

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

**Einfluss der klinischen und  
interventionellen Parameter im Rahmen  
der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie der  
Prostata auf die Detektionsrate des  
Prostatakarzinoms**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Cornelius Lukas Kraushaar**

aus

Düsseldorf

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer\*in: Privatdozentin Dr. med. M. Leitsmann (geb. Schmid)

Ko-Betreuer\*in: Privatdozent Dr. med. J. Uhlig

### **Prüfungskommission**

Referent\*in: Privatdozentin Dr. med. M. Leitsmann (geb. Schmid)

Ko-Referent\*in: Privatdozent Dr. med. J. Uhlig

Drittreferent\*in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 06.03.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss der klinischen und interventionellen Parameter im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomie und Physiologie der Prostata.....	1
1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	1
1.3 Klassifikation und klinische Signifikanz des Prostatakarzinoms.....	2
1.3.1 <i>Grading</i> des Prostatakarzinoms .....	2
1.3.2 <i>Staging</i> des Prostatakarzinoms.....	3
1.3.3 Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms.....	4
1.3.4 Klinische Signifikanz des Prostatakarzinoms.....	4
1.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	5
1.4.1 Stellenwert des Prostataspezifischen-Antigens .....	5
1.4.2 Digital-rektale-Untersuchung.....	6
1.4.3 Bildgebende Verfahren in der Prostatakarzinomdiagnostik .....	7
1.4.4 Prostatabiopsie.....	9
1.5 Therapie des Prostatakarzinoms .....	13
1.5.1 Konservative Behandlungsstrategie.....	13
1.5.2 Aktive Therapie.....	14
1.5.3 Fokale Therapie .....	14
1.6 Ziele der Arbeit.....	14
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung.....	16
2.2 mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie.....	16
2.2.1 Präbiopsie MRT .....	17
2.2.2 Biopsietechnik und Bildregistrierung .....	17
2.3 Datenerhebung der klinischen Parameter.....	19
2.4 Einfluss klinischer und interventioneller Parameter auf die Tumordetektionsrate.....	20
2.5 Statistische Auswertung, Tabellen und Abbildungen .....	21
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Demographische und klinische Daten .....	23
3.1.1 Alter .....	23
3.1.2 Prostataspezifisches-Antigen .....	24
3.1.3 Digital-rektale-Untersuchung.....	25
3.1.4 IPSS-Verteilung.....	26
3.1.5 Prostatavolumen .....	26
3.1.6 Vorbiopsien .....	27
3.1.7 Komorbiditäten.....	27

3.2	MRT-Charakteristika.....	28
3.2.1	Technische MRT-Daten.....	28
3.2.2	Klinische MRT-Daten .....	28
3.3	Biopsiecharakteristika .....	30
3.3.1	Interventionelle Biopsiedaten.....	30
3.3.2	Stanzzylinderverteilung und Tumordetektionsrate .....	31
3.4	Biopsiekomplikationen .....	34
3.5	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen und interventionellen Parametern.....	35
3.5.1	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom Alter .....	35
3.5.2	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom Prostataspezifischen-Antigen.....	36
3.5.3	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der PSA-Dichte .....	37
3.5.4	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Digital-rektalen-Untersuchung.....	38
3.5.5	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom IPSS.....	39
3.5.6	Tumorverteilung in Abhängigkeit vom Vorbiopsiestatus.....	40
3.5.7	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen.....	41
3.5.8	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score.....	43
3.5.9	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von Prostatavolumen und TOP-Abdeckung...	44
3.5.10	Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart und der Fusionsart bezogen auf die MRT-Läsionen.....	46
3.6	Multivariable Analyse klinischer und interventioneller Parameter und der Detektionsrate des Prostatakarzinoms.....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Einfluss klinischer Parameter auf die Tumordetektionsrate im Kontext der aktuellen Literatur.....	54
4.2	Einfluss interventioneller Parameter auf die Tumordetektionsrate im Kontext der aktuellen Literatur.....	63
4.3	Limitationen der Arbeit .....	66
4.4	Stärken der Arbeit.....	68
4.5	Klinische Relevanz der Arbeit.....	69
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Stanzzyklinderverteilung und Organabdeckung der Prostata durch den TOP-Algorithmus. ....	18
Abbildung 2: Patientenkollektiv und Rekrutierung. ....	23
Abbildung 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv. ....	24
Abbildung 4: Serum-PSA-Werte vor Biopsie. ....	25
Abbildung 5: DRU-Befunde vor Biopsie. ....	25
Abbildung 6: IPSS-Verteilung nach Symptomschwere im Patientenkollektiv. ....	26
Abbildung 7: Verteilung der Prostatavolumina im Patientenkollektiv. ....	27
Abbildung 8: Verteilung und Häufigkeit von PI-RADS-Scores im Patientenkollektiv. ....	29
Abbildung 9: Anzahl von MRT-Läsionen pro Patienten. ....	30
Abbildung 10: Häufigkeit von Biopsiekomplikationen im Patientenkollektiv. ....	34
Abbildung 11: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Patientenalter. ....	35
Abbildung 12: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert. ....	36
Abbildung 13: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der PSA-Dichte. ...	37
Abbildung 14: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Tastbefund. ....	38
Abbildung 15: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Höhe des IPSS. ....	39
Abbildung 16: Korrelation von IPSS und Prostatavolumen. ....	40
Abbildung 17: Tumorverteilung und Detektionsrate bei vorbiopsierten und biopsienaiven Patienten. ....	41
Abbildung 18: Tumorverteilung in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen. ....	42
Abbildung 19: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score... ..	43
Abbildung 20: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Prostatavolumen. ....	44
Abbildung 21: Tumordetektionsrate bei einer TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml. ....	45
Abbildung 22: Tumordetektionsrate bei einer TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml in Abhängigkeit vom Prostatavolumen. ....	46
Abbildung 23: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart. ....	47
Abbildung 24: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart bezogen auf die Anzahl der MRT-Läsionen. ....	49
Abbildung 25: Minimaler und maximaler Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder nach rigider und elastischer Fusion. ....	50
Abbildung A1: Zonierung der Prostata nach PI-RADS v2.0. ....	73

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason-Score und ISUP-Graduierung .....	3
Tabelle 2: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.....	3
Tabelle 3: Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms .....	4
Tabelle 4: Gruppeneinteilung der klinischen und interventionellen Parameter zur Analyse der Tumordetektionsrate .....	20
Tabelle 5: Technische MRT-Daten.....	28
Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeit von Biopsieart, Fusionsart und Operateur.....	31
Tabelle 7: Stanzzyklinderverteilung aller Zylinder und positiver Zylinder nach Entnahmeverfahren.....	32
Tabelle 8: Tumordetektionsrate aller Entnahmeverfahren kategorisiert nach Gleason-Score..	33
Tabelle 9: Multivariable Analyse von klinischen Einflussfaktoren zur Detektion von Prostatakarzinomen bei Patienten mit und ohne Prostatakarzinom .....	51
Tabelle 10: Multivariable Analyse von Einflussfaktoren zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen zwischen Patienten mit klinisch signifikantem und klinisch insignifikantem Prostatakarzinom .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

AS	<i>active surveillance</i>
bpMRT	biparametrische Magnetresonanztomographie
BPS	Benignes-Prostatasyndrom
BRCA2	<i>breast cancer 2, early-onset</i>
CEUS	<i>contrast enhanced ultrasound</i>
DCE	<i>dynamic contrast enhanced magnet resonance imaging acquisition</i>
DRU	Digital-rektale-Untersuchung
DWI	<i>diffusion weighted image acquisition</i>
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ERSPC	<i>European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy &amp; Oncology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
IPSS	<i>international prostate symptom score</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LDR	<i>low dose rate</i>
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
ProBoCop	<i>Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer</i>
PSA	Prostataspezifisches-Antigen
SIOG	<i>Société Internationale d'Oncologie Gériatrique</i>
START	<i>Standards of Reporting for magnet resonance imaging targeted Biopsy Studies</i>
TMB	Template-Mapping-Biopsie
TNM	<i>tumour node metastasis</i>
TOP	<i>Transperineal Optimized Prostate Biopsy</i>
TRUS	transrektaler Ultraschall
TSB	Template-Sättigungsbiopsie
UICC	<i>union internationale contre le cancer</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

# 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern in den westlichen Ländern dar (Bray et al. 2018). Die Biopsie der Prostata spielt die entscheidende Rolle bei der Diagnosesicherung (Mottet et al. 2021). Die Fusionsbiopsie der Prostata, welche mit Hilfe eines Fusionsbildes aus transrektalem Ultraschall (TRUS) und einer multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) gezielte Biopsien ermöglicht, gewinnt derzeit zunehmend an Bedeutung (Mottet et al. 2021). Hinsichtlich der Tumordetektion ist die Fusionsbiopsie der TRUS basierten Standardbiopsie überlegen (Kasivisvanathan et al. 2018). Diese Arbeit untersucht verschiedene klinische und interventionelle Einflussfaktoren auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie.

Folgend wird ein Überblick über die Diagnostik des Prostatakarzinoms, die verschiedenen Biopsietechniken sowie allgemeine Therapiestrategien gegeben, um einen Zugang zum Thema und zur konkreten Fragestellung der Arbeit zu schaffen.

## 1.1 Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata ist eine subvesikal gelegene Drüse, die zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes zählt (Randazzo und Grobholz 2019). Die Prostata lässt sich unter anatomischen und klinischen Gesichtspunkten einteilen (Randazzo und Grobholz 2019). In der anatomischen Einteilung werden zwei Zonen, Außenzone und Innenzone, unterschieden (Randazzo und Grobholz 2019). Klinisch wird die Einteilung nach McNeal genutzt, wo die Unterteilung in Kapsel, zentrale und periphere Zone, Transitionalzone, anteriore Zone und periurethrale Zone erfolgt (Randazzo und Grobholz 2019). Diese klinische Einteilung findet auch in der Bildgebung der Prostata mittels Magnetresonanztomographie (MRT) Anwendung, ergänzt um eine kраниokaudale Unterteilung der Prostata in Basis, Mitte bzw. midglandulär und Apex (Asbach et al. 2015). Die epithelialen Drüsenzellen der Prostata stellen unter anderem das Prostataspezifische-Antigen (PSA) her, welches zu einer Verflüssigung des Ejakulats beiträgt (Randazzo und Grobholz 2019). Durch ihren engen Bezug zur Blase, der Beckenbodenmuskulatur und die Umschließung der Harnröhre kommt der Prostata bei der Erhaltung der Harnkontinenz eine Rolle zu (Randazzo und Grobholz 2019).

## 1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes weltweit und macht in diesem Zusammenhang etwa 13,5% aller Krebserkrankungen bei Männern aus (Bray et al. 2018). In großen Teilen Europas, so zum Beispiel in Deutschland, ist es mit etwa 62.000 Neuerkrankungen pro Jahr die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes (Bray et al. 2018; ZfKD 2017). Die Entwicklung der Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland hängt unter anderem mit der vermehrten Durchführung von Screening- und

Früherkennungsuntersuchungen, welche auf einer Testung des PSA basieren, zusammen (ZfKD 2017). Dies führte zu einem Anstieg der Inzidenz in den 1980er und 1990er Jahren in Europa und den USA (Bray et al. 2018; Neppi-Huber et al. 2012). Die Mortalität ist dabei im Verhältnis zur Inzidenz in Westeuropa und den vereinigten Staaten von Amerika niedrig bzw. hat sich dort zuletzt verringert und stabilisiert, was mit der verbesserten Früherkennung und Therapie in Verbindung gebracht wird (Bray et al. 2018).

Neben dem Alter, welches den wichtigsten Risikofaktor darstellt, werden in der Literatur zahlreiche weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms diskutiert (Leitzmann und Rohrman 2012). Eine diesbezüglich positive Familienanamnese ist ein Risikofaktor für ein früh auftretendes Prostatakarzinom (Hemminki 2012). Andere Studien konnten bestimmte Keimbahnmutationen als Risikofaktor identifizieren (Nyberg et al. 2020; Page et al. 2019). Bei Patienten mit einer *breast cancer 2, early-onset* (BRCA2)-Genmutation konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines aggressiven Karzinoms in jüngerem Lebensalter ermittelt werden (Nyberg et al. 2020; Page et al. 2019).

Als beeinflussbare Risikofaktoren werden verschiedene Lebensstilfaktoren gezählt, wie Alkohol- und Tabakkonsum, Ernährungsgewohnheiten oder der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln (Leitzmann und Rohrman 2012). Übergewicht identifizierten Vidal et al. (2014) als Risikofaktor für das Auftreten von High-Grade-Karzinomen. Die aktuelle Europäische Leitlinie Prostatakarzinom spricht von modifizierbaren Umweltfaktoren, ohne jedoch eine konkrete Ernährungs- und Lebensweise zu empfehlen (Mottet et al. 2021).

### 1.3 Klassifikation und klinische Signifikanz des Prostatakarzinoms

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms dient der Bildung von Patientengruppen mit Erkrankungen ähnlicher Schwere und Prognose (Mottet et al. 2021). Hieraus ergeben sich verschiedene stadiengerechte Therapieoptionen und Empfehlungen (Mottet et al. 2021). Im Folgenden werden gängige Klassifikationssysteme kurz beschrieben.

#### 1.3.1 Grading des Prostatakarzinoms

Die Entwicklung des Gleason-Scores zum histopathologischen *grading* des Prostatakarzinoms erfolgte bereits zwischen 1966 und 1977 (Epstein et al. 2005). Er basiert auf fünf histologischen Graden (Grad 1 – 5), wobei der häufigste und zweithäufigste Grad im histologischen Präparat addiert den Gleason-Score ergeben (Gleason-Score 2 – 10) (Epstein et al. 2005; Epstein et al. 2016). Im Jahr 2005 entwickelte die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) den Gleason-Score weiter und modifizierte ihn u. a. dahingehend, als dass zur Berechnung nach einer Prostatastanzbiopsie in bestimmten Fällen der häufigste und höchste (entdifferenzierteste) Grad herangezogen werden (Epstein et al. 2005). Angepasst an neue Entwicklungen in Diagnostik, Therapie und Prognose des Prostatakarzinoms erfolgte 2014

basierend auf dem modifizierten Gleason-Score die Implementierung eines neuen Graduierungssystems in fünf Gruppen (ISUP-Grade 1 – 5), die jeweils unterschiedliche Gleason-Scores beinhalten (Tabelle 1) (Epstein et al. 2016). Der zunehmenden Bedeutungslosigkeit der Gleason-Scores 2 – 5, der sehr guten Prognose eines Gleason-Scores von 6 und der signifikant schlechteren Prognose eines Gleason-Scores von 7b (4+3) im Vergleich zu einem Gleason-Score von 7a (3+4) wird dadurch Rechnung getragen (Epstein et al. 2016).

**Tabelle 1: Gleason-Score und ISUP-Graduierung.** Vergleichende modifizierte tabellarische Darstellung von Gleason-Score und korrespondierendem ISUP-Grad nach Mottet et al. (2021). Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

Gleason-Score	2 – 6	7a (3+4)	7b (4+3)	8	9 – 10
ISUP-Grad	1	2	3	4	5

In diesem Zusammenhang empfiehlt die europäische Leitlinie zum Prostatakarzinom eine Graduierung nach den ISUP-Graden (Mottet et al. 2021).

### 1.3.2 Staging des Prostatakarzinoms

Das *staging* des Prostatakarzinoms erfolgt mittels der *tumour node metastasis* (TNM)-Klassifikation, aus der sich das jeweilige Stadium nach der *union internationale contre le cancer* (UICC) ableiten lässt, wie Tabelle 2 zeigt (Brierley et al. 2017).

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.** TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms und die korrespondierenden UICC-Stadien nach Brierley et al. (2017); Mottet et al. (2021). Bei jedem N+ oder M+ Befund liegt automatisch das UICC-Stadium IV vor, unabhängig vom T-Stadium, bei N0 und M0 Status bemisst sich das UICC-Stadium anhand des T-Stadiums (Brierley et al. 2017).

TNM-Klassifikation		UICC-Stadium
T-Stadium	T1: nicht palpabler Tumor (klinisch inapparent) T1a: inzidenteller Tumor < 5% des resizierten Gewebes T1b: inzidenteller Tumor > 5% des resizierten Gewebes T1c: Tumor durch Prostatabiopsie diagnostiziert	Stadium I (N0 und M0)
	T2: palpabler Tumor ohne Kapselextension T2a: einseitiger Tumor mit < 50% Ausdehnung T2b: einseitiger Tumor mit > 50% Ausdehnung T2c: beidseitiger Tumor	
	T3: palpabler Tumor mit Kapselextension T3a: Kapselinfiltration (ein- oder beidseitig) T3b: Infiltration in die Samenblasen	Stadium III (N0 und M0)
	T4: Tumor mit Infiltration benachbarter Strukturen (ausgenommen Samenblasen)	
N-Stadium	N1: regionale Lymphknotenmetastasen	Stadium IV (jedes T)
M-Stadium	M1: Fernmetastasierung M1a: nicht regionale Lymphknotenmetastasen M1b: Knochenmetastasen M1c: jede andere Fernmetastasierung	

### 1.3.3 Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms

Zur Abschätzung des Rezidiv-, Metastasierungs- und Mortalitätsrisikos von lokalen oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen erfolgt die Einteilung in Low-Risk-, Intermediate-Risk- und High-Risk-Karzinome (Mottet et al. 2021). Zur Klassifizierung werden klinische Parameter wie der initiale PSA-Wert, der Gleason-Score der Biopsie und das klinische T-Stadium herangezogen (Tabelle 3), was im Wesentlichen auf der Einteilung nach D'Amico basiert (Mottet et al. 2021).

**Tabelle 3: Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms.** Tabellarische Darstellung der Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms nach Mottet et al. (2021). Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

	Low-Risk-Karzinome	Intermediate-Risk-Karzinome	High-Risk-Karzinome	
Serum-PSA-Wert	< 10 ng/ml	10 – 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	jeder Wert
	und	oder	oder	
Gleason-Score	< 7 (ISUP-Grad 1)	7 (ISUP-Grad 2 bzw. 3)	> 7 (ISUP-Grad 4 bzw. 5)	jeder Score
	und	oder	oder	
T-Stadium	cT1 – cT2a	cT2b	cT2c	cT3 – cT4 oder cN+
Ausbreitung	lokalisiert			lokal fortgeschritten

### 1.3.4 Klinische Signifikanz des Prostatakarzinoms

Ein relevanter Anteil von Prostatakarzinomen bleibt für den Patienten klinisch inapparent oder indolent und bedarf im Zuge dessen eigentlich keiner aktiven Therapie (Matoso und Epstein 2019). Studien, die Präparate von radikalen Prostatektomien untersuchten, definierten ein Tumolvolumen  $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ , einen Gleason-Score von  $\leq 6$  und eine organbegrenzte Ausbreitung des Karzinoms als klinisch insignifikantes Prostatakarzinom (Matoso und Epstein 2019). Epstein et al. (1994) leiteten daraus die sogenannten Epstein-Kriterien ab, die das Vorliegen eines klinisch signifikanten bzw. insignifikanten Prostatakarzinoms über den Befund einer Prostatabiopsie definieren: ein Gleason-Score von 6 in zwei oder weniger Stanzten, ein Karzinomanteil  $< 50\%$  pro Stanze und eine PSA-Dichte von  $< 0,15 \text{ ng/ml}^2$  (Epstein et al. 1994). In der Literatur werden die Uni- oder Bilateralität des Tumors als mögliche zusätzliche Kriterien diskutiert (Matoso und Epstein 2019).

Die *Standards of Reporting for magnet resonance imaging targeted Biopsy Studies* (START)-Kriterien betonen die Wichtigkeit einer einheitlichen Definition von klinischer Signifikanz im Rahmen von Biopsiestudien mit gezielter Probenentnahme und Unterstützung durch eine MRT (Moore et al. 2013). Empfohlen wird aktuell eine Orientierung an bestehenden Definitionen und Kriterien, wobei eine Einteilung ausschließlich unter histopathologischen Gesichtspunkten und nicht unter bildmorphologischen oder laborchemischen Kriterien erfolgen sollte (Moore et al. 2013).

In Studien zur Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome wird die klinische Signifikanz teilweise unterschiedlich definiert, was eine Vergleichbarkeit erschwert (Elwenspoek et al. 2019; Moldovan et al. 2017). Die Definition von klinischer Signifikanz und Insignifikanz anhand der Epstein-Kriterien scheint derzeit die Sicherste zur Vermeidung einer Unterbehandlung von Prostatakarzinomen zu sein (Matoso und Epstein 2019).

## 1.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms basiert initial u. a. auf suspekten Befunden im Rahmen der Digital-rektalen-Untersuchung (DRU) und Veränderungen des Serum-PSA-Wertes (Mottet et al. 2021). Treten abnorme Befunde oder Veränderung dieser Parameter auf, erfolgt zur Diagnosesicherung eine Prostatabiopsie (Mottet et al. 2021). Im Folgenden wird auf die einzelnen Diagnostikschritte eingegangen.

### 1.4.1 Stellenwert des Prostata-spezifischen-Antigens

Erhöhungen des Serum-PSA-Wertes sind mit Erkrankungen der Prostata assoziiert (Stamey et al. 1987). Diese können jedoch sowohl bei gutartigen Veränderungen wie dem Benignen-Prostatasyndrom (BPS) als auch bei einem Prostatakarzinom auftreten (Stamey et al. 1987).

Neben dem Serum-PSA-Wert werden in der klinischen Diagnostik noch weitere PSA-basierte Messungen, wie die PSA-Dynamik (PSA-Verdopplungszeit und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit), die PSA-Dichte (Quotient aus Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen) und das Verhältnis von Freiem-PSA zum Gesamt-PSA eingesetzt (Mottet et al. 2021).

Screeninguntersuchungen, ob eine Erhöhung des PSA-Wertes eine prädiktive Aussage über das Vorliegen eines Prostatakarzinoms machen kann, konnten zeigen, dass eine Erhöhung des PSA-Wertes von  $> 4$  ng/ml in Kombination mit einem suspekten Befund der DRU und/oder des TRUS mehr Prostatakarzinome entdeckt, als die jeweiligen beschriebenen Screeninguntersuchungen für sich alleine genommen (20% Prostatakarzinome wenn PSA-Wert  $> 4$  ng/ml, DRU und TRUS nicht suspekt vs. 31%/28% Prostatakarzinome wenn PSA-Wert  $> 4$  ng/ml, DRU bzw. TRUS suspekt vs. 56% Prostatakarzinome wenn PSA-Wert  $> 4$  ng/ml, DRU und TRUS suspekt)(Catalona et al. 1991). Ohne zusätzliche Bestimmung des PSA-Wertes wären durch DRU oder TRUS fünf (14%) Prostatakarzinome übersehen worden (Catalona et al. 1991). Gleichzeitig stellten die Autoren fest, dass ein unauffälliger PSA-Wert ( $< 4$  ng/ml) ein Prostatakarzinom nicht ausschließt (Catalona et al. 1991). Aufgrund dessen, dass die Höhe des PSA-Wertes mit dem Alter und der Prostatagröße korreliert, wurden altersadjustierte Grenzwerte definiert, welche die Höhe des PSA-Wertes und den Verdacht eines Prostatakarzinoms in einen besseren Zusammenhang bringen (Oesterling et al. 1993). Später durchgeführte Studien konnten zeigen, dass in Populationen mit PSA-Werten  $< 4$  ng/ml ebenfalls eine relevante Anzahl von behandlungsbedürftigen Karzinomen

vorliegt (449 Prostatakarzinome (15,2%), davon 67 (14,9%) mit Gleason-Score  $\geq 7a$  (3+4)), die Anzahl dieser jedoch mit steigenden PSA-Werten korreliert (Thompson et al. 2004).

Zur Einschätzung der Nützlichkeit eines systematischen PSA basierten Screenings bezogen auf die Mortalität des Prostatakarzinoms wurden diverse randomisiert kontrollierte Studien wie die *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) ab den 1990er Jahren durchgeführt (Schröder et al. 2014). Ergebnisse von Nachuntersuchungen des Kollektivs der ERSPC-Studie verweisen auf ein vermindertes relatives Risiko (RR) (RR: 0,79; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,69 – 0,91;  $p = 0,001$ ; relative Risikoreduktion (RRR) 21%) und eine absolute Risikoreduktion (ARR) (absolutes Risiko (AR): 0,61 bzw. 0,49; ARR: 0,11 verhinderte Sterbefälle pro 1000 Personenjahre bzw. 1,28 verhinderte Sterbefälle pro 1000 Personen) in Bezug auf die Prostatakarzinom spezifische Mortalität in der Interventionsgruppe mit PSA-Screening gegenüber der Kontrollgruppe (Schröder et al. 2014). Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 verglich die Ergebnisse von fünf ähnlichen Studien bezüglich der krankheitsspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität (Ilic et al. 2018). Hier wurde ein kleiner Vorteil in der krankheitsspezifischen Mortalität wie oben beschrieben nur in den Screeninggruppen der ERSPC-Studie festgestellt, bei Betrachtung der Gesamtheit der Studien ließ sich keine eindeutige Verminderung des RR erkennen (RR: 0,96; KI 0,85 – 1,08) (Ilic et al. 2018). Die Autoren weisen auf die Heterogenität und Inkonsistenz der Studienergebnisse der verschiedenen Studien hin und betonten, dass der Nutzen eines PSA basierten Screenings gegen mögliche Probleme wie Überdiagnose, Überbehandlung und mögliche durch eine Biopsie bedingte Komplikationen kritisch abgewogen werden muss (Ilic et al. 2018).

In der aktuellen europäischen Leitlinie zum Prostatakarzinom erfolgt eine Empfehlung zur PSA basierten Früherkennung nur für Männer mit einem erhöhten individuellen Risiko (ab 50 Jahre, ab 45 Jahre bei positiver Familienanamnese und afrikanischer Abstammung, ab 40 Jahre bei BRCA2-Mutationsträgern) (Mottet et al. 2021). In jedem Fall sollen Patienten gut über Vor- und Nachteile und potenzielle Risiken einer PSA-Wert Bestimmung aufgeklärt werden (Mottet et al. 2021). Eine klare Empfehlung zu einem festen Serum-PSA-Grenzwert als Biopsieindikation existiert derzeit nicht, stattdessen soll die Entscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation des Patienten (z.B. Alter, DRU-Befund, Serum-PSA-Wert, Familienanamnese) getroffen werden und gegebenenfalls Kontrollmessungen erfolgen, um eine Dynamik feststellen zu können (Mottet et al. 2021).

#### 1.4.2 Digital-rektale-Untersuchung

Die Empfehlungen zur Durchführung einer alleinigen DRU als suffiziente Screeningmethode im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms werden von urologischen Fachgesellschaften weltweit diskutiert und unterschiedlich beurteilt (Naji et al. 2018). Eine Meta-Analyse hat es sich zum Ziel gesetzt, die diagnostische Genauigkeit einer DRU in der Primärversorgung zu untersuchen und wertete dazu die Ergebnisse von sieben Studien aus (Naji

et al. 2018). Die Autoren bewerten die DRU insgesamt als wenig aussagekräftig zum Prostatakarzinomscreening (Naji et al. 2018). Neben der mäßigen diagnostischen Genauigkeit ist die DRU ein relativ subjektives und untersucherabhängiges Verfahren mit eingeschränkter Reproduzierbarkeit zwischen den Befunden einzelner Untersucher (DS Smith und Catalona 1995). Die Reproduzierbarkeit bzw. Übereinstimmung des DRU-Befundes steigt mit klinischer Erfahrung und folgt somit einem Lernprozess (DS Smith und Catalona 1995).

Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und Variabilität der Befunde kann dazu führen, dass Prostatakarzinome allein auf Basis der DRU übersehen werden, wobei übereinstimmende karzinomverdächtige Befunde der DRU manchmal auch zu überflüssigen Biopsien führen (DS Smith und Catalona 1995).

Ein substantieller Anteil von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen wird allerdings nur durch einen tastsuspekten Befund der DRU und die anschließende Biopsie diagnostiziert, weshalb ihre klinische Bedeutung grundsätzlich nicht unterschätzt werden sollte (Okotie et al. 2007).

### 1.4.3 Bildgebende Verfahren in der Prostatakarzinomdiagnostik

#### 1.4.3.1 Ultraschallbasierte Verfahren

Der standardisierte transrektale Graustufen-Ultraschall der Prostata ist zur Erkennung verdächtiger Läsionen in der Prostata bzw. zur visuellen Detektion von Prostatakarzinomen nicht ausreichend (Chen et al. 2016; Walz et al. 2013). In den letzten Jahren wurden weitere ultraschallbasierte Verfahren wie die Elastographie oder der *contrast enhanced ultrasound* (CEUS) entwickelt (Chen et al. 2016; Walz et al. 2013). Die Elastographie und CEUS zeigten teilweise vielversprechende Ergebnisse zur Detektion von Prostatakarzinomen im Vergleich zum herkömmlichen TRUS (Chen et al. 2016).

Aktuell existiert keine Empfehlung der europäischen Leitlinie zur Anwendung eines bestimmten ultraschallbasierten Verfahrens zur Diagnostik des Prostatakarzinoms, ausgenommen des TRUS als Unterstützung im Rahmen der Stanzbiopsie (Mottet et al. 2021).

#### 1.4.3.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT der Prostata zur visuellen Detektion von Prostatakarzinomen bzw. karzinomverdächtiger Läsionen hat Einzug in den klinischen Alltag erhalten und wird als mpMRT durchgeführt (Weinreb et al. 2016). Unter einer mpMRT versteht man die Durchführung und Kombination verschiedener MRT-Sequenzen bestehend aus einer T2-Wichtung, einer *diffusion weighted image acquisition* (DWI)-Sequenz und einer *dynamic contrast enhanced magnet resonance imaging acquisition* (DCE)-Sequenz (Weinreb et al. 2016). Karzinomverdächtige Läsionen zeigen sich in der T2-Wichtung hypointens, in der DWI-Sequenz diffusionseingeschränkt und in der DCE-Sequenz gegebenenfalls durch eine frühe Kontrastmittelaufnahme, wobei die Bedeutung der DCE als geringer gegenüber der von T2-Wichtung und DWI bewertet wird

(Weinreb et al. 2016). Die Beurteilung und Klassifizierung der suspekten Befunde der einzelnen Sequenzen erfolgt mit Hilfe eines validierten fünf Punkte Scoringsystems (I – V), dem *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS), welches von einer internationalen Expertenkommission entwickelt wurde, um eine möglichst strukturierte Befundung von mpMRT-Untersuchungen zu ermöglichen (Weinreb et al. 2016). In der Regel wird ein PI-RADS-Score  $\geq$  III als ein auffälliger oder positiver Befund gewertet und indiziert eine Biopsie, wohingegen ein Score  $\leq$  II als unauffällig oder negativ gewertet wird (Weinreb et al. 2016). Aktuellere Ergebnisse bestätigen diese Unterteilung, da bei akzeptabler Zunahme klinisch insignifikanter Karzinome die wenigsten klinisch signifikanten Karzinome übersehen werden (Drost et al. 2019).

Im Jahr 2015 wurde die zweite Version (PI-RADS v2.0) verabschiedet, die Mindeststandards für eine mpMRT festlegt. Diese beinhalten technische Anforderungen der einzelnen Sequenzen, eine Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla oder 3 Tesla und eine differenzierte anatomische Zuordnung suspekter Läsionen in eine standardisierte Zonierung der Prostata (Weinreb et al. 2016). Im Jahr 2019 erschien eine Aktualisierung (PI-RADS v2.1), die eine Befundung erleichtern bzw. objektiver machen soll und den Nutzen einer biparametrischen MRT (bpMRT), die Kombination aus T2-Wichtung und DWI, diskutiert (Turkbey et al. 2019). Eine Meta-Analyse von Zhen et al. (2019) konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass sich Sensitivität und Spezifität einer mpMRT oder bpMRT hinsichtlich der Tumordetektion nicht wesentlich unterscheiden.

Unabhängig von Weiterentwicklungen der PI-RADS-Klassifikation konnten Studien zeigen, dass die mpMRT im Allgemeinen eine hohe Sensitivität (87 – 93% abhängig von der Definition klinisch signifikanter Karzinome) zur Detektion klinisch signifikanter Karzinome hat und zudem einen hohen negativ prädiktiven Wert aufweist (76 – 89% abhängig von der Definition klinisch signifikanter Karzinome), wodurch potenziell ein Teil (bis zu 25%) der Prostatabiopsien verhindert werden könnte (Ahmed et al. 2017). Die Spezifität (41 – 47% abhängig von der Definition klinisch signifikanter Karzinome) und der positiv prädiktive Wert (51 – 69% abhängig von der Definition klinisch signifikanter Karzinome) sind verhältnismäßig gering und machen eine Biopsie bei einem auffälligen MRT-Befund somit nicht überflüssig (Ahmed et al. 2017). Der negativ prädiktive Wert der mpMRT sinkt zudem mit steigender Prävalenz des Prostatakarzinoms (Moldovan et al. 2017). Ein Unterlassen der Prostatabiopsie bei einem unauffälligen oder negativen Befund in der mpMRT sollte deshalb gegenüber dem individuellen Risiko des Patienten abgewogen werden und nicht pauschal erfolgen (Moldovan et al. 2017).

