbeit werden durch den Vergleich von mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit der histopathologischen Wahrheit (Großflächenpräparat) Stärken und Schwächen dieser noch relativ neuen diagnostischen Methode aufgezeigt.

Evaluiert wurden 71 männliche Patienten, die aufgrund einer positiven mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 eine roboterassistierte radikale Prostatektomie erhielten. Es fand ein direkter Vergleich zwischen mpMRT- Befund, mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und dem Großflächenpräparat statt.

Bei einem medianen PSA-Wert von 10,8 ng/ml (8,3-15,5) und einem Prostatavolumen von 51ml (37-53) erhielten alle Patienten eine mpMRT. 64 von 71 Patienten wiesen einen PIRADS-Score von III bis V auf. Alle 71 Patienten erhielten vor der radikalen Prostatektomie eine mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie, 46 (64,8%) waren bereits mittels TRUS vobiopsiert.

Im Vergleich der Gleason-Scores zwischen mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie und dem Großflächenpräparat zeigten sich jeweils 23,9% vs. 11,3% GS 6 (3+3) Befunde, 38% vs. 53,5% GS 7a (3+4), 25,4% vs. 21,1% GS 7b (4+3), sowie 12,7% vs. 12,7% GS ≥ 8 Befunde. Das entspricht einer Übereinstimmung des Gleason-Scores mit dem tatsächlich vorhandenen Tumor bei gezielter vs. kombinierter mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie von 49% vs. 45%, mit einem *Upgrading* von 28% vs. 36% sowie einem *Downgrading* von jeweils 23% vs. 19%.

Insgesamt konnten trotz mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie anhand des Gleason-Scores am Großflächenpräparat von 46 Indexläsionen neun (20%) neue Indexläsionen definiert werden. Fünf (11%) wurden zwar detektiert, aber in der Stanze nicht als Indexläsion gewertet. Insgesamt vier (9%) wurden weder durch die gezielte noch durch die kombinierte Biopsie entdeckt. Trotz des nicht repräsentativen Kollektivs kann es relevant sein, dass bei 9% aller gestanzten Männer eine unentdeckte Indexläsion besteht und somit die Indikation für *Active Surveillance* möglicherweise auf unvollständigen Informationen beruht.

Die singuläre Einbettung und Auswertung aller Stanzten ermöglichte die Anfertigung einer kumulativen *Heatmap*, mit regionsgenauer Auflistung positiver Herde aller Patienten. Diese Darstellung erlaubt die Analyse der geometrischen Läsionsverteilung.

Hieraus ergibt sich ein signifikantes Risiko der Unterschätzung von Anzahl, Größe und Aggressivität der Läsionen im Prostataapex.

1. Bezüglich der läsionsbezogenen Detektion des Prostatakarzinoms ist die alleinige gezielte mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie der kombinierten gezielten und systematischen Biopsie, die der hier vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, unterlegen.
2. Trotz mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie werden signifikante Läsionen verpasst oder unzureichend abgedeckt, sodass Indexläsionen im Nachhinein neu definiert werden mussten. Dies kann zu Therapieentscheidungen ohne Kenntnis der wahren Indexläsion führen. Diese Möglichkeit sollte im klinischen Alltag bedacht und kritisch mit dem Patienten besprochen werden.
3. Im apikalen Anteil der Prostata unterschätzte Läsionen bilden dieser Arbeit zufolge den größten Teil unterschätzter Läsionen ab. Dies spiegelt möglicherweise nur bedingt die Realität wider oder könnte auch nur eine unterschiedliche anatomische Referenz aufdecken. Dies sollte bei der Beurteilung der mpMRT-Befunde, der Stanzbiopsieplanung und der Bewertung der Fusionsbiopsie-Ergebnisse im Vorfeld einer Therapieentscheidung kritisch mit in Betracht gezogen werden.

