

Aus der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-  
assistierte Chirurgie der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c.A. Heidenreich

Durchgeführt in:

Aus der Klinik für Urologie des Klinikum Leverkusen, Lehrkrankenhaus  
der Universität zu Köln  
Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Porres

**Evaluation der Prostatakarzinomdetektionsrate  
durch die transperineale MRT-TRUS-Fusionsbiopsie  
der Prostata im ersten Jahr nach der Einführung der  
Methode in einem nicht universitären Krankenhaus  
der Spitzenversorgung**

**Eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Kai Peter Schuster  
aus Dormagen

promoviert am 16. Dezember 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan:            Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:    Privatdozent Dr. med. D. Porres  
2. Gutachter:    Privatdozent Dr. med. J. O. Herden

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Klinik für Urologie am Klinikum Leverkusen erstellt. Die Daten stammen alle von Patienten, die im Jahr 2019 eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in der Klinik für Urologie am Klinikum Leverkusen erhalten haben. Die Daten der mpMRT wurden von externen Radiologinnen und Radiologen übermittelt. Mit der Erstellung der Datenbank waren Herr Dr. Tobias Kohl und ich betraut. Die Daten dürfen im Rahmen des Qualitätsmanagements genutzt werden; Die Datenbank und auch die vorliegende Arbeit bewegen sich in diesem Sinne im Rahmen der Qualitätssicherung.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden histopathologischen Befunde wurden im klinikeigenen Institut für Pathologie Leverkusen unter der Leitung von Prof. Dr. med. E. Kilic von unterschiedlichen Pathologinnen und Pathologen ermittelt.

Die in dieser Arbeit angegebenen MRT-TRUS-Fusionsbiopsien sind nach entsprechender Anleitung von mir selbst und Dr. med. Tobias Kohl ausgeführt worden.

Die Daten wurden von mir selbst mit dem Programm IBM SPSS Statistics® ausgewertet. Die Daten in SPSS wurden pseudonymisiert. Für univariate Analysen wurde bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test und bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen der t-Test angewendet. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei nominalen Variablen wurde der exakte Test von Fisher angewandt. Bei dichotomen Variablen wurde als Korrelationskoeffizient der Phi-Koeffizient berechnet.

Zur Ergänzung der univariaten Analysen wurden binäre und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die statistischen Bewertungen beruhen auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Die statistischen Berechnungen wurden ohne Alpha-Adjustierung vorgenommen, deswegen müssen die Ergebnisse im explorativen Sinne interpretiert werden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22. August 2024

Kai Peter Schuster

## Danksagung

Ich danke Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Porres dem Direktor der Klinik für Urologie am Klinikum Leverkusen für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Bereitschaft, die Betreuung bei dieser Arbeit zu übernehmen. Ich wünsche ihm für den weiteren beruflichen Weg alles Gute.

Einen außerordentlichen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Tobias Kohl aussprechen, der mich an die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie herangeführt und mir während der gesamten Promotionszeit hervorragende Ratschläge und Anregungen gegeben hat, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke auch Dr. med. Stephan Neubauer und Dr. med. Pedram Derakshani für ihr Vertrauen in mich.

Ich danke meiner Familie und meinem Freundeskreis, die mir zu jeder Zeit mit ihrer Unterstützung zur Seite standen, mich motivierten und mir den Rücken freihielten, damit ich mich dieser Arbeit widmen konnte.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, die mich stets auf meinem Weg bestärkt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1 Prostatakarzinom	12
2.1.1. Risikofaktoren	12
2.1.2. Manifestationsformen	14
2.1.3. Klassifikation, Staging und Grading von Prostatakarzinomen	15
2.2 Prostatakarzinom-Früherkennung	17
2.2.1. Digital-rektale Untersuchung (DRU)	19
2.2.2. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	20
2.3 Bildgebende Verfahren zur Prostatakarzinom-Früherkennung	22
2.3.1. Transrektaler Ultraschall (TRUS)	22
2.3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata	24
2.3.3. PI-RADS	25
2.3.4. Anatomische Einteilung der Prostata	26
2.4 Prostatastanzbiopsie	27
2.4.1. Transrektale und transperineale Prostatastanzbiopsie	27
2.4.2. Softwarebasierte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie	29
2.4.3. Gleason-Score	29
2.4.4. Ginsburg-Schema	30
2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	31
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>32</b>
3.1 Studiendesign	32
3.2 Biopsie	32
3.3 Patientenkollektiv	32
3.4 MRT-Fusionsbiopsie	33
3.4.1. Ablauf der MRT-Fusionsbiopsie am Klinikum Leverkusen	34
3.5 Datenerhebung und -Auswertung	37

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
4.1	Patientenkollektiv	39
4.1.1.	Patientenalter	39
4.1.2.	Biopsie-Anamnese	39
4.1.3.	PSA-Wert	43
4.1.4.	Prostatavolumen	43
4.1.5.	PSA-Dichte	44
4.1.6.	DRU und Active Surveillance	44
4.1.7.	mpMRT und PI-RADS-Score	44
4.2	Biopsieergebnisse Kohorte 1	45
4.2.1.	Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 1 (L1)	45
4.2.2.	Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 2 (L2)	47
4.2.3.	Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 3 (L3)	49
4.2.4.	Ergebnisse in der systematischen Biopsie (Kohorte 1)	51
4.3	Biopsieergebnisse Kohorte 2	52
4.4	Detektionsraten in Kohorte 1	53
4.4.1.	Detektionsrate in der kombinierten Biopsie	53
4.4.2.	Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome in der kombinierten Biopsie	54
4.4.3.	Detektionsrate im Target	56
4.4.3.1	Detektionsrate in Läsion 1	58
4.4.3.2	Detektionsrate in Läsion 2	59
4.4.3.3	Detektionsrate in Läsion 3	61
4.4.4.	Detektionsrate in der systematischen Biopsie (Kohorte 1)	61
4.4.5.	Detektionsrate in der Primärbiopsie (Kohorte 1)	62
4.4.6.	Detektionsrate in Rebiopsien (Kohorte 1)	63
4.4.7.	Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stenzen	65
4.4.8.	PSA-Wert	65
4.4.9.	Detektionsrate nach PI-RADS-Klassifizierung	67
4.4.10.	Detektionsrate nach Alter	69
4.4.11.	Detektionsrate nach Prostatavolumen	71
4.5	Detektionsraten in Kohorte 2	72
4.5.1.	Detektionsrate in der systematischen Biopsie (Kohorte 2)	72
4.5.2.	Detektionsrate in der Primärbiopsie (Kohorte 2)	72
4.5.3.	Detektionsrate in Rebiopsien (Kohorte 2)	72
4.5.4.	Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stenzen (Kohorte 2)	73
4.5.5.	PSA-Wert	74
4.5.6.	Detektionsrate nach PI-RADS-Klassifikation	75



4.5.7.	Detektionsrate nach Alter	76
4.6	Multivariate Regressionsanalyse – prädiktive Faktoren für die Detektion eines Prostatakarzinoms	78
5.	<b>DISKUSSION</b>	<b>80</b>
5.1	Detektionsraten	80
5.1.1.	Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach Vorbiopsie	84
5.1.1.1	Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach negativer Vorbiopsie	84
5.1.1.2	Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach positiver Vorbiopsie	85
5.1.1.3	Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie bei Primärbiospien	86
5.2	Anzahl der Stenzen	87
5.3	Stellenwert des PI-RADS-Scorings	90
5.4	Stellenwert des PSA-Werts	90
5.5	Diagnostische Wertigkeit der DRU	91
5.6	Prädiktiver Wert des Prostatavolumens und der PSA-Dichte	91
5.7	Limitationen und Ausblick	92
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>95</b>
7.	<b>ANHANG</b>	<b>120</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	120
7.2	Tabellenverzeichnis	123

## Abkürzungsverzeichnis

a	Anterior
ACR	American College of Radiology
AD	Apparent diffusion
AFS	Anteriores fibromuskuläres Stroma
ASAP	Atypical small acinar proliferation (atypische mikroazinäre Proliferation)
BPH	benigne Prostatahyperplasie
ccm	Kubikzentimeter
csPca	Clinical significant Prostate Carcinome (klinisch signifikantes Prostatakarzinom)
c	Clinical
CT	Computertomographie
cT	Lokale Tumorausbreitung
CZ	Central zone (Zentrale Zone)
d	Dorsal
DCE	Dynamic contrast enhanced (kontrastmittelverstärkt/-unterstützt)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
fPSA	Freies PSA
HG-PIN	High-Grade-Prostata-Intraepitheliale Neoplasie
KI	Konfidenzintervall
i.d.R.	In der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IDC-P	Isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata
ISUP	International Society of Urological Pathology
l	Lateral
L1	Läsion/Target 1
L2	Läsion/Target 2
L3	Läsion/Target 3
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms (Symptome des unteren Harntrakts)
m	Mid (Mitte, mittleres Drittel der Prostata in cranio-kaudaler Ausrichtung)
MicroUS	Micro-Ultraschall
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MRT-TRUS	Magnetresonanztomografie mit transrektalem Ultraschall
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
ng	Nanogramm
NNS	Number needed to screen
NNT	Number needed to treat
nSB	Systematische Nichtzielsektor-Biopsie
OR	Odds Ratio
p	Posterior
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate cancer antigen 3
PHI	Prostate Health Index
PI-RADS	Prostate Imaging - Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
PSAV	PSA-Velocity (Anstiegsgeschwindigkeit)
PZ	Periphere Zone
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	Region of Interest
RR	Relatives Risiko
s.	Siehe
sB	Systematische Biopsie
START	Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies
T	Tesla
TB	Targeted biopsy (gezielte Biopsie)
TD	Tumordetektionsrate
TPSA	Totales PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionalzone
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
v	Ventral
vgl.	Vergleiche
z.B.	Zum Beispiel

## 1. Zusammenfassung

Am Klinikum Leverkusen wurde im Oktober 2018 in der Klinik für Urologie die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie eingeführt. Diese Biopsiemethode ermöglicht eine Prostatabiopsie unter Nutzung der Bildinformationen aus der multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT) und gleichzeitigem Echtzeitultraschall. So sollen in verdächtigen Läsionen Prostatakarzinome zielgenauer und effizienter als mit der 12-fachen systematischen Stanzbiopsie detektiert werden können. Zu berücksichtigen ist dabei aber der höhere technologische und ökonomische Aufwand.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie im ersten Jahr (2019) nach der Einführung am Klinikum Leverkusen evaluiert.

Im Jahr 2019 wurde bei 206 Männern am Klinikum Leverkusen eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie durchgeführt. Die Biopsien erfolgten mit dem BiopSee®-Gerät, die mpMRTs wurden vorab extern angefertigt und an das Klinikum Leverkusen übermittelt. Die histopathologischen Befunde wurden im Institut für Pathologie Leverkusen erhoben.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre (48-84) der mittlere PSA-Wert lag bei 8,75 ng/ml (0,3-64,4). Die Patienten wiesen eine heterogene Biopsie-Anamnese von 0 bis 4 Vorbiopsien auf sowie eine heterogene Biopsieindikation. Je suspekter Läsion wurden durchschnittlich vier Stenzen entnommen. Eine ergänzende systematische Biopsie unter Aussparung des oder der Targets wurde im selben Eingriff angeschlossen.

Bei 143 Patienten gab es einen karzinompositiven Befund (Gesamtdetektionsrate: 69,4 %). Davon waren 111 Befunde (77,62 %) klinisch signifikante Befunde. Die Tumordetektionsrate wurde signifikant vom Alter, dem PI-RADS Score und der PSA-Dichte beeinflusst ( $p=0,044$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,032$ ). Die Gesamttumordetektionsrate lag im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Detektionsraten. Die gezielte Biopsie hat einen hohen Anteil mittel- und hochgradiger Karzinome entdeckt. 13 % der Karzinome wurden jedoch nur in der systematischen Biopsie entdeckt. Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass die Kombination der beiden Biopsiemethoden die höchste diagnostische Aussagekraft hat. Zu überlegen ist jedoch, die Anzahl der entnommenen Stenzen in der systematischen Biopsie zu reduzieren. Die hohe Detektionsrate der Kombination aus gezielter Biopsie und systematischer Biopsie zeigt, dass das System der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie trotz eines anfänglich höheren technologischen und ökonomischen Aufwands auch für den klinischen Alltag an einem nicht universitären Haus der Spitzenversorgung in höchstem Maße geeignet ist, gut in bestehende Strukturen eingebunden werden kann und die Attraktivität einer urologischen Klinik durch die Erweiterung des Angebots der fortschrittlichen Methode der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie deutlich erhöht.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Prostatakarzinom**

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebsneuerkrankung des Mannes in Deutschland und unter den vierthäufigsten Krebstodesursachen.<sup>1,2</sup> Im Jahr 2018 wurden 65.200 Neuerkrankungen erfasst, das entspricht 24,6 % aller Krebsneuerkrankungen bei Männern in Deutschland.<sup>1</sup> Das Prostatakarzinom ist wie viele Krebsarten eine Alterserkrankung (s. Kapitel 2.1.1, S. 12). Laut Schätzungen des statistischen Bundesamts (Destatis) steigt die Bevölkerung der über 60-Jährigen in Deutschland von 24,1 Millionen (29 %) im Jahr 2020 auf 27,9 Millionen (35 %) im Jahr 2050 an.<sup>3</sup> Der demographische Wandel hin zu einer immer älteren Gesellschaft lässt erwarten, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Prostatakarzinome zunehmen.<sup>2</sup> Schon für 2022 ging die Prognose des Robert-Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. von einer leicht steigenden Tendenz bei Prostatakarzinom-Neuerkrankungen aus (70.100 erwartete Neuerkrankungen vs. 65.200 im Jahr 2018).<sup>1</sup> Diese demographische Veränderung muss vom Gesundheitssystem, den Krankenkassen und der Politik berücksichtigt werden. Ein früh erkanntes Prostatakarzinom ist sehr gut therapierbar, die relative Überlebensrate innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose liegt bei 89 %.<sup>1</sup> Die Relevanz einer hohen Früherkennungsrate ist somit unumstritten.

#### **2.1.1. Risikofaktoren**

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weitestgehend unbekannt.<sup>1,2,4,5</sup> Allgemein wird von drei Risikofaktoren für das PCa ausgegangen: Alter, familiäre Vorbelastung und ethnische Zugehörigkeit.<sup>6,7</sup> Das Alter ist der größte Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms.<sup>2,8</sup> Für einen 35-jährigen Mann liegt das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre daran zu erkranken, unter 0,1 %, ein 75-jähriger Mann hat jedoch schon ein Risiko von etwa 5 %.<sup>1</sup> Bei Diagnosestellung lag das mittlere Alter im Jahr 2018 in Deutschland bei 71 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 80 Jahren.<sup>1</sup> Einen Überblick über die altersspezifischen Neuerkrankungsraten gibt die Abbildung 1 (S. 13). Im Hinblick auf den demographischen Wandel hin zu einer immer älteren Gesellschaft steigt die Relevanz der Prostatakarzinomerkrankung, da immer mehr ältere Männer auch eine höhere Inzidenz an Prostatakarzinomen bedeutet.

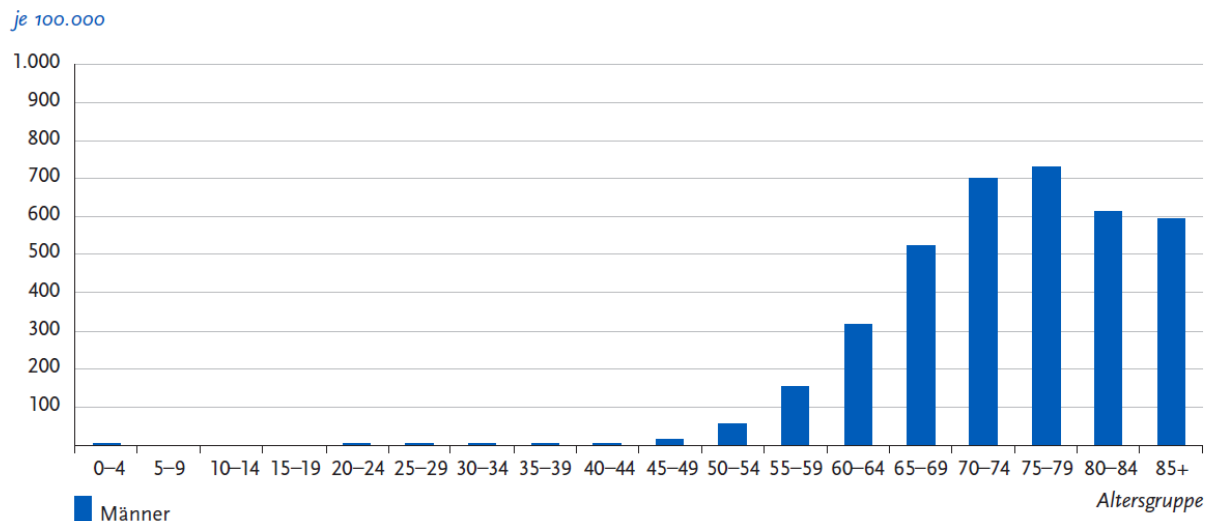


Abbildung 1: Altersspezifische PCa-Neuerkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017 – 2018 <sup>1</sup>

Männer mit einer positiven Familienanamnese in Bezug auf das PCa weisen ein erhöhtes Risiko auf, ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken. <sup>9</sup> Bei Männern mit einem erkrankten Verwandten ersten Grades liegt das relative Risiko (RR) bei 2,46. Bei vier erkrankten Verwandten ersten Grades steigt das relative Risiko bereits auf 7,65. <sup>10-12</sup> Der Anteil des PCa, der auf erbliche Faktoren zurückzuführen ist, wird auf 5-15 % geschätzt. <sup>13</sup> Das genetische Profil des Prostatakarzinoms ist jedoch sehr heterogen. Ein Prostatakarzinom kann sowohl durch Keimbahnmutationen als auch durch somatische Mutationen entstehen. <sup>14</sup> Zu den Genen, die am ehesten mit der Anfälligkeit für ein erbliches Prostatakarzinom in Verbindung gebracht werden, gehören die Mismatch-Repair-Gene (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) und die Gene für homologe Rekombination (BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2). <sup>15-17</sup> Männer, die eine erbliche Mutation im Homeobox-B13-Gen (HOXB13) in sich tragen, haben ebenfalls ein überdurchschnittlich hohes Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken. <sup>18</sup>

Auch die ethnische und geographische Herkunft stellt einen Risikofaktor für ein Prostatakarzinom dar. <sup>19</sup> In den USA ist die afroamerikanische Bevölkerung signifikant häufiger von einem Prostatakarzinom betroffen als die weiße Bevölkerung, die Inzidenz liegt zwischen 110 (weiß) und 170 (afroamerikanisch) <sup>5,20,21</sup>. In Japan lebende Japaner haben weltweit die geringste Inzidenzrate. <sup>5,22</sup> Allerdings scheint nicht nur die ethnische Herkunft eine Rolle zu spielen, sondern auch, wo und wie man lebt, denn es wurde beispielsweise festgestellt, dass sich schon bei in der ersten Generation in den USA geborener Japaner, bei denen beide Eltern japanischer Herkunft sind, das Prostatakarzinomrisiko an das der weißen Amerikaner annähert. <sup>22-24</sup> Lifestyle-Faktoren wie Ernährungsformen und Bewegung scheinen somit einen Einfluss auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms zu haben, dies ist jedoch noch nicht abschließend erforscht.

Es wird zudem untersucht, ob chronisch-entzündliche Darmerkrankungen einen Risikofaktor für ein Prostatakarzinom darstellen könnten, hierzu stehen weiterführende Forschungen aber noch aus.<sup>25</sup>

### **2.1.2. Manifestationsformen**

Beim Prostatakarzinom unterscheidet man ein manifestes, inzidentelles, latentes und okkultes PCa. Die Manifestationsformen unterscheiden sich wie folgt:

- Das klinisch manifeste Prostatakarzinom ist ein karzinomtypischer Tastbefund oder wurde durch bildgebende Verfahren dargestellt und durch eine Prostatabiopsie festgestellt. Das klinisch manifeste PCa kann lokal begrenzt sein oder ein organüberschreitendes Wachstum mit oder ohne Metastasen aufweisen.
- Das inzidentelle Prostatakarzinom ist ein Zufallsbefund, eine histologische Karzinomdiagnose im Resektions- bzw. E nukleationspräparat, zum Beispiel im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH).
- Das latente Prostatakarzinom ist ein Prostatakrebs, der erst bei der Autopsie gefunden wird, zu Lebzeiten nicht auffällig geworden ist und keinen Einfluss auf die Lebenserwartung des Betroffenen hat.
- Das okkulte Prostatakarzinom wird erst durch Metastasenbildung auffällig und bei der Primariussuche diagnostiziert.<sup>26</sup>

Ein Prostatakarzinom ist primär oft asymptomatisch und viele Karzinome entwickeln erst in späteren Stadien Symptome. Beim PCa sind es vorwiegend Symptome des unteren Harntrakts (LUTS). Beim lokal begrenzten PCa können Miktionsstörungen auftreten. Handelt es sich um ein bereits lokal fortgeschrittenes Karzinom, können Schmerzen beim Wasserlassen, Hämaturie, Ischurie, eine Harnstauungsniere und ein Nierenversagen auftreten, ebenso kann es zu Schmerzen im umgebenden Gewebe (vor allem Schambein und Damm) kommen. Auch Obstipation und Blut im Stuhl können auf ein raumgreifendes oder sogar infiltrierendes Prostatakarzinom hinweisen, da dieses zu einer Darmeinengung führen oder in den Darm einwachsen kann. Hämospemie kann in seltenen Fällen auch Symptom für ein PCa sein, da die Samenblasen von einem Tumor befallen sein könnten. Bei erektiler Dysfunktion sollte ebenfalls der Verdacht auf ein PCa abgeklärt werden, da ein PCa in seltenen Fällen auch die für die Erektion wichtigen Nerven befallen kann. Handelt es sich um ein bereits metastasiertes Prostatakarzinom, ist mit allgemeinen Symptomen eines fortgeschrittenen malignen Tumors zu rechnen, dazu zählen Müdigkeit, Leistungsverlust, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Anämie. Metastasen können sich in den Lymphknoten bilden sowie in den unteren Extremitäten und äußeren Genitalen Lymphödeme verursachen. Fernmetastasen bilden sich am häufigsten im Skelett (Lendenwirbelkörper, Becken- und

Oberschenkelknochen) und können Lumbalgie, Ischialgie, Schmerzen in Hüfte, Becken und Oberschenkel hervorrufen, sowie zu pathologischen Frakturen führen.<sup>2,26,27</sup>

Da viele dieser Symptome jedoch nicht ausschließlich auf ein Prostatakarzinom zurückzuführen sind, sondern beispielsweise auch von einem Benigen Prostatasyndrom (BPS) oder einer Prostatitis herrühren können, ist eine sorgfältige Differentialdiagnostik vonnöten bzw. ein Ausschließen anderer Erkrankungen als dem Prostatakarzinom.<sup>27</sup>

Da nicht alle Prostatakarzinome zu Lebzeiten klinisch auffällig werden, besteht die Gefahr einer Überdiagnostik und -Therapie, dass also Karzinome entdeckt und behandelt werden, die für den Patienten keinerlei Einschränkungen der Lebenserwartung, oder -qualität bedeutet hätten.<sup>12</sup> Kleine nicht signifikante Karzinome sollten möglichst gar nicht gefunden werden oder zumindest als nicht signifikant klassifiziert werden.<sup>2</sup> Ein nicht signifikantes Karzinom ist ein niedriggradiges, kleinvolumiges und organbegrenzttes Prostatakarzinom, das ohne Behandlung wahrscheinlich keine Bedeutung erlangt.<sup>28</sup> Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch das Alter des Patienten: Da das PCa meist einen langsamen Verlauf hat, kann sich ein zunächst nicht-signifikantes Karzinom bei einem ansonsten gesunden 60-jährigen Patienten im Laufe der Zeit zu einem signifikanten Karzinom entwickeln und behandelt werden müssen. Jedoch wird das Karzinom bei einer Lebenserwartung des Patienten < 10 Jahre voraussichtlich nicht mehr einer Therapie bedürfen.<sup>2,29</sup> Ploussard et al. stellten in ihrer Arbeit "The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer" bereits 2011 fest, dass eines der „Hauptziele“ der Urologie sein solle, besser zwischen nicht signifikanten und signifikanten Prostatakarzinomen unterscheiden zu können, um das Risiko einer Überbehandlung von nicht signifikanten PCa zu verringern.<sup>28</sup>

### **2.1.3. Klassifikation, Staging und Grading von Prostatakarzinomen**

Das weltweit am häufigsten verwendete System zum Staging von Tumorerkrankungen ist die TNM-Klassifikation, die in Zusammenarbeit mit der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) herausgegeben wird.<sup>30</sup> Das TNM-System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung beruht auf der Feststellung von drei Komponenten: Ausbreitung des Primartumors (T), Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Durch Hinzufügen von Ziffern zu diesen drei Komponenten wird die Ausbreitung der malignen Erkrankung angezeigt: T0-T4, N0-N3, M0-M1. Wird eine größere Spezifität benötigt, sind manche Hauptkategorien weiter unterteilt (z. B. T1a, T1b oder N2a, N2b). Für jede Lokalisation werden zwei Klassifikationen beschrieben. TNM oder cTNM bezeichnet die prätherapeutische klinische Klassifikation, pTNM die postoperative histopathologische Klassifikation.<sup>30</sup> In der klinischen Klassifikation werden folgende Unterscheidungen vorgenommen:



	<b>T</b> <b>Primärtumor</b>	<b>N</b> <b>Regionäre Lymphknoten</b>	<b>M</b> <b>Fernmetastasen</b>
<b>X</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	-
<b>0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine Fernmetastasen
<b>is</b>	Carcinoma in situ	-	-
<b>Zahl</b>	1 - 4 Zunehmende Größe und / oder lokale Ausdehnung des Primärtumors	1 - 3 Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten	1 Fernmetastasen

Tabelle 1: Definitionen klinischer Klassifikation<sup>30</sup>

In Bezug auf das Prostatakarzinom können diese Kategorien wiederum in eine überschaubare Anzahl an TNM-Stadien zusammengefasst werden.

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	
<b>Stadium 0</b>	Carcinoma in situ			
<b>Stadium I</b>	T1 und T2a mit	N0 und	M0	Lokal begrenztes Prostatakarzinom
<b>Stadium II</b>	T2b-T2c mit	N0 und	M0	
<b>Stadium III</b>	T3 mit	N0 und	M0	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom bzw. metastasiertes Prostatakarzinom
<b>Stadium IV</b>	T4 mit	N0 und	M0	
	T1-4 mit	N1 und	M0	
	T1-4 mit	N0-1 und	M1	

Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung nach UICC<sup>2,30</sup>

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird seit 1998 nach D'Amico et al. in drei Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Rezidivrisiko innerhalb von fünf Jahren unterteilt, basierend auf dem Test des prostataspezifischen Antigens (PSA), der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und dem Gleason-Score, der sich für das Grading des Karzinoms, also der Einstufung seiner Aggressivität durchgesetzt hat (s. auch Kapitel 2.4.3, S. 29).<sup>29</sup> Hierbei gilt:

- Niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- Intermediäres / mittleres Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.

- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c <sup>2,29,31</sup>

1994 führten Epstein et al. in ihrer Arbeit „Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer“ Kriterien ein, um zwischen signifikanten und nicht signifikanten Karzinomen zu unterscheiden. <sup>32</sup> Dazu gehörten das pathologische Tumorigradung (Gleason-Score), die Menge und Ausdehnung infiltrierter Stenzen sowie der PSA-Wert. <sup>32,33</sup> Nach der von Bastian et al. 2004 aktualisierten Epstein-Klassifikation gelten Prostatakarzinome als klinisch insignifikant, wenn sie jeweils folgende Kriterien anhand des Biopsiebefundes erfüllen:

- PSA-Dichte < 0,15 ng/ml/g
- Gleason-Score  $\leq$  6
- nicht mehr als zwei Stenzen einer Sextantenbiopsie befallen
- Prostatakarzinomanteil < 50 % pro Stanze. <sup>34</sup>

## 2.2 Prostatakarzinom-Früherkennung

Für Männer ab 45 Jahren beinhaltet in Deutschland das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm einmal jährlich die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane, die Frage nach Beschwerden sowie eine Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten (DRU, s. auch Kapitel 2.2.1, S. 19). Die Überprüfung des PSA-Werts (s. auch Kapitel 2.2.2, S. 20) gehört nicht zur gesetzlichen Früherkennung, kann aber auf Wunsch als Selbstzahler-Leistung ebenfalls durchgeführt werden. <sup>1</sup> In der S3-Leitlinie heißt es: „Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumore bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen. Durch eine frühere Erkennung werden auch Karzinome entdeckt, die ohne Früherkennung oder Screening nie symptomatisch geworden wären. Die Suche nach noch heilbaren Prostatakarzinomen führt also auch zu einer unnötigen Diagnostik und Therapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen“. <sup>2</sup> Hier ist jedoch zu unterscheiden zwischen dem jährlichen gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm und einem Prostatakarzinomscreening durch einen PSA-Test. Screening bedeutet die regelmäßige und bevölkerungsweite Untersuchung bei beschwerdefreien Männern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Solch ein PSA-Screening ist insofern zu Teilen umstritten, als dass die Gefahr einer potenziellen Überdiagnose und Übertherapie klinisch nicht signifikanter Karzinome bestehen kann, die ohne PSA-Test nicht oder erst viel später klinisch signifikant geworden wären. <sup>2,35</sup> Verschiedenen Studien zufolge hat ein PSA-Screening keinen bis nur einen geringen Einfluss auf die PCa-spezifische Mortalitätsrate. <sup>36,37</sup> Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kam 2020 in seinem Gutachten zum Thema „Prostatakrebscreening mittels PSA-Test“ zu dem Fazit, dass die Nachteile wie beispielsweise Überdiagnose die Vorteile eines Screenings überwiegen. <sup>38</sup>

Gegen diese allgemeine Aussage hat sich jedoch beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) in einem Positionspapier ausgesprochen.<sup>39</sup> Die vom IQWiG präsentierten Ergebnisse vernachlässigten weitere alltägliche diagnostische Verfahren und vermengten individualisierte Früherkennung und populationsbasiertes PSA-Screening. Hierdurch bestehe die Gefahr, dass Männer Früherkennungsuntersuchungen vermeiden und in der Konsequenz langjährige Belastungen durch Metastasen, lokale Symptome und Behandlungsfolgen durch Chemotherapien sowie die Mortalität zukünftig stark zunehmen könnten. Die DGU forderte, dass in dem Abschlussbericht des IQWiG eine klare Darstellung des Nutzens einer individualisierten Prostatakarzinom-Früherkennung insbesondere in Hinblick auf die Reduktion des prostatakarzinomspezifischen Sterbens und die Reduktion des Auftretens von Metastasen und schwerwiegender Systemtherapien als Schlussfolgerung enthalten sein sollte.<sup>39</sup> Die European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) bestätigte in einem Follow-Up über 13 Jahre „eine erhebliche Verringerung der Prostatakrebssterblichkeit, die auf den PSA-Test zurückzuführen“ sei.<sup>40</sup> Trotzdem wird auch dort darauf hingewiesen, weiterhin nach Möglichkeiten einer Reduzierung der Überdiagnose und Übertherapie zu forschen, bevor ein PSA-Screening bevölkerungswelt eingeführt werde.<sup>40</sup> Die ERSPC schätzt die Zahl der für das Screening benötigten Personen (NNS) auf 1.410 und die Zahl der für die Behandlung benötigten Personen (NNT) auf 48, um einen Todesfall durch Prostatakrebs nach 9 Jahren zu verhindern.<sup>41</sup>

Die DGU und auch die EAU setzen sich für eine „risikoadaptierte, patientenorientierte, individuelle Früherkennung mit genau definierten Wiederholungszyklen für den PSA-Test als einen wesentlichen Baustein einer umfänglichen Vorsorge“ ein.<sup>42</sup> Das PSA-basierte Screening solle nicht darauf abzielen, so viele PCa wie möglich zu entdecken, sondern sich selektiv auf die Erkennung der Krebsarten konzentrieren, die Schaden anrichten könnten, wenn sie unentdeckt und unbehandelt blieben.<sup>43</sup> Diese Verringerung unnötiger Tests, Überdiagnosen und damit einhergehender Überbehandlungen könne durch eine personalisierte Risikostratifikation erreicht werden, die darauf abzielt, diejenigen Männer zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem PSA-Screening profitieren werden.<sup>35</sup> Zur Entscheidung, ob ein PSA-Screening durchgeführt werden soll, können Risikofaktoren wie das Alter, die Lebenserwartung, das Prostatavolumen, sowie die familiäre Anamnese herangezogen werden.<sup>32,42</sup> Es gibt zudem zwei validierte Risiko-Berechner, die auch von der EAU empfohlen werden: den Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC) und den Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) 2.0.<sup>24,32,39,43–45</sup> Die EAU-Guideline 2022 und auch die S3-Leitlinie empfehlen ab dem Alter von 45 Jahren eine Baseline-PSA-Bestimmung, bei Männern mit erblichem Risiko bereits ab 40 Jahren, da ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung dazu beitragen könne, die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik zu verbessern und eine etwaige Dynamik frühzeitig zu erfassen.<sup>2,7,27,44,45</sup>

Vorausgesetzt, dass aufgrund des Ergebnisses des PSA-Tests keine Indikation zur Biopsie gegeben ist, soll sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung bei einer Lebenserwartung > 10 Jahre am Alter und aktuellen PSA-Wert des Patienten orientieren (s. Tabelle 3).

