

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

**Reduktion der Gesamtbioptieanzahl und
Verbesserung der Tumordetektionsrate in
der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der
Prostata unter Verwendung eines
optimierten Computeralgorithmus**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Joost Wilhelm Voß

aus
Papenburg

Göttingen 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

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

Ko-Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz

Prüfungskommission

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

Ko-Referent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz

Drittreferent: Univ.-Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 06.07.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Reduktion der Gesamtbiopsieanzahl und Verbesserung der Tumordetektionsrate in der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung eines optimierten Computeralgorithmus" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>III</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>IV</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>V</u>
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
1.1 PROSTATAKARZINOM.....	1
1.1.1 STAGING.....	1
1.1.2 GRADING	2
1.2 DIAGNOSTIK.....	4
1.2.1 PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN.....	4
1.2.2 DIGITAL REKTALE UNTERSUCHUNG	5
1.2.3 BILDGEBENDE VERFAHREN	6
1.2.4 BIOPSIEVERFAHREN	8
1.3 THERAPIE	9
1.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	10
<u>2 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>12</u>
2.1 STUDIENKOLLEKTIV	12
2.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	12
2.2 PRÄOPERATIVES PATIENTENMANAGEMENT	13
2.2.1 PRÄOPERATIVE BEFUNDE	13
2.2.2 DURCHFÜHRUNG DER MPMRT	13
2.3 KLINISCHER ABLAUF DER MRT/TRUS-FUSIONSBIOPSIE	14
2.3.1 OPERATIONSVORBEREITUNGEN.....	14
2.3.2 ENTNAHMEART	15
2.3.3 TRANSPERINEAL OPTIMIERTER PROSTATA ALGORITHMUS (TOP-ALGORITHMUS).....	15
2.3.4 HISTOLOGIE	16
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	17
<u>3 ERGEBNISSE</u>	<u>18</u>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	18
3.2 DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	19
3.2.1 ALTER	19
3.2.2 PROSTATAVOLUMEN.....	20
3.2.3 PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN.....	21

3.2.4	PSA-DENSITY.....	22
3.2.5	DIGITAL REKTALE UNTERSUCHUNG	22
3.2.6	VORBIOPSIEN	23
3.2.7	ACTIVE SURVEILLANCE.....	23
3.2.8	MRT-PARAMETER	24
3.2.9	PI-RADS-SCORE.....	25
3.3	BIOPSIE-ERGEBNISSE	25
3.3.1	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DER BIOPSIEMETHODE	26
3.3.2	VERTEILUNG PROSTATASTANZZYLINDER	27
3.3.3	VERTEILUNG GLEASON-SCORE	29
3.3.4	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER.....	30
3.3.5	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM PROSTATAVOLUMEN	31
3.3.6	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM PROSTATASPEZIFISCHEN ANTIGEN	32
3.3.7	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DER PSA-DENSITY	33
3.3.8	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DER VORBIOPSIEN.....	34
3.3.9	DETEKTIONSRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM PI-RADS-SCORE	35
3.3.10	GEGENÜBERSTELLUNG DER TUMORDETEKTION IN DER MRT-GEZIELTEN BIOPSIE ALLEIN MIT DER MRT/TRUS-FUSIONSBIOPSIE	36
3.3.11	REGRESSIONSANALYSEN	37
4	<u>DISKUSSION.....</u>	44
4.1	INTERPRETATION DER KLINISCHEN PARAMETER IM KONTEXT DER AKTUELLEN LITERATUR	44
4.2	INTERPRETATION DER EFFEKTIVITÄT DER MRT-TRUS FUSIONSBIOPSIE	50
4.3	VERGLEICH DER ALLEINIG GEZIELTEN BIOPSIE MIT DER SÄTTIGUNGSBIOPSIE IM RAHMEN DER MRT/TRUS-FUSIONSBIOPSIE	53
4.4	EINSATZ TOP-ALGORITHMUS UND REDUZIERUNG DER STANZBIOPSIEN	54
4.5	ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE VERGLICHEN MIT DER LITERATUR	54
4.6	LIMITATIONEN DER ARBEIT	55
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	57
6	<u>ANHANG.....</u>	58
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	59
	<u>LEBENS LAUF.....</u>	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FLUSSDIAGRAMM PATIENTENKOLLEKTIV	18
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DES ALTERS INNERHALB DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	19
ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DES PROSTATAVOLUMENS IM GESAMTKOLLEKTIV	20
ABBILDUNG 4: VERTEILUNG DES PSA-WERTES INNERHALB DES GESAMTKOLLEKTIVS	21
ABBILDUNG 5: VERTEILUNG DER PSA-DENSITY IM GESAMTKOLLEKTIV.....	22
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DER VORBIOPSIE IM GESAMTKOLLEKTIV	23
ABBILDUNG 7: VERTEILUNG DES HÖCHSTEN PI-RADS-SCORE	25
ABBILDUNG 8: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT DER BIOPSIEMETHODE.....	26
ABBILDUNG 9: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER	30
ABBILDUNG 10: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VOM PROSTATAVOLUMEN.....	31
ABBILDUNG 11: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VOM PSA WERT.....	32
ABBILDUNG 12: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT DER PSA-DENSITY.....	33
ABBILDUNG 13: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT DER VORBIOPSIEN	34
ABBILDUNG 14: TUMORDETEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VOM PI-RADS-SCORE.....	35
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DER TUMORDETEKTION IN DER GEZIELTEN BIOPSIE MIT DER MRT/TRUS-FUSIONSBIOPSIE	36
ABBILDUNG 16: PRÄDIKTOREN FÜR EIN POSITIVES BIOPSIEERGEBNIS IM VERGLEICH ZU EINEM NEGATIVEN BIOPSIEERGEBNIS ANHAND EINER ROC-KURVE	40
ABBILDUNG 17: PRÄDIKTOREN FÜR EIN SIGNIFIKANTES PROSTATAKARZINOM IM VERGLEICH ZU EINEM NICHT-SIGNIFIKANTEN PROSTATAKARZINOM ANHAND EINER ROC-KURVE	43

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINTEILUNG DES PROSTATAKARZINOMS ANHAND DER EAU-LEITLINIEN	2
TABELLE 2: GRADING DES PROSTATAKARZINOMS	3
TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	19
TABELLE 4: MPMRT-PARAMETER.....	24
TABELLE 5: ANZAHL UND VERTEILUNG DER PROSTATASTANZZYLINDER AUF PATIENTEN- UND LÄSIONSEBENE	27
TABELLE 6: ANZAHL UND VERTEILUNG DES GLEASON SCORES AUF PATIENTENEBENE	29
TABELLE 7: UNIVARIATE ANALYSE DER PRÄDIKTOREN FÜR EIN POSITIVES BIOPSIEERGEBNIS IM VERGLEICH ZU EINEM NEGATIVEN BIOPSIEERGEBNIS	38
TABELLE 8: MULTIVARIATE ANALYSE DER PRÄDIKTOREN FÜR EIN POSITIVES BIOPSIEERGEBNIS IM VERGLEICH ZU EINEM NEGATIVEN BIOPSIEERGEBNIS	39
TABELLE 9: UNIVARIATE ANALYSE DER PRÄDIKTOREN FÜR EIN SIGNIFIKANTES PROSTATAKARZINOM IM VERGLEICH ZU EINEM NICHT-SIGNIFIKANTEN PROSTATAKARZINOM	41
TABELLE 10: MULTIVARIATE ANALYSE DER PRÄDIKTOREN FÜR EIN SIGNIFIKANTES PROSTATAKARZINOM IM VERGLEICH ZU EINEM NICHT-SIGNIFIKANTEN PROSTATAKARZINOM	42

Abkürzungsverzeichnis

ADC:	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
AUC:	<i>Area Under The Curve</i>
Bx:	Biopsie
DCE:	<i>Dynamic Contrast Enhanced MRT</i>
DRU:	Digital rektale Untersuchung
DWI:	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
EAU:	European Association of Urology
FuBx:	Fusionsbiopsie (Gezielte Biopsie + Sättigungsbiopsie)
IQR:	Interquartilsabstand (1.IQR = 25. Perzentile, 2.IQR = Median, 3.IQR=75. Perzentile)
ISUP:	International Society of Urological Pathology
MRT:	Magnetresonanztomographie
mpMRT:	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
PI-RADS:	Prostate Imaging Reporting and Diagnostic System
PCa:	Prostatakarzinom
ProBoCoP:	Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
START:	Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies
TOP-:	Transperineal Optimierter Prostata-
TRUS:	Transrektaler Ultraschall
UICC:	Union internationale contre le cancer
UMG:	Universitätsmedizin Göttingen
VorBx:	Vorbiopsie

1 Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Als Prostatakarzinom (PCa) werden alle bösartigen Neubildungen der Prostata (ICD-10-Verschlüsselung: C61) definiert (DGU 2019).

Das Prostatakarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes. In Westeuropa somit Deutschland eingeschlossen, ist es die Krebserkrankung mit den meisten neu aufgetretenen Fällen bei männlichen Patienten innerhalb eines Jahres (Ferlay et al. 2019).

Im Jahr 2016 stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit einer Neuerkrankungsrate von rund 58.800 Patienten pro Jahr das häufigste Karzinom des Mannes dar. Die Mortalität liegt aktuell bei 35,5 krebsbedingten Sterbefällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr (RKI und GEKID 2019).

Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate hängt maßgeblich vom Diagnosezeitpunkt (30,2 – 100,0 %) und der Ausprägung des Tumorstadiums ab (Howlader et al. 2020).

1.1.1 Staging

Die Grundlage für das Staging maligner Tumore liefern die TNM-Kriterien der Union internationale contre le cancer (UICC), die in der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) von 2020 niedergeschrieben sind (Mottet et al. 2020).

Die Einteilung gibt über das Tumorstadium (T), den regionären Lymphknotenbefall (N) und eine Fernmetastasierung (M) Aufschluss. Bei Vorliegen eines T-Stadiums von über zwei oder einem positiven N-Status handelt es sich definitionsgemäß um ein lokal fortgeschrittenes Malignom. Kommt eine Fernmetastasierung hinzu, liegt ein metastasiertes Stadium vor. Dies ist ebenfalls Tabelle 1 zu entnehmen (Mottet et al. 2020).

Tabelle 1: Einteilung des Prostatakarzinoms anhand der EAU-Leitlinien

Einteilung des Prostatakarzinoms anhand der EAU-Leitlinien						
Rezidivrisiko	Niedrig	Mittel	Hoch			
PSA-Wert	< 10 ng/ml	10 – 20 ng/ml	> 20 ng/ml	jeder PSA-Wert	jeder PSA-Wert	jeder PSA-Wert
Gleason-Score	< 7	7	> 7	jeder Gleason-Score	jeder Gleason-Score	jeder Gleason-Score
TNM-Stadium	cT1 – 2a	cT2b	cT2c	cT3 oder cN+	cT4 oder cN+	M+
Ausbreitung	Lokal			Lokal fortgeschritten	Lokal fortgeschritten	Metastasiert
UICC-Stadium	I	II	II	III	IV	IV

(Mottet et al. 2020)

1.1.2 Grading

Das einheitliche Grading des Prostatakarzinoms erfolgt mithilfe der Einstufung durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) aus dem Jahr 2014 (Epstein et al. 2016a).

Eine weitere Möglichkeit des Gratings stellt die Variante nach Epstein in Grad 1 bis 5 (G1-G5) dar. Die Entsprechung der Abstufung liegt hier in der Zelldifferenzierung und reicht von gut (G1) bis zu schlecht differenzierten Zellen (G5) (Epstein et al. 2016b).

Die gegenwärtig wesentlich gebräuchlichere Form des Gratings ist der Gleason Score. Diese Einordnung basiert auf dem Vorhandensein verschiedener Zellmorphologien und beschreibt die Drüsenarchitektur der Prostata mit Zahlenwerten von eins bis fünf. Mit einem vom Zahlenwert aufsteigenden Grad wird dabei eine jeweils weniger differenzierte Drüsenarchitektur beschrieben (Epstein et al. 2005). Im Falle der Prostatastanzbiopsie wird aus dem vorherrschenden sowie dem am wenigsten differenzierten Gleason-Grad eine Summe zwischen 2 und 10 gebildet (Kristiansen et al. 2016).

Hinsichtlich der Prognose des Prostatakarzinoms besteht eine aussagekräftige Korrelation zur Höhe des Gleason Score. Es gilt, dass ein höherer Gleason Score mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht (Egevad et al. 2002).

Die folgende Tabelle 2 stellt die Entsprechung von Gleason Score und dem Grading nach Epstein gegenüber.

Tabelle 2: Grading des Prostatakarzinoms

Grading des PCa	
Gleason-Score	Grade Group
2 – 6	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8	4
9 – 10	5

(Epstein et al. 2016a)

Auf die gesamte Prostata bezogen ist die Aussagemöglichkeit des Gleason Score in der Prostatastanzbiopsie aufgrund fehlender Übertragbarkeit der Zellmuster und deren Auftreten begrenzt. Daher unterscheidet sich der Gleason Score im Prostatektomiepräparat vom Stanzpräparat durch die Betrachtungsmöglichkeit innerhalb der gesamten Drüse. In einem solchen Fall werden die beiden am häufigsten vorkommenden Gleason-Grade zusammengefasst (Epstein et al. 2016a).

Die Definition für die Signifikanz eines Prostatakarzinoms erfolgt zumeist anhand eines Gleason Scores von 7a (3+4) oder darüber. Daneben ist eine Definition über das Tumolvolumen möglich. Hier zeigen sich in der Literatur Werte von über 0,5 cm³ als signifikant (Ploussard et al. 2011). Wolters et al. (2011) bestätigen in ihrer Arbeit, dass ein Wert von unter 0,5 cm³ auf ein nicht-signifikantes Malignom schließen lässt. In ihrer Studie weisen sie jedoch auch Volumina von bis zu 1,3 cm³ für Tumore mit einem Gleason Score von sechs nach.

1.2 Diagnostik

In der klinischen Praxis existieren verschiedene diagnostische Möglichkeiten zum Screening und zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Die unterschiedlichen Verfahren weisen jedoch hinsichtlich der Vorhersagewahrscheinlichkeit eine unterschiedliche Genauigkeit auf (Heidenreich et al. 2014). Beim Einsatz der verschiedenen Verfahren spielen auf der einen Seite die steigende Invasivität, auf der anderen Seite die differierende Validität der Kriterien für die Qualität des jeweiligen Tests eine entscheidende Rolle.

Statistisch gesehen führt ein Screening zu einer Reduzierung der Todesfälle durch das Prostatakarzinom (Hugosson et al. 2019; Schroder et al. 2009).

Aufgrund seines langsamen Wachstums zeigt sich bei dem lokal begrenzten Prostatakarzinom auch unbehandelt eine lange Überlebenszeit. Aus diesem Grund gibt die interdisziplinäre S3 Leitlinie eine klare Empfehlung zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms in der Form, dass sich Männer mit einer Lebenserwartung, die 10 Jahre übersteigt, einer kurativen Therapie unterziehen sollen. Bei der Früherkennung gilt es, die Patienten, die von einer Therapie profitieren können, zu erkennen und sie dann dieser zuzuführen (DGU 2019; Harris und Lohr 2002).

Studien zur Autopsie zeigen bei Patienten ohne ein bereits bekanntes Prostatakarzinom im Alter von 79 Jahren und älter in knapp 60 % der untersuchten Fälle einen hohen Anteil von vorher nicht diagnostizierten Malignomen auf. Ursächlich für das Versterben ist dabei allerdings das Vorhandensein des malignen Tumors nicht (Bell et al. 2015; Sakr et al. 1993).

Aufgrund dieser Erkenntnisse und Erfahrungen ergibt sich eine neue Definition und Herausforderung für die Diagnostik des Prostatakarzinoms. Sie besagt, dass es in der Diagnostik nicht von entscheidender Bedeutung ist, alle Tumore innerhalb der Prostata zu detektieren, sondern lediglich die klinisch signifikanten, prognosebestimmenden Malignome zu diagnostizieren und eine Überdiagnostizierung nicht-signifikanter Malignome zu vermeiden (Ploussard et al. 2011; Steyerberg et al. 2007).

Nach heutigem Stand werden gut zwei Drittel aller Tumore im UICC Stadium I und II diagnostiziert. Dies entspricht dem Stadium eines lokal begrenzten PCa (RKI und GEKID 2019).

1.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine ausschließlich von der Prostata erzeugte Protease zur Verflüssigung des Spermas. Sie kann sowohl von Epithel- als auch von Malignomzellen produziert werden. Eine erhöhte Serumkonzentration im Blut lässt sich beim Untergang dieser Zellen messen (Balk et al. 2003).

Somit ist der PSA-Wert ein Indikator für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms. Jedoch lässt sich anhand eines erhöhten PSA-Wertes keine sichere Vorhersage über das Vorliegen eines Malignoms treffen, da die Erhöhung maßgeblich von verschiedenen Faktoren abhängt (Mottet et al. 2017). Hier sind vor allem die Abhängigkeit von Volumen und entzündlichen Veränderungen zu erwähnen, die die alleinige Aussagekraft des PSA-Wertes limitieren (Partin et al. 1990).

Ein Vorteil der Bestimmung des PSA-Wertes liegt in der Früherkennung. Dies zeigen Schroder et al. (2014) in der ERSPC-Studie und berichten von einer Reduzierung der krebsbedingten Mortalität um 21 % gegenüber der Kontrollgruppe.

Bei der Interpretation des PSA-Wertes helfen die zusätzliche Beurteilung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, des freien PSA sowie der PSA-Density (Catalona et al. 1991). Hier zeigt sich insbesondere bei der PSA-Density durch Einbeziehung des Prostatavolumens in Bezug auf den PSA-Wert eine gute Vorhersagemöglichkeit für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms (Catalona et al. 2000). In aktuellen Publikationen herrscht jedoch Uneinigkeit über mögliche Grenzwerte bei der Wahl der PSA-Density (Boesen et al. 2019; Van der Leest et al. 2019).

1.2.2 Digital rektale Untersuchung

Mithilfe der digital rektalen Untersuchung (DRU) kann eine Beurteilung der Oberflächenbeschaffenheit der rektumnahen Prostataanteile vollzogen werden. Die Untersuchungsmethode stellt angesichts geringer Kosten und einer schnellen Verfügbarkeit ein gutes diagnostisches Verfahren dar (DGU 2019).

Tastsuspekte Befunde bedürfen aufgrund der hohen Spezifität der DRU von 94 % einer Abklärung durch ein bioptisches Verfahren. Allerdings ergibt sich für die Untersuchung laut Hoogendam et al. (1999) lediglich eine Sensitivität von 59 %. Außerdem handelt es sich in Anbetracht eines unterschiedlichen, da subjektiven Empfindungsvermögens um ein stark Untersucher-abhängiges Diagnostikum (Hoogendam et al. 1999).

Nach Mistry und Cable (2003) zeigt sich eine Unterlegenheit der DRU gegenüber der PSA-Bestimmung in der Primärdiagnostik und soll daher nicht als alleiniges Verfahren eingesetzt werden. Stattdessen bewirkt die Kombination beider Untersuchungen eine Erhöhung der Spezifität in der Diagnostik (Mistry und Cable 2003).

1.2.3 Bildgebende Verfahren

1.2.3.1 Transrektaler Ultraschall

Der Transrektale Ultraschall (TRUS) ist eine bildgebende Untersuchung, die eine bildmorphologische und volumetrische Beurteilung der Prostata ermöglicht. Prostatakarzinome, die bereits in der Sonographie auffällige echoarme Areale aufweisen, besitzen laut Amiel und Slawin (2006) einen höheren Gleason Score sowie eine schlechtere Prognose als nicht sichtbare Tumore.

Zu beachten gilt es, dass der TRUS eine stark Untersucher-abhängige Aussagekraft aufweist (Halpern und Strup 2000). Laut Leitlinien ist dieser aufgrund schlechter Testgütekriterien daher als alleiniges diagnostisches Mittel nicht ausreichend aussagekräftig (Mottet et al. 2017).

Die Zuhilfenahme eines farbcodierten Bildmodus oder kontrastmittelverstärkten Ultraschalls führt zu einer Erhöhung der Diagnostikqualität. Dieses Verfahren wird als multiparametrischer TRUS bezeichnet (Steinkohl et al. 2017).

1.2.3.2 Multiparametrische Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Prostata und wird zur Detektion von Prostatakarzinomen genutzt (de Rooij et al. 2014). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Anwendung im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik (Engelbrecht et al. 2002).

Durch die Kombination von mehreren MRT-Sequenzen zeigt sich im Vergleich zur alleinigen Anwendung der T2-gewichteten Sequenz eine bessere bildgebende Charakterisierung der Prostata. Somit wird eine gezieltere Detektion von Tumoren ermöglicht (Franiel et al. 2011).

In der interdisziplinären Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (05/2019; Qualität S3) sind gewisse technische Voraussetzungen für die Durchführung eines Multiparametrischen MRT (mpMRT) empfohlen.

Dabei handelt es sich um eine T2-gewichtete Sequenz in 3 Ebenen sowie den Einsatz einer *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) mit berechneter *Apparent Diffusion Coefficient*-Karte (ADC). Weitere Voraussetzungen sind die Verwendung einer T1-gewichteten Sequenz des Beckens bis zur Aortenbifurkation mit Beurteilung lokaler Lymphknoten und eine Kontrastmitteldynamik mit Gadolinium-Kontrastmittel in Zeitintervallen von 6 bis 9 Sekunden. Alternativ oder ergänzend kann auch eine MR-Spektroskopie durchgeführt werden (DGU 2019).

Laut Leitlinie ist sowohl die Nutzung von MRT-Anlagen mit einer Feldstärke von 1,5 und 3 Tesla möglich. Bei der Nutzung eines 1,5 Tesla MRT empfiehlt sich die Nutzung einer Endorektalspule als Ergänzung zur Körper-Phasen-Spule (DGU 2019).

Ein mpMRT der Prostata wird laut aktueller interdisziplinärer S3 Leitlinie nicht zur Primärdiagnostik im Rahmen der Früherkennung empfohlen. Jedoch dient es bei vorangegangener negativer TRUS-Biopsie und einem fortbestehendem Karzinomverdacht als diagnostisches Mittel der Wahl (DGU 2019; Nelson et al. 2013).

Das Prostate Imaging Reporting and Diagnostic System (PI-RADS) ist eine Bewertungsskala, die die Wahrscheinlichkeit angibt, inwieweit mpMRT-Befunde mit dem Vorhandensein von Prostatakarzinomen korrelieren (Thompson et al. 2014). Die Bewertung bezieht sich dabei lediglich auf den wahrscheinlich zu erwartenden histopathologischen Befund. Klinische Merkmale wie der PSA, auffällige TRUS- oder DRU-Befunde werden dabei nicht berücksichtigt (Barentsz et al. 2012).

Bei der ersten Version (PI-RADS v1.0) handelt es sich um einen Summenscore, der sich aus 4 gewichteten MRT-Sequenzen zusammensetzt: die T2-gewichtete Sequenz, die DWI, die *Dynamic Contrast Enhanced* MRT (DCE) und die MR- Spektroskopie (Rothke et al. 2013). Dafür wird jede Sequenz bezogen auf das gesamte Organvolumen mit einem Zahlenwert von eins (höchstwahrscheinlich benigne) bis fünf (höchstwahrscheinlich maligne) bewertet (Kuru et al. 2013a).