6 Appendix

6.1 Radiographische Prostataanatomie nach PIRADS

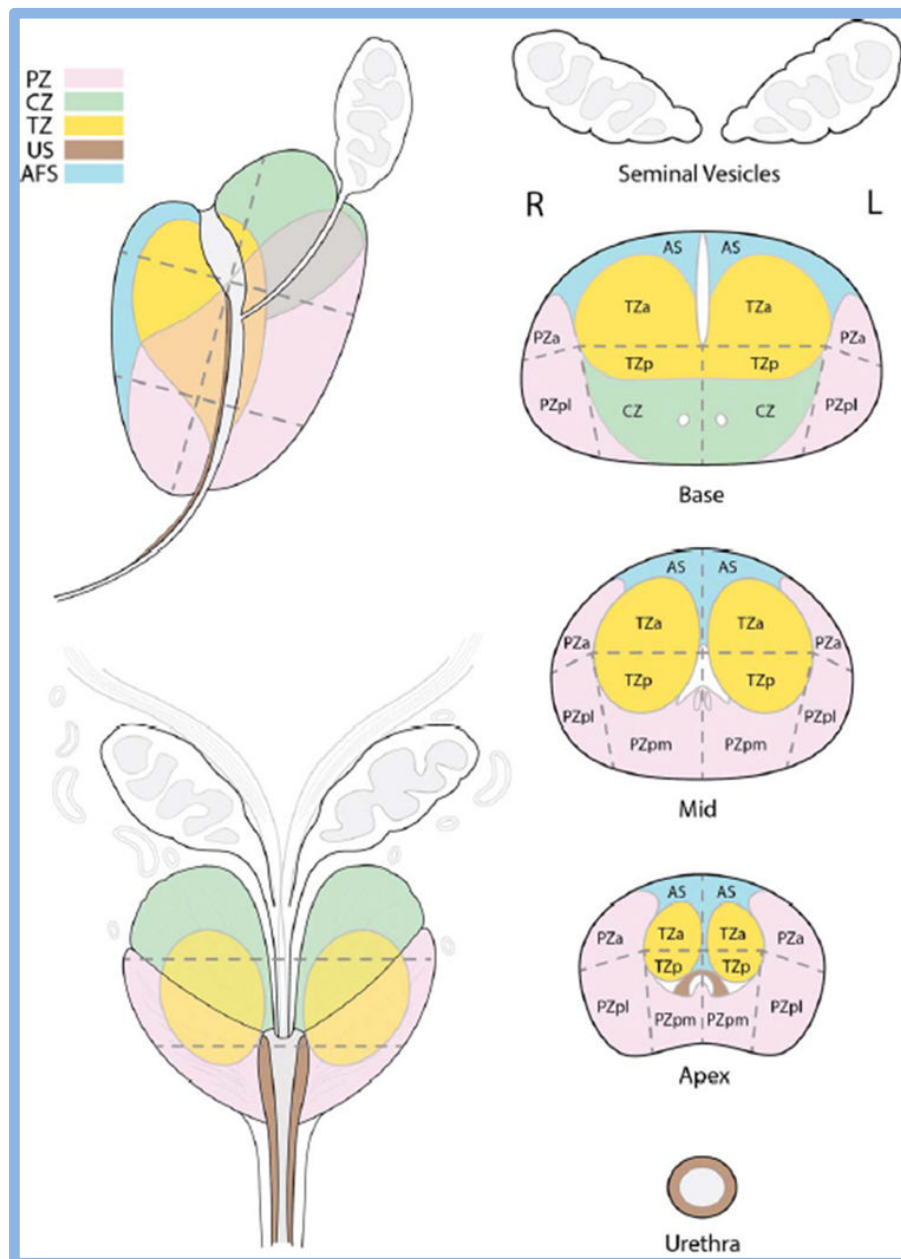


Abbildung A1: PIRADS v2.0 Schema der radiographischen Prostataanatomie, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Lizenznummer: 5306550327904

(PZ=Periphere-Zone, TZ=Transitional-Zone, CZ=Centrale-Zone, US=Oberer Schließmuskel, AFS=Anteriore Fibromuskuläre Stroma, _a=anterior, p=posterior) (Barrett et al. 2015)