<b>PSA-Wert</b>	<b>Intervall der Nachfolgeuntersuchung</b>
< 1 ng/ml	alle vier Jahre
1-2 ng/ml	alle zwei Jahre
> 2 ng/ml	jedes Jahr

*Tabelle 3: empfohlenes Intervall der PSA-Nachfolgeuntersuchung<sup>2</sup>*

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.<sup>2</sup>

Im Rahmen der Früherkennung wird eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien in der S3-Leitlinie empfohlen: auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens), kontrollierter PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung.<sup>2</sup>

### **2.2.1. Digital-rektale Untersuchung (DRU)**

Die Prostata liegt unterhalb der Harnblase unmittelbar vor dem Rektum und kann daher gut vom Rektum aus palpirt werden. Die Palpation (Tastuntersuchung) wird als digital-rektale Untersuchung (DRU) bezeichnet. Mit der DRU können Veränderungen und Unregelmäßigkeiten der Prostata, wie beispielsweise eine vergrößerte Prostata oder atypische Verhärtungen, getastet werden. Der positive prädiktive Wert einer auffälligen DRU liegt jedoch bei nur etwa 21 %, wie Catalona et al. 2017 in der Studie „Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men“ feststellten.<sup>46</sup> Halpern et al. stellten in einer Studie mit 35.350 Teilnehmern wie schon vor ihnen Schröder et al. erneut fest, dass sich die DRU nur zu Teilen als prognostisch nützlich herausstellte, nämlich in Fällen, in denen der PSA-Wert des Teilnehmers > 3 ng/ml betrug. Bei einem Wert < 2 ng/ml erwies sich die DRU nahezu ohne Nutzen und bei Werten zwischen 2 und 3 ng/ml als marginal nützlich.<sup>47,48</sup> Sie sprachen sich ebenso wie Naji et al. dafür aus, die DRU nicht als primäre Screening-Methode einzusetzen.<sup>47,49</sup> Im Rahmen der ERSPC wurde festgestellt, dass nach einer ersten karzinomnegativen Biopsie eine anfänglich verdächtige DRU keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung von Krebs oder signifikantem Krebs bei späteren Untersuchungen hatte.<sup>50</sup>

Die alleinige DRU zur Früherkennung wird in der S3-Leitlinie als nicht geeignet angesehen.<sup>2,49,51</sup> Als primäres Verfahren zur Früherkennung vielfach wird die PSA-

Bestimmung genannt, da bei dieser die Sensitivität anderen Verfahren überlegen sei.<sup>52-54</sup> In Kombination mit dem PSA-Wert erhöhe die DRU jedoch die Spezifität der Prostatakrebs-Erkennung.<sup>54,55</sup> Auch bei der Klassifikation nach d'Amico hat die DRU eine Relevanz, um die klinische Signifikanz zu erörtern.<sup>29</sup>

### 2.2.2. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) wurde in den 1980er Jahren entdeckt und als Marker für ein Prostatakarzinom identifiziert.<sup>56</sup> PSA ist ein Gewebekallikrein, das in einer inaktiven Vorform im Drüsenepithel der Prostata produziert wird (PreProPSA). Durch Abspaltung entsteht ein nach wie vor inaktives ProPSA, das dann in die Samenflüssigkeit sezerniert wird.<sup>57</sup> Durch eine weitere Abspaltung wird PSA in den Samenwegen aktiviert. PSA ist eine Serinprotease und dient der Verflüssigung des Ejakulates.<sup>58,59</sup> Im Blut befindet sich bei einem gesunden Mann nur eine geringe Menge des PSA, normalerweise unter 4 ng/ml. Das totale PSA (TPSA) im Blut setzt sich zusammen aus 10-30 % inaktivem PSA, das als freies PSA (fPSA) zirkuliert, und 70-90 % aktivem PSA, das durch eine Komplexbindung von Proteaseninhibitoren inaktiviert wird.<sup>60</sup> Gebundenes PSA wird in der Leber abgebaut, die Halbwertszeit beträgt zwei bis drei Tage. Freies PSA weist eine wesentlich kürzere Halbwertszeit auf, da eine glomeruläre Filtration stattfinden kann.<sup>61</sup> Bei einer Erkrankung kann sich der PSA-Wert im Serum erhöhen, deswegen dient der PSA-Wert als diagnostisches Mittel zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, als Tumormarker im Verlauf einer PCa-Erkrankung und als Krankheitsmarker der Prostata.<sup>62</sup> Das Risiko eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der PSA-Konzentration wird in Tabelle 4 dargestellt.

PSA (ng/ml)	Risiko für PCa
< 0,5	6,6 %
0,6-1,0	10,1 %
1,1-2,0	17 %
2,1-3,0	23,9 %
3,1-4,0	26,9 %

Tabelle 4: Risiko eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der PSA-Konzentration<sup>63</sup>

Da ein erhöhter PSA-Wert jedoch nicht nur auf ein PCa hinweisen kann, sondern generell ein spezifischer Wert für das Prostatagewebe ist, können beispielsweise auch Prostatitiden und die benigne Prostatahyperplasie zu PSA-Erhöhungen führen und müssen deswegen ebenfalls differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.<sup>59,60,64,65</sup>

Wurde in der Vergangenheit lediglich ein fester PSA-Schwellenwert (cut-off-Wert) von 4 ng/ml angesetzt, um eine Prostatabiopsie zu indizieren, so werden heute für eine bessere Vorhersagegenauigkeit weitere Parameter betrachtet. Der Grenzwert variiert zwischen

2,5-4 ng/ml und ist auch vom Alter abhängig.<sup>66,67</sup> Für das Gesamt-PSA gelten folgende Schwellenwerte, ab denen eine Prostatabiopsie in Erwägung gezogen werden könnte:

Alter	Schwellenwert für Gesamt-PSA
40-49 Jahre	2,5 ng/ml
50-59 Jahre	3,0 ng/ml
60-69 Jahre	4,0 ng/ml
≥ 70 Jahre	5ng/ml

Tabelle 5: PSA-Schwellenwerte / alterskorrelierte PSA-Grenzwerte <sup>27</sup>

Der wichtigste Parameter bei der Diagnostik unter Berücksichtigung des PSA-Werts ist die PSA-Dichte (PSA [ng/ml] /Prostatavolumen [ccm]). Ein Prostatavolumenquotient über 0,1-0,15 spricht für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines PCa.<sup>65</sup> In einer Studie von Bruno et al. aus dem Jahr 2021 erwies sich die PSA-Dichte als starker Prädiktor für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), ohne dabei in Zusammenhang mit einer Prostataentzündung zu stehen. Der optimale Grenzwert für die PSA-Dichte zur Diagnose eines csPCa und zum Ausschluss einer Prostataentzündung bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert (> 4 ng/ml) lag bei 0,10 ng/ml<sup>2</sup> bei Patienten, bei denen bislang keine Biopsie durchgeführt wurde, und bei 0,15 ng/ml<sup>2</sup> bei Patienten mit vorheriger negativer Biopsie. Bruno et al. kamen zu dem Schluss, dass zur Beurteilung von Patienten mit Prostatakrebsrisiko, die möglicherweise zusätzliche Tests oder eine Prostatabiopsie benötigen, eher die PSA-Dichte als der PSA-Wert allein herangezogen werden sollte.<sup>68</sup> Nordström et al. wiesen in einer Studie nach, dass die Diskrimination für csPCA besser war, wenn die PSA-Dichte berücksichtigt wurde. Der Verzicht auf eine Prostatabiopsie bei Männern mit einer PSA-Dichte ≤ 0,07 ng/ml<sup>2</sup> würde 19,7 % der Biopsieverfahren einsparen, während 6,9 % der csPCa übersehen würden. Bei einer PSA-Dichte von 0,10 ng/ml<sup>2</sup> und 0,15 ng/ml<sup>2</sup> wurden 77 % bzw. 49 % der Tumore mit Gleason-Score ≥ 7 entdeckt. Daraus folgerten sie, dass die PSA-Dichte als Entscheidungshilfe für die Biopsie dienen könne.<sup>69</sup> Auch Omri et al. sowie Sebastianelli et al. statuierten, dass die PSA-Dichte ein nützliches, verfügbares und kosteneffizientes Instrument für die Entscheidungsfindung bei Patienten insbesondere mit kleiner und mittelgroßer Prostata sei, wenn eine Behandlung für PCa in Betracht gezogen wird.<sup>70,71</sup>

Multivariable Modelle führen zu einer höheren Genauigkeit bei der PCa-Vorhersage als die Verwendung eines einzelnen Faktors.<sup>72</sup> Der Prostate-Health-Index (PHI) beispielsweise kombiniert in einer Formel Gesamt-PSA, freies PSA und (-2) pro-PSA.<sup>40</sup> Dieser kombinierte Bluttest übertrifft seine einzelnen Komponenten bei der Vorhersage des gesamten und hochgradigen Prostatakrebs' in der Biopsie.<sup>41</sup> Bai et al. stellten in einer Studie fest, dass die

Kombination der Grenzwerte für TPSA, TPSA ratio und PSAD zu einem signifikant besseren Ergebnis der Differentialdiagnose eines PCa und BPH führt als der TPSA-Wert allein.<sup>62,73</sup> Die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom erhöht sich mit fallendem Anteil des fPSA. Ein fPSA-Anteil von 20-25 % oder höher gilt als unverdächtig, fPSA-Werte unter 20 % gelten dagegen als suspekt.<sup>74</sup> Auch die Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity, PSAV) kann berücksichtigt werden. Bei der Anstiegsgeschwindigkeit gilt ein Wert über 0,75 ng/ml/Jahr als signifikant für ein Prostatakarzinom. Um die Prognose eines PSA-Anstiegs nach kurativer Therapie zu beurteilen, ist die PSA-Verdopplungszeit (PSADT) ein guter Parameter. Verdopplungszeiten unter 6-12 Monaten stehen meist für eine schlechte Prognose. Zur Berechnung der PSADT sei auf Arlen et al. verwiesen.<sup>75</sup>

In der aktuellen S3-Leitlinie wird die PSA-Dichte ebenso wie andere Biomarker, z.B. PCA3 und fPSA noch nicht als Kriterium für die Aktive Therapie aufgenommen.<sup>2</sup> PCA3 ist ein Prostatakarzinomgen, ein Molekül, das in Karzinomzellen der Prostata in bis zu 100-fach höherer Konzentration vorliegen kann als in gesunden Zellen der Prostata. PCA3 lässt sich im Urin nachweisen. In verschiedenen Studien wurde dem PCA3-Test eine hohe Spezifität und Aussagekraft zugesprochen.<sup>72,76,77</sup>

## **2.3 Bildgebende Verfahren zur Prostatakarzinom-Früherkennung**

Als ergänzende bildgebende Verfahren zur Prostatakarzinom-Früherkennung und -Diagnostik gibt es die Ultraschall-Elastographie, die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung, den computergestützten Ultraschall (HistoScanning®), den transrektalen Ultraschall (TRUS) und die (multiparametrische) Magnetresonanztomographie ((mp)MRT). Anwendung finden heute hauptsächlich der TRUS und die mpMRT, da bei den anderen Verfahren aufgrund negativer Ergebnisse oder einer nicht ausreichenden Validierung, bei der die verfügbaren Daten keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit in der Praxis zulassen, von einem Einsatz in der Primärdiagnostik abgeraten wird.<sup>2,78-85</sup> Die multiparametrische MRT ist das derzeit genaueste bildgebende Verfahren zur Detektion karzinomsuspekter Befunde der Prostata, zur Verlaufskontrollen bei Active Surveillance und zum T-Staging.<sup>86-89</sup>

Beide Verfahren können jedoch nur Hinweise auf eine Erkrankung geben, sie liefern keine Beweise<sup>90-92</sup>. Speziell im TRUS lässt sich ein Karzinom nur selten und unzureichend darstellen.<sup>83,93</sup> Deswegen sind bei einem verdächtigen Befund weitere Schritte wie beispielsweise die Bestimmung des PSA-Werts und die Entnahme von Gewebeproben vonnöten.<sup>2</sup>

### **2.3.1. Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Beim transrektalen Ultraschall wird eine Ultraschallsonde in den Mastdarm (Rektum) eingeführt, die genaue Bilder von der Prostata und ihrer Umgebung liefert. Eine Ultraschallfrequenz von 7,5 MHz gilt als technischer Qualitätsstandard.<sup>2</sup>

Die Ultraschallwellen, die von der Sonde ausgestrahlt werden, werden vom Gewebe zurückgeworfen und erzeugen Echos, die wiederum von der Sonde aufgefangen werden. Auf diese Weise können Schnittbilder erzeugt werden. Die Stärke der Echos wird in verschiedenen Graustufen dargestellt: Echoarme Bezirke werden dunkler dargestellt, echoreiche Bereiche sind heller. Ein Krebsherd würde i.d.R. echoärmer als gesundes Prostatagewebe dargestellt. Mit einem TRUS lässt sich auch die Größe der Prostata messen, woraus das Prostatavolumen errechnet werden kann. Das Prostatavolumen wird beispielsweise zur Berechnung der PSA-Dichte gebraucht.

In einer Metaanalyse von Christie et al. aus dem Jahr 2018 wurde die Genauigkeit der verschiedenen bildgebenden Verfahren in Bezug auf die Messung des Prostatavolumens überprüft. Einbezogen in die Meta-Analyse wurden Studien, die die Volumenmessungen mittels eines bildgebenden Verfahrens mit den Ergebnissen der Volumenmessung nach der radikalen Prostatektomie verglichen. Bei der Volumenerfassung der Prostata durch Ultraschall lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen 0,70 und 0,90, während die MRT mit 0,80-0,96 etwas genauer war als Ultraschall und Computertomographie (CT).<sup>94</sup> Bienz et al. stellten fest, dass die Genauigkeit der TRUS-Schätzung mit zunehmender Prostatagröße zusammenhängt und insbesondere für kleinere Prostatae Einschränkungen aufweise. Die TRUS-Schätzung war bei größeren Prostatae genauer. Der mittlere absolute Prozentsatz der Fehler in jeder Gruppe betrug 38,64 % (< 30 g), 21,33 % (30-60 g), 13,23 % (60-80 g) und 14,96 % ( $\geq$  80 g).<sup>95</sup> Paterson et al. verglichen ebenfalls MRT und TRUS. Die MRT war aufgrund der Interklassen-Korrelation (0,83 vs. 0,74) und der absoluten Risikoverzerrung (höherer Anteil der Schätzungen innerhalb von 5, 10 und 20 ccm des pathologischen Volumens) etwas genauer als die TRUS. Bei der TRUS-Untersuchung wichen 87 von 298 (29,2 %) Prostataprobe um mehr als 10 ccm des Probenvolumens und 22 von 298 (7,4 %) um mehr als 20 ccm ab. Bei der MRT unterschieden sich 68 von 298 (22,8 %) Prostatae um mehr als 10 ccm Probenvolumen, während nur 4 von 298 (1,3 %) um mehr als 20 ccm abwichen.<sup>96</sup>

Der Transrektale Ultraschall findet auch bei der transrektalen Prostatastanzbiopsie Verwendung.<sup>2</sup> Außerdem ist er bislang unverzichtbar bei der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata.

Seit wenigen Jahren gibt es auch hochauflösenden Micro-Ultraschall (MicroUS) mit 29 MHz. Erste Studienergebnisse sind vielversprechend.<sup>97-100</sup> In einer Studie von Avolio et al. zeigte MicroUS hohe Sensitivität und einen hohen negativen Vorhersagewert (100 %), während die Spezifität und der positive Vorhersagewert 33,7 % bzw. 27,2 % betragen.<sup>101</sup> Aktuell steht zur Diskussion, ob diese Methode eine mpMRT der Prostata überflüssig machen könnte, denn die Mikroultraschalluntersuchung hat in ersten Studien eine vergleichbare oder höhere Sensitivität für klinisch signifikanten Prostatakrebs im Vergleich zur mpMRT, bei ähnlicher Spezifität.



Mikro-Ultraschall könnte eine kostengünstige Option für das Prostatascreening und die gezielte Biopsie in einer Sitzung sein.<sup>100,102</sup> Hierzu bedarf es noch weiterer Forschung.

### **2.3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata**

Die MRT wird neben der TRUS zunehmend als ergänzendes bildgebendes Verfahren zur Detektion des Prostatakarzinoms eingesetzt, da sie einen wesentlichen Beitrag zur verbesserten Diagnostik und individualisierten Therapie des Prostatakarzinoms liefern kann.<sup>91,103–108</sup> Laut S3-Leitlinie kann sie vor einer Biopsie im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt werden, v.a. bei auffälligem oder ansteigenden PSA-Wert.<sup>2,109,110</sup> Heutzutage wird i.d.R. die multiparametrische MRT (mpMRT) angewendet. In der randomisierten PRECISION-Studie konnten Kasivisvanathan et al. zeigen, dass mittels einer gezielten Biopsie mehr klinisch relevante Prostatakarzinome entdeckt werden als mit der systematischen Biopsie: Bei 38% der Patienten, die zunächst eine mpMRT und dann eine gezielte Biopsie ausschließlich der in der MRT auffälligen Areale hatten, wurde ein Prostatakarzinom detektiert. In der Gruppe der Männer, die die Standard-Biopsie ohne vorherige MRT bekamen, waren es nur 26%. In 28 % der Fälle konnte nach einer unauffälligen mpMRT auf eine Biopsie im Anschluss verzichtet werden.<sup>108</sup> Die EAU-Leitlinie empfiehlt die Durchführung eines mpMRT unbedingt vor einer Biopsie, da das mpMRT-Ergebnis ggf. eine Biopsie unnötig macht.<sup>7</sup>

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine mpMRT ebenfalls nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige MRT bei bestehendem Karzinomverdacht, sowie vor Indikationsstellung bei Patienten, die eine Aktive Überwachung in Erwägung ziehen.<sup>2</sup>

Mit Hilfe der mpMRT können malignitätsverdächtige Läsionen klassifiziert werden (s. Kapitel 2.3.3, S. 25), die dann die Grundlage für eine gezielte Biopsie sind.<sup>109,110</sup>

Die mpMRT bezeichnet die Kombination aus funktionellen und morphologischen MRT-Parametern, und zwar der Standarduntersuchung (T2- und T1-gewichtete Phase) mit einer Dichtemessung des Gewebes (Diffusionswichtung) und einer Kontrastmitteluntersuchung (DCE-Phase). Mittels hochauflösender T2-gewichteter und ergänzender T1-gewichteter Sequenzen werden Morphologie und Anatomie der Prostata beurteilt. Bei der T1-Wichtung ist Flüssigkeit hypointens (dunkel dargestellt) und Fett hyperintens (hell dargestellt), bei der T2 Wichtung sind Flüssigkeit und Fett hyperintens (das Fett jedoch geringer hyperintens als bei T1-Wichtung).<sup>109,111</sup> Mittels T2-gewichteter Sequenzen (T2w) lässt sich die Morphologie beurteilen, also strukturelle Eigenschaften von Prostata, Samenblasen und umgebenden Organen. T2-Sequenzen werden auch herangezogen für das lokale Staging, also die Diagnose oder den Ausschluss einer Samenblaseninfiltration oder eines kapselüberschreitenden Wachstums.<sup>103</sup>

Ein Prostatakarzinom stellt sich im MRT als hypointenser Herdbefund dar. Die funktionellen diffusionsgewichteten MR-Sequenzen (diffusion-weighted imaging, DWI) dienen der

Visualisierung von Bereichen mit erhöhter Zelldichte. Beim Prostatakarzinom kommt es aufgrund einer erhöhten Zelldichte und des Verlusts normaler Drüsenarchitektur zu verminderter Diffusion. Diese Diffusionsrestriktion stellt sich auf den Parameterkarten des Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient-Bild, ADC-map) als signalarm (dunkel) dar.<sup>110</sup> Die dynamischen kontrastmittelunterstützten (dynamic contrast.-enhanced, DCE-MRT) Sequenzen dienen der Visualisierung von Regionen mit vermehrter Gewebedurchblutung.<sup>112</sup> T1-gewichtete, fettsupprimierte Bilder werden unter Kontrastmittelgabe in raschen Abständen erstellt, um auf diese Weise die Kontrastmitteldynamik und -verteilung in der Prostata zu beurteilen. Ein Prostatakarzinom kontrastiert sich üblicherweise gegenüber dem Normalgewebe durch einen starken und früharteriellen Signalintensitätsanstieg.<sup>110,113,114</sup> Der Stellenwert der DCE wurde mit der Einführung der PI-RADS-Leitlinie Version 2 herabgestuft.<sup>113</sup> Vorrangig sind die T2w für die Transitionalzone (TZ) und die DWI für die Beurteilung der peripheren Zone (PZ).<sup>115</sup>

### 2.3.3. PI-RADS

2012 hat die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) eine Leitlinie zur MRT der Prostata veröffentlicht und darin auch das Befundungsschema „Prostate-Imaging – Reporting and Data-System“ (PI-RADS) erläutert.<sup>116</sup> Seit 2015 existiert eine überarbeitete Fassung, die in Zusammenarbeit mit dem American College of Radiology (ACR) entstand (Version v2).<sup>114</sup> Diese Version wurde 2019 noch einmal aktualisiert (PI-RADS v2.1).<sup>117</sup> In der multiparametrischen Magnetresonanztomographie werden auffällige Befunde (Läsionen) in fünf Kategorien eingeordnet (PI-RADS 1 – PI-RADS 5), die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms darstellen. Die Einordnung in die Kategorien 1-5 basiert auf den Charakteristika aus den drei MRT-Sequenzen (vgl. Kapitel 2.3.2, S. 24). Bei einem PI-RADSV2.1-Score von 1 oder 2 ist ein Karzinom unwahrscheinlich, bei einem Score von 4 wahrscheinlich und bei einem Score von 5 sehr wahrscheinlich, wie in Tabelle 6 dargestellt.

PI-RADS-Score	Karzinomwahrscheinlichkeit
PI-RADS 1	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich
PI-RADS 2	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist unwahrscheinlich
PI-RADS 3	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist fragwürdig (unklarer Befund)
PI-RADS 4	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist wahrscheinlich
PI-RADS 5	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich

Tabelle 6: PI-RADS-Klassifikation. Darstellung in Anlehnung an Franiel et al. und Weinreb et al.<sup>111,114</sup>

Die S3-Leitlinie empfiehlt bei einem verdächtigen PI-RADSV2.1-Befund (PI-RADS  $\geq 3$ ), dieses Areal gezielt zu biopsieren, weist aber auch darauf hin, dass selbst bei einem PI-RADSV2-Befund  $< 3$  ein Restrisiko für signifikante Karzinome besteht, sodass eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.<sup>2</sup> Generell hat die Einführung der PI-RADSV2.1-Befundung durch Standardisierung und Vereinheitlichung nach ESUR-Leitlinie zu einer Qualitätssicherung des radiologischen Verfahrens und zu einer vereinfachten Befundübermittlung an den Urologen oder die Urologin gesorgt.<sup>118</sup>

### 2.3.4. Anatomische Einteilung der Prostata

Die in der MRT auffälligen Bereiche (Region of interest, ROI) werden von Radiologen und Radiologinnen beschrieben. Zur genauen Lokalisation wird die Prostata in verschiedene Zonen unterteilt: die zentrale Zone (CZ, um die Harnröhre gelegene Mantelzone) die periphere Zone (PZ), die Transitionalzone (TZ) und das anteriore fibromuskuläre Stroma (AFS). Je nach Horizontalschnitt (Basis, Mitte und Apex) sind die Zonen unterschiedlich groß. Innerhalb der Zonen können die Läsionen anterior (a), posterior (p), lateral (l) oder medial (m) liegen (s. Abbildung 2). Die entsprechenden radiologischen ROI werden für eine Biopsie dann von dem Operateur / der Operateurin als Targets definiert.

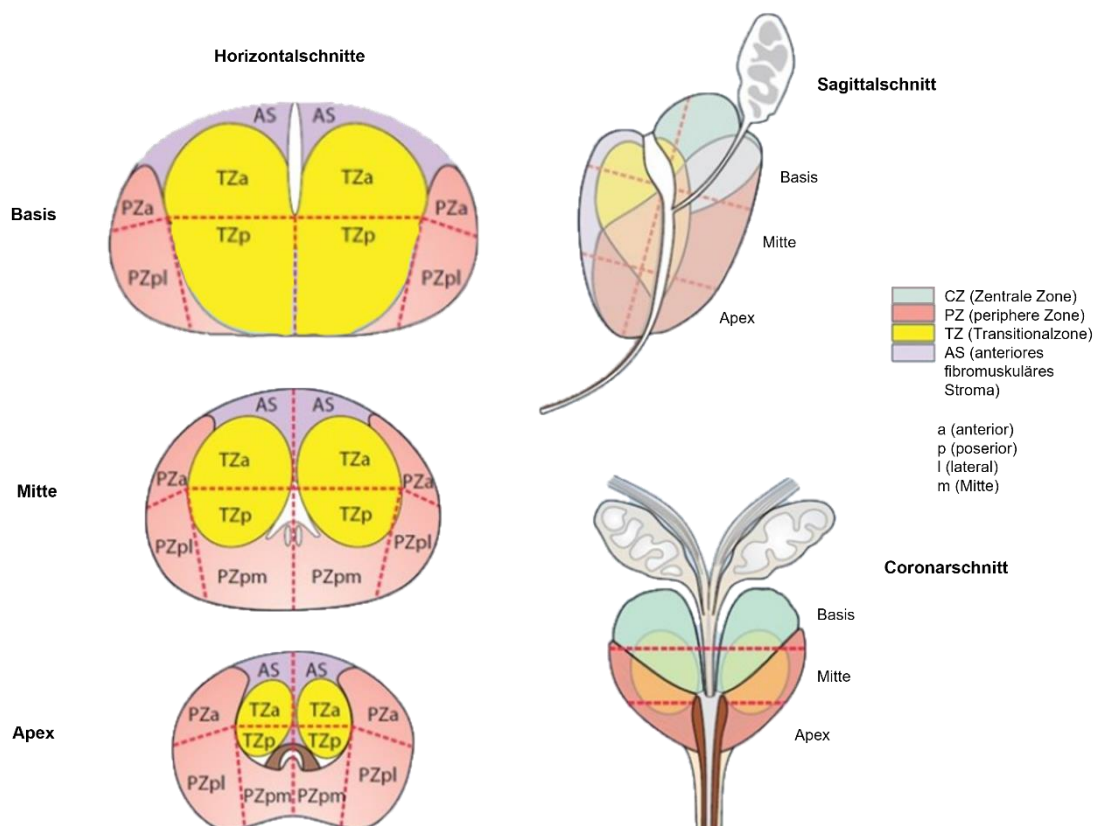


Abbildung 2: Prostatazonen in Horizontal-, Sagittal- und Coronarschnitten<sup>119</sup>

## 2.4 Prostatastanzbiopsie

Die Prostatastanzbiopsie ist ein standardisiertes Verfahren, das eine Möglichkeit zur Abklärung eines Prostatakarzinoms darstellt.<sup>120,121</sup> Durch Gewebeprobenentnahme, die der histopathologischen Begutachtung dient, kann eine Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms erfolgen. Die Gewebeprobenentnahme aus der Prostata zur Abklärung eines Prostatakarzinoms erfolgt i.d.R. aufgrund einer auffälligen digital-rektalen Tastuntersuchung, eines erhöhten PSA-Werts, eines auffälligen PSA-Anstiegs oder eines verdächtigen Bildgebungs-Ergebnisses (z.B. PI-RADS 3-5).<sup>2</sup> Die Gewebeproben in Zylinderform werden mittels einer Hohlnadel aus der Prostata entnommen. Die Nadel wird ultraschallkontrolliert in die Drüse über eine Einführhilfe eingeführt, um eine direkte Sichtkontrolle zu ermöglichen. Eine Auslösevorrichtung löst die gespannte Stanznadel, die Nadel dringt durch den Arbeitsgang in das Prostatagewebe ein und stanzt einen Gewebezylinder heraus. In der Regel werden zehn bis zwölf Stanzen nach einem vorher festgelegten Schema entnommen. Jede Probe, also jeder Gewebezylinder kommt in ein separates Gefäß.

Diese Proben werden anschließend histopathologisch untersucht und diagnostiziert. Es werden befallene Gewebezylinder detektiert, der Karzinomanteil pro Zylinder und die Länge der einzelnen Tumorteile werden erfasst. Eine negative Biopsie, bei der kein krankhaftes Gewebe nachweisbar ist, kann bedeuten, dass wirklich kein krankhaftes Gewebe vorhanden ist (richtig negatives Ergebnis) oder dass das krankhafte Gewebe nicht getroffen wurde (falsch negatives Ergebnis), denn die Biopsie erfasst nur einen ausgewählten Teil der Prostata. Liegt eine negative Biopsie vor, empfiehlt die S3-Leitlinie in folgenden Fällen eine Rebiopsie innerhalb von sechs Monaten:

- ausgedehnte High-Grade-Prostata-Intraepitheliale Neoplasie bei einem Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben
- atypische mikrozinäre Proliferation (ASAP)
- isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P)
- suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf<sup>2</sup>

Bei einer Prostatastanzbiopsie gibt es zwei Zugangswege: transperineal und transrektal. Die Prostatastanzbiopsie erfolgt i.d.R. sonographisch gesteuert und kann in beiden Fällen als softwarebasierte oder kognitive MRT-Fusion erfolgen. Des Weiteren finden die MRT-in-bore-Biopsie Verwendung, die aber in dieser Arbeit ebenso wie die kognitive Fusionsbiopsie nicht weiter behandelt wird.<sup>122–124</sup>

### 2.4.1. Transrektale und transperineale Prostatastanzbiopsie

Die Prostatastanzbiopsie ist der Standard in der Primärdiagnostik, um ein Prostatakarzinom zu detektieren.<sup>125</sup> Die systematische 10-12-fache Prostatastanzbiopsie erfolgt unter TRUS-Kontrolle und wird seit 1989 angewendet.<sup>126–130</sup> Der Patient liegt in Seitenlage oder

Steinschnittlage, der Eingriff erfolgt i.d.R. unter örtlicher Betäubung. Bei der transrektalen Stanzbiopsie wird die Stanznadel in den Enddarm zusammen mit dem Ultraschallkopf eingeführt, bei der transperinealen Prostatastanzbiopsie wird die Stanznadel durch das Perineum in die Prostata eingeführt. Dieser transperineale Eingriff kann unter Kurznarkose oder lokaler Betäubung, i.d.R. in Steinschnittlage vorgenommen werden. Die Gewebeprobenentnahme erfolgt wie in Kapitel 3.4.1, S. 34 beschrieben. Ein großer Nachteil der TRUS-gestützten systematischen, rektalen Standardbiopsie ist, dass signifikante Karzinome seltener entdeckt werden als mit der MRT-gestützten perinealen Fusionsbiopsie, da die Biopsienadel transrektal nicht alle Stellen der Prostata gleich gut erreichen kann (vorwiegend ventral apikal); es besteht also die Gefahr einer Unterdiagnostik.<sup>125,131–133</sup> Eine negative Biopsie bedeutet somit nicht zwingend, dass kein Prostatakarzinom vorliegt.<sup>105</sup> Gleichzeitig werden bei einer TRUS-gestützten systematischen transrektalen Standardbiopsie im Vergleich zur MRT-gestützten transperinealen Fusionsbiopsie überproportional viele klinisch nicht signifikante Tumore detektiert (Gleason-Score < 7a), es besteht also ebenfalls die Gefahr einer Überdiagnostik.<sup>105,131–134</sup>

Bei der transrektalen Prostatastanzbiopsie kann es zudem durch die Verschleppung von Bakterien der Darmflora in die Prostata zu Infektionen kommen.<sup>126,135–138</sup> Die Übersichtsarbeit von Bennett et al. zeigte, dass die Urosepsisrate mit 0,1 % versus 0,9 % für transperineale verglichen mit transrektalen Prostatastanzbiopsien deutlich niedriger ist.<sup>139</sup> In einer gemeinsamen Studie des Universitätsklinikums Freiburg und dem Klinikum Leverkusen von Achtelik, Kohl et al. wurde untersucht, ob die transperineale Prostatabiopsie auch ohne Antibiotikaphylaxe eine sichere Alternative zur transrektalen Biopsie sein könne. 550 Patienten erhielten eine transperineale Prostatabiopsie mit durchschnittlich 26 Biopsieentnahmen ohne Antibiotikaphylaxe. In keinem Fall trat eine Sepsis auf und die Infektionsrate zeigte sich nicht erhöht. Es wurde jedoch eine positive Korrelation zwischen der Anzahl entnommener Biopsien und Komplikationsraten festgestellt.<sup>138</sup>

Die GPIU-P-Bx-Studie von Alidjanov, Cai et al. im Zeitraum von 2010-2019 zeigte, dass der Anteil transperinealer Prostatastanzbiopsien zwar immer noch sehr gering ist, jedoch mit 5,8 % in den Jahren 2016-2019 im Vergleich zu 2,7 % in den Jahren 2010-2014 signifikant zugenommen hat.<sup>140</sup> Der transperineale Zugang bietet zudem insbesondere bei anterioren Prostataläsionen eine bessere Zugänglichkeit als der transrektale Zugang.<sup>125</sup> Zunehmend wird in Studien die transperineale Prostatastanzbiopsie statt der transrektalen Prostatastanzbiopsie empfohlen.<sup>141–143</sup> Auch in der aktuellen EAU-Leitlinie wird die klare Empfehlung ausgesprochen, den transperinealen Zugangsweg zu bevorzugen, denn eine Meta-Analyse von Mottet et al. konnte eine signifikant reduzierte Anzahl an Infektionen als Komplikation bei transperinealen Prostatabiopsien im Vergleich zu transrektalen Prostatabiopsien nachweisen.<sup>7,27</sup>

### **2.4.2. Softwarebasierte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie**

Bei der softwarebasierten (mp)MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (im Folgenden auch MRT-Fusionsbiopsie abgekürzt) wird mittels eines Computerprogramms ein zuvor durch eine (mp)MRT erstelltes T2-transversales Bild der Prostata mit einem transrektalen Echtzeit-Ultraschall fusioniert. Die Läsionen werden im MRT markiert und können mit einer Biopsienadel, die transperineal, z.T. auch transrektal, eingeführt wird, unter Ultraschallbeobachtung punktgenau angesteuert werden. Die Navigation und zielgenaue Entnahme der Proben kann mittels eines Templates erfolgen oder unter Verwendung eines semirobotischen Arms, der an den Ultraschallkopf gekoppelt wird und mithilfe integrierter elektronischer Sensoren die Prostata in Echtzeit und kontinuierlich im dreidimensionalen Raum abbilden kann und die Biopsienadel punktgenau zur Zielregion navigiert. Als dritte Methode kann mittels zweier Sensorspulen, die unter die Haut gestochen werden, ein elektromagnetisches Feld erzeugt werden, über das eine elektromagnetische Navigation der Biopsienadel erfolgt.