Die Version PI-RADS v2.0 stellt eine Weiterentwicklung der Version 1.0 dar und dient als Grundlage für diese Arbeit. Die technischen Voraussetzungen für das mpMRT entsprechen denen, die durch die aktuelle S3-Leitlinie von 2019 vorausgesetzt werden (DGU 2019).

Im Gegensatz zur Version 1.0 wird in der Version v2.0 jede Läsion anhand der mpMRT-Sequenzen einzeln mit einem Pi-RADS-Score von 1 bis 5 versehen. Die Gewichtung der einzelnen Sequenzen folgt dabei der zonalen Einteilung der Prostataanatomie in die Transitional- und Peripherzone (Weinreb et al. 2016). Eine gezielte Biopsie soll bei einem PI-RADS-Score von 4 oder 5 durchgeführt werden (Barentsz et al. 2016).

Die aktuelle Version ist PI-RADS v2.1 und stammt aus dem Jahr 2019 (Turkbey et al. 2019). Es handelt sich dabei um eine Weiterentwicklung der Version 2.0. Somit soll eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse herbeigeführt werden. Eine Änderung der Befundung wurde nicht vorgenommen (Rudolph et al. 2020).

Eine Limitation in der Validität des PI-RADS-Scorings stellt der jeweils befundende Radiologe und dessen Expertise dar (Rosenkrantz et al. 2016). Aus diesem Grund empfehlen Barentsz et al. (2012) eine Validierung durch zwei Radiologen, die in der Befundung urologisch-radiologischer Bildgebungen erfahren sind.

In ihrer vergleichenden Arbeit betonen Yaxley et. al (2017) die Notwendigkeit einer Biopsie in auffälligen Arealen mit einem PI-RADS-Score von 3 oder größer in Unabhängigkeit der jeweiligen Biopsieform.

1.2.4 Biopsieverfahren

1.2.4.1 Ultraschallkontrollierte Biopsieverfahren

Den aktuellen Goldstandard in der Primärdiagnostik zur Detektion des Prostatakarzinoms stellt die 12-fach-TRUS-Biopsie dar. Sie ist Bestandteil der aktuellen interdisziplinären S3 Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft (DGU 2019). Unter sonographischer Kontrolle findet eine gezielte Biopsie definierter Prostataregionen (Apex, Mitte, Basis) sowie bildgebend auffälliger und tastsuspekter Areale statt (Eichler et al. 2006; Kawachi et al. 2010). Der Eingriff erfolgt zur Vermeidung infektiöser Komplikationen unter antibiotischer Prophylaxe (Bootsma et al. 2008). Trotz dieser Prophylaxe führen infektiöse Komplikationen zu einer hohen Zahl von Krankenhausaufenthalten im Nachgang einer transrektalen Biopsie (Loeb et al. 2013).

Eine weitere Möglichkeit bietet die transperineale Stanzbiopsie. Sie führt verglichen mit der TRUS-Biopsie zu einer signifikanten Senkung infektiöser Komplikationen (Borghesi et al. 2017). Des Weiteren bietet sie eine verbesserte Detektionsleistung gegenüber der TRUS-Biopsie (Emiliozzi et al. 2003; Lecornet et al. 2012).

Als gesättigte Template-Biopsie definieren Kuru et al. eine transperineale Entnahme unter Kontrolle des TRUS von mindestens 24 Stanzzyllindern. Die Anzahl der Stanzzyylinder ist hierbei durch das Prostatavolumen bedingt (Kuru et al. 2013b; Radtke et al. 2015). Zudem kann eine gezielte, schablonengeführte Template-Biopsie durchgeführt werden (Sivaraman et al. 2015). Verglichen mit der TRUS-Biopsie zeigen Ahmed et al. (2017) in ihrer multizentrischen Studie für die Template-Biopsie eine höhere Detektionsrate.

Die Länge der Biopsiezylinder von mehr als zehn Millimetern stellt ein Kriterium für die Qualität der Biopsie dar (Ficarra et al. 2006).

1.2.4.2 MRT-TRUS Fusionsbiopsie

Bei der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie handelt es sich um ein bioptisches Verfahren, das durch ein Zusammenführen der Bildinformationen aus sonographischer und magnetresonanztomographischer Bildgebung eine gezielte Biopsie suspekter Prostataareale ermöglicht. Die Fusion des TRUS-Bildes und der mpMRT-Bilddatei kann zum einen kognitiv, zum anderen computergestützt erfolgen (DeLongchamps et al. 2013). Für das computergestützte Vorgehen zeigen Yamada et al. (2020) eine exaktere Detektionsleistung auf.

Die Aussagekraft der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie im Hinblick auf die Tumordetektion ist derjenigen der TRUS-Biopsie überlegen (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018).

Verglichen mit der systematischen Template-Biopsie zeigen sich ähnliche Detektionsraten für signifikante Tumore (Haffner J et al. 2011; Radtke et al. 2015).

Eine Kombination mit der systematischen Prostatastanzbiopsie ist dabei sinnvoll, da auch die gezielte Biopsie signifikante Tumore nicht detektiert (Ahdoot et al. 2020). Bei der Betrachtung dieses kombinierten Vorgehens müssen die Vor- und Nachteile in der Detektion klinisch signifikanter und nicht-signifikanter Karzinome berücksichtigt werden.

In der Literatur zeigen sich genauere Gesamttumordetektionsraten durch die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie im Vergleich zu der alleinigen gezielter oder systematischen Entnahme (Distler et al. 2017; Mannaerts et al. 2020). Auch hinsichtlich der signifikanten Malignome ergeben sich höhere Tumordetektionsraten (Radtke et al. 2016). Allerdings führt die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie zu Ergebnissen mit einer höheren Anzahl klinisch nicht-signifikanter Tumore (Ahdoot et al. 2020).

Dieser Punkt stellt eine Herausforderung in der verbesserten Detektion dar. So sollen durch die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie diejenigen Tumore detektiert werden, bei denen es sich um klinisch signifikante Tumore handelt. Somit kann eine mögliche Übertherapie des Patienten vermieden werden.

Bei der in-bore-Biopsie handelt es sich um ein weiteres Verfahren, das auf Grundlage einer mpMRT basiert. Während der Biopsie findet zur Kontrolle der Biopsienadelposition innerhalb der Drüse eine MRT-Bildgebung mit der Aufnahme einzelner MRT-Bilder statt. Als limitierende Faktoren für dieses Vorgehen erweisen sich vor allem die hohen Kosten und der für die Untersuchung benötigte Personalaufwand. Zudem berichten Patienten laut Arsov et al. (2016) über ein verstärktes Schmerzempfinden. Im direkten Vergleich zeigt sich allerdings bei dieser Methode in puncto Detektionsrate gegenüber der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie kein Unterschied (Wegelin et al. 2017).

1.3 Therapie

Zur Therapie des Prostatakarzinoms stehen in Abhängigkeit vom Tumorstadium, dem Patientenalter und -willen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Um eine entsprechende Therapie auswählen und durchführen zu können, ist die Diagnostik des Tumorstadiums mithilfe der besprochenen Methoden von entscheidender Bedeutung (Mottet et al. 2017). Aus diesem Grund wird im Folgenden auf die wesentlichen Möglichkeiten in der Therapie des lokal begrenzten, lokal fortgeschrittenen sowie metastasierten Prostatakarzinoms eingegangen.

Handelt es sich um eine kurative Form des Prostatakarzinoms, stehen neben der *Active Surveillance* und strahlentherapeutischen Verfahren insbesondere die operative Behandlung im Vordergrund.

Unter einer *Active Surveillance* versteht man eine aktive Form der Tumorüberwachung, die für Patienten mit einem lokal begrenzten Malignom infrage kommt und das Lebensalter sowie Komorbiditäten einschließen soll. Dabei erfolgt mittels PSA-Bestimmungen und der DRU eine engmaschige Kontrolle (Heidenreich et al. 2014). Weitere wichtige Voraussetzungen sind ein Gleason Score von höchstens sechs und ein PSA-Wert von unter 10 ng/ml (Klotz 2005). Diese Möglichkeit ist speziell abzuwägen, um eine Überbehandlung zu vermeiden, wenn keine Progression der Erkrankung zu einem signifikanten Tumor zu erwarten ist (Bastian et al. 2009). Eine prospektive Studie von Klotz et al. (2010) zeigt bei einem medianen Follow-Up von 7,8 Jahren ein tumorspezifisches Überleben von 98,8 %.

Im Rahmen des Therapiekonzeptes gilt es zu beachten, dass eine regelmäßige Kontrolle durch PSA-Bestimmungen sowie erneute Biopsien angezeigt sind. Aufgrund dieser Patientenbelastung durch die weitere Diagnostik ist eine besondere Compliance des Patienten im Hinblick auf die Therapie von Nöten (Heidenreich et al. 2014). Eine Veränderung der Einschlusskriterien wie ein höherer Gleason Score oder einer Verdopplung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit innerhalb von drei Jahren soll mit einer Beendigung der aktiven Überwachung einhergehen (DGU 2019).

Beginnend mit dem UICC II Stadium (alle Gleason Scores von sieben und größer) kommen die perkutane Radiatio und das operative Verfahren der radikalen Prostatektomie als primäre Therapien zum Einsatz (Mottet et al. 2020). Laut Hamdy et al. (2016) besteht zwischen beiden Verfahren hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Progression kein Unterschied. Von der radikalen Prostatektomie profitieren laut Bill-Axelsson et al. vorzugsweise Patienten unter 65 Jahren (Bill-Axelsson et al. 2014).

Im metastasierten oder nicht mehr kurativen Stadium kommen vor allem die hormonablativ Therapie und die Chemotherapie zum Einsatz (Heidenreich et al. 2014).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit soll anhand des Patientenkollektivs der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen zunächst die Methode der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie unter Verwendung eines optimierten Biopsiealgorithmus zur Detektion von Prostatakarzinomen hinsichtlich ihrer Detektionsrate überprüft werden.

Gleichzeitig soll eine Kontrolle und Analyse bekannter Einflussfaktoren betreffend des Auftretens eines Prostatakarzinoms erfolgen. Diese Faktoren sollen weiterhin auf eine Korrelation untereinander untersucht werden.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, eine signifikante Reduktion der Anzahl von Prostatastanzbiopsien zu erreichen und dabei eine gute Detektionsrate des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms sicherzustellen. Dabei wird ein Vergleich mit den in der

Literatur angegebenen Detektionsraten und der dazu benötigten Anzahl der Prostatastanzzylinder durchgeführt.

Gleichzeitig soll die Anzahl neu detektierter, klinisch nicht-signifikanter Malignome, die allein durch die Hinzunahme der Sättigungsbiopsie detektiert werden, möglichst geringgehalten werden. Auch dieser Aspekt wird dann mit Daten aus der aktuellen Literatur verglichen.

Als weiteres Vorhaben dieser Arbeit soll der eingesetzte Biopsiealgorithmus einer kritischen Überprüfung unterzogen werden mit der Zielsetzung, möglichst eine weitergehende Optimierung zu erreichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Die Rekrutierung der Studienpopulation erfolgt anhand der ProBoCoP-Studie (Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer) der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen. Ein bewilligter Ethikantrag mit der Nummer 27/9/17 (Nachtrag vom 14.05.2018) liegt vor.

Bei der ProBoCoP-Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, nicht-randomisierte, unverblindete, offene, nicht-interventionelle klinische Beobachtungsstudie zur Untersuchung des Langzeitüberlebenseinflusses beim Einsatz der Prostatabiopsiemethode als Primärdiagnostikum des Prostatakarzinoms.

Dokumentiert und gemessen werden einerseits der langfristige Effekt mpMRT-gestützter Biopsieverfahren in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Andererseits wird das tumorfreie Überleben erfasst und quantifiziert.

Der Einschluss der Patienten in die Studie geschieht nach Einwilligung bei allen Patienten mit diagnostischem sowie therapeutischem Prostataeingriff und umfasst die perioperative Versorgung und postoperative Nachsorge. Die Einwilligung erfolgte nach ausführlicher und detaillierter Aufklärung. Eine Pseudonymisierung der Patientendaten wurde zum Ausschluss von Einflüssen auf die weitere Behandlungsstrategie durchgeführt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Das Haupteinschlusskriterium für die Aufnahme der Patienten in das Gesamtkollektiv im Rahmen dieser Dissertation stellt die Durchführung einer transperinealen Stanzbiopsie der Prostata dar. Im Gesamtkollektiv befinden sich Patienten mit einer mpMRT-Untersuchung und anschließender MRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Patienten, die sich einer Sättigungsbiopsie unterzogen haben, befinden sich ebenso im Gesamtkollektiv wie diejenigen mit vorausgegangenen Stanzbiopsien und biopsienaive Patienten.

Das einzige Ausschlusskriterium stellen Patienten mit einer transrektalen Stanzbiopsie der Prostata dar.

Die Datenerhebung im Patientenkollektiv fand in den Jahren 2016 und 2017 statt. Es erfolgte eine retrospektive Aufnahme in die Studie. Die jeweils notwendigen Daten

wurden ausgewertet. Dem Studienprofil entsprechende Patienten wurden nach deren Einwilligung konsekutiv eingeschlossen.

2.2 Präoperatives Patientenmanagement

2.2.1 Präoperative Befunde

Bei der Studienpopulation wurden Vorbefunde erfasst und dokumentiert. Dabei handelt es sich um schriftliche Befunde aufgrund vorausgegangener Klinikaufenthalte sowie schriftliche Befunde ambulant tätiger Kollegen. Weiterhin liegen Vorbefunde zum PSA, der DRU, dem TRUS und Vorbiopsien sowie deren Ergebnisse im Zeitraum der letzten fünf Jahre vor.

Die Messung des Prostatavolumens wurde am Eingriffstag durch die Fusion von MRT-Daten und TRUS-Bild dreidimensional computerbasiert ermittelt und dokumentiert.

Die erhobenen PSA-Werte sind maximal 14 Tage vor der Stanzbiopsie erhoben worden. Zur Berechnung der PSA-Density wurden die im Rahmen des Eingriffs erhobenen computerbasierten Volumina sowie PSA-Werte verwendet.

2.2.2 Durchführung der mpMRT

Die Durchführung der mpMRT erfolgte überwiegend im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Weitere mpMRT wurden in radiologischen Praxen sowie anderen Kliniken gefertigt.

In der UMG ausgeführte mpMRT erfolgten mittels eines Magnetresonanztomographen (Magnetom; Siemens, Erlangen) mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla. Eine endorektale Spule wurde nicht genutzt. Die auswärtigen Befunde wurden überwiegend mit Magnetfeldstärken von ebenfalls 3 Tesla erhoben. Allerdings wurden hier auch mpMRT mit Magnetfeldstärken von 1,5 Tesla gefertigt (siehe dazu auch 3.2.8).

Bei den mpMRT kamen die T2-gewichtete, die DWI- und die DCE-Sequenz mit Kontrastmittelgabe zur Anwendung. Die Schnitthöhe umfasste jeweils das kleine Becken bis zur Aortenbifurkation.

Die Befundung erfolgte zu einem Großteil anhand der PI-RADS v2.0-Klassifikation, die übrigen Befundungen anhand der Version 1.0.

Während dieser Auswertung fand keine Verblindung des Radiologen hinsichtlich der klinischen Informationen (wie dem PSA) statt. Die Auswertung selbst wurde durch zwei

radiologische Kollegen mit mehrjähriger Erfahrung in der Befundung von MRT-Untersuchung durchgeführt.

Zur Beschreibung der Studienpopulation, der mpMRT-Untersuchung, der Biopsie und deren Ergebnisse wurden die Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (START) verwendet (Moore et al. 2013).

2.3 Klinischer Ablauf der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Der Patient nimmt in Vorbereitung des Eingriffs bereits zuhause Laxativa zur Darmentoilette und vollständigen Entleerung des Darms ein. Die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie findet in einer Allgemeinanästhesie und unter antibiotischer Abdeckung in den Operationssälen der Universitätsmedizin Göttingen statt. Nach dem Eingriff erhält der Patient einen transurethralen Dauerkatheter für die Dauer des stationären Aufenthaltes von ein bis zwei Tagen. Nach einer Abschlussuntersuchung mit sonographischer Kontrolle der Harnblase wird der Patient in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

2.3.1 Operationsvorbereitungen

Die radiologischen Befunde und Bilddateien, inklusive Markierung suspekter Areale, sichtet der Operateur vor dem jeweiligen Eingriff. Mithilfe des 39-Sektor-Schemas der Prostata (Abbildung A1 im Anhang) werden die radiologisch beschriebenen und markierten Areale eingezeichnet. Das Schema bildet die Anatomie der erwachsenen Prostata ab (Dickinson et al. 2011).

Die Bilddatei wird anschließend in das Biopsiegerät eingespeist. In der urologischen Klinik kommt die Software Biopsee™ System in der Version 2.1 (Medcom GmbH, Darmstadt) zum Einsatz.

Im Operationssaal führt der Operateur vor Beginn der Biopsie einen TRUS durch und konturiert das Organ sowie suspekte Areale (Hadaschik et al. 2011). Das Biopsee™ System (MEDCOM, Darmstadt) erstellt eine computergestützte Fusion der mpMRT-Bilddateien und des TRUS (Martorana et al. 2019). Dadurch werden sowohl die Konturen der Prostata als auch der einzelnen suspekten Areale in einer 3D-Darstellung der Organkontur sichtbar gemacht. Bei räumlichen Abweichungen führt der Operateur eine manuelle Korrektur der Konturen durch.

2.3.2 Entnahmeart

Bei dem Eingriff handelt es sich um eine transperineale Entnahme von Prostatastanzzylindern. Das schablonengeführte Biopsee™ System mit einem transperinealen Stanzgitter mit einem Lochabstand von 5x5mm kommt hierbei zur Anwendung. Während des Eingriffs erfolgt eine Kontrolle der Zielläsionen mittels TRUS.

Die entnommenen Stanzzylinder sollen laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom eine Länge von 10 mm haben. Bei Unterschreitung dieser Länge wird eine erneute Biopsie an der gleichen Koordinatenstelle entnommen (DGU 2019).

2.3.3 Transperineal Optimierter Prostata Algorithmus (TOP-Algorithmus)

Der transperineal optimierte Prostata-Algorithmus (TOP-Algorithmus) ist ein visuell-rechnerisches Modell, das auch als Biopsieschema verwendet werden kann. Dieses Modell basiert auf einer Algorithmus-gesteuerten Berechnung. Es stellt die Flächenabdeckung der Prostata durch die geplanten Prostatastanzzylinder dar und erlaubt mittels computergestützter Planung eine bestmögliche automatische Platzierung unter Verwendung einer 3D-Organkontur. Die Einstellung erfolgt durch ein wählbares theoretisches Mindestvolumen der jeweils zu detektierenden Tumoren (Kesch et al. 2017).

Abhängig von der Einstellung des TOP-Algorithmus platziert das Biopsee™ System Stanzpositionen gleichmäßig in der 3D-Organkontur. Anhand eines mathematischen Modells kann so eine Aussage über die angenommene Organabdeckung (Angabe in Prozent) für verschiedene zu detektierende Tumorumfänge getroffen werden (Martorana et al. 2019). Der Operateur ist in der Lage, eine manuelle Positionierung der durch das Gerät geplanten Stanzzylinder durchzuführen. Eine Lageveränderung wird beispielsweise notwendig, sobald ein geplanter Stanzzylinder die Harnröhre treffen würde. Zum Abschluss der Planung erfolgt die manuelle Positionierung gezielter Stanzbiopsien in die suspekten Läsionen. Gezielte Biopsiezylinder werden dabei unabhängig davon platziert, ob bereits eine Abdeckung der suspekten Areale durch die systematischen Stanzzylinder besteht. Die Biopsie beginnt mit der Entnahme der gezielten Stanzzylinder, anschließend erfolgt die systematische TOP-Entnahme (Kesch et al. 2017).

Kesch et al. (2017) beschreiben die Anpassung verschiedener Tumorumfänge an das Organvolumen als Vorteil des TOP-Algorithmus. Dabei nutzen sie in ihrer Arbeit eine TOP-Algorithmus Einstellung von 0,5 ml.

In der hier vorgelegten Arbeit wird eine Modifikation des von Kesch et al. beschriebenen TOP-Algorithmus genutzt. Sie sieht zunächst die Planung der Biopsie in allen als suspekt beschriebenen Arealen vor. Diese sind durch den Radiologen mit einem PI-RADS-Score von zwei oder höher bewertet worden. Die Verteilung der systematisch platzierten Stanzzylinder nimmt der jeweilige Operateur manuell vor.

Aufgrund der Aussparung der bereits gezielt biopsierten Bereiche handelt es sich bei der systematischen Verteilung der Stanzzyylinder um eine Sättigungsbiopsie der restlichen Organanteile. Hierbei müssen die Begriffe Sättigungsbiopsie und systematische Prostatabiopsie explizit unterschieden werden.

Der Begriff der Sättigungsbiopsie wird im Rahmen der Arbeit für die vom Operateur im untersuchten Patientenkollektiv manuell platzierten Stanzzyylinder außerhalb beschriebener, radiologisch suspekter Areale mit einem Score von PI-RADS über zwei verwendet.

Hiervon ist die systematische Prostatabiopsie deutlich abzugrenzen. Sie wird im untersuchten Kollektiv lediglich bei Patienten ohne vorangegangene MRT-Bildgebung oder ohne beschriebene PI-RADS-Läsion angewendet.

Bei der Sättigungsbiopsie strebt der Operateur mithilfe der TOP-Einstellung eine Abdeckung von mindestens 90 % des Drüsenvolumens an. Aufgrund großer Organvolumina mit einem Median von 60,0 ml (IQR 44,8 – 89,3) sind in dieser Arbeit verschiedene Einstellungen des TOP-Algorithmus angepasst an das Prostatavolumen zwischen 1,0 und 2,0 ml zur Anwendung gekommen. Die Organvolumina wurden in drei Klassen beginnend mit kleiner als 80 ml, über 80 bis 120 ml und größer als 120 ml eingeteilt. Die Biopsie kleinerer Drüsen, mit einem Volumen von unter 80 ml, erfolgte mit einer TOP-Algorithmus Einstellung von 1 ml. Für Drüsen mit einer Größe von 80 bis 120 ml betrug die TOP-Algorithmus Einstellung 1,5 ml. Ab einer Größe von mehr als 120 ml kam eine Einstellung des TOP-Algorithmus von 2,0 ml zur Anwendung. Die Entnahmereihenfolge der Stanzzyylinder erfolgte analog zu deren Planung.

2.3.4 Histologie

Die histologische Aufarbeitung der Stanzzyylinder führte das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen durch. Die entnommenen Stanzzyylinder wurden auf ein Filterpapier mit 4 %-ig gepuffertem Formalin gebettet und mit einer genauen Angabe des Entnahmeortes versehen. Die Fixierungszeit in Formalin überschritt 24 Stunden dabei nicht. Anschließend erfolgte die Herstellung von mindestens 5 Schnittpräparaten einer Dicke von 10-20 μm , die mithilfe von Hämatoxylin-Eosin angefärbt und mikroskopisch untersucht werden (Van der Kwast et al. 2013). Weitere Schnittstufen waren für immunhistochemische Untersuchungen notwendig (BDP und DGP 2017).