Gegenwärtig wird in der Europäischen Leitlinie zum Prostatakarzinom die Durchführung einer MRT vor einer Prostatabiopsie empfohlen, wobei Durchführung und Befundung anhand der PI-RADS-Klassifikation erfolgen sollten (Mottet et al. 2021).

#### 1.4.4 Prostatabiopsie

Die Indikation zur Prostatabiopsie besteht in der Regel bei einer Erhöhung bzw. Veränderung des PSA-Wertes oder bei einem karzinomverdächtigen Befund im Rahmen der DRU oder in der mpMRT (Mottet et al. 2021). Standardmäßig wird eine Prostatabiopsie ultraschallgestützt, d. h. TRUS gestützt, durchgeführt (Mottet et al. 2021). Ergänzende bildgebende Verfahren wie eine MRT haben, wie oben beschrieben, Einzug in den klinischen Alltag erhalten und die Möglichkeiten zur Prostatabiopsie erweitert (Mottet et al. 2021). Auf verschiedene Biopsieverfahren wird nun detaillierter eingegangen.

##### 1.4.4.1 TRUS-Standardbiopsie

Die aktuelle Europäische Leitlinie für das Prostatakarzinom empfiehlt im Rahmen einer Erstbiopsie der Prostata die Durchführung einer systematischen TRUS gestützten Stanzbiopsie bestehend aus 10 – 12 Stanzzyklern bei der auf beiden Seiten der Prostata jeweils vom Apex bis zur Basis Stanzzyklern insbesondere der peripheren Zone entnommen werden (Mottet et al. 2021). Diese Empfehlung gilt, sofern eine MRT-Untersuchung im Vorfeld nicht möglich war oder keine karzinomverdächtigen Läsionen in der MRT-Untersuchung sichtbar waren, der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms aber dennoch gegeben ist (Mottet et al. 2021). Zusätzliche Proben können aus Bereichen entnommen werden, die in der DRU als verdächtig ausgemacht wurden oder im TRUS-Bild auffällig erscheinen (Mottet et al. 2021).

Die Stanzzyklern können während der Biopsie über einen transrektalen oder transperinealen Zugangsweg entnommen werden, wobei der transperineale Zugangsweg der weniger angewendete Ansatz ist, technisch aufwändiger ist und der Eingriff in den meisten Fällen in Vollnarkose- oder Spinalanästhesie erfolgt (GL Huang et al. 2019). Über einen transperinealen Zugang gelingt jedoch eine bessere biopsische Abdeckung des Prostatat Apex und der anterioren Zone (Bjurlin et al. 2014). GL Huang et al. (2019) verglichen in einer Studie die Detektionsrate und infektionsbedingte Komplikationen zwischen transperinealem und transrektalem Ansatz. Die Autoren stellten keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate von Prostatakarzinomen fest, jedoch eine signifikant erhöhte Komplikationsrate (2,2% vs. 12,0%;  $p = 0,003$ ) bezüglich infektionsbedingter Komplikationen wie Harnwegsinfekten bei einer transrektalen Biopsie (GL Huang et al. 2019). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate feststellen, jedoch auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtkomplikationsrate beider Ansätze (Xue et al. 2017). Da die transrektale Biopsie üblicherweise unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird, stellt die transperineale Biopsie insbesondere in Gebieten mit einer erhöhten Resistenzlage eine gute Alternative dar (GL Huang et al. 2019).

##### 1.4.4.2 Gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie

Im Vorfeld dieser Biopsiemethode wird eine MRT durchgeführt (Siddiqui et al. 2013). Die Gewebeproben können wie bei der TRUS-Standardbiopsie transperineal oder transrektal

entnommen werden (Marra et al. 2019). Hierbei scheint kein Verfahren dem jeweils anderen hinsichtlich der Tumordetektionsrate überlegen zu sein (Marra et al. 2019). Die unterschiedlichen Möglichkeiten der Bildüberlagerung bzw. Fusion von MRT und TRUS wurden ebenfalls als mögliche Einflussfaktoren auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms untersucht (Watts et al. 2020). Zum einen kann eine kognitive Bildüberlagerung mit anschließender gezielter Entnahme erfolgen, zum anderen eine software- bzw. computergestützte Fusion von MRT und „live“ TRUS-Bild (Watts et al. 2020). Eine kognitive Bildüberlagerung meint in diesem Zusammenhang, dass die MRT-Bilder mit suspekten Läsionen vor der Biopsie durch Operateure gesichtet werden und anschließend eine rein TRUS gestützte gezielte Probenentnahme aus den suspekten Arealen erfolgt (Marra et al. 2019; Yamada et al. 2020). Bei der softwareassistierten Methode wird der MRT-Bilddatensatz eingelesen und maschinell mit dem „live“ TRUS-Bild fusioniert, sodass ein echtes digitales Fusionsbild entsteht (Marra et al. 2019; Yamada et al. 2020). Watts et al. (2020) zeigten in einer Meta-Analyse von neun prospektiven Studien, die eine kognitive Bildüberlagerung mit einer softwareassistierten Bildüberlagerung hinsichtlich der Detektionsrate von Prostatakarzinomen verglichen, dass kein signifikanter Unterschied in der Detektion von klinisch signifikanten Tumoren oder der Gesamtdetektionsrate bestand. Die Autoren erkannten einen Trend zur Überlegenheit der softwareassistierten Methode, da sich nur eine Studie klar für eine kognitive Bildüberlagerung aussprach (Watts et al. 2020). Eine andere Studie bescheinigt der softwareassistierten Methode höhere Detektionsraten bei der Entnahme von Proben aus kleinen MRT-Läsionen ( $\leq 5\text{mm}$ ) und einen größeren medianen Tumoranteil pro Stanzzyylinder (Yamada et al. 2020). Valerio et al. (2015) identifizierten in einem systematischen Review acht verschiedene Systeme zur softwareassistierten Bildüberlagerung, die sich in verschiedenen Punkten voneinander unterschieden. Einen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit der unterschiedlichen Systeme konnten die Autoren dabei nicht feststellen (Valerio et al. 2015). Die verschiedenen Systeme unterschieden sich u. a. in der Art der Fusion, wobei eine elastische (automatische) und rigide (manuelle) Fusion voneinander abgegrenzt werden konnten (Venderink et al. 2018). Bei der elastischen Fusion versucht die Software Unterschiede der Kontur der Prostata in der MRT und dem „live“ TRUS-Bild intraoperativ automatisch auszugleichen, welche durch Bewegungsartefakte oder unterschiedliche Aufnahmetechniken beider Untersuchungen entstanden sein können (Valerio et al. 2015). Das Fusionsbild kann bei dieser Art der Fusion beispielsweise über einen computerbasierten Algorithmus automatisiert unter Anpassung der Organgrenzen bzw. Konturen erstellt werden (Hadaschik et al. 2011). Die elastische Fusion führt durch Anpassung der Konturen in der Regel zur Verzerrung eines Bilddatensatzes, erzeugt aber ein homogeneres Fusionsbild (Logan et al. 2014). Im Rahmen der rigiden Fusion werden die Bilddatensätze nicht direkt verändert, was zu einer weniger akkuraten Anpassung der Konturen der Prostata in MRT und TRUS während der Fusion führt (Logan et al. 2014). Bei dieser Art der Fusion entsteht das Fusionsbild indem die Kontur der Prostata auf den eingelesenen MRT-Bildern mit dem „live“ TRUS-Bild manuell unter Anpassung der Organgrenzen bzw. Konturen in der transversalen, coronaren und sagittalen

TRUS-Ebene fusioniert wird (Hadaschik et al. 2011). Dadurch, dass die Bilddatensätze unverändert bleiben, kommt es zu keiner Veränderung der relativen Anatomie der Prostata, wie es bei der elastischen Fusion der Fall ist (Logan et al. 2014).

Venderink et al. (2018) untersuchten in einer Meta-Analyse den Einfluss der Fusionsart, rigide vs. elastisch, auf die Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate feststellen, da nur eine von 20 analysierten Studien beide Methoden direkt miteinander verglich (Venderink et al. 2018). Die Autoren beschrieben die Notwendigkeit eines direkten Vergleichs von elastischer und rigider Fusion (Venderink et al. 2018).

Vollständigkeitshalber soll die In-Bore-Biopsie an dieser Stelle als dritte Möglichkeit einer gezielten Probenentnahme neben der kognitiven Fusionsbiopsie und der softwareassistierten Fusionsbiopsie erwähnt werden. Bei dieser Methode werden Proben direkt und unter alleiniger MRT-Kontrolle gezielt aus suspekten Arealen entnommen (van der Leest et al. 2019). Im Vergleich zu den beiden anderen Techniken ist so eine sehr genaue Probenentnahme möglich, wobei das Verfahren aber insgesamt sehr aufwendig, nicht überall durchführbar und kostenintensiv ist (Wegelin et al. 2019). Die In-Bore-Biopsie ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

#### 1.4.4.3 Andere Biopsietechniken: Sättigungsbiopsie und Template-Biopsie

Unter einer Sättigungsbiopsie versteht man unabhängig vom transperinealen oder transrektalen Zugang die Entnahme von > 20 Stanzzyllindern mit dem Ziel, Proben aus allen Arealen der Prostata zu entnehmen und so eine umfassende bioptische Abdeckung zu erzielen (Kuru et al. 2013).

Die Template-Biopsie beschreibt allgemein die transperineale Entnahme über ein vordefiniertes Verteilungsmuster der Stanzzyylinder (Kuru et al. 2013). Template-Biopsien können zum einen als Template-Mapping-Biopsie (TMB) zum anderen als Template-Sättigungsbiopsien (TSB) durchgeführt werden (Kuru et al. 2013; Sivaraman et al. 2015). Der Begriff Mapping-Biopsie ist in diesem Zusammenhang als transperineale Biopsie über ein Brachytherapiegitter mit 5 mm Lochabstand und Entnahme eines Stanzzyinders pro Loch definiert (Kuru et al. 2013). In der Vorstellung kann durch diese sehr dichte Platzierung der Zylinder nur ein Tumor übersehen werden, der kleiner als 5 mm ist, entsprechend dem maximalen Abstand von zwei Stanzzyllindern (Sivaraman et al. 2015). In der Praxis zeigen TMB und TSB ausgesprochen hohe Detektionsraten von Prostatakarzinomen durch ihre gute Abdeckung der Prostata (Sivaraman et al. 2015). Die hohe Anzahl benötigter Stanzzyylinder erhöht jedoch den Aufwand und die sehr dichte Abdeckung die Detektion insignifikanter Prostatakarzinome (Sivaraman et al. 2015). Die typischen Einsatzgebiete von TMB und TSB sind wiederholte Biopsien in der Primärdiagnostik und bei einer *active surveillance* (AS)-Strategie (1.5.1 Konservative Behandlungsstrategie) (Sivaraman et al. 2015).

Aufgrund ihrer hohen Detektionsrate werden TMB und TSB im Rahmen zahlreicher klinischer Studien als Referenzstandard zur Einschätzung der diagnostischen Genauigkeit der TRUS-Standardbiopsie und gezielter mpMRT/TRUS Fusionsbiopsien genutzt (Drost et al. 2019).

#### 1.4.4.4 TRUS-Standardbiopsie und gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie im Vergleich

Drost et al. (2019) untersuchten u. a. die diagnostische Genauigkeit und Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome (definiert als ISUP-Grad  $\geq 2$ ) von TRUS-Standardbiopsien im Vergleich zur gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie. Es wurden acht Studien zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie und vier Studien hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit der TRUS-Standardbiopsie eingeschlossen (Drost et al. 2019). Gemessen im Vergleich zu einer Template-Biopsie (1.4.4.3 Andere Biopsietechniken: Sättigungsbiopsie und Template-Biopsie) als Referenzmethode zeigte die gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie gegenüber der TRUS-Standardbiopsie eine höhere Sensitivität (Drost et al. 2019). In Bezug auf die Spezifität zeigten beide Verfahren ähnlich gute Ergebnisse (Drost et al. 2019). Die Detektionsrate für ISUP-Grad  $\geq 2$  Tumore zeigte sich bei der Analyse von 25 Studien, die beide Verfahren direkt miteinander verglichen, höher bei gezielter mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie, sodass bei gezielter Biopsie weniger ISUP-Grad  $\geq 2$  Tumore übersehen wurden als bei einer TRUS-Standardbiopsie (Drost et al. 2019). Mit einbezogen wurden dabei zwei Studien, in denen die gezielte Biopsie über In-Bore-Biopsien entnommen wurde und somit keine Fusion stattfand (Drost et al. 2019). In einer Subgruppenanalyse zwischen vorbiopsierten und biopsienaiven Männern zeigte sich die Überlegenheit der gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie in der Gruppe der vorbiopsierten Männer deutlicher (Drost et al. 2019). Kasivisvanathan et al. (2018) zeigten in einer anderen Untersuchung auch bei biopsienaiven Männern eine signifikant höhere Detektionsrate für klinisch signifikante Tumore, definiert als  $\geq$  Gleason-Score 7a (3+4) in mindestens einem Stanzzyylinder, im Rahmen einer gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie. Die gezielte Biopsie detektierte außerdem eine geringere Anzahl von Gleason-Score 6 (3+3) bzw. ISUP-Grad 1 Tumoren (Kasivisvanathan et al. 2018). Dennoch zeigten andere Daten, dass  $\geq$  Gleason-Score 7a (3+4) bzw. ISUP-Grad  $\geq 2$  Tumore in der gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie übersehen wurden, die durch die TRUS-Standardbiopsie entdeckt wurden (Drost et al. 2019; Mannaerts et al. 2019).

In diesem Zusammenhang wurde die Nützlichkeit einer systematischen Biopsie zusätzlich zu einer gezielter Biopsie zur Detektion klinisch signifikanter Karzinome untersucht (Mottet et al. 2021). Basierend auf den Ergebnissen verschiedener Studien kann bei biopsienaiven Männern durch eine zusätzliche systematische Biopsie die Detektionsrate für ISUP-Grad  $\geq 2$  Tumore relativ um etwa 16% (absolut 4,3 – 5,2%) gesteigert werden, bei bereits vorbiopsierten Männern relativ um etwa 10% (absolut 2,3%), jeweils im Vergleich zur alleinigen gezielter Biopsie (Mottet et al. 2021).

Im Vergleich zur TRUS-Standardbiopsie führen gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsien seltener zu einem *upgrading*, einer Erhöhung des Gleason-Scores nach einer radikalen Prostatektomie und pathologischer Begutachtung der gesamten Prostata, weshalb sie somit geeigneter zur risikostratifizierten Therapiewahl zu sein scheinen (Goel et al. 2020). Das *downgrading*, eine Verringerung des Gleason-Scores, unterscheidet sich bei beiden Verfahren nicht signifikant (Goel et al. 2020).

#### 1.4.4.5 Komplikationen der Prostatabiopsie

Die transrektale und transperineale TRUS-Standardbiopsie sind insgesamt gut verträgliche Diagnostikverfahren bei denen es selten zu schweren Komplikationen wie Sepsis oder schweren rektalen Blutungen kommt (Loeb et al. 2013). Hämaturie und Hämatospermie sind gängige Begleiterscheinungen nach der Biopsie und verlaufen in den meisten Fällen selbstlimitierend (Loeb et al. 2013). Infektionsbedingte Komplikationen wie Harnwegsinfekte sind der häufigste Grund für Hospitalisierungen nach Biopsien (Loeb et al. 2013). Im Rahmen der transrektalen Biopsie ist deshalb eine Antibiotikaphylaxe vor der Biopsie empfohlen (Mottet et al. 2021). Die Mortalität ist mit  $< 1\%$  als sehr gering anzusehen (Loeb et al. 2013).

Die Komplikationsraten zwischen transperinealem und transrektalen Ansatz scheinen vergleichbar hoch zu sein (Xue et al. 2017). Eine Studie zeigte jedoch weniger Komplikationen bei einer transperineal durchgeführten gezielten Fusionsbiopsie im Vergleich zu einer TRUS-Standardbiopsie (H Huang et al. 2016).

## 1.5 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt anhand des Tumorstadiums risikoadaptiert und patientenorientiert (Mottet et al. 2021). Im Wesentlichen lässt sich eine konservative Behandlungsstrategie von einer aktiven Therapie unterscheiden (Mottet et al. 2021).

### 1.5.1 Konservative Behandlungsstrategie

Unter konservativen Behandlungsansätzen versteht man beispielsweise die AS, bei der es sich um einen Ansatz mit einer protokollbasierten Überwachung des Patienten handelt (Bruinsma et al. 2017). Die AS dient dazu, die Progression eines Tumors möglichst früh zu erkennen und im gegebenen Fall eine aktive Therapie zu ermöglichen, ohne bei risikoarmer Ausgangssituation mögliche Komplikationen einer aktiven Therapie in Kauf nehmen zu müssen (Albertsen 2015). Typische Mittel zur Überwachung bei AS sind regelmäßige Kontrollen von PSA-Werten, MRT-Untersuchungen und wiederholte gezielte Prostatabiopsien, um eine Progression des Prostatakarzinoms zu erkennen (Albertsen 2015). Aktuell sollte eine AS-Strategie allen Patienten mit einem Low-Risk-Prostatakarzinom (ISUP-Grad 1) und einer Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren angeboten werden (Mottet et al. 2021). Von der AS abzugrenzen ist das *watchful waiting*, welches in palliativer Intention bei schlechter Krankheitsprognose als abwartende Therapie zum Einsatz kommt (Bruinsma et al. 2017).

### 1.5.2 Aktive Therapie

Die radikale Prostatektomesektomie und die perkutane Bestrahlung stellen aktive kurative Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms dar (Mottet et al. 2021). Sie können im Rahmen einer Low-, Intermediate- und High-Risk-Erkrankung als Primärtherapie angeboten werden (Mottet et al. 2021). Häufige und relevante Komplikationen der Prostatektomie sind erektile Dysfunktion und Harninkontinenz (Mottet et al. 2021). Relevante Nebenwirkungen der Bestrahlung sind urogenitaler (Dysurie, Hämaturie, Harnverhalt) oder gastrointestinaler (rektale Blutungen, Diarrhoe, Proktitis) Natur (Matzinger et al. 2009). Das onkologische *outcome* (Prostatakarzinom spezifische Mortalität bzw. Überleben, Freiheit von Krankheitsprogress und Metastasierung) scheint bei beiden Optionen vergleichbar gut zu sein (Hamdy et al. 2016). Von der perkutanen Bestrahlung lässt sich die Brachytherapie abgrenzen, die wiederum in die High-Dose-Rate- und die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie unterteilbar ist (Mottet et al. 2021). Ausgewählten Patienten mit einem Intermediate-Risk-Prostatakarzinom kann eine LDR-Brachytherapie als Monotherapie angeboten werden (Mottet et al. 2021).

### 1.5.3 Fokale Therapie

Die fokale Therapie des Prostatakarzinoms fast aller Risikogruppen spielt im Rahmen von klinischen Studien eine Rolle und ist deshalb als alleinige Therapie außerhalb dieser nicht indiziert (Mottet et al. 2021). Gemeinsames Ziel fokaler Therapien ist die minimalinvasive sichere Behandlung von Prostatakarzinomen unter Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen der aktiven Therapiemöglichkeiten (Kasivisvanathan et al. 2013). Zu den in Studien untersuchten Verfahren gehören *high intensity focused ultrasound*, fokale Kryotherapie, irreversible Elektroporation, fokale Laserablation und die photodynamische Therapie (Ahdoot et al. 2019). Alle zeigen vielversprechende Ansätze und könnten in Zukunft bei verbesserten Möglichkeiten der Bildgebung der Prostata und einer gezielteren, suffizienteren Erfassung der Tumorerkrankungen durch die Prostatabiopsie an Bedeutung gewinnen (Ahdoot et al. 2019).

## 1.6 Ziele der Arbeit

Die gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata hat dazu beigetragen, die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome gegenüber einer systematischen TRUS-Standardbiopsie zu verbessern und die Detektionsrate klinisch insignifikanter Karzinome zu senken (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018).

Die Ziele der Untersuchungen dieser Arbeit sind:

Die Identifizierung klinischer und interventioneller Parameter, welche einen Einfluss auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie haben können. Hierbei soll evaluiert werden, welche Parameter dazu beitragen können insbesondere mehr klinisch signifikante Karzinome zu entdecken.

Die Bedeutung der Art der intraoperativen Bildüberlagerung (Fusion) als möglichen Einflussfaktor zu überprüfen. Eine elastische Fusion soll mit einer rigiden Fusion hinsichtlich der Detektionsrate klinisch signifikanter und insignifikanter Karzinome verglichen werden. In der aktuellen Literatur finden sich hierzu nur wenige Untersuchungen die beide Fusionsarten direkt miteinander in einem Kollektiv vergleichen und der Frage eines diagnostischen Vorteils nachgehen (Venderink et al. 2018).

Die Zusammenhänge und Abhängigkeiten der untersuchten Parameter festzustellen. Hieraus sollen gegebenenfalls Konsequenzen für das diagnostische Vorgehen beim Verdacht auf ein Prostatakarzinom im klinischen Alltag gezogen werden. Das Ziel ist die optimierte Identifikation von Patienten für eine mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen der *Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer* (ProBoCoP)-Studie (Ethikantragsnummer 27/9/17, Ethikvotum vom 29.09.2017, Amendment vom 09.10.2018). Die ProBoCoP-Studie ist eine prospektive, monozentrische, nicht randomisierte, nicht interventionelle und unverblindete offene klinische Beobachtungsstudie. Zusätzlich zu den in dieser Arbeit prospektiv eingeschlossenen Patienten erfolgte der retrospektive Einschluss von Patienten, welche sich zwischen dem 01.03.2016 – 01.10.2017 einer mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) unterzogen haben (Amendment vom 09.10.2018).

In diese Untersuchung wurden alle einwilligungsfähigen Männer eingeschlossen, die sich zwischen März 2016 und Juni 2019 bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms einer Prostatastanzbiopsie unterzogen. Als klinischer Verdacht wurde dabei eine Erhöhung des altersabhängigen PSA-Wertes, die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, sowie das Vorliegen einer suspekten DRU definiert.

Der Einschluss erfolgte abhängig von der Art der Prostatastanzbiopsie. Patienten, die sich einer mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie oder einer transperinealen Biopsie bei unauffälligem MRT-Befund oder nicht durchgeführtem MRT unterzogen, wurden eingeschlossen, um eine Vergleichbarkeit mit der Tumordetektionsrate in der Literatur zu gewährleisten und einen Selektionsbias auszuschließen. Sofern Patienten mehrfach in diesem Zeitraum eine mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie erhielten wurden nach Möglichkeit jeweils die Ergebnisse der jeweiligen Biopsien ausgewertet und als verschiedene Fälle betrachtet ( $n = 7$ ), um ein Maximum an Informationen zu gewinnen. Unabhängig vom Diagnosezeitpunkt wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom unter AS-Strategie in die Untersuchung eingeschlossen. In diesen Fällen erfolgte der Einschluss unabhängig von der Art der durchgeführten Primärdiagnostik bzw. Biopsiemethode.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit mangelnder Einwilligungsfähigkeit, einem metastasierten Prostatakarzinom, einem anderen nicht kurativ versorgten oder in Remission befindlichen Tumorleiden, einer Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten aufgrund anderer Erkrankungen sowie Patienten, die nicht operabel waren. Die nicht gegebene Operabilität wurde definiert als ein Karnofsky-Index  $< 70\%$ .

### 2.2 mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie

Nachfolgend erfolgt die Darstellung der MRT- und Biopsiemodalitäten.

### 2.2.1 Präbiopsie MRT

Die in der UMG durchgeführten MRT-Untersuchungen erfolgten ohne Einsatz einer Endorektalspule in der Regel mit einer Feldstärke 3 Tesla (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen). Nicht in der UMG durchgeführte Untersuchungen erfolgten sowohl mit 3 Tesla als auch mit 1,5 Tesla.

Suspekte Läsionen wurden radiologisch beurteilt ggf. in den MRT-Bildern markiert und mindestens jedoch nach PI-RADS v2.0 oder in Ausnahmefällen nach PI-RADS v1.0 schriftlich klassifiziert. Die Auswertung und Befunderstellung erfolgte im klinischen Alltag und wurde durch Radiologen mit unterschiedlicher klinischer Erfahrung durchgeführt. Für nicht in der UMG durchgeführte Untersuchungen lagen externe Befunde vor.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die MRT-Befunde der Patienten nach der Beschreibung von suspekten Läsionen untersucht, die für diese Analyse als PI-RADS-Score  $\geq$  III definiert wurden, sowie die MRT-Bilder in der T2-Sequenz und die DWI-Sequenz nach eingezeichneten verdächtigen Läsionen untersucht. Außerdem wurden Biopsieprotokolle, die ein anatomisches Modell der Prostata mit Einteilung in 39 Zonen nach PI-RADS v2.0 zeigen (6 Anhang, Abbildung A1) mit in die Analyse einbezogen und die dort eingezeichneten Läsionen mit den MRT-Läsionen im Befund hinsichtlich ihrer Kongruenz verglichen. In diesem Zuge konnten zusätzliche und abweichende Läsionen ermittelt werden (2.2.2 Biopsietechnik und Bildregistrierung).

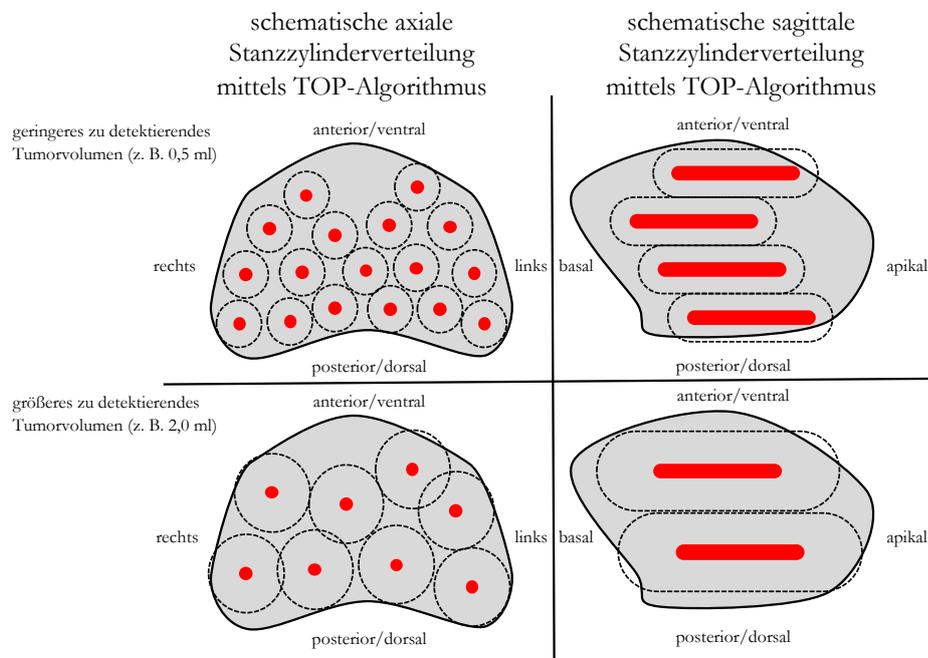
### 2.2.2 Biopsietechnik und Bildregistrierung

Alle in der UMG durchgeführten Biopsien wurden in Steinschnittlage, transperineal und unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Nach der Biopsie erfolgte die Anlage eines transurethralen Dauerkatheters und die stationäre Überwachung aller Patienten. Im Verlauf des stationären Aufenthalts wurde der transurethrale Dauerkatheter wieder entfernt und die Patienten im Anschluss entlassen.

Jede Prozedur wurde softwareassistent mit Hilfe des BiopSee™ Systems (Version 2.1 Medcom GmbH, Darmstadt) durchgeführt. BiopSee™ besteht aus einem Computer mit integrierter Software, sowie einem speziellen Ultraschallkopf zur transrektalen Anwendung, der während der Biopsie am Eingriffstisch fixiert ist und longitudinale und rotatorische Bewegungen zur Erfassung der Prostata zulässt (Kuru et al. 2012). Zunächst wurden die transversalen MRT-Aufnahmen (T2 und DWI) in das System eingelesen und suspekten Läsionen, sofern auf Basis des MRT-Befundes vorhanden, eingezeichnet. Außerdem konnten zusätzliche durch den Operateur gesichtete Läsionen eingezeichnet werden. Im nächsten Schritt erfolgte die Fusion. Mit Hilfe von BiopSee™ kann dabei aus einer Serie von transversalen TRUS-Bildern eine 3D Rekonstruktion der Prostata erstellt werden (Kuru et al. 2012). Die eingelesenen MRT-Bilder werden mit dieser 3D Rekonstruktion der Prostata fusioniert (Kuru et al. 2012). Die Fusion wurde entweder rigide oder elastisch durchgeführt (1.4.4.2 Gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie).

Bei den mpMRT/TRUS Fusionsbiopsien wurden zunächst gezielte Stanzzyylinder aus im MRT als suspekt bezeichneten Läsionen und anschließend i.d.R. systematische Stanzzyylinder entnommen, um die bestmögliche Abdeckung der Prostata und die größtmögliche Tumordetektionsrate zu erzielen. Areale die bereits gezielt biopsiert wurden, wurden nicht erneut biopsiert. Bei den transperinealen Biopsien im Rahmen eines unauffälligen oder nicht durchgeführten MRT erfolgte mittels BiopSee™ keine Fusion und gezielte Probenentnahme. Hier wurden nur systematische Stanzzyylinder entnommen.

Die Anzahl und Lokalisation der Stanzzyylinder wurden mit Hilfe des *Transperineal Optimized Prostate Biopsy* (TOP)-Algorithmus kalkuliert. Der TOP-Algorithmus kann gemeinsam mit BiopSee™ angewendet werden und errechnet anhand eines vorher eingestellten virtuellen gerade noch zu detektierenden Tumorumfanges (TOP-Algorithmuseinstellung) in Millilitern sowie des Prostata Volumens des Patienten die räumliche Anordnung und Anzahl der Stanzzyylinder (Kesch et al. 2017).



**Abbildung 1: Schematische Stanzzyylinderverteilung und Organabdeckung der Prostata durch den TOP-Algorithmus.** Abgebildet sind ein Axial- und Sagittalschnitt durch ein Schema der Prostata. Gezeigt ist die theoretische Anordnung von Stanzzyindern (rot) zur Biopsie der Prostata für unterschiedlich angenommene Tumorumfänge. Die gestrichelten Linien geben den von einem Zylinder theoretisch erfassten Bereich an, der zur Detektion geringerer Tumorumfänge entsprechend kleiner ist. Bei in diesem Beispiel gleichem Prostata Volumen und erreichter Abdeckung ist die Anzahl benötigter Zylinder für geringere Tumorumfänge größer. Modifizierte Darstellung nach Kesch et al. (2017). Mit freundlicher Genehmigung des Karger-Verlags.

Dabei deckt jeder Zylinder abhängig vom eingestellten Tumorumfang ein bestimmtes Volumen in der Prostata ab, wodurch mit Hilfe des Gesamtvolumens der Prostata errechnet werden kann wie groß die Organabdeckung in Prozent ist (Kesch et al. 2017). Theoretisch kann eine Organabdeckung von 100% erreicht werden. Je größer das durch einen Zylinder abgedeckte Volumen ist, desto geringer ist die Anzahl der benötigten Zylinder (Abbildung

1). Die räumliche Auflösung ist dabei jedoch schlechter und kleinere Tumore können theoretisch übersehen werden (Kesch et al. 2017).

Alle Zylinder wurden unter Verwendung eines transperinealen Rasters mit 5 mm Lochabstand über die zuvor vorgegebenen Positionen entnommen und dokumentiert. Die TOP-Algorithmuseinstellung konnte in Abständen von jeweils 0,5 ml zwischen 0,5 – 2,5 ml eingestellt werden. Eine TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml bedeutete in diesem Zusammenhang die bestmögliche räumliche Auflösung der Abdeckung der Prostata, bei vorgegebener Stanzzylinderanzahl und Verteilung. Während der Biopsie erfolgte die Kontrolle des Nadelverlaufs mit dem TRUS. Sowohl die Fusion als auch die gezielte oder systematische Stanzzylinderentnahme wurden während einer Biopsie bzw. Prozedur durch den gleichen Operateur vorgenommen. Es wurden jedoch nicht alle Studienbiopsien durch den gleichen Operateur durchgeführt. Drei verschiedene Operateure mit mehrjähriger Erfahrung führten insgesamt etwa 89% aller Biopsien durch.