Die MRT-Fusionsbiopsie steht derzeit für die höchste diagnostische Sicherheit der Prostatakarzinomdetektion.<sup>122,144–149</sup> Zur detaillierten Beschreibung des Prozesses bei der MRT-Fusionsbiopsie s. Kapitel 3.4.1, S. 34.

### **2.4.3. Gleason-Score**

Als weltweit anerkanntes Graduierungssystem beim Prostatakarzinom hat sich die Einteilung nach Gleason etabliert, der dieses System 1966 einführte.<sup>150</sup> Darin wird zwischen fünf Graden des Prostatakarzinoms unterschieden, die die Form und Anordnung der Drüsen beschreiben. Es handelt sich hierbei um histomorphologische Kriterien, die vom Pathologen / der Pathologin angewendet werden. Ein Grad-1-Muster ist gut differenziert, ein Grad-5-Muster weist keine Differenzierung auf. Gleason-Muster 1 und 2 kommen bei Karzinomen kaum vor und sollten daher auch nicht mehr diagnostiziert werden.<sup>151</sup> Grundsätzlich besteht der Gleason-Score aus der Addition von mindestens zwei Gleason-Mustern, dem primären und dem sekundären. Das am häufigsten in einem Tumor gefundene Gleason-Muster ist das primäre Muster.<sup>151</sup> Sollten Anteile eines dritten Gleason-Musters vorliegen, wird dieses in der radikalen Prostatektomie als tertiärer Gleason-Grad aufgeführt. In der Prostatastanzbiopsie werden das häufigste Muster und das höchste Muster aufgeführt. Falls nur ein Gleason-Muster vorkommt, wird dieses doppelt gezählt. Es kann also Gleason-Scores von minimal 2 (1+1) und maximal 10 (5+5) geben. In Betracht gezogen werden Gleason-Scores ab 6 (3+3). Beim Gleason-Score 7 wird unterschieden zwischen 7a (3+4) und 7b (4+3). Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, als dass die Prognose bei einem Score 3+4 günstiger ist als bei 4+3. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7.<sup>152</sup>

Das Gleason-Klassifizierungssystem reicht von 2 bis 10, wobei 6 die niedrigste derzeit vergebene Punktzahl ist. Häufig wird in der Literatur ein dreistufiges Gleason-Grading (6, 7,

8–10) verwendet, wobei nicht zwischen 3+4 und 4+3 unterschieden wird. Die International Society of Urological Pathology (ISUP) hat sich deshalb für eine Einteilung modifizierter Gleason-Scores in fünf Risikogruppen ausgesprochen, die von Epstein et al. entwickelt und 2014 publiziert wurde. Die neuen ISUP-Gruppen sind wie folgt aufgeteilt:

- Gradgruppe 1 = Gleason-Score  $\leq 6$
- Gradgruppe 2 = Gleason-Score 3+4
- Gradgruppe 3 = Gleason-Score 4+3
- Gradgruppe 4 = Gleason-Score 8
- Gradgruppe 5 = Gleason-Score 9–10 <sup>152</sup>

Das neue Grading-System und die Terminologie Gradgruppen 1-5 wurden 2016 von der Weltgesundheitsorganisation akzeptiert und auch die S3-Leitlinie empfiehlt, dass bei der Angabe des Tumorgades die Angabe des Gleason-Scores nach aktueller ISUP/WHO-Klassifikation erfolgen soll. <sup>2,153</sup> Eine Anpassung der ISUP erfolgte 2019. <sup>154</sup>

#### 2.4.4. Ginsburg-Schema

Beim Ginsburg-Schema wird die Prostata in sechs Abschnitte unterteilt. <sup>155</sup> Abschnitt 1 befindet sich rechts ventral, 2 rechts mittig, 3 rechts dorsal, 4 links dorsal, 5 links mittig, 6 links ventral. Jeder Abschnitt wird noch einmal in lateral und medial unterteilt, so dass insgesamt 12 Felder entstehen. Aus jedem Sektor werden zwei Biopsate entnommen, was zu einer systematischen Biopsie von 24 Proben führt mit je zwei zusätzlichen gezielten Biopsien aus den festgelegten Targets. Bei einer Prostata  $> 50\text{ml}$  und  $> 4\text{ cm}$  Länge wird die Zahl der zu entnehmenden Stanzen auf 38 erhöht. <sup>156</sup> Gestanzt wird von medial nach lateral und von ventral nach dorsal. Zunächst wird das zuvor ermittelte Target gestanzt. Die Aufteilung der Prostata nach dem Ginsburg-Schema ist in Abbildung 3 dargestellt.

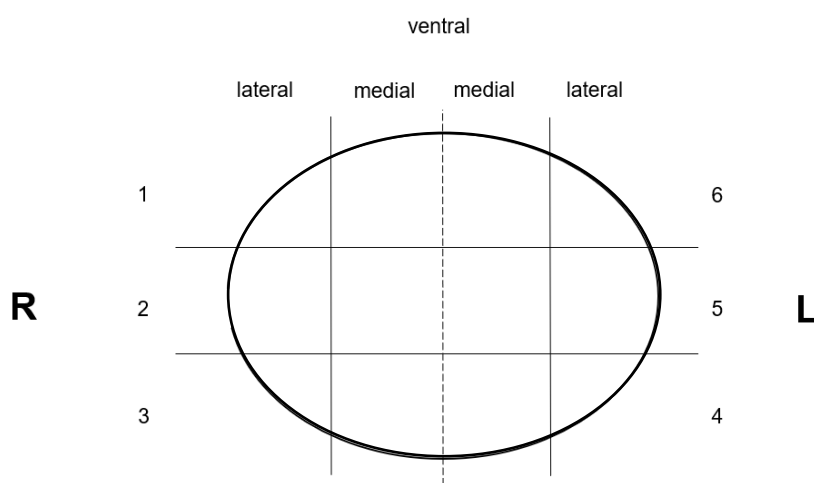


Abbildung 3: Prostata in transversalem Schnitt, eingeteilt nach Ginsburg-Schema

## **2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Die 10-12-fache systematische Prostatastanzbiopsie ist einer der am häufigsten durchgeführten Eingriffe in der Urologie.<sup>2</sup> Mit der gezielten mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie gibt es seit einigen Jahren ein neues Verfahren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prostatakarzinomdetektionsrate durch die transperineale (mp)MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata mittels des BiopSee®-Gerätes im ersten Jahr nach der Einführung der Methode in einem nicht universitären Krankenhaus der Spitzenversorgung zu evaluieren.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Mit der Einführung der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie am Klinikum Leverkusen (Oktober 2018) wurde klinikintern eine Datenbank angelegt. Diese Datenbank enthält Informationen zu allen Patienten, die am Klinikum Leverkusen eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie erhalten haben: Patientendaten, Informationen zur mpMRT, klinische Untersuchungsbefunde zur Biopsiedurchführung sowie Daten aus dem histopathologischen Befund der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie. Eine genaue Darstellung der erhobenen Daten findet sich in Kapitel 3.5, S. 37. Dieser Arbeit zugrunde liegen aus der erstellten Datenbank die Daten aus dem Jahr 2019, dem ersten Jahr nach der Einführung der Methode am Klinikum Leverkusen. Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse.

#### **3.2 Biopsie**

Als Biopsie wird in dieser Arbeit der Gesamteingriff bezeichnet. Der Gesamteingriff beinhaltet i.d.R. eine gezielte Biopsie (TB) und eine systematische Biopsie des Nichtzielsektors (nSB). In Ausnahmen wurde nur eine systematische Biopsie ohne Target-Biopsie durchgeführt. Die Begriffe Biopsat, Stanze, Stanzzylinder und Probe werden synonym für die einzelnen Probeentnahmen verwendet.

Für diese Arbeit wurde zwischen einer Erstbiopsie und Zweit-, bzw. Folgebiopsie unterschieden. Außerdem wurde bei einer wiederholten Biopsie aufgenommen, ob der Vorbefund karzinompositiv oder -negativ war.

#### **3.3 Patientenkollektiv**

Im Jahr 2019 unterzogen sich 206 Patienten am Klinikum Leverkusen einer softwareassistierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen eines mpMRT sowie einer rechtfertigenden Indikation zur MRT-TRUS-Fusionsbiopsie. Als Indikation galten eine PSA-Elevation, die Kontrolle unter Active Surveillance, eine auffällige DRU und/oder das Vorliegen eines Targets. Alle 206 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt. Kohorte 1 erhielt eine kombinierte Biopsie, bestehend aus einer gezielten Biopsie mit mindestens einer Läsion und einer systematischen Biopsie (Kohortengröße: 194 Patienten). Bei Kohorte 2 wurde nur eine systematische Biopsie ohne Target-Biopsie durchgeführt (Kohortengröße: 12 Patienten).

### 3.4 MRT-Fusionsbiopsie

Im Klinikum Leverkusen wird für die MRT-Fusionsbiopsie das BiopSee®-Gerät der Firma MedCom Gesellschaft für medizinische Bildverarbeitung mbH aus Darmstadt verwendet. Das Gerät wurde im Oktober 2018 im Klinikum Leverkusen eingeführt.

Die Abbildungen 4 – 6 zeigen den Aufbau des Fusionsgerätes mit transrektaler Ultraschallsonde, sowie den Stepper für das Template (Lochplatte).

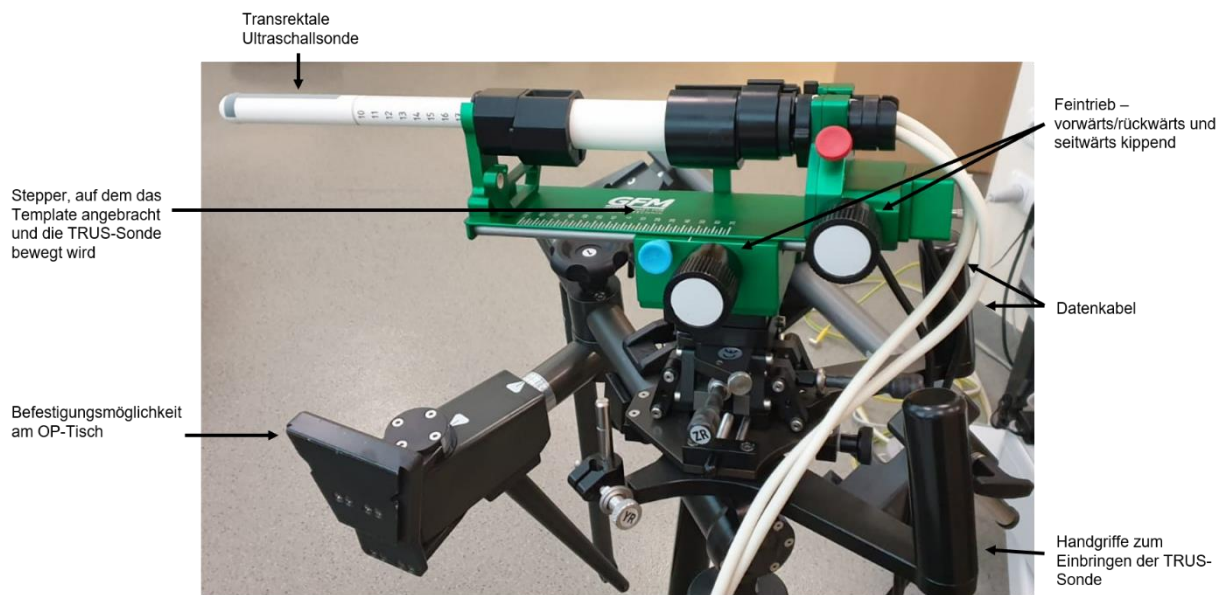


Abbildung 4: transrektaler Ultraschall mit Stepper. Eigene Aufnahme aus dem Klinikum Leverkusen

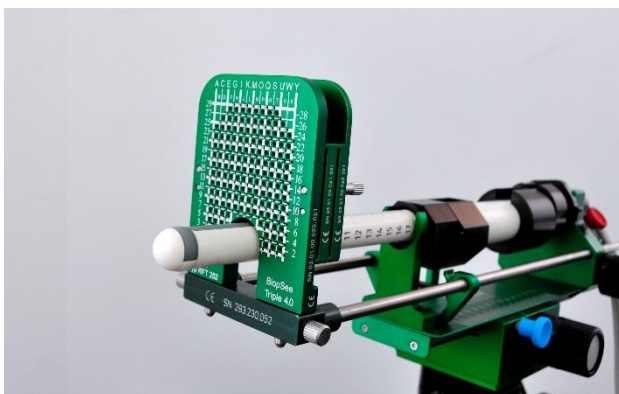


Abbildung 5: Stepper und Template © BiopSee



Abbildung 6: Fusionsgerät mit Prozessor und Software, die die MRT-Bilder mit dem Live-Ultraschall fusioniert © BiopSee

### **3.4.1. Ablauf der MRT-Fusionsbiopsie am Klinikum Leverkusen**

Vor der Entnahme der Stenzen wurde bei allen Patienten in einer radiologischen Praxis eine mpMRT der Prostata angefertigt. Die Bilder liegen dem Klinikum Leverkusen vor bzw. werden von dem Patienten mitgebracht. Die MRT-Bilder der transversalen Ebene (t2-Wichtung) werden präoperativ zur Planung der Gewebe-Entnahme in das BiopSee®-Gerät transferiert. Mithilfe der t2-transversalen Bilder wird die 3D-Kontur der Prostata erstellt. Anhand des Befunds aus der Radiologie und den Wichtungen nach ADC-Map und DWI werden die Targets bestimmt und alle betroffenen Bereiche ebenfalls in der t2-Wichtung Schicht für Schicht konturiert.

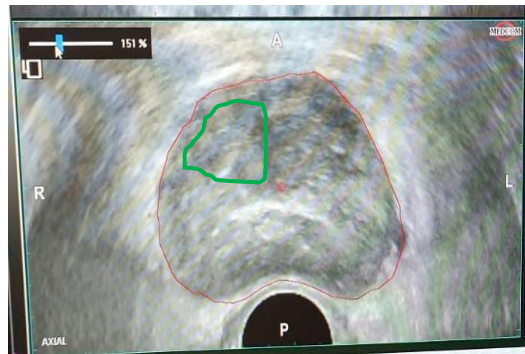
Am Klinikum Leverkusen werden pro Biopsie aus maximal drei Läsionen gezielt Proben entnommen (Läsion 1-3). Ist der Overall-PI-RADS nicht signifikant ( $< 3$ ), wird nur eine systematische Biopsie vorgenommen.

Am Klinikum Leverkusen werden in Anlehnung an das Ginsburg-Schema im Anschluss an die gezielte Biopsatentnahmen (Targetbiopsie) die Proben aus dem Abschnitt 1 medial entnommen, es folgen 1 lateral, 6 medial, 6 lateral etc., bis in Abschnitt 4 lateral die letzten Stenzen entnommen werden können. Das Target wird dabei ausgespart, weil es bereits zu Beginn biopsiert wurde. Gewöhnlich werden aus jedem medialen Sektor eine Stanze und aus jedem lateralen Sektor zwei Stenzen entnommen. Bei großen Drüsen ( $> 50$  ccm) oder abhängig von der intraoperativen Einschätzung des Operateurs / der Operateurin werden auch die medialen Sektoren zweifach gestanzt. Ausgenommen davon ist das Target, aus dem abhängig von der Targetgröße in der Regel mindestens 4 Proben (bei ausgedehnten Targets bis zu 6 Proben) entnommen werden.

Der Patient bekommt am Abend vor der Biopsie ein abführendes Suppositorium ohne antibiotische Prophylaxe. Die Biopsie wird in einer kurzen Vollnarkose durchgeführt. Der Patient befindet sich in Steinschnittlage. Das Perineum wird steril abgewaschen und abgedeckt. Bei einem multiplen Läsionsbefund kann der Operateur / die Operateurin entscheiden, ob er/sie ein oder mehrere Targets ansteuert und mit einer systematischen Biopsie kombiniert oder nur eine systematische Biopsie vornimmt. Stellt sich eine Läsion im Laufe des Eingriffs als sehr groß heraus, ist es ebenfalls möglich, nur eine systematische Biopsie durchzuführen. Dies trat in den vorliegenden Fällen einmal auf.

Es erfolgt ein transrektaler Ultraschall der Prostata und die Drüse wird „gescannt“. Die Ultraschallsonde ist in einem Stepper fixiert und in ihrer Position fest arretiert, kann aber während der Biopsie über einen Feinregler (Feintrieb) nach vorne und hinten bewegt und nach links und rechts gedreht werden. Die vorab konturierten MRT-Bilder werden geladen und die Konturen auf den Prostata-Scan projiziert und angepasst und mit dem Echtzeit-Ultraschall

fusioniert. Die Konturen der festgelegten Targets werden nun über das Live-Ultraschallbild projiziert. (s. Abbildung 7).



*Abbildung 7: Fusioniertes Ultraschall-MRT-Bild*

*Rote Linie: im MRT vorab konturierte Prostata, hier mit dem Live-Ultraschall fusioniert.  
Grüne Linie: im MRT vorab konturiertes Target 1m-I, hier mit dem Live-Ultraschall fusioniert*

*Beispiel aus dem Klinikum Leverkusen*

Auf den Stepper wird eine Lochplatte (Template) mit Kontakt zum Perineum befestigt, das Template ist nummeriert und beschriftet. Durch horizontale Buchstaben und vertikale Nummerierung ist jede mögliche Lokalisation für die Biopsienadel definiert (zum Aufbau des BiopSee®-Geräts s. Abbildungen 4 –6, S. 33). Nun werden die Stanzzyylinder, sowohl im Target als auch in den systematischen Biopsien, festgelegt und markiert (s. Abbildungen 8-9, S. 36). Die Software navigiert das zu entnehmende Biopsat mit Hilfe der Koordinaten der markierten Stanzzyylinder.

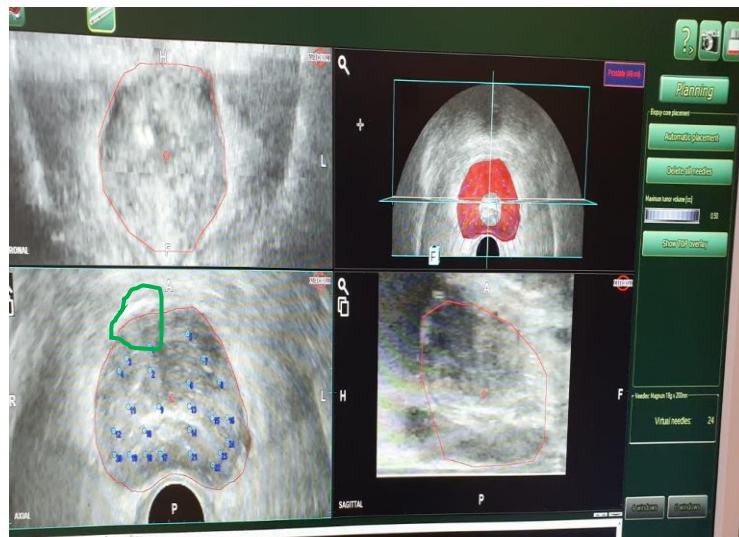


Abbildung 8: gesamte Bildschirmansicht mit fusioniertem Ultraschall-MRT-Bild mit markierten Stanzen in 3 Ebenen und 3D-Rekonstruktion. Beispiel aus dem Klinikum Leverkusen

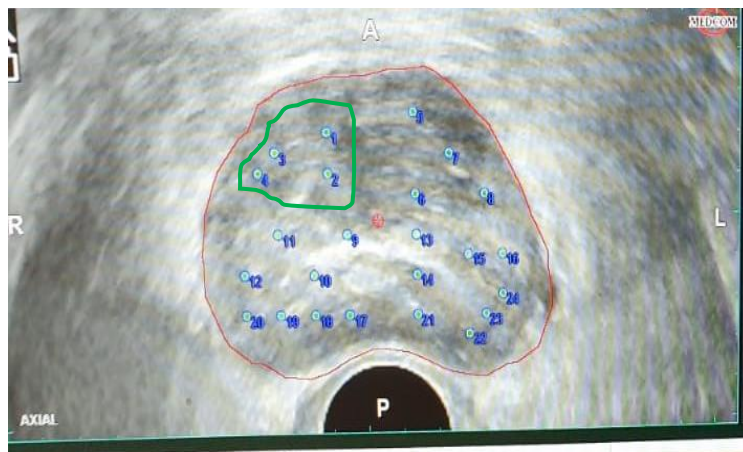
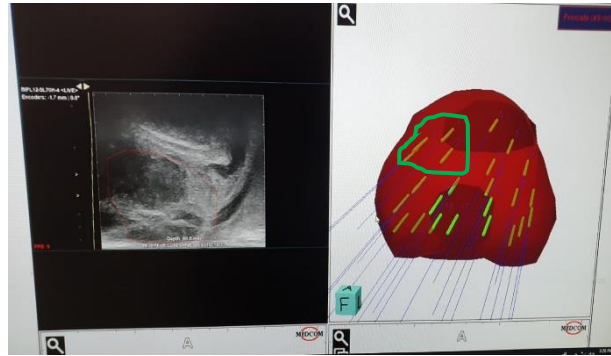


Abbildung 9: Fusioniertes Ultraschall-MRT-Bild mit Stanzmarkierungen  
 Rote Linie: im MRT vorab konturierte Prostata, hier mit dem Live-Ultraschall fusioniert.  
 Grüne Linie: im MRT vorab konturiertes Target 1m-l, hier mit dem Live-Ultraschall fusioniert  
 Ziffern 1-4: Stanzen im Target  
 Ziffern 5-24: Stanzen für die systematische Biopsie  
 Beispiel aus dem Klinikum Leverkusen

Die Biopsienadel wird unter Ultraschallkontrolle durch das Perineum in die Prostata eingeführt. Zuerst werden die Gewebeprobe(n) des oder der Targets entnommen, anschließend in Anlehnung an das Ginsburg-Schema die Gewebeprobe(n) der systematischen Biopsie, wie bereits beschrieben. Eine 3D-Ansicht hilft, die Biopsienadeln passgenau in der Prostata zu platzieren (s. Abbildung 10).



*Abbildung 10: Links: Sagittale Ansicht der Prostata, während die Nadeln eingestochen werden. Rechts: 3D-Rekonstruktion nach der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie mit den erfolgten Stanzungen Beispiel aus dem Klinikum Leverkusen*

Jedes Biopsat wird separat eingebettet und kann so genau der Entnahmelokalisation zugeordnet werden. Die Biopsate werden anschließend am Institut für Pathologie am Klinikum Leverkusen histopathologisch untersucht. Nach der Biopsie wird der Patient klinisch überwacht. Ggf. wird intraoperativ ein transurethraler Dauerkatheter 12 Charr. eingelegt, der bei klaren Urinverhältnissen am Folgetag entfernt werden kann. Bei komplikationslosem Verlauf kann der Patient am Entnahmetag oder Folgetag nach erfolgreicher Spontanmiktion entlassen werden.

Bei der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie können mittels des Programms die Lokalisationen der entnommenen Biopsien gespeichert werden und somit im Falle eines anhaltenden Karzinomverdachts oder unter Active Surveillance leicht rebiopsiert werden. <sup>157</sup>

### **3.5 Datenerhebung und -Auswertung**

Es wurden Patientendaten, Informationen zur mpMRT, zur Biopsiedurchführung, klinische Untersuchungsbefunde sowie Daten aus dem histopathologischen Befund der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie erhoben. Im Einzelnen waren das: das Alter, vorherige PSA-Werte, DRU-Ergebnisse, vorherige Gleason-Scores, wenn schon einmal oder mehrfach im Vorfeld eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt wurde, Prostatavolumen, PSA-Wert, Prostatadichte, PI-RADS-Score, vorherige Therapien und Eingriffe, die Indikation, die Anzahl der Vorbiopsien, die Anzahl der Läsionen, PI-RADS-Wert je Läsion, die Zone (Transitionalzone oder periphere Zone), die Seite (links oder rechts), Angaben zur genauen Lage der Läsion (Region 1: anterior,

posterior, medial und lateral, Region 2: ventral und dorsal, Region 3: basal, Mitte oder apikal), der höchste Gleason-Score der Läsion, die Anzahl der entnommenen Stenzen, die Anzahl der positiven entnommenen Stenzen, die Gesamttumurlänge, Gesamtanzahl der entnommenen Stenzen in der systematischen Biopsie, die Anzahl der davon positiven Stenzen, der höchste Gleason-Score, die Gesamttumurlänge in den systematischen Stenzen, ob und wenn ja wie viele der entnommenen positiven Stenzen in der Nähe des oder der Targets lagen.

Als allgemeine Angaben zur Fusionsbiopsie wurde aufgenommen, ob es generell einen positiven Befund in den vorab bestimmten Targets gab und wie hoch der allgemein höchste Gleason-Score ist.

Damit eine Biopsie als karzinompositiv definiert werden konnte, wurde festgelegt, dass der Nachweis eines Karzinoms in einem Stanzzyylinder ausreicht. Unerheblich für die Wertung als karzinompositive Biopsie war, ob der Befund in einem Stanzzyylinder aus einem Target stammte oder aus einer systematischen Biopsie. Angelehnt an die S3-Leitlinie und gängige Definitionen wurde ein klinisch signifikantes Karzinom ab einem Gleason-Score  $\geq 7a$  (3+4) festgelegt.

Die Auswahl der erforderlichen Daten erfolgte in Anlehnung an die START-Kriterien (Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies, Standards zur Berichterstattung von MRT-gezielten Biopsiestudien) von Moore et al. <sup>158</sup> Die Datenerfassung erfolgte in Microsoft Excel, die statistische Auswertung mittels IBM SPSS Statistics® (im Folgenden: SPSS). Die Daten in SPSS wurden pseudonymisiert. Für univariate Analysen wurde bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test und bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen der t-Test angewendet. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei nominalen Variablen wurde der exakte Test von Fisher angewandt. Bei dichotomen Variablen wurde als Korrelationskoeffizient der Phi-Koeffizient berechnet.

Zur Ergänzung der univariaten Analysen wurden binäre und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die statistischen Bewertungen beruhen auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Die statistischen Berechnungen wurden ohne Alpha-Adjustierung vorgenommen, weshalb die Ergebnisse im explorativen Sinne interpretiert werden müssen.

## 4. Ergebnisse

An allen 206 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde im Klinikum Leverkusen im Jahr 2019 eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie durchgeführt.

### 4.1 Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Patientenalter

Zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie betrug das mittlere Alter 68 Jahre  $\pm$  7,78 Jahre (Range: 48-84). Die Altersstruktur ist in Abbildung 11 dargestellt.

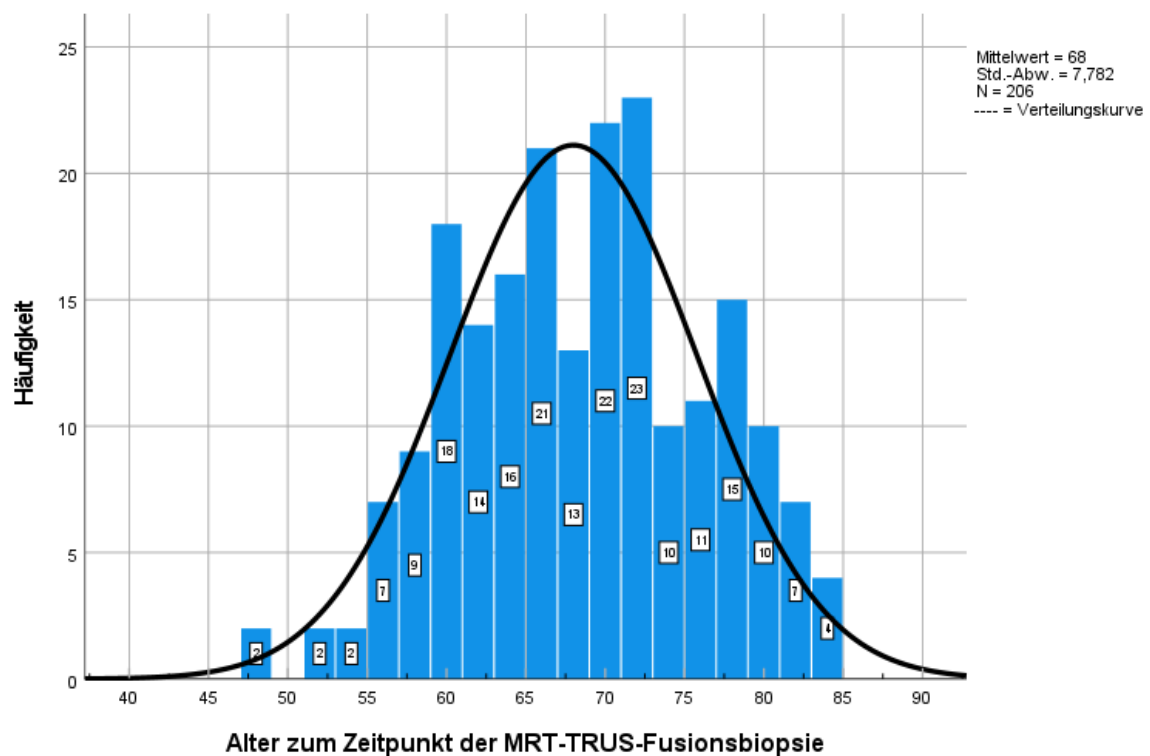


Abbildung 11: Altersstruktur

#### 4.1.2. Biopsie-Anamnese

Bei 134 Patienten (65,05 %) wurde 2019 eine Erstbiopsie durchgeführt. 72 Patienten (34,95 %) unterzogen sich 2019 einer Zweit- bzw. Folgebiopsie. Davon gab es bei 18 Patienten (n=18 von 72; 25 %) einen karzinompositiven Biopsievorbefund. Die anderen 54 Patienten (n=54 von 72; 75 %) hatten einen karzinomnegativen Biopsievorbefund. Eine genaue Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Indikation und Erstbiopsie oder negativen/positiven Rebiopsien findet sich in den Abbildungen 12 und 13 (S. 40 und 41).