Das weitere Vorgehen besteht in der histologischen Begutachtung und Auswertung der Stanzbiopsien mittels des Gleason-Score, der Länge sowie der prozentualen Tumorausdehnung innerhalb der Stanzzyylinder (Gordetsky et al. 2020).

Als klinisch signifikant werden Malignome ab einem Gleason Score von 7a (3+4) oder einem Grad zwei nach Epstein und größer gewertet.

2.4 Statistische Auswertung

Die in dieser Arbeit verwendete deskriptive Statistik dient vor allem der Beschreibung von Häufigkeiten. Kontinuierliche Parameter werden mittels Median und Interquartilsabstand sowie Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Für kategoriale Daten werden Absolutwerte und Prozentwerte verwendet. Statistische Vergleiche erfolgten in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Verteilung mit dem Student's t-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für kontinuierliche Variablen. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi²-Tests verglichen.

Zur Prädiktion eines positiven vs. negativen Biopsieergebnisses bzw. eines signifikanten vs. nicht-signifikanten Prostatakarzinoms wurden univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet. Nicht normalverteilte, kontinuierliche Variablen wie beispielsweise das Patientenalter wurden hierfür in Kategorien unterteilt. Variablen mit einem p unter 0,2 in der univariaten Analyse wurden für den Einschluss in das multivariable Modell berücksichtigt und verblieben in diesem, wenn ein p-Wert von weniger als 0,05 vorlag. Die Vorhersagekraft der multivariablen Modelle wurde für die Diskriminierung der *Receiver Operating Characteristics* (ROC) mittels *Area Under The Curve* (AUC) und für die Kalibrierung durch den Hosmer-Lemeshow-Test untersucht. Eine AUC von 0,7 bis 0,8 wurde dabei als „akzeptabel“ gewertet, eine AUC von 0,8 bis 0,9 als „ausgezeichnet“ und alles darüber als „herausragend“. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert unter 0,05 festgelegt. Alle Hypothesentests waren zweiseitig.

Die PSA-Density findet hier trotz einer Signifikanz innerhalb beider zu testenden Gruppen (p jeweils $< 0,001$) keine Berücksichtigung. Dies ist durch die Berechnung der PSA-Density mithilfe des PSA-Wertes und des Prostatavolumens zu begründen, weil diese Werte im Rahmen der Studie separat voneinander betrachtet werden sollen. So soll ein möglicher Unterschied im Einfluss der beiden Faktoren auf die Berechnung der PSA-Density aufgezeigt werden.

Die statistischen Analysen erfolgten R Version 3.6.3 (R Core Development Team, Wien, Österreich) und RStudio Version 1.1.463 (RStudio Inc., Boston, Massachusetts, USA).

Die Datensammlung und -kuration erfolgte mit Microsoft Excel für Mac Version 16.30 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Alle Tabellen und Abbildungen entstammen diesem Programm.

Das Literaturverzeichnis wurde mithilfe von *EndNote*TM (Ver X8.2, Clarivate Analytics, Bosten, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 272 Patienten mit transperinealer Stanzbiopsie der Prostata konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt anhand eines Flussdiagramms den Patienteneinschluss.

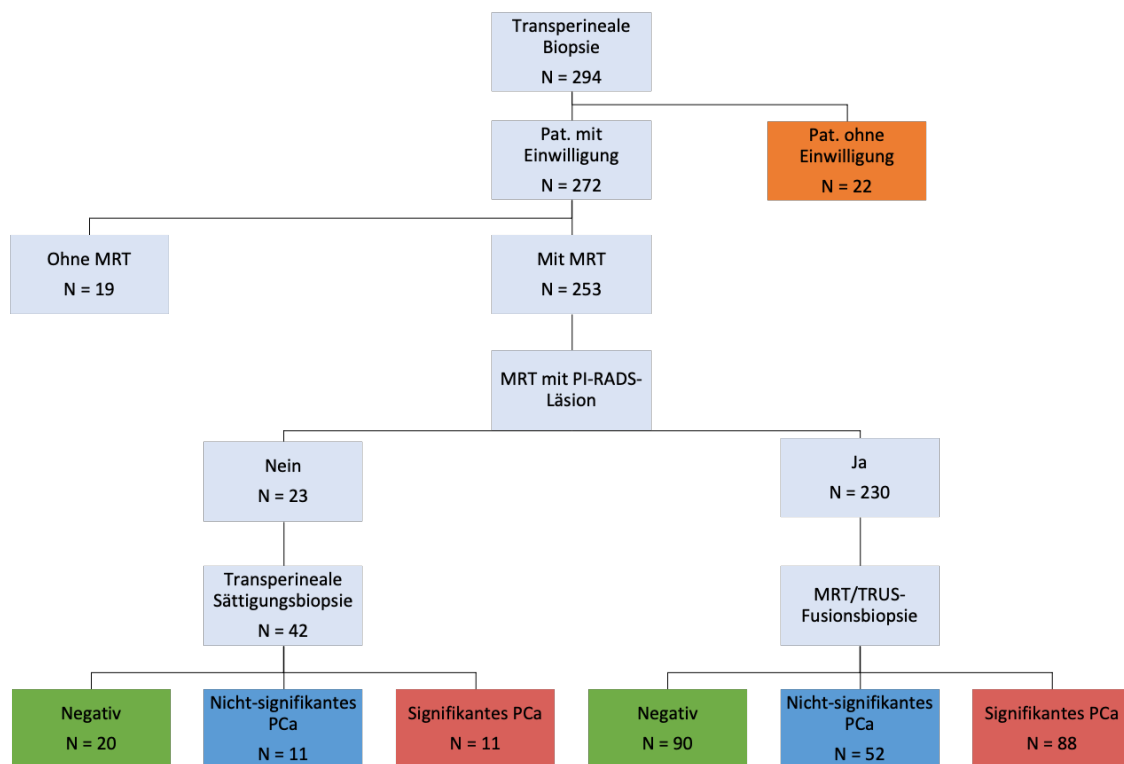


Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv

Insgesamt 253 Patienten (93 %) hatten ein mpMRT der Prostata erhalten und wurden weiter untersucht. In der radiologischen Befundung wurde bei 229 Patienten (84 %) mindestens eine PI-RADS-Läsion beschrieben. Diese Patienten wurden der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie zugeführt.

Bei den übrigen 43 Patienten (19 ohne mpMRT und 24 ohne beschriebene PI-RADS-Läsion) (16 % des Gesamtkollektivs) war eine transperineale Stanzbiopsie der Prostata erfolgt.

Die Ergebnisse der beiden Biopsiemethoden werden im Folgenden beschrieben.

3.2 Demographische Daten

Tabelle 3 stellt die demographischen Daten des Gesamtkollektivs dar. Die einzelnen Parameter werden im jeweiligen Unterkapitel beschrieben.

Tabelle 3: Demographische Daten

	N =	Min	1. IQR	Median	3. IQR	Max
Alter (Jahre)	272	46,7	62,5	67,7	72,6	83,9
Prostatavolumen (ml)	272	17,0	44,8	60,0	89,3	286,0
PSA (ng/ml)	264	0,7	6,6	8,7	12,7	99,3
PSA Density (ng/ml/ml)	264	0,02	0,09	0,14	0,22	1,33
Vorbiopsien	270	0,0	0,0	1,0	2,0	5,0
PI-RADS Score	229	2,0	4,0	4,0	5,0	5,0

3.2.1 Alter

In der folgenden **Abbildung 2** ist die Altersverteilung des Gesamtkollektivs (N = 272) zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie aufgezeigt.

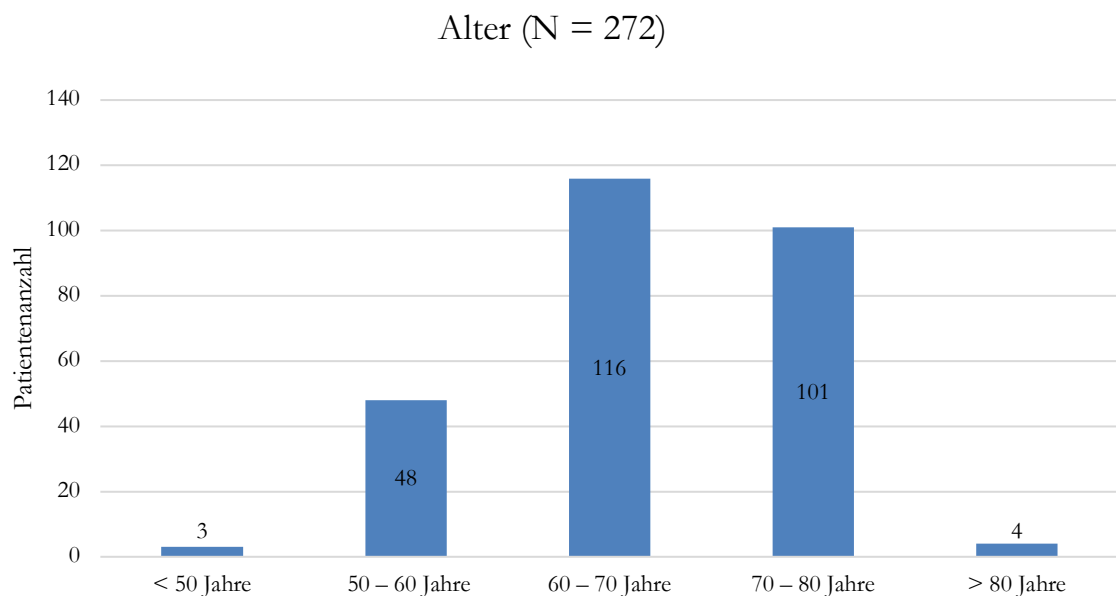


Abbildung 2: Verteilung des Alters innerhalb des Gesamtkollektivs

Aus dem Gesamtkollektiv sind drei Patienten jünger als 50 Jahre alt. In der Altersgruppe von 50 bis 60 Jahren befinden sich 48 Patienten, in der Altersgruppe von 60 bis 70 Jahren 116 Patienten und in der Altersgruppe von 70 bis 80 Jahren 101 Patienten. 80 Jahre und älter sind vier Patienten.

Das mediane Alter beträgt 67,7 Jahre (IQR 62,5 – 72,6). Das minimale Alter beträgt 46,7, das maximale 83,9 Jahre.

3.2.2 Prostataavolumen

Die Abbildung 3 stellt die Verteilung des Prostataavolumens im Gesamtkollektiv (N = 272) dar.

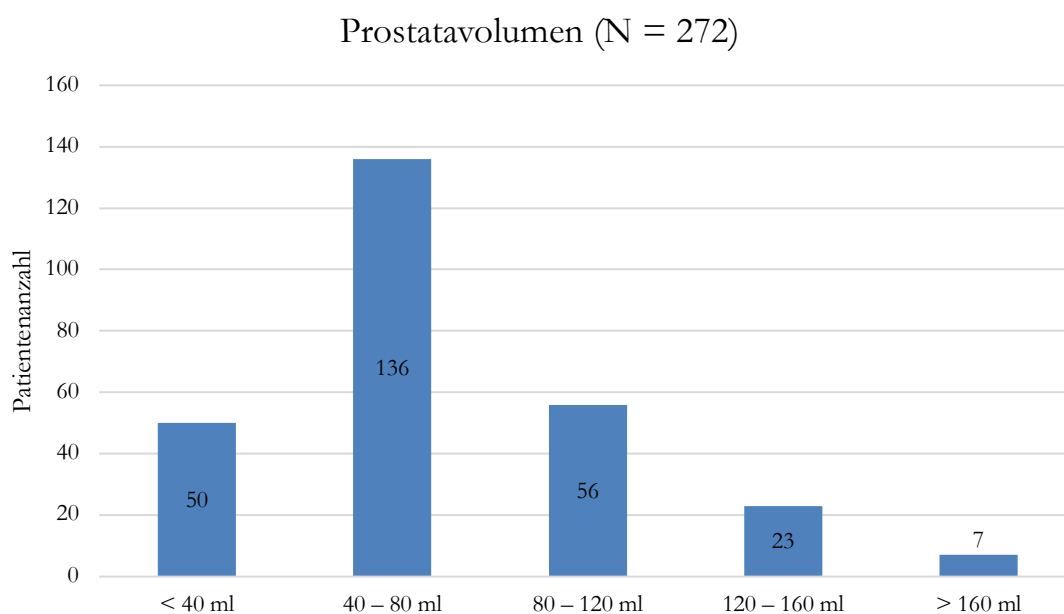


Abbildung 3: Verteilung des Prostataavolumens im Gesamtkollektiv

Ein Prostataavolumen von weniger als 40 ml haben 50 Patienten des Gesamtkollektivs. Bei 136 Patienten liegt das Volumen zwischen 40 und 80 ml, bei 56 Patienten zwischen 80 und 120 ml sowie bei 23 Patienten zwischen 120 und 160 ml. Volumina von 160 ml und größer weisen sieben Patienten auf.

Das mediane Prostataavolumen beträgt 60,0 (IQR 44,8 – 89,3). Das minimale Prostataavolumen misst 17,0 ml, das maximale 286,0 ml.

3.2.3 Prostataspezifisches Antigen

In der nachstehenden Abbildung 4 wird die Verteilung des PSA-Wertes im Gesamtkollektiv gezeigt. Bei acht Patienten liegt kein aktueller PSA-Wert im Vorfeld der Stanzbiopsie vor.

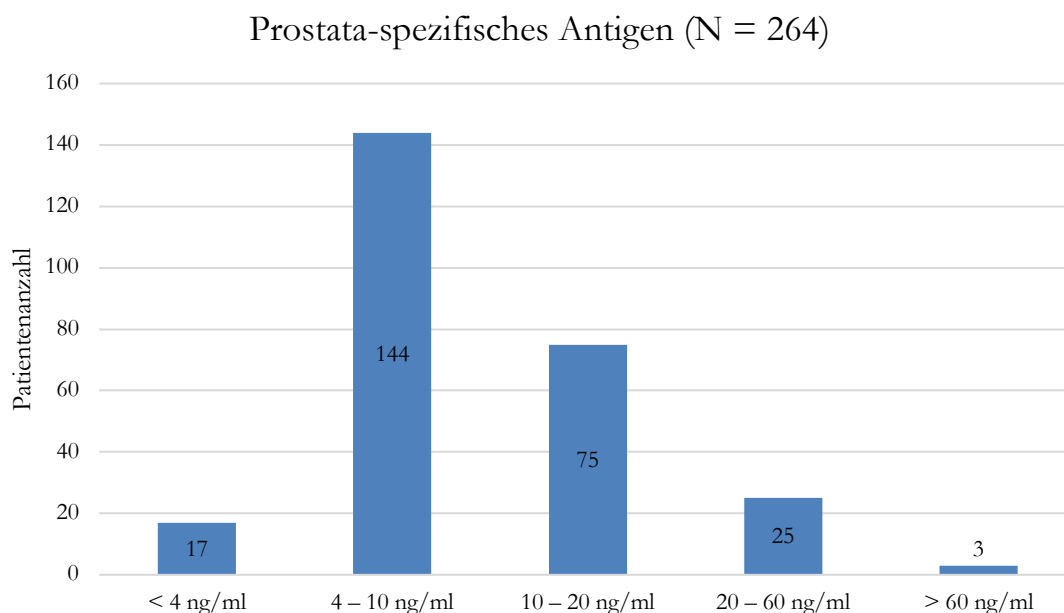


Abbildung 4: Verteilung des PSA-Wertes innerhalb des Gesamtkollektivs

Bei 17 Patienten liegt der PSA-Wert unter 4 ng/ml. Bei 144 Patienten liegt der PSA-Wert im Bereich von 4 bis 10 ng/ml, bei 75 Patienten im Bereich von 10 bis 20 ng/ml sowie bei 25 Patienten im Bereich von 20 bis 60 ng/ml. Einen Wert von 60 ng/ml oder darüber weisen drei Patienten auf.

Der mediane PSA beträgt 8,7 ng/ml (IQR 6,6 – 12,7). Der niedrigste PSA-Wert beträgt 0,7 ng/ml, der höchste 99,3 ng/ml.

3.2.4 PSA-Density

Die folgende Abbildung 5 spiegelt die Verteilung der PSA-Density innerhalb des Gesamtkollektivs wider. Im Fall von sechs Patienten ließ sich keine PSA-Density ermitteln (siehe auch 3.2.3).

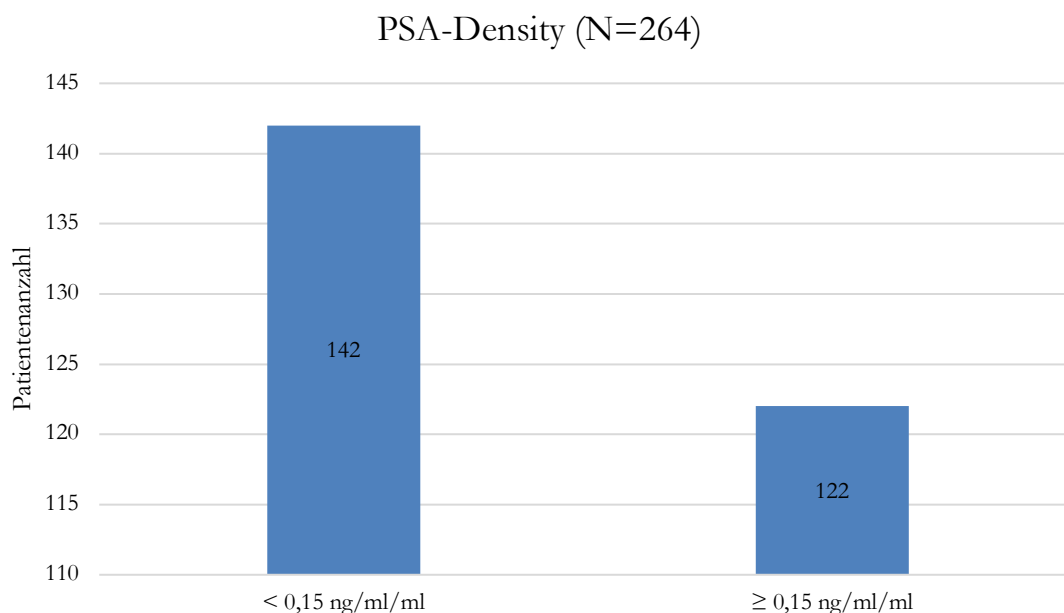


Abbildung 5: Verteilung der PSA-Density im Gesamtkollektiv

Die Wahl des Cut-Offs der PSA-Density von $0,15 \text{ ng/ml}^2$ erfolgt aufgrund aktuell gebräuchlicher Angaben der Literatur.

Bei 142 Patienten ergibt die Berechnung der PSA-Density einen Wert von weniger als $0,15 \text{ ng/ml}^2$. 122 Patienten weisen Werte von $0,15 \text{ ng/ml}^2$ oder höher auf.

Die mediane PSA-Density beträgt $0,14 \text{ ng/ml}^2$ (IQR $0,09 - 0,22$). Die minimale PSA-Density liegt bei $0,02 \text{ ng/ml}^2$, die maximale bei $1,33 \text{ ng/ml}^2$.

3.2.5 Digital rektale Untersuchung

Bei 192 Patienten (71 %) aus dem Gesamtkollektiv lag ein dokumentiertes Ergebnis der digital rektalen Untersuchung vor. Hierbei zeigte sich in 32 Fällen (17 %) ein suspekter Tastbefund.

3.2.6 Vorbiopsien

In Abbildung 6 ist die Anzahl der bereits durchgeführten transrektalen sowie transperinealen Vorbiopsien (VorBx) im Gesamtkollektiv dargestellt. Es werden sowohl transperineale als auch transrektale Vorbiopsien berücksichtigt. Bei zwei Patienten ist keine eindeutige Dokumentation über die Anzahl der Vorbiopsien vorhanden.

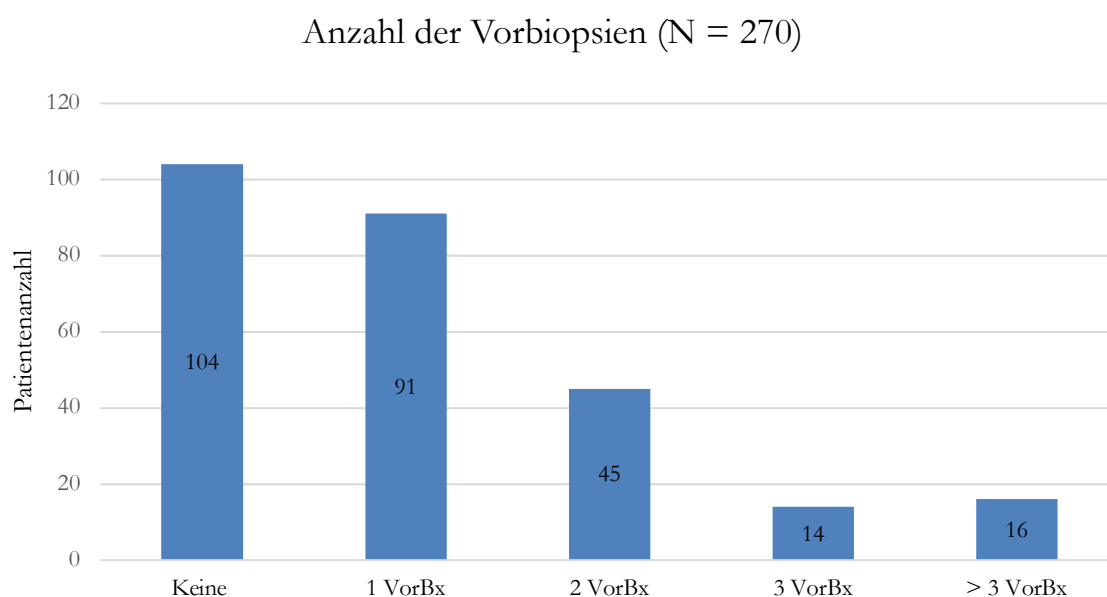


Abbildung 6: Verteilung der Vorbiopsie im Gesamtkollektiv

Bei 104 Patienten (39 %) handelt es sich um biopsienaive Patienten. 166 Patienten (61 %) haben mindestens eine Vorbiopsie erhalten. Innerhalb der Subgruppe der vorbiopsierten Patienten (N = 166) erfolgte bei 91 Patienten (55 %) einmal, bei 45 Patienten (27 %) zweimal und bei 14 Patienten (8 %) dreimal eine Vorbiopsie. 16 Patienten bekamen häufiger als dreimal eine Vorbiopsie (10 %).

Im Median wurden 1,0 Vorbiopsien (IQR 0,0 – 2,0) durchgeführt. Die minimale Anzahl liegt bei 0 und die maximale bei 5 Vorbiopsien.

3.2.7 Active Surveillance

Unter den 270 bereits vorbiopsierten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Biopsie 31 Patienten (11 %) in einer *Active Surveillance* Situation.

3.2.8 MRT-Parameter

Tabelle 4 zeigt Charakteristika der multiparametrischen MRT der Prostata.

Tabelle 4: mpMRT-Parameter

Parameter	N =	% innerhalb der Subgruppe
Gesamtkollektiv	272	
Aufnahmeort	253	100
UMG	194	77
Extern	59	23
MRT-Feldstärke	224	100
1,5T	10	4
3T	214	96
PI-RADS-Score	229	100
V1.0	22	10
V2.0	207	90

(UMG = Universitätsmedizin Göttingen, T = Tesla, V = Version)

Insgesamt erhielten 253 Patienten (93 %) ein mpMRT der Prostata. Bei den übrigen Patienten wurden rein sonographisch gesteuerte Punktionen vorgenommen. Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen wurden davon 194 (77 %) mpMRT durchgeführt und befundet. Die übrigen 59 (23 %) wurden extern durchgeführt und befundet.