Zur Analyse der einzelnen Stanzzylinder wurden die von der BiopSee™ Software generierten Berichte genommen, um eine Einschätzung der Genauigkeit bzw. Abweichung einzelner Zylinder vom tatsächlich vorgegeben Ziel vornehmen zu können. Weitere relevante Daten über die einzelnen Zylinder wurden aus den Pathologiebefunden des Instituts für Pathologie der UMG gewonnen. Qualitative Daten wie Zylinderlänge, Karzinomanteil pro Zylinder und eine Klassifizierung nach Gleason-Score und ISUP-Grad konnten dadurch erhoben werden. In Kombination mit den softwaregenerierten Berichten konnte evaluiert werden wie viele gezielte bzw. systematische Zylinder einen Karzinomanteil hatten. Außerdem ließen sich so Lagebeziehungen systematischer Stanzzylinder mit Karzinomanteil und suspekter Läsionen untersuchen. Die BiopSee™ Software diente außerdem dazu die Art der durchgeführten Fusion festzustellen, wobei eine Einteilung in elastische und rigide Fusion erfolgte.

### 2.3 Datenerhebung der klinischen Parameter

Die Erhebung der klinischen Patientendaten erfolgte retrospektiv zwischen Juli 2019 und Februar 2020 in einer Microsoft Excel Datenbank (Version 16.48).

Als Grundlage dienten digitale Patientenakten und digitale Archive, wobei hier klinische Parameter wie Patientenalter, Serum-PSA-Werte, PSA-Dichte (berechnet als Quotient aus Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen), DRU-Befund, *international prostate symptom score* (IPSS), Prostatavolumen, Vorbiopsien (stattgehabte TRUS-Standardbiopsien: Entnahme von 10 – 12 Stanzzylindern unter alleiniger TRUS-Kontrolle), Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen der Patienten erhoben werden konnten. Der IPSS wurde bei einem Teil der Patienten im Rahmen der stationären Aufnahme erhoben. Die Akten dienten außerdem der Identifikation möglicher Komplikationen im Rahmen des Eingriffs. Hierzu zählten Infekti-

onen mit multiresistenten Keimen, Harnverhalt, Makrohämaturie, Blasantamponade, Hämatospermie, Harnwegsinfektionen, Prostatitis und erneute stationäre Aufnahme. Der Nachbeobachtungszeitraum für diese Komplikationen betrug 30 Tage.

## 2.4 Einfluss klinischer und interventioneller Parameter auf die Tumordetektionsrate

Als Detektionsrate wurde die Anzahl positiv biopsierter Patienten im Verhältnis zu der Gesamtzahl biopsierter Patienten in jeder Gruppe definiert. Um mögliche klinische oder interventionelle Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms haben könnten, wurde das Kollektiv je nach untersuchtem Parameter in verschiedene Subgruppen eingeteilt. Tabelle 4 fasst die untersuchten Parameter und die gebildeten Gruppen zusammen.

**Tabelle 4: Gruppeneinteilung der klinischen und interventionellen Parameter zur Analyse der Tumordetektionsrate.** Tabellarische Darstellung der in dieser Arbeit untersuchten klinischen und interventionellen Parameter. In der linken (grauen) Spalte sind die jeweiligen Parameter zu finden. Die mittlere Spalte stellt die jeweiligen gebildeten Gruppen bzw. Subgruppen dar zwischen denen die Tumordetektionsrate verglichen wurde. Für einige Parameter findet sich in der rechten Spalte eine Erläuterung zur Gruppenbildung oder zu zusätzlichen Untersuchungen.

Gruppeneinteilung der analysierten klinischen und interventionellen Parameter		
Parameter	Gruppierung	Erläuterung
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 60 Jahre</li> <li>• 60 – 75 Jahre</li> <li>• ≥ 75 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppierung anhand der Altersverteilung im Patientenkollektiv</li> <li>• In der Gruppe von 60 – 75 Jahren befinden sich etwa 50% der Patienten</li> <li>• In den anderen Gruppen jeweils etwa 25% der Patienten</li> </ul>
Serum-PSA-Wert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 4 ng/ml</li> <li>• 4 – 10 ng/ml</li> <li>• 10 – 20 ng/ml</li> <li>• &gt; 20 ng/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung von vier Risikogruppen</li> </ul>
PSA-Dichte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 0,15 ng/ml<sup>2</sup></li> <li>• &gt; 0,15 ng/ml<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung von zwei Risikogruppen</li> </ul>
DRU-Befund	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspekt</li> <li>• Nicht suspekt</li> </ul>	
IPSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 8 Punkte (keine/leichte Symptome)</li> <li>• 8 – 19 Punkte (mittelschwere Symptome)</li> <li>• 20 – 35 Punkte (schwere Symptome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppierung anhand der Symptomschwere nach Gratzke et. al (2015)</li> <li>• Zusätzlich Untersuchung der Korrelation von IPSS und Prostatavolumen</li> </ul>
Prostatavolumen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 40 ml</li> <li>• 40 – 90 ml</li> <li>• &gt; 90 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppierung anhand der Volumenverteilung im Patientenkollektiv</li> <li>• In der Gruppe von 40 – 90 ml befinden sich etwa 50% der Patienten</li> <li>• In den anderen Gruppen jeweils etwa 25% der Patienten</li> <li>• Zusätzlich Untersuchung der Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Organabdeckung mit Hilfe des TOP-Algorithmus</li> </ul>
Vorbiopsiestatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsienaiv</li> <li>• Vorbiopsiert <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum zwischen letzter Vorbiopsie und Studienbiopsie <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 12 Monate</li> <li>• 12 – 24 Monate</li> <li>• 24 – 60 Monate</li> <li>• &gt; 60 Monate</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsienaiv: Patienten ohne zuvor stattgehabte TRUS-Standardbiopsie</li> <li>• Vorbiopsiert: Patienten mit zuvor stattgehabter TRUS-Standardbiopsie</li> </ul>
Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose vorhanden (ja)</li> <li>• Diagnose nicht vorhanden (nein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditäten: Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie</li> <li>• Zusatzdiagnose: BPS</li> </ul>
PI-RADS-Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>• III</li> <li>• IV</li> <li>• V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Gruppe anhand des höchsten diagnostizierten PI-RADS-Scores</li> </ul>
Fusionsart	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigide Fusion</li> <li>• Elastische Fusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich Untersuchung des Abstandes systematisch positiver Stanzzyylinder zu MRT suspekten Läsionen in Abhängigkeit von der Fusionsart</li> </ul>
Entnahmeverfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gezielte Stanzzyylinderentnahme</li> <li>• Systematische Stanzzyylinderentnahme</li> </ul>	

Es wurden Detektionsraten in Gruppen verglichen, die sich durch Alter, Serum-PSA-Wert, PSA-Dichte, DRU-Befund, IPSS, Prostatavolumen, Vorbiopsiestatus, bestimmte Komorbiditäten (Diabetes mellitus und/oder arterielle Hypertonie als Diagnose in der Patientenakte), die Zusatzdiagnose BPS (definiert über eine medikamentöse Therapie und/oder Diagnose in der Patientenakte), PI-RADS-Score und der Art der durchgeführten Fusion (rigide vs. elastisch) unterschieden. Zusätzlich wurden Anzahl und Häufigkeiten der detektierten Tumore durch gezielte und systematische Stanzzyylinder untersucht. Der Einfluss der oben genannten Parameter wurde insbesondere anhand der detektierten klinisch signifikanten Karzinome, definiert als Gleason-Score  $\geq 7$  bzw. ISUP-Grad  $\geq 2$ , und der klinisch insignifikanten Karzinome definiert.

## 2.5 Statistische Auswertung, Tabellen und Abbildungen

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden alle untersuchten Parameter hinsichtlich ihrer Verteilung und Häufigkeit des Auftretens im Kollektiv analysiert. Bei stetigen Variablen erfolgte zudem die Bestimmung von Minimum, Maximum, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), Median und *interquartile range* (IQR).

T-Tests dienten der Feststellung von Gruppenunterschieden hinsichtlich klinischer Parameter (Alter, Serum-PSA-Wert, Prostatavolumen, Anzahl gezielt entnommener Zylinder) zwischen Patienten nach rigider bzw. elastischer Fusion.

Zur univariablen Analyse von Einflussfaktoren auf die Detektionsrate, insbesondere von signifikanten Tumoren (Gleason-Score  $\geq 7$  bzw. ISUP-Grad  $\geq 2$ ) wurden Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstests durchgeführt. Bei stetigen Variablen erfolgte hierzu eine Gruppierung orientiert an Risikogruppen oder der Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv (2.4 Einfluss klinischer und interventioneller Parameter auf die Tumordetektionsrate).

Ein Mann-Whitney-Test wurde durchgeführt, um die Abstandsverteilung systematisch positiver Stanzzyylinder zwischen Patienten mit elastisch und rigide durchgeführter Fusion vergleichen zu können.

Die Korrelation von IPSS und Prostatavolumen wurde mittels dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $R^2$ ) berechnet. Der Korrelationskoeffizient wurde interpretiert als:  $R^2 < 0,6$  schwache Korrelation;  $R^2 0,6 - 0,8$  moderate Korrelation;  $R^2 > 0,8$  starke Korrelation.

Alle oben aufgeführten Tests wurden mit XLSTAT (XLSTAT 2020, ver. 4.1, Addinsoft, New York, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde definiert als  $p < 0,05$ .

Eine multivariable Analyse von Einflussfaktoren auf die Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (Gleason-Score  $\geq 7$  bzw. ISUP-Grad  $\geq 2$ ) und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen (Gleason-Score  $< 7$  bzw. ISUP-Grad  $< 2$ ) wurde mittels Re-

gressionsanalyse durchgeführt. In das multivariable Modell wurden nur Parameter eingeschlossen deren p-Wert in der univariablen Analyse  $\leq 0,1$  lag. Nicht alle Parameter mit einem p-Wert von  $\leq 0,1$  konnten in die Modelle eingeschlossen werden, um unnötige Komplexität und statistische Überanpassung (*overfitting*) zu vermeiden. Es wurden zwei Modelle entwickelt. Zunächst wurde der Einfluss der eingeschlossenen Parameter bei Patienten mit einem Prostatakarzinom gegenüber Patienten ohne einem Prostatakarzinomnachweis in der Biopsie verglichen. Anschließend wurde der Einfluss innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom hinsichtlich des Auftretens von klinisch signifikanten Tumoren gegenüber klinisch insignifikanten Tumoren verglichen. In beiden Modellen wurden die eingeschlossenen Parameter jeweils kategorial betrachtet und ihr Einfluss in Bezug zu einer Referenzgruppe gesetzt. Im ersten Modell wurden die Parameter Alter (< 60 Jahre, 60 – 70 Jahre, > 70 Jahre), Serum-PSA-Wert (< 4 ng/ml, 4 – 10 ng/ml, 10 – 20 ng/ml, > 20 ng/ml), Prostatavolumen (< 40 ml, 40 – 90 ml, > 90 ml), IPSS (< 8 Punkte, 8 – 19 Punkte, 20 – 35 Punkte) und PI-RADS-Score (<V, V) eingeschlossen. Im zweiten Modell wurden abgesehen vom IPSS die gleichen Parameter in gleicher Kategorisierung eingeschlossen. Die erste Gruppe jeden Parameters bildete dabei die Referenzgruppe. Die *odds ratios* (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden berechnet, wobei für die Referenzgruppen die OR = 1 galt. Eine OR > 1 bedeutete ein höheres Risiko für ein Prostatakarzinom bzw. ein klinisch signifikantes Karzinom, die Ereignisrate also höher als in der Referenzgruppe lag. Umgekehrt bedeutete eine OR < 1 ein geringeres Risiko für ein Prostatakarzinom bzw. ein klinisch signifikantes Karzinom und die Ereignisrate somit niedriger als in der Referenzgruppe lag.

Die multivariable Analyse wurde mit dem Programm „R“ (R ver. 3.6.0 und RStudio ver. 1.1.959 2018, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  gesetzt.

Alle Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit wurden mit Microsoft Excel (Version 16.48), Microsoft Power-Point (Version 16.48) oder XLSTAT (XLSTAT, ver. 4.1., Addinsoft, New York, USA) erstellt.

### 3 Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt die Rekrutierung und Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Zu Beginn der Datenerhebung hatten 576 Patienten in die ProBoCop-Studie eingewilligt. Die für diese Auswertung gefassten Kriterien führten zu einem Ausschluss von 138 Patienten (121 da diese nur eine radikale Prostatektomie erhielten und nicht biopsiert wurden, 11 Patienten wurden doppelt aufgenommen und folgend gestrichen, 6 Patienten erhielten keine mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie oder transperineale Biopsie), sodass 438 Patienten in die Auswertung eingeschlossen wurden.

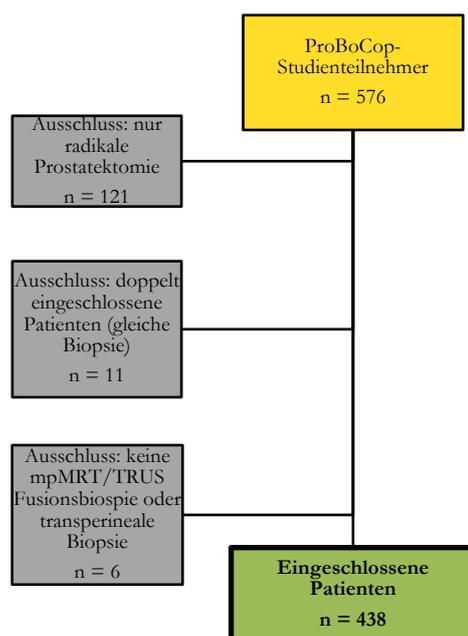
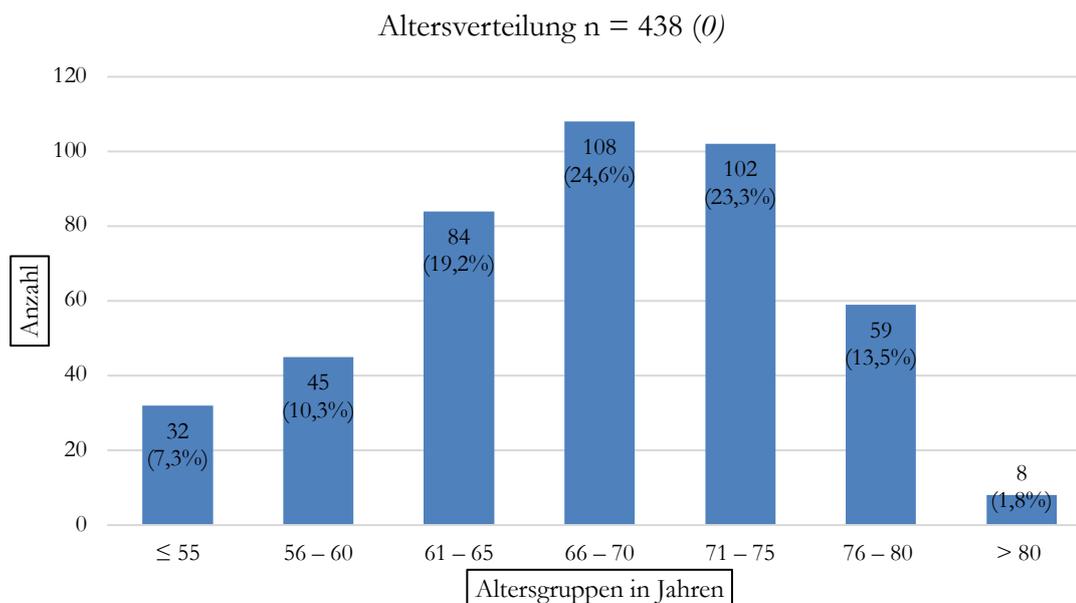


Abbildung 2: Patientenkollektiv und Rekrutierung.

#### 3.1 Demographische und klinische Daten

##### 3.1.1 Alter

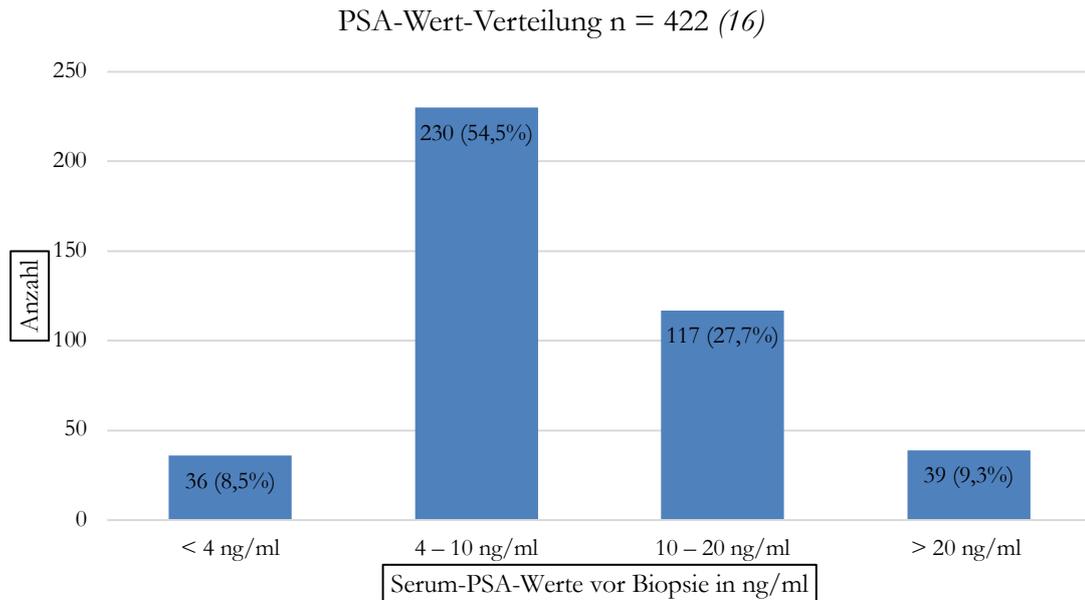
Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Biopsie 46,7 Jahre alt, der älteste 86,6 Jahre. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Biopsie betrug 67,1 Jahre (MW 67,1; SD  $\pm$  7,3). 50% der Patienten waren zum Biopsiezeitpunkt zwischen 62,1 und 72,6 Jahre alt (IQR 62,1 – 72,6 Jahre). Das mediane Alter betrug 67,9 Jahre, eine Altersverteilung zeigt Abbildung 3.



**Abbildung 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.1.2 Prostataspezifisches-Antigen

Bei 422 Patienten wurde unmittelbar vor der Biopsie der Serum-PSA-Wert bestimmt, wobei der Zeitpunkt maximal vierzehn Tage vor der Biopsie lag. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Serum-PSA-Werte im Kollektiv eingeteilt in vier Risikogruppen abhängig von der Höhe des PSA-Wertes. Die meisten Werte lagen dabei in der Gruppe zwischen 4 – 10 ng/ml (230 Patienten, 54,5%). Der niedrigste PSA-Wert zum Biopsiezeitpunkt lag bei 0,4 ng/ml, der höchste Wert bei 391,6 ng/ml. Der durchschnittliche PSA-Wert betrug 12,4 ng/ml (SD ± 24,2 ng/ml), der mediane PSA-Wert 8,3 ng/ml (IQR 6,2 – 12,3 ng/ml).



**Abbildung 4: Serum-PSA-Werte vor Biopsie.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.1.3 Digital-rektale-Untersuchung

Der Befund der DRU zeigte sich bei einem Großteil der Patienten unauffällig (283 Patienten, 64,6%). Bei 54 Patienten (12,3%) wurde der Tastbefund vor der Biopsie als suspekt beurteilt und damit als karzinomverdächtig eingestuft. In 101 Fällen (23,1%) konnte der Befund der DRU nicht eruiert werden (Abbildung 5).

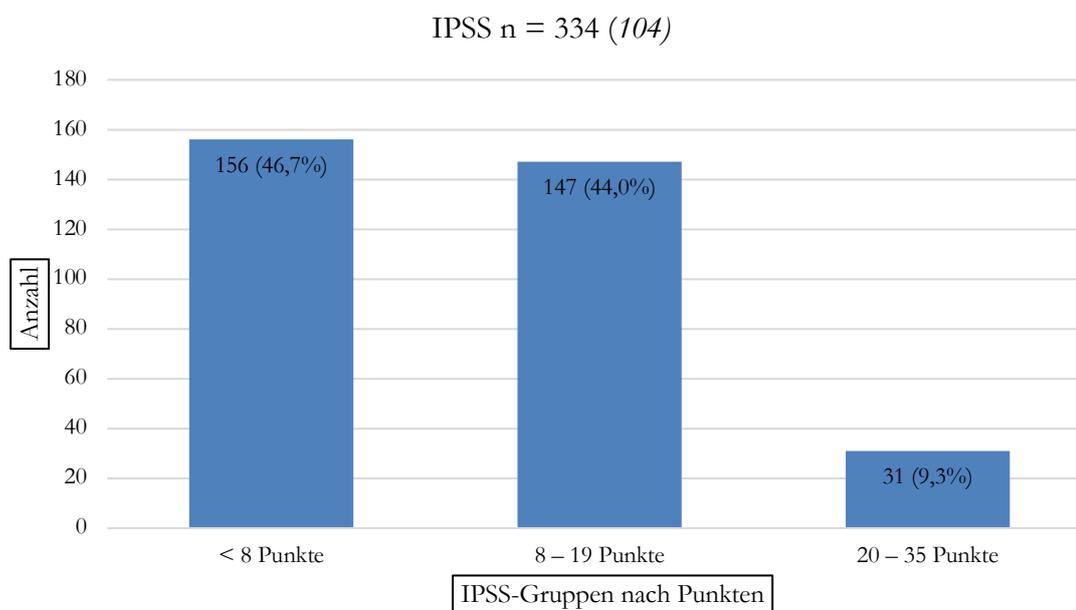
DRU-Befund n = 337 (101 [23,1%])



**Abbildung 5: DRU-Befunde vor Biopsie.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben [%]. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.1.4 IPSS-Verteilung

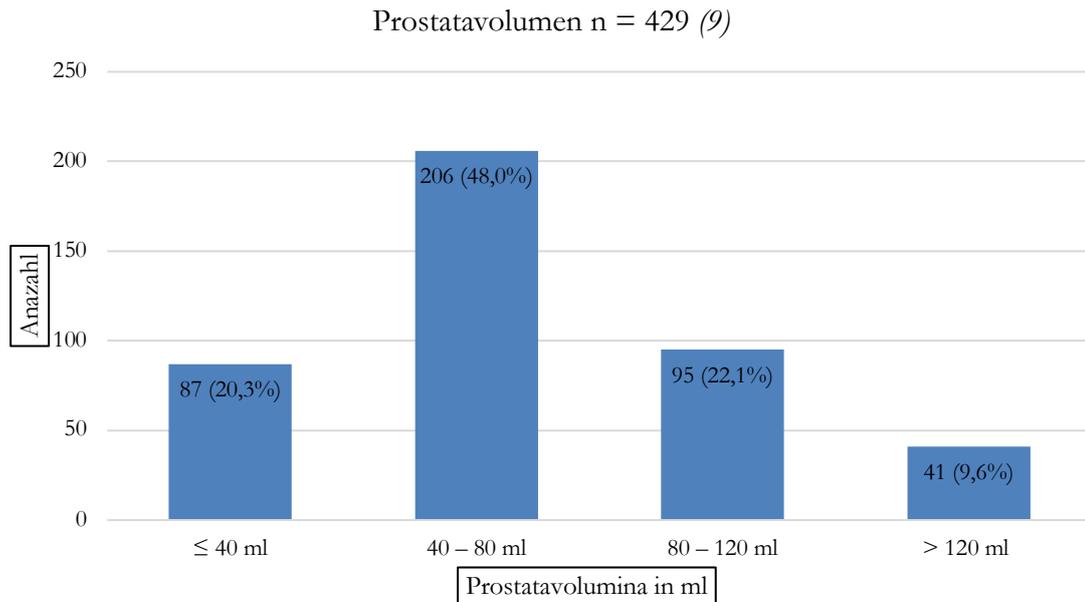
In Abbildung 6 zeigt sich die Verteilung der Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlicher Symptomschwere. 31 Patienten (9,3%) gaben eine schwere Symptomatik an, wohingegen 147 Patienten (44,0%) eine mittelschwere Symptomatik und 156 Patienten (46,7%) eine nur milde oder keine Symptomatik angaben. Der niedrigste Score lag bei 0 Punkten, der höchste Score bei 33 Punkten. Der mediane Wert betrug 8,5 Punkte (IQR 4 – 14 Punkte).



**Abbildung 6: IPSS-Verteilung nach Symptomschwere im Patientenkollektiv.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.1.5 Prostata Volumen

Die kleinste Drüse umfasste ein Volumen von 13 ml. Die größte gemessene Drüse hatte ein Volumen von 286 ml. Im Mittel wurde ein Volumen von 70,4 ml gemessen (SD  $\pm$  36,6 ml). Das mediane Volumen betrug 61 ml, wobei die Hälfte aller Werte zwischen 44 – 89 ml lag (IQR 44 – 89 ml) (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Verteilung der Prostatavolumina im Patientenkollektiv.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.1.6 Vorbiopsien

Etwa die Hälfte der Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine TRUS-Standardbiopsie der Prostata. 204 Patienten (87,2% der vorbiopsierten Männer) hatten im Vorfeld 1 – 2 Biopsien erhalten (Median 1; IQR 1 – 2 Biopsien; MW 1,6; SD  $\pm$  0,9). Bereits mehr als zwei TRUS-Standardbiopsien erhielten 30 Patienten (12,8% der vorbiopsierten Patienten nach TRUS-Standardbiopsie). Im Durchschnitt lagen die Vorbiopsien etwa 41 Monate zurück (MW 41,4 Monate; SD  $\pm$  34,2 Monate). Der größte Zeitraum zwischen der aktuellen Biopsie und einer Vorbiopsie betrug 144,3 Monate (ca. 12 Jahre), der kleinste Zeitraum nur wenige Wochen (0,6 Monate). Der mediane Zeitraum lag bei 28,9 Monaten (IQR 16,0 – 58,2 Monate).

Bei 38 Patienten (15,7% aller vorbiopsierten Männer nach TRUS-Standardbiopsie) wurde bereits in diesen Biopsien ein Tumor diagnostiziert. Folglich befanden sich diese Patienten zum Biopsiezeitpunkt unter AS-Strategie. Zusätzlich befanden sich elf weitere Patienten nach bereits stattgehabter mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie ebenfalls unter AS-Strategie.

### 3.1.7 Komorbiditäten

Eine arterielle Hypertonie oder ein BPS wurden bei jeweils 217 Patienten (49,5%) als Komorbidität registriert. Ein Diabetes mellitus wiesen 35 Patienten (8,0%) auf, wobei die Zahl der Patienten, bei denen die Informationen über eine Erkrankung nicht bekannt war in dieser Gruppe am größten war (204 Patienten; 46,6%). Bei insgesamt sechs Patienten (1,4%) lagen alle Diagnosen vor. Einen Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie wiesen vierzehn

Patienten (3,2%) auf. Bei neun Patienten (2,1%) bestand ein Diabetes mellitus und ein BPS. Insgesamt 104 Patienten (23,7%) hatten ein BPS und eine arterielle Hypertonie.

## 3.2 MRT-Charakteristika

### 3.2.1 Technische MRT-Daten

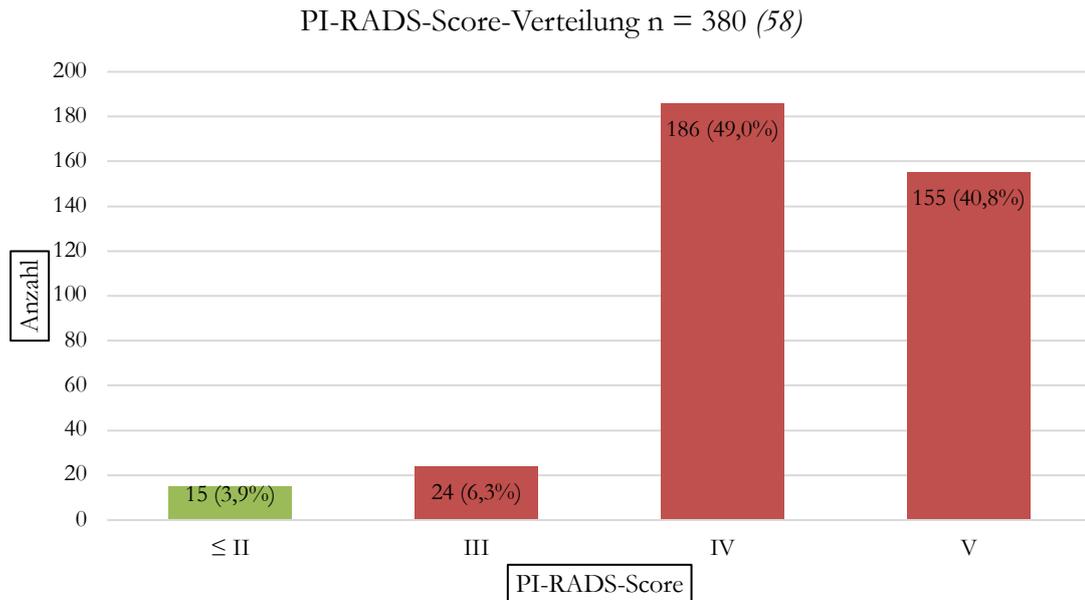
Bei allen Patienten, die eine MRT-Untersuchung vor der Biopsie erhielten, wurde diese als multiparametrische oder biparametrische Untersuchung durchgeführt. Die Magnetfeldstärke betrug 1,5 Tesla (6,0%) oder 3 Tesla (94,0%). Die Untersuchung wurde dabei in etwa 75% der Fälle in der UMG durchgeführt und damit unter den gleichen Standards. Zur Beschreibung tumorverdächtiger Läsionen in den MRT-Bildern wurde das PI-RADS-System in den Versionen 1.0 oder 2.0 verwendet, wobei Version 2.0 deutlich häufiger angewendet wurde (92,4%). Tabelle 5 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten der beschriebenen Parameter systematisch wieder.

**Tabelle 5: Technische MRT-Daten.** In kursiver Schrift in Klammern sind in der rechten grauen Spalte die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben.

Technische MRT-Daten					n =
Magnetfeldstärke	1,5 Tesla	%	3 Tesla	%	367 (71)
	22	6,0%	345	94,0%	
Scoringssystem	PI-RADS v2.0	%	PI-RADS v1.0	%	380 (58)
	351	92,4%	29	7,6%	
MRT-Durchführung	UMG	%	extern	%	414 (24)
	310	74,9%	104	25,1%	

### 3.2.2 Klinische MRT-Daten

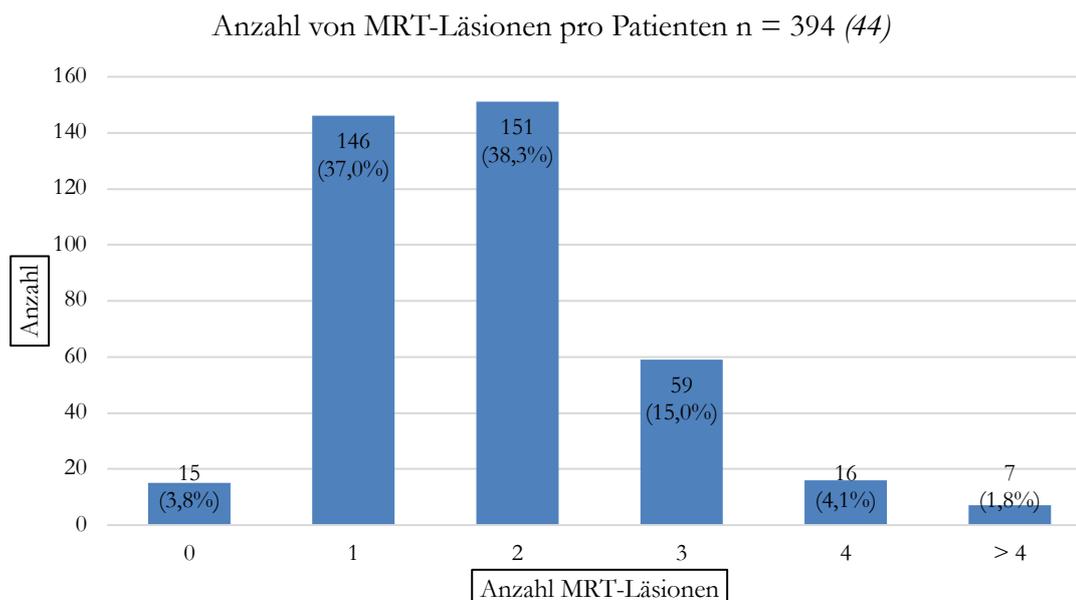
Wie aus Tabelle 5 hervorgeht wurden die MRT-Bilder von insgesamt 380 Patienten mit Hilfe des PI-RADS-Scores befundet. Abbildung 8 zeigt die Häufigkeiten der ermittelten Scores innerhalb dieser Gruppe, wobei pro Patienten immer der höchste diagnostizierte Score herangezogen wurde.