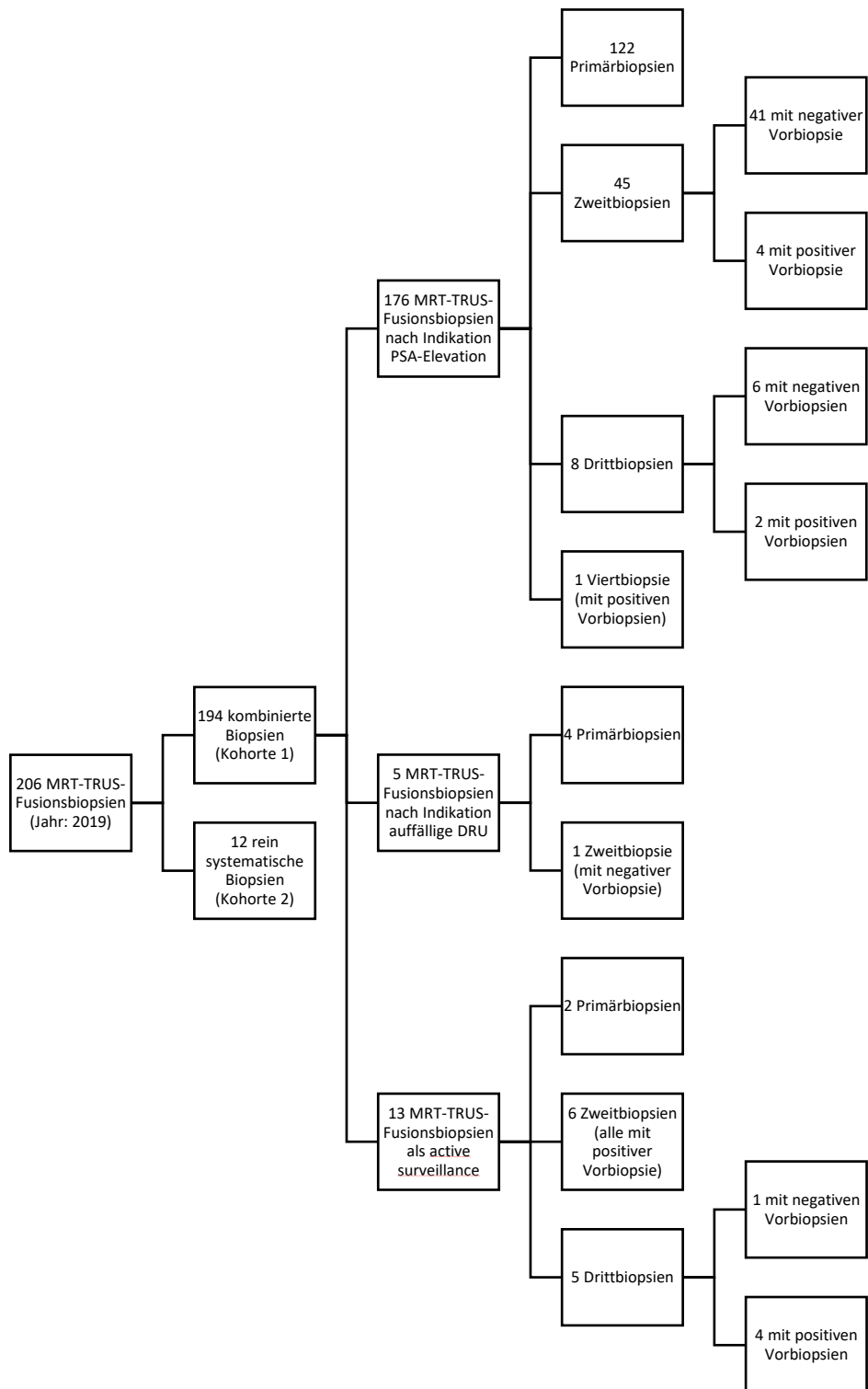


Abbildung 12: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Indikation und Primär- / Rebiopsie

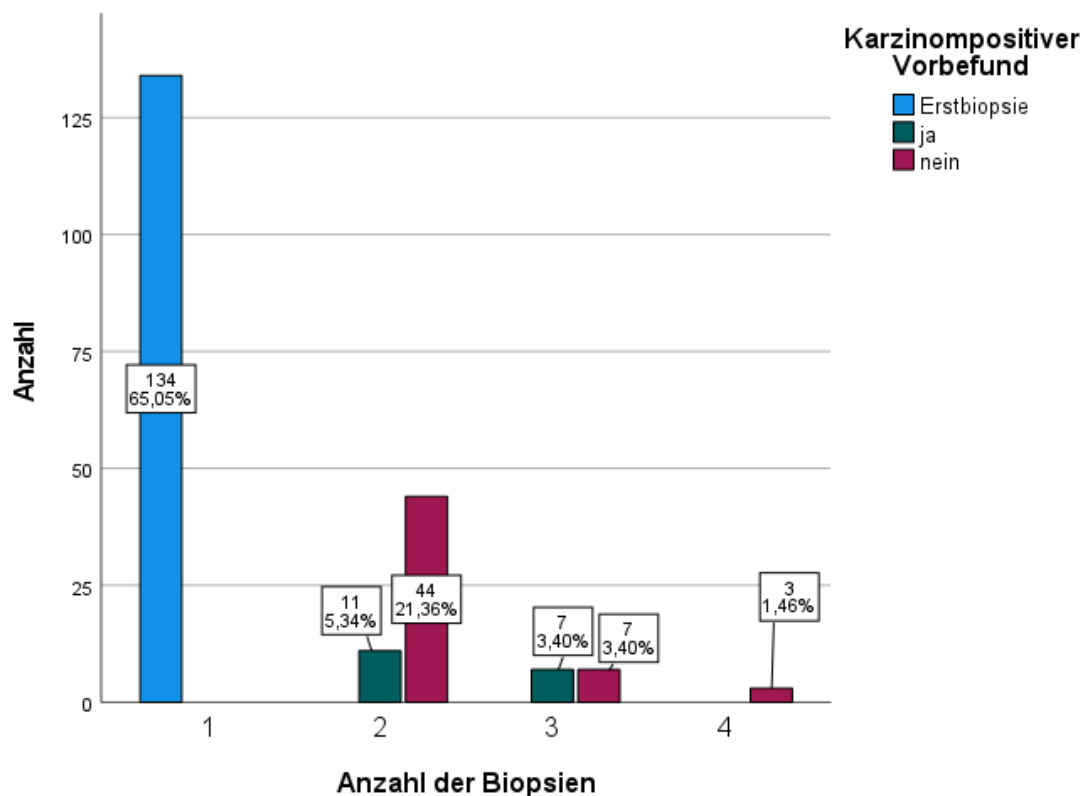


Abbildung 13: Anzahl der erfolgten Biopsien

194 Patienten erhielten eine kombinierte Biopsie mit gezielter Biopsie mit mindestens einer und maximal drei Läsionen und systematischer Biopsie (Kohorte 1). 12 Patienten erhielten ausschließlich eine systematische Biopsie (Kohorte 2). Die Anzahl der ermittelten Läsionen je Patient ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Anzahl der Läsionen/Patient	Häufigkeit	Prozent
eine Läsion	146	70,9
zwei Läsionen	48	21,4
drei Läsionen	4	1,9
Gesamtanzahl der Läsionen	250	
nur systematische Biopsie	12	5,8

Tabelle 7: Anzahl Läsionen/Patient

Insgesamt wurden in 250 Läsionen Stenzen entnommen. Am häufigsten wurde eine verdächtige Läsion befundet, aus der in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie gezielt Stenzen entnommen wurden.

In den 194 Biopsien mit mindestens einer Zielläsion wurden insgesamt 1040 Zielläsionsstanzen entnommen. Bei den systematischen Biopsien wurden insgesamt 3745 Stanzen entnommen, davon 3490 in der Kohorte 1 und 255 in der Kohorte 2.

Es wurden methodenübergreifend (Kohorte 1 und Kohorte 2) bei insgesamt 143 Patienten Prostatakarzinome detektiert. Die Gesamt-Karzinomdetektionsrate liegt bei 69,4 % (n=143 von 206; 95-%-KI: 63,1 – 75,7). Ein klinisch signifikantes Karzinom (Gleason-Score  $\geq$  7a) wiesen 111 Biopsieergebnisse auf (n=111 von 206; 53,88 %; 95-%-KI: 47,1 – 60,7). Davon waren 28 mit einem Gleason-Score  $\geq$  8 High-Risk-Karzinome, was innerhalb der Subgruppe der klinisch signifikanten Tumore ein Viertel ist (n=28 von 111; 25,23 %; 95-%KI: 17,1 – 33,3). In Bezug zur Gesamtdetektionsrate machen die High-Risk-Karzinome ein Fünftel aller Ergebnisse aus (n=28 von 143; 19,6 %; 95-%-KI: 13,1-26,1). Die Verteilung der Befunde, kategorisiert nach Gleason-Score, ist in Abbildung 14 dargestellt.

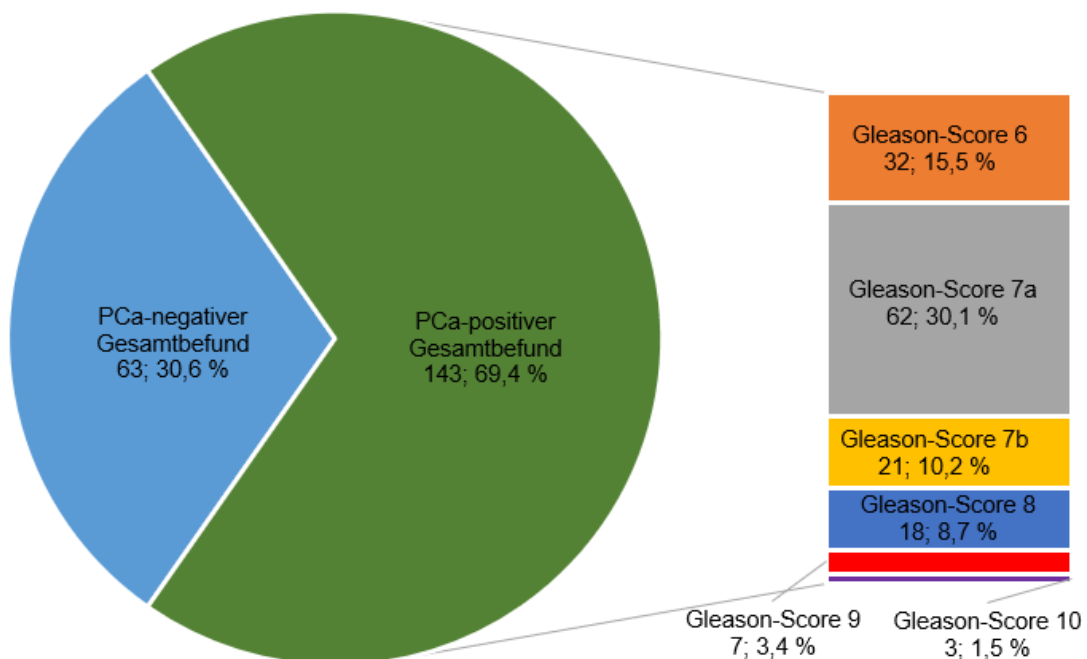


Abbildung 14: Gesamtbefund, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent)

### 4.1.3. PSA-Wert

Bei 4 der 206 eingeschlossenen Datensätze fehlte eine Angabe zum PSA-Wert und war auch nachträglich nicht zu ermitteln (n=202). Der mediane PSA-Wert vor der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie betrug 7,1 ng/ml. (Range: 0,3-64,5). 192 Patienten (95,0 %) wiesen einen PSA-Wert  $\geq 2,5$  ng/ml auf, davon hatten 181 Patienten (89,6 %) einen PSA-Wert von  $\geq 4,0$  ng/ml und damit ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem PCa erkrankt zu sein. 48 Patienten (23,7 %) hatten einen PSA-Wert  $\geq 10$  ng/ml (s. Tabelle 8). Ein Patient wurde unter Finasterid behandelt.

Insgesamt wurde bei 176 von 206 Patienten eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie mit Indikation „PSA-Elevation“ durchgeführt, was einem Anteil von 85,44 % entspricht. Somit ist die PSA-Elevation in den vorliegenden Daten die weitaus häufigste Indikation für eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie. Die 19 anderen Patienten wurden aufgrund einer auffälligen DRU oder unter Active Surveillance biopsiert.

PSA-Wert in ng/ml	Anzahl Patienten	%
< 2,5	10	5,0
2,5 - 2,99	2	1,0
3 – 3,99	9	4,5
4 – 4,99	18	8,9
$\geq 5$	163	80,7
(Davon > 10	48	23,7)
Gesamt	202	100

Tabelle 8: gruppierter PSA-Wert in ng/ml (n=202)

### 4.1.4. Prostatavolumen

Bei 24 der 206 Patienten wurde kein Prostatavolumen von dem Radiologen / der Radiologin oder dem/der niedergelassenen Urologen/Urologin an das Klinikum Leverkusen übermittelt und im Klinikum auch nicht mehr erhoben (n=182). Da bei extern durchgeführten MRTs die MRT-Bilder nur für den Eingriff mitgebracht und nur temporär in die Fusionsbiopsiesoftware eingelesen, jedoch nicht permanent auf dem Klinikserver gespeichert wurden, konnte das Prostatavolumen in diesen Fällen aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit auch nicht nachträglich ermittelt werden. Bei den übrigen 182 Patienten lag der Mittelwert des Prostatavolumens bei 54,07 ml (Range: 13-190).

In der Kohorte 1 wurde in 171 Fällen das Prostatavolumen übermittelt (n=171 von 194). Davon wiesen 75 Fälle ein Prostatavolumen von  $\geq 50$  ccm auf, 96 < 50 ccm.

#### 4.1.5. PSA-Dichte

Bei 27 Patienten konnte die PSA-Dichte aufgrund fehlender und nachträglich nicht zu ermittelnder Angaben bzgl. PSA-Wert und/oder Prostatavolumen nicht erhoben werden. Bei den übrigen 179 Patienten lag der Mittelwert der PSA-Dichte bei 0,197 (Range: 0,0,7-1,4). 87 Patienten (49 %) der 179 mit Angaben zur PSA-Dichte hatten einen Wert von  $\geq 0,15$ . Ab diesem Prostatavolumenquotienten gilt die Wahrscheinlichkeit eines PCa als erhöht. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs, PSA-Werte, Prostatavolumen und Prostatadichte.

	<b>Gültige Werte</b>	<b>Fehlend</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>
Alter zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie	206	0	68,00	68,00	48-84
PSA (ng/ml)	202	4	8,7507	7,1	0,30-64,5
Prostatavolumen	182	24	54,074	47,000	13-190
Prostatadichte	179	27	0,197	0,144	0,0176-1,4

Tabelle 9: Patientencharakteristika

#### 4.1.6. DRU und Active Surveillance

Bei 5 der 206 Patienten (2,43 %) wurde die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie primär aufgrund einer auffälligen DRU indiziert. Alle 5 Patienten wiesen eine PSA-Wert  $> 4$  auf, was als zusätzliche Indikation gilt. Bei 13 der 206 Patienten (6,31 %) wurde die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie im Rahmen einer Active Surveillance durchgeführt. 8 der 13 Patienten (61,54 %) wiesen einen PSA-Wert  $> 4$  ng/ml auf.

#### 4.1.7. mpMRT und PI-RADS-Score

Etwa ein Drittel der mpMRTs wurden in der 360°-Radiologie-Praxis im Klinikum/MVZ Leverkusen sowie an den Standorten Köln-Rodenkirchen und Solingen angefertigt und befundet (n=72; 34 %), weitere extern angefertigte mpMRTs wurden nach Indikationsstellung durch den/die jeweilige/n niedergelassene/n Urologen / die Urologin und der Operateure/Operateurinnen ebenfalls für die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie verwendet (n=138; 66 %). Es wurde vorausgesetzt, dass alle mpMRT folgende Sequenzen in transversalen, koronaren und sagittalen Ebenen aufgenommen hatten:

- T2 - gewichtete Aufnahmen
- Diffusionsgewichtete Aufnahmen
- Dynamisch kontrastmittelunterstützte Aufnahmen

Die in der mpMRT auffälligen Läsionen wurden von dem/der zuständigen Radiologen/Radiologin anhand des PI-RADSv2.1-Scores klassifiziert. Für den Fall, dass in einer Prostata-drüse mehrere karzinomverdächtige Läsionen vorlagen, erhielt jede dieser Läsion einen individuellen PI-RADS-Score. Die Läsion mit dem höchsten PI-RADS-Score wurde als Indexläsion bezeichnet. PI-RADS-4 und 5-Bewertungen von Indexläsionen, die am ehesten für ein PCa sprechen, wurden insgesamt 161-mal vorgenommen (78,1 %). PI-RADS-Klassifikationen < 3, was einen höchstwahrscheinlich benignen Befund bei der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie erwarten lässt, wurden 10-mal (4,9 %) radiologisch diagnostiziert. Bei neun dieser Befunde wurde ein erhöhter PSA-Wert als Indikation für die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie gestellt, bei einem Befund befand sich der Patient in Active Surveillance. Eine genaue Darstellung der einzelnen PI-RADS-Werte findet sich in Tabelle 10.

PI-RADS-Score	Häufigkeit	Prozent
0	1	0,5
1	1	0,5
2	8	3,9
3	35	17,0
4	106	51,4
5	55	26,7
Gesamt	206	100,0

Tabelle 10: PI-RADS-Vorbefundung. Prozentangaben gerundet

## 4.2 Biopsieergebnisse Kohorte 1

### 4.2.1. Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 1 (L1)

In der Kohorte 1 wurden 194 Läsionen als Läsion 1 festgelegt (n=194). Die Anzahl der befundeten Läsionen, kategorisiert nach PI-RADS-Werten, ist in Abbildung 15 (S. 46) dargestellt.

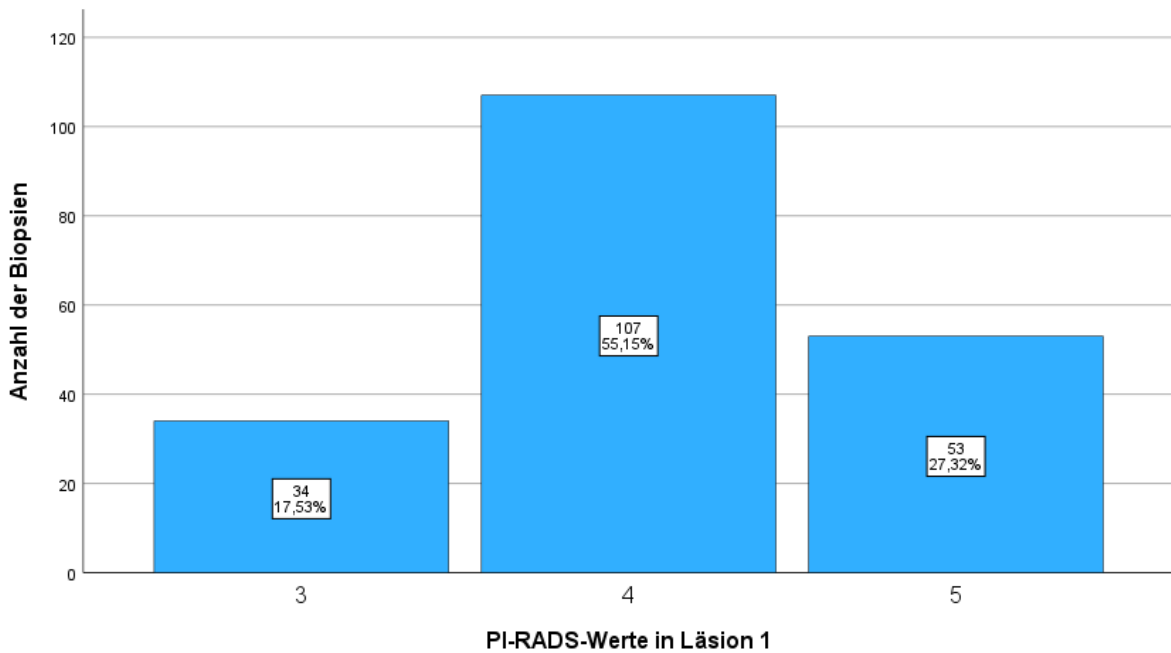


Abbildung 15: Anzahl der Läsionen (L1), kategorisiert nach PI-RADS-Werten

Fast zwei Drittel aller befundeten Läsionen waren in der peripheren Zone (119 Läsionen, 61,3 %). 51 % der Targets in Läsion 1 befanden sich links (n=99 von 194). Die genaue Aufteilung findet sich in den Abbildungen 16 und 17 (S. 47).

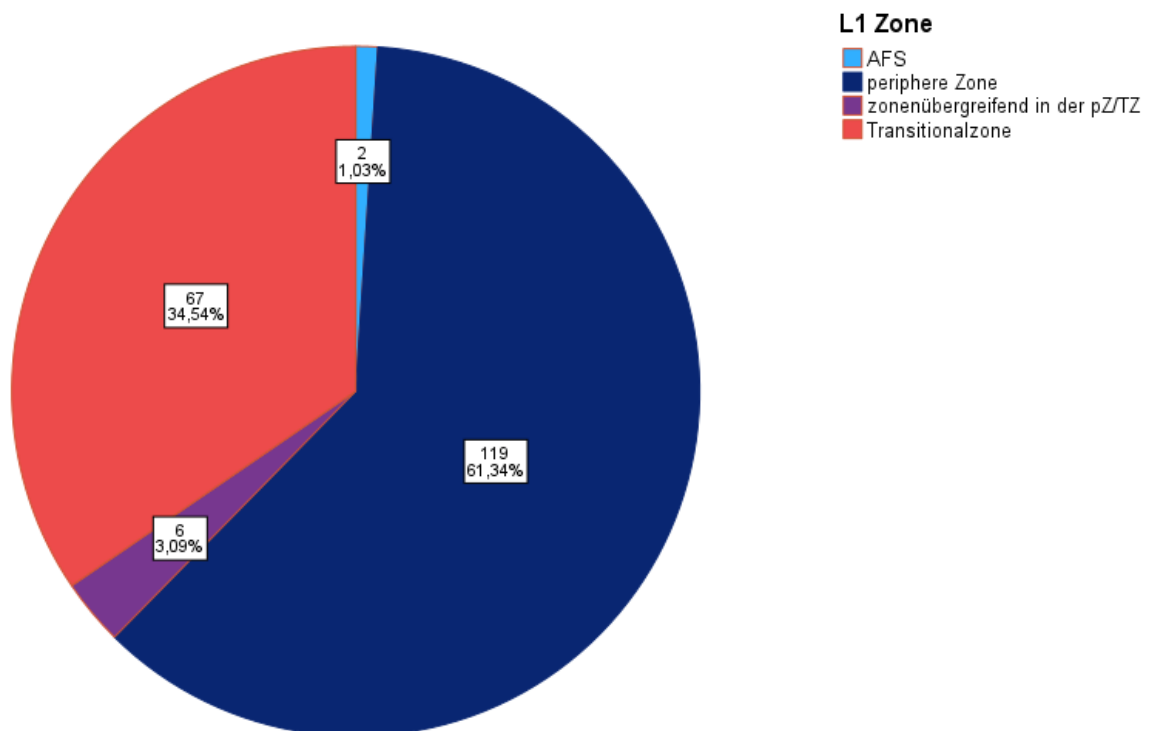


Abbildung 16: Lage der Läsionen 1 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent)

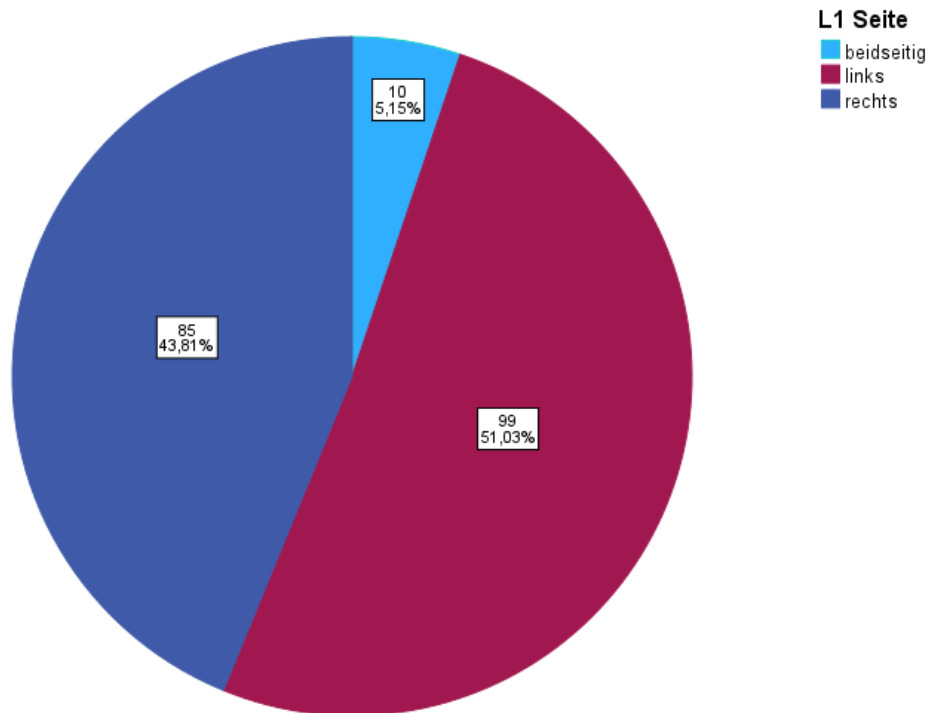


Abbildung 17: Seite der Läsionen 1 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent)

In der Läsion 1 wurden insgesamt 835 Stenzen entnommen. Am häufigsten wurden vier Stenzen je Läsion entnommen (81,4 %, Mittelwert 4,3; Range: 2-6). Von den 835 Stenzen waren 345 karzinompositiv (41,32 %, Mittelwert 1,78; Range: 0-6) bei insgesamt 118 Patienten. 92 Patienten wiesen in der Läsion 1 einen Gleason-Score  $\geq 7a$  auf (47,4 %). Eine ausführliche Darstellung zur Karzinomdetektionsrate findet sich in Kapitel 4.4 ff., S. 53 ff.

#### 4.2.2. Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 2 (L2)

Es wurden präoperativ insgesamt 48 Targets als Läsion 2 (L2) festgelegt, somit wurde bei knapp 25 % aller Patienten auch ein zweites Target definiert. Die Anzahl der befundenen Läsionen, kategorisiert nach PI-RADS-Werten, ist in Abbildung 18 (S. 48) dargestellt.



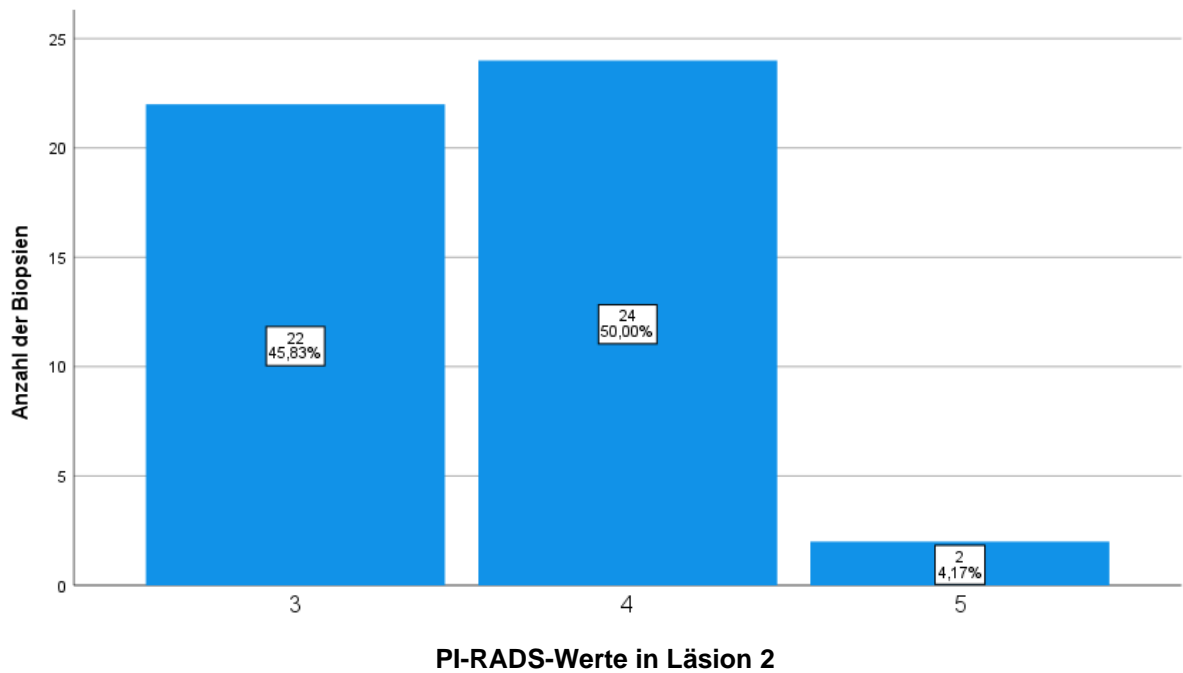


Abbildung 18: Anzahl der Läsionen (L2), kategorisiert nach PI-RADS-Werten

Mehr als zwei Drittel aller befundeten Targets waren in der peripheren Zone (n=31 von 48; 64,58 %). Gut die Hälfte der Targets in Läsion 1 befand sich links (n=24 von 48; 52,17 %). Die genaue Aufteilung findet sich in den Abbildungen 19 und 20 (S. 48 und 49).

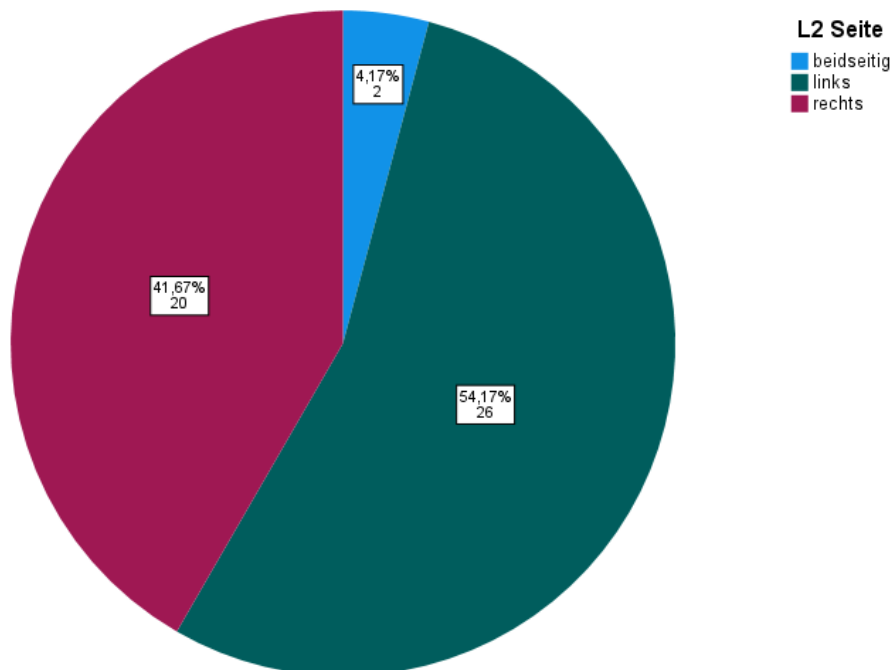


Abbildung 19: Lage der Läsionen 2 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent)

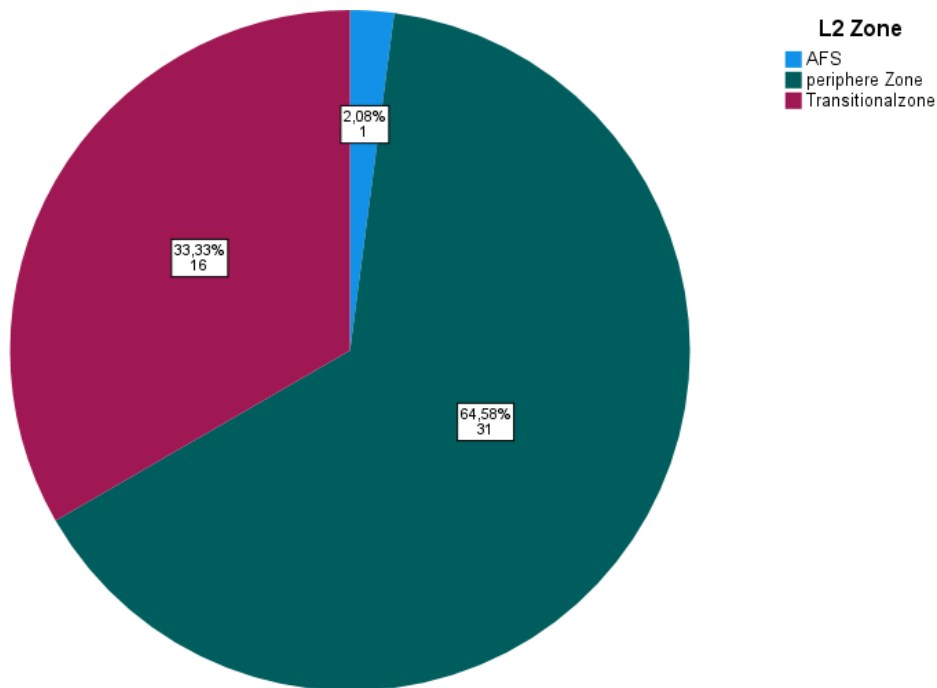


Abbildung 20: Seite der Läsionen 2 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent)

In der Läsion 2 wurden insgesamt 191 Stenzen entnommen. Am häufigsten wurden vier Stenzen je Läsion entnommen (Range: 2-6). Von den 191 Stenzen waren 36 karzinompositiv (19 %; Mittelwert 3,98; Range 0-6) bei insgesamt 17 Patienten. 9 Patienten wiesen in der Läsion 2 einen Gleason Score  $\geq 7a$  auf (18,8 %). Eine ausführliche Darstellung zur Karzinomdetektionsrate findet sich in Kapitel 4.4 ff., S. 53 ff.