Bei 224 Patienten lagen Daten zur MRT-Feldstärke vor. 10 Patienten erhielten ein 1,5T mpMRT, die übrigen 214 Patienten ein 3T mpMRT der Prostata. In 31 Fällen ist keine Aussage über die Feldstärke möglich.

Im Scoring nach PI-RADS zeigten 229 Patienten mindestens eine beschriebene Läsion. Diese Patienten wurden der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie zugeführt. Das Scoring erfolgte bei 22 Patienten nach PI-RADS V1.0 und bei 207 Patienten nach PI-RADS V2.0.

3.2.9 PI-RADS-Score

In der nachfolgenden Abbildung 7 wird die Verteilung des jeweils höchsten PI-RADS-Score unter den Patienten mit mindestens einer Läsion im mpMRT (N = 229) dargestellt. Bei mehreren beschriebenen Läsionen wird ausschließlich diejenige mit dem höchsten PI-RADS-Score dargestellt. Die Kategorien PI-RADS I und II werden aufgrund einer geringeren klinischen Signifikanz zusammengefasst.

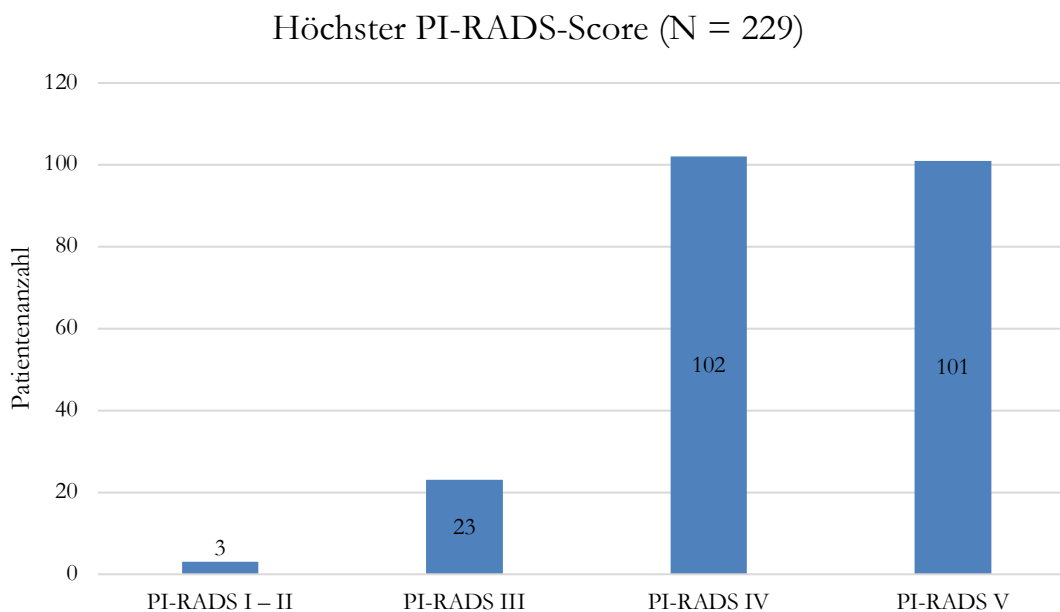


Abbildung 7: Verteilung des höchsten PI-RADS-Score

In 3 Fällen wurde ein PI-RADS-Score von I oder II vergeben. Ein Scoring von PI-RADS III fand in 23 Fällen, von PI-RADS IV in 102 Fällen und in 101 Fällen von PI-RADS V statt.

Der Wert des medianen PI-RADS-Score beträgt 4,0 (IQR 4,0 – 5,0). Das Minimum ist 2,0 und das Maximum 5,0.

3.3 Biopsie-Ergebnisse

Die Abbildungen zur Tumordetektionsrate beschreiben folgende drei Kategorien innerhalb einer Subgruppe und geben Aufschluss über die prozentuale Verteilung innerhalb dieser Gruppe. Die Farbkodierung innerhalb der einzelnen Säulen ist einheitlich gestaltet.

So wird mithilfe von grünen Bereichen eine negative Biopsie beschrieben (Kein PCa). Klinisch nicht-signifikante Prostatakarzinome (Nicht-signifikantes PCa) werden durch blaue

Bereiche und klinisch signifikante Prostatakarzinom (Signifikantes PCa) durch rote Bereiche dargestellt.

Die Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf einzelne Subgruppen innerhalb des beschriebenen Kollektivs.

3.3.1 Detektionsrate in Abhängigkeit der Biopsiemethode

In Abbildung 8 werden die Detektionsraten in Abhängigkeit der Biopsiemethode dargestellt. Es findet eine Unterscheidung hinsichtlich des Gesamtkollektivs, der systematischen Biopsie, der alleinigen gezielten Biopsie sowie der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie statt.

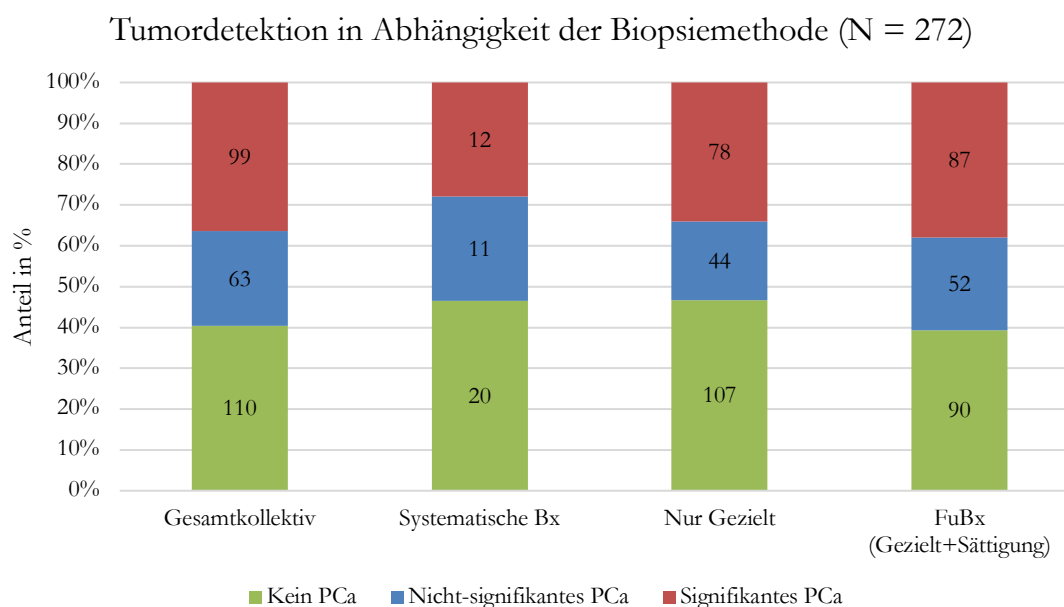


Abbildung 8: Tumordetektion in Abhängigkeit der Biopsiemethode

Die erste Säule zeigt die Detektionsrate im Gesamtkollektiv der 272 Patienten. Bei 162 Patienten (59 %) zeigt sich in der Stanzbiopsie der Prostata ein Karzinom. Hiervon haben 99 (36 %) ein signifikantes und 63 (23 %) ein nicht-signifikantes Malignom. 110 Patienten (41 %) weisen keine malignen Anteile auf.

Bei der systematischen Biopsie handelt es sich um 43 Patienten (16 % des Gesamtkollektivs) ohne mpMRT-Bildgebung. Die Biopsie wurde ebenfalls transperineal sowie mithilfe des TOP-Algorithmus durchgeführt. In dieser Gruppe werden 23 Karzinome (53 %) detektiert. Davon erweisen sich 12 (28 %) als signifikante und 11 (25 %) als nicht-signifikante Karzinome. Bei 20 Patienten (47 %) ist die systematische Biopsie negativ.

Die zwei verbliebenen Gruppen haben jeweils eine Größe von 229 Patienten. Betrachtet werden in diesem Kollektiv sowohl die gezielten als auch die MRT/TRUS-Fusionsbiopsien. Eine ausführliche Beschreibung erfolgt in Kapitel 3.3.10.

Im Vergleich der systematischen mit der rein gezielten Biopsie zeigen sich gleiche Tumordetektionsraten von jeweils 53 %. Jedoch fällt bei der Betrachtung der signifikanten Karzinome eine Verteilung von 28 % in der systematischen, gegenüber 34 % in der gezielten Biopsie, auf.

Der Zugewinn in der Detektion von signifikanten Malignomen in der systematischen Biopsie gegenüber der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie beträgt 10 % (28 % gegenüber 38 %).

3.3.2 Verteilung Prostatastanzzylinder

Die nachstehende Tabelle 5 gibt die Anzahl und die Verteilung der Prostatastanzzylinder innerhalb des Gesamtkollektivs und in der Gruppe der MRT/TRUS-Fusionsbiopsien wieder. Eine Unterteilung in die Anzahl entnommener Stanzzylinder, die systematisch entnommenen sowie die gezielt entnommenen Stanzzylinder wird sowohl hinsichtlich der Gesamtanzahl als auch die positiven Stanzzylinder betreffend vorgenommen.

Tabelle 5: Anzahl und Verteilung der Prostatastanzzylinder auf Patienten- und Läsionsebene

	N =	Min	1. IQR	Median	3. IQR	Max
Gesamtzahl Stanzzylinder	272	10,0	16,0	17,5	19,0	25,0
Systematische Stanzzylinder	272	5,0	9,0	11,0	14,0	24,0
Gezielte Stanzzylinder	229	1,0	5,0	6,0	8,0	14,0
Gezielte Stanzzylinder pro Läsion	229	1,0	3,0	4,0	5,0	9,0
Gesamtzahl positiver Stanzzylinder	162	1,0	2,0	4,0	6,0	17,0
Positive systematische Stanzzylinder	122	1,0	1,0	2,0	3,0	9,0
Positive gezielte Biopsiezylinder	122	1,0	2,0	4,0	6,0	9,0
Positive gezielte Biopsiezylinder pro Läsion	122	0,2	1,0	2,0	4,0	9,0

Die Gesamtanzahl der entnommenen Prostatastanzzyylinder weist einen Median von 17,5 (IQR 16,0 – 19,0) auf. Dieser erklärt sich aus der Werteverteilung der bei 272 Patienten entnommenen Stanzzyylinder, wobei jeweils 136 Werte ≤ 17 und ≥ 18 sind. Der minimale Wert beträgt 10 und der maximale Wert 25,0 Stanzzyylinder. Auf dieses Kollektiv bezogen ergibt sich ein Median von 4,0 positiven Stanzzyylindern (IQR 2,0 – 6,0) bei einer Anzahl von 162 Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom. Somit enthält jeder fünfte Stanzzyylinder ein Malignom (4,0/17,5). Das Minimum liegt bei 0,0 und das Maximum bei 17,0.

Die Gruppe der Patienten mit systematisch entnommenen Stanzzyylindern entspricht der Gruppe des Gesamtkollektivs und umfasst 272 Patienten. Der Median beträgt 11,0 (IQR 9,0 – 14,0). Die geringste Anzahl entnommener Stanzzyylinder beträgt 5 und die höchste 24 Stanzzyylinder. Aus der Gruppe der systematisch biopsierten Patienten (272 Patienten) sind 122 positiv. Der mediane Wert misst 2,0 und umfasst die IQR von 1,0 bis 3,0. Minimal 1,0 und maximal 9,0 systematische Stanzzyylinder wurden entnommen. Hier ergibt sich aus dem Verhältnis positiver systematischer zur Gesamtzahl systematischer Stanzzyylinder ein Wert von 18 %. Entsprechend enthält jeder sechste entnommene Stanzzyylinder maligne Anteile.

Die letzte zu betrachtende Gruppe umfasst Patienten mit MRT/TRUS-Fusionsbiopsie und beläuft sich auf eine Größe von 229 Patienten. Es werden ausschließlich gezielt entnommene Prostatastanzzyylinder gezählt. Dies trifft in 122 Fällen zu. Dabei handelt es sich trotz des numerisch gleichen Wertes bei den positiven systematisch entnommenen Stanzzyylindern nicht um dieselben Patienten. Für den Median bedeutet dies einen Wert von 6,0 (IQR 5,0 – 8,0) pro Patienten. Das Minimum beträgt 1,0 sowie das Maximum 14,0 Stanzzyylinder. Bei der Betrachtung der positiven gezielten Stanzzyylinder beläuft sich der Median auf 4,0 (IQR 2,0 – 6,0). Minimal wurden 1,0 und maximal 9,0 positive gezielte Stanzzyylinder entnommen. Bezogen auf die Gesamtzahl gezielter Stanzzyylinder ergibt sich ein Wert von 66 %. Demgemäß befindet sich in zwei von drei gezielten Stanzzyylindern ein Prostatakarzinom.

Abschließend erfolgt in der gleichen Gruppe eine Betrachtung der Anzahl der Stanzzyylinder auf Ebene der einzelnen mpMRT-Läsionen. So wurden im Median 4,0 Stanzzyylinder (IQR 3,0 – 5,0) bei einem Minimum von 1,0 und einem Maximum von 9,0 gezielt entnommenen Stanzzyylindern pro Läsion entnommen. Darauf bezogen liegt der Median positiver Stanzzyylinder pro Läsion bei 2,0 Stanzzyylinder (IQR 1,0 – 4,0). Damit einhergehend belaufen sich Minimum und Maximum auf jeweils 0,2 sowie 9,0 Stanzzyylinder. Rechnerisch ergibt sich daraus ein Wert von 50 % und beschreibt so das Verhältnis von einem positiven, gezielt entnommenen zu zwei entnommenen Stanzzyylindern auf Läsionsebene.

3.3.3 Verteilung Gleason-Score

Der folgenden Tabelle 6 ist die Verteilung des Gleason Scores innerhalb der verschiedenen Biopsiemethoden zu entnehmen.

Tabelle 6: Anzahl und Verteilung des Gleason Scores auf Patientenebene

	Verteilung Gleason Score								
	N =	6	%	7a	%	7b	%	8-10	%
Gesamtkollektiv	162	63	39	56	35	29	18	14	9
Systematische Biopsie	122	55	45	41	34	20	16	6	5
Gezielte Biopsie	122	44	36	50	41	17	14	11	9

Im Gesamtkollektiv (N = 272) weisen 63 Patienten ein nicht-signifikantes und 99 ein signifikantes Malignom auf. Dies entspricht einer Gesamtanzahl von 162. Ein Karzinom mit einem Gleason Score von 7a diagnostiziert die Biopsie bei 56, mit einem Gleason Score von 7b bei 29 und mit einem Gleason Score von 8 oder größer bei 14 Patienten.

Aus der Gruppe der systematisch entnommenen Biopsien (N = 272) weisen 122 Patienten ein Karzinom auf. Sie teilen sich auf 55 nicht-signifikante und 67 signifikante Tumore auf. Dem Grad 2 nach Epstein lassen sich 41 Patienten und dem Grad 3 26 Patienten zuordnen. Bei letzteren setzt sich die Gruppe aus 20 Patienten mit einem Gleason Score von 7b und 6 mit einem Gleason Score von 8 oder größer zusammen.

Bei den gezielt entnommenen Biopsien (N = 229) ist die Anzahl nicht-signifikanter Tumore 44, die der signifikanten hingegen 78. Die weitere Unterteilung zeigt eine Zahl von 50 Patienten mit einem Gleason Score von 7a, 17 mit einem Gleason Score von 7b sowie elf mit einem Gleason Score von 8 oder größer.

3.3.4 Detektionsrate in Abhängigkeit vom Alter

Die Abbildung 9 spiegelt die Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Gesamtkollektiv in Bezug auf das Alter wider.

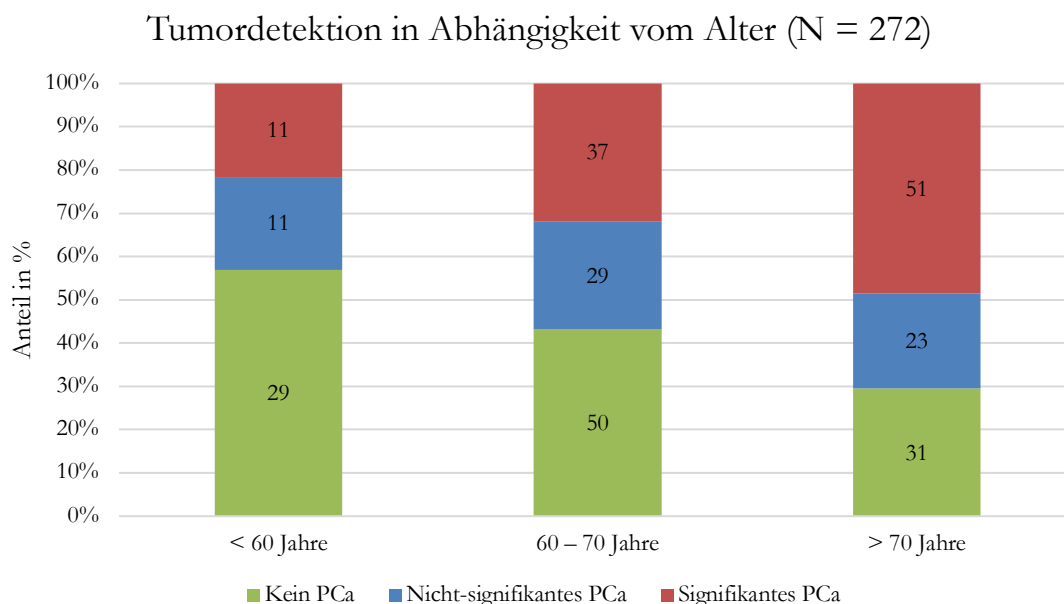


Abbildung 9: Tumordetektion in Abhängigkeit vom Alter

In der Gruppe der unter 60 Jahre alten Patienten befinden sich 51 Patienten (19 % des Gesamtkollektivs). Es finden sich 29 Patienten (57 %) ohne Karzinomnachweis wieder. Bei 22 Patienten (43 %) führt die Biopsie zu einem Karzinomnachweis. Jeweils zur Hälfte zeigen sich nicht-signifikante und signifikante Karzinome.

Zwischen 60 und 70 Jahre alt sind 116 Patienten (43 % des Gesamtkollektivs). Bei 50 (43 %) von ihnen zeigt sich kein Karzinom, 66 (57 %) haben hingegen ein Karzinom. Bei 29 Patienten (25 %) handelt es sich um nicht-signifikante und bei 37 Patienten (32 %) um signifikante Prostatakarzinome.

Die Gruppe im Alter von 70 Jahren oder darüber ist 105 Patienten groß (38 % des Gesamtkollektivs). Aus dieser Gruppe haben 31 Patienten (29 %) kein Karzinom, 74 Patienten (71 %) hingegen weisen ein Karzinom auf. 23 Patienten (22 %) weisen ein nicht-signifikantes und 51 (49 %) ein signifikantes Prostatakarzinom auf.

In Abhängigkeit vom ansteigenden Alter erhöht sich insbesondere die Detektion von signifikanten Karzinomen und erreicht in der Gruppe der über 70 Jahre alten Patienten mit 49 % ihren Höchststand. Bei nicht-signifikanten Karzinomen ist diese Tendenz allerdings nicht zu konstatieren und bleibt mit einer Rate von Werten zwischen 22 % und 25 % nahezu identisch im Vergleich zur direkt jüngeren Altersgruppe.

3.3.5 Detektionsrate in Abhängigkeit vom Prostatavolumen

Abbildung 10 gibt über die Detektionsrate des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom Prostatavolumen im Gesamtkollektiv Auskunft.

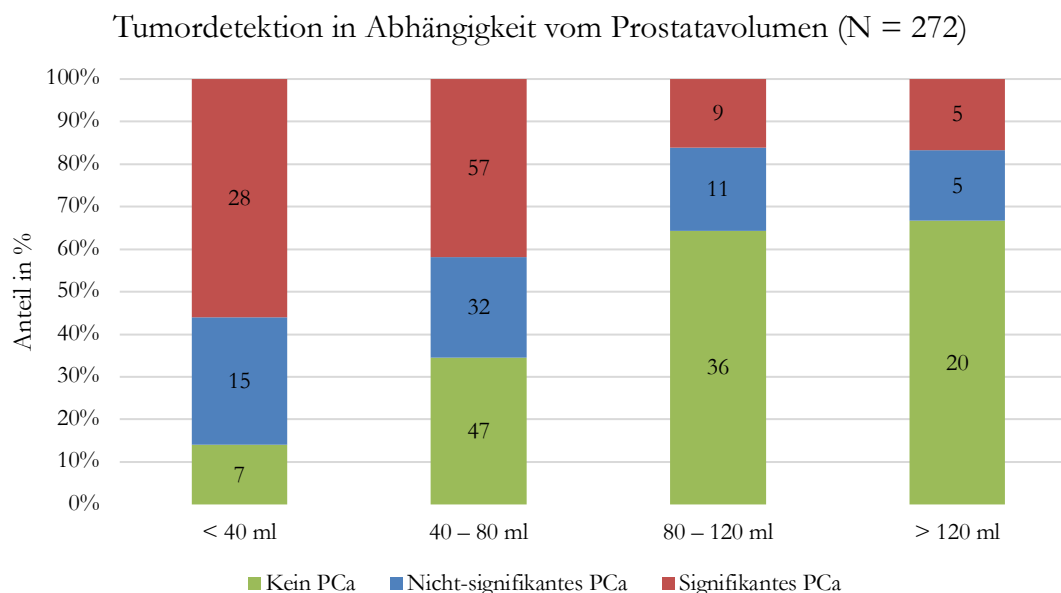


Abbildung 10: Tumordetektion in Abhängigkeit vom Prostatavolumen

Drüsen mit einem Volumen von weniger als 40 ml wurden bei 50 Patienten (18 % des Gesamtkollektivs) gemessen. In 43 Fällen (86 %) wurde ein Malignom detektiert, in 7 Fällen (14 %) hingegen nicht. Signifikante und nicht-signifikante Karzinome finden sich in einer Anzahl von 28 (56 %) sowie 15 (30 %) in der Gruppe wieder.

Die Menge der Patienten, die eine Drüse mit einem Volumen von 40 bis 80 ml aufwiesen, liegt bei 136 (50 % des Gesamtkollektivs). Bei 47 Patienten (35 %) zeigte sich in der Biopsie kein Karzinom. Dagegen stehen 89 Patienten (65 %) mit einem Karzinomnachweis. 57 (42 %) signifikanten stehen 32 (23 %) nicht-signifikante maligne Tumore gegenüber.

Die Gesamtanzahl der Patienten mit einem Prostatavolumen zwischen 80 und 120 ml beträgt 56 (21 % des Gesamtkollektivs). Anhand von neun signifikanten (16 %) und elf nicht-signifikanten Karzinomen (20 %) ergibt sich eine Anzahl von 20 Patienten mit einem nachgewiesenen Malignom (36 %). Bei 36 Patienten zeigte sich kein maligner Tumor (64 %).