6.2 Großflächenschnitte

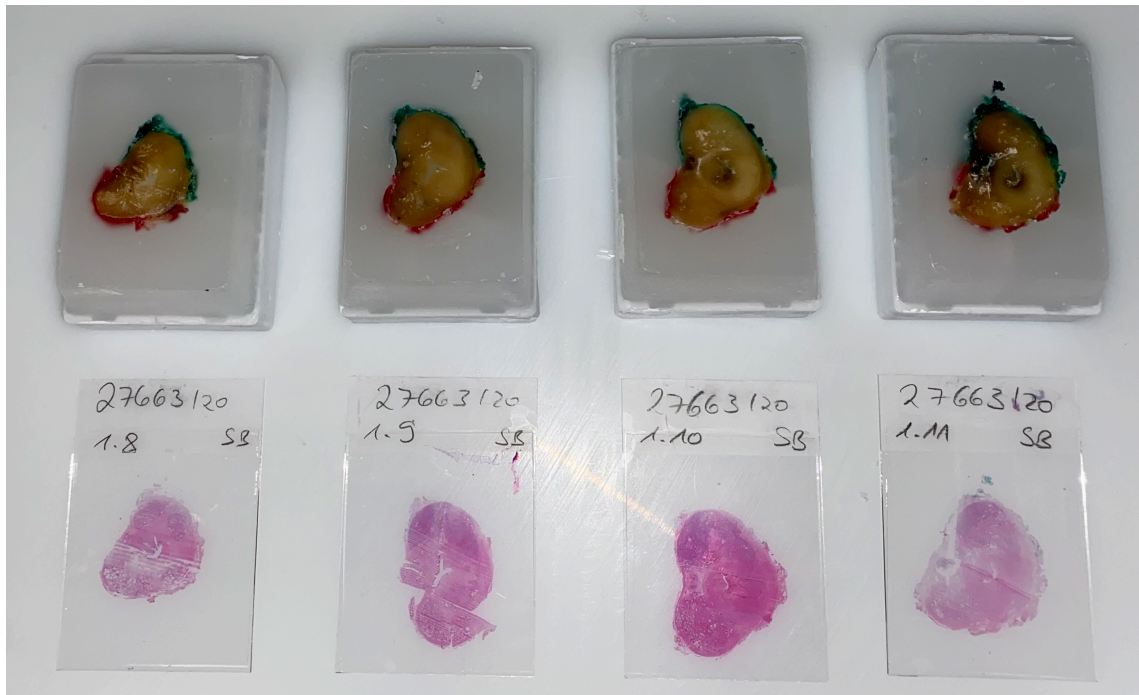


Abbildung A2: Großflächenschnitte von apikal (links) nach basal (rechts)