#### 4.2.3. Ergebnisse der gezielten Biopsie in Läsion 3 (L3)

Es wurden insgesamt 4 Targets als Läsion 3 (L3) festgelegt. Die Anzahl der befundeten Läsionen, kategorisiert nach PI-RADS-Werten, ist in Abbildung 21 (S. 50) dargestellt.

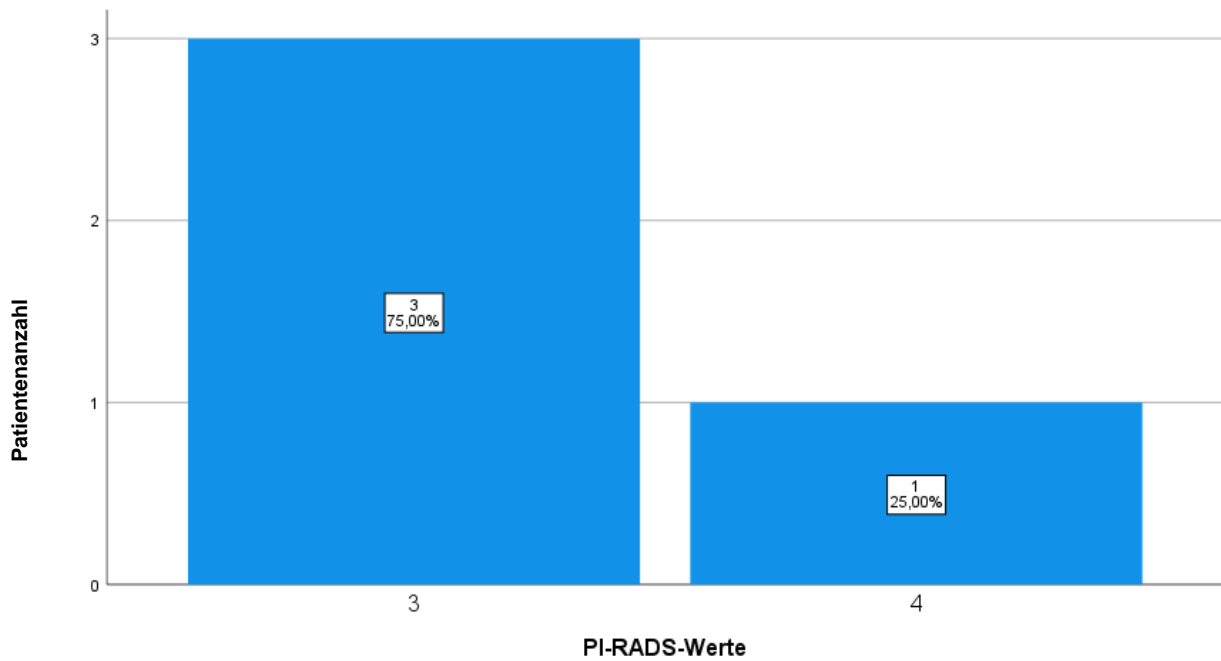


Abbildung 21: Anzahl der Läsionen (L3), kategorisiert nach PI-RADS-Werten

Angaben zur Seite und Zone der Läsionen sind in den Abbildungen 22 und 23 (S. 50 und 51) dargestellt.

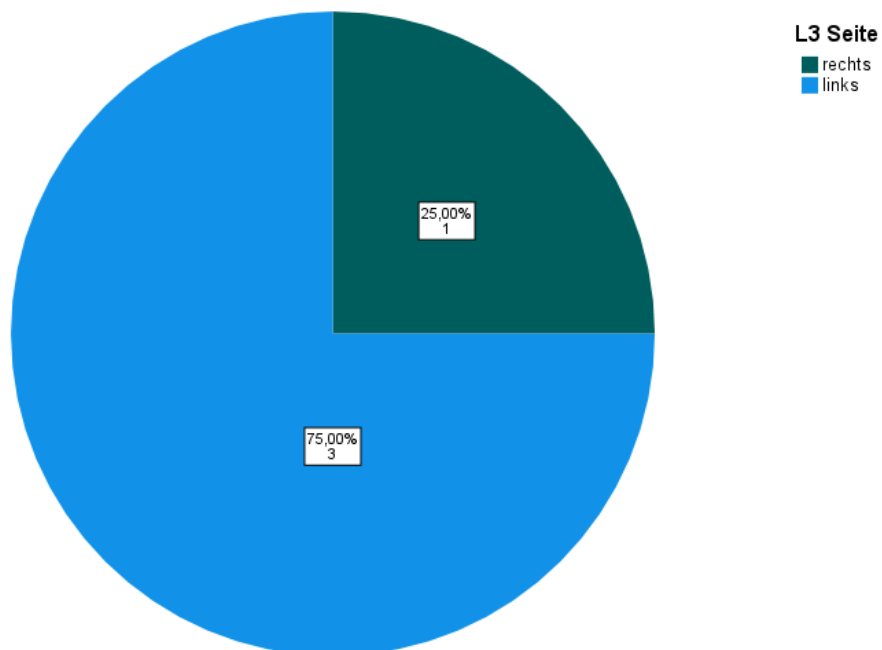


Abbildung 22: Seite der Läsionen 3

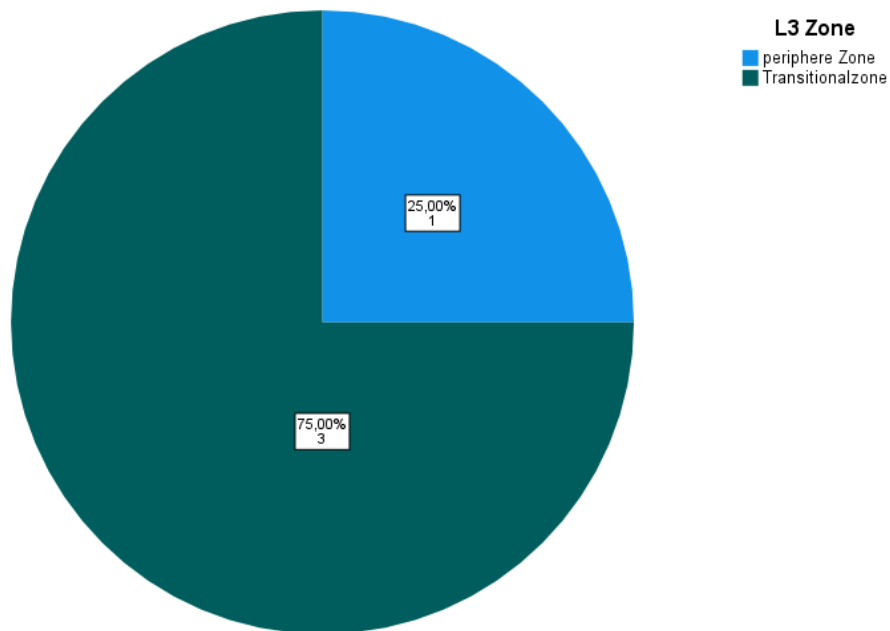


Abbildung 23: Lage der Läsionen 3

In der Läsion 3 wurden insgesamt 14 Stenzen entnommen (Range: 2-4). Von den 14 Stenzen war eine Stanze mit einem Gleason-Score 6 karzinompositiv (7 %; Mittelwert: 0,25; Range 0-1). Eine ausführliche Darstellung zur Karzinomdetektionsrate findet sich in Kapitel 4.4 ff., S. 53 ff.

#### 4.2.4. Ergebnisse in der systematischen Biopsie (Kohorte 1)

In der Kohorte 1 wurden in der systematischen Biopsie 3490 Stenzen entnommen. Am häufigsten wurden 22 Stenzen pro Patienten entnommen (Mittelwert: 17,99; Range: 8-26). Von den 3490 Stenzen waren 436 PCa-positiv (12,49 %; Mittelwert: 2,25 Stenzen/Patient; Range: 0-19) bei insgesamt 118 Patienten. 80 Patienten wiesen in der systematischen Biopsie einen Gleason-Score  $\geq 7a$  auf (41,23 %, s. Abbildung 24, S. 52). Bei 76 Patienten (39,9 %) war keine der in der systematischen Biopsie entnommenen Stenzen PCa-positiv. Eine ausführliche Darstellung zur Karzinomdetektionsrate findet sich in Kapitel 4.4 ff., S. 53 ff.

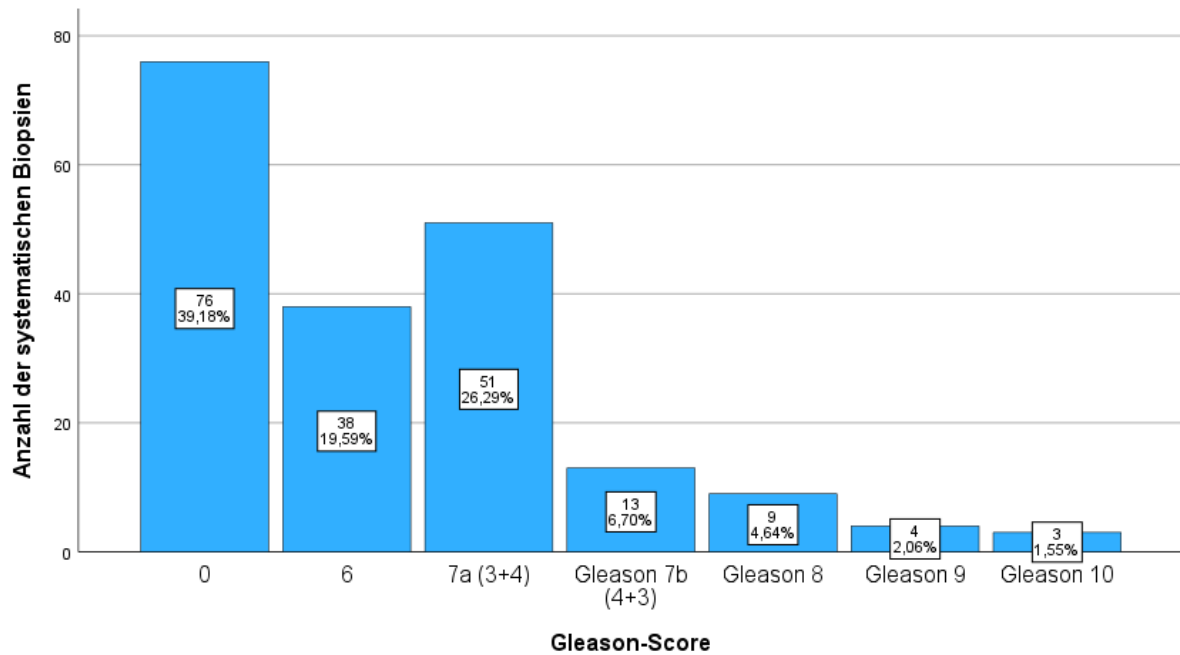


Abbildung 24: Gleason-Score-Verteilung in der systematischen Biopsie der kombinierten Biopsie (Kohorte 1)

### 4.3 Biopsieergebnisse Kohorte 2

In der Kohorte 2 wurden in der systematischen Biopsie 255 Stenzen entnommen. Am häufigsten wurden 24 Stenzen pro Patienten entnommen (Mittelwert: 21,25; Range: 18-24). Von den 255 Stenzen waren 30 PCa-positiv (11,76 %; Mittelwert: 2,5 Stenzen/Patient; Range: 0-19) bei insgesamt 6 Patienten. Bei 6 Patienten (50 %) war keine der in der systematischen Biopsie entnommenen Stenzen PCa-positiv. 3 Patienten wiesen in der systematischen Biopsie einen Gleason-Score  $\geq 7a$  auf (50 %, s. Abbildung 25, S. 53). Eine ausführliche Darstellung zur Karzinomdetektionsrate findet sich in Kapitel 4.5 ff., S. 72 ff.

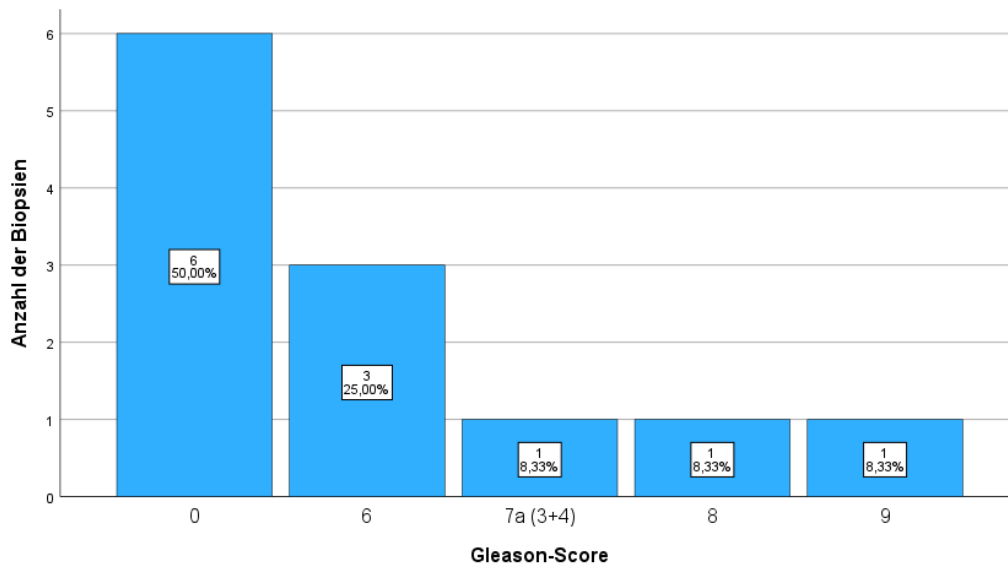


Abbildung 25: Gleason-Score-Verteilung in der geplant rein systematischen Biopsie (Kohorte 2)

#### 4.4 Detektionsraten in Kohorte 1

##### 4.4.1. Detektionsrate in der kombinierten Biopsie

Bei den 194 Patienten, die sich einer kombinierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie unterzogen, wurde in 137 Fällen ein Prostatakarzinom detektiert. Die Gesamtdetektionsrate in Kohorte 1 liegt somit bei 70,62 % (n=137 von 194).

In 100 Fällen konnten PCa-positive Ergebnisse sowohl in der gezielten Biopsie als auch in der systematischen Biopsie detektiert werden (n=100 von 194; Detektionsüberschneidungen 51,8 %, s. Abbildung 26, S. 54). 18 Befunde wurden bei der kombinierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nur in der systematischen Biopsie gefunden, nicht jedoch in einem Target. 19 Befunde wurden in der kombinierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nur in einem Target nachgewiesen.

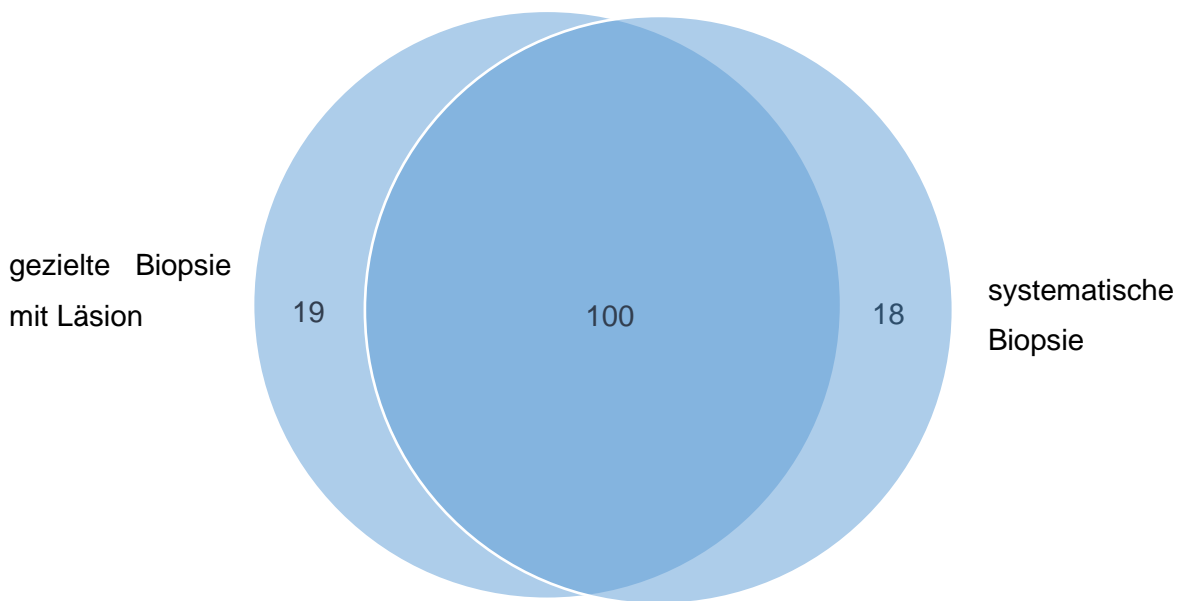


Abbildung 26: PCa-Befunde in der kombinierten mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie (Kohorte 1)

#### 4.4.2. Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome in der kombinierten Biopsie

Ein klinisch signifikantes Karzinom (Gleason-Score  $\geq 7a$ ) wiesen 108 Biopsieergebnisse der kombinierten Biopsien auf (n=108 von 194; 55,67 %; 95%-KI: 49,0-61,1; s. Abbildung 27, S. 55). Somit waren 78,83 % aller detektierten PCa klinisch signifikant (n=108 von 137). 26 Befunde (n=26 von 137; 18,98 %) waren ein Hochrisiko-Karzinom (Gleason-Score  $\geq 8$ ).

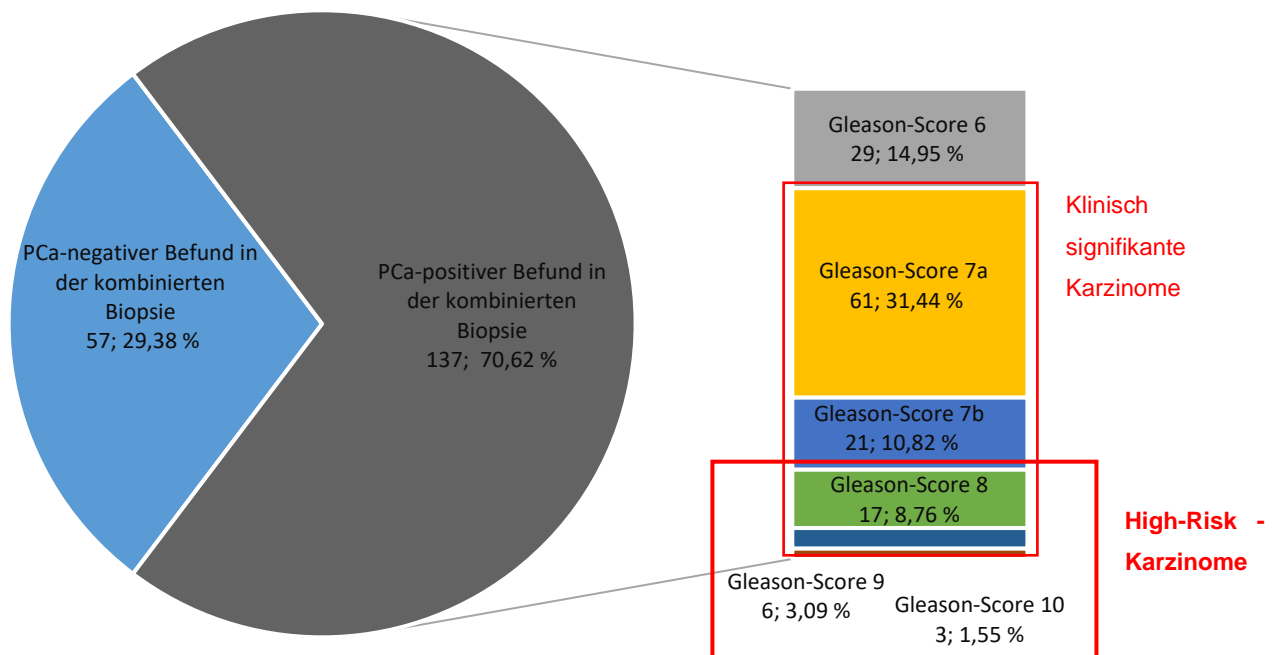


Abbildung 27: Gesamtbefund in der kombinierten Biopsie (Anzahl; Prozent), kategorisiert nach PCa-positiv/-negativ und Gleason-Score mit hervorgehobenen klinisch signifikanten und High-Risk-Karzinome

15 klinisch signifikante Befunde wurden in der kombinierten Biopsie nur in der systematischen Biopsie gefunden, obwohl auch eine gezielte Biopsie vorgenommen wurde. Somit wurden 13,89 % der klinisch signifikanten Karzinome von der gezielten Biopsie nicht detektiert. In 7 Fällen lag gleichzeitig in der gezielten Biopsie ein klinisch nicht signifikanter Befund vor, in 8 Fällen war das Target ohne Befund. Von diesen 8 klinisch signifikanten Befunden, die nur in der systematischen Biopsie detektiert wurden, befanden sich 7 in der Nähe des Targets (2x PI-RADS 3 mit jeweils Gleason 7a, 3x PI-RADS 4 mit 2x Gleason 7a und 1x Gleason 8, 2x PI-RADS 5 mit einmal Gleason 7a und einmal Gleason 10), 1 nicht (PI-RADS 4, Gleason 7a). Die Fundstellen klinisch signifikanter Befunde sind in Tabelle 11, S. 56 dargestellt.



<b>Fundstelle</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
klinisch signifikanter Befund in Target und systematischer Biopsie	65	60,19
klinisch signifikanter Befund nur im Target (syst. ohne Befund)	14	12,96
klinisch signifikanter Befund nur im Target (syst. klinisch nicht signifikanter Befund)	14	12,96
Klinisch signifikanter Befund nur in der systematischen Biopsie (Target ohne Befund)	8	7,41
Klinisch signifikanter Befund nur in der systematischen Biopsie (Target klinisch nicht signifikanter Befund)	7	6,48
<b>Gesamt</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

*Tabelle 11: Fundstellen klinisch signifikanter Karzinome in der kombinierten Biopsie (Kohorte 1)*

100 klinisch signifikante Befunde waren PI-RADS 4 und 5 vorklassifiziert. Davon wurden in 61 Fällen Karzinome sowohl in der gezielten als auch in der systematischen Biopsie nachgewiesen (n=61 von 100; 61 %), 26 % nur in der gezielten Biopsie, 13 % nur in der systematischen Biopsie. PI-RADS 3 klassifizierte, klinisch signifikante Befunde wurden in 4 Fällen sowohl im Target als auch in der systematischen Biopsie nachgewiesen (n=4 von 8; 50 %), je 2 Fälle (n=2 von 8; 25 %) nur im Target oder nur in der systematischen Biopsie.

#### **4.4.3. Detektionsrate im Target**

Bei 119 der 194 gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsien konnte in mindestens einem der vorher festgelegten Targets mindestens eine PCa-positive Stanze entnommen werden, hier liegt somit eine Karzinomdetektionsrate im Target von 61,34 % vor (n=119 von 194; 95-%-KI: 53,6 – 67,6). 26 Befunde waren mit einem Gleason-Score 6 klinisch nicht signifikant. Bei 75 Fusionsbiopsien wurde in keinem der festgelegten Targets eine PCa-positive Stanze entnommen (38,7 %). Die Karzinomdetektionsrate im Target ist in Abbildung 28, S. 57 dargestellt.

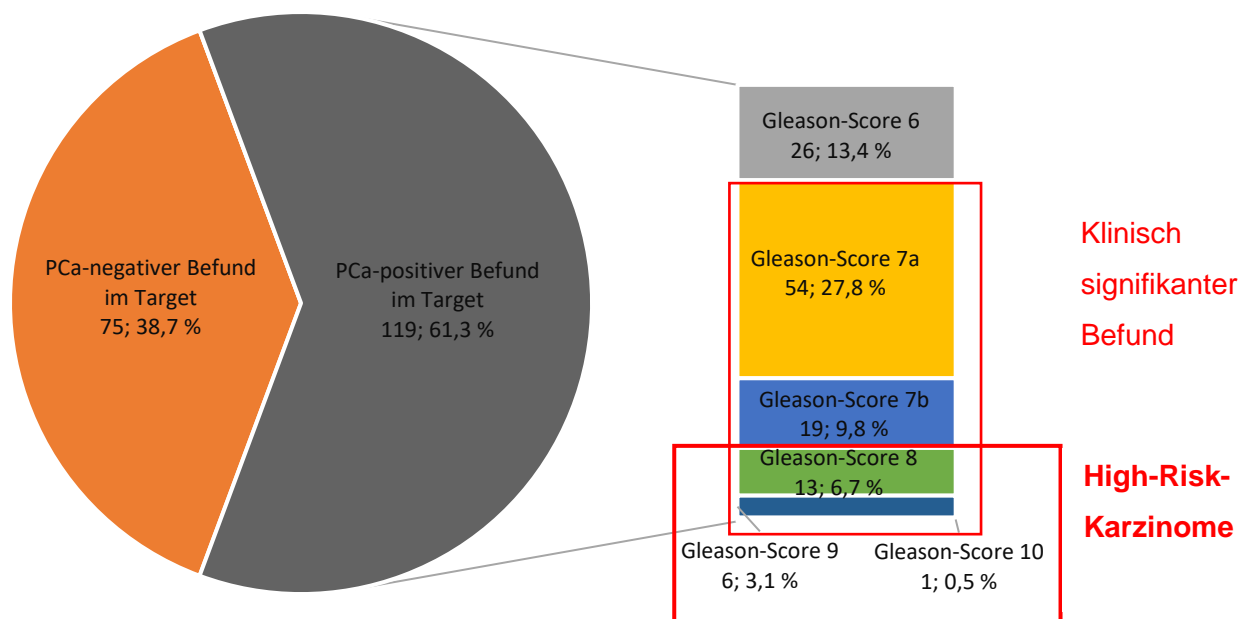


Abbildung 28: Karzinomdetektionsrate im Target, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent)

Wird die Anzahl klinisch signifikanter Karzinome im Target in Bezug zur Gesamtanzahl klinisch signifikanter Tumore gesetzt ( $n=93$  von  $108$ ), so wurden  $86,11\%$  aller klinisch signifikanten Befunde in der gezielten Biopsie detektiert. Berücksichtigt wurde in der Darstellung der jeweils höchste Gleason-Score in den Targets. Bei  $18$  Eingriffen, die in der gezielten Biopsie ein PCa-negatives Ergebnis brachten, lag ein positiver PCa-Befund in der systematischen Biopsie vor. Das bedeutet, dass  $86,86\%$  aller PCa-Befunde auch im Target gefunden wurden ( $n=119$  von  $137$ ;  $95\%$ -KI:  $81,0-92,0$ ).  $13,14\%$  aller PCa-positiven Befunde wurden nicht im Target gefunden, sondern erst mittels systematischer Biopsie detektiert (s. Abbildung 29, S. 58).

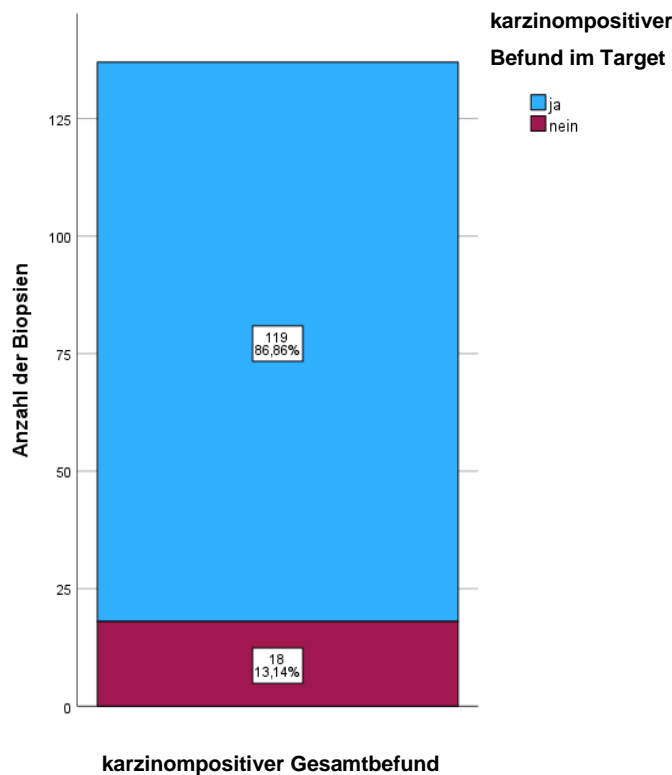


Abbildung 29: Karzinomdetektionsrate im Target im Verhältnis zur Gesamttumordetektionsrate ohne Berücksichtigung der MRT-negativen Patienten

Von den 19 Prostatakarzinomen, die nur in der gezielten Biopsie detektiert wurden, hatten 16 einen Gleason-Score  $\geq$  7a. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 12 dargestellt.

Gleason-Score in gezielter Biopsie	Häufigkeit
6,0	5
7a (3+4)	8
7b (4+3)	4
8	2

Tabelle 12: Gleason-Score in gezielter Biopsie bei negativem Ergebnis in der systematischen Biopsie

#### 4.4.3.1 Detektionsrate in Läsion 1

Bei 76 Patienten (39,2 %) wurden keine karzinompositiven Stenzen im ersten Target gefunden, bei 118 Patienten mindestens eine. Somit liegt die Karzinomdetektionsrate in Läsion 1 bei 60,8 % (n=118 von 194). Insgesamt konnte in 345 von 835 Stenzen ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (41,32 %, Mittelwert: 1,78 Stenzen/Patient, Range: 1-6). Die Detektionsrate in Läsion 1, kategorisiert nach Gleason-Score, ist in Abbildung 30 (S. 59) dargestellt.