**Abbildung 8: Verteilung und Häufigkeit von PI-RADS-Scores im Patientenkollektiv.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

Bei 15 Patienten (3,9%) wurde ein PI-RADS-Score von  $\leq$  II diagnostiziert und dementsprechend auch keine fokalen MRT-Läsionen beschrieben. Die Biopsie erfolgte in diesen Fällen im Rahmen eines anhaltenden klinischen Verdachts auf ein Prostatakarzinom auch ohne bildmorphologisches Korrelat (s. auch Abbildung 9). Knapp 90% der Patienten wiesen mindestens eine Läsion mit einem Score von IV (49,0%) oder V (40,8%) auf. Ein maximaler PI-RADS-Score von III fand sich bei 24 Patienten (6,3%). Der mediane PI-RADS-Score betrug IV (IQR IV – V).

Bei 394 Patienten konnte die Anzahl der im MRT sichtbaren Läsionen festgestellt werden (Abbildung 9). Eine Läsion wurde bei 146 Patienten festgestellt (37,0%), zwei Läsionen bei 151 (38,3%), drei Läsionen bei 59 (15,0%), vier Läsionen bei 16 (4,1%) und mehr als vier bei 7 (1,8%) Patienten. Die maximale Anzahl an Läsionen, die in den Bildern eines Patienten beschrieben wurden, betrug sieben Läsionen. Die mediane Anzahl an Läsionen betrug 2,0 (IQR 1,0 – 2,0 Läsionen). Insgesamt wurden 727 Läsionen im MRT festgestellt, wovon sich 442 (60,8%) in der Transitionalzone, 263 (36,2%) in der peripheren Zone und 22 (3,0%) in der zentralen Zone der Prostata darstellten.



**Abbildung 9: Anzahl von MRT-Läsionen pro Patienten.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

### 3.3 Biopsiecharakteristika

#### 3.3.1 Interventionelle Biopsiedaten

Bei 403 Patienten (92,6%) wurde eine Fusionsbiopsie durchgeführt. Bei 32 Patienten (7,4%) wurde eine transperineale Biopsie ohne Fusion durchgeführt (systematische Biopsie ohne gezielte Probenentnahme). Letzteres war immer dann der Fall, wenn präoperativ keine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde oder keine bildgebende Läsion diagnostiziert werden konnte, der klinische Verdacht auf ein Prostatakarzinom dennoch bestand. Entsprechend wurde in 32 Fällen auch keine Fusion durchgeführt und diese Patienten in die Analyse der Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart nicht eingeschlossen (Tabelle 6). Der Einschluss dieser Patienten in die anderen Analysen erfolgte wie oben beschrieben, um ein Maximum an Informationen zu gewinnen und eine Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen in der Literatur zu gewährleisten.

**Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeit von Biopsieart, Fusionsart und Operateur.** In kursiver Schrift in Klammern sind in der rechten grauen Spalte die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben.

Interventionelle Biopsiedaten							n =
Biopsieart	Fusionsbiopsie	%	transperineale Biopsie (keine Fusion)	%			435 (3)
	403	92,6%	32	7,4%			
Fusionsart	rigide Fusion	%	elastische Fusion	%	keine Fusion	%	433 (5)
	313	72,3%	88	20,3%	32	7,4%	
Operateur	A	%	B	%	C	%	389 (50)
	352	90,5%	16	4,1%	21	5,4%	

Von den 403 Patienten, die eine Fusionsbiopsie erhielten, wurden die Bilder aus TRUS und MRT von 313 Patienten (72,3% des Gesamtkollektivs) rigide fusioniert. Eine elastische Fusion wurde bei 88 Patienten (20,3% des Gesamtkollektivs) durchgeführt.

Rund 89% (389 von 438) der durchgeführten Biopsien unabhängig von der Biopsieart, wurden von drei Operateuren (A, B und C) durchgeführt. Der überwiegende Anteil, insgesamt 352 Biopsien (90,4%), entfielen auf Operateur A.

### 3.3.2 Stanzzyklinderverteilung und Tumordetektionsrate

Durchschnittlich wurden insgesamt 17,7 Zylinder ( $SD \pm 3,0$ ) bei einer Biopsie entnommen (Tabelle 7). Die minimale Anzahl entnommener Zylinder betrug 8, die maximale Anzahl 30. Der Median lag bei 18 Zylindern (IQR 16 – 20 Zylinder). Gezielt wurden im Schnitt 7,6 Zylinder entnommen ( $SD \pm 3,7$ ). Die minimale Anzahl betrug null, was durch die transperinealen Biopsien ohne gezielte Entnahme zu erklären ist. Die maximale gezielte Stanzzyklindernzahl lag bei 17,0. Im Median wurden 8 Zylinder gezielt entnommen (IQR 5 – 10 Zylinder). Im Vergleich zur gezielten Entnahme wurden durchschnittlich mehr systematische Zylinder entnommen, im Mittel 10,0 ( $SD \pm 3,2$ ). Das Minimum betrug hier ebenfalls null, was darauf zurückzuführen ist, dass bei einem Patienten ausschließlich gezielte Proben entnommen wurden. Die maximale Anzahl systematischer Zylinder betrug 26,0. Der Median lag bei 10 Zylindern (IQR 8 – 12 Zylinder).

**Tabelle 7: Stanzzyklinderverteilung aller Zylinder und positiver Zylinder nach Entnahmeverfahren.** In kursiver Schrift in Klammern sind in der grauen Spalte die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. Der grüne Bereich stellt die Gesamtanzahl aller entnommenen Stanzzyylinder dar. Der rote Bereich die Gesamtanzahl der karzinompositiven Stanzzyylinder. In den jeweiligen Zeilen findet sich zudem eine Unterscheidung nach Entnahmeverfahren (gezielte Entnahme und systematische Entnahme).

Stanzzyklinderverteilung nach Entnahmeverfahren								
	MW	SD	n =	Minimum	1.IQR	Median	3.IQR	Maximum
Gesamtanzahl Stanzzyylinder (systematisch und gezielt)	17,7	3,0	436 (2)	8,0	16,0	18,0	20,0	30,0
Gesamtanzahl gezielte Stanzzyylinder	7,6	3,7	437 (1)	0,0	5,0	8,0	10,0	17,0
Gesamtanzahl systematische Stanzzyylinder	10,0	3,2	437 (1)	0,0	8,0	10,0	12,0	26,0
Gesamtanzahl positive Stanzzyylinder	2,6	3,2	435 (3)	0,0	0,0	1,0	5,0	17,0
Gesamtanzahl gezielte positive Stanzzyylinder	3,0	2,4	249 (189)	0,0	1,0	3,0	5,0	11,0
Gesamtanzahl systematische positive Stanzzyylinder	1,5	1,8	250 (188)	0,0	0,0	1,0	2,0	15,0

Die durchschnittliche Anzahl karzinompositiver Zylinder betrug 2,6 (SD  $\pm$  3,2) bezogen auf das Gesamtkollektiv. Die maximale Anzahl positiver Stanzzyylinder betrug 17,0. Der Median lag bei einem positiven Zylinder (IQR 0 – 5 Zylinder). Die Zahlen positiver gezielter und positiver systematischer Zylinder beziehen sich nur auf die Patienten, bei denen ein Tumor gefunden wurde, wodurch die vergleichsweise kleine Fallzahl von 249 bzw. 250 zu erklären ist. Durchschnittlich wurden bei Patienten mit einem bioptisch gesicherten Karzinom 3,0 (SD  $\pm$  2,4) gezielte positive Zylinder entnommen. Das Minimum lag bei null positiven Zylindern, was im Umkehrschluss bedeutet, dass es Biopsien gab in denen ausschließlich systematische Biopsien positiv waren. Das Maximum von positiven Zylindern lag bei elf, der Median bei drei (IQR 1 – 5 Zylinder). Im Vergleich dazu zeigten sich bei Patienten mit einem Prostatakarzinom durchschnittlich 1,5 (SD  $\pm$  1,8) systematisch entnommene Zylinder positiv. Das Minimum lag hier ebenfalls bei keinem positiven Zylinder, was wiederum bedeutet, dass ein Teil der Tumore nur durch gezielte Biopsien diagnostiziert wurde. Die maximale Anzahl systematisch positiver Zylinder betrug 15, der Median lag bei einem positiven Zylinder (IQR 0 – 2 Zylinder).

Tabelle 8 zeigt die Gesamttumordetektionsrate sowie die Detektionsrate durch gezielte und systematische Zylinder. Bei der Detektionsrate durch gezielte Stanzzyylinder wurde zudem die Detektionsrate von gezielten Zylindern von mindestens einer PI-RADS III Läsion von der Detektionsrate von vom Operateur gesichteten Läsionen unterschieden.

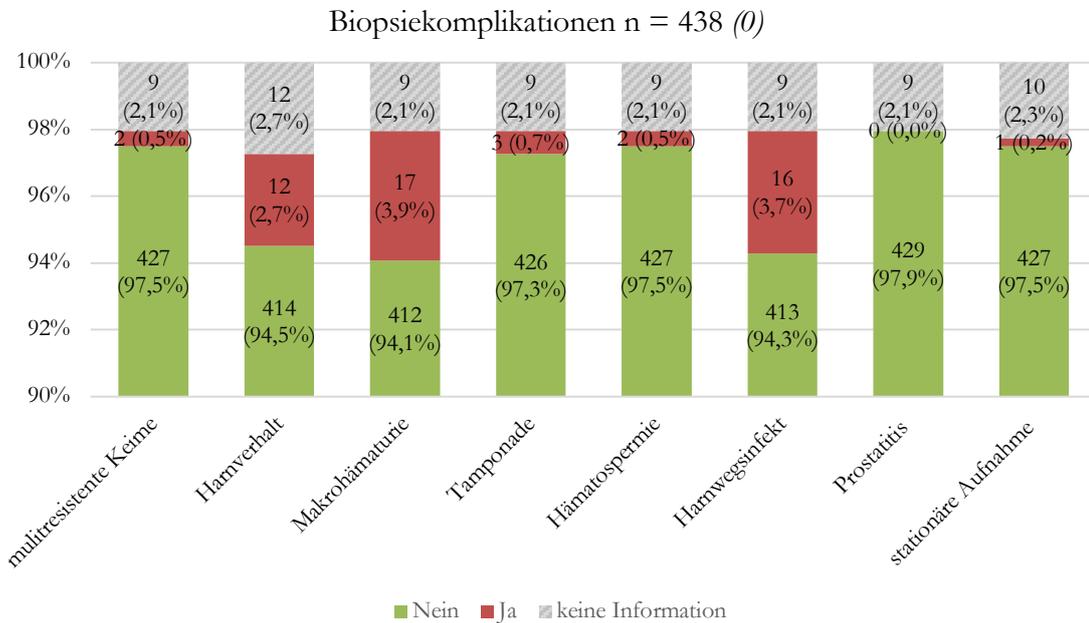
**Tabelle 8: Tumordetektionsrate aller Entnahmeverfahren kategorisiert nach Gleason-Score.** In kursiver Schrift in Klammern sind in der rechten grauen Spalte die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. Die verschiedenen Rottöne symbolisieren unterschiedliche Gleason-Scores. Der fett eingerahmte Anteil der Tabelle zeigt den Anteil klinisch signifikanter Prostatakarzinome.

	Gleason-Score 6	%	Gleason-Score 7a	%	Gleason-Score 7b	%	Gleason-Score $\geq 8$	%	kein Tumor	%	n =
Gleason-Score kumulativ	91	20,8%	85	19,5%	49	11,2%	28	6,4%	184	42,1%	437 (1)
Gleason-Score gezielte Stanzzyylinder (PI-RADS $\geq$ III)	64	15,8%	72	17,8%	38	9,4%	20	4,9%	211	52,1%	405 (33)
Gleason-Score gezielte Stanzzyylinder (durch Operateur gesichtet)	12	8,1%	6	4,1%	5	3,4%	3	2,0%	122	82,4%	148 (290)
Gleason-Score systematische Stanzzyylinder	81	18,5%	60	13,7%	28	6,4%	12	2,7%	256	58,6%	437 (1)

Die Gesamttumordetektionsrate betrug im Gesamtkollektiv 57,9%, dementsprechend wurde bei 42,1% der Patienten kein Tumor gefunden. Klinisch signifikante Tumore wurden bei 37,1% (19,5% + 11,2% + 6,4%) der Patienten gefunden, insignifikante bei 20,8% der Patienten. Sowohl die gezielten Zylinder als auch die systematischen Zylinder detektierten einen Teil der signifikanten Tumore nicht. Durch gezielte Stanzzyylinder auf Basis einer PI-RADS-Läsion  $\geq$  III oder einer vom Operateur gesichteten Läsion wurden 130 (72 + 38 + 20) bzw. 14 (6 + 5 + 3) klinisch signifikante Tumore detektiert, was einem Anteil von 80,2% bzw. 8,6% aller detektierten klinischen signifikanten Tumore entspricht. Im Vergleich dazu wurden durch systematische Zylinder 100 (60 + 28 + 12) klinisch signifikante Tumore, entsprechend einem Anteil von 61,7% aller klinisch signifikanten Tumore diagnostiziert. Durch systematische Zylinder wurden außerdem häufiger insignifikante Tumore entdeckt (81 Tumore, 89,0% aller insignifikanten Tumore) als durch gezielte Zylinder (64 Tumore bzw. 12 Tumore, 70,3% bzw. 13,1% aller insignifikanten Tumore). Die niedrige Fallzahl bei der Analyse der Detektionsrate im Fall von einer durch den Operateur gesichteten Läsion ist Ausdruck dessen, dass nur bei 148 Patienten eine solche zusätzliche Läsion diagnostiziert und biopsiert wurde.

### 3.4 Biopsiekomplikationen

Alle Patienten wurden postoperativ auf definierte Komplikationen hin untersucht. Die Komplikationen mit ihren Häufigkeiten gemessen am Gesamtkollektiv zeigt Abbildung 10.



**Abbildung 10: Häufigkeit von Biopsiekomplikationen im Patientenkollektiv.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Bei der Interpretation ist die Skalierung der y-Achse zu beachten, welche bereits bei 90% beginnt. In den Balken ist die Anzahl einer Beobachtung (%) angegeben.

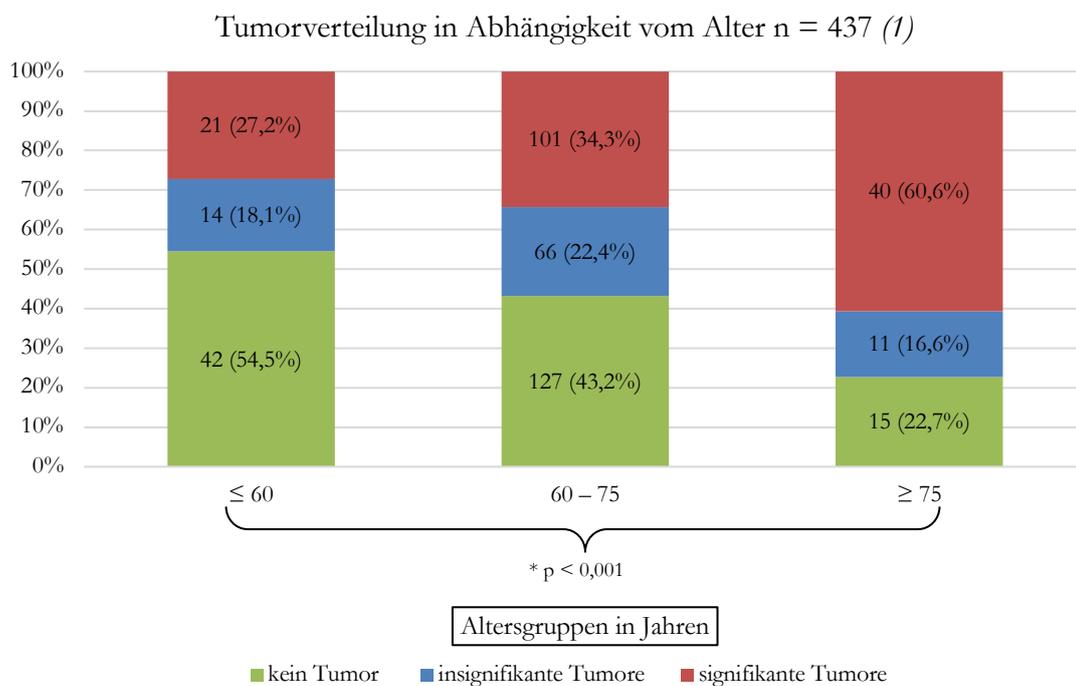
Grundsätzlich zeigt sich eine insgesamt niedrige Komplikationsrate über alle Gruppen hinweg. Die häufigsten beobachteten Komplikationen waren die prolongierte Makrohämaturie (3,9%) und die Harnwegsinfektion (3,7%). Biopsie bedingte Todesfälle oder dauerhafte Biopsie bedingte Einschränkungen wurden nicht festgestellt. Postoperativ konnte der während der Biopsie einliegende Dauerkatheter meist zeitgerecht am ersten Tag entfernt werden. Die maximale Liegezeit eines Dauerkatheters betrug vier Tage (MW 1,0 Tage; SD  $\pm$  0,3).

Die Verweildauer im Krankenhaus bei Patienten mit den oben beschriebenen Komplikationen betrug im Mittel 4,2 Tage (SD  $\pm$  6,3 Tage). Ein Patient (0,2%) musste komplikationsbedingt nach Krankenhausentlassung wieder stationär aufgenommen werden.

### 3.5 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen und interventionellen Parametern

#### 3.5.1 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom Alter

Betrachtet man die Detektionsrate in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt, zeigte sich in der Gruppe ab 75 Jahren ein Anteil an klinisch signifikanten Prostatakarzinomen von 60,6%. Der Anteil insignifikanter Tumore lag bei 16,6% und von Patienten ohne Prostatakarzinom bei 22,7% (Abbildung 11). In der Altersgruppe der Patienten zwischen 60 und 75 Jahren betrug der Anteil klinisch signifikanter Prostatakarzinome 34,3%, der insignifikanter Tumore 22,4% und der ohne Tumor 43,2%. In der Gruppe der 60-jährigen und jüngeren Patienten fand sich mit einem Anteil von 27,2% der kleinste Anteil signifikanter Tumore im Vergleich zu den anderen Gruppen. Ein insignifikanter Tumor wurde in 18,1% der Fälle diagnostiziert. Der Anteil an Patienten ohne einen Tumor war mit 54,5% in dieser Gruppe am größten.

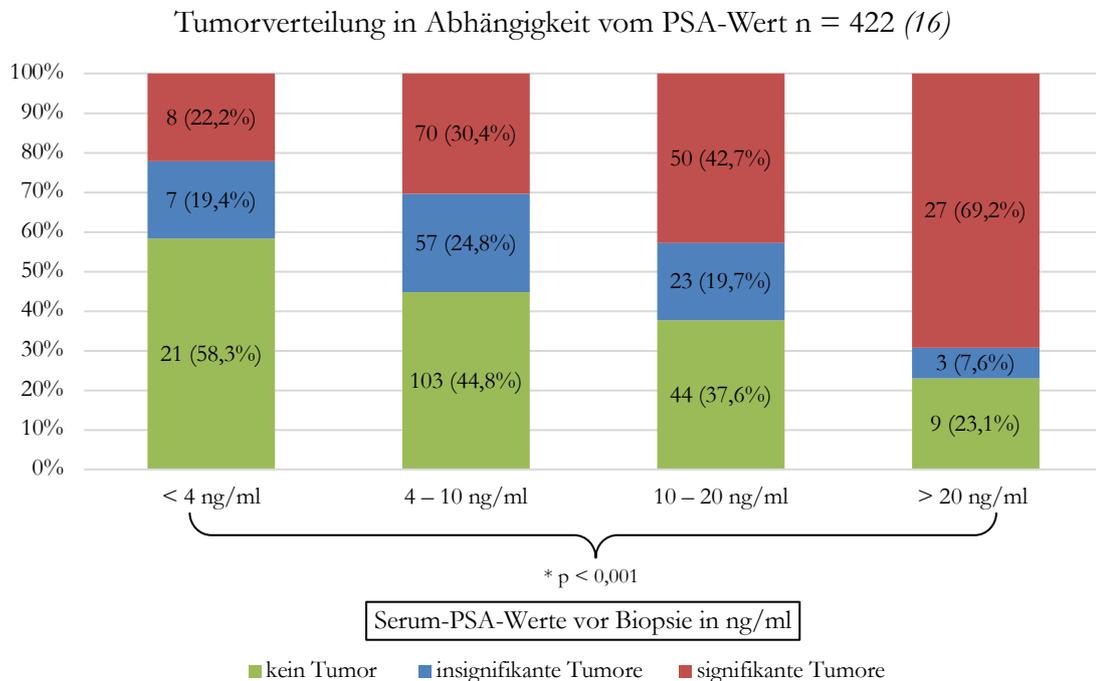


**Abbildung 11: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Patientenalter.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Die Gruppierung der Altersgruppen erfolgte anhand der Altersverteilung im Gesamtkollektiv. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p < 0,001

Der beobachtete Unterschied in der Häufigkeit von Tumoren zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen zeigte sich mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

### 3.5.2 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom Prostataspezifischen-Antigen

In der Gruppe mit einem Serum-PSA-Wert > 20 ng/ml wurde in 69,2% der Fälle ein klinisch signifikanter Tumor diagnostiziert, klinisch insignifikante Tumore in 7,6% der Fälle und kein Tumor bei 23,1% der Patienten (Abbildung 12).

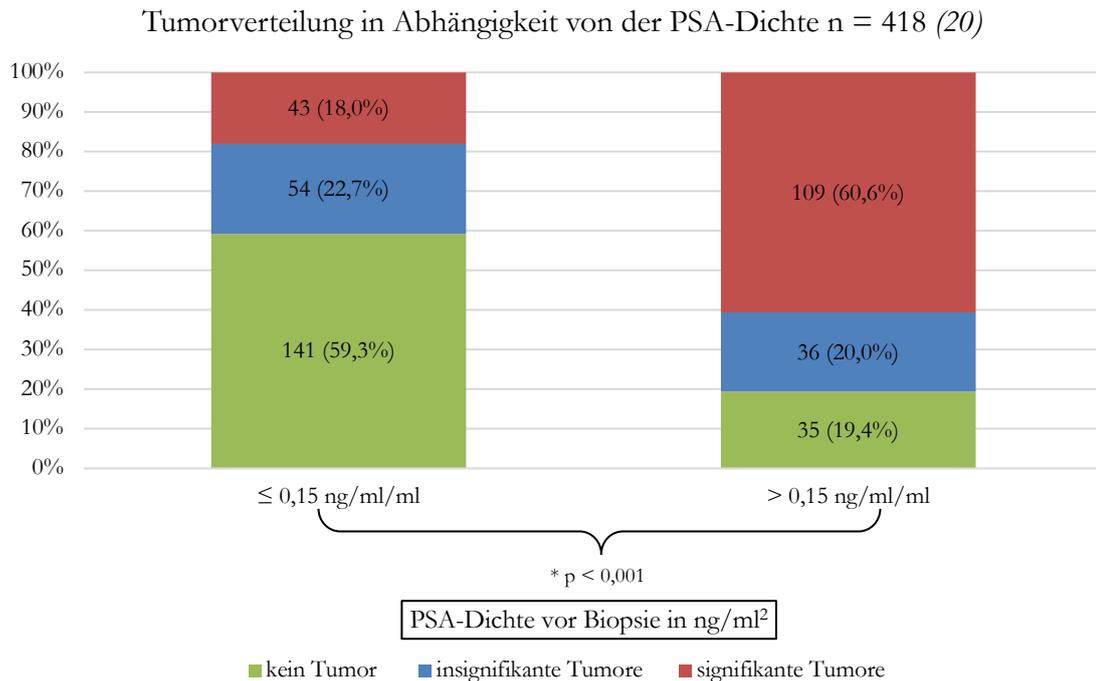


**Abbildung 12: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p < 0,001

In der Gruppe mit Serum-PSA-Werten zwischen 10 – 20 ng/ml wurde bei 42,7% der Patienten ein signifikanter Tumor festgestellt, ein insignifikanter Tumor in 19,7% der Fälle und kein Tumor bei 37,6% der Patienten. In der Gruppe mit Serum-PSA-Werten zwischen 4 – 10 ng/ml zeigte sich ein signifikanter Tumor in 30,4% der Fälle, ein insignifikanter Tumor bei 24,8% der Patienten. Der Anteil von Patienten ohne einen Tumor betrug 44,8%. Die Gruppe mit Serum-PSA-Werten < 4 ng/ml wies einen Anteil von 22,2% signifikanter Tumore auf, wobei insignifikante Tumore mit 19,4% vergleichbar häufig auftraten. Mit 58,3% war der Anteil von Patienten ohne Tumor in dieser Gruppe am größten.

Der steigende Anteil signifikanter Tumore mit zunehmendem PSA-Wert und die gleichzeitig abnehmende Anzahl an Patienten mit insignifikanten Tumoren bzw. ohne Tumor zeigte sich statistisch signifikant (p < 0,001).

### 3.5.3 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der PSA-Dichte

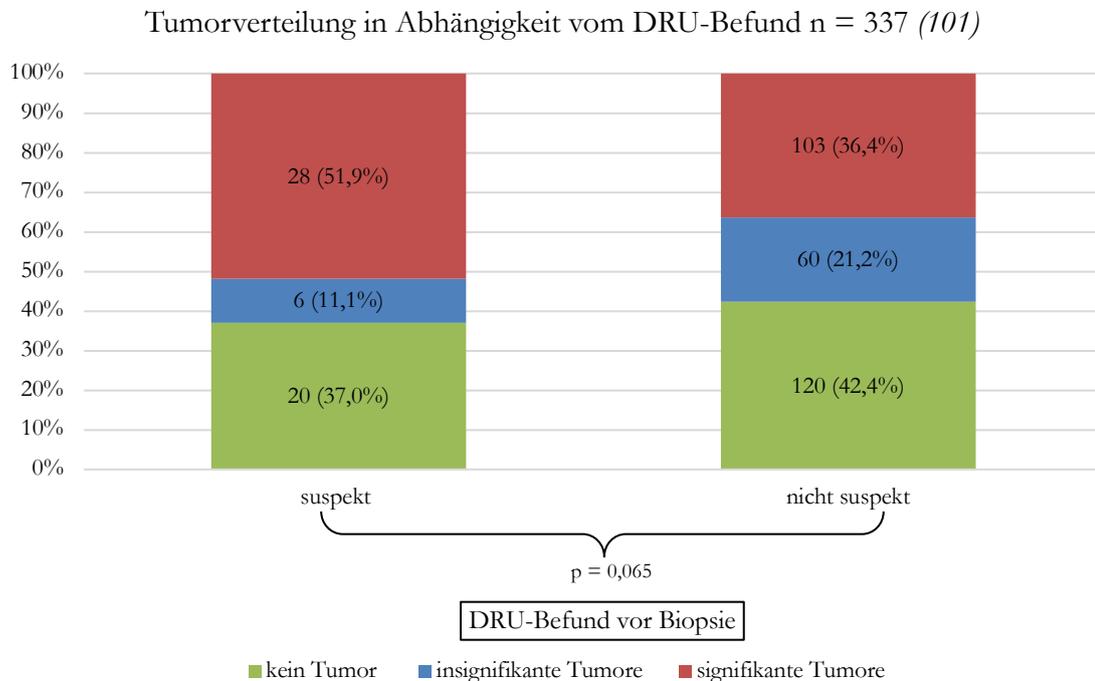


**Abbildung 13: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der PSA-Dichte.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In Abhängigkeit von der Höhe der PSA-Dichte und dem damit verbundenen Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms erfolgte die Aufteilung des Kollektivs in die Gruppen. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p < 0,001

In der Gruppe mit einer PSA-Dichte von mehr als 0,15 ng/ml<sup>2</sup> zeigt sich ein Anteil signifikanter Tumore von 60,6%. Insignifikante Tumore oder kein Tumor wurden mit 20% bzw. 19,4% ähnlich oft gefunden. In der Gruppe mit einer geringeren PSA-Dichte betrug der Anteil signifikanter Tumore nur 18,0%, der insignifikanter Tumore 22,7%. Kein Tumor wurde bei 59,3% der Patienten gefunden. Diese Ergebnisse zeigten sich bei einem p-Wert von <0,001 signifikant (Abbildung 13).

### 3.5.4 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Digital-rektalen-Untersuchung

Signifikante Tumore zeigten sich bei Vorliegen einer suspekten DRU in 51,9% der Fälle, insignifikante Tumore in 11,1% (Abbildung 14).

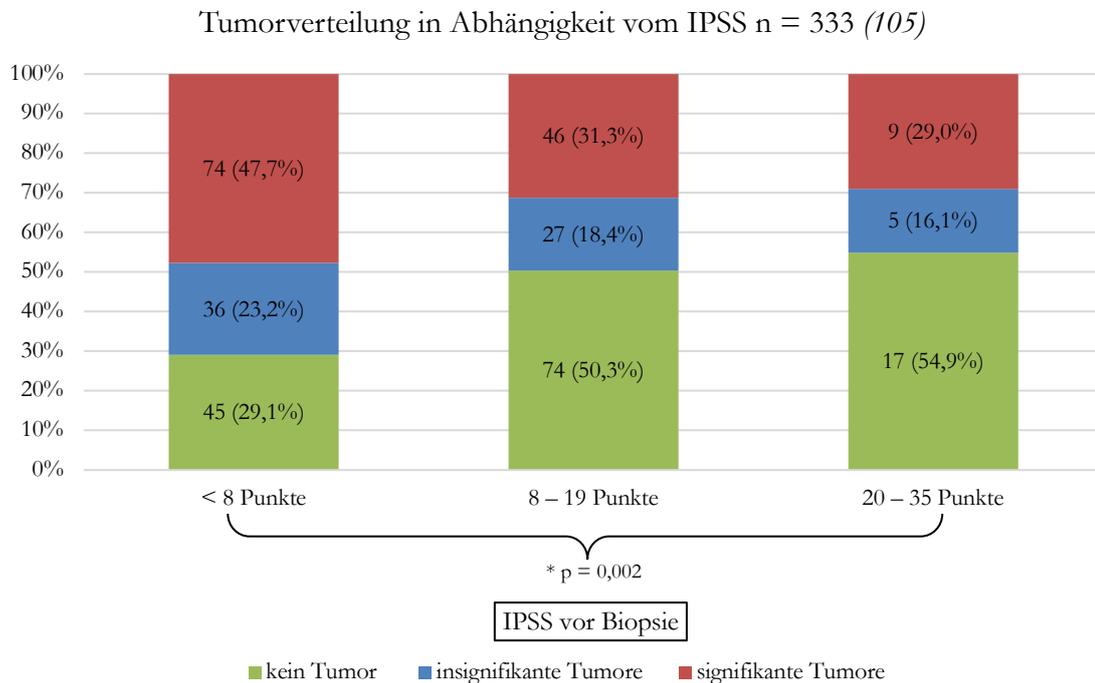


**Abbildung 14: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Tastbefund.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p = 0,065

Der Anteil an Patienten ohne Tumor und mit suspekter DRU lag im Patientenkollektiv bei 37,0%. Im Vergleich dazu wurde bei 36,4% ein signifikanter Tumor ohne einen suspekten Tastbefund diagnostiziert. Insignifikante Tumore wurden bei 21,2% der Patienten diagnostiziert. Der Anteil von Patienten ohne Tumor und gleichzeitigem nicht suspektem Tastbefund lag bei 42,4%. Bezogen auf das untersuchte Patientenkollektiv zeigten sich diese Unterschiede als statistisch nicht signifikant (p = 0,065).