Prostatavolumina über 120 ml kommen in 30 Fällen (11 % des Gesamtkollektivs) vor. Diese unterteilen sich in 20 (67 %) ohne und 10 Patienten (33 %) mit Karzinom auf. Signifikante und nicht-signifikante Karzinome gliedern sich mit jeweils 5 Patienten hälftig auf.

3.3.6 Detektionsrate in Abhängigkeit vom Prostataspezifischen Antigen

In Abbildung 11 wird die Abhängigkeit des PSA-Wertes hinsichtlich der Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Gesamtkollektiv aufgetragen.

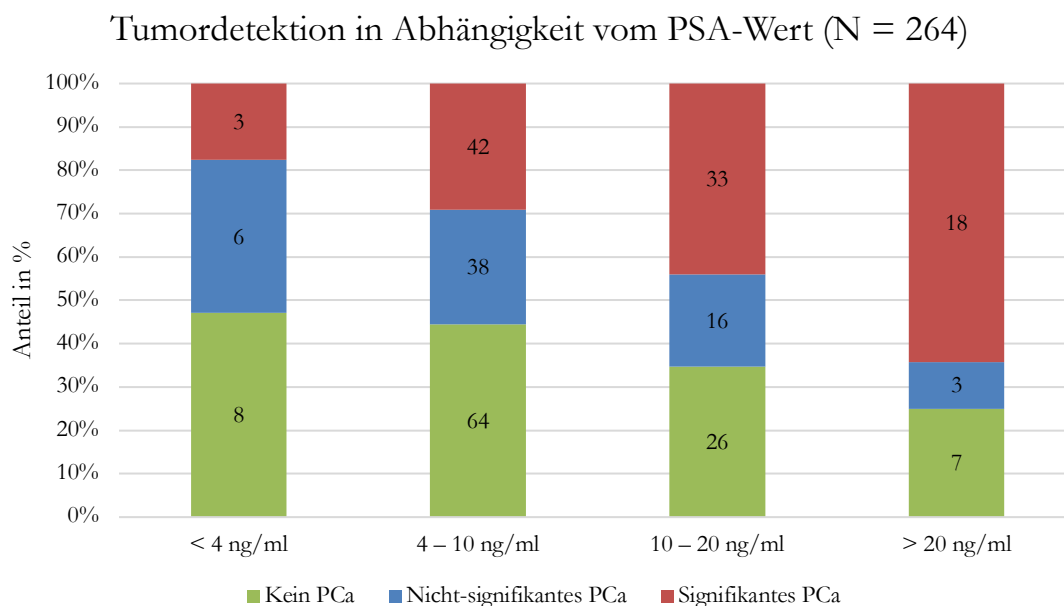


Abbildung 11: Tumordetektion in Abhängigkeit vom PSA Wert

Die Einteilung der Gruppen orientiert sich an der Risikostratifikation des PSA-Wertes bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Werte kleiner 4 ng/ml werden als kontrollbedürftig angesehen. Der Bereich von 4 bis 10 ng/ml entspricht einem niedrigen, 10 bis 20 ng/ml einem mittleren und größer 20 ng/ml einem hohen Risiko für das Vorhandensein eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms

In der ersten Gruppe befinden sich 17 Patienten (6 % des Gesamtkollektivs). Dem stehen acht Patienten ohne (47 %) und neun Patienten mit einem detektierten Karzinom (53 %) gegenüber. Es ergibt sich eine Unterteilung in drei signifikante (18 %) und sechs nicht-signifikante Karzinome (35 %).

Im Bereich mit niedrigem Risiko finden sich 144 Patienten (53 % des Gesamtkollektivs) wieder. In 64 Fällen (44 %) zeigte sich kein Prostatakarzinom in der Biopsie. Bei 80 Patienten (56 %) hingegen ergab sich dieser Nachweis. Signifikante Karzinome traten in 42 (29 %) und nicht-signifikante in 38 Fällen (27 %) auf.

Die Gruppe mit mittlerem Risiko umfasst 75 Patienten (28 % des Gesamtkollektivs). Von ihnen haben 26 (35 %) keinen und 49 Patienten (65 %) einen positiven Karzinomnachweis. Davon teilen sich 33 Patienten (44 %) auf signifikante und 16 Patienten (21 %) auf nicht-signifikante Karzinome auf.

Einen PSA-Wert über 20 ng/ml zeigte die Untersuchung bei 28 Patienten (11 % des Gesamtkollektivs). Bei lediglich 7 Patienten (25 %) zeigte sich kein Prostatakarzinom. Die übrigen 21 Patienten (75 %) wiesen ein Karzinom auf. Davon haben 18 Patienten (64 %) ein signifikantes und drei (11 %) ein nicht-signifikantes Karzinom.

3.3.7 Detektionsrate in Abhängigkeit der PSA-Density

Anhand der Abbildung 12 wird die Abhängigkeit der PSA-Density zur Detektionsrate im Gesamtkollektiv aufgezeigt.

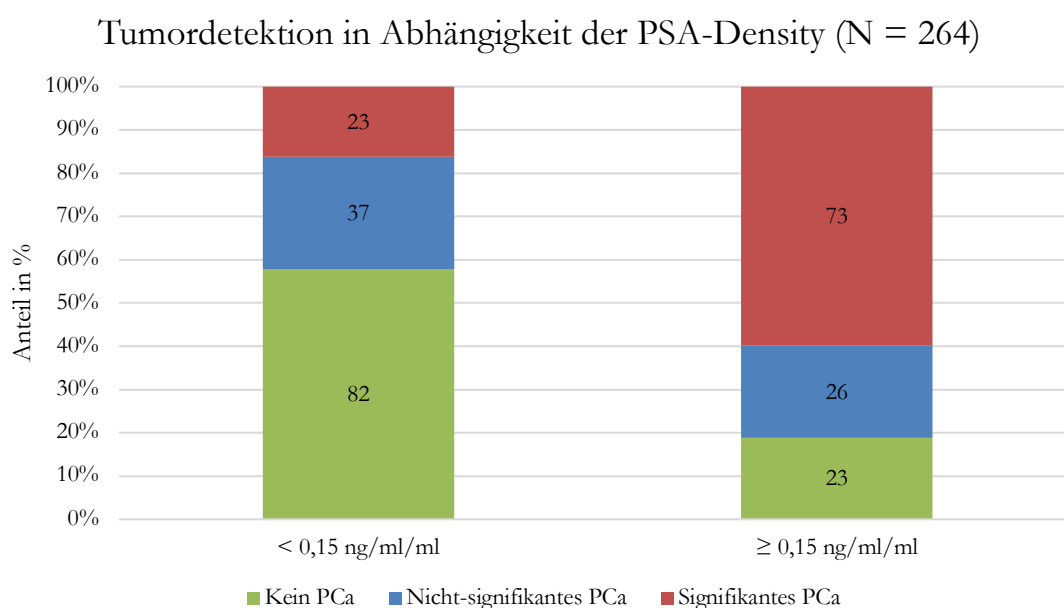


Abbildung 12: Tumordetektion in Abhängigkeit der PSA-Density

Eine PSA-Density unter 0,15 ng/ml² wurde bei 142 Patienten (54 % des Gesamtkollektivs) nachgewiesen. Eine Tumordetektion erfolgte in 60 Fällen (42 %), während sie in 82 Fällen (58 %) ausblieb. Bei 37 Patienten (26 %) zeigte sich ein nicht-signifikantes und bei 23 Patienten (16 %) ein signifikantes Karzinom.

Im Vergleich befinden sich in der Gruppe mit einer PSA-Density von 0,15 ng/ml² und darüber 122 Patienten (46 % des Gesamtkollektivs). Davon haben 23 (19 %) keinen Karzinomnachweis und 99 Patienten (81 %) ein nachgewiesenes Karzinom. Insbesondere signifikante Karzinome treten in 73 Fällen (60 %), nicht-signifikante in 26 Fällen (21 %) auf.

3.3.8 Detektionsrate in Abhängigkeit der Vorbiopsien

Die folgende Abbildung 13 zeigt die Detektionsrate des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der Anzahl an Vorbiopsien (N = 270).

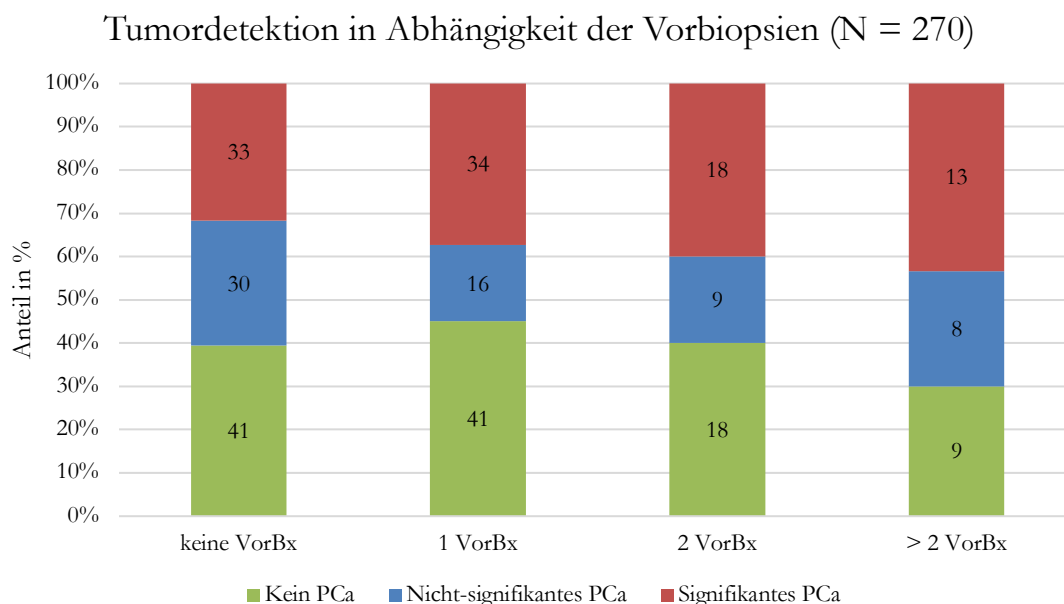


Abbildung 13: Tumordetektion in Abhängigkeit der Vorbiopsien

Bei 104 Patienten (39 % des Gesamtkollektivs) erfolgte im Vorfeld keine Vorbiopsie der Prostata. Es zeigt sich ein Anteil von 41 (39 %) negativen und 63 (61 %) positiven Biopsien. Positive Biopsien weisen in 30 Fällen (29 %) ein nicht-signifikantes und in 33 Fällen (32 %) ein signifikantes Karzinom auf.

Bei der Gruppe der einmal vorbiopsierten Patienten (N = 91 und damit 34 % des Gesamtkollektivs), haben in der aktuellen Biopsie 41 (45 %) keinen und 50 (55 %) einen positiven Karzinomnachweis. Auf signifikante Karzinome entfällt ein Anteil von 34 Patienten (37 %) und auf nicht-signifikante ein Anteil von 16 (18 %).

Zweimal vorbiopsierte Patienten umfasst das Kollektiv mit einer Zahl von 45 (17 % des Gesamtkollektivs). Der Anteil von positiven zu negativen Biopsien liegt bei 27 (60 %) zu 18 Patienten (40 %). Positive Biopsien teilen sich in 18 (40 %) signifikante und 9 (20 %) nicht-signifikante Karzinome auf.

Patienten mit mehr als 2 Vorbiopsien werden in der letzten Säule zusammengefasst. Es handelt sich um 30 Patienten (11 % des Gesamtkollektivs), von denen 9 (30 %) kein Karzinom aufweisen, 21 Patienten (70 %) dagegen wohl. Diese teilen sich in 13 (43 %) signifikante und 8 (27 %) nicht-signifikante Karzinome auf.

3.3.9 Detektionsrate in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score

Die nächste Abbildung 14 gibt Aufschluss über die Verteilung von Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom höchsten PI-RADS-Score bei 229 Patienten mit einer MRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

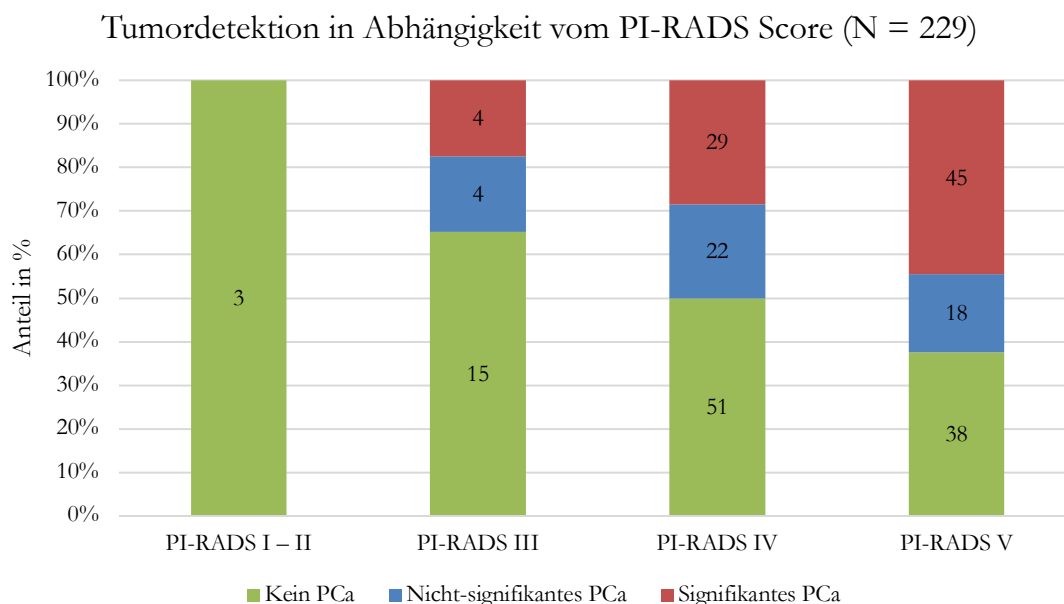


Abbildung 14: Tumordetektion in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score

Lediglich drei Patienten (1 %) wiesen einen maximalen PI-RADS-Score von I oder II auf. In diesen Fällen fand sich kein Karzinom.

Ein Scoring mit PI-RADS III erfolgte bei 23 Patienten (10 % innerhalb des Gesamtkollektivs). Ein positiver Karzinomnachweis trat bei acht Patienten (35 %) auf. Jeweils zur Hälfte ist eine Unterteilung in signifikante und nicht-signifikante Tumoren möglich (jeweils 17,5 %). 15 Patienten (65 %) wurden negativ biopsiert.

PI-RADS IV zeigte sich bei 102 Patienten (45 % innerhalb des Gesamtkollektivs) als höchster Score. Eine negative Biopsie folgte in 52 Fällen (51 %). Eine positive Biopsie schloss sich bei 50 Patienten (49 %) an. Signifikante Karzinome haben einen Anteil von 21 (28 %) und nicht-signifikante von 29 Fällen (21 %).

In der Gruppe mit einem Scoring von PI-RADS V befinden sich 101 Patienten (44 % innerhalb des Gesamtkollektivs). Die Zahl der negativen Biopsien liegt bei 39 (39 %). Karzinome wurden in 62 Fällen (61 %) nachgewiesen. Hier kommen die signifikanten Karzinome in 45 Fällen vor (45 %) und die nicht-signifikanten in 17 Fällen (17 %). In auffälliger Weise zeigt sich ein Sprung in der Detektion von signifikanten Karzinomen im Vergleich zu einem Score von IV (28 % gegenüber 45 %).

3.3.10 Gegenüberstellung der Tumordetektion in der MRT-gezielten Biopsie allein mit der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Anhand der folgenden Abbildung 15 ist ein Vergleich der Tumordetektion zwischen gezielter Biopsie und MRT/TRUS-Fusionsbiopsie bei Patienten mit mpMRT möglich (N = 229). Bei der Betrachtung handelt es sich um identische Patienten. Die blaue Säule stellt im Folgenden die gezielte Biopsie dar, die orangefarbene Säule die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Die prozentualen Angaben im Text beziehen sich auf das Gesamtkollektiv.

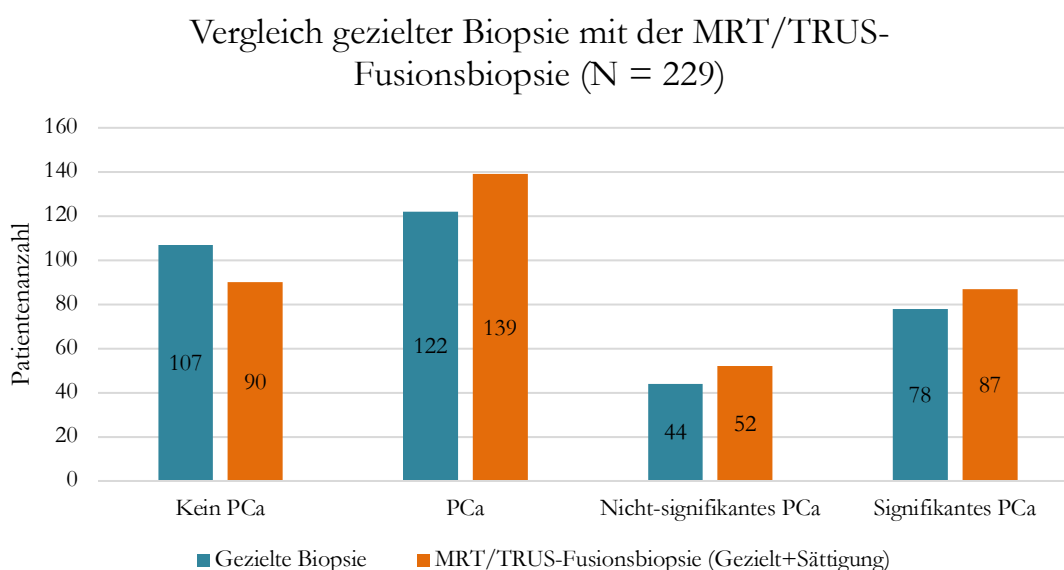


Abbildung 15: Vergleich der Tumordetektion in der gezielter Biopsie mit der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Bei der Betrachtung der gezielt entnommenen Stanzzyylinder weisen 122 Patienten (53 %) ein Prostatakarzinom auf. In 78 Fällen (34 %) stellte das Verfahren ein signifikantes Karzinom fest. Nicht-signifikante Karzinome wurden mit einer Anzahl von 42 (18 %) diagnostiziert. Bei 109 Patienten (48 %) erfolgte kein Karzinomnachweis.

Hingegen zeigt sich in der Durchführung der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie ein Anteil von 139 Patienten (61 %) mit einem Karzinomnachweis. In 87 Fällen (38 %) haben die Patienten ein signifikantes Karzinom. Damit steigt durch die Hinzunahme der Sättigungsbiopsie die Zahl der detektierten signifikanten Tumore um neun Fälle an. Dies entspricht einer Steigerung von 4 % gegenüber der rein gezielten Biopsie. 52 Patienten (23 %) weisen ein nicht-signifikantes Prostatakarzinom auf. Dieser Anstieg von 8 Fällen entspricht ebenfalls einer Steigerung von 4 %. Die Biopsie ergab bei 90 Patienten (39 %) kein Karzinom.

Mit einem p-Wert von 0,074 zeigt sich in diesem Kollektiv kein statistisch signifikanter Vorteil der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie gegenüber der alleinigen gezielten Biopsie zur Detektion eines Prostatakarzinoms.

Gleiches gilt für die Aussagekraft im Rahmen eines möglichen Vorteils der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie hinsichtlich der Detektion klinisch signifikanter Karzinome. Hier zeigt sich ein p-Wert von 0,195.

Durch die gezielte Biopsie wurde bei 17 Patienten (7 %) ein Malignom übersehen, das in der Sättigungsbiopsie detektiert wurde. In 5 Fällen handelt es sich dabei um ein signifikantes Karzinom. Bezogen auf das Kollektiv ergibt sich daraus ein prozentualer Wert von 2 %.

Ein Upgrading des Gleason Score durch die Sättigungsbiopsie erfolgte bei insgesamt 9 Patienten (4 %). Bei 4 Patienten (2 %) kam es zu einem Upgrading eines nicht-signifikanten hin zu einem signifikanten Karzinom. Bei weiteren 5 Patienten (2 %) erfolgte das Upgrading eines zuvor bereits detektierten signifikanten Prostatakarzinoms.

3.3.11 Regressionsanalysen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Regressionsanalysen dargestellt. Wie im Material- und Methodenteil der Arbeit erläutert, wurden zwei Endpunkte untersucht.

Zum einen wurden die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines positiven Biopsieergebnisses und somit die Detektion eines Prostatakarzinoms in Bezug auf ein negatives Biopsieergebnis betrachtet. Zum anderen wurde im Kollektiv der Patienten mit einem Prostatakarzinom die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms im Vergleich mit einem nicht signifikanten Prostatakarzinom untersucht.

In den univariaten Analysen wurden folgende Variablen betrachtet: Alter zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie, Prostatavolumen, erhobener PSA-Wert im Vorfeld der Stanze, Anzahl der Vorbiopsien, Biopsiemethode sowie der höchste vorliegende PI-RADS-Score.

3.3.11.1 Univariate Analyse der Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse für den Endpunkt eines positiven Biopsieergebnisses.

Tabelle 7: Univariate Analyse der Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis im Vergleich zu einem negativen Biopsieergebnis

Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis (univariat)			
Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (60 – 70 Jahre)	1,77	0,91 – 3,46	0,093
Alter (> 70 Jahre)	3,10	1,56 – 6,29	0,001
Prostatavolumen (40 – 80 ml)	0,26	0,10 – 0,60	0,003
Prostatavolumen (80 – 120 ml)	0,08	0,03 – 0,21	< 0,001
Prostatavolumen (> 120 ml)	0,08	0,02 – 0,23	< 0,001
PSA (4 – 10 ng/ml)	1,11	0,40 – 3,07	0,838
PSA (10 – 20 ng/ml)	1,68	0,57 – 4,90	0,342
PSA (> 20 ng/ml)	2,67	0,75 – 9,94	0,133
Vorbiopsien	1,08	0,88 – 1,35	0,453
Biopsiemethode	0,74	0,39 – 1,44	0,378
PI-RADS IV	2,03	0,85 – 5,03	0,116
PI-RADS V	3,97	1,64 – 10,06	0,003

Als univariat signifikante Prädiktoren für ein Prostatakarzinom in der Biopsie zeigen sich die Parameter Alter über 70 Jahre verglichen mit Patienten jünger als 60 Jahre, ein Prostatavolumen größer als 40 ml verglichen mit einem Volumen unter 40 ml und ein PI-RADS V-Score verglichen mit einem PI-RADS III-Score oder größer.

3.3.11.2 Multivariate Analyse der Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis

Anhand von Tabelle 8 werden die Ergebnisse der multivariablen Analyse für den Endpunkt eines positiven Biopsieergebnisses gezeigt. In die Analyse konnten 223 Patienten eingeschlossen werden.