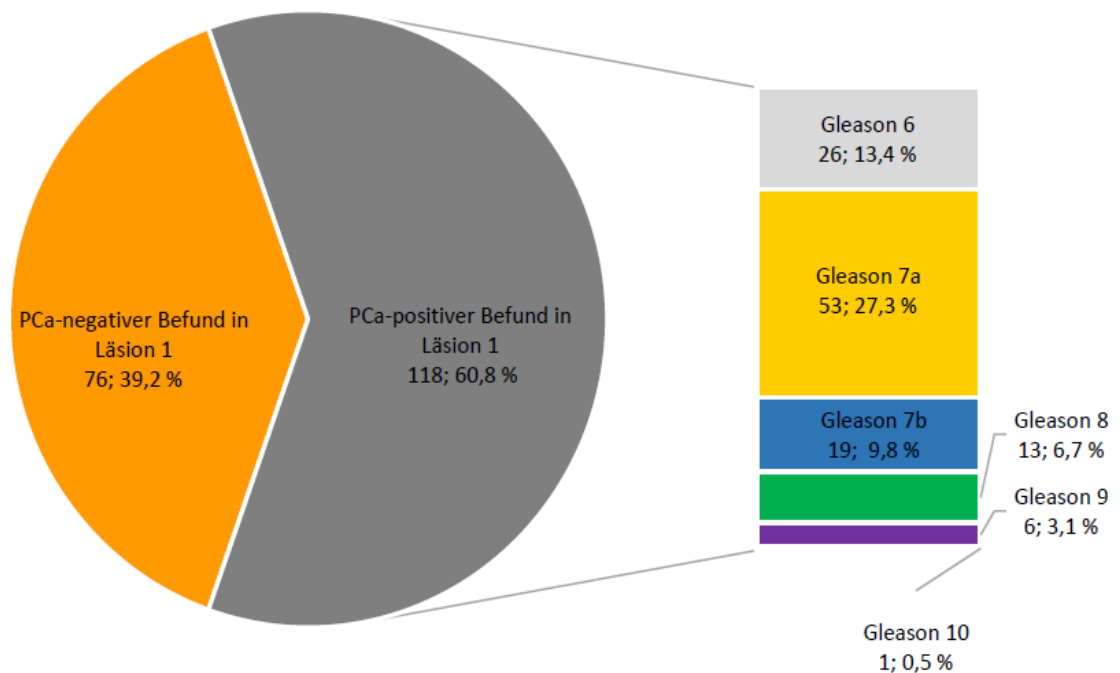


Abbildung 30: Karzinomdetektionsrate in Läsion 1, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent)

Bei 115 von 118 PCa-positiven Befunden der Läsion 1 wurde die kulminierte Länge des Karzinomanteils in allen entnommenen Stenzen pro Biopsie-Eingriff übermittelt. Die durchschnittliche Karzinominfiltration in der Läsion 1 betrug 5,95 mm (Range: 0,2–104,5).

#### 4.4.3.2 Detektionsrate in Läsion 2

Bei 31 der 48 Patienten, denen in einer zweiten Läsion gezielt Stenzen entnommen wurden, wurde in keinem der Biopsate ein PCa-Nachweis gefunden (n=31 von 48; 64,6 %), bei 17 Patienten war mindestens eine Stanze karzinominfiltriert. Die Karzinomdetektionsrate liegt in der Läsion 2 somit bei 35,5 %. Insgesamt wiesen 36 Biopsate (n=36 von 191; 19 %) eine Karzinominfiltration auf, (Mittelwert: 0,75 Stenzen / Patient; Range: 0-6). Die Detektionsrate in Läsion 2, kategorisiert nach Gleason-Score, ist in Abbildung 31 (S. 60) dargestellt.

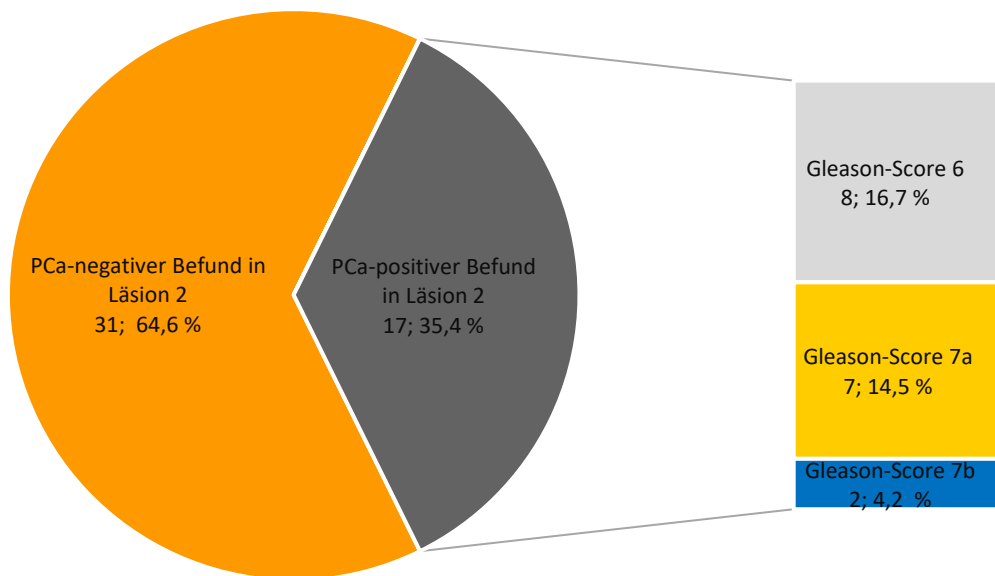


Abbildung 31: Karzinomdetektionsrate in Läsion 2, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent)

In 15 Fällen konnte sowohl in Läsion 1 als auch in Läsion 2 ein Karzinom nachgewiesen werden (n=15 von 17, 88,24 %; s. Abbildung 32).

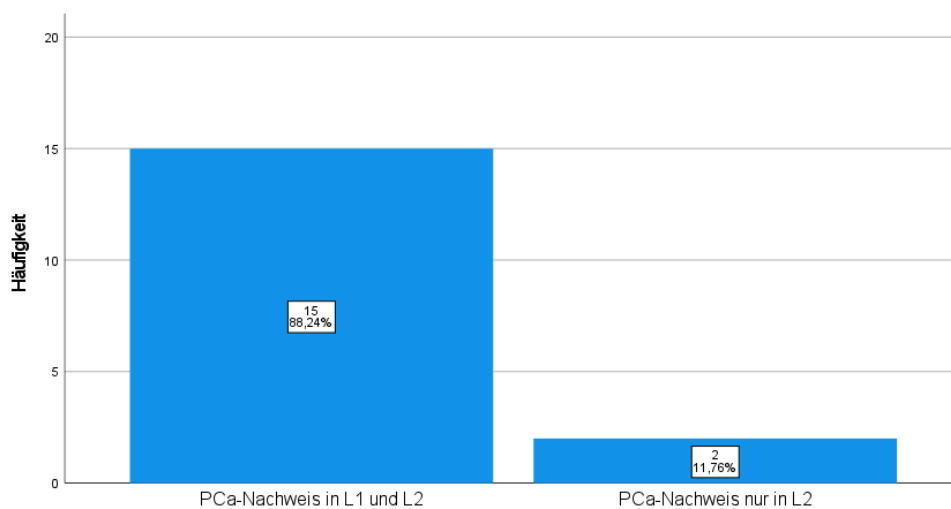


Abbildung 32: PCa-Nachweis in L2 in Kombination mit Läsion 1

Bei 16 PCa-positiven Befunden der Läsion 2 wurde die kulminierte Länge des Karzinomanteils in allen entnommenen Stanzen pro Biopsie-Eingriff übermittelt. Die durchschnittliche Karzinominfiltration in der Läsion 2 betrug 1,602 mm (Range: 0,2-12).

#### 4.4.3.3 Detektionsrate in Läsion 3

Bei 3 Patienten (n=3 von 4; 75 %) wurden keine karzinominfilierten Stanzen in Läsion 3 detektiert. Bei einem Patienten wurde in einer Stanze eine Karzinominfiltration nachgewiesen (n=1 von 4; Detektionsrate: 25 %). Diese Biopsie wurde mit einem Gleason-Score 6 bewertet, also klinisch nicht signifikant, die Länge des Karzinomanteils in der Stanze betrug 3 mm. Bei dem Patienten mit PCa-Befund in Läsion 3 wurde auch ein PCa-Befund in Läsion 1 festgestellt, der mit Gleason 7a klassifiziert wurde.

#### 4.4.4. Detektionsrate in der systematischen Biopsie (Kohorte 1)

Bei MRT-positiven Patienten wurden bei der kombinierten Biopsie in der systematischen Biopsie 118 Karzinome detektiert (n=118 von 194, 60,82 %). 80 Patienten hatten einen klinisch signifikanten Gleason-Score  $\geq 7a$  (n=80 von 118, 67,79 %).

Bei 76 Patienten (n=76 von 194; 39,2 %) wurde in der systematischen Biopsie keine karzinominfilierte Stanze nachgewiesen. Die Karzinomdetektionsrate in der systematischen Biopsie, kategorisiert nach Gleason-Score, ist in Abbildung 33 dargestellt.

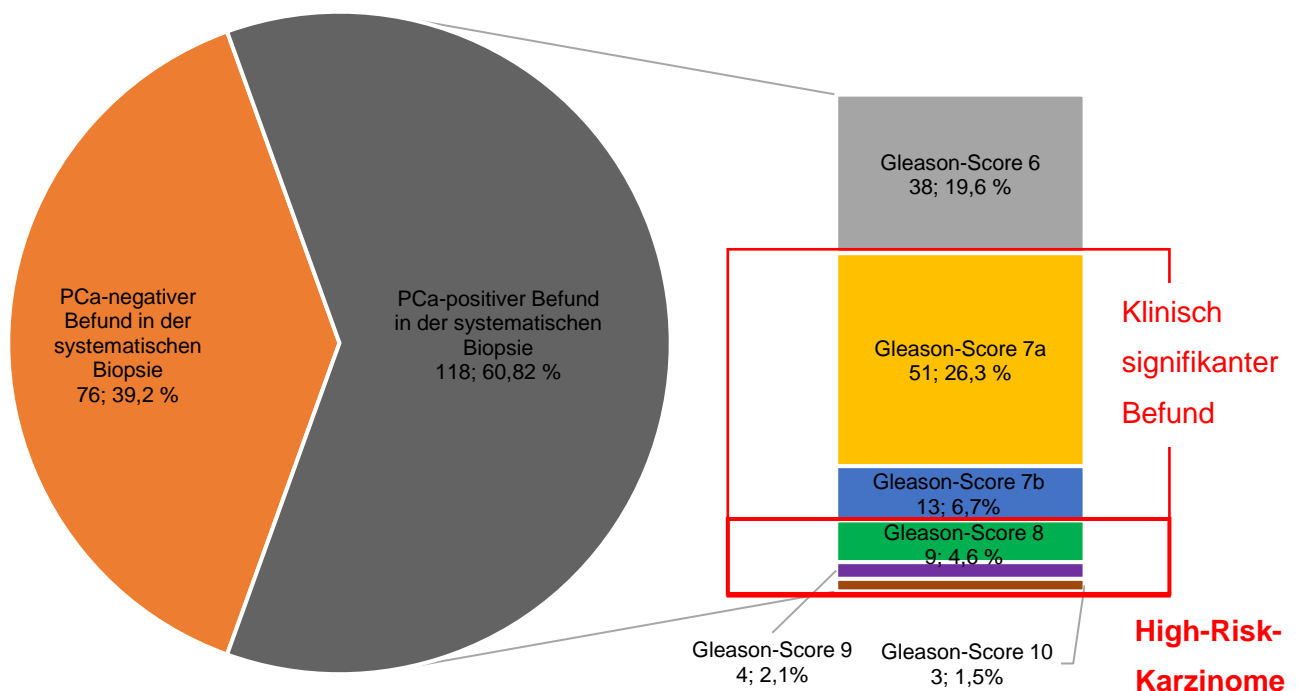


Abbildung 33: Karzinomdetektionsrate in der systematischen Biopsie, kategorisiert nach Gleason-Score (Anzahl; Prozent)

18 Karzinome wurden nur in der systematischen Biopsie, jedoch nicht in der gezielten Biopsie in einem Target gefunden. Davon waren 8 Befunde klinisch signifikante Karzinome (Gleason  $\geq 7a$ ,  $n=8$  von 18; 44,44 %). Die genaue Verteilung ist in Tabelle 13 dargestellt.

Gleason-Score in systematischer Biopsie (Kohorte 1)	Häufigkeit
6,0	10
Gleason 7a (3+4)	6
8,0	1
10,0	1

Tabelle 13: Gleason-Score in systematischer Biopsie bei negativem Ergebnis in der gezielten Biopsie

Bei 116 PCa-positiven Befunden in der systematischen Biopsie wurde die kulminierte Länge des Karzinomanteils in allen entnommenen Stenzen pro Biopsie-Eingriff übermittelt. Die durchschnittliche Karzinominfiltration in der systematischen Biopsie betrug 5,69 mm (Range: 0,5 – 20).

#### 4.4.5. Detektionsrate in der Primärbiose (Kohorte 1)

Im Patientenkollektiv der Kohorte 1 erfolgte bei 128 Patienten die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie als Primärbiose ( $n=128$  von 194; 62,1 %). In dieser großen Subgruppe wurde mit einem Nachweis von insgesamt 95 Prostatakarzinomen eine hohe Detektionsrate von 74,22 % erreicht. Von den 95 Prostatakarzinomen wurden 87 ( $n=87$  von 95; 87,88 %) im Target gefunden (s. Abbildung 34).

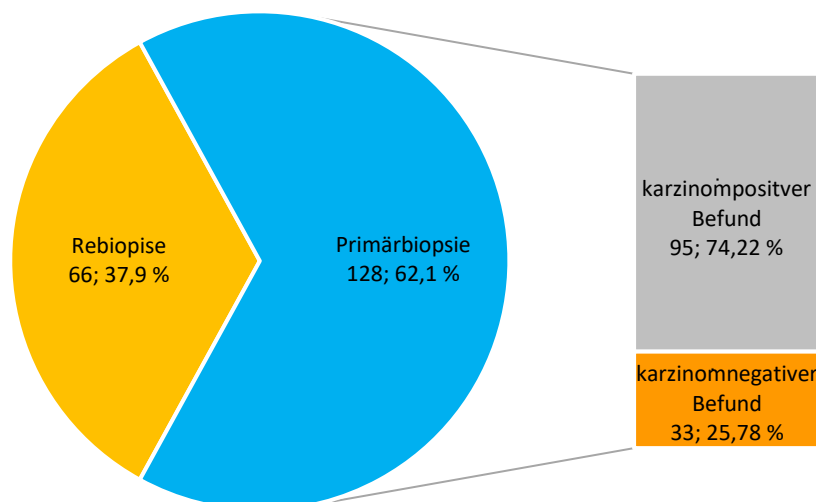


Abbildung 34: Detektionsrate in Primärbiosen

#### 4.4.6. Detektionsrate in Rebiopsien (Kohorte 1)

Bei 66 Patienten wurde schon mindestens eine Prostatabiopsie vor dem Eingriff am Klinikum Leverkusen durchgeführt (n=66 von 194, 34,02 %). In der Subgruppe der rebiopsierten Patienten liegt die Gesamtdetektionsrate in der vorliegenden Rebiopsie mit einem Nachweis von insgesamt 43 Prostatakarzinomen bei 65,15 % (n=43 von 66).

16 Patienten (n=16 von 66, 24,24 %) wiesen einen karzinompositiven Vorbefund auf, 50 (n=50 von 66, 75,76 %) einen karzinomnegativen Vorbefund.

In der Subgruppe der Patienten mit karzinomnegativen Vorbefund wurde in der vorliegenden Arbeit in 28 Fällen (n=28 von 50, 56 %) ein Karzinom detektiert. Bei 22 Patienten (n=22 von 50, 44 %) blieb auch die Rebiopsie ohne Karzinombefund (s. Abbildung 35).

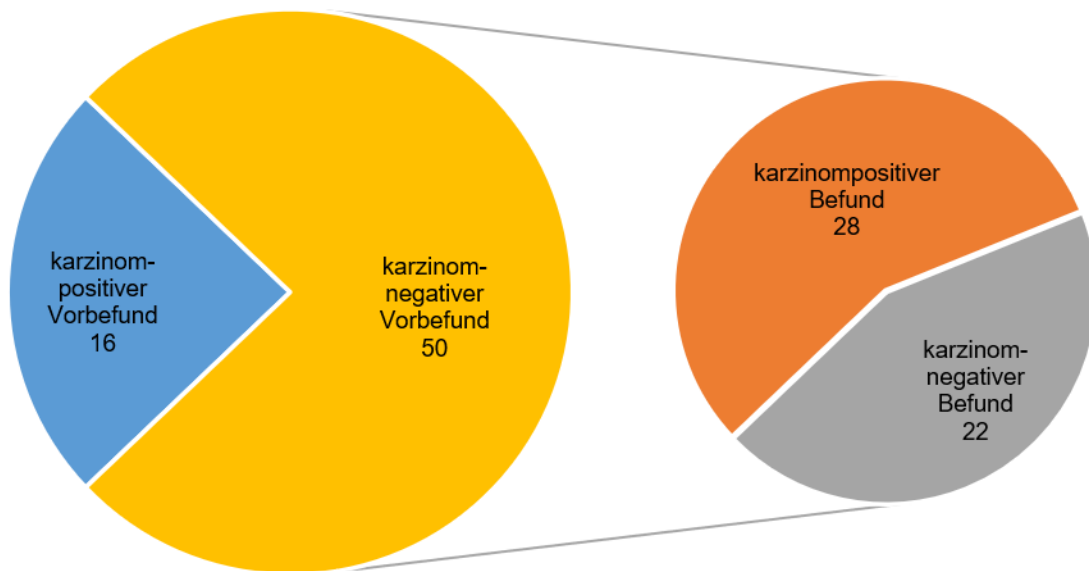


Abbildung 35: Anzahl der Karzinombefunde bei Rebiopsie mit karzinomnegativem Vorbefund

In der Subgruppe der Patienten mit karzinompositiven Vorbefund konnte in 14 von 16 Fällen (87,5 %) das Karzinom bestätigt werden (s. Abbildung 36, S. 64).





Abbildung 36: Biopsieergebnisse bei Rebiopsie mit karzinompositiven Vorbefund in Kohorte 1

In 5 Fällen wurde der vorherige Gleason-Score in der Kontrollbiopsie bestätigt. In 8 Fällen wurde bei der Kontrollbiopsie ein Upgrading des Gleason-Scores vorgenommen. In einem Fall wurde ein Downgrading vorgenommen, in zwei Fällen konnte bei vorherigem Gleason-Score 6 in der Kontrollbiopsie kein Karzinom mehr nachgewiesen werden (s. Tabelle 14).

	Vorheriger Gleason-Score	extern	Gleason bei Rebiopsie	Anzahl der Fälle
	6		0	2
	6		6	4
	6		7a	3
	6		7b	3
	6		8	1
	7a		6	1
	7a		10	1
	7b		7b	1
Gesamtanzahl				16

Upgrading | Downgrading | Bestätigung

Tabelle 14: Entwicklung des Gleason-Scores bei Rebiopsie (Kohorte 1)

#### 4.4.7. Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stanzen

In der vorliegenden Arbeit wurden in der gezielten Biopsie durchschnittlich 4 Stanzen pro Läsion entnommen (Range: 2-6) und 22 bzw. 24 Stanzen in der systematischen Biopsie (Kohorte 1/Kohorte 2). Eine Aufschlüsselung der genauen Anzahl der Stanzen und der Detektionsrate je Läsion im Verhältnis zu entnommenen Stanzen sowie systematischer Biopsie der Kohorten 1 und 2 findet sich in Tabelle 15.

	Anzahl der Stanzen	Anzahl der PCa-positiven Stanzen	DR in Prozent
Läsion 1	835	345	41,31
Läsion 2	191	36	18,84
Läsion 3	14	1	7,14
Gesamtanzahl der Stanzen in L1-L3	1040	382	36,98
Systematische Biopsie (Kohorte 1)	3490	436	12,49
Gesamtanzahl der Stanzen in Kohorte 1	4530	818	18,09

Tabelle 15: Anzahl der Stanzen je Läsion

#### 4.4.8. PSA-Wert

Von den 190 Patienten aus Kohorte 1, bei denen der PSA-Wert vorlag, wurde bei 118 Patienten mit einem PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml ein Karzinom gefunden (n=118 von 190; 62,11 %). Der genaue Zusammenhang von PSA-Wert und Karzinomdetektionsrate, unterteilt in 5 PSA-Wert-Gruppen, ist in Abbildung 37 (S. 66) dargestellt.

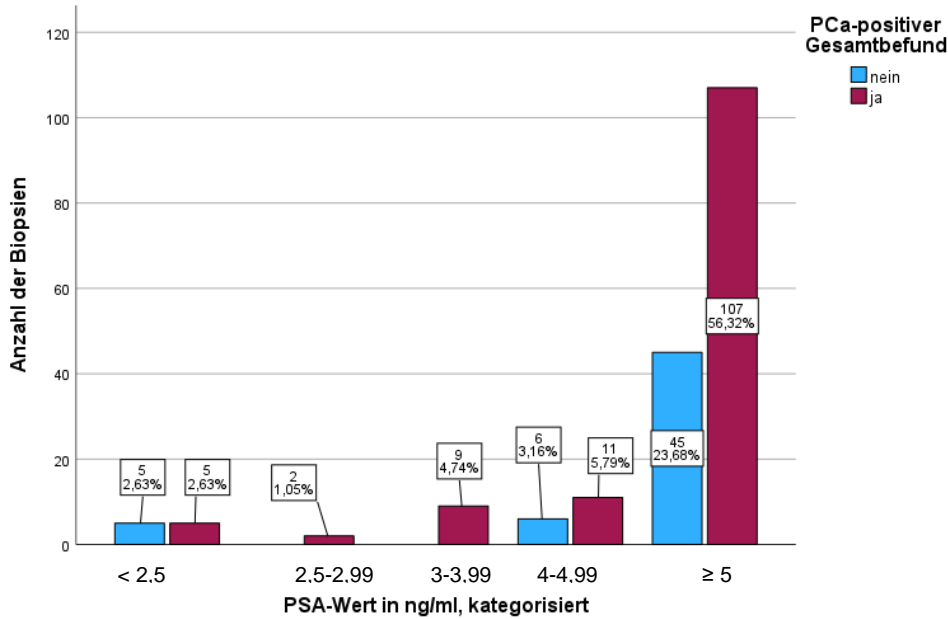


Abbildung 37: PCa-Befund, kategorisiert nach PSA-Wert (n=190)

Mit steigendem Alter erhöhen sich auch die Grenzwerte für den PSA-Wert, ab dem eine Prostatabiopsie empfohlen wird. Sowohl in der Gruppe der 60-69-Jährigen als auch der Gruppe der 70-79-Jährigen mit PCa-positivem Gesamtbefund kamen PSA-Werte > 5 ng/ml am häufigsten vor. Die genaue Aufschlüsselung ist in Abbildung 38 dargestellt.

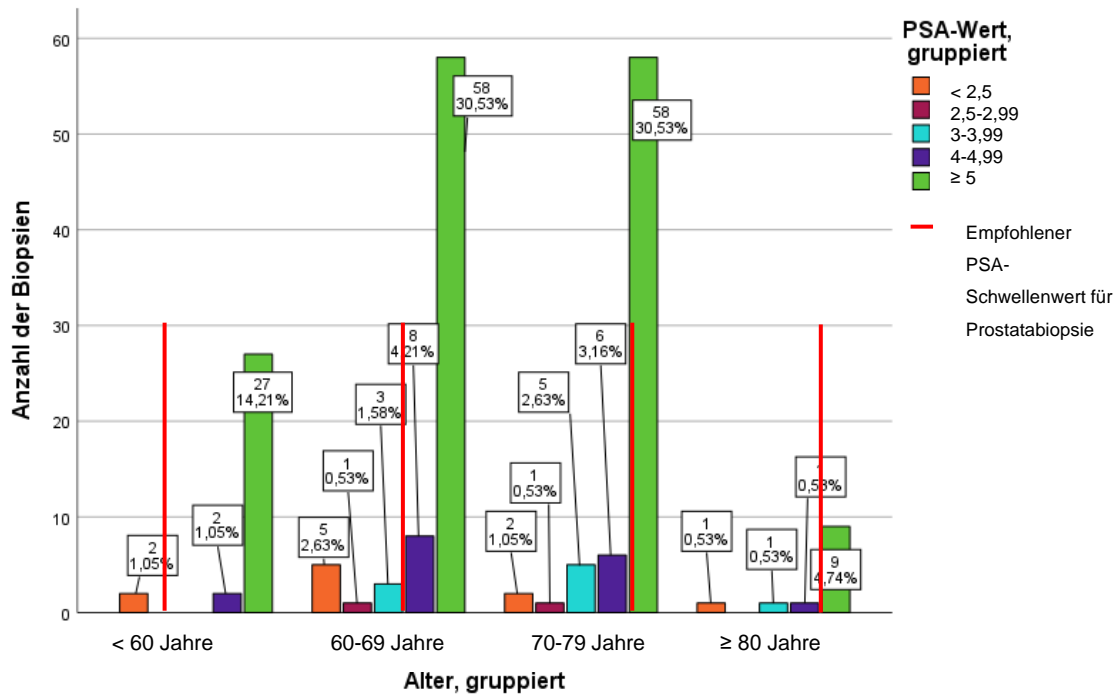


Abbildung 38: Karzinomdetektionsrate nach Alter und PSA-Wert, gefiltert nach PCa-positivem Befund (Prozentangabe innerhalb der jeweiligen Altersgruppe)

Wird ein fiktiver Cut-off des PSA-Werts bei 4 ng/ml definiert und in Bezug gesetzt zu PI-RADS 4 und 5 klassifizierten Vorbefunden mit PCA-positivem Biopsieergebnis, zeigt sich, dass in der Kohorte 1 von insgesamt 122 Befunden, bei denen der vorherige PSA-Wert vorab bekannt war, 16 (13,11 %, n=16 von 122) aufgrund nicht durchgeführter Biopsie nicht detektiert worden wären (s. Abbildung 39). Davon wiesen 12 einen klinisch signifikanten Gleason-Score auf (darunter drei High-Risk-Karzinome mit Gleason-Score 8), 4 keinen klinisch signifikanten Gleason-Score.

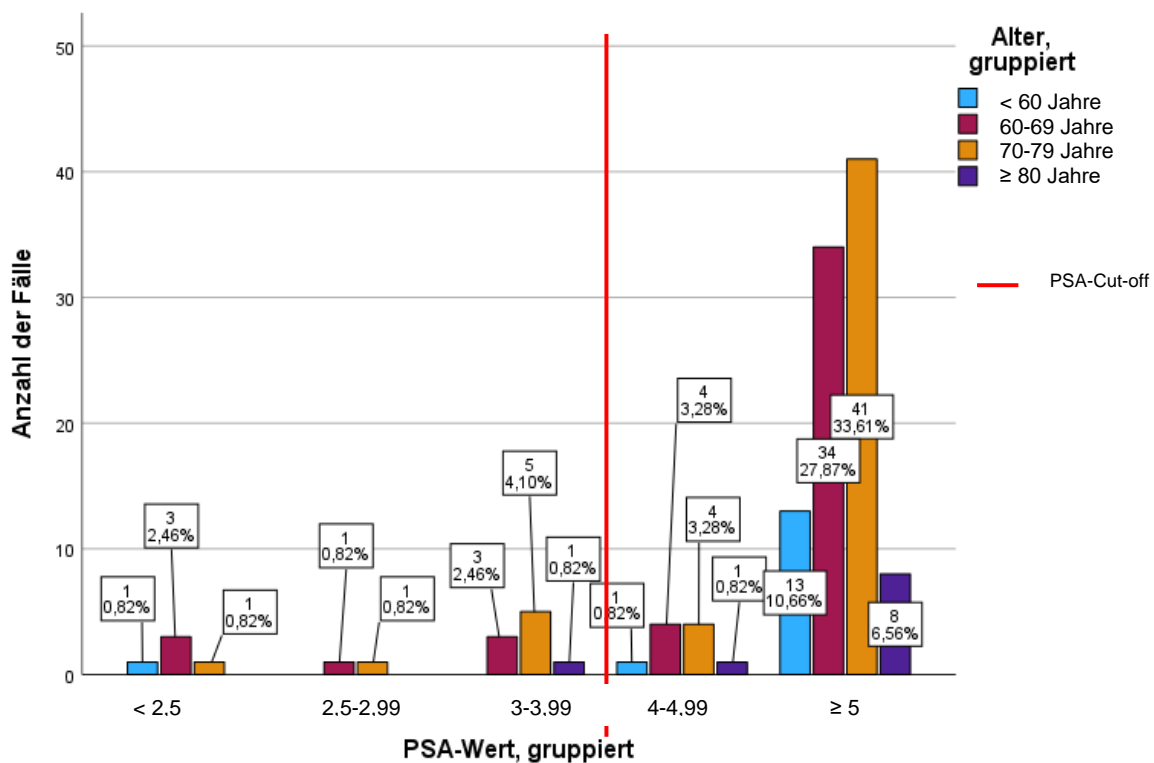


Abbildung 39: PSA-Wert, gefiltert nach PI-RADS 4 und 5 sowie PCa-positivem Befund

#### 4.4.9. Detektionsrate nach PI-RADS-Klassifizierung

Bei PI-RADS 5 klassifizierten Vorbefunden wurde in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in 51 Fällen (n=51 von 54; 94,44 %) auch ein Karzinom gefunden, am häufigsten mit einem Gleason-Score 7a (n=20 von 54; 37,04 %). Klinisch nicht relevant waren 5 Befunde mit PI-RADS 5-Vorbefund (Gleason 6, 9,1 %). PI-RADS 4 klassifizierte Läsionen wiesen in 73 Fällen einen PCa-positiven Befund auf (n=73 von 106; 68,9 %), am häufigsten mit einem Gleason-Score 7a (n=34 von 106; 32 %). Klinisch nicht relevant waren 19 Befunde mit PI-RADS 4-Vorbefund (Gleason-Score 6, 18 %).

High-Risk-Karzinome (Gleason 8-10) fanden sich in allen PI-RADS 3-5 klassifizierten Vorbefunden. Der prozentual größte Anteil fand sich in PI-RADS 5 klassifizierten Vorbefunden

(n=13 von 54; 24,07 %). In PI-RADS 4 klassifizierten Vorbefunden wurden 12 High-Risk-Karzinome detektiert (n=13 von 106; 11,32 %). Nur ein High-Risk-Karzinom wurde in einem PI-RADS 3 klassifizierten Vorbefund detektiert (n=1 von 34; 2,94 %).

23 klinisch signifikante, aber nicht High-Risk-Karzinome (Gleason 7a und 7b) wurden bei PI-RADS 5 klassifizierten Vorbefunden detektiert (n=33 von 54; 61,11 %). Bei PI-RADS 4 klassifizierten Vorbefunden wurden 42 Gleason 7a- oder 7b-Befunde detektiert (n=42 von 106; 39,62 %). Bei PI-RADS 3 klassifizierten Vorbefunden wurden 7 Karzinome mit Gleason 7a detektiert (n=7 von 34; 20,59 %). In allen PI-RADS 5, 4 und 3 klassifizierten Vorbefunden war unter den klinisch signifikanten, aber nicht High-Risk-Karzinomen der Anteil an Gleason 7a-Karzinomen deutlich höher als der Anteil an Gleason 7b-Karzinomen (s. Tabelle 16). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abbildung 40.

		Gleason kategorisiert					Gesamt
		0	6	7a	7b	8-10	
PI-RADS (Kohorte 1)	PI-RADS 3	21	5	7	0	1	34
	PI-RADS 4	33	19	34	8	12	106
	PI-RADS 5	3	5	20	13	13	54
Gesamt		57	29	61	21	26	194

Tabelle 16: Karzinomdetektion nach PI-RADS-Klassifizierung

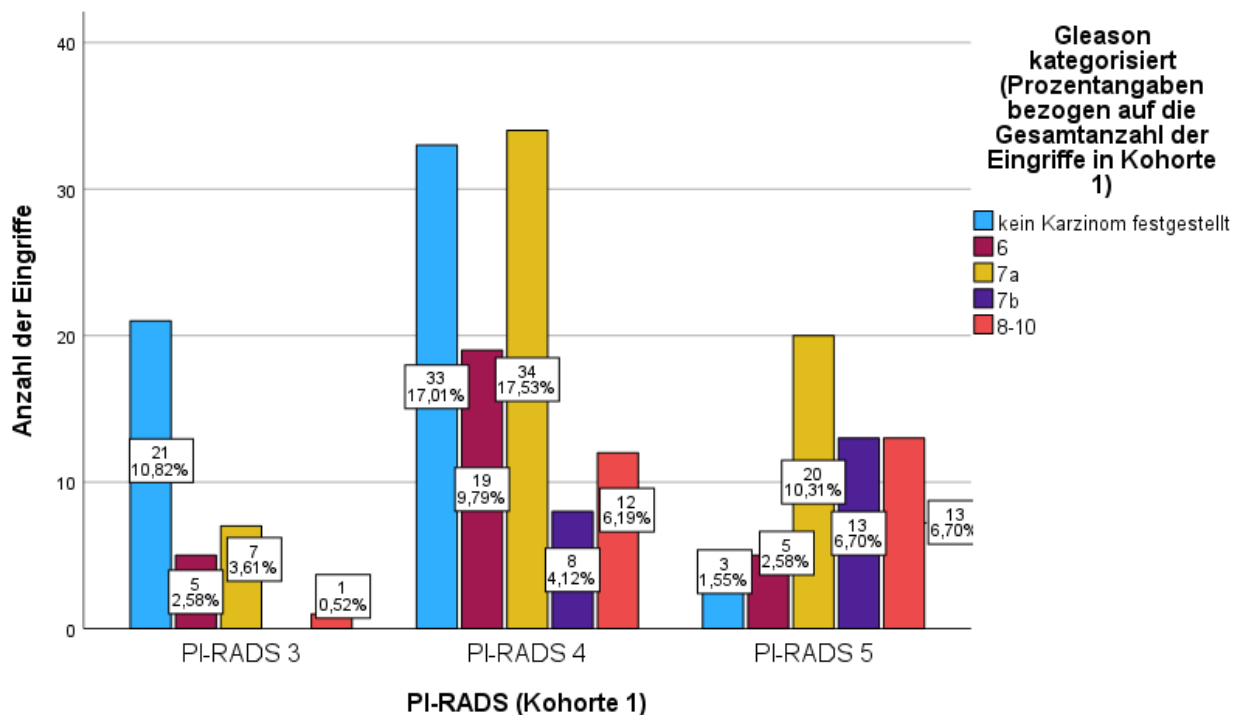


Abbildung 40: Gleason-Score nach MRT-TRUS-Fusionsbiopsie, kategorisiert nach PI-RADS-3-5-Vorbefunden

#### 4.4.10. Detektionsrate nach Alter

Im Patientenkollektiv der Studie waren zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in Kohorte 1 die häufigsten Altersgruppen 60 – 69 (n=78 von 194; 40 %) und 70 – 79 Jahre (n=73 von 194; 37,63 %). Die Altersstruktur ist in Abbildung 41 dargestellt (vgl. auch die Normalverteilung in Abbildung 11, S. 39).