### 3.5.5 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom IPSS

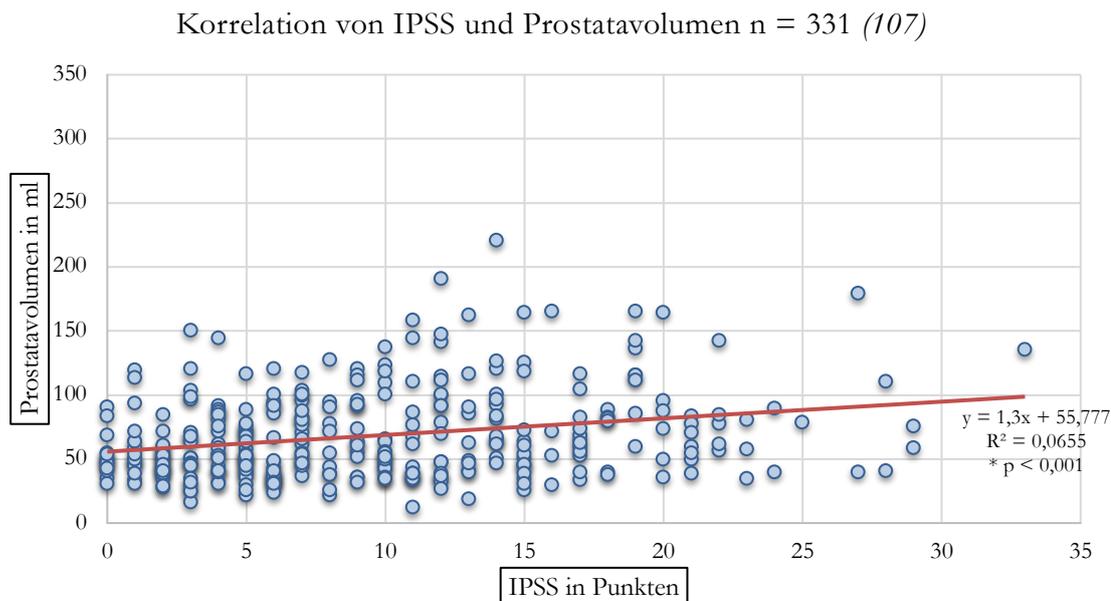
Abbildung 15 zeigt die Verteilung von Tumoren in Abhängigkeit von der Höhe des IPSS.



**Abbildung 15: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Höhe des IPSS.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p = 0,002

In der Gruppe mit einer milden bzw. ohne Symptomatik betrug der Anteil an signifikanten Tumoren 47,7% und war in dieser Gruppe am größten. Insignifikante Tumore wurden in 23,2% der Fälle diagnostiziert. In 29,1% wurde kein Tumor gefunden. Die Gruppe mit mittelschwerer Symptomatik wies einen Anteil von 31,3% signifikanter Tumore auf. Insignifikante Tumore wurden in 18,4% der Fälle gefunden. In etwa der Hälfte der Fälle, 50,3%, war hier kein Tumor nachzuweisen. Eine schwere Symptomatik ging mit dem kleinsten Anteil signifikanter Prostatakarzinome einher, der Anteil in dieser Gruppe betrug 29,0%. Klinisch insignifikante Tumore wurden in 16,1% der Fälle diagnostiziert. Der Anteil der Patienten ohne einen Tumor lag bei 54,9%. Die Beobachtungen eines höheren Anteils klinisch signifikanter Tumore bei gleichzeitig niedrigerem IPSS bzw. geringeren Anteils klinisch signifikanter Tumore bei höherem IPSS, sowie die Zunahme von Patienten ohne Tumor mit steigendem IPSS zeigten sich als statistisch signifikant (p = 0,002).

Um zu überprüfen, ob die Höhe des IPSS mit dem Prostatavolumen korrelierte und unter diesem Aspekt der oben beschriebene Effekt eines niedrigen Anteils klinisch signifikanter Prostatakarzinome in der Gruppe der Patienten mit hohen IPSS-Werten zu erklären war, wurde eine lineare Korrelationsanalyse durchgeführt (Abbildung 16).



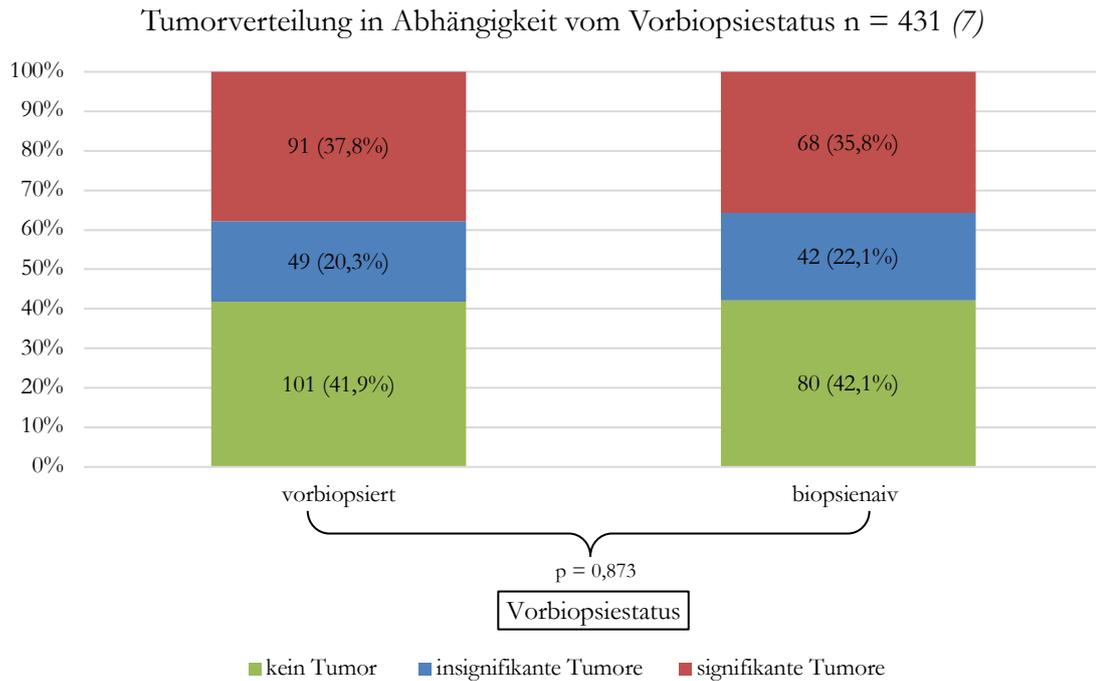
**Abbildung 16: Korrelation von IPSS und Prostatavolumen.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Auf der x-Achse sind die Punktwerte des IPSS aufgetragen, auf der y-Achse das Prostatavolumen in Millilitern. Durchgeführter Test: Korrelationskoeffizient nach Pearson  $R^2 = 0,065$ ;  $p < 0,001$ )

Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $R^2 = 0,065$  (KI 0,030 – 0,071;  $p < 0,001$ ) wurde keine lineare Abhängigkeit von IPSS und Prostatavolumen im hier beschriebenen Studienkollektiv angenommen.

### 3.5.6 Tumorverteilung in Abhängigkeit vom Vorbiopsiestatus

In Abbildung 17 sind die Häufigkeiten und Verteilungen von Tumoren vorbiopsierter Patienten nach TRUS-Standardbiopsie und biopsienativer Patienten im Vergleich dargestellt. Der Anteil klinisch signifikanter Tumore lag in der Gruppe vorbiopsierter Männer mit 37,8% im Vergleich zu 35,8% in der Gruppe biopsienativer Männer höher. Klinisch insignifikante Tumore fanden sich mit einem Anteil von 20,3% bei vorbiopsierten Männern und einem Anteil von 22,1% bei biopsienativen Männern. Kein Tumor wurde in 41,9% der Fälle bei vorbiopsierten Patienten und 42,1% der Fälle bei biopsienativen Patienten gefunden. Die Unterschiede erwiesen sich bei einem p-Wert von 0,873 als statistisch nicht signifikant.

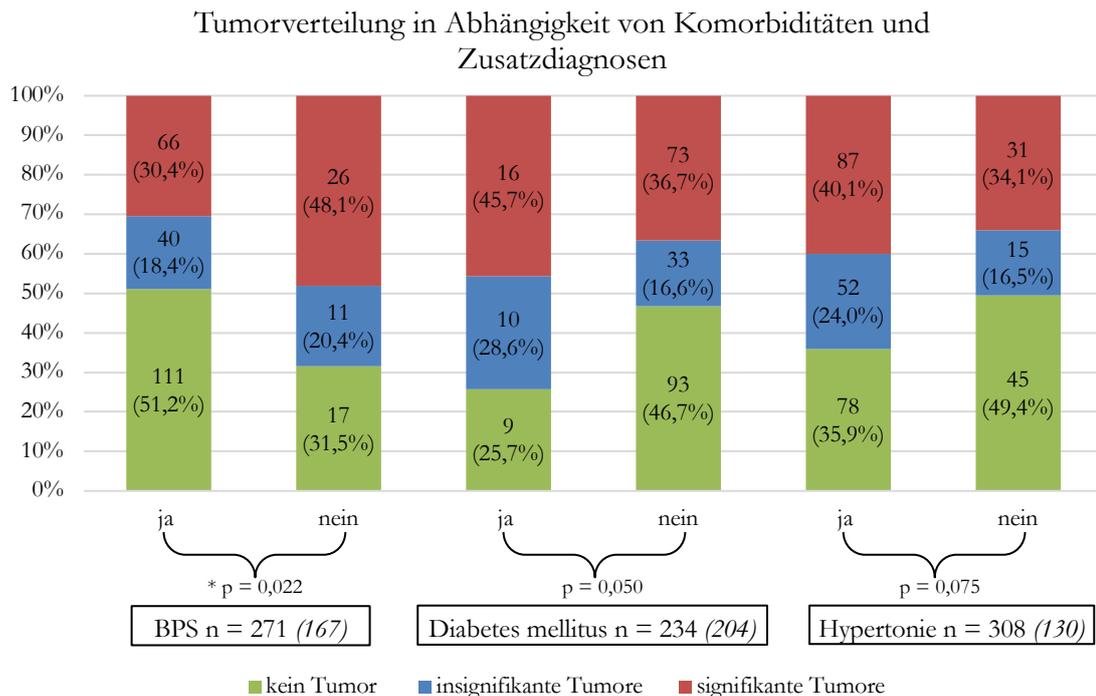
In der Gruppe der vorbiopsierten Patienten zeigte sich der Einfluss der Anzahl der Vorbiopsien oder der Zeitraum zwischen Studienbiopsie und Vorbiopsie statistisch ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich des Auftretens von Tumoren ( $p = 0,788$  bzw.  $p = 0,081$ ).



**Abbildung 17: Tumorverteilung und Detektionsrate bei vorbiopsierten und biopsienaiven Patienten.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Verglichen wurden Patienten nach stattgehabter TRUS-Standardbiopsie (vorbiopsiert) mit biopsienaiven Patienten. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p = 0,873

### 3.5.7 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen

Der Einfluss bestimmter Komorbiditäten bzw. Zusatzdiagnosen auf die Häufigkeit von Prostatakarzinomen wurde ebenfalls untersucht (Abbildung 18). Der Anteil signifikanter Karzinome in der Gruppe von Patienten ohne ein BPS war höher (48,1%) als bei Patienten mit BPS (30,4%), was sich mit den Ergebnissen zum symptomatischen BPS gemessen über den IPSS deckt (Abbildung 15). Klinisch insignifikante Karzinome fanden sich mit 20,4% bei Patienten ohne BPS bzw. 18,4% bei Patienten mit BPS. In etwa der Hälfte der Fälle, 51,2%, wiesen Patienten mit BPS keinen Tumor auf, Patienten ohne ein BPS in nur 31,5% der Fälle. Die oben beschriebenen Verhältnisse zeigten sich statistisch signifikant (p = 0,022).



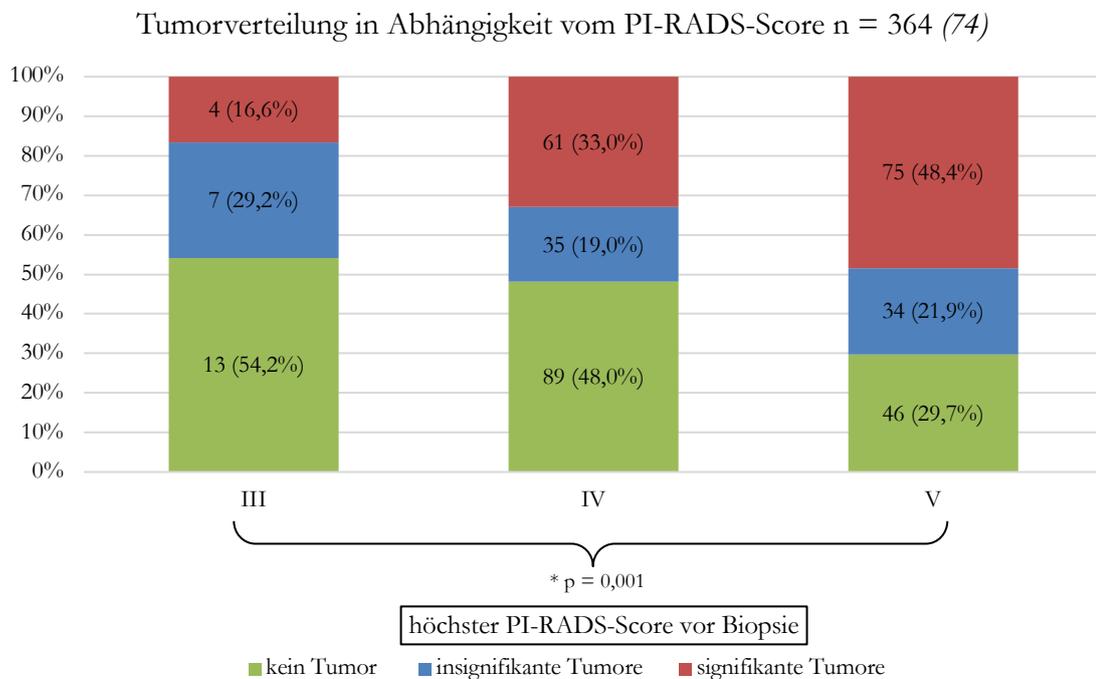
**Abbildung 18: Tumorverteilung in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Zusatzdiagnosen.** In kursiver Schrift in Klammern sind die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p = 0,022 bzw. p = 0,050 bzw. p = 0,075

Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus, wiesen Patienten mit Diabetes mellitus mit einem Anteil von 45,7% häufiger signifikante Tumore auf. Ohne einen gleichzeitigen Diabetes mellitus betrug der Anteil 36,7%. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden außerdem häufiger insignifikante Tumore diagnostiziert, in 28,6% der Fälle im Verhältnis zu 16,6% der Fälle ohne Begleiterkrankung. Der Anteil von Patienten ohne Tumor lag in der Gruppe der Nicht-Diabetiker bei 46,7% und war wiederum höher als in der Gruppe der Diabetiker, hier betrug der Anteil 25,7%. Die Gruppenunterschiede wiesen kein statistisch signifikantes Ergebnis auf, der p-Wert lag bei 0,050.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie betrug der Anteil von Patienten mit klinisch signifikanten Tumoren 40,1%, ohne arterielle Hypertonie 34,1%. Klinisch insignifikante Tumore fanden sich mit 24,0% in der Gruppe der Patienten mit arterieller Hypertonie und 16,5% in der Gruppe von Patienten ohne arterielle Hypertonie. Der Anteil von Patienten ohne Tumor war mit 49,4% bei Patienten ohne arterielle Hypertonie höher als bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Dort betrug der Anteil 35,9%. Die Beobachtungen im Zusammenhang mit arterieller Hypertonie als Einflussfaktor wiesen kein statistisch signifikantes Ergebnis aus (p = 0,075).

### 3.5.8 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score

Abbildung 19 zeigt, dass in der Gruppe mit einem PI-RADS-Score von V ein Anteil von 48,4% signifikanter Tumore diagnostiziert wurde. Insignifikante Tumore wurden in 21,9% der Fälle gefunden. Ein Anteil von 29,7% wies mindestens eine PI-RADS V Läsion auf, bioptisch jedoch keinen Tumor. Patienten mit einem höchsten PI-RADS-Score von IV wiesen in 33,0% der Fälle signifikante Tumore auf, insignifikante Tumore in 19,0% und keine Tumore in 48,0% der Fälle. In der Gruppe mit einem maximalen PI-RADS-Score von III, also dem bildgebend geringsten Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, zeigte sich der geringste Anteil klinisch signifikanter Tumore, dieser lag dort bei 16,6%. Insignifikante Tumore fanden sich bei 29,2% der Patienten. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten dieser Gruppe (54,2%) erhielten ein negatives Biopsieergebnis. Die beobachteten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Tumoren zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen PI-RADS-Scores zeigten sich statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

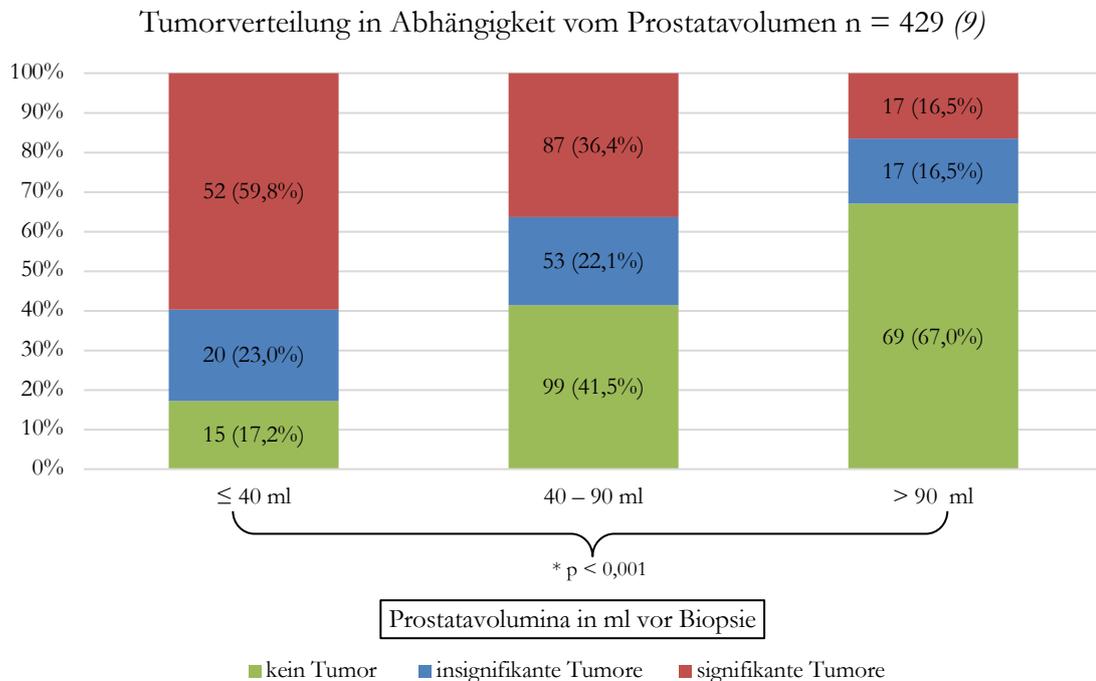


**Abbildung 19: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest:  $p = 0,001$

Die Anzahl der beschriebenen MRT-Läsionen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit und Verteilung klinisch signifikanter und insignifikanter Tumore ( $p = 0,488$ ).

### 3.5.9 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von Prostatavolumen und TOP-Abdeckung

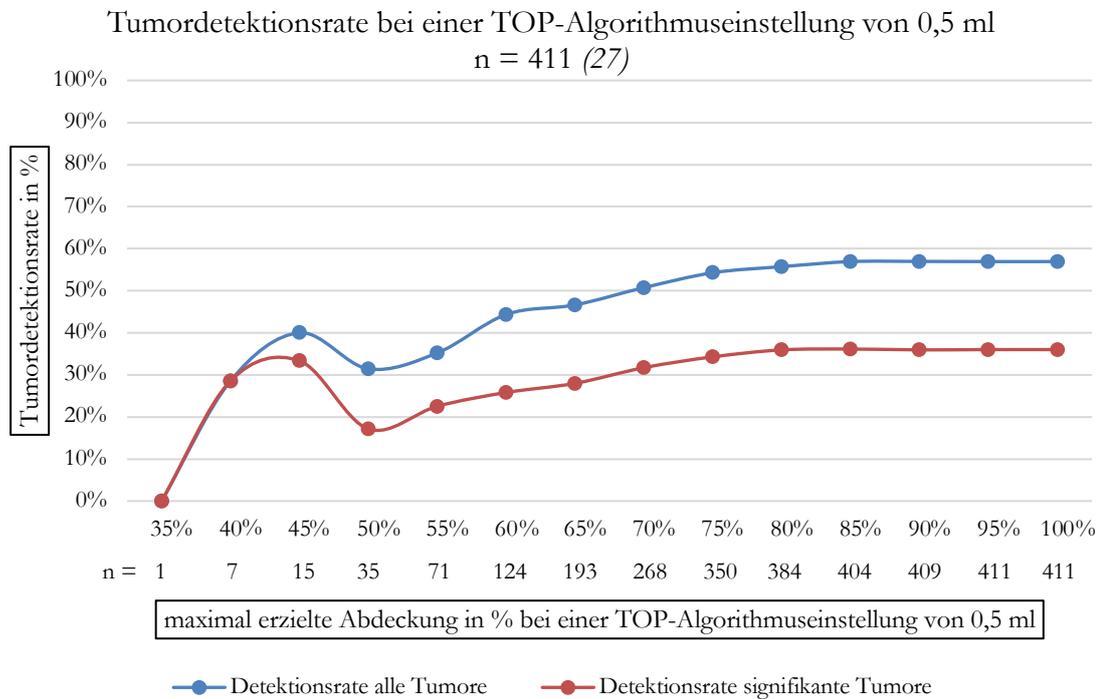
Die Ergebnisse der Häufigkeit klinisch signifikanter und insignifikanter Prostatakarzinome sowie biopsienegativer Befunde in Abhängigkeit vom Prostatavolumen sind in Abbildung 20 dargestellt.



**Abbildung 20: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit vom Prostatavolumen.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Die linke Säule repräsentiert in etwa ein Viertel des Patientenkollektivs mit den kleinsten Drüsen, die mittlere Säule etwa 50% und die rechte Säule das Viertel mit den größten Drüsen im Kollektiv. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p < 0,001

Der Anteil signifikanter Tumore zeigte sich in der Gruppe mit Drüsen ≤ 40 ml mit 59,8% am größten. Klinisch insignifikante Karzinome wurden in dieser Gruppe in 23,0% der Fälle gefunden. Einen negativen Biopsiebefund erhielten 17,2% der Patienten. Bei Patienten mit einem Prostatavolumen von 40 – 90 ml betrug der Anteil signifikanter Tumore 36,4%, der insignifikanter Tumore 22,1%. Kein Tumor wurde in 41,5% der Fälle gefunden. In der Gruppe von Patienten mit einem Prostatavolumen > 90 ml konnte nur in 16,5% der Fälle ein signifikanter Tumor nachgewiesen werden. In allen Gruppen war dies der geringste Anteil. Ein insignifikanter Tumor wurde ebenfalls in 16,5% der Fälle gefunden. Mit 67,0% war der Anteil von Patienten ohne Tumor hier am größten. Die beschriebenen Unterschiede zwischen den drei Volumengruppen zeigten sich bei einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

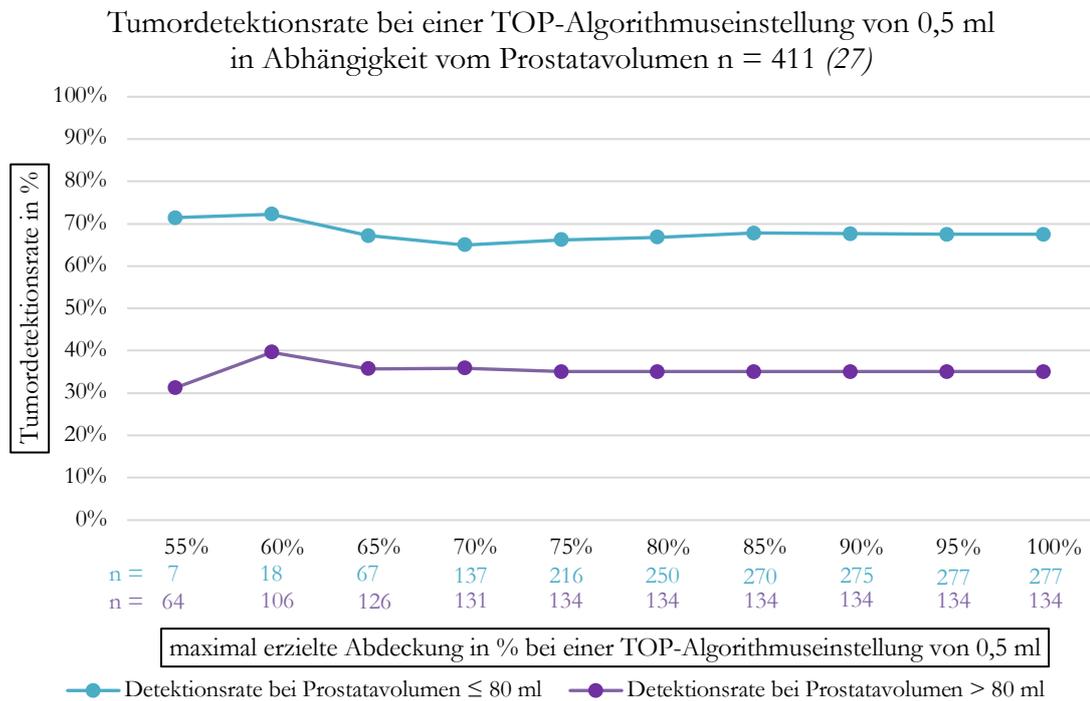
Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Detektionsrate signifikanter Tumore mit einem größeren Prostatavolumen abnimmt. In Abbildung 21 ist die Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Organabdeckung dargestellt.



**Abbildung 21: Tumordetektionsrate bei einer TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Angabe der prozentualen Abdeckung auf der x-Achse als maximal erzielte Abdeckung, wodurch die Analyse der Tumordetektionsrate für eine bestimmte prozentuale Abdeckung auch immer die Patienten mit einer geringeren prozentualen Abdeckung miteinbezieht (kumuliertes n auf der x-Achse).

Sowohl bezogen auf die Detektionsrate aller Tumore als auch auf die der signifikanten Tumore lässt sich ein Ansteigen der Detektionsrate mit zunehmender Organabdeckung feststellen. Die maximale Detektionsrate betrug für alle Tumore 57%, welche ab einer Organabdeckung von 85,0% erreicht wurde. Für die klinisch signifikanten Tumore betrug das Maximum 36,1%, was ebenfalls ab einer Abdeckung von 85,0% erreicht wurde. Festzustellen war außerdem, dass ab einer maximalen Abdeckung von 65,0% (mittlere Abdeckung im Patientenkollektiv bei einer TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml) die Detektionsrate aller Tumore und signifikanter Tumore um 10,4% bzw. 8,1% stieg.

In einer Subgruppenanalyse dazu wurde die Detektionsrate bei Drüsen von  $\leq 80$  ml und Drüsen  $> 80$  ml bezogen auf alle Tumore untersucht (Abbildung 22).



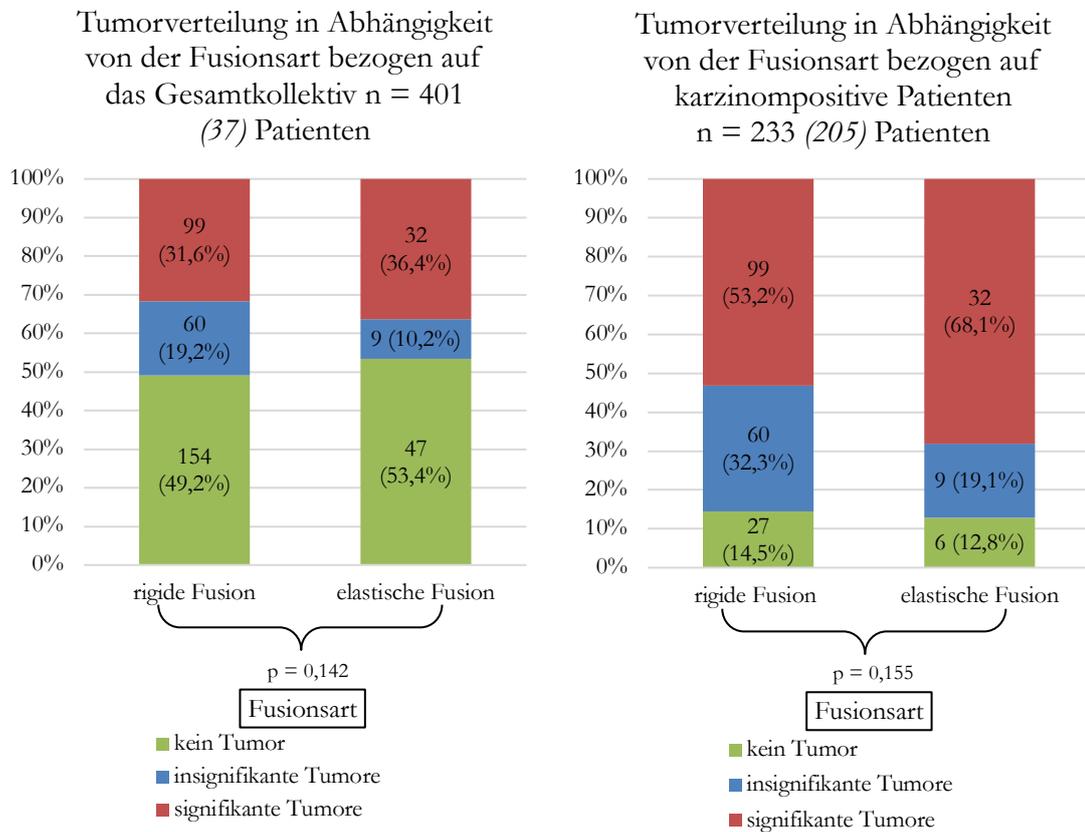
**Abbildung 22: Tumordetektionsrate bei einer TOP-Algorithmuseinstellung von 0,5 ml in Abhängigkeit vom Prostata Volumen.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Angabe der prozentualen Abdeckung auf der x-Achse als maximal erzielte Abdeckung, wodurch die Analyse der Tumordetektionsrate für eine bestimmte prozentuale Abdeckung auch immer die Patienten mit einer geringeren prozentualen Abdeckung miteinbezieht (kumuliertes n auf der x-Achse).

Hier lässt sich für Drüsen von  $\leq 80$  ml Volumen ein maximale Detektionsrate von rund 70% erkennen, welche ab einer Organabdeckung von etwa 55% erreicht wird. Sie liegt damit über der Detektionsrate aller Tumore unabhängig vom Volumen und wird bei einer geringeren Abdeckung erreicht. Betrachtet man die Detektionsrate bei Patienten mit Drüsenvolumina von  $> 80$  ml so zeigt sich eine maximale Detektionsrate von rund 40%. Diese wurde bereits bei Abdeckungen von etwa 60% erreicht und steigt mit zunehmender Organabdeckung nicht weiter an.

### 3.5.10 Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart und der Fusionsart bezogen auf die MRT-Läsionen

Vergleicht man die die Verteilung von Prostatakarzinomen in Abhängigkeit von der während der Biopsie durchgeführten Fusion der MRT-Bilder mit dem „live“ TRUS-Bild, so ist bezogen auf das Gesamtkollektiv in der Gruppe der Patienten, welche eine elastische Fusion erhielten, der Anteil signifikanter Tumore mit 36,4% höher als in der Gruppe der Patienten, bei denen eine rigide Fusion durchgeführt wurde (Abbildung 23 links). Der Anteil lag dort bei 31,6%. In der Gruppe von Patienten mit rigider Fusion war der Anteil insignifikanter

Tumore mit 19,2% wiederum höher als in der Gruppe elastisch fusionierter Patienten. Hier betrug der Anteil 10,2%. Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurde in 49,2% der Fälle bei einer rigid durchgeführten Fusion kein Tumor gefunden, in der Gruppe der elastisch fusionierten Patienten in 53,4% der Fälle. Die Unterschiede zeigten sich bei einem p-Wert von 0,142 statistisch nicht signifikant.