Tabelle 8: Multivariate Analyse der Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis im Vergleich zu einem negativen Biopsieergebnis

Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis (multivariat)			
Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (60 – 70 Jahre)	4,34	1.68 – 12.08	0,003
Alter (> 70 Jahre)	9,57	3.48 – 28.76	< 0,001
Prostatavolumen (40 – 80 ml)	0,05	0.01 – 0.20	< 0,001
Prostatavolumen (80 – 120 ml)	0,01	0.00 – 0.05	< 0,001
Prostatavolumen (> 120 ml)	0,01	0.00 – 0.03	< 0,001
PSA (4 – 10 ng/ml)	1,20	0.30 – 5.03	0.792
PSA (10 – 20 ng/ml)	4,27	0.95 – 20.61	0.062
PSA (> 20 ng/ml)	6,67	1.16 – 42.37	0.037
PI-RADS IV	2,93	1.00 – 9.37	0.058
PI-RADS V	4,82	1.59 – 16.03	0.007

Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren hatten eine 4,3-fach bzw. im Alter von über 70 Jahren eine 9,6-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom in der Biopsie im Vergleich zur Gruppe der Patienten unter 60 Jahren ($p = 0,003$ bzw. $< 0,001$).

Patienten mit einem Prostatavolumen über 40 ml hatten mit jedem Milliliter Volumenzunahme eine signifikant abnehmende Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom in der Biopsie im Vergleich zu Patienten mit einem Drüsenvolumen von weniger als 40 ml. Für Volumina zwischen 40 und 80 ml nahm die Wahrscheinlichkeit um 5 % je Milliliter, für Volumina über 80 ml um 1 % je Milliliter ab (jeweils $p < 0,001$).

Patienten mit einem PSA über 20 ng/ml hatten im Vergleich zu Patienten mit einem PSA von unter 4 ml eine 6,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom in der Biopsie ($p = 0,037$).

Patienten mit einer PI-RADS V-Läsion hatten im Vergleich zu Patienten mit PI-RADS I – III-Läsionen eine 4,8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom in der Biopsie ($p = 0,007$).

Im Hosmer-Lemeshow-Test zeigte sich eine adäquate Kalibrierung des multivariablen Modells. Die Diskriminierung des Modells war mit einer AUC von 0,84 ausgezeichnet (Abbildung 16).

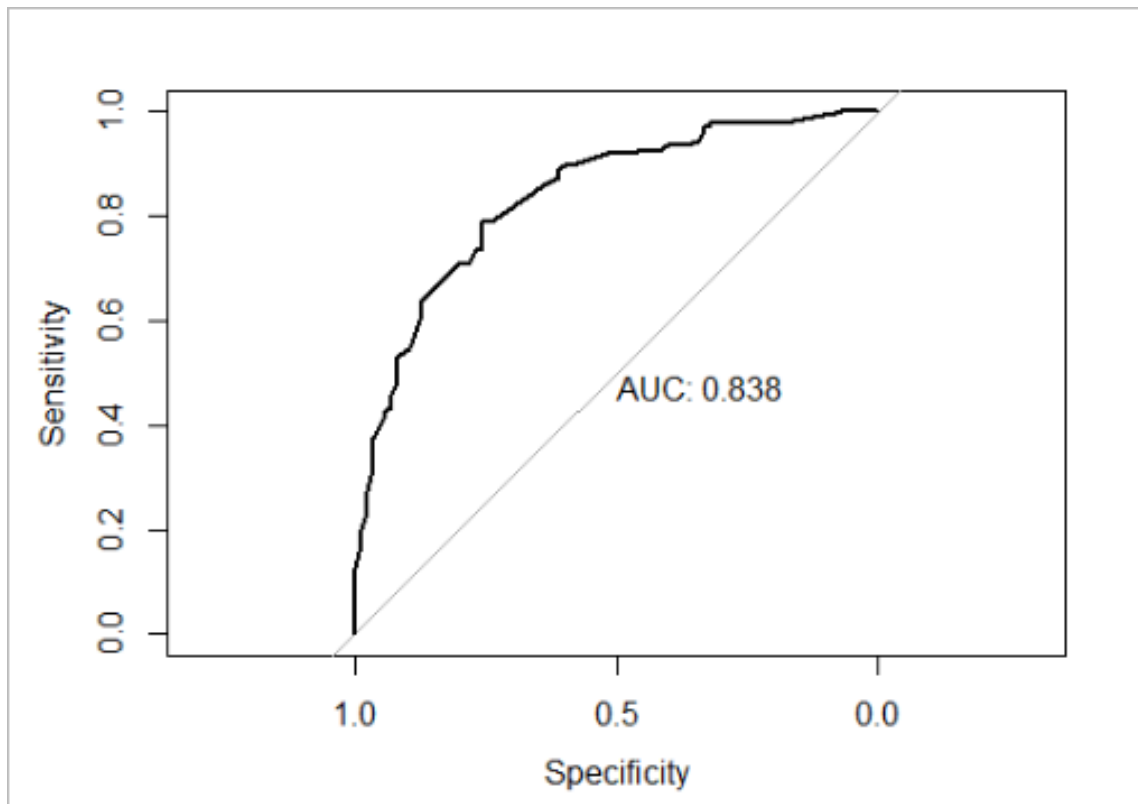


Abbildung 16: Prädiktoren für ein positives Biopsieergebnis im Vergleich zu einem negativen Biopsieergebnis anhand einer ROC-Kurve

3.3.11.3 Univariate Analyse der Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom

Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse für den Endpunkt eines signifikanten Prostatakarzinoms.

Tabelle 9: Univariate Analyse der Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom im Vergleich zu einem nicht-signifikanten Prostatakarzinom

Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom (univariat)			
Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (60 – 70 Jahre)	1,31	0.50 – 3.47	0.583
Alter (> 70 Jahre)	2,71	0.82 – 5.81	0.117
Prostatavolumen (40 – 80 ml)	1,04	0.49 – 2.18	0.920
Prostatavolumen (80 – 120 ml)	0,46	0.16 – 1.34	0.156
Prostatavolumen (> 120 ml)	0,57	0.14 – 2.30	0.418
PSA (4 – 10 ng/ml)	2,21	0.54 – 11.05	0.285
PSA (10 – 20 ng/ml)	4,12	0.96 – 21.61	0.066
PSA (> 20 ng/ml)	12,00	2.09 – 91.08	0.008
Vorbiopsien	1,12	0,86 – 1,48	0,397
Biopsiemethode	0,65	0,27 – 1,60	0,345
PI-RADS IV	2,39	0,61 – 10,25	0,214
PI-RADS V	3,00	0,78 – 12,70	0,112

Als univariat signifikante Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom in der Biopsie zeigte sich im Vergleich zu einem PSA-Wert unterhalb 4 ng/ml lediglich ein PSA-Wert über 20 ng/ml.

3.3.11.4 Multivariate Analyse der Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse der multivariablen Analyse für den Endpunkt eines signifikanten Prostatakarzinoms dar. In die Analyse konnten 159 Patienten eingeschlossen werden.

Tabelle 10: Multivariate Analyse der Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom im Vergleich zu einem nicht-signifikanten Prostatakarzinom

Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom (multivariat)			
Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)	0.67	0.13 – 2.81	0.597
Prostatavolumen (40 – 80 ml)	0.70	0.31 – 1.54	0.383
Prostatavolumen (80 – 120 ml)	0.17	0.04 – 0.60	0.008
Prostatavolumen (> 120 ml)	0.12	0.02 – 0.65	0.016
PSA (4 – 10 ng/ml)	2,27	0.54 – 11.61	0.279
PSA (10 – 20 ng/ml)	6,30	1.36 – 35.37	0.023
PSA (> 20 ng/ml)	29.48	4.36 – 266.43	0.001

Patienten mit einem Prostatavolumen von 80 bis 120 ml hatten im Vergleich zu Patienten mit einem Drüsenvolumen von weniger als 40 ml ein 83 % geringeres Risiko für ein signifikantes Prostatakarzinom. Ebenso hatten Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 120 ml im Vergleich zu Patienten mit einem Drüsenvolumen von weniger 40 ml ein 88 % geringeres Risiko für ein signifikantes Prostatakarzinom ($p = 0,008$ bzw. $< 0,016$).

Patienten mit einem PSA zwischen 10 und 20 ng/ml sowie von über 20 ng/ml hatten im Vergleich zu Patienten mit einem PSA von unterhalb 4 ng/ml eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein signifikantes Prostatakarzinom ($p = 0,023$ bzw. $p = 0,001$).

Anhand des Hosmer-Lemeshow-Test's konnte eine adäquate Kalibrierung des multivariablen Modells gezeigt werden. Die Diskriminierung des Modells war mit einer AUC von 0,71 akzeptabel (Abbildung 17).

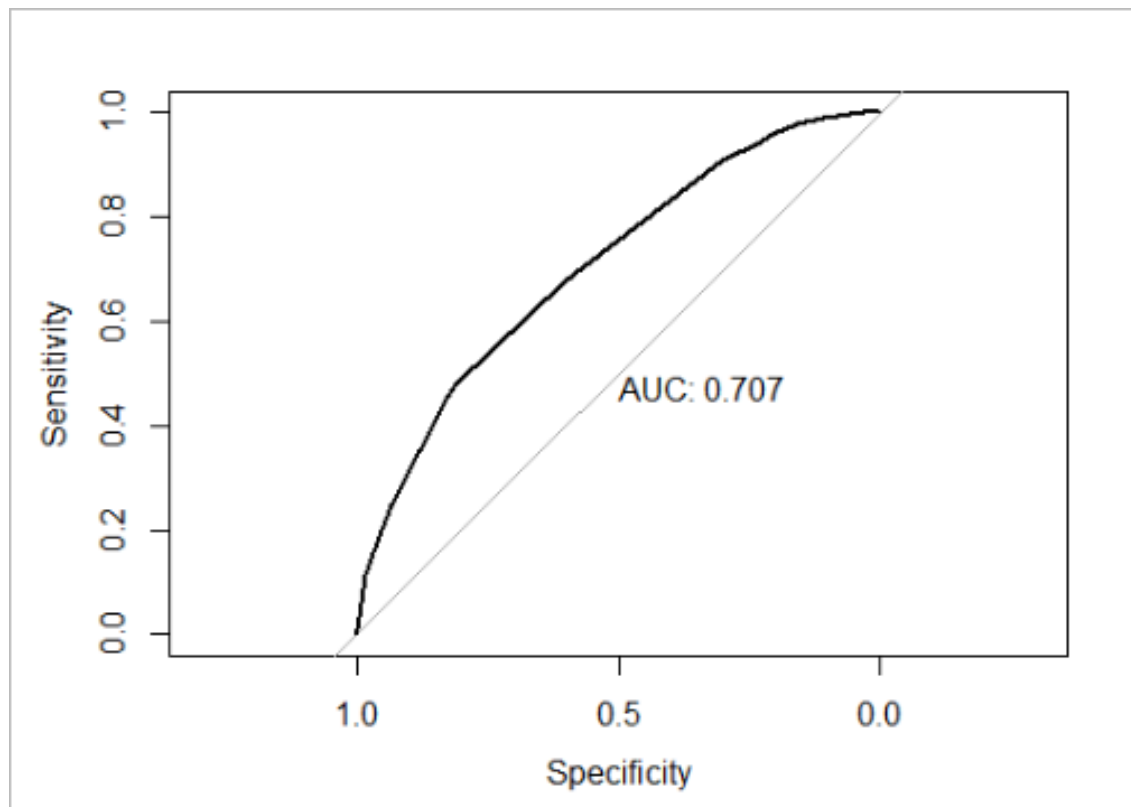


Abbildung 17: Prädiktoren für ein signifikantes Prostatakarzinom im Vergleich zu einem nicht-signifikanten Prostatakarzinom anhand einer ROC-Kurve

4 Diskussion

Das Ziel der Prostatastanzbiopsie ist es, eine Aussage über das Vorhandensein oder ein mögliches Fortschreiten eines bekannten Prostatakarzinoms treffen zu können. Mit einem solchen Wissen kann dem Patienten die für ihn beste Therapiemöglichkeit angeboten werden. Dabei gilt es, einen Kompromiss in Bezug auf eine Mindestanzahl von Prostatastanzzyllindern zu finden, um eine gleichzeitige Überdetektion mit anschließender Übertherapie nicht-signifikanter Malignome zu vermeiden. An diesem Punkt soll die vorliegende Arbeit ansetzen.

Die bisher präsentierten Ergebnisse zeigen, dass eine zuverlässige Detektion von Prostatakarzinomen im Kollektiv dieser Arbeit, mithilfe unseres kombinierten Vorgehens der gezielten Biopsie aus bildgebend auffälligen Arealen (PI-RADS-Score von über II) und der computergestützten Sättigungsbiopsie der restlichen Organanteile, sowohl bei biopsienaiven als auch bei vorbiopsierten Patienten möglich und zielführend ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse differenziert analysiert und interpretiert. Alle Resultate werden kritisch mit denen der vorliegenden und relevanten Publikationen in Beziehung gesetzt und von ihrer Bedeutung eingeordnet. In der Gegenüberstellung soll die Relevanz der in dieser hier vorlegten Studie neu gewonnenen Erkenntnisse diskutiert und ihre Bedeutung im klinischen Alltag für eine effizientere Diagnostik (und anschließende Therapie) erläutert werden.

4.1 Interpretation der klinischen Parameter im Kontext der aktuellen Literatur

Bei den eingeschlossenen demographischen Parametern Alter, PSA-Wert, PSA-Density, Anzahl der Vorbiopsien, PI-RADS-Score und Prostatavolumen handelt es sich um weitestgehend bekannte und durchaus allgemein gebräuchliche Prädiktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms, deren klinische Relevanz in einer Vielzahl vorangegangener Studien hinlänglich nachgewiesen wurde (Carlson et al. 1998; Djavan et al. 2000; Thompson et al. 2004).

Zur Einordnung wird ein aktueller systematischer Review sowie eine Metaanalyse herangezogen, wie sie von Drost et al. (2020) vorgestellt wurde. Dabei erfolgt die engere Auswahl der hier berücksichtigten Studien für einen Vergleich zu einem Großteil nach den Parametern aus oben genannter Metaanalyse, nämlich aufgrund eines ähnlichen Studiendesigns und einer vergleichbaren Fragestellung (Drost et al. 2020). Weiterhin handelt es sich um Studien, die zum einen den ähnlichen Ansatz in der Fusion der mpMRT-Datei

und der TRUS-Bilder verfolgen und zum anderen dieselben technischen Voraussetzungen in Form des Biopsiegerätes verwenden. Dieser Ansatz bezweckt, einer möglichen technologischen Selektion im Rahmen des Vergleichs zu begegnen.

Aus vielen Veröffentlichungen ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Zahl detektierter Prostatakarzinome steigt. So berichten Carlson et al. (1998) über einen signifikanten Altersunterschied von im Mittel 2,6 Jahren zwischen Patienten mit einem Karzinom und solchen ohne Karzinom.

Mit einem medianen Alter von 67,7 Jahren (62,5 – 72,6) weist die Studienpopulation in dieser Arbeit ein ähnliches Alter wie das Patientenkollektiv in anderen Studien auf (Drost et al. 2020). Das beschriebene Alter divergiert im Median zwischen 62 Jahren (IQR 57 – 68) und 73 Jahren (IQR 72 – 74). In den vorliegenden Arbeiten werden keine Unterteilungen in einzelne Alterskategorien vorgenommen (Drost et al. 2020).

Der Nutzen und die Relevanz des PSA-Wertes in der flächendeckenden Früherkennung des Prostatakarzinoms ist trotz gezeigter positiver Effekte umstritten. Dennoch stellt der PSA-Wert aktuell ein wichtiges Primärdiagnostikum dar. Es bedarf allerdings des kritischen Einsatzes zur Vermeidung möglicher Übertherapien (DGU 2019).

Im Vergleich mit der aktuell relevanten Literatur zeigt sich kein Unterschied zum PSA-Median unseres Kollektivs, dass einen Wert von 8,7 ng/ml (IQR 6,6 – 12,7) aufweist. Der kleinste angegebene mediane PSA-Wert in der aktuellen Metaanalyse von Drost et al. (2020) liegt bei 5,0 ng/ml (IQR 3,0 – 8,9) und der höchste bei 12,8 ng/ml (IQR 8,9 – 19,6). Die Tatsache, dass mit einem steigenden Drüsenvolumen auch ein Anstieg des PSA-Wertes einhergeht, ist für die folgende Betrachtung zu berücksichtigen (Partin et al. 1990).

In Abbildung 11 (siehe auch 3.3.6) ist die Abhängigkeit der Tumordetektionsrate vom PSA-Wert dargestellt. Anhand dieser Darstellung zeigt sich ein signifikanter Anstieg der prozentualen Detektionsrate sowohl hinsichtlich der nicht-signifikanten als auch hinsichtlich der signifikanten Karzinome ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis gleicht den Resultaten aus Angaben der Literatur (McGuire et al. 2012; Schroder et al. 2008). Als Auffälligkeit zeigt sich, dass im vorliegenden Patientenkollektiv unterhalb eines PSA-Wertes von 4 ng/ml noch immer in 53 % der Fälle ein Tumor detektiert wurde. Dabei handelt es sich bei fast jedem fünften Patienten (18 %) um ein signifikantes Malignom. Dies ist umso bedeutsamer, da ein PSA-Wert unterhalb 4 ng/ml in leitlinienbasiert definierten Altersgruppen lediglich als kontrollbedürftig gilt und keine sofortige Biopsie nach sich ziehen soll (DGU 2019). Dies unterstreicht den Wert der Kombination aus MRT-basierter Tumordetektion mit klinischen Parametern. Aufgrund der geringen Patientenzahl von 17 mit einem PSA-Wert von weniger als 4 ng/ml ist die Aussage in Bezug auf einen generellen Trend aber limitiert.

Die Aussagekraft des PSA-Wertes und seine Relevanz für die Detektion eines Prostatakarzinoms ist unter Berücksichtigung des Drüsenvolumens zu sehen. Daher wurde

ein neuer verlässlicherer Parameter gesucht, der insbesondere im Kontext der mpMRT- Diagnostik der Prostata Anwendung finden kann. Dieser scheint laut Literatur in der PSA-Density gefunden worden zu sein. Er weist eine höhere Aussagekraft zur Tumordetektion gegenüber der alleinigen Nutzung des PSA-Wertes auf (Benson et al. 1992). In den aktuellen Publikationen herrscht jedoch Uneinigkeit über mögliche Grenzwerte (Boesen et al. 2019; Van der Leest et al. 2019).

Die PSA-Density im hier beschriebenen Kollektiv beträgt im Median 0,14 ng/ml² (IQR 0,09 – 0,22). Distler et al. (2017) zeigen in ihrer Arbeit in einem Patientenkollektiv von 1040 Patienten eine ähnliche mediane PSA-Density von 0,16 ng/ml² (IQR 0,10 – 0,24). Die Gesamtdetektionsrate des Prostatakarzinoms in der erwähnten Studie beträgt 63 % gegenüber 59 % im Gesamtkollektiv der hier untersuchten Göttinger Studienpopulation und zeigt somit keinen relevanten Unterschied hinsichtlich der Detektionsrate auf (Distler et al. 2017). In der Studie von Distler et al. (2017) wurde ein Schwellenwert von 0,15ng/ml² zur Diskriminierung in der Tumordetektion gewählt und führt in dieser zu einem signifikanten Unterschied.

Aus einer Arbeit von Loeb et al. (2015) geht hervor, dass ein Wert von weniger als 0,15 ng/ml² als Einschlusskriterium für die *Active Surveillance* genutzt werden kann. Anhand des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Göttinger Kollektivs spiegelt sich dieses Einschlusskriterium der PSA-Density im Wertebereich bis 0,15 ng/ml² wider und kann somit auch in der gegenwärtigen Kohorte als Selektionskriterium für die Signifikanz eines Prostatakarzinoms herangezogen werden. So weisen in diesem Wertebereich 84 % kein signifikantes Prostatakarzinom auf.

Im hier beschriebenen Kollektiv (Abbildung 12, Kapitel 3.3.7) zeigt sich bei Verwendung des Schwellenwertes von 0,15 ng/ml² ein hoch signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Tumordetektion. Dieser zeigt sich mit einer Gesamttumordetektion von 42 % (16 % signifikante Tumore) unter 0,15 ng/ml² verglichen mit 81 % (60 % signifikante Tumore) bei PSA Density oberhalb des Schwellenwertes ($p < 0,001$).

Ein Vergleich der von Distler et al. (2017) beschriebenen Gruppen mit einer PSA-Density von 0,15 ng/ml² als Schwellenwert, bezogen auf das Göttinger Kollektiv, ist zwar möglich, jedoch erfolgt dort lediglich eine Beschreibung für Patienten mit PI-RADS-Score von kleiner als III. In unserem Kollektiv treffen diese Kriterien lediglich bei 44 Patienten mit einer systematischen Biopsie der Prostata und drei Patienten mit einem maximalen PI-RADS-Score von II zu. Somit kann man anhand unserer Daten den Schwellenwert, der bereits durch die Arbeitsgruppe Distler et al. beschriebenen PSA-Density von 0,15 ng/ml², auch für PI-RADS-Scores von III und größer aufzeigen und in dessen Verwendung bestätigen.

Mit der verwendeten medianen PSA-Density von 0,15 ng/ml² (IQR 0,10 – 0,24) zeigt die Gesamtdetektionsrate bei Hansen et al. (2017) schlechtere Werte von 51 % verglichen mit 59 % im eigenen Gesamtkollektiv. Die von Hansen et al. (2017) erzielte Detektionsrate ist insofern erstaunlich, da dessen Kollektiv eine vergleichbare PSA-Density aufweist, das

Ergebnis jedoch mit dem eigenen Kollektiv verglichen aus einem höheren PSA-Wert und einem geringeren Prostatavolumen resultiert.

Andere Ergebnisse werden in der von Nordström et al. untersuchten Kohorte beschrieben, die 5291 Patienten mit einer medianen PSA-Density von 0,10 ng/ml² beinhaltet (IQR 0,075 – 0,14). Es zeigt sich eine Gesamtdetektionsrate von 39 % (Nordstrom et al. 2018), verglichen mit den 59 % im hier untersuchten Kollektiv, und somit eine geringere Detektionsleistung. Dieser Zusammenhang lässt sich, bezogen auf das eigene Kollektiv, wahrscheinlich auf die Differenz von 0,04 ng/ml² in der medianen PSA-Density zurückführen.

Hinsichtlich der Vorbiopsien erfolgt die Einteilung innerhalb der vorgenannten Studien entweder in die Gruppe mit mindestens einer oder die Gruppe ohne jegliche Vorbiopsie (biopsienativ). Eine Aufschlüsselung in die Anzahl der Vorbiopsien, wie es in dieser Arbeit erfolgte, findet hingegen nicht statt (Drost et al. 2020).

Anhand von Abbildung 13 (Kapitel 3.3.8) zeigt sich, dass kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Vorbiopsien auf die Tumordetektion besteht ($p = 0,453$). Dieser Zusammenhang kann auf die Einschlusskriterien der Studie zurückzuführen sein und wird im Folgenden diskutiert.

Verglichen mit dem vorbiopsierten Kollektiv in der Arbeit von Hansen et al. (2020) aus dem Jahr 2020 (N = 487) und einer Detektionsrate von 71 % zeigt sich in unserem Kollektiv mit 166 Patienten eine geringere Gesamttumordetektionsrate von 59 %.

In der 2018 erschienenen Studie von Hansen et al. (2018) weist ein nicht vorbiopsiertes Patientenkollektiv von 807 Patienten eine Gesamtdetektionsrate von 68 % auf. Im Göttinger Kollektiv mit 104 Patienten zeigt diese hingegen lediglich einen Wert von 61 %.