6.3 Darstellung von Patientenkollektiven nach START-Kriterien

In studies of MRI-targeted biopsies, the following items should be reported:	Page no.
Title and introduction	
1 Identification as a study reporting results from MRI-targeted biopsy of the prostate, with a clear statement of the study aim	
Study methodology	
2 The study design (eg, prospective or retrospective, cohort or randomized)	
3 The dates of recruitment, including whether any men have been included in previously published cohorts	
4 Whether recruitment was based on PSA values alone or results from other tests, such as MRI, TRUS, or biopsy	
Study population	
5 The biopsy and treatment status of the population, specifying:	
a. Number of men without prior biopsy	
b. Number of men with prior biopsy negative for cancer	
c. Number of men with prior biopsy positive for cancer and the number of men in each Gleason score category (eg, 3 + 3, 3 + 4, 4 + 3, 4 + 4)	
d. Number of men with previous treatment to the prostate	
6 Summary measures (range and mean or median) for age, prostate volume, and prebiopsy PSA	
7 A flow chart of the number of men who were suitable for study inclusion, those who were then excluded (with reasons specified), and those who completed the study	
Conduct and reporting of the MRI	
8. The field strength of the magnet, specific coils used (eg, pelvic, endorectal), and a brief description of the sequences, including:	
a. Slice thickness and true acquisition resolution based on the field of view and reconstruction matrix for T2-weighted imaging, DWI, and DCE	
b. For T2-weighted imaging, which planes were acquired	
c. For DCE, the temporal resolution and the model used for postprocessing	
d. For DWI, the b -values used, which image sets were analysed (eg, high b -value image, ADC map, or both) and whether qualitative or quantitative analysis was carried out	
9 The reporting method used, including the use of any scoring system for suspicion of prostate cancer, whether a prose or diagrammatic report was used, and whether the radiologist was blinded to the clinical information	
10 The experience of the reporting radiologist (eg, number of years)	
Conduct of the biopsy	
11 Whether targeted cores or standard cores were taken first, whether they were potted separately, and the approach used for each technique (eg, transrectal, transperineal)	
12 The method of registration and guidance used for MRI-targeted biopsy, including:	
a. The type of registration used (eg, visual or software registration)	
b. For visual registration, whether the biopsy operator had direct access to the MRI images or used a prose or diagrammatic report	
c. For software registration, the software name and version, the MRI-sequence used for registration, and whether registration was rigid or non-rigid	
d. The guidance used during the biopsy procedure (eg, ultrasound or MRI)	
13 Whether the person taking the standard cores was aware of the location of the lesion on MRI	
Results	
14 The number of men who had an MRI with a suspicious lesion and the number who had an MRI-targeted biopsy	
15 A summary measure (mean or median) of the number of targeted cores taken per prostate or per lesion and of the number of standard cores taken per prostate	
16 The number of men in each Gleason score category (eg, 3 + 3, 3 + 4, 4 + 3, 4 + 4) from targeted cores alone and standard cores alone	
17 The number of men with clinically significant and clinically insignificant cancer detected by standard cores alone and targeted cores alone, with the criteria used for the definition of clinical significance	
18 A cross-tabulation of the number of men with clinically significant and clinically insignificant cancer detected by targeted biopsies against the number detected by standard biopsies	
19 The proportion of cores positive for clinically significant cancer in targeted cores alone and standard cores alone and the mean number of cores taken per diagnosis of clinically significant cancer for each technique	
Discussion	
20 A comparison between targeted and standard biopsy techniques for:	
a. Proportion of cores positive for clinically significant cancer	
b. Sampling efficiency (eg, mean number of cores taken per diagnosis of clinically significant cancer)	
c. Number of men diagnosed with clinically significant and clinically insignificant cancer	
MRI = magnetic resonance imaging; PSA = prostate-specific antigen; TRUS = transrectal ultrasound; DWI = diffusion-weighted imaging; DCE = dynamic contrast-enhanced imaging; ADC = apparent diffusion coefficient.	

Abbildung A3: START Checkliste, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Lizenznummer: 5306541379773

(Moore Caroline M et al. 2013)

7 Literaturverzeichnis

Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, Bloom J, Gurram S, Siddiqui M, Pinsky P, et al. (2020): Mri-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 382, 917-928

Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, et al. (2017): Diagnostic accuracy of multi-parametric mri and trus biopsy in prostate cancer (promis): A paired validating confirmatory study. *Lancet* 389, 815-822

Albers P, Heidenreich A: Standardoperationen in der urologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart 2014

AWMF (2015): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022ol. Leitlinienprogramm onkologie.

AWMF (2019): Leitlinienprogramm Onkologie (deutsche Krebsgesellschaft, deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2018, AWMF Registernummer: 043/022ol, <http://www.Leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 13.03.2021).