**Abbildung 23: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart.** In kursiver Schrift in Klammern sind die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. Die beiden linken Säulen zeigen die Verteilung im Gesamtkollektiv, die beiden rechten Säulen zeigen die Verteilung bei karzinompositiven Patienten. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest:  $p = 0,142$  bzw.  $p = 0,155$

Der rechte Teil der Abbildung 23 vergleicht zudem die Verteilung in der Subgruppe der Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Die Analyse diente dazu festzustellen wie viele Tumore durch die gezielte Probenentnahme nach rigider bzw. elastischer Fusion übersehen wurden und nur durch einen systematischen Stanzzyylinder diagnostiziert wurden (grüner Anteil). Bezogen auf die karzinompositiven Patienten liegt der Anteil derer die ein klinisch signifikantes Karzinom aufwiesen und eine elastische Fusion erhielten bei 68,1%. Der Anteil der rigid fusionierten Patienten bei 53,2%. Insignifikante Tumore wurden bei 32,3% der rigid fusionierten Patienten gefunden und bei 19,1% der elastisch fusionierten Patienten. Bei 14,5% der Patienten erbrachte die gezielte Fusionsbiopsie nach rigider Fusion ein negatives Ergebnis, obwohl ein Tumor vorlag. Bei den übersehenen

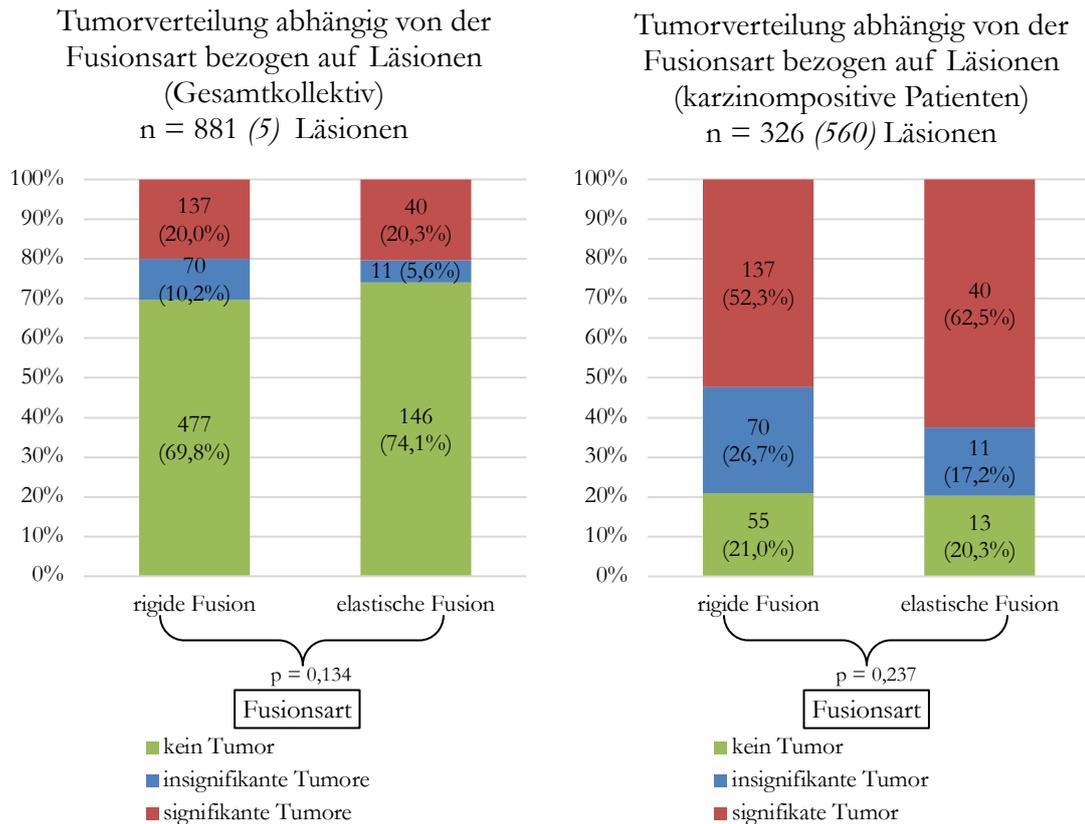
Tumoren handelte es sich in 25,9% der Fälle um klinisch signifikante Tumore und in 74,1% der Fälle um klinisch insignifikante Tumore. Im Vergleich dazu wurde bei 12,8% der Patienten durch eine Fusionsbiopsie und eine elastische Fusion ein Tumor nicht entdeckt. In diesen Fällen handelte es sich in 50,0% um klinisch signifikante Tumore und wiederum in 50,0% um klinisch insignifikante Tumore. Bei einem p-Wert von 0,155 zeigten sich diese beobachteten Unterschiede auch bezogen auf die Subgruppe der karzinompositiven Patienten statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich möglicher Gruppenunterschiede bzw. möglicher Störvariablen zeigte sich zwischen der Gruppe mit Patienten nach rigider und nach elastischer Fusion in Bezug auf Alter (67,0 Jahre bzw. 67,2 Jahre,  $p = 0,791$ ), Serum-PSA-Wert (11,5 ng/ml bzw. 11,4 ng/ml,  $p = 0,959$ ), Prostatavolumen (71,7 ml bzw. 64,3 ml,  $p = 0,083$ ) und die Anzahl gezielt entnommener Stanzzyylinder (8,5 Zylinder bzw. 8,1 Zylinder,  $p = 0,286$ ) im Mittel kein statistisch signifikanter Unterschied (Durchgeführter Test: T-Test).

Um eine genauere Information bezüglich der Fusionsgenauigkeit als solche zu erlangen, wurde die Verteilung klinisch signifikanter und insignifikanter Prostatakarzinome in einer weiteren Analyse nicht nur auf die Anzahl der Patienten bezogen, sondern die pro Patienten beschriebenen Läsionen und verglichen wie viele Läsionen abhängig von der Fusionsart tatsächlich Tumoranteile beinhalteten (Abbildung 24).

Bei den rigid fusionierten Patienten lag der Anteil an Läsionen mit einem signifikanten Tumor bei 20,0% (137 Läsionen). Insignifikante Tumore wurden in 10,2% der Läsionen gefunden (70 Läsionen). In 69,8% aller rigide fusionierten Läsionen wurde kein Tumor gefunden (477 Läsionen). Im Vergleich dazu wiesen 20,3% (40 Läsionen) der elastisch fusionierten Läsionen einen klinisch signifikanten Tumor auf und 5,6% (11 Läsionen) einen klinisch insignifikanten Tumor. Der Anteil tumorfreier Läsionen betrug in der Gruppe der elastisch fusionierten Patienten 74,1% (146 Läsionen). Bei einem p-Wert von 0,134 zeigten sich die Unterschiede der Gruppen statistisch nicht signifikant.

Der Anteil positiver Läsionen mit einem klinisch signifikanten Tumor in der Subgruppe der karzinompositiven Patienten, lag bei rigid fusionierten Patienten bei 52,3% (137 Läsionen). In 26,7% der Läsionen wurde ein klinisch insignifikanter Tumor diagnostiziert (70 Läsionen). Bei den elastisch fusionierten Patienten zeigten 62,5% der Läsionen karzinompositiver Patienten einen signifikanten Tumor (40 Läsionen). Der Anteil an Läsionen, die einen insignifikanter Tumor enthielten, lag bei 17,2% (11 Läsionen).

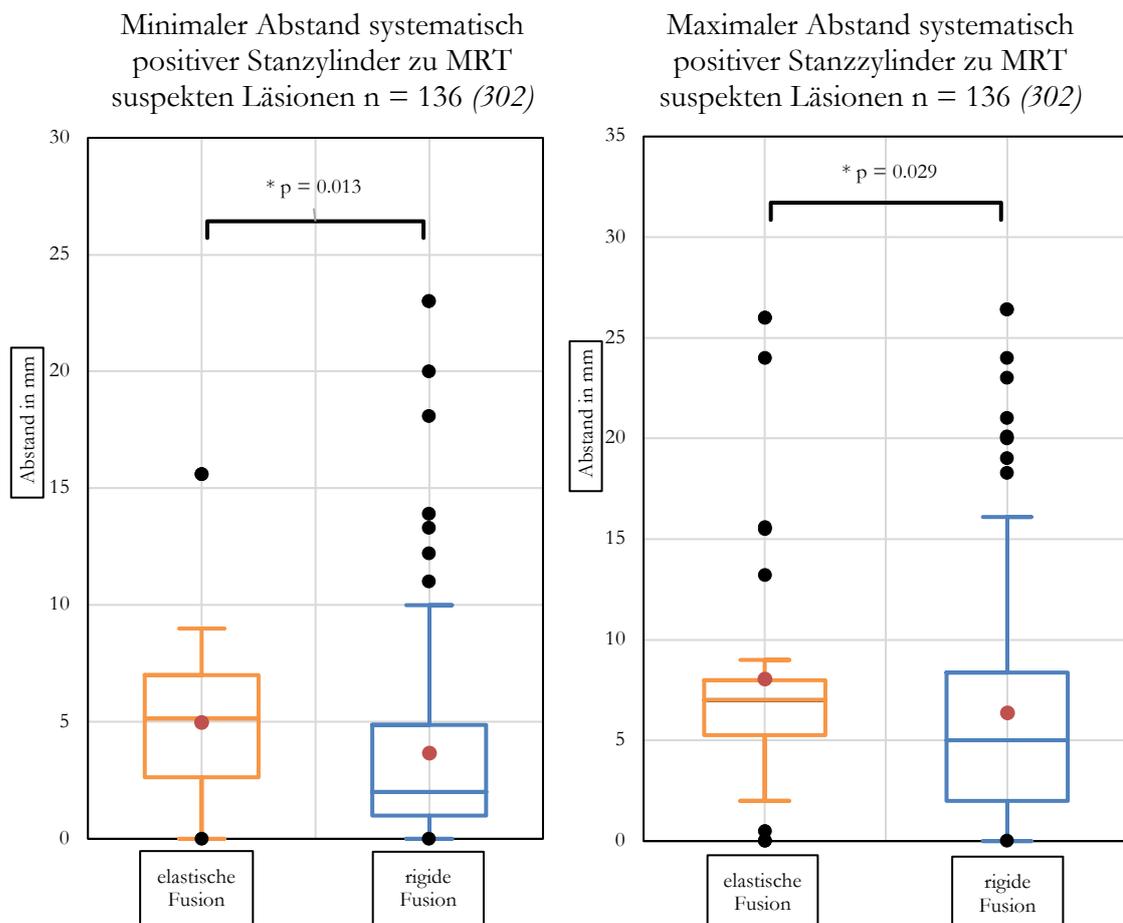


**Abbildung 24: Tumorverteilung und Detektionsrate in Abhängigkeit von der Fusionsart bezogen auf die Anzahl der MRT-Läsionen.** In kursiver Schrift in Klammern sind die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. Die beiden linken Säulen zeigen die Verteilung im Gesamtkollektiv, die beiden rechten Säulen zeigen die Verteilung bei karzinompositiven Patienten. In den Balken ist die Häufigkeit eines Ereignisses (%) in der jeweils betrachteten Gruppe angegeben. Die Ausdehnung auf der y-Achse (unterschiedliche Farben) entspricht den jeweiligen Prozentangaben. Durchgeführter Test: Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest: p = 0,134 bzw. p = 0,237

Bei den rigid fusionierten Patienten lag der Anteil an Läsionen, die bei gezielter Biopsie keinen Tumornachweis erbrachten bei 21% (55 Läsionen) aller rigid fusionierten Läsionen in karzinompositiven Patienten (Abbildung 24, rechts). In den elastisch fusionierten Läsionen betrug der Anteil 20,3% (13 Läsionen). Der Gleason-Score der übersehenen Tumore wurde oben bereits erläutert. Auch die Unterschiede in der Gruppe der karzinompositiven Patienten zeigten sich mit einem p-Wert von 0,237 statistisch nicht signifikant.

Nachdem die obigen Ergebnisse zeigten, dass ein Teil der Tumore weder durch eine elastische noch durch eine rigide Fusion entdeckt wurde, wurde untersucht inwiefern sich der minimale und maximale Abstand systematisch karzinompositiver Stanzzyylinder von einer tumorsuspekten Läsion in der Gruppe der elastisch fusionierten und rigid fusionierten Patienten voneinander unterschied. Ziel war es über den Abstand Informationen darüber zu erlangen, ob ein Fusionsverfahren möglicherweise den tatsächlichen Tumorfokus akkurater fusioniert und dadurch geringere Abstände zwischen fusionierter Läsion und systematisch positivem Stanzzyylinder zu messen sind.

Der minimale Abstand lag in beiden Gruppen bei 0 mm, was bedeutet, dass der systematisch positive Stanzzyylinder direkt am äußeren Rand einer Läsion lag (Abbildung 25). Der größte Minimalabstand lag in der Gruppe der elastischen fusionierten Patienten bei 15,6 mm, wohingegen dieser in der Gruppe der rigid fusionierten Patienten bei 23,0 mm lag. Im Durchschnitt betrug der kleinste Abstand der Läsion zu einem systematisch positiven Stanzzyylinder im Falle einer elastischen Fusion 4,9 mm (SD  $\pm$  3,4 mm), im Falle einer rigiden Fusion 3,6 mm (SD  $\pm$  4,3 mm). Der mediane Abstand betrug 5,2 mm (IQR 2,6 – 7,0 mm) bei der elastischen Fusion und 2,0 mm (IQR 1,0 – 4,9 mm) bei der rigiden Fusion. Der Unterschied im minimalen Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder zwischen elastischer und rigider Fusion erwies sich als statistisch signifikant, bei einem p-Wert von 0,013.



**Abbildung 25: Minimaler und maximaler Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder nach rigider und elastischer Fusion.** In kursiver Schrift in Klammern sind die jeweiligen fehlenden Datensätze angegeben. Der linke Teil zeigt die Verteilung des minimalen Abstandes eines systematischen positiven Stanzzyinders bei elastisch fusionierten Patienten (orange) und rigide fusionierten Patienten (blau). Der rechte Teil zeigt analog die Verteilung des maximalen Abstandes eines systematisch positiven Stanzzyinders. Ausreißer = schwarze Punkte, MW = rote Punkte. Durchgeführter Test: Mann-Whitney-Test:  $p = 0,013$  bzw.  $p = 0,029$

Das Minimum des Maximalabstandes lag sowohl für die elastische als auch für die rigide Fusion bei 0 mm. Der größte Maximalabstand lag im Falle einer elastischen Fusion bei 26,0 mm und bei einer rigiden Fusion bei 26,4 mm. Durchschnittlich betrug der Maximalabstand in der Gruppe elastisch fusionierter Patienten 8,1 mm (SD  $\pm$  5,8 mm). Im Falle rigider

Fusionen betrug der durchschnittliche Maximalabstand 6,3 mm (SD  $\pm$  5,9 mm). Der mediane Abstand lag bei elastisch fusionierten Patienten bei 7,0 mm (IQR 5,3 – 8,0 mm) und bei rigid fusionierten Patienten bei 5,0 mm (IQR 2,0 – 8,4 mm). Auch bezogen auf den maximalen Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder zeigten sich die Unterschiede bei einem p-Wert von 0,029 als statistisch signifikant.

Betrachtet man die Spannweite der Abstände so war diese bezogen auf den minimalen Abstand eines systematisch positiven Stanzzyinders in der Gruppe rigid fusionierter Patienten mit 23 mm größer und die Werte insgesamt weiter gestreut.

### 3.6 Multivariable Analyse klinischer und interventioneller Parameter und der Detektionsrate des Prostatakarzinoms

**Tabelle 9: Multivariable Analyse von klinischen Einflussfaktoren zur Detektion von Prostatakarzinomen bei Patienten mit und ohne Prostatakarzinom.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Angabe der OR im Verhältnis zur Referenzgruppe jeweils in Bezug auf den betrachteten Parameter. Durchgeführter Test: logistische Regressionsanalyse (95% Konfidenzintervall und p-Werte s. Tabelle)

Multivariable Analyse von klinischen Einflussfaktoren bei Patienten mit und ohne Prostatakarzinom n = 258 (180)				
Risikofaktor		<i>odds ratio</i>	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	< 60 Jahre	1	Referenz	Referenz
	60 – 70 Jahre	3,16	1,29 – 8,10	<b>0,013</b>
	> 70 Jahre	9,68	3,75 – 26,75	<b>&lt; 0,001</b>
Serum-PSA-Wert	< 4 ng/ml	1	Referenz	Referenz
	4 – 10 ng/ml	6,08	1,75 – 24,81	<b>0,007</b>
	10 – 20 ng/ml	13,69	3,43 – 64,23	<b>&lt; 0,001</b>
	> 20 ng/ml	34,00	5,62 – 248,66	<b>&lt; 0,001</b>
Prostatavolumen	< 40 ml	1	Referenz	Referenz
	40 – 90 ml	0,12	0,04 – 0,30	<b>&lt; 0,001</b>
	> 90 ml	0,02	0,00 – 0,05	<b>&lt; 0,001</b>
IPSS	< 8 Punkte	1	Referenz	Referenz
	8 – 19 Punkte	0,39	0,20 – 0,75	<b>0,006</b>
	20 – 35 Punkte	0,39	0,12 – 1,21	0,103
PI-RADS-Score	< V	1	Referenz	Referenz
	V	2,80	1,44 – 5,62	<b>0,003</b>

Ein Alter ab 60 Jahren zeigte sich als signifikanter Risikofaktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Wobei sich für die Altersgruppe zwischen 60 – 70 Jahren eine OR von 3,16

(KI 1,29 – 8,10;  $p = 0,013$ ) und für die Altersgruppe von  $> 70$  Jahren eine OR von 9,68 (KI 3,75 – 26,75;  $p < 0,001$ ) ergab (Tabelle 9). Ebenso präsentierte sich ein ansteigender Serum-PSA-Wert als signifikanter Risikofaktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. In der Gruppe mit Werten zwischen 4 – 10 ng/ml ergab sich eine OR von 6,08 (KI 1,75 – 24,81;  $p = 0,007$ ), in der Gruppe von 10 – 20 ng/ml eine OR von 13,69 (KI 3,43 – 64,23;  $p < 0,001$ ) und in der Gruppe mit Werten  $> 20$  ng/ml eine OR von 34,00 (KI 5,62 – 248,66;  $p < 0,001$ ).

Mit zunehmendem Prostatavolumen nahm das Risiko für ein Prostatakarzinom im Vergleich zu kleineren Drüsenvolumina ab, hierbei ergab sich zwischen allen untersuchten Gruppen ein statistisch signifikantes Verhältnis (OR = 0,12; KI 0,04 – 0,30;  $p < 0,001$  bzw. OR = 0,02; KI 0,00 – 0,05;  $p < 0,001$ ).

Bezogen auf den IPSS zeigte sich im hier angewendeten Modell in der Gruppe mit einem Score von 8 – 19 Punkten ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (OR = 0,39; KI 0,20 – 0,75;  $p = 0,006$ ). In der Gruppe mit einem Score von 20 – 35 Punkten zeigte sich das Risiko bei einer OR von 0,39 (KI 0,12 – 1,21;  $p = 0,103$ ) ebenfalls verringert, jedoch statistisch nicht signifikant im Verhältnis zur Referenzgruppe.

Für einen PI-RADS-Score von V wurde im Vergleich zu einem Score von III bzw. IV ( $< V$ ) ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms festgestellt (OR = 2,80; KI 1,44 – 5,62;  $p = 0,003$ ).

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der multivariablen Analyse von Einflussfaktoren innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom dargestellt. Verglichen wurde das Risiko für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms gegenüber einem klinisch insignifikanten Prostatakarzinom. Abgesehen vom IPSS konnten die gleichen Parameter wie bei der Analyse von Faktoren für das Risiko eines Prostatakarzinoms im Allgemeinen in die Analyse eingeschlossen werden.

Betrachtet man den Parameter Alter zeigte sich über alle Gruppen hinweg eine Zunahme des Risikos für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Anders als in der Analyse für das Risiko eines Karzinoms in der Gesamtkohorte zeigte sich dieser Effekt in der Gruppe von Patienten im Alter von 60 – 70 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe als statistisch nicht signifikant (OR = 1,85; KI 0,89 – 4,00;  $p = 0,107$ ). Für die Gruppe  $> 70$  Jahre ergab sich ein statistisch signifikantes Verhältnis (OR = 3,84; KI 1,82 – 8,45;  $p = 0,001$ ).

**Tabelle 10: Multivariable Analyse von Einflussfaktoren zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen zwischen Patienten mit klinisch signifikantem und klinisch insignifikantem Prostatakarzinom.** In kursiver Schrift in Klammern sind die fehlenden Datensätze angegeben. Angabe der OR im Verhältnis zur Referenzgruppe jeweils in Bezug auf den betrachteten Parameter. Durchgeführter Test: logistische Regressionsanalyse (95% Konfidenzintervall und p-Werte s. Tabelle)

Multivariable Analyse von klinischen Einflussfaktoren bei Patienten mit klinisch signifikantem und klinisch insignifikantem Prostatakarzinom n = 349 (89)				
Risikofaktor		<i>odds ratio</i>	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	< 60 Jahre	1	Referenz	Referenz
	60 – 70 Jahre	1,85	0,89 – 4,00	0,107
	> 70 Jahre	3,84	1,82 – 8,45	<b>0,001</b>
Serum-PSA-Wert	< 4 ng/ml	1	Referenz	Referenz
	4 – 10 ng/ml	2,41	0,87 – 7,60	0,106
	10 – 20 ng/ml	6,22	2,09 – 21,03	<b>0,002</b>
	> 20 ng/ml	21,23	5,48 – 93,57	<b>&lt; 0,001</b>
Prostatavolumen	< 40 ml	1	Referenz	Referenz
	40 – 90 ml	0,22	0,11 – 0,41	<b>&lt; 0,001</b>
	> 90 ml	0,04	0,01 – 0,09	<b>&lt; 0,001</b>
PI-RADS-Score	< V	1	Referenz	Referenz
	V	1,84	1,10 – 3,11	<b>0,021</b>

Bei der Betrachtung des Serum-PSA-Wertes ergab sich ebenfalls eine Risikozunahme für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom in allen Gruppen. In der Gruppe von Patienten mit einem Serum-PSA-Wert von 4 – 10 ng/ml war der Effekt im Vergleich zur Referenzgruppe statistisch nicht signifikant (OR = 2,41; KI 0,87 – 7,60;  $p = 0,106$ ). In den Gruppen mit einem Serum-PSA-Wert von 10 – 20 ng/ml und > 20 ng/ml ergab sich ein statistisch signifikantes Verhältnis (OR = 6,22; KI 2,09 – 21,03;  $p = 0,002$  bzw. OR = 21,23; KI 5,48 – 93,57;  $p < 0,001$ ).

Die Einflüsse der Faktoren Prostatavolumen und PI-RADS-Score zeigten in Bezug auf das Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gegenüber einem klinisch insignifikanten Prostatakarzinom ähnliche Ergebnisse wie für das Risiko eines Karzinoms im Allgemeinen. Die Risikoreduktion zeigte sich hierbei in Bezug auf das Prostatavolumen bei allen untersuchten Gruppen und der Unterschied jeweils statistisch signifikant im Vergleich zur Referenzgruppe (OR = 0,22; KI 0,11 – 0,41;  $p < 0,001$  bzw. OR = 0,04; KI 0,01 – 0,09;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied des Risikos bei einem PI-RADS-Score von V gegenüber der Referenzgruppe erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant (OR = 1,84; KI 1,10 – 3,11;  $p = 0,021$ ).

## 4 Diskussion

Die Prostatabiopsie spielt in der Diagnostik des Prostatakarzinoms eine zentrale Rolle (Mottet et al. 2021). Das Ergebnis hat unmittelbare Konsequenzen für die Behandlung des Patienten, welche unter Umständen mit einer hohen Invasivität einhergeht (Mottet et al. 2021). Insofern ist es entscheidend, dass die Biopsie nicht nur ein verlässliches Ergebnis hinsichtlich des Vorliegens eines (signifikanten) Tumors liefert, sondern das Ausmaß bzw. den Schweregrad einer Erkrankung möglichst gut differenziert. Die gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie hat in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu einer Verbesserung der Detektionsrate von Prostatakarzinomen geführt und konnte dabei den Anteil klinisch signifikanter Tumore im Vergleich zur Standardbiopsie erhöhen (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018). Dennoch wird auch in der Anwendung der gezielten mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie ein Teil klinisch signifikanter Tumore nicht diagnostiziert bzw. übersehen (Drost et al. 2019).

Ziel dieser Arbeit war es, klinische und interventionelle Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms, insbesondere klinisch signifikanter Karzinome, im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie haben können. Neben klinischen Einflussfaktoren (Alter, Serum-PSA-Wert, PSA-Dichte, DRU-Befund, IPSS, Prostatavolumen, Vorbiopsien, Komorbiditäten, die Zusatzdiagnose BPS) und dem PI-RADS-Score untersuchte diese Arbeit schwerpunktmäßig den Einfluss interventioneller Parameter, wie die Art der Fusion zwischen MRT-Bildern und dem „live“ TRUS-Bild sowie die Bedeutung gezielter und systematischer Stanzzyylinder.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden nun im Kontext aktueller Literatur verglichen und hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Limitationen kritisch evaluiert.

### 4.1 Einfluss klinischer Parameter auf die Tumordetektionsrate im Kontext der aktuellen Literatur

Als bekannte Risikofaktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gelten das Alter, der Serum-PSA-Wert, die PSA-Dichte, eine suspekta DRU, das Prostatavolumen und die Höhe des PI-RADS-Scores (Distler et al. 2017; Radtke et al. 2017). Auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie sowie das BPS scheinen Prädiktoren zu sein (Esposito et al. 2013; Ørsted et al. 2011; Pierce 2012). All diese Parameter konnten auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit als Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ermittelt werden, wenn auch in unterschiedlicher Gewichtung. Bei den zahlreichen Studien, die in diesem Zusammenhang die Detektion von Prostatakarzinomen mittels mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie untersuchten, lassen sich jedoch teilweise erhebliche Unterschiede im Design feststellen, was eine Vergleichbarkeit erschwert (Drost et al. 2019; Elwenspoek et al. 2019). Deshalb werden die Ergebnisse in den Kontext von drei Studien eingeordnet, die 1. eine vergleichbare Definition des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms

(Gleason-Score  $\geq 7$ ) gewählt haben, 2. zur Biopsie einen transperinealen Ansatz gewählt haben, 3. eine softwareassistierte Fusion von MRT-Bildern und „live“ TRUS-Bild durchgeführt haben sowie 4. eine MRT-Läsion mit einem PI-RADS-Score  $\geq$  III als suspekt definierten: Distler et al. (2017), Hansen et al. (2018), Kesch et al. (2017).

Bezogen auf die Gesamttumordetektionsrate wiesen alle drei Studien mit etwa 63%, 68% und 65% im Vergleich zum hier vorgestellten Patientenkollektiv mit 58% (Tabelle 8) eine höhere Gesamttumordetektionsrate auf. Bei der Detektion klinisch signifikanter Tumore zeigten sich ebenfalls höhere Detektionsraten mit 43%, 49% und 44% gegenüber 37% (Tabelle 8) in dieser Arbeit (Distler et al. 2017; Hansen et al. 2018; Kesch et al. 2017). Eine potenzielle Erklärung könnte in Bezug auf die Daten von Hansen et al. (2018) in einer unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Vorbiopsien im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung liegen. Eine Studie von Preisser et al. (2021) zeigte für Patienten mit mindestens einer stattgehabten negativen Prostatabiopsie vor einer mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie niedrigere Detektionsraten gegenüber biopsienaiven Patienten. Das hier vorgestellte Patientenkollektiv setzte sich aus vorbiopsierten (56% nach stattgehabter TRUS-Standardbiopsie) und biopsienaiven Patienten, das Kollektiv von Hansen et al. (2018) hingegen nur aus biopsienaiven Patienten zusammen. Einschränkend kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Arbeit allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied in der Tumordetektionsrate zwischen vorbiopsierten und biopsienaiven Patienten festgestellt werden konnte (Abbildung 17, 58,1% bzw. 57,9%;  $p = 0,873$ ). Dieser Umstand schließt jedoch eine niedrigere Gesamttumordetektionsrate in Relation zu einem vollständig biopsienaiven Kollektiv nicht aus. Im Vergleich zu den beiden Studien mit ebenfalls gemischten Kollektiven war der Anteil vorbiopsierter Patienten mit 43% bzw. 45% niedriger (Distler et al. 2017; Kesch et al. 2017). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Preisser et al. (2021) könnte dies Unterschiede in der Gesamttumordetektionsrate erklären. Der hohe Anteil an vorbiopsierten Patienten im Kollektiv dieser Arbeit könnte als Ausdruck einer Patientenselektion interpretiert werden, hin zu Patienten, bei denen die Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms erschwert ist. Zuletzt können Unterschiede in der tatsächlichen Prävalenz des Prostatakarzinoms zwischen den verglichenen Kollektiven nicht ausgeschlossen werden, was ebenfalls einen Einfluss auf die Gesamttumordetektionsrate und die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome hätte.

Betrachtet man das Alter als einen Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms so ist die Assoziation mit der Häufigkeit des Prostatakarzinoms in zahlreichen Studien belegt (Bell et al. 2015). Aktuelle Leitlinien beschreiben das Alter als einen der stärksten Prädiktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Mottet et al. 2021). Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter, betrachtet in drei Altersgruppen ( $\leq 60$  Jahre, 60 – 75 Jahre,  $> 75$  Jahre), die Gesamttumordetektionsrate des Prostatakarzinoms steigt (Abbildung 11, 45,3% bzw. 50,4% bzw. 76,7%;  $p < 0,001$ ). Im multivariablen Modell zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms im Allgemeinen für

Patienten im Alter von 60 – 70 Jahren und > 70 Jahren gegenüber der Referenzgruppe (Tabelle 9, OR = 3,16;  $p = 0,013$  bzw. OR = 9,68;  $p < 0,001$ ). Ebenso zeigte sich für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors eine Risikoerhöhung für die beiden o. g. Altersgruppen, wobei der Risikounterschied nur für die Patienten > 70 Jahre statistisch signifikant war (Tabelle 10, OR = 1,85;  $p = 0,107$  bzw. OR = 3,84;  $p = 0,001$ ). Das mediane Alter im hier untersuchten Kollektiv betrug 67,9 Jahre (IQR 62,1 – 72,6 Jahre) während das mediane Alter in den Studien von Distler et al. (2017), Hansen et al. (2018) und Kesch et al. (2017) bei nur 65 Jahren lag. Unter diesem Aspekt würde man eher einen umgekehrten Trend hinsichtlich der Detektionsraten zwischen dem hier beschriebenen Kollektiv und den anderen Studien erwarten. Inwiefern ein medianer Altersunterschied von etwa drei Jahren jedoch einen solchen Effekt hat, ist allerdings schwierig zu beurteilen.

In der Literatur ist ein erhöhter Serum-PSA-Wert als Risikofaktor für ein Prostatakarzinom bereits seit langem etabliert (Catalona et al. 1991). In vielen Fällen leitet sich aus der Erhöhung des Serum-PSA-Wertes auch die Indikation zur Prostatabiopsie ab (Mottet et al. 2021). Wenig überraschend ist daher, dass im hier beschriebenen Kollektiv mit steigenden Serum-PSA-Werten eine Zunahme der Gesamttumordetektionsrate und der Detektionsrate der klinisch signifikanten Tumore zwischen verschiedenen Serum-PSA-Wert-Gruppen (< 4 ng/ml, 4 – 10 ng/ml, 10 – 20 ng/ml, > 20 ng/ml) beobachtet wurde und sich dieser Unterschied als statistisch signifikant erwies (Abbildung 12, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 41,6%/22,2% bzw. 55,2%/30,4% bzw. 62,4%/42,8% bzw. 76,8%/69,2%;  $p < 0,001$ ). Im multivariablen Modell bestätigten sich diese Ergebnisse im Wesentlichen. Für alle drei PSA-Gruppen > 4 ng/ml zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für ein Prostatakarzinom (Tabelle 9, OR = 6,08;  $p = 0,007$  bzw. OR = 13,69;  $p < 0,001$  bzw. OR = 34,00;  $p < 0,001$ ). Für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom zeigte sich ebenfalls für alle Gruppen eine Risikoerhöhung, welche jedoch im Wertebereich 4 – 10 ng/ml statistisch nicht signifikant war (Tabelle 10, OR = 2,41;  $p = 0,106$  bzw. OR = 6,22;  $p = 0,002$  bzw. OR = 21,23;  $p < 0,001$ ). Eine ähnliche Beobachtung machten auch Hansen et al. (2018), wo eine Zunahme in ähnlich strukturierten PSA-Gruppen beobachtet werden konnte und sich dieser Trend bei Patienten mit gleichem PI-RADS-Score fortsetzte. Vergleicht man die medianen PSA-Werte der o. g. Studien lässt sich feststellen, dass dieser mit 8,3 ng/ml (IQR 6,2 – 12,3 ng/ml) in der hier vorgestellten Untersuchung gegenüber 7,2 ng/ml bzw. 6,5 ng/ml höher lag (Distler et al. 2017; Hansen et al. 2018; Kesch et al. 2017). Diese Unterschiede allein betrachtet würden ebenfalls annehmen lassen, dass die Detektionsrate im hier untersuchten Kollektiv höher sein würde. Die medianen PSA-Werte befinden sich jedoch alle in einem vergleichbaren Bereich, sodass die Interpretation im Kontext unterschiedlicher Detektionsraten erschwert ist.