Die in dieser Arbeit gemessenen Detektionsraten liegen ungefähr 10 % unterhalb derer vergleichbarer Studien. Bezogen auf die bereits vorbiopsierten Patienten sollte beispielsweise in vorbiopsierten Patientenkollektiven mit einer hohen Anzahl von *Active Surveillance* Patienten eine höhere Detektionsrate im Gegensatz zu einer Gruppe mit einer geringeren Anzahl vorzufinden sein. Mit dem oben verglichenen Patientenkollektiv von Hansen et al. (2020) weist das Göttinger Kollektiv mit 11 % eine um 20 % niedrigere Rate von *Active Surveillance* Patienten auf. Daraus resultiert, dass im durch Hansen et al. (2020) biopsierten Kollektiv im Gegensatz zum Göttinger Kollektiv eine höhere Anzahl von Malignomen a priori zu finden ist und daraus zwangsläufig folgend eine erhöhte Detektionsrate erwächst.

Die Bedeutung und Aussagekraft des PI-RADS-Score zur zielgerichteten Detektion von Prostatakarzinomen mit Hilfe der gezielten Prostatabiopsie ist in den vergangenen zehn Jahren eingehend untersucht und besprochen worden (Roethke et al. 2014; Rosenkrantz et al. 2016).

Der mediane PI-RADS-Score innerhalb des Göttinger Kollektivs beträgt 4,0 (IQR 4,0 – 5,0). Dieser hohe PI-RADS-Score ist aus der Betrachtung auf Patientenebene (Bewertung des höchsten PI-RADS-Scores auf den einzelnen Patienten bezogen), anstelle einer Betrachtung jeder einzelnen Läsion für sich genommen entstanden. Somit ist zu erklären, dass lediglich drei Patienten einen PI-RADS-Score von weniger als III als maximalen Wert aufweisen.

Die Angabe des medianen PI-RADS-Score ist in anderen Studien nicht verwendet worden. In den vergleichbaren Arbeiten erfolgt die Einteilung in die jeweiligen Kategorien des PI-RADS-Scores. Eine Berechnung ist aufgrund der Angaben in einigen Arbeiten somit zwar möglich, jedoch wird in der überwiegenden Anzahl der Studien zumeist nur die Angabe von PI-RADS-Scores über II aufgeführt.

Gegenüber der Studie von Hansen et al. (2017) zeigt das Göttinger Kollektiv eine schlechtere Detektion in Bezug auf die einzelnen PI-RADS-Scores von III – V. Insbesondere zeigt sich bei Hansen et al. (2017) ein Anstieg der Gesamtdetektionsrate von 25 % (58 % zu 83 %) bezogen auf die Subgruppen mit einem PI-RADS-Score von IV und V. Das Göttinger Kollektiv zeigt einen Anstieg von lediglich 12 % (50 % zu 62 %). Jedoch zeigen auch andere Studien große Unterschiede in der Detektionsrate in Bezug auf den PI-RADS-Score auf. Zum Beispiel bezogen auf PI-RADS V Läsionen sind Zhang et al. (2019) mit 73 % und Kasivisvanathan et al. (2018) mit 94 % zu nennen.

Ein Grund für die davon abweichenden Ergebnisse im Göttinger Kollektiv könnte in einer möglichen Patientenselektion liegen, der bedingt ist dadurch, dass nicht alle mpMRT-Aufnahmen im selben Zentrum erfolgten. Eine weitaus entscheidendere Rolle stellt die Lage des Tumors innerhalb eines vergrößerten Drüsenvolumens im Rahmen der Prostatastanzbiopsie dar (Bolenz et al. 2009; Lecornet et al. 2012). Eine Ursache für die Abweichung kann zudem in einer unterschiedlichen Bewertung des PI-RADS-Scores liegen. In einer Studie weisen Muller et al. (2018) bei Patienten mit einer zweimalig durchgeführtem mpMRT-Untersuchung innerhalb eines zeitlichen Abstandes von vier Wochen unterschiedliche PI-RADS-Scores nach.

Bei der Betrachtung der PI-RADS Klassifikation muss immer beachtet werden, dass es sich dabei um eine rein bildgebende Bewertung von auffälligen Arealen der Prostata handelt. Es erfolgt hierbei keine Einordnung anhand von klinischen Parametern (Rothke et al. 2013). Diese Tatsache kann in der klinischen Praxis zu höheren Einstufungen des PI-RADS-Score führen. Dies wiederum kann anschließend eine Biopsie solcher auffälligen Areale nach sich ziehen, wobei jedoch möglicherweise dann die mutmaßliche Diagnose nicht mithilfe der gezielten Biopsie durch den Urologen bestätigt wird. Für den gegensätzlichen Fall einer zu niedrigen Bewertung zeigt sich, dass sich ein klarer Vorteil und Nutzen durch die zusätzliche systematische Biopsie zur Detektion von Prostatakarzinomen ergibt (Eichler et al. 2006; Mottet et al. 2017).

Trotz der aufgezeigten Limitationen steht der PI-RADS-Score in einem signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Detektion eines Prostatakarzinoms ($p = 0,011$, Abbildung 14, Kapitel 3.3.9).

Bei der näheren Betrachtung des Prostatavolumens zeigt sich eine größere Streuung zwischen den hier und jeweils in der Literatur untersuchten Populationen. Die meisten Werte für die Drüsenvolumina liegen jedoch in einem Bereich zwischen 40 und 50 ml für das mediane Volumen (Drost et al. 2020).

Hansen et al. (2020) nehmen bei einer Gruppengröße von 487 Patienten mit einem medianen Volumen von 46 ml (IQR 34 – 74) eine Einteilung in zwei (ähnlich große) Gruppen vor, die eine mit Volumina bis 45 ml und die andere mit solchen über 45 ml. Für Volumina unter 45 ml zeigt sich in dieser Studie eine Gesamtdetektionsrate von 82 %. Im direkten Vergleich mit dem in der Göttinger Kohorte ermittelten Wert von 84 % findet sich hier somit eine ähnliche gute Detektionsrate. Hansen et al. (2020) weisen bei Probanden mit Drüsen eines Volumens von mehr als 45 ml einen Karzinomanteil von 61 % nach. Das Gesamtkollektiv der hier vorgelegten eigenen Studie weist in diesem Bereich eine Gesamtdetektionsrate von 51 % auf. Als eine mögliche Erklärung für den Abfall der Gesamtdetektionsrate um 10 % kommt dabei das um 14 ml höhere mediane Volumen in der Göttinger Kohorte in Betracht.

Die Gruppe um Hansen et al. (2016) weisen als einzige in einer Population von 295 Patienten ein höheres medianes Volumen mit dem Wert von 65 ml (IQR 44 – 83) auf. Das im Median mit 60 ml (IQR 44,8 – 89,3) gemessene Volumen im hier untersuchten Gesamtkollektiv liegt somit über den durchschnittlich angegebenen Volumina in der übrigen Literatur. Hinsichtlich der Detektion von Malignomen ergibt sich aus den höheren Drüsenvolumina innerhalb des hier eingeschlossenen Kollektivs eine größere Schwierigkeit in der Aufrechterhaltung der hohen Detektionsrate gleich großer Tumorumfänge. Die Daten in unserem Kollektiv zeigen den Abfall in der Detektion signifikanter Tumore von 46 % im Volumenbereich von weniger als 80 ml gegenüber 16 % Detektionsleistung im Bereich von 80 ml und darüber hinaus.

Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob Patienten mit größeren Drüsenvolumina auch zwangsläufig eine höhere Rate von Malignomen aufweisen, diese Malignome jedoch im Rahmen der Arbeit aufgrund der bewussten Reduzierung der Anzahl von Stanzzyllindern nicht detektiert werden konnten.

Alle weiteren hier als Referenzstudien eingehenden Arbeiten nehmen keine explizite Aufschlüsselung der Drüsenvolumina im Hinblick auf die Tumordetektion vor und lassen somit keine Rückschlüsse im Hinblick auf die gerade formulierte Fragestellung zu.

Sich der Frage nähernd, ob Patienten mit größeren Drüsenvolumina auch zwangsläufig eine höhere Rate von Malignomen aufweisen, berichten Bolenz et al. (2009) über eine signifikante Aufwertung der Anzahl von Malignomen im Prostatektomiepräparat gegenüber der

vorangegangenen Prostatastanzbiopsie. Dies zeigt sich vor allem in der Bestätigung von Tumorarealen im kontralateralen Prostatalappen trotz vorausgegangener negativer Stanzbiopsie in eben diesen Bereichen. Hier verweisen die Autoren insbesondere auf ein höheres Auftreten von Karzinomen in apikalen sowie dorsolateralen Prostatabereichen (Bolenz et al. 2009).

Um eine abschließende Beurteilung der Fragestellung vornehmen zu können, ob größere Prostatadrüsen grundsätzlich weniger Tumore entwickeln, bedarf es im Anschluss an diese Arbeit einer weiteren gezielten Analyse in einer möglichst prospektiv anzulegenden Studie.

4.2 Interpretation der Effektivität der MRT-TRUS Fusionsbiopsie

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Interpretation der Biopsieergebnisse im Rahmen der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit den Resultaten der Literatur. Dabei wird eine Unterscheidung hinsichtlich der alleinig gezielten einerseits und der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (Kombination aus gezielter Biopsie und Sättigungsbiopsie) andererseits vorgenommen. Ein besonderes Augenmerk bei der Interpretation liegt hierbei auf dem Aspekt der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder.

Um eine bessere Korrelation der Ergebnisse des Göttinger Kollektivs mit den Resultaten der Literatur erreichen zu können, erfolgt der Vergleich nur mit solchen Arbeiten, die eine grundsätzliche Übereinstimmung mit den hier benutzten Parametern aufweisen (so wie in Kapitel 3.3.2 aufgeführt). Andere Publikationen werden an dieser Stelle nicht detaillierter besprochen, da in diesen Fällen insbesondere das verwendete Studiendesign und die sich daraus ergebenden Fragestellungen zu stark von denen dieser Untersuchung abweichen. Aufgrund nicht einheitlich angegebener Daten, wie sie durch die START-Kriterien vorgegeben werden, zeigt sich zusätzlich eine deutlich erschwerte Vergleichbarkeit (Moore et al. 2013).

Aus Gründen der besseren Veranschaulichung der Detektionsergebnisse erfolgt zunächst ein Vergleich der entnommenen Stanzzyylinder. Mit gezielten Stanzzyindern wurden im Göttinger Kollektiv im Median 6,0 (IQR 5,0 – 8,0) Stanzzyylinder, jeweils verteilt auf alle suspekten Areale entnommen. Auf Läsionsebene handelt es sich um eine mediane Anzahl von 4,0 Stanzzyindern (IQR 3,0 – 5,0). Diese Vorgehensweise orientiert sich an derer wie sie in aktuellen Publikationen angegeben wird. Für die Mindestanzahl gezielt entnommener Stanzzyylinder gibt diese Literatur einen Wert von mindestens zwei Stanzzyindern an, die aus jeder suspekten Läsion entnommen werden sollen (Hadaschik et al. 2011; Kuru et al. 2013b; Leyh-Bannurah et al. 2020). In einer weiteren aktuellen Studie bestätigen Song et al. (2020) diesen Wert, verweisen aber zusätzlich auf die Vorteile einer verbesserten Detektionsrate durch die Entnahme von drei gezielten Stanzzyindern aus PI-RADS III und IV Läsionen.

In allen schwerpunktmäßig herangezogenen Vergleichsarbeiten beträgt die mediane Anzahl 3,0 Stanzzyylinder (IQR variiert zwischen 0 – 5 Stanzzyylinder) und ist damit halb so groß (Distler et al. 2017; Hansen NL et al. 2020; Hansen NL et al. 2017; Kesch et al. 2017). Dabei ist zu beachten, dass entweder ausschließlich eine durch den Radiologen definierte Indexläsion biopsiert oder eine geringere Anzahl von gezielten Stanzzyclindern aus jeder einzelnen Läsion entnommen wurde. Letzteres lässt sich lediglich bei Kesch et al. (2017) überprüfen, welche die gezielte Biopsie mit einer medianen Anzahl von 2,0 gezielt entnommener Stanzzyylinder (IQR 2,0 – 3,0) aus suspekten Arealen durchgeführt haben.

Betrachtet man die Gesamtdetektionsraten der gezielten Biopsie innerhalb der Vergleichsarbeiten, fällt auf, dass sowohl Distler et al. (2017) mit 46 %, als auch Hansen et al. (2017) mit 33 % lediglich die Detektionsraten für signifikante Karzinome angeben. Das Göttinger Kollektiv liegt hier bei einer Rate von 34 % detektierter signifikanter Malignome und weist somit eine ähnliche Detektionsrate auf, wie sie in den Arbeiten von Hansen et al. aus den Jahren 2017 (33 %) und 2020 (31 %) gezeigt wurde. Die Gesamtdetektionsrate liegt in unserem Kollektiv bei 53 %. Um eine grundsätzliche Einordnung dieses Wertes von 53 % vornehmen zu können, werden die Arbeiten von Hansen et al. (2020) mit einer Gesamtdetektionsrate von 51 % und Kesch et al. (2017) von 49 %, die ein hohes Maß an Vergleichbarkeit mit dieser Untersuchung aufweisen herangezogen.

Ein vorab klar definiertes Ziel dieser Arbeit war, eine Reduzierung der Gesamtanzahl der Biopsiezyylinder bei einer gleichbleibenden Detektionsrate zu erreichen. Bei alleiniger Betrachtung der gezielten Biopsie bezüglich der Stanzzyylinderanzahl muss konstatiert werden, dass durch diese Untersuchung ein eher gegenteiliges Resultat erzielt wurde. Bezieht man dagegen die während der Sättigungsbiopsie im Rahmen der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie entnommenen Stanzzyylinder in eine solche Betrachtung mit ein, ergibt sich ein deutlich anderes Ergebnis.

Wenn die Biopsie mit systematischen Stanzzyclindern beginnend durchgeführt wurde, haben Distler et al. (2017), Hansen et al. (2017 und 2020) sowie Kesch et al. (2017) in jedem Fall eine mediane Anzahl von 24 Stanzzyclindern (IQR variiert zwischen 20 – 27 Stanzzyclindern) entnommen. Diese Anzahl ist auf die Entnahme anhand des in der Literatur beschriebenen Ginsburg-Protokolls oder einer Modifizierung davon zurückzuführen (Kuru et al. 2013b). Damit verglichen liegt die Anzahl der systematisch entnommenen Stanzzyclindern im Rahmen der Sättigungsbiopsie in unserem Kollektiv bei 11,0 (IQR 9,0 – 12,0) und misst somit in Bezug auf das Vergleichskollektiv lediglich die Hälfte an Biopsien. Um diese Zahlen in einen korrelierenden Bezug setzen zu können, ist das durchschnittlich geringere Volumen in den Arbeiten des Vergleichskollektivs zu berücksichtigen.

Insgesamt ergibt sich eine mediane Gesamtbiopsienanzahl von 26 Stanzzyllindern (IQR 26,0 – 27,0) bei Hansen et al. (2020) sowie jeweils 27 Stanzzyllindern bei Kesch et al. (2017) (IQR 25,0 – 29,0) und Distler et al. (2017) (IQR 24,0 – 29,0). Verglichen damit beträgt der Wert im Kollektiv dieser Arbeit im Median 17,5 Stanzzyllinder (IQR 16,0 – 19,0). Dies ergibt eine Verringerung der Stanzzyllinderanzahl um etwa ein Drittel.

Um eine abschließende Aussage über die Validität hinsichtlich der Qualität dieser Reduzierung in der Anzahl der Stanzzyllinder treffen zu können, erfolgt am Ende noch ein Vergleich mit den Ergebnissen, die mit der Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie erzielt wurden. Durch die Hinzunahme der Komponente der systematischen Biopsie ist ein Anstieg der jeweiligen Detektionsraten zu erwarten. Insbesondere bei Kesch et al. (2017) zeigt sich dieses auch. Hier erhöht sich die Gesamtdetektionsrate verglichen mit der alleinigen gezielten Biopsie um 23 % auf insgesamt 72 %. Der Anteil signifikanter Karzinome beträgt 55 % (Kesch et al. 2017). Auch Hansen et al. (2020) steigern so diesen Wert um 20 % auf 71 %. Signifikante Malignome machen davon einen Anteil von 45 % aus (Hansen NL et al. 2020). Im Göttinger Kollektiv liegt die Detektionsrate signifikanter Karzinome bei 38 % sowie die Gesamtdetektionsrate mit 61 % unterhalb dieser Werte. Dieses Ergebnis überrascht aufgrund der geringeren medianen Volumina von jeweils 46 ml sowohl bei Kesch et al. (2017) (IQR 36 – 60) als auch bei Hansen et al. (2020) (IQR 34 – 72) sowie der zusätzlich reduzierten Stanzzyllinderanzahl keineswegs.

Durch die Auswahl derjenigen Patienten mit einem Volumen von höchstens 80 ml erhält man innerhalb des Göttinger Kollektivs eine Subgruppe von 159 Patienten mit einem medianen Volumen von 49 ml (IQR 39 - 62). Die hier getroffene Auswahl erfolgte in dieser Weise, um so eine möglichst hohe direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der Literatur anhand eines zumindest annähernd übereinstimmenden Volumens zu ermöglichen. Diese Vorgehensweise stellt jedoch eine methodisch strittige Selektion dar, was es entsprechend zu berücksichtigen gilt. In unserem Kollektiv zeigt sich mit einer Gesamtdetektionsrate von 70 % bei einem Anteil von 47 % detektierter signifikanter Tumore, dass hier vergleichbar ähnlich gute Ergebnisse ermittelt werden konnten. Nur auf die gezielte Biopsie bezogen ergibt sich in unserem Kollektiv sogar eine höhere Detektionsrate im Vergleich mit den Ergebnissen, die in den korrelierenden Studien genannt werden.

Im Rahmen der Betrachtung einer klinischen Signifikanz eines Prostatakarzinoms darf eine Arbeit von Haffner et al. (2013) nicht unerwähnt bleiben, auf deren Grundlage die Definition des nicht-signifikanten Prostatakarzinoms als solche zumindest zu hinterfragen ist. So berichtet diese Arbeitsgruppe über einen Patienten, der an einem metastasierten Prostatakarzinom verstarb. Um herauszufinden, welches initiale Tumorstadium zur beschriebenen Metastasierung des Malignoms geführt hat, erfolgte eine genetische Analyse der metastatischen Absiedlungen. In diesem Kontext fanden Haffner et al. (2013) heraus, dass nachweislich ein Primärtumor mit einem Gleason Score von 6 (3+3) für die

Metastasierung verantwortlich war. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, da auch andere im Gleason Score höhere Tumorfoci in der Prostatastanzbiopsie und der später durchgeführten radikalen Prostatektomie bei diesem Patienten gefunden wurden (Haffner MC et al. 2013). Allerdings handelt es sich bisher aber nur um eine Einzelfallbeobachtung.

4.3 Vergleich der alleinig gezielten Biopsie mit der Sättigungsbiopsie im Rahmen der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie

Um eine bessere Bewertung der Detektionsrate der gezielten Biopsie vornehmen zu können, erfolgt in diesem Abschnitt nachfolgend eine dezidierte Betrachtung. Sie soll verglichen werden mit der Sättigungsbiopsie im Rahmen der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie in Bezug auf die gefundenen Karzinome, die durch die gezielte Biopsie nicht detektiert worden sind, jedoch durch die Sättigungsbiopsie nachgewiesen werden konnten. Einen weiteren Aspekt dieses Vergleichs stellt die Aufwertung des Gleason Score durch die Hinzunahme der Sättigungsbiopsie dar. Dieses Kollektiv umfasst in der hier vorgelegten Studie alle Patienten mit MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (N = 229).

Die Sättigungsbiopsie weist 17 Karzinome (7 % des Kollektivs) nach, die in der gezielten Biopsie nicht detektiert worden sind. Entscheidend hierbei ist der Anteil der zusätzlich gefundenen fünf signifikanten Malignome (2 % des Kollektivs), da sich bei diesen Fällen bezüglich der Therapie ein wichtiger Erkenntnisgewinn ergibt, der in der Regel ein anders geartetes therapeutisches Vorgehen begründet. Im Gegensatz zu den zwölf als nicht-signifikante (5 % des Kollektivs) detektierten Karzinomen sollen daher gerade diese Tumore effektiv herausgefiltert werden. Kritisch zu überprüfen und zu beurteilen bleibt hingegen die Detektion der nicht-signifikanten Malignome und eine mögliche sich daraus ergebende Übertherapie.

Das Upgrading des in der gezielten Biopsie ermittelten Gleason Scores im Rahmen der Sättigungsbiopsie führt bei vier Patienten (2 % des Kollektivs) zu einer Höherstufung eines nicht-signifikanten Malignoms zu einem signifikanten Malignom. Insbesondere bei diesen vier Patienten ist das Upgrading im Hinblick auf die Therapie von großer klinischer Relevanz und der Einsatz der Sättigungsbiopsie zielführend. In weiteren fünf Fällen (2 % des Kollektivs) ergibt sich aus der Aufwertung des Gleason Scores innerhalb des Bereiches der signifikanten Tumore allerdings keine direkte therapeutische Konsequenz.

4.4 Einsatz TOP-Algorithmus und Reduzierung der Stanzbiopsien

Verglichen mit der von Kesch et al. (2017) gewählten TOP-Algorithmus Einstellung von 0,5 ml wurden im hiesigen Kollektiv 1,0 bis 2,0 ml verwendet. Die Verwendung einer TOP-Algorithmus Einstellung von 0,5 ml beruht auf einer gängigen Definitionsmöglichkeit des nicht-signifikanten Prostatakarzinoms unterhalb eines Volumens von $0,5 \text{ cm}^3$ und erweist sich somit als nachvollziehbare Wahl (Ploussard et al. 2011).

Die Wahl größerer TOP-Algorithmus Einstellungen in dieser Arbeit lässt sich zum einen damit begründen, dass die Arbeitsgruppe von Kesch et al. (2017) bei ihren Probanden ein im Vergleich mit dem Göttinger Kollektiv 14 ml niedrigeres medianes Prostatavolumen aufweist und somit ein geringeres Drüsenvolumen abgedeckt werden muss. Zum anderen würde ein Vorgehen mithilfe der identischen TOP-Algorithmus Einstellung von 0,5 ml zu einer deutlichen Zunahme der Stanzzyylinderanzahl führen. So würde es eher einer systematischen Biopsie im Sinne einer Template-Biopsie nach dem Ginsburg-Schema entsprechen (Kuru et al. 2013b). Diese Tatsache steht aber in einem klaren mit der Zielsetzung dieser Arbeit nicht zu vereinbarenden Widerspruch, die ja gerade eine Reduzierung der entnommenen Stanzzyylinder herbeiführen will.

Verglichen mit der systematischen Biopsie im Rahmen anderer gezielter MRT-basierter Biopsiemethoden bietet der TOP-Algorithmus dem Operateur eine gute Möglichkeit zur effektiveren Kontrolle der systematischen Prostatabiopsie anhand der errechneten Organabdeckung. Dadurch kann sichergestellt werden, dass in der größten zweidimensionalen Ausdehnung der Prostata eine homogene Verteilung der Stanzzyylinder erfolgt (Kesch et al. 2017). Diese Aussage kann im Rahmen der gezielten MRT/TRUS-basierenden Biopsiemethoden nicht getroffen werden und führt möglicherweise zu einer Aussparung von Prostataarealen in Abhängigkeit vom gewählten Zugang (transrektal oder transperineal) und der Auswahl der Stanzzyylinderverteilung (Lecornet et al. 2012).