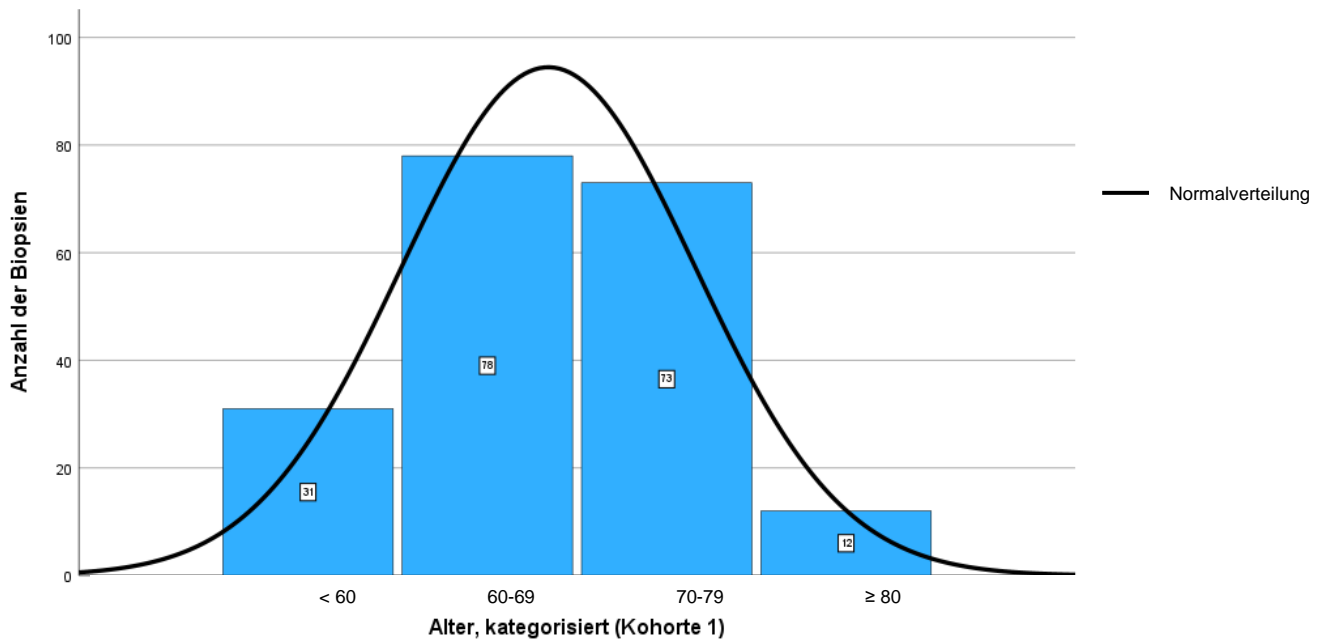


Abbildung 41: kategorisiertes Alter zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie

In Abhängigkeit des Patientenalters zeigte sich, dass die Gesamtdetektion mit zunehmendem Alter deutlich steigt. Innerhalb der Gruppe der 70-79-Jährigen wurde in 76,71 % der Fälle ein Karzinom gefunden (n=54 von 73), bei den über 80-Jährigen in 83,33 Prozent der Fälle (n=10 von 12). Die detaillierte Aufteilung ist in Abbildung 42 (S. 70) dargestellt.

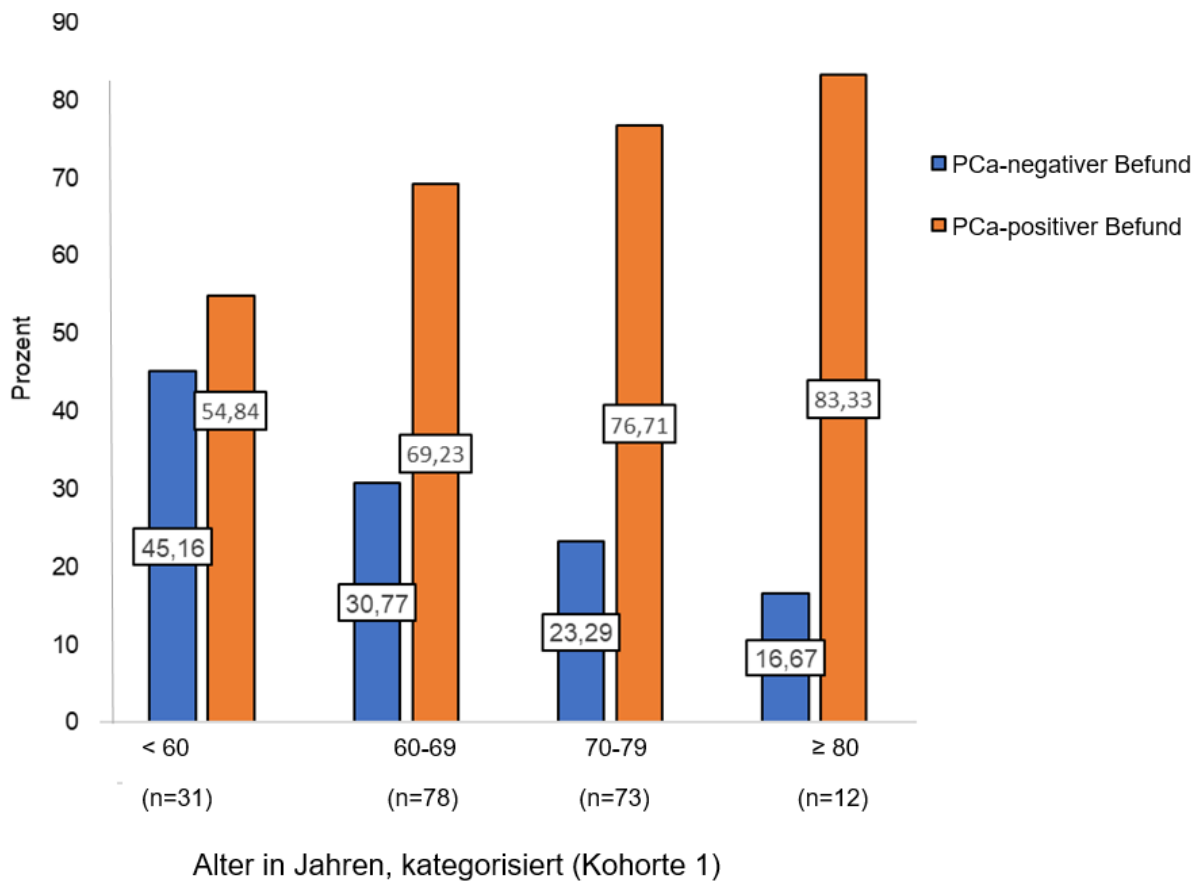


Abbildung 42: Detektionsrate in Prozent innerhalb der jeweiligen Altersgruppe

Je älter der Patient zum Zeitpunkt des Eingriffs war, desto höher war im Durchschnitt der Gleason-Score bei einem PCa-positiven Ergebnis. Eine detaillierte Darstellung ist der Abbildung 43 (S. 71) zu entnehmen.

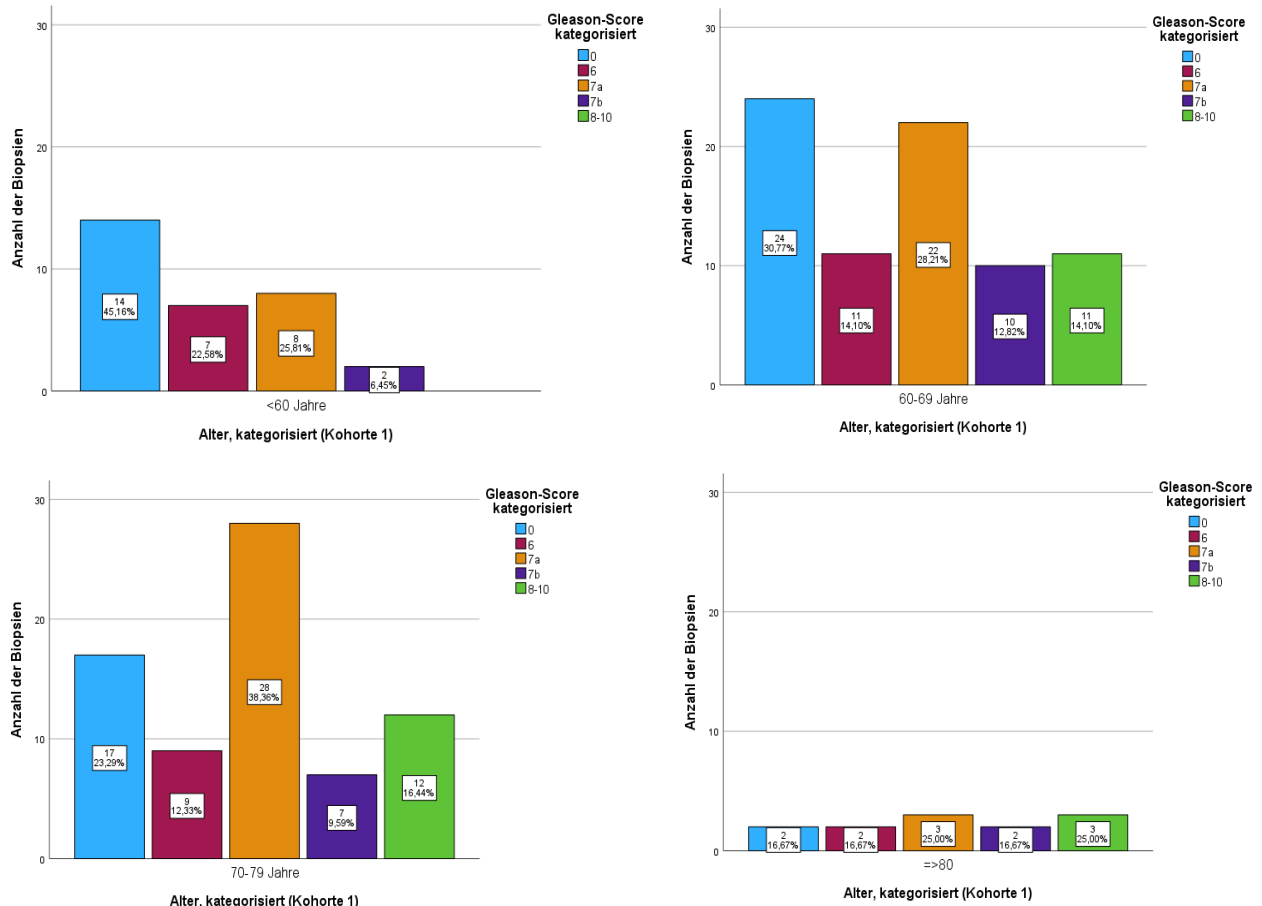


Abbildung 43: Detektionsrate, kategorisiert nach Altersgruppen und Gleason-Score

#### 4.4.11. Detektionsrate nach Prostataavolumen

In der Kohorte 1 wurde in 171 Fällen das Prostataavolumen übermittelt (n=171 von 194). Davon wiesen 75 Fälle ein Prostataavolumen von  $\geq 50$  ccm auf (n=75 von 171; 43,86 %), 96 Fälle ein Prostataavolumen  $< 50$  ccm (56,14 %).

Bei einem Prostataavolumen  $\geq 50$  ccm wurde in der kombinierten Biopsie in 33 Fällen kein Karzinom festgestellt (n=33 von 75, 44 %). In 16 Fällen lag ein klinisch nicht signifikanter Befund vor (n=16 von 75; 21,33 %), in 26 Fällen ein klinisch signifikanter Befund (34,67 %), davon 12 High-Risk-Karzinome.

Bei einem Prostataavolumen  $< 50$  ccm wurde in der kombinierten Biopsie in 18 Fällen kein Karzinom festgestellt (n=18 von 96; 18,75 %). In 11 Fällen lag ein klinisch nicht signifikanter Befund vor (n=11 von 96; 11,46 %), in 67 Fällen ein klinisch signifikanter Befund (n=67 von 96; 69,79 %), davon 25 High-Risk-Karzinome. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abbildung 44 (S. 72).



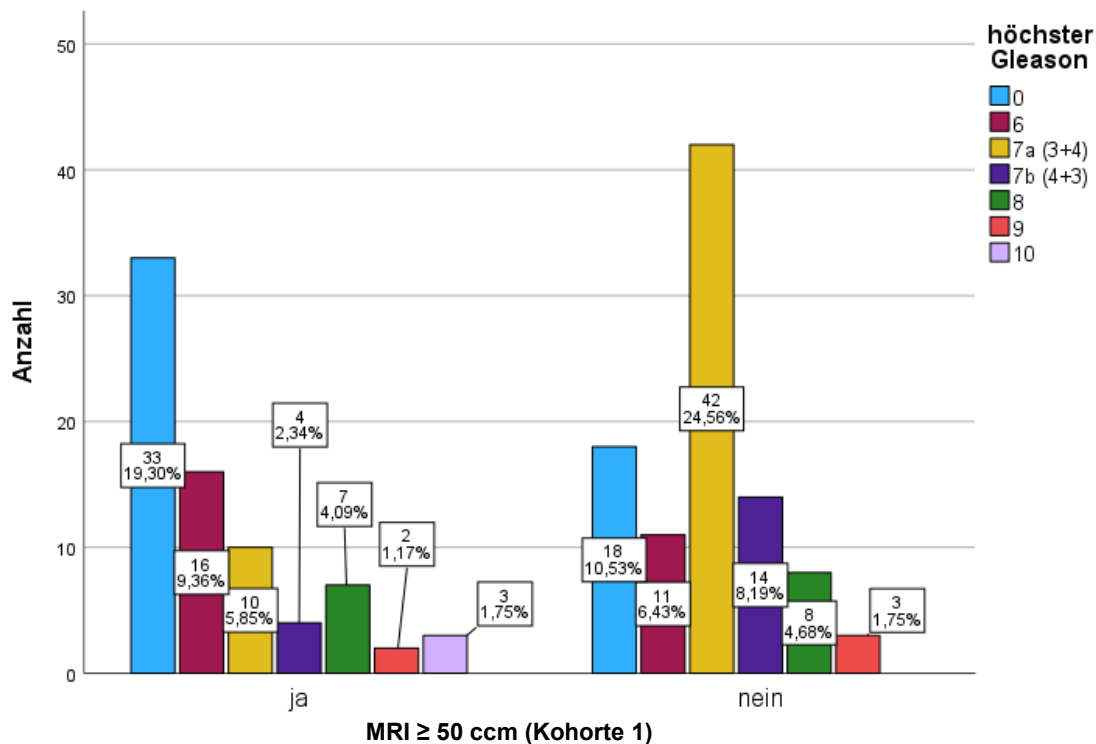


Abbildung 44: Detektionsrate nach Prostatavolumen in der Kohorte 1

## 4.5 Detektionsraten in Kohorte 2

### 4.5.1. Detektionsrate in der systematischen Biopsie (Kohorte 2)

Bei den 12 Biopsien, die nicht als kombinierte, sondern als rein systematische Biopsien durchgeführt wurden, wurde in 50 Prozent der Fälle (n=6 von 12) ein Prostatakarzinom detektiert, davon wiesen 3 Befunde (n=3 von 12; 25 %) ein klinisch signifikantes Karzinom auf (je einmal Gleason 7a, 8 und Gleason 9).

### 4.5.2. Detektionsrate in der Primärbopsie (Kohorte 2)

Im Patientenkollektiv der Kohorte 2 erfolgte bei 6 Patienten die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie als Primärbopsie (n=6 von 12; 50 %). In dieser Subgruppe wurde mit einem Nachweis von insgesamt 4 Prostatakarzinomen eine Detektionsrate von 66,67 % erreicht. Zwei dieser Karzinome waren klinisch signifikant (Gleason-Score 7a und Gleason-Score 9).

### 4.5.3. Detektionsrate in Rebiopsien (Kohorte 2)

Bei 6 Patienten der Kohorte 2 wurde schon mindestens eine Prostatabiopsie vor dem Eingriff am Klinikum Leverkusen durchgeführt (n=6 von 12; 50 %). In der Subgruppe der rebiopsierten Patienten lag die Gesamtdetektionsrate in der vorliegenden Rebiopsie mit einem Nachweis von insgesamt 2 Prostatakarzinomen bei 33,34 % (n=2 von 6).

4 Patienten wiesen einen karzinomnegativen Vorbefund auf, der auch in der Rebiopsie bestätigt wurde. Zwei Patienten wiesen einen karzinompositiven Vorbefund auf. In einem der Fälle wurde der Gleason-Score 6 in der Rebiopsie bestätigt, im anderen Fall wurde ein Upgrading von Gleason-Score 7a auf Gleason-Score 8 vorgenommen (s. Abbildung 45).

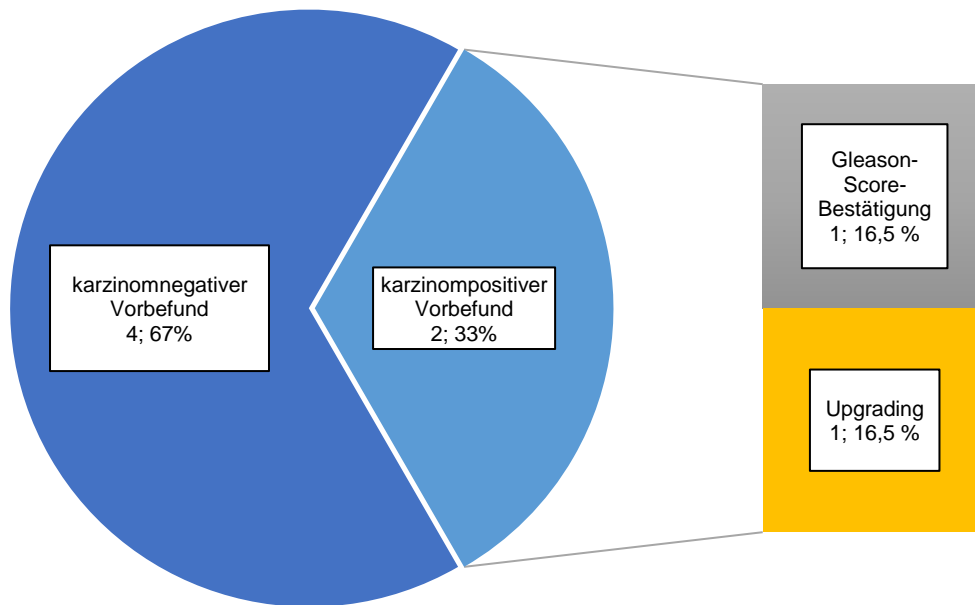


Abbildung 45: Biopsieergebnisse bei Rebiopsie mit karzinompositivem Vorbefund in Kohorte 2

#### 4.5.4. Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stanzen (Kohorte 2)

In Kohorte 2 wurden durchschnittlich 24 Stanzen je Eingriff entnommen. Insgesamt wurden bei 12 Eingriffen 255 Stanzen entnommen, von denen 30 PCa-positiv waren (s. Tabelle 17).

	Anzahl der Stanzen	Anzahl der PCa-positiven Stanzen	DR in Prozent
Systematische Biopsie (Kohorte 2)	255	30	11,76

Tabelle 17: Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stanzen (Kohorte 2)

Bei fünf von sechs karzinompositiven Befunden in Kohorte 2 wurde die kulminierte Länge des Karzinomanteils in allen entnommenen Stanzen pro Biopsie-Eingriff übermittelt. Die durchschnittliche Karzinominfiltration in der systematischen Biopsie betrug 2,9 mm (Range: 1-8).

#### 4.5.5. PSA-Wert

In Kohorte 2 lag in allen Fällen ein PSA-Wert > 4ng/ml vor. In 6 Fällen wurde ein Karzinom detektiert (n=6 von 12; 50 %). In den anderen 6 Fällen wurde in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie kein Karzinom entdeckt (n=6 von 12; 50 %). Der genaue Zusammenhang von PSA-Wert und Karzinomdetektionsrate, unterteilt in 2 PSA-Wert-Gruppen, ist in Abbildung 46 dargestellt.

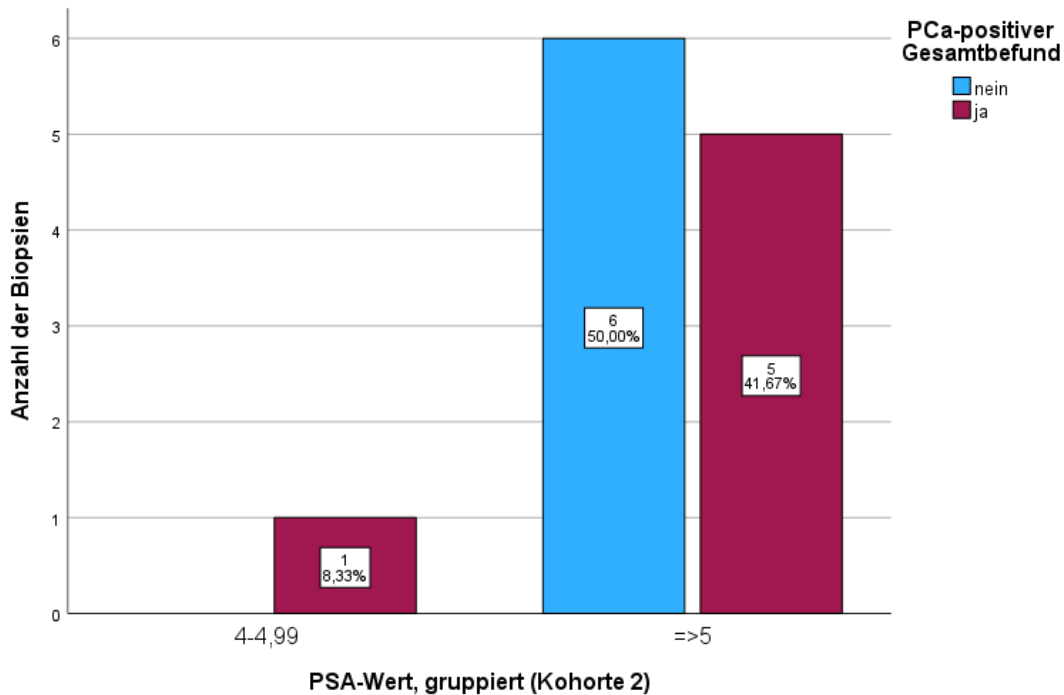


Abbildung 46: Detektionsrate in Bezug auf den PSA-Wert (Kohorte 2)

#### 4.5.6. Detektionsrate nach PI-RADS-Klassifikation

Beim einzigen PI-RADS 5 klassifizierten Befund wurde in der systematischen MRT-TRUS-Fusionsbiopsie ein Karzinom gefunden, das mit einem Gleason-Score 9 nicht nur klinisch relevant, sondern auch ein High-Risk-Karzinom war (n=1 von 1; 100 %). PI-RADS 0-2 klassifizierte Befunde wiesen in sechs Fällen kein Karzinom auf (n=6 von 10; 60 %), in einem Fall ein klinisch signifikantes Karzinom (n=1 von 10; 10 %). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abbildung 47.

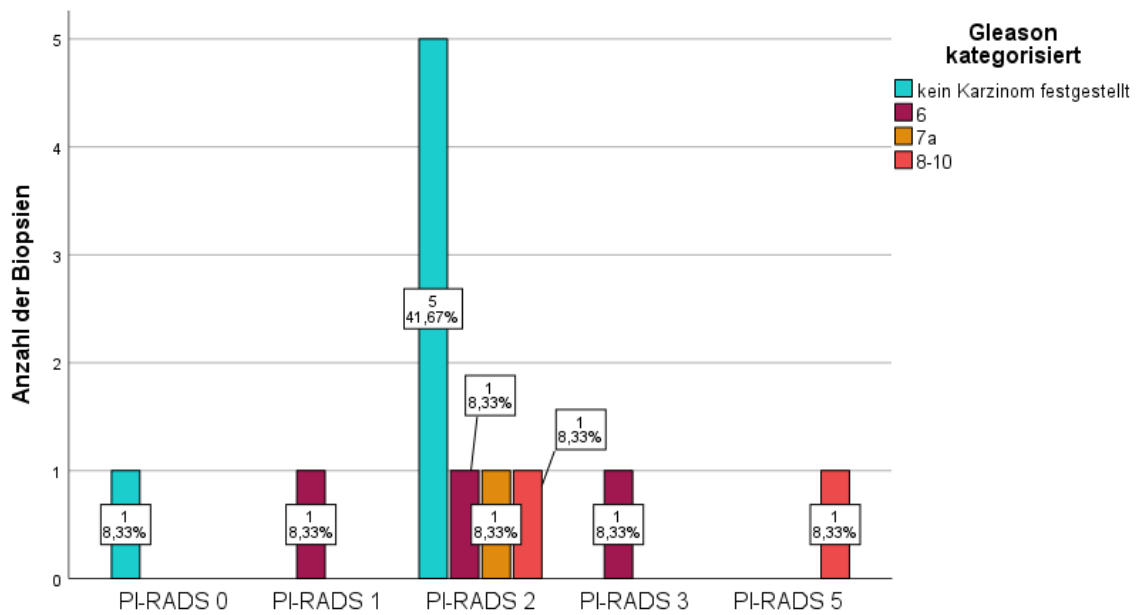


Abbildung 47: Detektionsrate, kategorisiert nach PI-RADS-Klassifizierung (Kohorte 2)

#### 4.5.7. Detektionsrate nach Alter

Im Patientenkollektiv der Studie war zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in Kohorte 2 die häufigste Altersgruppe 70 – 79 Jahre (n=6 von 6; 50 %). Die Altersstruktur ist in Abbildung 48 dargestellt (vgl. auch die Normalverteilung in Abbildung 11, S. 39).

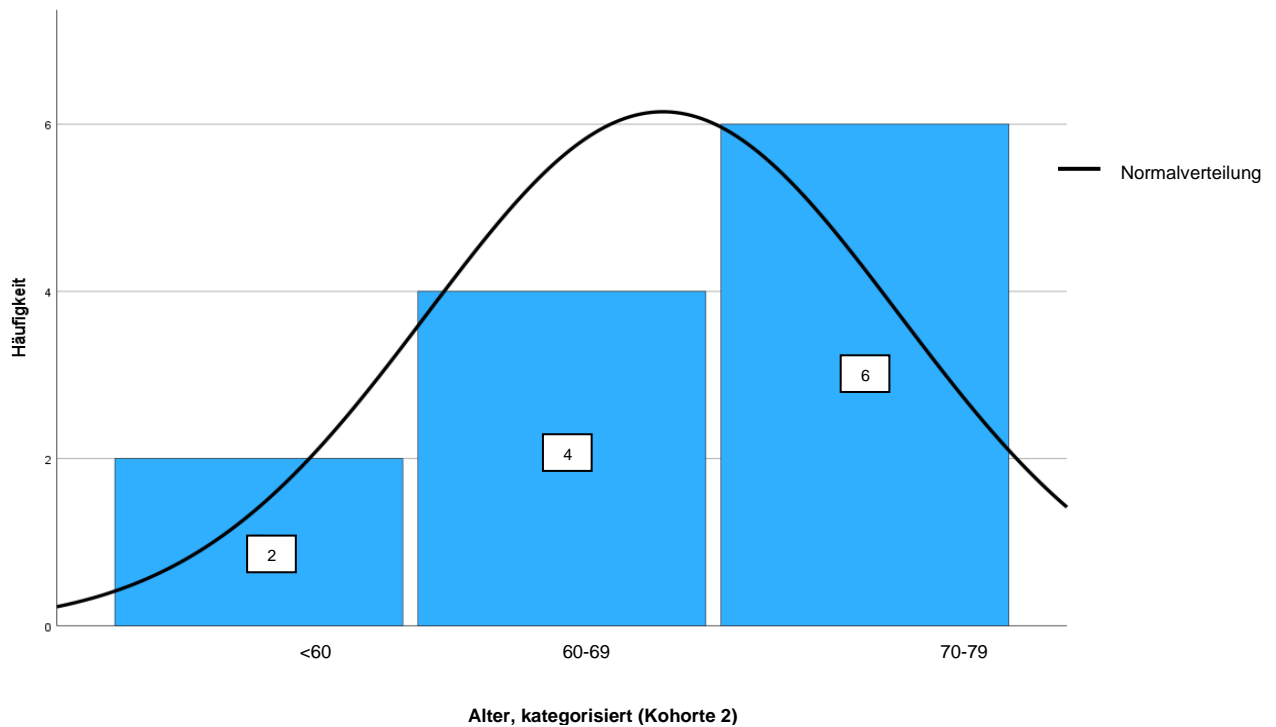


Abbildung 48: kategorisiertes Alter zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (Kohorte 2)

In allen Altersgruppen wurde in je 50 % der Fälle ein Karzinom detektiert.

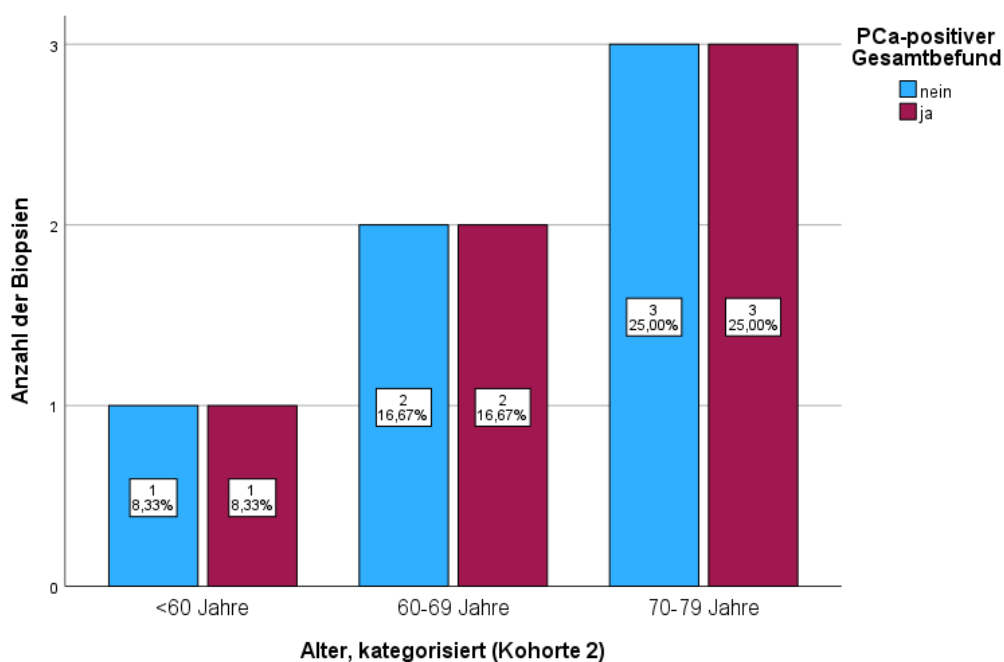


Abbildung 49: Detektionsrate in Kohorte 2, kategorisiert nach Alter

Je älter der Patient zum Zeitpunkt des Eingriffs war, desto höher war im Durchschnitt der Gleason-Score bei einem PCa-positiven Ergebnis, Eine detaillierte Darstellung ist der Abbildung 50 zu entnehmen.