Ein klinischer Parameter, der den Serum-PSA-Wert in Verbindung mit dem Prostatavolumen setzt, ist die PSA-Dichte. Epstein et al. (1994) wiesen eine PSA-Dichte von < 0,15 ng/ml<sup>2</sup> als Indikator dafür aus, dass im Falle einer positiven Biopsie ein insignifikantes Prostatakarzinom vorliegt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei einer Gruppierung des

Kollektivs anhand der PSA-Dichte ( $> 0,15 \text{ ng/ml}^2$  bzw.  $\leq 0,15 \text{ ng/ml}^2$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Detektionsrate insbesondere von klinisch signifikanten Tumoren, welche in der Gruppe mit einer PSA-Dichte  $> 0,15 \text{ ng/ml}^2$  deutlich größer war (Abbildung 13, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 80,0%/60,6% bzw. 40,7%/18,0%;  $p < 0,001$ ). Interessanterweise kam es in dieser Gruppe nicht zu einer Zunahme der relativen Häufigkeit klinisch insignifikanter Karzinome. Der Anteil der insignifikanter Tumore lag in der Gruppe mit einer PSA-Dichte von  $\leq 0,15 \text{ ng/ml}^2$  mit 22,7% höher. Distler et al. (2017) und Hansen et al. (2018) stellten ebenfalls fest, dass mit steigender PSA-Dichte das Risiko für klinisch signifikante Karzinome erhöht ist. Im Vergleich zu den Daten der vorliegenden Arbeit ( $0,13 \text{ ng/ml}^2$ ) lag die mediane PSA-Dichte in diesen beiden Studien mit  $0,16 \text{ ng/ml}^2$  bzw.  $0,15 \text{ ng/ml}^2$  etwas höher. Die niedrigere PSA-Dichte könnte hierbei Ausdruck großer Prostatavolumina im aktuell untersuchten Kollektiv sein. Zu bedenken ist dabei der Umstand, dass der PSA-Anstieg nicht linear mit dem Drüsenwachstum erfolgt, wie Daten von Distler et al. (2017) zeigen. Basierend auf dieser Annahme ist zu erklären, warum die PSA-Dichte im Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit geringer ist.

Eine suspekter DRU ist ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms assoziiert und kann Hinweis auf eine aggressive Erkrankung sein (Okotie et al. 2007). In der hier durchgeführten Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamttumordetektionsrate zwischen Patienten mit und ohne suspekter DRU festgestellt werden (Abbildung 14, 63,0% bzw. 57,6%;  $p = 0,065$ ), wenngleich klinisch signifikante Karzinome in der Gruppe mit suspekter DRU häufiger beobachtet werden konnten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei nur 54 (12,3%) Patienten ein suspekter DRU-Befund vorlag. In Gegenüberstellung mit den anderen Studien ist der Anteil von Patienten mit suspekter DRU in der vorliegenden Arbeit mit 12,3% im Vergleich zu 23,0% bzw. 21,0% relativ gering (Hansen et al. 2018; Kesch et al. 2017). Kritisch ist hierbei anzumerken, dass die DRU in ihrer Bewertung untersucherabhängig und damit nicht immer reproduzierbar ist (DS Smith und Catalonia 1995). Unter diesem Aspekt ist eine suspekter DRU bei unterschiedlichen Anteilen von Patienten und deren Einfluss auf unterschiedliche Tumordetektionsraten mit Einschränkungen zu interpretieren.

Eine interessante Beobachtung zeigte sich auch hinsichtlich des Prostatavolumens als Einflussfaktor auf die Gesamttumordetektionsrate des Prostatakarzinoms. Ung et al. (2003) zeigten bereits, dass sich die Detektionsrate von Prostatakarzinomen in Drüsen mit größeren Volumina signifikant von der in Drüsen mit geringeren Volumina unterscheidet und dabei mit zunehmendem Prostatavolumen sinkt. Die Autoren führten dies sowohl auf das Problem einer unzureichenden Abdeckung der Prostata im Rahmen der Biopsie zurück als auch auf die eingeschränkte Aussagekraft eines erhöhten Serum-PSA-Wertes als Indikation zur Biopsie bei Drüsen mit großen Volumina (Ung et al. 2003). Das inverse Verhältnis von Prostatavolumen und Tumordetektionsrate gilt auch in Risikokalkulatoren und Vorhersagemodellen für das Prostatakarzinom als ein Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Radtke et al. 2017). Im Kollektiv dieser Arbeit betrug das mediane Prostatavolumen 61 ml

(IQR 44 – 89 ml), in den anderen vergleichbaren Studien lag das mediane Prostatavolumen bei nur 45 ml, 42 ml bzw. 46 ml (Distler et al. 2017; Hansen et al. 2018; Kesch et al. 2017). Dieser Unterschied könnte ebenfalls eine geringere Detektionsrate im hier vorgestellten Kollektiv im Vergleich zu den drei Studien mitbegründen. Einschränkend ist festzuhalten, dass die Daten von Ung et al. (2003) auf Grundlage einer transrektalen extendierten Standardbiopsie gewonnen wurden und somit mit aktuelleren Biopsiemethoden nur bedingt vergleichbar sind. Die Verhältnisse konnten in aktuelleren Studien und Modellen jedoch mit moderneren Biopsiemethoden reproduziert werden (Radtke et al. 2017). Auch die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigten den Befund einer abnehmenden Detektionsrate mit zunehmendem Prostatavolumen. Die Tumordetektionsraten klinisch signifikanter und klinisch insignifikanter Karzinome wurden zwischen verschiedenen Volumengruppen (< 40 ml, 40 – 90 ml, > 90 ml) bestimmt, wobei sich univariabel (Abbildung 20, Gesamt-tumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 82,2%/59,8% bzw. 58,8%/36,4% bzw. 33,0%/16,5%;  $p < 0,001$ ) ein signifikanter Unterschied zeigte. Im multivariablen Modell konnte eine Risikoreduktion in den Gruppen mit 40 – 90 ml und > 90 ml Drüsenvolumen gegenüber der Gruppe mit einem Drüsenvolumen < 40 ml festgestellt werden. Sowohl für das generelle Risiko eines Prostatakarzinoms in der Gesamtkohorte (Tabelle 9, OR = 0,12;  $p < 0,001$  bzw. OR = 0,02;  $p < 0,001$ ) als auch für das Risiko eines klinisch signifikanten Tumors (Tabelle 10, OR = 0,22;  $p < 0,001$  bzw. OR = 0,04  $p < 0,001$ ) waren die gemessenen Unterschiede signifikant.

Um das von Ung et al. (2003) beschriebene Problem einer unzureichenden Abdeckung der Prostata als möglichen Grund für eine niedrigere Detektionsrate in großen Drüsen zu adressieren, wurden in dieser Arbeit die Eigenschaften des TOP-Algorithmus (2.2.2 Biopsietechnik und Bildregistrierung) genutzt, um die theoretisch erzielte Abdeckung der Prostata feststellen zu können. Aus den Daten lässt sich der Trend erkennen, dass mit zunehmender Abdeckung der Prostata die Detektionsrate aller Tumore und die der klinisch signifikanten Tumore steigt (Abbildung 21). Valerio et al. (2016) zeigten basierend auf einem Zonierungsschema der Prostata unter Reduktion der Stanzzyylinderanzahl bzw. Auslassen einzelner Zonen während einer Biopsie, dass die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome sinkt. Hierbei wurde kein volumenbasierter Algorithmus verwendet, um die Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Organabdeckung zu evaluieren, die abgeleiteten Schlussfolgerungen sind jedoch ähnlich (Valerio et al. 2016). Im Vergleich zwischen Drüsen mit einem Volumen < 80 ml und Drüsen mit > 80 ml zeigte sich in der aktuellen Analyse kein Anstieg der Detektionsrate in Abhängigkeit von der zunehmenden Organabdeckung. Die Detektionsrate für Drüsen > 80 ml lag dabei dauerhaft unter der für Drüsen mit geringerem Volumen und stieg auch mit zunehmender Organabdeckung nicht an (Abbildung 22). Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass für die niedrigere Detektionsrate bei Patienten mit größeren Drüsen in der vorliegenden Untersuchung eine geringere Abdeckung der Prostata durch Stanzzyylinder eher keine Rolle spielt. Letztlich lassen die Daten den Schluss zu, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms im hier untersuchten Patientenkollektiv in großen

Drüsen allgemein geringer sein könnte. Einschränkend ist hierbei anzumerken, dass sich die Patientenzahlen zwischen prozentualen Abdeckungsbereichen nicht immer unterschieden haben. Konnten keine Patienten zwischen Abdeckungsbereichen zusätzlich mit in die Bestimmung der Detektionsrate einbezogen werden, änderte sich dadurch die Detektionsrate auch mit zunehmender Organabdeckung nicht. Die oben beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich der Tumordetektionsrate zeigten sich jedoch auch wenn sich die Patientenzahlen unterschieden (Abbildung 21 und Abbildung 22). Zudem kann die systematisch niedrigere Detektionsrate in größeren Drüsen durch diese Einschränkung nicht erklärt werden. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass die durch den TOP-Algorithmus errechnete Abdeckung ein gerade noch zu detektierendes Tumolvolumen einbezieht und abhängig davon – selbst unter vollständiger Abdeckung – Tumore mit einem geringeren Volumen nur noch sporadisch oder zufallsbedingt detektiert werden können (Kesch et al. 2017). Dieser Zusammenhang trifft jedoch sowohl für kleine als auch große Drüsen zu und erklärt somit ebenfalls nicht hinreichend geringere Detektionsraten bei Drüsen mit einem Volumen  $> 80$  ml.

Ein weiterer in der vorliegenden Arbeit wichtiger Einflussfaktor auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms war die Höhe des PI-RADS-Scores. Im ersten Schritt konnte univariabel gezeigt werden, dass mit zunehmendem PI-RADS-Score der Anteil klinisch signifikanter Karzinome steigt und sich die Tumorfrequenzen signifikant unterscheiden (Abbildung 19, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 45,8%/16,6% bzw. 52,0%/33,0% bzw. 70,3%/48,4%;  $p = 0,001$ ). Im multivariablen Modell konnte zudem eine Zunahme des Risikos für ein Prostatakarzinom in der Gesamtkohorte und für klinisch signifikante Karzinome mit einem Score von V im Vergleich zu einem Score weniger als V (in der vorliegenden Untersuchung ab PI-RADS III) gezeigt werden (Tabelle 9 OR = 2,80;  $p = 0,003$ ; Tabelle 10 OR = 1,84;  $p = 0,021$ ). Diese Beobachtungen sind nicht überraschend: Mehralivand et al. (2017) zeigten bereits, dass bei Verwendung des Scoringsystems PI-RADS v2.0 mit Zunahme der Kategorie von I – V die Tumordetektionsrate einer gezielten Biopsie steigt. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch aus anderen hochrangig publizierten Studien ableiten (Kasisvisvanathan et al. 2018). Interessanterweise liegt im hier vorgestellten Kollektiv der Anteil an Patienten mit einem maximalen PI-RADS-Score von IV oder V mit etwa 90% deutlich über dem der anderen bisher mit dieser Arbeit verglichenen Studien: 55%, 52% bzw. 67% mit mindestens einer Läsion  $\geq$  III (Distler et al. 2017; Hansen et al. 2018; Kesch et al. 2017). Dies würde unter Nichtberücksichtigung anderer Faktoren theoretisch eine höhere Tumordetektionsrate im hier untersuchten Kollektiv erwarten lassen. In Bezug auf die Daten von Hansen et al. (2018) könnte auch hier ein Erklärungsansatz in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs liegen, denn eine Studie von Sathianathan et al. (2018) zeigte für die PI-RADS-Kategorien III – V jeweils niedrigere Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome für bereits vorbiopsierte Patienten im Vergleich zu biopsienaiven Patienten. Eine andere Möglichkeit könnte in einer höheren medianen Gesamtanzahl an entnommenen Stanzzyllindern in den anderen Studien bestehen, sofern ein Großteil der Tumore mittels

systematischer Biopsie entdeckt worden wäre, da der PI-RADS-Score fokale Läsionen klassifiziert und somit für die Detektionsrate der gezielten Stanzzyylinder ausschlaggebend ist. In diesem Zusammenhang ist deshalb ein Vergleich der Detektionsraten gezielt entnommener Stanzzyylinder sinnvoll. Hierbei zeigt sich im Kollektiv von Hansen et al. (2018) eine Detektionsrate von 73% bzw. 59% für alle Tumore bzw. klinisch signifikante Tumore bei einer PI-RADS-Läsion der Kategorie IV oder V. Im hier vorliegenden Kollektiv liegt die Detektionsrate unter der gleichen Annahme bei 60% bzw. 40%. Auffällig ist jedoch, dass für PI-RADS III Läsionen der Anteil aller Tumore, die durch gezielte Stanzzyylinder entdeckt wurden im hier untersuchten Kollektiv mit 46% gegenüber 38% im Vergleichskollektiv höher lag, der Anteil signifikanter Tumore mit etwa 17% gegenüber 21% jedoch niedriger (Hansen et al. 2018).

Bei diesen Beobachtungen sind die Limitationen des PI-RADS-Scores zu berücksichtigen, da die Klassifizierung kein vollständig objektives Verfahren, sondern untersucherabhängig und die Übereinstimmung hinsichtlich des Scores zwischen Untersuchern teilweise gering ist (CP Smith et al. 2019). Eine andere Studie zeigte, dass der positiv prädiktive Wert einer diagnostizierten MRT-Läsion durchaus von der Höhe des PI-RADS-Scores abhängt, zwischen verschiedenen Institutionen jedoch stark variieren kann (Westphalen et al. 2020). Unter dieser Annahme lassen sich die oben beschriebenen Ergebnisse besser deuten und einordnen.

Mit Blick auf die in dieser Arbeit untersuchte Komorbidität Diabetes mellitus zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeit klinisch signifikanter Prostatakarzinome ein höherer Anteil bei Diabetikern, wobei der Unterschied in der Gesamtumordetektionsrate statistisch nicht signifikant war (Abbildung 18, 74,3% bzw. 53,3%;  $p = 0,050$ ). Die hier vorgestellten Ergebnisse stehen im Kontrast zu aktuellen populationsbasierten Studien, die für Patienten mit Diabetes mellitus ein niedrigeres Risiko für Prostatakarzinome vom Low-Risk- und Intermediate-Risk-Typ zeigen (Lin et al. 2020). Andere Untersuchungen zeigten jedoch niedrigere Serum-PSA-Werte bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern, was insbesondere bei epidemiologischen Studien im Rahmen von PSA-Screenings zu einem Detektionsbias führen kann und die Häufigkeit von Prostatakarzinomen in der Gruppe der Diabetiker unterschätzt (Lin et al. 2020; Pierce 2012). Betrachtet man Studien, die wie in dieser Arbeit, nur biopsierte Patienten berücksichtigen bzw. Patienten mit einem gesicherten klinischen Verdacht, relativiert sich die inverse Korrelation und es werden teilweise positive Assoziationen mit High-Grade-Erkrankungen beschrieben (Pierce 2012). Diesbezüglich sind die hier vorgestellten Ergebnisse also plausibel. Bedingt durch die geringe Anzahl an Diabetikern (8%) im hier untersuchten Kollektiv können jedoch keine Rückschlüsse auf andere Populationen gezogen werden.

Bezüglich der arteriellen Hypertonie als Risikofaktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms findet sich in der gegenwärtigen Literatur eine kontroverse Datenlage (Christakoudi et al. 2020; Esposito et al. 2013). Esposito et al. (2013) konnten in einer Übersichtsarbeit eine signifikante Risikoerhöhung für Patienten mit arterieller Hypertonie feststellen, wohingegen

Christakoudi et al. (2020) in einer aktuelleren Untersuchung diese Assoziation nicht nachweisen konnten. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit passen insofern zur aktuellen Datenlage, als dass zwar ein gehäuftes Auftreten von Prostatakarzinomen in der Gruppe der Hypertoniker im Vergleich zu den Nicht-Hypertonikern feststellbar war, sich dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant zeigte (Abbildung 18, 64,1% bzw. 50,6%;  $p = 0,075$ ).

Weiter untersuchte diese Arbeit den Einfluss des BPS auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms. Dabei konnte im Gruppenvergleich – BPS vs. kein BPS – eine geringere Detektionsrate von Prostatakarzinomen festgestellt werden, wobei der Unterschied hinsichtlich der Detektionsraten statistisch signifikant war (Abbildung 18, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 48,8%/30,4% bzw. 68,5%/48,1%;  $p = 0,022$ ). Das Ergebnis ist insofern schwer einzuordnen, als dass einige Studien eine starke Assoziation bzw. Koinzidenz des BPS und des Prostatakarzinoms beschreiben, jedoch gleichzeitig darauf verweisen, dass der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen unklar ist (Ørsted et al. 2011). Andere Studien konnten die beschriebene Assoziation nicht nachweisen, jedoch auch keinen protektiven Effekt des BPS auf das Prostatakarzinomrisiko nachweisen (Schenk et al. 2011). Zur weiteren Einschätzung wurde der Einfluss des BPS auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms mit Hilfe des IPSS als Parameter für ein symptomatisches BPS untersucht. Dabei wurden die angegebenen Punkte nach Symptomschwere in die drei Gruppen (leichte/keine Symptomatik, mittlere Symptomatik, schwere Symptomatik) kategorisiert, wobei die europäische Leitlinie zur Behandlung des BPS als Orientierung genommen wurde (Gratzke et al. 2015). Es konnte festgestellt werden, dass mit Zunahme der Beschwerden, also einem höheren IPSS, die Anzahl an klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen sinkt (Abbildung 15, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore 70,9%/47,7% bzw. 49,7%/31,3% bzw. 45,1%/29,0%;  $p = 0,002$ ). Unter Einbeziehung des IPSS in das multivariable Modell konnte eine Risikoreduktion für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in den Gruppen mit mittlerer und schwerer Symptomatik gegenüber der Gruppe mit leichter Symptomatik gezeigt werden (Tabelle 9, jeweils OR = 0,39). In diesem Zusammenhang ist es interessant zu sehen, dass die Risikoreduktion im hier angewendeten Modell für beide Gruppen im Vergleich zur Referenzgruppe gleich war, sich aber nur für die Gruppe mit mittlerer Symptomatik als statistisch signifikant zeigte (Tabelle 9,  $p = 0,006$  bzw.  $p = 0,103$ ). Als Erklärung hierfür wird eine im Verhältnis zu den anderen Gruppen geringere Anzahl an Patienten in der Gruppe mit schwerer Symptomatik vermutet, wodurch es nicht gelang, den Effekt eindeutig zu zeigen. Im hier untersuchten Kollektiv wiesen lediglich 31 (9,3%) Patienten eine schwere Symptomatik auf. Im Vergleich dazu hatten 147 (44,1%) bzw. 155 (46,5%) eine mittlere bzw. leichte Symptomatik. Dennoch lässt sich in diesen Daten ein Trend erkennen, der sich auch in anderen Studien wiederfinden lässt (Cicione et al. 2017; Ito et al. 2013). Cicione et al. (2017) zeigten einen signifikanten Einfluss des IPSS auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in einem multivariablen Regressionsmodell, welches zusätzlich noch das Alter, den Serum-PSA-Wert, das Prostatavolumen und den

DRU-Befund miteinschloss und angesichts dessen zumindest in Teilen mit dem Modell der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist. Im Gegensatz konnten die Autoren eine eindeutige Risikoreduktion für Patienten mit schwerer Symptomatik zeigen, jedoch keine signifikante für Patienten mit mittlerer Symptomatik (Cicione et al. 2017). Anders als im hier vorgestellten Modell betrachteten die Autoren den IPSS zusätzlich als kontinuierliche Variable und konnten für jeden Anstieg des Scores um einen Punkt ebenfalls eine Risikoreduktion feststellen (Cicione et al. 2017). An einem japanischen Kollektiv konnten Ito et al. (2013) ein höheres Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms für Patienten mit einem IPSS von 0 – 7 Punkten zeigen, wobei in dieser Studie die Betrachtung des IPSS dichotom erfolgte und das Risiko der Patienten mit 0 – 7 Punkten gegenüber denen mit 8 – 35 Punkten angegeben wurde. Die Autoren gruppierten das Kollektiv hinsichtlich der o. g. Einteilung des IPSS und konnten beim Vergleich verschiedener klinischer Parameter feststellen, dass Alter, Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen in der Gruppe von Patienten mit einem IPSS  $\geq 8$  Punkten höher bzw. größer waren und dieser Unterschied jeweils signifikant war (Ito et al. 2013). Bei vergleichbarer Methodik zeigten sich in der hier vorliegenden Arbeit ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Risikos für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit von der Höhe des IPSS. Da die Autoren vermuteten, dass der Einfluss des IPSS durch positive Assoziation mit dem Prostatavolumen vermittelt wurde, wurde ein Einfluss in verschiedenen Gruppen in Abhängigkeit vom Prostatavolumen untersucht (Ito et al. 2013). Hierbei blieb der Einfluss des IPSS in allen Gruppen bestehen und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die positive Assoziation zwischen IPSS und Prostatavolumen den Effekt nicht erklären könne (Ito et al. 2013). Weitere Studien beschreiben allerdings das größere Prostatavolumen als mögliche vermittelnde Variable für den beobachteten Effekt des symptomatischen BPS (Chandra Engel et al. 2020). Eine mögliche Selektion des Patientenkollektivs, da Patienten mit einem höheren IPSS häufiger ärztlichen Kontakt haben und tendenziell häufiger biopsiert werden muss hier in Betracht gezogen werden (Chandra Engel et al. 2020; Ito et al. 2013; Kitagawa et al. 2014). Die vorliegende Arbeit konnte das Prostatavolumen als Störvariable für den Einfluss des IPSS auf das Risiko eines Prostatakarzinoms ausschließen, da sich in diesem Fall kein Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und IPSS zeigte (Abbildung 16, Pearson's  $R^2 = 0,065$ ;  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich einer möglichen Selektion hin zu schwer symptomatischen Patienten ist im Kollektiv der vorliegenden Untersuchung von keiner starken Überrepräsentation von Patienten mit hohem IPSS auszugehen, da nur etwa 9% der Patienten eine schwere Symptomatik aufwiesen (Abbildung 6). Insofern unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung des IPSS als unabhängigen Prädiktor für ein Prostatakarzinom. Die Bedeutung des IPSS im Rahmen des Prostatakarzinomscreenings und der damit einhergehenden Nutzung als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Biopsie wird aber weiterhin kontrovers diskutiert (Chandra Engel et al. 2020; Kitagawa et al. 2014). Eine Studie von Chandra Engel et al. (2020) zeigte zwar ebenfalls eine reduzierte Häufigkeit von Prostatakarzinomen bei Patienten mit mittleren oder schweren Symptomen, wobei dieser Effekt als irrelevant eingestuft wurde und die Verwendung des IPSS in diesem Zusammenhang nicht empfohlen

wurde. Eine andere Studie schließt auf eine Bedeutung abhängig von der Höhe des Serum-PSA-Wertes und diskutiert einen IPSS von 0 – 7 Punkten bzw. 8 – 35 Punkten als Entscheidungshilfe für bzw. gegen eine Biopsie bei Serum-PSA-Werten zwischen 6 – 12 ng/ml (Kitagawa et al. 2014).

Ungeachtet dieser Ergebnisse weist die vorliegende Untersuchung ein Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu den anderen Studien auf, da hier der IPSS als Prädiktor für das Prostatakarzinom im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie und nicht im Rahmen einer TRUS-Standardbiopsie untersucht wurde. Dies ist insofern interessant, da die mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie ein sensitiveres Verfahren zur Detektion des Prostatakarzinoms darstellt als die TRUS-Standardbiopsie der Prostata (Ahmed et al. 2017). Im Zusammenhang mit der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie findet das symptomatische BPS gemessen anhand des Symptomscores IPSS bisher wenig Beachtung, weshalb die hier vorgestellten Ergebnisse in weiteren Studien überprüft und bestätigt werden sollten, um den tatsächlichen Nutzen im klinischen Alltag und anhand eines breiteren Kollektivs besser beurteilen zu können.

## **4.2 Einfluss interventioneller Parameter auf die Tumordetektionsrate im Kontext der aktuellen Literatur**

Als einen möglichen Einflussfaktor auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms speziell im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie wurde die Fusionsart ins Zentrum der Untersuchungen gestellt. Dabei wurde die Detektionsrate bei Patienten nach einer rigiden Fusion, mit der nach einer elastischen Fusion verglichen. Der Unterschied zwischen beiden Fusionsarten besteht darin, dass bei einer rigiden Fusion weder MRT-Bilder noch TRUS-Bilder verändert werden, die Fusion durch den Operateur jedoch manuell korrigiert werden kann (Logan et al. 2014). Bei einer elastischen Fusion werden Unterschiede zwischen MRT-Bildern und TRUS-Bildern mit Hilfe eines computergenerierten Algorithmus automatisch ausgeglichen, wobei sich wiederum Bildelemente verändern können (Logan et al. 2014). In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass mit Hilfe der elastischen Fusion mehr klinisch signifikante Tumore als mit der rigiden Fusion detektiert werden konnten, die Gesamttumordetektionsrate nach rigider Fusion aber höher lag. Dieser Unterschied präsentierte sich allerdings nicht statistisch signifikant (Abbildung 23, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore elastisch vs. rigide: 46,6%/36,4% bzw. 50,8%/31,6%;  $p = 0,142$ ). Im Detail wurde die Detektionsrate gezielter Stanzzyylinder abhängig von der gewählten Fusionsart nicht nur pro Patienten, sondern zusätzlich pro tatsächlich fusionierter Läsion untersucht. Damit sollte der Fusionsvorgang noch stärker in den Fokus der Untersuchung gestellt werden. Die Ergebnisse lieferten einen ähnlichen Trend wie bei der Untersuchung auf Patientenebene, auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich

der Tumordetektionsrate zwischen einer elastischen und rigiden Fusion (Abbildung 24, Gesamttumordetektionsrate/klinisch signifikante Tumore elastisch vs. rigide: 25,9%/20,3% bzw. 30,0%/20,0%;  $p = 0,134$ ).

Diese Ergebnisse stehen zumindest teilweise im Einklang mit einer Übersichtsarbeit von Venderink et al. (2018), in der die Autoren die Detektionsrate von Prostatakarzinomen in verschiedenen Studien untersuchten und Subgruppen nach rigider oder elastischer Fusion bildeten. Hier wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die Tumordetektionsrate von klinisch signifikanten oder klinisch insignifikanten Karzinomen abhängig von der durchgeführten Fusion festgestellt (Venderink et al. 2018). In ihren Daten konnten Venderink et al. (2018) keinen Trend zugunsten einer Fusionsart erkennen. Insgesamt wurden in der Arbeit allerdings überwiegend Studien verglichen, die jeweils nur eine Fusionsart angewendet haben, relativ heterogen waren und sich beispielsweise in ihrer Definition hinsichtlich eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms unterschieden (Venderink et al. 2018). Dahingehend ist die Vergleichbarkeit mit den Untersuchungen der aktuellen Arbeit erschwert.

Nur eine Studie die von Venderink et al. (2018) analysiert wurde verglich die Fusionsart in einem Kollektiv, bei dem ein Teil der Patienten eine rigide Fusion und ein anderer Teil eine elastische Fusion erhalten hatte: Delongchamps et al. (2013). Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, stellten die Autoren eine erhöhte Detektionsrate in der Gruppe von Patienten mit elastisch durchgeführter Fusion fest, wobei sich der Unterschied auch dort nicht signifikant zeigte ( $OR = 5,5$ ;  $p = 0,13$  für Zielparameter Prostatakarzinom, elastische vs. rigide Fusion) (Delongchamps et al. 2013). Im Unterschied zur aktuellen Arbeit ist jedoch darauf hinzuweisen das Delongchamps et al. (2013) die Detektionsrate abhängig von der Fusionsart in Relation zu einer TRUS-Standardbiopsie betrachtet haben und deshalb diskutieren, dass die höhere Rate im Rahmen der elastischen Fusion auch in einer im Verhältnis niedrigeren Detektionsrate der TRUS-Standardbiopsie in der Gruppe der Patienten mit elastischer Fusion begründet sein könnte. Dies trifft auf die vorliegende Arbeit nicht zu, da sich die Detektionsrate an der Häufigkeit diagnostizierter Prostatakarzinome durch gezielte Stanzzyylinder bemisst. Diese wurde ins Verhältnis zur Gesamtzahl biopsierter Patienten in der Gruppe nach elastischer und rigider Fusion gesetzt. Dadurch wird die Häufigkeit diagnostizierter Prostatakarzinome durch gezielte Stanzzyylinder nicht im Verhältnis zu systematisch positiven Stanzzyindern betrachtet. Dementsprechend hängt für beide Fusionsarten die Detektionsrate ausschließlich von gezielten Stanzzyindern ab.

Ein weiterer von den Autoren diskutierter erklärender Faktor könnte in heterogenen MRT-Daten mit variabler Qualität und Unterschieden in der Durchführung zwischen den Gruppen begründet sein (Delongchamps et al. 2013). Im hier untersuchten Kollektiv zeigen sich jedoch homogene Daten hinsichtlich der Durchführung und Qualität der MRT-Untersuchung (Tabelle 5), sodass in dieser Arbeit von keiner Beeinflussung ausgegangen wird. Delongchamps et al. (2013) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass sich die Fusionsgruppen hinsichtlich potenzieller Störvariablen wie Alter, Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen

nicht unterschieden. Eine solche Aussage kann die aktuelle Arbeit ebenfalls treffen. Hinsichtlich der angesprochenen Parameter und der gezielt entnommenen Stanzzyylinderanzahl zeigte sich im Mittel im hier untersuchten Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit rigider und elastischer Fusion (67,0 Jahre bzw. 67,2 Jahre;  $p = 0,971$  für Alter; 11,5 ng/ml bzw. 11,4 ng/ml;  $p = 0,959$  für Serum-PSA-Wert; 71,7 ml bzw. 64,3 ml;  $p = 0,083$  für Prostatavolumen; 8,5 Zylinder bzw. 8,1 Zylinder;  $p = 0,286$  für gezielt entnommene Stanzzyylinder). Betrachtet man die Gruppengrößen stellt man im Kollektiv dieser Arbeit fest, dass der Anteil von Patienten mit rigider Fusion jedoch deutlich größer war (Tabelle 6, Abbildung 23). Dieser Unterschied liegt im Design ohne Randomisierung begründet. Wünschenswert wäre ein erneuter Vergleich mit Gruppen ähnlicher Größe. Beim Vergleich der Häufigkeiten von systematisch positiven Stanzzyindern im Rahmen der systematischen Biopsie sowie des minimalen und maximalen Abstands dieser Zylinder zu MRT suspekten Läsionen wurde festgestellt, dass durch systematische Stanzzyylinder bei beiden Fusionsarten ähnlich häufig Prostatakarzinome gefunden wurden (Abbildung 23, 14,5% bzw. 12,8% für rigide bzw. elastische Fusionen). Vergleicht man die minimalen und maximalen Abstände der systematisch positiven Stanzzyylinder, zeigte sich ein im Mittel geringerer Abstand zu einer fusionierten Läsion nach rigider Fusion, wobei dieser Unterschied in der vorliegenden Untersuchung signifikant war (Abbildung 25, 4,9 mm bzw. 3,6 mm;  $p = 0,013$  für Minimalabstand; 8,1 mm bzw. 6,4 mm;  $p = 0,029$  für Maximalabstand). Interessant ist dabei auch der Blick auf die Verteilung der Abstände systematisch positiver Stanzzyylinder, wobei in der Gruppe der rigid fusionierten Patienten gegenüber den Patienten nach elastischer Fusion eine größere Streuung der Werte zu beobachten war (Abbildung 25). Als mögliche Erklärung für den beobachteten signifikanten Unterschied im minimalen Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder könnte eine bessere Darstellung der tatsächlichen Anatomie im Rahmen der rigiden Fusion gesehen werden (Logan et al. 2014). Bei der elastischen Fusion kommt es zwar zu einem homogeneren Fusionsbild, dieses führt jedoch automatisch zu Verzerrungen eines Bilddatensatzes und in der Folge auch zu einer Verzerrung der relativen Anatomie und Lageverhältnisse (Logan et al. 2014). Diese Verzerrung könnte dazu führen, dass die gemessenen Abstände systematisch positiver Stanzzyylinder nach elastischer Fusion im Mittel, über denen nach einer rigiden Fusion lagen.

Eine weitere Erklärung könnte auch in einem höheren Risiko für Registrierungsfehler bei der elastischen Fusion begründet sein (Hale et al. 2018). Hale et al. (2018) untersuchten den Registrierungsfehler nach elastischer und rigider Fusion, als den Abstand zu einem vorher als auffällig markierten Areal und stellten dort für markierte Areale im Bereich der Organperipherie bzw. des Organrandes einen größeren Registrierungsfehler nach elastischer Fusion fest. Als Folge einer ungenauen Registrierung könnten demnach auch die Abstände systematisch positiver Stanzzyylinder beeinflusst worden sein. Hierbei ist jedoch einschränkend festzuhalten, dass es sich bei der Studie von Hale et al. (2018) um eine Modellstudie handelt und die Ergebnisse somit nicht einfach auf den klinischen Alltag übertragen werden können.