Die homogene Verteilung führt somit ebenfalls zu einer Einsparungsmöglichkeit der Biopsiezyylinderanzahl. Limitierend zeigt sich lediglich die fehlende Aussage über die dreidimensionale Projektion der Stanzzyylinder auf das gesamte Organvolumen.

4.5 Ergebnisse der Regressionsanalyse verglichen mit der Literatur

Als relevante Faktoren zur möglichen Vorhersage hinsichtlich einer positiven MRT/TRUS-Fusionsbiopsie zeigen sich in der univariaten Analyse sowie in der multivariaten Analyse die kategorialen Parameter Alter (Jahre), Prostatavolumen (ml), PSA (ng/ml) und PI-RADS-Kategorie.

Damit werden Einflussfaktoren (siehe Kapitel 3.2), die bereits in anderen Studien publiziert wurden bestätigt.

Die PSA-Density findet in dem multivariaten Modell trotz einer Signifikanz in der univariaten Analyse bewusst keine Berücksichtigung. Dies ist durch die Berechnung der PSA-Density als abhängigem Parameter vom PSA-Wert und dem Prostatavolumen zu begründen. Im multivariaten Modell wurde die Assoziation beider Einzelgrößen mit einer positiven MRT/TRUS-Fusionsbiopsie untersucht.

In bisherigen Publikationen findet der Parameter Alter in der Kombination mit der PSA-Density und dem PI-RADS-Score keine Anwendung (Schoots et al. 2018; Washino et al. 2017).

Dagegen wird in der Literatur vor allem der Wert der gemeinsamen Betrachtung von PSA-Density und dem PI-RADS-Score hervorgehoben (Schoots et al. 2018; Washino et al. 2017). Diesen Zusammenhang weist auch das Göttinger Kollektiv bezogen auf den PSA-Wert und das Drüsenvolumen als Prädiktoren für die PSA-Density auf.

Somit kann auch in Bezug auf das Kollektiv dieser Arbeit zusätzlich der signifikante Zusammenhang der Kombination aus den Faktoren Alter, Prostatavolumen, PSA-Wert sowie einem PI-RADS-Score von V für das Auftreten einer positiven MRT/TRUS-Fusionsbiopsie gezeigt werden (AUC = 0,838). Diese Konstellation lässt den Schluss zu, dass die Notwendigkeit zur Durchführung einer Prostatastanzbiopsie bei einer Erhöhung der oben genannten Faktoren mit Ausnahme des Prostatavolumen, welches sich gegensätzlich verhält, besser einzugrenzen ist. Nichtsdestotrotz darf die Indikationsstellung nicht ausschließlich auf der alleinigen Kombination dieser genannten Faktoren beruhen.

In der multivariaten Analyse zur Vorhersage eines signifikanten Prostatakarzinoms zeigen sich ein kleines Prostatavolumen sowie hohe PSA-Werte als signifikante und unabhängige Prädiktoren. Für das Alter (Jahre) konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Der Zusammenhang einer erhöhten PSA-Density zur Vorhersage eines signifikanten Malignoms ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden (Epstein et al. 1994; Nordstrom et al. 2018).

4.6 Limitationen der Arbeit

Bei der Betrachtung des Studiendesigns handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Göttinger Patientenkollektivs. Generell ist diese Form einem prospektiven Design unterlegen, auch wenn der Einschluss der Patienten im Rahmen dieser Arbeit konsekutiv erfolgte.

Zudem ergibt sich ebenfalls das Problem einer fehlenden Langzeitbeobachtung innerhalb des Patientenkollektivs im Nachgang der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

Des Weiteren ist die Anzahl der 272 eingeschlossenen Patienten zu erwähnen. Obwohl auch Studien mit geringeren Patientenzahlen (Drost et al. 2020) publiziert wurden, ist die Größe

des Göttinger Kollektivs nicht ausreichend genug für die Generierung allgemeingültiger Richtlinien. Hier sollten sich nachfolgend auf jeden Fall Untersuchungen mit höheren Fallzahlen anschließen, um eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung zu erzielen.

Eine weitere Limitation der Arbeit stellt die fehlende direkte Vergleichbarkeit der Detektionsrate von gezielter Biopsie und der Sättigungsbiopsie dar. Dieser Vergleich ist nicht zulässig, da gezielt biopsierte Prostataareale durch die nachfolgende, manuell geplante, Sättigungsbiopsie explizit ausgespart werden. Dieser Zusammenhang resultiert aus dem Design des untersuchten Biopsialgorithmus. In der aktuellen Vergleichsliteratur werden hingegen schon zuvor gezielt biopsierte Areale mit einer systematischen Biopsie versehen. Ein direkter Vergleich mit der vorhandenen Literatur ohne die Berücksichtigung dieser Tatsache ist somit nicht zulässig und damit auch nicht zielführend.

Zusätzlich konnte aufgrund des angewendeten modifizierten TOP-Algorithmus keine Verblindung hinsichtlich der Verteilung der Biopsiezylinder im Rahmen der Sättigungsbiopsie erfolgen. Weiterhin stellt die manuelle Platzierung der Stanzzyylinder durch den Operateur sowohl eine Limitation im Hinblick auf die statistische Auswertung als auch einen Vorteil bezüglich der klinischen Anwendbarkeit des hier verwendeten Protokolls dar. Die Vergleichbarkeit mit den erwähnten Publikationen, die eine systematische, computergestützte Verteilung der zu entnehmenden Stanzzyylinder verwenden, ist somit eingeschränkt.

Der TOP-Algorithmus erweist sich durch die computergestützte Kontrolle vorteilhaft für den Operateur in der klinischen Anwendbarkeit (Kesch et al. 2017). Trotzdem ist die Aussagekraft durch die fehlende Information über die dreidimensionale Projektion der Stanzzyylinder auf das Gesamtorgan eingeschränkt. Die Prostataabdeckung wird durch die Stanzzyylinder in der aktuellen Iteration des TOP-Algorithmus mathematisch lediglich flächenbasiert (Projektion auf die planare transversale Ebene der Prostata) angegeben. Jedoch ist eine dreidimensionale Abdeckung der Prostata manuell durch die zusätzliche Platzierung von Stanzzyklindern im Bereich des Apex und der Basis möglich.

Als letzte Limitation muss bedacht werden, dass im Nachgang der Prostatastanzbiopsie bedingt durch das histologische Ergebnis nicht bei jedem Patienten des Gesamtkollektivs die Indikation einer radikalen Prostatektomie bestand und folgerichtig daher nicht durchgeführt wurde. Damit gibt es keine abschließende Aussage über die tatsächliche Prävalenz des Prostatakarzinoms bei den biopsierten Patienten.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist das in Deutschland häufigst diagnostizierte Karzinom des Mannes. Für die Patienten ist es von entscheidender Bedeutung, klinisch signifikante Malignome zu detektieren. Hier stellt die Prostatastanzbiopsie die Methode der Wahl dar. Ziel dieser Arbeit ist, die notwendige Anzahl von Prostatastanzbiopsien im Rahmen der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie signifikant zu reduzieren und dabei trotzdem dabei eine gute Detektionsrate des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms sicherzustellen.

Evaluiert werden 229 männliche Patienten mit einem im mpMRT auffälligem Areal der Prostata, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2017 eine MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata erhielten. Mithilfe des Computeralgorithmus erfolgte die Reduzierung der Gesamtbiopsieanzahl. Potenzielle demographische und klinische Einflussfaktoren werden zudem auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms mittels uni- sowie multivariater Analyse geprüft.

Die Patienten erhielten bei einem medianen Drüsenvolumen von 60 ml (IQR 44,8 – 89,3) sowie einem PSA-Wert von 8,7 ng/ml (IQR 6,6 – 12,7) eine Biopsiezylinderanzahl von 17,5 (IQR 16,0 – 19,0). Damit wurde eine Gesamtdetektionsrate von 61 % erreicht, wobei es sich in 38 % der Fälle um signifikante Prostatakarzinome handelt. In Drüsen mit einem Organvolumen von weniger als 80 ml zeigte sich ein medianes Volumen von 49 ml (IQR 39 – 62). Bei diesem Drüsenvolumen zeigte sich eine Gesamtdetektionsrate von 70 % sowie eine Detektionsrate von 47 % für signifikante Prostatakarzinome. Diese Ergebnisse sind mit denen der Referenzstudien hinsichtlich Drüsenvolumen sowie Detektionsrate vergleichbar.

Die vorliegende Arbeit konnte erfolgreich zeigen, dass die klinische Effektivität des kombinierten Ansatzes einer gezielten MRT/TRUS-Fusionsbiopsie in auffälligen Arealen mit einer Sättigungsbiopsie der restlichen Drüsenanteile unter Einsatz eines optimierten Computeralgorithmus mit einer erheblichen Reduktion der notwendigen Stanzzyylinderanzahl bei gleichzeitiger Beibehaltung einer hohen Detektionsrate des signifikanten Prostatakarzinoms im Vergleich zu den Ergebnissen aus den vorliegenden Referenzstudien möglich ist. Zudem werden unerwünschte nicht-signifikante Tumore nachweislich nicht häufiger detektiert. Mit dieser Studie kann die Überlegenheit der angewendeten Methode gegenüber der klassischen systematischen sowie alleinig gezielten Biopsie belegt und nachgewiesen werden.

6 Anhang

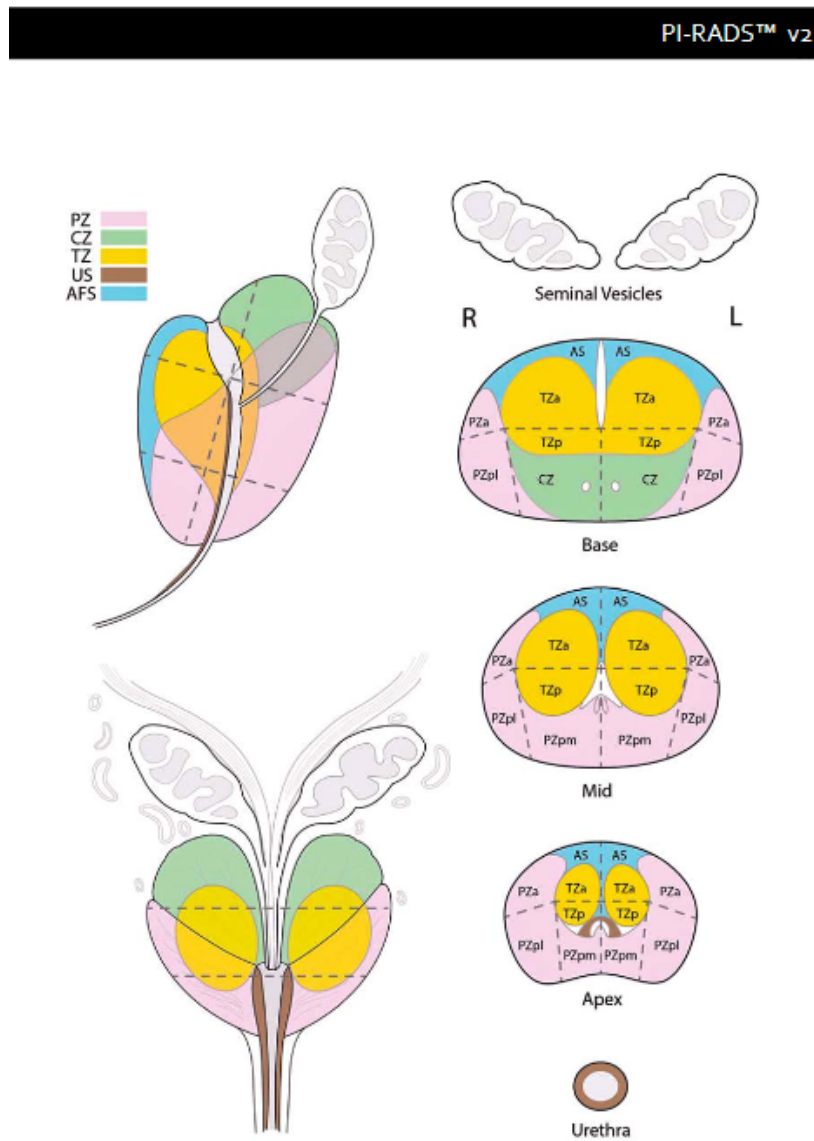


Abbildung A1: Schematische Darstellung der radiographischen Prostataanatomie nach PI-RADS v2.0

(PZ = Periphäre-Zone, TZ = Transitional-Zone, CZ = Centrale-Zone, US = Oberer Schließmuskel, AFS = Anteriore Fibromuskuläre Stroma, __a = anterior, __p = posterior)

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 multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389, 815-822

Amiel GE, Slawin KM (2006): Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. *Urol Clin North Am* 33, 329-337

Arsov C, Rabenalt R, Quentin M, Hiester A, Blondin D, Albers P, Antoch G, Schimmoller L (2016): Comparison of patient comfort between MR-guided in-bore and MRI/ultrasound fusion-guided prostate biopsies within a prospective randomized trial. *World J Urol* 34, 215-220

Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ (2003): Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 21, 383-391

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Futterer JJ, European Society of Urogenital R (2012): ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22, 746-757

Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, Padhani AR, Margolis D, Macura KJ, Haider MA, et al. (2016): Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol* 69, 41-49

Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F (2009): Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 55, 1321-1330

BDP, DGP (2017): S1- Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Prostatakarzinoms Version 4.0. <https://www.pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1698>, abgerufen am 06.10.2020

Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P (2015): Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137, 1749-1757

Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH (1992): Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 147, 815-816

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, Bisbjerg R, Thestrup KC, Jakobsen H, Thomsen HS (2019): Prebiopsy biparametric magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in detecting and ruling out Gleason 7-10 prostate cancer in biopsy-naive men. *Eur Urol Oncol* 2, 311-319

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

Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A (2008): Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 54, 1270-1286

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

Carlson GD, Calvanese CB, Partin AW (1998): An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 52, 455-461

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL (1991): Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324, 1156-1161

Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, et al. (2000): Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 56, 255-260

de Rooij M, Hamoen EHJ, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM (2014): Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *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

DGU (2019): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf, abgerufen am 04.10.2020

Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, et al. (2011): Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 59, 477-494

Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, Kirchner M, Pahernik S, Hohenfellner M, Hadaschik BA (2017): The value of PSA density in combination with PI-RADS for the accuracy of prostate cancer prediction. *J Urol* 198, 575-582

Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M (2000): Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 163, 1144-1149

Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, Schoots IG (2020): Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 77, 78-94

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

Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, Federico G, Martini M, Pansadoro V (2003): Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology* 61, 961-966

Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek ALM, van Lier HJ, Barentsz JO (2002): Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *European Radiology* 12, 2294-2302

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB (1994): Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271, 368-374

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Comm G (2016a): The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 40, 244-252

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, et al. (2016b): A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 69, 428-435

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, Beltran AL, Berner A, Billis A, Boccon-Gibod L, Cheng L, et al. (2005): The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29, 1228-1242

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F (2019): Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144, 1941-1953

Ficarra V, Martignoni G, Novella G, Cerruto MA, Galfano A, Novara G, Pea M, Artibani W (2006): Needle core length is a quality indicator of systematic transperineal prostate biopsy. *Eur Urol* 50, 266-271

Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K, Strecker R, Hamm B (2011): Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 259, 162-172

Gordetsky JB, Hirsch MS, Rais-Bahrami S (2020): MRI-targeted prostate biopsy: key considerations for pathologists. *Histopathology* 77, 18-25

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

Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A (2011): Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 108, 171-178

Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, Adejola N, Gurel M, Hicks J, Meeker AK, et al. (2013): Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 123, 4918-4922

Halpern EJ, Strup SE (2000): Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *Am J Roentgenol* 174, 623-627

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 N, Patruno G, Wadhwa K, Gaziev G, Miano R, Barrett T, Gnanapragasam V, Doble A, Warren A, Bratt O, et al. (2016): Magnetic resonance and ultrasound image fusion supported transperineal prostate biopsy using the Ginsburg protocol: technique, learning points and biopsy results. *Eur Urol* 70, 332-340

Hansen NL, Barrett T, Lloyd T, Warren A, Samel C, Bratt O, Kastner C (2020): Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 125, 260-269

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

Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, Distler F, Warren A, Samel C, Hadaschik B, et al. (2018): Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int* 122, 40-49

Harris R, Lohr KN (2002): Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 137, 917-929

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

Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC (1999): The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 16, 621-626

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, et al. (2020): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, abgerufen am 18.10.2020

Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, et al. (2019): A 16-yr follow-up of the european randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 76, 43-51

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

Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Cookson MS, Epstein JI, Etzioni RB, et al. (2010): NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 8, 240-262

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

Klotz L (2005): Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 23, 8165-8169

Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A (2010): Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28, 126-131

Kristiansen G, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Epstein JI, Graduierungskomitee (2016): The 2014 consensus conference of the ISUP on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Pathologie* 37, 17-26

Kuru TH, Roethke MC, Rieker P, Roth W, Fenchel M, Hohenfellner M, Schlemmer HP, Hadaschik BA (2013a): Histology core-specific evaluation of the european society of urogenital radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. *BJU Int* 112, 1080-1087

Kuru TH, Wadhwa K, Chang RT, Echeverria LM, Roethke M, Polson A, Rottenberg G, Koo B, Lawrence EM, Seidenader J, et al. (2013b): Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg study group for enhanced prostate diagnostics. *BJU Int* 112, 568-577

Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, Hawkes D, Villers A, Emberton M (2012): The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *J Urol* 188, 974-980

Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, Fisch M, Maurer T, Graefen M, Budaus L (2020): Minimum magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy cores needed for prostate cancer detection: multivariable retrospective, lesion based analyses of patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 203, 299-303

Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, Carlsson SV, Roobol MJ (2015): Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 67, 619-626

Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y (2013): Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 64, 876-892

Mannaerts CK, Engelbrecht MRW, Postema AW, van Kollenburg RAA, Hoeks CMA, Savci-Heijink CD, Van Sloun RJG, Wildeboer RR, De Reijke TM, Misch M, et al. (2020): Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naive men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int* 126, 481-493

Martorana E, Pirola GM, Aisa MC, Scialpi P, Di Blasi A, Saredi G, D'Andrea A, Signore S, Grisanti R, Scialpi M (2019): Prostate MRI and transperineal TRUS/MRI fusion biopsy for prostate cancer detection: clinical practice updates. *Turk J Urol* 45, 237-244

McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, O'Brien D, Cooper P, Yang X, Catalona WJ (2012): Outcomes in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer: relation to preoperative PSA level. *BJU Int* 109, 1764-1769

Mistry K, Cable G (2003): Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 16, 95-101

Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer 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

Mottet N, 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 2020 update. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 79, 243-262

Muller S, Lilleaasen G, Sand TE, Lofsgaard L, Estop-Garanto M, Helgo D, Sund P, Mygland V (2018): Poor reproducibility of PIRADS score in two multiparametric MRIs before biopsy in men with elevated PSA. *World J Urol* 36, 687-691

Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ (2013): Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLOS ONE* 8, e57480

Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M (2018): Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21, 57-63

Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC (1990): Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 143, 747-752

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

Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, Klein T, Steinemann S, Bergstraesser C, Roethke M, et al. (2015): Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol* 193, 87-94

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

RKI, GEKID (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin, 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf;jsessionid=B062ED52F862E2CFF696700C3B0D1DD1.2_cid363?__blob=publicationFile, abgerufen am 18.10.2020

- Roethke MC, Kuru TH, Schultze S, Tichy D, Kopp-Schneider A, Fenchel M, Schlemmer HP, Hadaschik BA (2014): Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 24, 967-967
- Rosenkrantz AB, Oto A, Turkbey B, Westphalen AC (2016): Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS), session 2: a critical look. *Am J Roentgenol* 206, 1179-1183
- Rothke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T (2013): PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Rofo* 185, 253-261
- Rudolph MM, Baur ADJ, Cash H, Haas M, Mahjoub S, Hartenstein A, Hamm CA, Beetz NL, Konietschke F, Hamm B, et al. (2020): Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer. *Sci Rep* 10, 15982
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993): The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150, 379-385
- Schoots IG, Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Remmers S, van Leenders G, Bangma CH, Roobol MJ (2018): Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. *Transl Androl Urol* 7, 132-144
- Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ (2008): Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 53, 468-477
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, et al. (2009): Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360, 1320-1328
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, et al. (2014): Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027-2035
- Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, Ahallal Y, Rozet F, Galiano M, Prapotnich D, Cathelineau X (2015): Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *Int J Urol* 22, 146-151

Song G, Ruan M, Wang H, Fan Y, He Q, Lin Z, Li X, Li P, Wang X, He Z, et al. (2020): How many targeted biopsy cores are needed for clinically significant prostate cancer detection during transperineal magnetic resonance imaging ultrasound fusion biopsy? *J Urol* 204, 1202-1208

Steinkohl F, Luger A, Bektic J, Aigner F (2017): Ultraschall der Prostata: Vom B-Bild über den multiparametrischen Ultraschall zur gezielten Biopsie. *Radiologe* 57, 615-620

Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schroder FH (2007): Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 177, 107-112

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, et al. (2004): Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med* 350, 2239-2246

Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, Pullbrook M, Bohm M, Haynes AM, Hayen A, et al. (2014): Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 192, 67-74

Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, et al. (2019): Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol* 76, 340-351

Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, Kujala P, Pathology Committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate C (2013): Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 463, 367-377

Van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, et al. (2019): Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75, 570-578

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 naïve patients. *BJU Int* 119, 225-233

Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM (2017): Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol* 71, 517-531

Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, et al. (2016): PI-RADS prostate imaging - reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69, 16-40

Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schroder FH, van der Kwast TH (2011): A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 185, 121-125

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

Yaxley AJ, Yaxley JW, Thangasamy IA, Ballard E, Pokorny MR (2017): Comparison between target magnetic resonance imaging (MRI) in-gantry and cognitively directed transperineal or transrectal-guided prostate biopsies for prostate imaging-reporting and data system (PI-RADS) 3-5 MRI lesions. *BJU Int* 120, 43-50

Zhang K, Chen R, Alberts AR, Zhu G, Sun Y, Roobol MJ (2019): Distribution of prostate imaging reporting and data system score and diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging-targeted biopsy: comparison of an Asian and European cohort. *Prostate Int* 7, 96-101

Danksagung

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Lutz Trojan für die Überlassung des Themas der Arbeit und die gute Betreuung sowie Unterstützung über die ganze Zeit hinweg.

Ebenfalls möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Ionel Valentin Popeneciu bedanken, der mich über die gesamte Zeit ebenfalls betreut und unterstützt hat sowie mir stets mit viel Zeit und Geduld als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Weiter gilt mein besonderer Dank Frau Priv.-Doz. Dr. Annemarie Uhlig für ihren tatkräftigen Einsatz in der statistischen Auswertung und ihre Zeit, die sie sich für mich genommen hat.

Ein großer Dank geht an Herrn Professor Dr. Joachim Lotz und das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, ohne deren Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit in der Form nicht möglich gewesen wäre.

Daneben danke ich den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe Herrn Simon Franz Werner Breier sowie Herrn Hans Christoph von Knobloch, mit dem ich mich konstruktiv über das Thema austauschen und Rücksprache halten konnte.