Bakavicius A, Drevinskaite M, Daniunaite K, Barisiene M, Jarmalaite S, Jankevicius F (2020): The impact of prostate cancer upgrading and upstaging on biochemical recurrence and cancer-specific survival. *Medicina (Kaunas)* 56, 2

Barrett T, Turkbey B, Choyke PL (2015): Pi-rads version 2: What you need to know. *Clin Radiol* 70, 1165-1176

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, et al. (2014): Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 370, 932-942

Boesen L, Norgaard N, Logager V, Balslev I, Thomsen HS (2018): Multiparametric mri in men with clinical suspicion of prostate cancer undergoing repeat biopsy: A prospective comparison with clinical findings and histopathology. *Acta Radiol* 59, 371-380

Bolenz C, Gierth M, Grobholz R, Kopke T, Semjonow A, Weiss C, Alken P, Michel MS, Trojan L (2009): Clinical staging error in prostate cancer: Localization and relevance of undetected tumour areas. *BJU Int* 103, 1184-1189

Bonkhoff H (2005): Gleason grading: Diagnostic criteria and clinical implications. *Pathologe* 26, 422-432

Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rübber H (2010): Probleme, Zielsetzung und Inhalt der Früherkennung beim Prostatakarzinom. *Der Urologe* 49, 181-189

Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, Weidner W, Loeb S (2017): Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 71, 353-365

Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J (2015): Detektion des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl Int* 37, 605-611

Calio BP, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Maruf M, Jain AL, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA, et al. (2018): Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology-does saturation biopsy of index lesion during multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsy help? *J Urol* 199, 976-982

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. (2017): Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 197, 200-207

Chatfield M, Hicks L, Kaur D, Vivian-Davis C: Prostate imaging – reporting and data system. hrsg. (<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf?la=en>; abgerufen am 05.03.2022)

Chen F, Cen S, Palmer S (2017): Application of prostate imaging reporting and data system version 2 (pi-rads v2): Interobserver agreement and positive predictive value for localization of intermediate- and high-grade prostate cancers on multiparametric magnetic resonance imaging. *Acad Radiol* 24, 1101-1106

Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, et al. (2020): Eau-eanm-estro-esur-siog guidelines on prostate cancer. Part ii-2020 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 79, 263-282

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

de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM (2014): Accuracy of multiparametric mri for prostate cancer detection: A meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 202, 343-351

Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, Zerbib M, Muradyan N, Legman P, Cornud F (2013): Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: Comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 189, 493-499

Distler F, Radtke JP, Kesch C, Roethke M, Schlemmer HP, Roth W, Hohenfellner M, Hadaschik B (2016): Value of mri/ultrasound fusion in primary biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 55, 146-155

Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG (2019): Prostate mri, with or without mri-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Review and Meta-analysis*. *Eur Urol* 77, 78-94

Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H (2016): International society of urological pathology (isup) grading of prostate cancer - an isup consensus on contemporary grading. *APMIS* 124, 433-435

Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P (2002): Prognostic value of the gleason score in prostate cancer. *BJU Int* 89, 538-542

Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006): Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *J Urol* 175, 1605-1612

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 136, 359-386

Fritsch H : Was sind die anatomischen und physiologischen grundlagen der kontinenz? In: Perabo F, Müller SC (Hrsg.): Inkontinenz. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2009, 33-38

Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A (2015): Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *European Urology* 68, 1045-1053

Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, Baltich Nelson B, Margolis DJ, Hu JC (2020): Concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology in the era of targeted biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 3, 10-20

Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, et al. (2011): A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 186, 2214-2220

Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, Mittal S, Cosiano MF, Ballman KV, Vickers AJ, Hu JC (2018): Use of digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol* 199, 947-953

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, et al. (2016): 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375, 1415-1424

Hansen J (2010): Klinische überprüfung präinterventioneller daten von patienten mit high grade prostatakarzinom (gleason \geq 4+ 4) zur optimierung des therapieergebnisses. Med. Diss Hamburg 2010

Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, Schlemmer HP, Warren AY, Wiczorek K, Hohenfellner M, et al. (2017): Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int* 120, 631-638

Hautmann R, Huland H: Urologie; Springer-Verlag, Berlin 2006

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, et al. (2014): Eau guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 65, 124-137

- Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Paez A, Moss SM, Tammela TL, et al. (2015): Cost-effectiveness of prostate cancer screening: A simulation study based on erspc data. *J Natl Cancer Inst* 107, 366
- Hermann S, Kraywinkel K (2019): Epidemiology of prostate cancer in germany. *Onkologe* 25, 294-303
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J: Gesellschaft der epidemiologischen krebsregister in deutschland ev: Krebs in deutschland 2015/16. hrsg. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2019
- Kasivisvanathan V, Emberton M, Ahmed HU (2013): Focal therapy for prostate cancer: Rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25, 461-473
- Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, Clement KD, Sarkar D, Philippou Y, Thurtle D, et al. (2019): Magnetic resonance imaging-targeted biopsy versus systematic biopsy in the detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 76, 284-303
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budaus L, Hellawell G, Hindley RG, et al. (2018): Mri-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 378, 1767-1777
- Kesch C, Radtke JP, Popeneciu IV, Gasch C, Dieffenbacher SC, Klein T, Schlemmer HP, Wieczorek K, Zogal P, Hohenfellner M, et al. (2017): Top: Prospective evaluation of a volume based, computer assisted method for transperineal optimized prostate biopsy. *Urol Int* 99, 149-155
- Krafft U, Borkowetz A (2020): [precision of prostate magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer]. *Urologe A* 59, 72-77
- Kristiansen G, Roth W, Helpap B (2016): [grading of prostate cancer]. *Pathologe* 37, 352-354
- Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfendorfer T, Boxler S, Alammar K, Rieker P, Popeneciu VI, Roth W, Pahernik S, et al. (2013): Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 190, 1380-1386
- Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb III RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ (2013): Standards of reporting for mri-targeted biopsy studies (start) of the prostate: Recommendations from an international working group. *European urology* 64, 544-552
- Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, et al. (2013): Standards of reporting for mri-targeted biopsy studies (start) of the prostate: Recommendations from an international working group. *Eur Urol* 64, 544-552
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, et al. (2017): Eau-estro-siog guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 71, 618-629

- Nath CK, Barman B, Phukan P, Sailo SL, Dey B, Nath I, Rajkhowa P (2020): Prostate-specific antigen density: A measurement to differentiate benign hypertrophy of prostate from prostate carcinoma. *J Lab Physicians* 12, 44-48
- Ohlendorf D, Wanke EM, Braun M, Oremek GM, Groneberg DA (2017): Prostataspezifisches antigen (psa). *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 67, 221-223
- Onik G, Miessau M, Bostwick DG (2009): Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 27, 4321-4326
- Osses DF, Remmers S, Schroder FH, van der Kwast T, Roobol MJ (2019): Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19yr of follow-up. *Eur Urol* 75, 374-377
- Patel U, Dasgupta P, Challacombe B, Cahill D, Brown C, Patel R, Kirby R (2017): Pre-biopsy 3-tesla mri and targeted biopsy of the index prostate cancer: Correlation with robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 119, 82-90
- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A, et al. (2011): The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 60, 291-303
- Porpiglia F, S DEL, Passera R, Manfredi M, Mele F, Bollito E, A DEP, Cossu M, Aimar R, Veltri A (2016): Multiparametric-magnetic resonance/ultrasound fusion targeted prostate biopsy improves agreement between biopsy and radical prostatectomy gleason score. *Anticancer Res* 36, 4833-4839
- Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, Freitag MT, Alt CD, Kesch C, Popeneciu IV, Huettenbrink C, Gasch C, Klein T, et al. (2016): Multiparametric magnetic resonance imaging (mri) and mri-transrectal ultrasound fusion biopsy for index tumor detection: Correlation with radical prostatectomy specimen. *Eur Urol* 70, 846-853
- Robert Koch Institut Dezember 2019; (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html/; abgerufen am 01.07.2020)
- Rosenkrantz AB, Oto A, Turkbey B, Westphalen AC (2016): Prostate imaging reporting and data system (pi-rads), version 2: A critical look. *AJR Am J Roentgenol* 206, 1179-1183
- Röthke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T: Pi-rads-klassifikation: Strukturiertes befundungsschema für die mrt der prostata. hrsg. © Georg Thieme Verlag, Leipzig 2013
- Schmid H-P, McNeal J, Freiha F, Stamey T (1993): Systematische methoden zur partiellen gewebeuntersuchung von radikalen prostatektomiepräparaten. Der stellenwert des tumorvolumens. *Aktuelle Urologie* 24, 33-39
- Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid HP, Brandt B, Hertle L (2000): The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int* 86, 590-597

Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, Simon RM, Turkbey B, Choyke PL, Wood BJ, et al. (2016): Efficiency of prostate cancer diagnosis by mr/ultrasound fusion-guided biopsy vs standard extended-sextant biopsy for mr-visible lesions. *J Natl Cancer Inst* 108, 9

Simmons LA, Ahmed HU, Moore CM, Punwani S, Freeman A, Hu Y, Barratt D, Charman SC, Van der Meulen J, Emberton M (2014): The picture study -- prostate imaging (multi-parametric mri and prostate histoscanning) compared to transperineal ultrasound guided biopsy for significant prostate cancer risk evaluation. *Contemp Clin Trials* 37, 69-83

Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischi M, et al. (2012): Role of transrectal ultrasonography (trus) in focal therapy of prostate cancer: Report from a consensus panel. *BJU Int* 110, 942-948

Song W, Bang SH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Kim CK, Lee HM (2018): Role of pi-rads version 2 for prediction of upgrading in biopsy-proven prostate cancer with gleason score 6. *Clin Genitourin Cancer* 16, 281-287

Steiger P, Thoeny HC (2016): Prostate mri based on pi-rads version 2: How we review and report. *Cancer Imaging* 16, 9

Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, Fujisawa M (2008): A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11, 134-138

Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, Carter HB, Gorin MA (2020): Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: Long-term outcomes from a large prospective cohort. *Eur Urol* 77, 675-682

von Knobloch R: Transrektaler ultraschall der prostata (trus). hrsg., (<https://www.urology-guide.com/diagnose/trus/>; abgerufen 21.09.2021) 2017

Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, Miyagawa T (2017): Combination of prostate imaging reporting and data system (pi-rads) score and prostate-specific antigen (psa) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int* 119, 225-233

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK (2017): Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 377, 132-142

Wirth M, Fröhner M: Prostatakarzinom: Epidemiologie, ätiologie, prävention und früherkennung/screening. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2016, 1301-1304

Yamada Y, Shiraishi T, Ueno A, Ueda T, Fujihara A, Naitoh Y, Hongo F, Ukimura O (2020): Magnetic resonance imaging-guided targeted prostate biopsy: Comparison between computer-software-based fusion versus cognitive fusion technique in biopsy-naive patients. *Int J Urol* 27, 67-71

Zamboglou C, Grosu AL (2018): Combination of percutaneous radiotherapy, brachytherapy, and androgen deprivation equivalent alternatives to radical prostatectomy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 194, 360-362

Zhao Y, Deng FM, Huang H, Lee P, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja S, Melamed J, Zhou M (2019): Prostate cancers detected by magnetic resonance imaging-targeted biopsies have a higher percentage of gleason pattern 4 component and are less likely to be upgraded in radical prostatectomies. *Arch Pathol Lab Med* 143, 86-91

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen allen Helfern und Mitstreitern meinen außerordentlichen Dank auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Lutz Trojan für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertationsschrift und Überlassung des Themas an der Klinik für Urologie sowie seine Zeit und hilfreichen Anmerkungen im Verlauf der Arbeit.

Außerdem danke ich ausdrücklich PD Dr. med. Felix Bremmer für die Bereitstellung der Großflächenschnitte und die große Mühe während der Reevaluation und Beurteilung sowie die unendliche Geduld gegenüber seinem Schüler aus der Urologie.

Ich danke Herrn Dr. med. I.V. Popeneciu für die Zusammenstellung der Arbeitsgruppe und unermüdliche Geduld während fruchtbarer Gespräche im Rahmen der Anfertigung dieser Dissertation.

Nicht zuletzt gilt den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Joost Wilhelm Voss und Simon Breyer Dank für gemeinsame Korrekturstunden.