Zudem können in dieser Arbeit keine Aussagen darüber getroffen werden, inwiefern Läsionen bei elastischer Fusion häufiger im Bereich des Organrandes lokalisiert waren als bei rigider Fusion. Für Läsionen in anderen Organarealen konnte im Modell keine Unterlegenheit der elastischen Fusion gezeigt werden (Hale et al. 2018). Zusätzlich kann aus den Beobachtungen eine weitere wesentliche Schlussfolgerung abgeleitet werden: Die größere Streuung der Werte könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine rigide Fusion im Vergleich zu einer elastischen Fusion untersucherabhängiger ist. Zum einen liegen durch manuelle Korrektur Stanzzyylinder näher an einem auffälligen Areal, zum anderen besteht durch manuelles Korrigieren auch das Risiko stärker abzuweichen. Diese Beobachtung ist insofern auffällig, da die größere Streuung erkennbar ist, obwohl der überwiegende Anteil der Biopsien durch den gleichen Untersucher mit mehrjähriger Erfahrung durchgeführt wurde (Tabelle 6). Interessant wäre in diesem Zusammenhang zu sehen, wie sich die Werte verteilen, wenn man erfahrene Untersucher mit unerfahrenen Untersuchern vergleicht und ob sich dabei die Spannweite bei unerfahreneren Untersuchern noch größer darstellt. Die Daten dieser Arbeit können darüber jedoch keinen Aufschluss geben.

Diese Ergebnisse sind in ihrer Aussagekraft an einigen Punkten eingeschränkt. Es kann beispielsweise keine Aussage darüber gemacht werden in welchem Verhältnis die Größe einer oder mehrerer Läsionen im Verhältnis zum Gesamtvolumen der Prostata stehen. Bei einem entsprechend großen Verhältnis ist die Chance mit einem systematischen positiven Stanzzyylinder nah an einer Läsion zu liegen schätzungsweise höher. In dieser Arbeit wurden nur die Abstände gemessen, ohne zu berücksichtigen wie groß diese abhängig vom Prostatavolumen theoretisch sein könnten. Dieser Umstand ist für die Interpretation der Daten zu beachten.

### 4.3 Limitationen der Arbeit

Neben den bereits beschriebenen Einschränkungen offenbarten sich folgende Schwächen in den Untersuchungen dieser Arbeit. Zwar wurden alle Patienten prospektiv und konsekutiv in die ProBoCoP-Studie eingeschlossen, die Datenauswertung erfolgte jedoch retrospektiv. Dies führte dazu, dass die Datenmenge, die für die eingeschlossenen Patienten generiert werden konnte, teilweise variierte. Es wurden daher bewusst Patienten mit fehlenden Parametern eingeschlossen, wobei die wichtigsten Parameter Großteiles vorhanden waren. Dies ist bei Durchführung unter klinischen Alltagsbedingungen jedoch kaum zu vermeiden. In der Folge konnte nicht für jeden untersuchten Parameter das Gesamtkollektiv in die Analysen einbezogen werden, was wiederum unterschiedliche Gruppengrößen und zensierte Daten in einzelnen Untersuchungen erklärt. Wünschenswert wäre in diesem Zusammenhang eine vollständigere Datenerhebung.

Im Rahmen der Fusion von MRT-Bildern und „live“ TRUS-Bildern wurde bei jedem Patienten entweder eine rigide oder eine elastische Fusion durchgeführt, jedoch nicht beide Verfahren hintereinander und dann die Detektionsraten in Abhängigkeit von der Fusionsart mit-

einander verglichen. Dieser Umstand führt dazu, dass mögliche Gruppenunterschiede zwischen Patienten nach rigider oder elastischer Fusion mögliche Einflüsse auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms verbergen. Für Störvariablen wie Alter, Serum-PSA-Wert und Prostatavolumen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten nach rigider Fusion und elastischer Fusion gezeigt werden. Andere mögliche Störgrößen können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Dabei ist jedoch anzumerken, dass der oben beschriebene Untersuchungsvorgang beider Verfahren direkt hintereinander mit einem deutlich größeren Aufwand verbunden wäre und eine erheblich größere Anzahl an Stanzzyllindern pro Patienten benötigen würde. Eine völlig unbeeinflusste Beurteilung der Einzelverfahren wäre auch hierbei vermutlich nicht möglich.

Zu bedenken ist außerdem, dass das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv durch die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum selektioniert wurde. Dieser Umstand kann zu einem Selektionsbias mit zwei möglichen Ausprägungen geführt haben: Einerseits könnte die Detektionsrate der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie unterschätzt worden sein. Grund dafür wäre, dass in spezialisierten Zentren tendenziell eher die schwierig zu diagnostizierenden Patienten vorgestellt werden. Andererseits könnten aber auch gerade Patienten mit einem hochgradigen Verdacht auf ein Prostatakarzinom dem spezialisierten Zentrum zugewiesen worden sein, was die Detektionsrate der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie überschätzen würde. In Anbetracht einer möglichen Selektion sind die Ergebnisse daher nur bedingt auf andere Kollektive übertragbar.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der in der Literatur uneinheitlichen Definition des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Untersuchungen erschwert (Elwenspoek et al. 2019; Venderink et al. 2018).

Die vielleicht größte Einschränkung besteht in einem fehlenden absoluten Referenzstandard, der Aufschluss über die tatsächliche Prävalenz des Prostatakarzinoms im hier untersuchten Kollektiv, wie auch in ähnlich designten Biopsiestudien, gibt (Drost et al. 2019; Valerio et al. 2015; Venderink et al. 2018). In dieser Arbeit wurden die mittels Biopsie diagnostizierten Patienten ins Verhältnis zu den negativ biopsierten Patienten gesetzt. Festzuhalten ist aber, dass eine negative Biopsie ein Prostatakarzinom nicht vollständig ausschließt. Lediglich ein vollständiges Präparat der Prostata kann einen Tumor sicher ausschließen bzw. das Ausmaß der Erkrankung vollständig beurteilen, wobei Studien mit Prostatektomiepräparaten als Referenzstandard hinsichtlich der Prävalenz des Prostatakarzinoms bei Patienten mit negativer Biopsie keine Auskunft geben können (Drost et al. 2019). Bei Verwendung einer sensitiven TMB oder TSB als Referenzstandard ist wiederum festzustellen, dass teilweise Tumore durch die gezielte mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie detektiert werden, jedoch nicht durch die Referenzmethode und somit auch hier keine vollständige diagnostische Sicherheit besteht (Drost et al. 2019). Unter dem Aspekt, dass die tatsächliche Prävalenz im hier untersuchten Patientenkollektiv unbekannt ist, wäre ein längerfristige Nachverfolgung aller biopsierten Patienten

wünschenswert, um so überprüfen zu können, ob im Verlauf ein Prostatakarzinom auftritt. Dadurch könnte die Güte der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie besser beurteilt werden.

#### 4.4 Stärken der Arbeit

In der hier vorliegenden Arbeit wurden verschiedene klinische sowie interventionelle Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie untersucht. Dabei konnte ein Großteil der etablierten klinischen Parameter als Einflussfaktoren auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Im multivariablen Modell zeigte sich hierbei der Serum-PSA-Wert als der Parameter mit dem stärksten Einfluss auf die Detektionsrate bzw. das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, insbesondere eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Vor allem bei der Untersuchung der interventionellen Parameter konnte die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse liefern. Diese Arbeit zählt zu den wenigen, die den Einfluss einer rigiden Fusion gegenüber einer elastischen Fusion auf die Detektionsrate im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie innerhalb eines Kollektivs direkt verglichen hat (Venderink et al. 2018). Anders als die bisherigen Studien untersuchte die vorliegende Arbeit beim Vergleich der rigiden und elastischen Fusion zusätzlich die Häufigkeiten positiver Stanzzyylinder im Rahmen der systematischen Biopsie und deren minimalen bzw. maximalen Abstand zu einer im MRT auffälligen und fusionierten Läsion. Bei den Analysen konnte auf homogene MRT-Daten zurückgegriffen werden und ein Großteil der Fusionen von MRT-Bildern und „live“ TRUS-Bildern erfolgte durch den gleichen Operateur. Dadurch konnten potenzielle Störgrößen, die den Vergleich der Fusionsarten beeinflussen könnten, in Gegenüberstellung zu anderen Untersuchungen eliminiert werden (DeLongchamps et al. 2013). Aus den erzielten Ergebnissen lassen sich Auswirkungen für den klinischen Alltag ableiten (4.5 Klinische Relevanz).

Eine weitere Stärke der Arbeit liegt in Bezug auf das Prostatavolumen als Einflussfaktor auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms darin, dass die niedrigere Tumordetektionsrate mit zunehmendem Prostatavolumen im hier untersuchten Kollektiv nicht durch eine unzureichende Organabdeckung erklärt werden konnte. Dieser Umstand als Erklärung für niedrigere Tumordetektionsraten bei großen Prostatavolumina konnte somit ausgeschlossen werden. Hieraus konnte die Hypothese abgeleitet werden, dass die tatsächliche Häufigkeit des Prostatakarzinoms im untersuchten Kollektiv in großen Drüsen geringer ist als in kleinen Drüsen. In diesem Punkt reiht sich diese Arbeit in die Ergebnisse einer aktuellen Übersichtsarbeit von Yamashiro und de Riese (2021) ein, die verschiedene Studien mit ähnlichen Beobachtungen und mögliche Ansätze für eine tatsächlich geringere Prävalenz des Prostatakarzinoms in großen Drüsen zusammenfasst. Die vorliegende Arbeit untersucht hierbei ein von den Autoren der Übersichtsarbeit definiertes Ziel für die Zukunft, den Zusammenhang von Tumorfrequenz und Prostatavolumen unter Biopsievoraussetzungen wie der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie zu evaluieren (Yamashiro und de Riese 2021).

Zudem untersuchte die Arbeit den Einfluss des BPS bzw. des IPSS als Symptomscore als möglichen Einflussfaktor auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms im Rahmen einer transperinealen mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie und weist damit ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber vergleichbaren Studien auf, die anhand von TRUS-Standardbiopsien untersuchten (Cicione et al. 2017; Ito et al. 2013). In diesem Zusammenhang konnte die Symptomschwere des BPS, als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms identifiziert werden, wobei sich mit zunehmender Symptomschwere eine niedrigere Tumordetektionsrate ergab. Eine zusätzliche Stärke liegt unter diesem Aspekt darin, als dass die Höhe des IPSS im hier untersuchten Kollektiv nicht mit dem Prostatavolumen korrelierte und dieses dadurch als mögliche Störvariable ausgeschlossen werden konnte, was in anderen Studien nicht möglich war (Chandra Engel et al. 2020).

Zuletzt erfolgte durch das Studienprotokoll keine weitreichende Einschränkung in der Patientenrekrutierung hinsichtlich klinischer Parameter wie beispielsweise dem Serum-PSA-Wert oder dem Alter, wodurch Realbedingungen wie im klinischen Alltag geschaffen wurden. Dahingehend ist von keiner Selektion des Patientenkollektivs auszugehen, wenngleich sich eine Selektion an anderer Stelle nicht vermeiden ließ (4.3 Limitationen der Arbeit

#### **4.5 Klinische Relevanz der Arbeit**

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind im klinischen Alltag von Bedeutung: Die Tumordetektionsraten nach rigider oder elastischer Fusion zeigten keine eindeutige Überlegenheit eines Verfahrens, weshalb beide sicher eingesetzt werden können. Die geringeren Abstände und größere Streuung systematisch positiver Stanzzyylinder zu einer im MRT suspekten Läsion nach rigider Fusion im Verhältnis zu einer elastischen Fusion könnten Ausdruck einer größeren Untersucherabhängigkeit der rigiden Fusion sein. Für den klinischen Alltag ergibt sich hieraus, dass sich die elastische Fusion möglicherweise eher als das Verfahren der Wahl für ungeübte Untersucher anbietet. In diesem Zusammenhang müsste in zukünftigen Untersuchungen geprüft werden, ob sich die Detektionsraten beider Verfahren bei ungeübten Untersuchern unterscheidet oder die Streuung systematisch positiver Stanzzyylinder noch ausgeprägter ist. Interessant wäre es dabei im Verlauf zu sehen, wie die Detektionsrate gezielter Stanzzyylinder beider Verfahren mit der Anzahl durchgeführter Biopsien eines Untersuchers korreliert. Möglicherweise ergibt sich hieraus eine steilere Lernkurve im Rahmen der rigiden Fusion. In dieser Arbeit konnten diese Hypothesen retrospektiv nicht überprüft werden, da der überwiegende Anteil der Biopsien durch drei Operateure mit mehrjähriger Erfahrung durchgeführt wurde und bei etwa 11% der Biopsien Operateure nicht eruiert werden konnten. Zusätzlich wurden Unterschiede hinsichtlich der individuellen Vorerfahrung bzw. in der Anzahl der durchgeführten Biopsien vor Beginn der Datenerhebung bei den drei erfahreneren Operateuren nicht erfasst, was eine Überprüfung der Hypothesen auch in dieser Gruppe nicht ermöglichte.

Zudem können die Ergebnisse des IPSS als Ausdruck einer BPS-Symptomatik eine Bedeutung im klinischen Alltag haben. Dabei sollten diese nicht allein im Sinne eines harten Entscheidungskriteriums für oder gegen eine Biopsie implementiert werden. Die IPSS-Befunde könnten jedoch im Rahmen der Entscheidungsfindung unter bestimmten klinischen Umständen wie der Fragestellung nach einer erneuten Biopsie als zusätzliche Hilfestellung berücksichtigt werden und ergänzend eingesetzt werden. Anzumerken ist dabei, dass die Erhebung des IPSS verhältnismäßig einfach und kostengünstig erfolgen kann und im Diagnostikprozess somit keinen erheblichen Mehraufwand darstellt.

Weiter ergibt sich aus der im Kollektiv dieser Arbeit vermuteten geringeren Prävalenz des Prostatakarzinoms in großen Drüsen eine mögliche klinische Relevanz für die Zukunft, sofern sich diese Beobachtungen reproduzieren lassen. Auch das Prostatavolumen könnte dann als ergänzender Parameter im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt werden ohne das aufwendige Zusatzuntersuchungen notwendig wären.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit ihre klinische Bedeutung aber auch darin, als dass nicht nur ein einzelner Parameter ein positives bzw. negatives Biopsieergebnis sicher vorhersagt. Im klinischen Alltag sollte somit bei jedem Patienten individuell unter Berücksichtigung verschiedener Befunde die Indikation zur Biopsie gestellt werden.

## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes dar. Der Biopsie der Prostata kommt eine zentrale Rolle in der Diagnosesicherung zu. In diesem Zusammenhang untersucht diese Arbeit klinische und interventionelle Faktoren, die im Rahmen der Fusionsbiopsie der Prostata, basierend auf einem Fusionsbild aus transrektalem Ultraschall (TRUS) und einer multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT), Einfluss auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms haben können. Im Zentrum der Untersuchung steht die Art der intraoperativen Bildüberlagerung von Bildern der Magnetresonanztomographie (MRT) und „live“ TRUS-Bildern (Fusion) und die Frage inwiefern eine rigide oder elastische Fusion diagnostisch überlegen sein kann.

Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung von 438 männlichen Patienten, die sich im Zeitraum von März 2016 bis Juni 2019 einer mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata oder einer transperinealen Biopsie unter Anwendung des *Transperineal Optimized Prostate Biopsy* (TOP)-Algorithmus unterzogen. Der Einfluss klinischer Parameter auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms wurde univariabel (Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstests) und multivariabel (logistische Regressionsanalyse) untersucht. Tumordetektionsraten gezielter Stanzzyylinder wurden in Abhängigkeit von der durchgeführten Fusion verglichen, ebenso Häufigkeit, Verteilung und Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder zu im MRT suspekten Läsionen in Abhängigkeit von der Fusionsart (Mann-Whitney-Test). Das Signifikanzniveau wurde für alle Untersuchungen als  $p < 0,05$  gesetzt.

Zunehmendes Alter (univariabel  $p < 0,001$ ; multivariabel *odds ratio* (OR) = 3,16; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,29 – 8,10;  $p = 0,013$  bzw. OR = 9,68; KI 3,75 – 26,75;  $p < 0,001$ ), höhere Serumwerte des Prostataspezifischen-Antigens (PSA) (univariabel  $p < 0,001$ ; multivariabel OR = 6,08; KI 1,75 – 24,81;  $p = 0,007$  bzw. OR = 13,69; KI 3,43 – 64,23;  $p < 0,001$  bzw. OR = 34,00; KI 5,62 – 248,66;  $p < 0,001$ ) und höhere *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS)-Scores (univariabel  $p = 0,001$ ; multivariabel OR = 2,80; KI 1,44 – 5,62;  $p = 0,003$ ) zeigten sich als positive Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Tumors. Zunehmendes Prostatavolumen (univariabel  $p < 0,001$ ; multivariabel OR = 0,12; KI 0,04 – 0,30;  $p < 0,001$  bzw. OR = 0,02; KI 0,00 – 0,05;  $p < 0,001$ ) und höhere Werte des *international prostate symptom score* (IPSS) (univariabel  $p = 0,002$  bzw. multivariabel OR = 0,39; KI 0,02 – 0,75;  $p = 0,006$  bzw. OR = 0,39; KI 0,12 – 1,21;  $p = 0,103$ ) zeigten sich univariabel und multivariabel als negative Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Tumors. IPSS und Prostatavolumen korrelierten in dieser Untersuchung nicht. Hinsichtlich der Tumordetektionsrate zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen elastischer und rigider Fusion (univariabel  $p = 0,142$ ). Der mittlere minimale Abstand systematisch positiver Stanzzyylinder unterschied sich signifikant zwischen rigider und elastischer Fusion (3,6 mm bzw. 4,9 mm;  $p = 0,013$ ) zu Gunsten der rigiden Fusion.

Der inverse Zusammenhang von Prostatavolumen und Tumordetektionsrate besteht in dieser Arbeit trotz ausreichender Organabdeckung mittels TOP-Algorithmus, was eine geringere Prävalenz des Prostatakarzinoms in großen Drüsen vermuten lässt. Der IPSS, als Ausdruck des symptomatischen Benignen-Prostatasyndroms (BPS), zeigte sich im Rahmen der mpMRT/TRUS Fusionsbiopsie als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, wobei gezeigt werden konnte, dass keine Korrelation mit dem Prostatavolumen bestand.

Diese Arbeit zeigte keine eindeutige Überlegenheit einer Fusionsart hinsichtlich der Tumordetektionsrate des Prostatakarzinoms, wobei die geringeren Abstände bzw. größerer Streuung systematisch positiver Zylinder nach rigider Fusion als Ausdruck einer größeren Untersucherabhängigkeit interpretiert werden. Dementsprechend stellt die rigide Fusion eine Option insbesondere für erfahrene Untersucher dar.

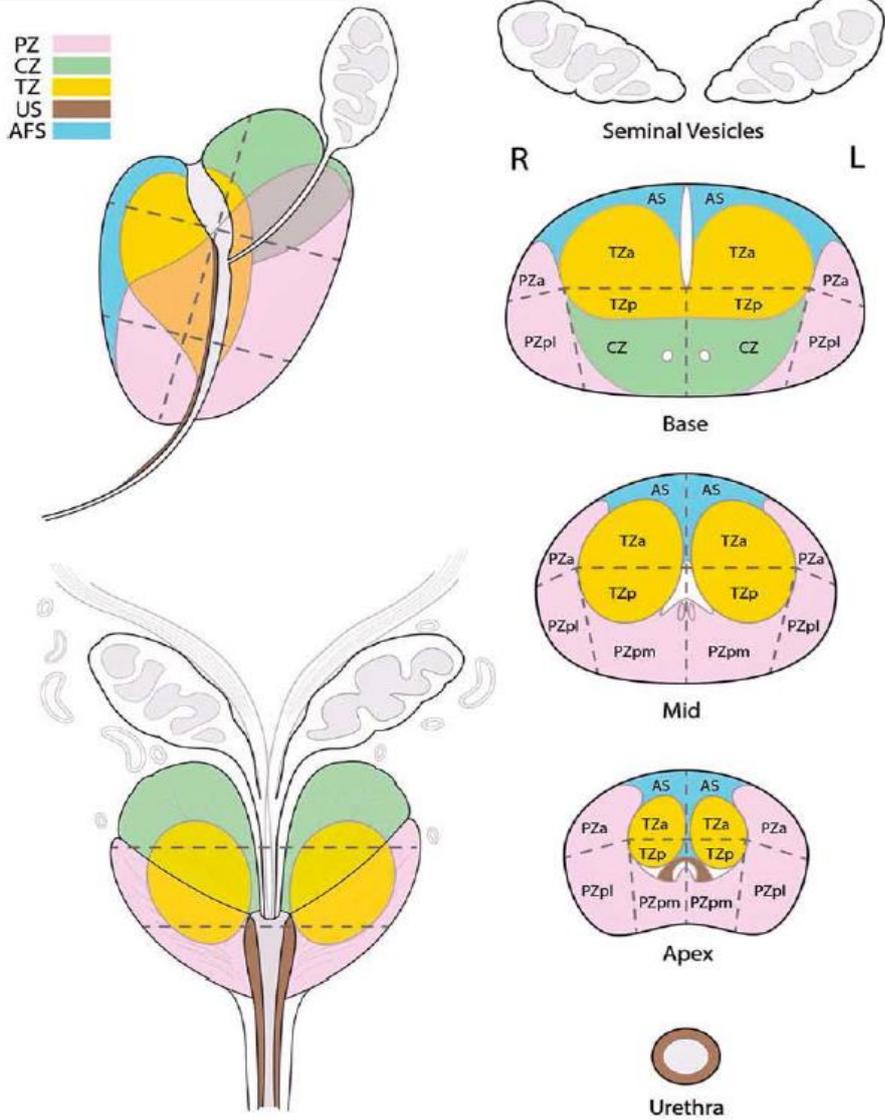
# 6 Anhang

Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen  
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lutz Trojan

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Patientendaten od. Patientenetikett:  
*Name, Vorname, Geburtsdatum*  
*Patientennummer, Fallnummer*  
*Aufnahmedatum*

Datum: \_\_\_\_\_  
 Zielsatz Bilder vom: \_\_\_\_\_  
 Erstellt von: \_\_\_\_\_



a = anterior; AFS = anterior fibromuscular stroma; AS = anterior fibromuscular stroma; CZ = central zone; L = left; p = posterior; pl = lateral posterior; pm = medial posterior; PZ = peripheral zone; R = right; TZ = transition zone; US = urethral sphincter.

Jeffrey C. Weinreb, Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke, Francois Cornud, Masoom A. Haider, Katarzyna J. Macura, Daniel Margolis, Mitchell D. Schnall, Faina Shtern, Clare M. Tempany, Harriet C. Thoeny, Sadna Verma, **PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2**, European Urology, Volume 69, Issue 1, January 2016, Pages 16-40, ISSN

Titel des Appendix: MRT-Target Data Card	Nr. des Appendix: App. 4	zugehörig zu SOP: URO_042	gültig ab: Dezember 2016	gültig bis: Januar 2018
---	-----------------------------	------------------------------	-----------------------------	----------------------------

**Abbildung A1: Zonierung der Prostata nach PI-RADS v2.0.** Die Abbildung zeigt die Prostata eingeteilt in 39 Zonen zur Befundung nach PI-RADS v2.0 nach Weinreb et al. (2016). Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

## 7 Literaturverzeichnis

- Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA (2019): Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol* 31, 200-206
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A et al. (2017): Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389, 815-822
- Albertsen PC (2015): Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 25, 232-237
- Asbach P, Haas M, Hamm B (2015): MRT der Prostata. *Radiologe* 55, 1088-1096
- Bell KJL, 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
- Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS (2014): Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am* 41, 299-313
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 394-424
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg.): TNM Classification of Malignant Tumours. 8. Auflage; John Wiley & Sons, Inc., Oxford 2017
- Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, Gnanapragasam VJ, Villers A, Rannikko A, Valdagni R et al. (2017): Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 14, 312-322
- 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

- Chandra Engel J, Palsdottir T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M, Nordström T (2020): Lower urinary tract symptoms (LUTS) are not associated with an increased risk of prostate cancer in men 50-69 years with PSA  $\geq 3$  ng/ml. *Scand J Urol* 54, 1-6
- Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL (2016): Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med* 57, 13S-18S
- Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, Gunter M, Dahm CC, Overvad K, Olsen A et al. (2020): Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 146, 2680-2693
- Cicione A, Cormio L, Cantiello F, Palumbo IM, de Nunzio C, Lima E, Ucciero G, Carrieri G, Damiano R (2017): Presence and severity of lower urinary tract symptoms are inversely correlated with the risk of prostate cancer on prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 69, 486-492
- Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, Zerbib M, Muradyan N, Legman P, Cornud F (2013): Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 189, 493-499
- Distler 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
- Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG (2019): Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD012663
- Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, Donovan JL, Whiting P (2019): Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2, e198427
- 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, Allsbrook WC Jr., Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee (2005): The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29, 1228-1242
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee (2016): 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
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D (2013): Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 36, 132-139
- Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, Baltich Nelson B, Margolis DJ, Hu JC (2020): Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 3, 10-20
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S (2015): EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 67, 1099-1109
- Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendörfer 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
- Hale GR, Czarniecki M, Cheng A, Bloom JB, Seifabadi R, Gold SA, Rayn KN, Sabarwal VK, Mehralivand S, Choyke PL et al. (2018): Comparison of Elastic and Rigid Registration during Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: A Multi-Operator Phantom Study. *J Urol* 200, 1114-1121
- 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 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-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int* 122, 40-49
- Hemminki K (2012): Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 30, 143-148
- Huang GL, Kang CH, Lee WC, Chiang PH (2019): Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. *BMC Urol* 19, 101
- Huang H, Wang W, Lin T, Zhang Q, Zhao X, Lian H, Guo H (2016): Comparison of the complications of traditional 12 cores transrectal prostate biopsy with image fusion guided transperineal prostate biopsy. *BMC Urol* 16, 68
- Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P (2018): Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 362, k3519
- Ito M, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Koga F, Saito K, Yamamoto S, Yonese J, Fukui I, Kihara K (2013): Impact of lower urinary tract symptoms on prostate cancer risk among Japanese men with prostate-specific antigen <10 ng/mL and non-suspicious digital rectal examination. *Int J Urol* 20, 1163-1168
- Kasivisvanathan V, Emberton M, Ahmed HU (2013): Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25, 461-473
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG et al. (2018): MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 378, 1767-1777
- Kesch C, Radtke JP, Popeneciu IV, Gasch C, Dieffenbacher SC, Klein T, Schlemmer HP, Wiczorek 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

- Kitagawa Y, Urata S, Narimoto K, Nakagawa T, Izumi K, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M (2014): Cumulative probability of prostate cancer detection using the international prostate symptom score in a prostate-specific antigen-based population screening program in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 15, 7079-7083
- Kuru TH, Tulea C, Simpfendorfer T, Popeneciu V, Roethke M, Hadaschik BA, Hohenfellner M (2012): MRT-navigierte stereotaktische Prostatabiopsie. *Urologe A* 51, 50-56
- Kuru TH, Wadhwa K, Chang RTM, Echeverria LMC, Roethke M, Polson A, Rottenberg G, Koo B, Lawrence EM, Seidenader J et al. (2013): 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
- Leitzmann MF, Rohrmann S (2012): Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 4, 1-11
- Lin E, Garmo H, Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Stattin P, Zethelius B, Crawley D (2020): Association of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medication with risk of prostate cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 20, 551
- 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
- Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Gomella A, Amalou H, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA (2014): Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int* 114, 641-652
- Mannaerts CK, Kajtazovic A, Lodeizen OAP, Gayet M, Engelbrecht MRW, Jager GJ, Wijkstra H, de Reijke TM, Beerlage HP (2019): The added value of systematic biopsy in men with suspicion of prostate cancer undergoing multiparametric MRI-targeted biopsy. *Urol Oncol* 37, 298.e1-298.e9
- Marra G, Ploussard G, Futterer J, Valerio M (2019): Controversies in MR targeted biopsy: alone or combined, cognitive versus software-based fusion, transrectal versus transperineal approach? *World J Urol* 37, 277-287

- Matoso A, Epstein JI (2019): Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 74, 135-145
- Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, Poortmans P, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Gulyban A et al. (2009): Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 45, 2825-2834
- Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B (2017): Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol* 198, 583-590
- Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Fossati N et al. (2017): What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 72, 250-266
- Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb III RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJA 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, 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. (2021): 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
- Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J (2018): Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 16, 149-154
- Neppi-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, Rapiti E, Rachtan J, Holleczeck B, Rosso S, Aareleid T, Brenner H, Gondos A et al. (2012): Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* 23, 1325-1334

- Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C et al. (2020): Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 77, 24-35
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM (1993): Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270, 860-864
- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ (2007): Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 70, 1117-1120
- Ørsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG (2011): Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men. *Eur Urol* 60, 691-698
- Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, Taylor N, Chamberlain A, Pope J, Raghallaigh HN et al. (2019): Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 76, 831-842
- Pierce BL (2012): Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urol Oncol* 30, 735-743
- Preisser F, Theissen L, Wenzel M, Humke C, Bodelle B, Köllermann J, Kluth L, Banek S, Becker A, Roos F et al. (2021): Performance of Combined Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided and Systematic Biopsy of the Prostate in Biopsy-naïve Patients and Patients with Prior Biopsies. *Eur Urol Focus* 7, 39-46
- Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, Distler F, Roth W, Wiczorek K, Stock C et al. (2017): Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol* 72, 888-896
- Randazzo M, Grobholz R (2019): Prostata: Anatomie und Physiologie. *Urol Prax* 21, 92-97

- Sathianathen NJ, Konety BR, Soubra A, Metzger GJ, Spilseth B, Murugan P, Weight CJ, Ordonez MA, Warlick CA (2018): Which scores need a core? An evaluation of MR-targeted biopsy yield by PIRADS score across different biopsy indications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21, 573-578
- Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhaus ML, Lin DW, White E, Thompson IM (2011): Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 173, 1419-1428
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttinen 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
- Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, Hoang AN, Walton-Diaz A, Shuch B, Weintraub M et al. (2013): Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 64, 713-719
- 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
- Smith CP, Harmon SA, Barrett T, Bittencourt LK, Law YM, Shebel H, An JY, Czarniecki M, Mehralivand S, Coskun M et al. (2019): Intra- and interreader reproducibility of PI-RADSv2: A multireader study. *J Magn Reson Imaging* 49, 1694-1703
- Smith DS, Catalona WJ (1995): Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 45, 70-74
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E (1987): Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317, 909-916
- 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

- 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
- Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF (2003): The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol* 169, 130-135
- Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU (2015): Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 68, 8-19
- Valerio M, Anele C, Charman SC, van der Meulen J, Freeman A, Jameson C, Singh PB, Emberton M, Ahmed HU (2016): Transperineal template prostate-mapping biopsies: an evaluation of different protocols in the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 118, 384-390
- van der Leest M, Cornel E, Israël 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
- Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Fütterer JJ (2018): Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 4, 219-227
- Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr., Freedland SJ (2014): Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 2936-2942
- Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H (2013): Lokale Bildgebung der Prostata. *Urologe A* 52, 490-496

- Watts KL, Frechette L, Muller B, Ilinky D, Kovac E, Sankin A, Aboumohamed A (2020): Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 38, 734.e19-734.e25
- Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Ruud Bosch JLH, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE (2019): The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 75, 582-590
- 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
- Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, Bathala TK, Bittencourt LK, Booker MT, Braxton VG et al. (2020): Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology* 296, 76-84
- Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, Wang J, Xu Z, Yu B, Xu T et al. (2017): Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 8, 23322-23336
- Yamada Y, Shiraiishi 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-naïve patients. *Int J Urol* 27, 67-71
- Yamashiro JR, de Riese WTW (2021): Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years. *Res Rep Urol* 13, 749-757
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten): Prostatakrebs (Prostatakarzinom). Robert-Koch-Institut, Berlin 2017;  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html); abgerufen am: 21.11.2021

---

Zhen L, Liu X, Yegang C, Yongjiao Y, Yawei X, Jiaqi K, Xianhao W, Yuxuan S, Rui H, Wei Z et al. (2019): Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19, 1244

## Danksagung

Großen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Marianne Leitsmann für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung und Unterstützung während des gesamten Promotionsprojekts aussprechen.

Weiter bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Ionel Valentin Popeneciu, meinem direkten Betreuer, der während jeder Phase im Rahmen der Promotion als Ansprechpartner für einen konstruktiven, fachlichen und inhaltlichen Austausch zur Verfügung stand und mich zudem im Rahmen der statistischen Auswertung unterstützt hat.

Ebenfalls gebührt Frau Privatdozentin Dr. med. Annemarie Uhlig besonderer Dank, für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung und der Zeit, die Sie sich für die Beantwortung meiner Fragen im Zusammenhang mit diesem Punkt der Arbeit genommen hat.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Privatdozent Dr. med. Johannes Uhlig als zweites Mitglied meines Betreuungsausschusses für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie Unterstützung während des gesamten Promotionsprojektes.

Zuletzt bedanke ich mich bei der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Professor Dr. med. Lutz Trojan, für die Schaffung struktureller Voraussetzungen im klinischen Alltag, ohne die eine Datenerhebung und Umsetzung des Projekts nicht möglich gewesen wäre.