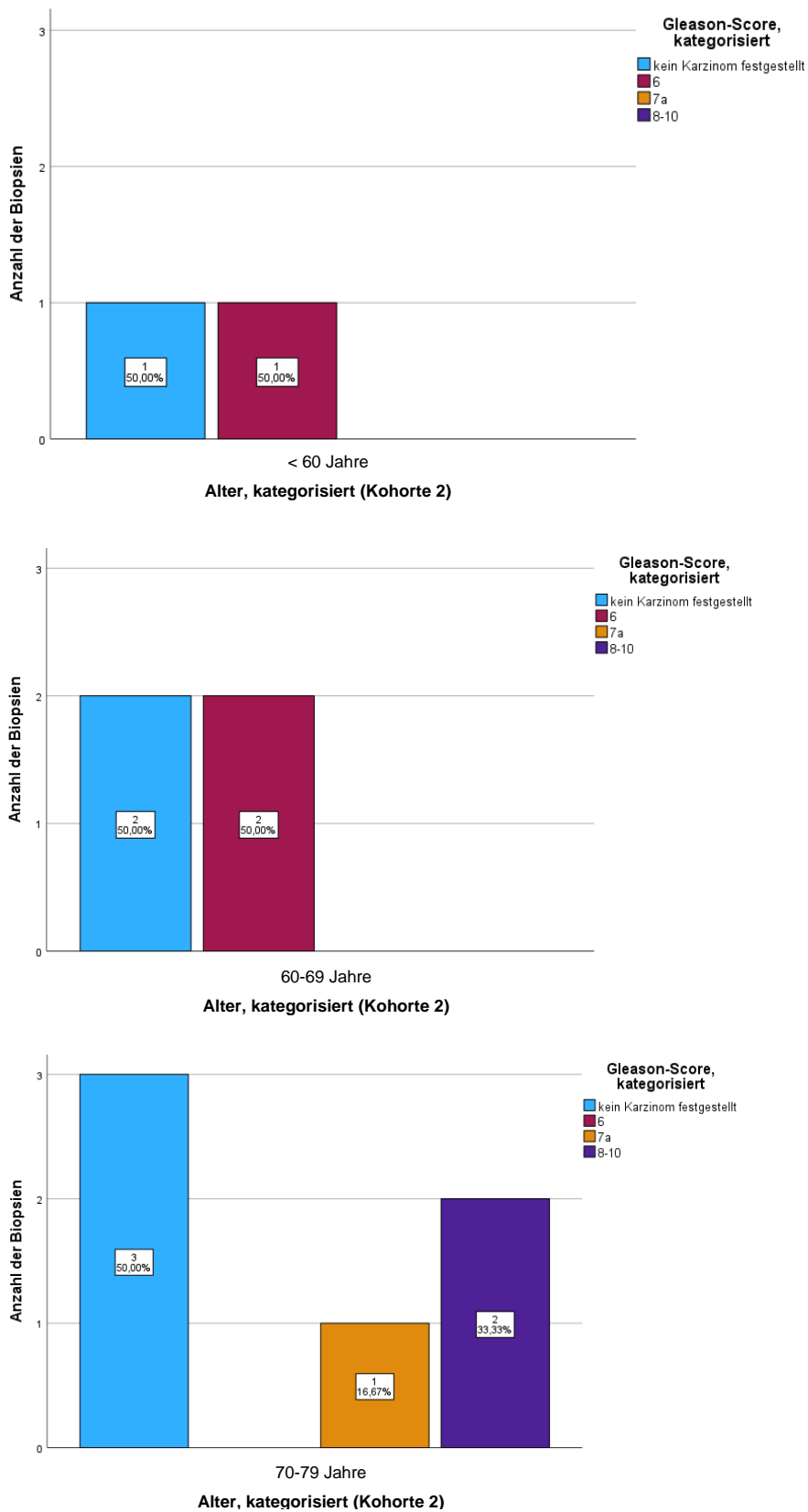


Abbildung 50: Detektionsrate, kategorisiert nach Altersgruppen und Gleason-Score (Kohorte 2)

#### 4.6 Multivariate Regressionsanalyse – prädiktive Faktoren für die Detektion eines Prostatakarzinoms

Werden die demografischen Merkmale zwischen der Patientengruppe ohne und der Patientengruppe mit PCa-Nachweis verglichen, zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des PI-RADS-Scores, des Prostatavolumens, des Alters und der PSA-Dichte (s. Tabelle 18). Eine auffällige DRU wurde aufgrund der geringen Datenlage nicht daraufhin untersucht, ob die DRU ein prädiktiver Faktor für die Prostatakarzinomdetektion ist.

	Minimum	Maximum	Mittelwert alle Patienten	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der Biopsie [a]	48	84	68	<b>0,015</b>
PSA-Wert [ng/ml]	0,30	64,50	8,75	0,79
PI-RADS-Score	0	5	3,98	<b>&lt; 0,001</b>
Prostatavolumen [ccm]	13,0	190,0	54,07	<b>&lt; 0,001</b>
PSA-Dichte [ng/l/ccm]	0,018	1,40	0,19	<b>&lt; 0,001</b>
Anzahl der Biopsie	1	4	1	0,165
Gesamtanzahl der entnommenen Stenzen/Patient	17	32	23,42	0,13

Tabelle 18: Patientencharakteristika – prädiktive Faktoren

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren das Alter, der PI-RADS-Score und die PSA-Dichte Prädiktoren für die Prostatakarzinomdetektion. Die Anzahl der Vorbiopsien, der PSA-Wert, das Prostatavolumen und die Anzahl der entnommenen Stenzen/Patient waren dagegen keine Prädiktoren für die Prostatakarzinomdetektion (s. Tabelle 19, S. 79).

	Mittelwert (Min – Max)	OR (95%KI)	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der Biopsie [a]	68 (48-84)	1,001- 1,1121	<b>0,04</b> <b>4</b>
PSA-Wert [ng/l]	8,75 (0,30-64,50)	0,73-1,023	0,09
PI-RADS-Score	3,98 (0-5)	0,35-0,906	<b>0,03</b>
Prostatavolumen [ccm]	54,07 (13-190)	0,965-1,015	0,43 3
PSA-Dichte [ng/l/ccm]	0,19 (0,018- 1,40)	0,372-0,967	<b>0,03</b> <b>2</b>
No of Biopsy	1 (1-4)	0,798-1,406	0,69
Gesamtanzahl der entnommenen Stenzen/Patient	23,42 (17-32)	0,798- 1,406	0,07 8

Tabelle 19: Patientencharakteristika – multivariate logistische Regressionsanalyse



## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse aus dem ersten Jahr nach Einführung der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie am Klinikum Leverkusen zusammen.

In der aktuellen S3-Leitlinie werden für die Primärdiagnostik bei Verdacht auf ein PCa eine DRU, eine mpMRT der Prostata sowie eine gezielte Biopsie der in der mpMRT beschriebenen karzinomsuspekten Herde und eine anschließende 10-12-fache systematische Biopsie der Prostata empfohlen.<sup>2</sup> Es wird jedoch weiterhin diskutiert, wie die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in den diagnostischen Pfad für das Prostatakarzinom eingebettet werden kann, denn die Studienlage zu dieser Thematik ist je nach Fragestellung nicht eindeutig.<sup>27,159,160</sup>

Die Studienkohorte in der vorliegenden Arbeit ist sehr heterogen hinsichtlich Patientenkollektiv, Indikationsstellung und Biopsie-Anamnese und spiegelt somit den klinischen Alltag an einem Haus der Spitzenversorgung wider. Dies ermöglicht eine kritische Betrachtung der Leitlinienempfehlung ebenso wie der gängigen Indikationsstellung für eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie.

### 5.1 Detektionsraten

Mit die wichtigste Kennzahl bei der Betrachtung von MRT-TRUS-Fusionsbiopsien im Hinblick auf die Frage, wie erfolgreich diese Methode sein kann, ist die Detektionsrate. Mit ihr lassen sich etablierte und neue Biopsieverfahren vergleichen.

In Studien zur Effizienz von MRT-TRUS-Fusionsbiopsien werden Gesamtdetektionsraten in einem Rahmen von 17,4 – 69 % angegeben.<sup>124,143,144,161–174</sup> Die in dieser Studie vorliegende Gesamtdetektionsrate von 69,4 % liegt knapp über dem oberen Ende des Bereichs und zeigt, dass eine Detektionsrate, die an universitären Zentren erreicht wurde, auch an einem Haus der Regelversorgung zu erreichen ist. Einschränkend ist an dieser Stelle jedoch zu sagen, dass die in diese Studie eingeschlossenen Fälle alle entweder MRT-positiv waren oder aufgrund von Active Surveillance biopsiert wurden und somit bereits eine Selektion von Patienten mit einer erhöhten Karzinomwahrscheinlichkeit vorgenommen wurde. 75 % aller Patienten hatten einen PI-RADS 4 oder 5. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, ein Karzinom zu detektieren, von Vorneherein hoch.

Im Folgenden wird – wenn nicht explizit anders erwähnt - für vergleichende Detektionsraten der vorliegenden Studie auf Ergebnisse der Kohorte 1 zurückgegriffen, da diese Patienten sich einer kombinierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie mit Biopsie eines oder mehrerer Targets und einer systematischen Biopsie (mit Aussparung des oder der Targets) unterzogen. Auf dieser Patientengruppe liegt der Fokus der Arbeit. Bei den Patienten der Kohorte 2 wurde dagegen nur eine systematische Biopsie ohne Target vorgenommen.

Die Frage, ob die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie gegenüber anderen Biopsie-Verfahren die höheren Detektionsraten liefert, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet.<sup>175–179</sup> Nelson

et al. verglichen in einer Meta-Analyse die Detektionsraten von transperinealer Prostatabiopsie, MRT-gestützter Prostatabiopsie – wobei hier nicht zwischen transperinealem und transrektalem Zugang differenziert wurde – und transrektaler Sättigungsbiopsie nach vorheriger negativer Prostatastanzbiopsie. Sie kamen zu dem Schluss, dass die MRT-gestützte Prostatabiopsie die höchste Detektionsrate habe und dabei zugleich weniger Stenzen benötige.<sup>180</sup> Hier wären weitere Studien vonnöten, um die erforderliche Anzahl an Stenzen im Hinblick auf die Detektionsrate zu ermitteln.

Benelli et al. untersuchten die Ergebnisse von 416 transperinealen MRT-TRUS-Fusionsbiopsien in einem Zeitraum von drei Jahren. Bedingungen für die Aufnahme in die Studie waren negative Vorbiopsien, Patienten unter Active Surveillance oder biopsienaive Patienten. Die Gesamtdetektionsrate lag bei 49 %, klinisch signifikante Karzinome wurden in 34,3 % der Fälle gefunden. Innerhalb der Läsionen, die mit PI-RADS 4 oder 5 klassifiziert wurden, waren 44,9 % bzw. 73,4 % klinisch signifikant.<sup>166</sup> Die Gesamtdetektionsrate liegt deutlich unter der der vorliegenden Studie am Klinikum Leverkusen: 49 % (Benelli) vs. 69,1 % bei Primärbioptie oder negativer Vorbiopsie in Kohorte 1 (n=123 von 178).

In der Subgruppe der Befunde mit PI-RADS 4 oder 5 bei biopsienaiven Patienten oder Patienten mit negativen Vorbiopsien waren 52,04 % bzw. 85,11 % der Fälle in der vorliegenden Studie klinisch signifikant (n=51 von 98 / n=40 von 47). Auch diese Detektionszahlen der Studie aus dem Klinikum Leverkusen unterstützen die Schlussfolgerung der Studie von Benelli et al., dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie eine effektive Diagnosemethode bei biopsienaiven oder negativ vorbiopsierten Patienten sein kann.<sup>166</sup>

Boesen et al. untersuchten in ihrer Studie die Ergebnisse von 206 Patienten mit negativen Vorbiopsien und einer PI-RADS  $\geq$  3-Läsion, die alle sowohl eine gezielte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie als auch eine systematische ultraschallgesteuerte Biopsie erhielten. Die Gesamtdetektionsrate lag bei 43 %. Die gezielte Fusionsbiopsie hat 64 (31 %) aller PCa detektiert, die systematische Biopsie 74 (36 %). Insgesamt wurden in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie weniger low-grade-Karzinome (klinisch nicht signifikante Karzinome mit einem Gleason 6) detektiert als in der systematischen Biopsie (14/64 vs. 41/74) und mehr klinisch signifikante Karzinome (Gleason  $\geq$  7a, 50/64 vs. 33/74).<sup>165</sup> Die Ergebnisse der o.g. Studie und einer weiteren Studie aus dem Jahr 2019 ließen Boesen et al. zu der Schlussfolgerung kommen, dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie insbesondere bei klinisch signifikanten PCa eine hohe Detektionsrate aufweise.<sup>165,181</sup>

In der vorliegenden Studie entspricht die Subgruppe der Patienten mit negativer Vorbiopsie und PI-RADS  $\geq$  3-Läsion innerhalb der Kohorte 1 25,77 % (n=50 von 194). Die Detektionsrate innerhalb dieser Subgruppe liegt bei 56,0 % (n=28 von 50) und ist damit höher als die Detektionsrate der Studie von Boesen et al.

In der Studie von Fourcade et al. lag die systemübergreifende Detektionsrate bei 55,5 %.<sup>182</sup> Die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome (Gleason-Score  $\geq 7a$  oder eine Tumurlänge von  $\geq 4\text{mm}$ ) lag bei 45 %. Wurden eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie und eine transrektale ultraschallgestützte systematische Biopsie kombiniert, ergab dies die besten Ergebnisse in Bezug auf die Prostatakarzinom-Detektionsrate. Die systematische Biopsie allein hat in der Studie von Fourcade et al. 12 % der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nicht detektiert (23 von 191), die gezielte Biopsie hat 7,3 % der klinisch signifikanten PCa nicht detektiert (14 von 191).<sup>182</sup> Fourcade et al. entnahmen zehn bis zwölf Stenzen in der systematischen Biopsie und zwei bis vier Stenzen in der gezielten Biopsie. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten mit mindestens einer PI-RADS 3-Läsion.<sup>182</sup>

In einer groß angelegten Studie von Siddiqui et al. mit einer Kohorte von über eintausend Teilnehmern wurde eine Gesamtdetektionsrate von 56,2 % erreicht. Die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie diagnostizierte bei nahezu identischer Detektionsrate 30 % mehr klinisch signifikante PCa und gleichzeitig 17 % weniger nicht signifikante PCa als die konventionelle systematische Biopsie.<sup>105</sup> Mozer et al. stellten in einer prospektiven Studie 2015 ebenfalls fest, dass eine gezielte Biopsie eine deutlich höhere Karzinomdetektionsrate als eine 12-fache systematische Prostatastanzbiopsie aufweise.<sup>183</sup>

Auch in der Studie von Oberlin et al. wurden in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie deutlich mehr klinisch signifikante Karzinome gefunden (61,5 % vs. 37,5 %) und weniger klinisch nicht signifikante Karzinome (38,5 % vs. 62,5 %) als mittels standardisierter ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie. Die Gesamtdetektionsrate lag in dieser Studie bei 48,1 %.<sup>164</sup> Ein ähnliches Resultat bestätigte auch die Meta-Studie von Schoon et al.<sup>184</sup> Röthlin et al. dagegen stellten in ihrer Studie keinen nennenswerten Vorteil der gezielten Biopsie gegenüber der systematischen Biopsie fest.<sup>185</sup>

Demirtas et al. inkludierten in ihre Studie 404 Patienten mit einem PI-RADS  $\geq 3$  und einem PSA-Wert  $< 10\text{ ng/ml}$ . Die kombinierte Biopsie (gezielte Biopsie und systematische Biopsie) brachte das beste Ergebnis, die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome lag bei 38,4 %.<sup>130</sup> Auch Westhoff et al. arbeiteten in ihrer Studie 2017 heraus, dass sich die gezielte Biopsie und die systematische Biopsie ergänzen und zusammen angewendet werden sollten, da beide Methoden abhängig von der Lokalisation des Karzinoms unterschiedlich akkurat seien und somit zusammen das beste Ergebnis erzielten.<sup>186</sup>

Bei allen vorgenannten Studien ist festzuhalten, dass in der systematischen Biopsie jeweils auch die gesamte Prostata biopsiert wurde. In der vorliegenden Studie aus dem Klinikum Leverkusen wurde der Sektor, in dem das Target liegt, in der systematischen Biopsie ausgespart. Somit sind die Ergebnisse in diesem Punkt der systematischen Biopsie der vorliegenden Arbeit nicht mit denen der vorgenannten Studien vergleichbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Detektionsraten der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der aufgeführten Studien vergleichbar sind und sich am oberen Ende der in anderen Studien ermittelten Detektionsraten befinden. Es muss jedoch erwähnt werden, dass in dieser Arbeit auch Patienten mit positiven Vorbiopsien inkludiert wurden. In dieser Subgruppe liegt eine Karzinomprävalenz von nahezu 100 % vor. Es ist erwartbar, dass diese Karzinome in den Re-Biopsien mit hoher Wahrscheinlichkeit erneut detektiert werden. Die Detektionsrate innerhalb dieser Subgruppe ist mit 84,21 % (n=16 von 18) tatsächlich deutlich höher als die Gesamtdetektionsrate, allerdings macht diese Subgruppe auch nur einen geringen Teil der Gesamtdetektionsrate aus. Den mit Abstand größten Anteil machen die karzinompositiv befundenen Erstbiopsien aus (95 von 137; 74,22 %, s. Kapitel 5.1.1.3, S. 86). Die erzielte Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome in der vorliegenden Arbeit unterstützt die Schlussfolgerung vieler o.g. Studien, dass die gezielte transperineale MRT-TRUS-Fusionsbiopsie eine hohe Detektionsrate insbesondere klinisch signifikanter PCa vorweist.

Betrachtet man die Detektionsraten von gezielter und systematischer Biopsie, so ist festzustellen, dass in der kombinierten Biopsie Karzinome in der gezielten Biopsie übersehen wurden, die mittels ergänzender systematischer Biopsie detektiert wurden. Bei negativer gezielter Biopsie wies die simultan durchgeführte systematische Biopsie in 13,14 % Karzinome auf. Dieser Wert liegt deutlich unter dem der Studie von Ploussard et al., in der 21,7 % der PCa nicht von der gezielten Biopsie erfasst wurden.<sup>187</sup> Von den 18 Karzinomen, die in der vorliegenden Arbeit nicht in der gezielten Biopsie detektiert wurden, lagen 12 in der Nähe der PI-RADS-Läsionen. In den anderen 6 Fällen lag das in der systematischen Biopsie detektierte Karzinom nicht in der Nähe des Targets. Dass Karzinome in der gezielten Biopsie nicht detektiert wurden, kann sowohl eine Frage der Treffgenauigkeit sein als auch Rückschlüsse auf die MRT-PI-RADS-Befundung ergeben. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Arbeit nur ein Vergleich mit der restlichen systematischen Biopsie vorliegt und kein Großflächenschnitt nach radikaler Prostatektomie.

In Studien werden Werte von 4 % - 31 % für von der gezielten Biopsie übersehene klinisch signifikante Karzinome genannt.<sup>161,170,188–190</sup> Diese Daten sind zwar nur eingeschränkt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar, da teilweise unterschiedliche Bedingungen für das Vorliegen einer klinischen Signifikanz aufgestellt wurden – so berechneten Maxeiner et al. die Nichtdetektionsrate beispielsweise nur für Karzinome mit einem Gleason  $\geq 8$  –, trotzdem bewegt sich die Nichtdetektionsrate klinisch signifikanter Karzinome in der gezielten Biopsie im Rahmen der anderen Studienergebnisse und eine Tendenz bzw. Größenordnung ist erkennbar.<sup>189</sup>

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Arbeit die Kombination aus gezielter und systematischer Prostatastanzbiopsie dem alleinigen Verfahren der gezielten Biopsie oder der systematischen Biopsie überlegen. Dies gilt sowohl für die Gesamtkarzinomdetektionsrate als auch für die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen vieler Studien.<sup>122,130,144,147,161,163,182,188,191,192</sup> Auch die überarbeitete EAU-Leitlinie und die S3-Leitlinie empfehlen, dass bei einer Biopsie eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie angeboten werden sollte.<sup>2,193</sup>

### **5.1.1. Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach Vorbiopsie**

Bei 66 Patienten der Kohorte 1 wurde schon mindestens eine Prostatabiopsie vor dem Eingriff am Klinikum Leverkusen durchgeführt (n=66 von 194, 34,02 %). Aus der Datenbank geht nicht hervor – und konnte auch nicht nachträglich ermittelt werden –, wann die letzte Biopsie vorgenommen wurde und um welche Art der Biopsie es sich handelte, ob um eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie mit Target oder eine systematische 10-12-fache Biopsie. In dieser Subgruppe liegt die Gesamtdetektionsrate in der vorliegenden Rebiopsie mit einem Nachweis von insgesamt 43 Prostatakarzinomen bei 65,15 % (n=43 von 66).

16 Patienten (n=16 von 66; 24,24 %) wiesen einen karzinompositiven Vorbefund auf, 50 (n=50 von 66, 75,76 %) einen karzinomnegativen Vorbefund.

In Kohorte 2 wurde bei sechs Patienten schon mindestens eine Prostatabiopsie vor dem Eingriff am Klinikum Leverkusen durchgeführt (n=6 von 12; 50 %). In der Subgruppe der rebiopsierten Patienten liegt die Gesamtdetektionsrate in der vorliegenden Rebiopsie mit einem Nachweis von insgesamt 2 Prostatakarzinomen bei 33,34 % (n=2 von 6).

Zu Rebiopsien, bei denen nicht zwischen negativen oder positiven Vorbefunden unterschieden wurde, finden sich in der Literatur Detektionsraten zwischen 26,8 % und 71, %.<sup>194–197</sup> Die Gesamtdetektionsrate bei Rebiopsien liegt in der vorliegenden Arbeit bei Kohorte 1 im oberen Drittel der Studienergebnisse, bei Kohorte 2 im unteren Drittel.

#### **5.1.1.1 Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach negativer Vorbiopsie**

Wurden bei Patienten bereits eine oder mehrere Prostatabiopsien mit negativem Ergebnis durchgeführt, liegen die Detektionsraten bei erneuter Biopsie aufgrund anhaltenden Karzinomverdachts in verschiedenen Studien zwischen 33 % und 52,42 %.<sup>170,198–200</sup>

In der Subgruppe der Patienten mit karzinomnegativen Vorbefund in Kohorte 1 wurde in der vorliegenden Arbeit in 28 Fällen (n=28 von 50; 56 %) ein Karzinom detektiert. Bei 22 Patienten (n=22 von 50; 44 %) blieb auch die Rebiopsie ohne Karzinombefund. Somit befindet sich die Detektionsrate in der vorliegenden Studie knapp oberhalb des in der Referenzliteratur angegebenen Bereichs.

Der Grund für diese hohe Detektionsrate könnte darin liegen, dass sich im Klinikum Leverkusen hauptsächlich Patienten einer gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie unterzogen, bei denen bereits aufgrund eines verdächtigen MRTs ein hoher Karzinomverdacht vorliegt.

Salami et al. erreichten in einer Studie mit 140 Männern mit einer zuvor karzinomnegativen Prostatabiopsie, die aufgrund eines steigenden PSA-Werts und/oder einer auffälligen DRU eine Indikation für eine erneute Biopsie hatten, in der Fusionsbiopsie eine Detektionsrate (DR) von 52,1 %. Mittels der gezielten Fusionsbiopsie wurden deutlich mehr klinisch signifikante Karzinome gefunden als mit der 12-fachen systematischen Biopsie (47,9 % vs. 30,7 %). In der 12-fach-Stanzbiopsie wurden 20,9 % der klinisch signifikanten Befunde übersehen, in der gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie 3,5 %. <sup>170</sup> Salami et al. kamen zu dem Schluss, dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Männern mit vorher negativen Biopsien verbessern könne, die Ergänzung durch eine 12-fach-Stanzbiopsie aber nötig sein könne, um die Detektionsrate klinisch signifikanter PCa zu erhöhen. <sup>170</sup>

Maxeiner et al. wiesen in ihrer Studie mit 169 Männern mit negativen Vorbiopsien und/oder einer PSA-Elevation eine Gesamtdetektionsrate von 42 % auf. Klinisch signifikante Karzinome wurden von der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in 31 von 46 Fällen detektiert (67,4 %). <sup>163</sup> Obwohl Maxeiner et al. Männer mit negativen Vorbiopsien und/oder einer PSA-Evaluation in ihrer Studie berücksichtigten, liegt die Gesamtdetektionsrate für beide Subgruppen zusammengefasst deutlich sowohl unter der Gesamtdetektionsrate der Subgruppe mit PSA-Elevation als Biopsieindikation (68,45 %, n=128 von 187) als auch unter der Gesamtdetektionsrate der Subgruppe mit negativer Vorbiopsie (51,9 %) der vorliegenden Arbeit. Auch hier könnte der Grund für diese hohe Detektionsrate darin liegen, dass bei den Patienten im Klinikum Leverkusen aufgrund eines verdächtigen MRTs bereits ein hoher Karzinomverdacht vorliegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen in Übereinstimmung oder sogar mit Detektionsraten über denen vergleichbarer Studien, dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie ein geeignetes diagnostisches Verfahren nach vorherigen negativen Prostatabiopsien ist. <sup>163,170,189,198–201</sup> Die Literatur empfiehlt zudem übereinstimmend die Kombination aus gezielter Biopsie und ergänzender systematischer Biopsie, da die Detektionsrate der kombinierten Fusionsbiopsie durchweg höher ist als bei einer der beiden Methoden allein. Dass die kombinierte Detektionsrate höher ist, konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden und unterstützt somit diese Empfehlung.

#### **5.1.1.2 Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach positiver Vorbiopsie**

In der Subgruppe der Patienten mit karzinompositiven Vorbefund konnte in 14 von 16 Fällen (87,5 %) das histologisch bereits gesicherte Karzinom bestätigt werden.

In 5 Fällen wurde der vorherige Gleason-Score in der Kontrollbiopsie bestätigt. In 8 Fällen wurde bei der Kontrollbiopsie ein Upgrading des Gleason-Scores vorgenommen (50 %). In einem Fall wurde ein Downgrading vorgenommen, in zwei Fällen (12,5 %) konnte bei vorherigem Gleason-Score 6 in der Kontrollbiopsie kein Karzinom mehr nachgewiesen werden (s. Tabelle 14, S. 64).

In einer Studie von Lacetera et al. wurde bei 56 Patienten im Rahmen von Active Surveillance eine Kontrollbiopsie durchgeführt.<sup>197</sup> Die Detektionsrate lag bei 71 %. Die gezielte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie konnte in der Studie von Lacetera die Detektionsrate von 46 % auf 69 % stark erhöhen, wohingegen die systematische Biopsie ohne Target deutlich weniger Karzinome erneut biopsierte.<sup>197</sup>

Shapiro et al. untersuchten in einer Studie mit 257 Patienten mit positiver Vorbiopsie die Up- und Downgrade-Raten bei Kontrollbiopsien. Sie ermittelten eine Upgrade-Detektionsrate von 45,9 %. Eine negativ bestätigte Biopsie lag in 12,5 % der Fälle vor.<sup>202</sup> Die Upgrading-Werte und die der negativ bestätigten Biopsie ähneln denen der vorliegenden Studie.

Interessant wäre es, in weiterführenden Studien zu ermitteln, ob ein Upgrading des Gleason-Scores vorwiegend bei einer gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie nach initialer systematischer 12-fach Stanzbiopsie erfolgt, wie es die Studie von Lacetera et al. nahelegt, oder auch bei Active Surveillance nach bereits erfolgter gezielter Fusionsbiopsie.<sup>197</sup> Dies lässt die Datenlage der vorliegenden Arbeit jedoch nicht zu.

Die Ergebnisse der eigenen Kohorte 1 zeigen, dass die histologisch bereits gesicherten Karzinome mit einer hohen Detektionsrate zuverlässig erneut identifiziert werden können. Daher ist die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie für die zielgerichteten Kontrollbiopsie im Rahmen einer Active Surveillance oder eines PSA-Anstiegs bei bekanntem low-grade-Karzinom geeignet.

Ebenfalls könnte weiter erforscht werden, warum bereits histologisch manifestierte Befunde in einer Rebiopsie nicht erneut getroffen werden. Handelt es sich um winzige Zufallsbefunde, die besser erst gar nicht detektiert worden wären und die in den Bereich der in der S3-Leitlinie besprochenen Überdiagnose/-therapie fallen? Winzige Befunde sind schwer erneut zu treffen. Hier wäre ein begleitetes Follow-Up über viele Jahre nötig.

### **5.1.1.3 Detektionsrate der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie bei Primärbiopsien**

Ob die gezielte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie bei biopsienaiven Patienten einen hohen Stellenwert in der diagnostischen Strategie einnehmen und gängige Prostatastanz-Biopsieverfahren ersetzen könnte, wird gegenwärtig kontrovers erörtert.<sup>130,203–208</sup> Im Patientenkollektiv der Kohorte 1 erfolgte bei 128 Patienten die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie als Primärbiopsie (n=128 von 194; 62,1 %). In dieser großen Subgruppe wurde mit einem Nachweis von insgesamt 95 Prostatakarzinomen eine hohe Detektionsrate von 74,22 %

erreicht (vgl. Kap. 4.4.5, S. 62). Von den 95 Prostatakarzinomen wurden 87 (87,88 %; n=87 von 95) im Target gefunden.

Preisser et al. untersuchten in ihrer Studie 141 Patienten, von denen 78 Patienten der Subgruppe der biopsienaiven Patienten angehörte. Innerhalb dieser Subgruppe lag die Detektionsrate bei 71,6 % in der kombinierten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (65,2 % in der gezielten Biopsie, 67,4 % in der systematischen Biopsie). Mit 71,6 % wurde für die Detektionsrate im Primärsetting eine höhere Detektionsrate als für Folgebiopsien bei vorheriger negativer Biopsie angegeben (50,9 % in der kombinierten Biopsie vs. 38,2 % in der gezielten Biopsie vs. 43,6 % in der systematischen Biopsie). Die Kombination von gezielter Biopsie mit systematischer Biopsie verbesserte die diagnostische Genauigkeit bei biopsienaiven Patienten und nach einer vorangegangenen negativen Biopsie.<sup>206</sup>

Auch in der Studie von Borkowetz et al. wurden bei biopsienaiven Patienten in der kombinierten Biopsie mehr Karzinome detektiert als in der systematischen Biopsie (47 % vs. 43 %). 38 % der entdeckten Karzinome waren klinisch signifikant. Deshalb empfahlen sie, dass die systematische Biopsie weiterhin zusätzlich zur gezielten Biopsie durchgeführt werden solle.<sup>209</sup>

Die vorliegende Studie weist Detektionsraten bei biopsienaiven Patienten auf, die noch über den durchschnittlichen Werten vergleichbarer Studien liegen. Dies zeigt, dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie in der Karzinomdetektion einen hohen Stellenwert einnehmen kann, auch schon im ersten Jahr nach Einführung der Methode, wenn ärztliches Personal sich erst mit der neuen Methode vertraut machen muss.

In fast allen Fällen, in denen ein PI-RADS 4 oder 5-Befund vorlag, wurde in der daraufhin indizierten Biopsie auch tatsächlich ein Karzinom detektiert. Dies spricht für eine hohe Qualität der radiologischen Befunde und unterstützt die These, dass hohe PI-RADS-Werte ein Indikator für ein PCa sein können.

Aus der Datenbank des Klinikum Leverkusens geht jedoch nicht hervor – und dies ist im Rahmen der vorliegenden Studie auch nicht zu eruieren – wie viele Patienten mit unauffälligem MRT gar nicht erst für eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie ans Klinikum Leverkusen überwiesen wurden, trotzdem aber ein PCa hatten. Um diese Ergebnisse zu erhalten, wäre ein umfassendes Follow up unter Einbeziehung der niedergelassenen Urologinnen und Urologen vonnöten.

## **5.2 Anzahl der Stenzen**

Die Entnahme von zehn bis zwölf Stenzen wird in den internationalen Leitlinien durchweg für die systematische ultraschallgestützte Prostatastanzbiopsie (ohne MRT-Fusion) empfohlen<sup>2,193,210</sup>. Die Anzahl der Biopsate, die aus einer Läsion einer zielgerichteten MRT-gestützten Biopsie entnommen werden sollte, ist noch nicht evidenzbasiert abgesichert.<sup>193</sup>



Zu der Anzahl der entnommenen Stenzen pro Läsion gibt es nur wenige Angaben in den Studien. In der Studie von Ploussard et al. wurden in der gezielten Biopsie mindestens zwei Stenzen pro Läsion entnommen.<sup>187</sup> Sonmez et al. entnahmen in den Läsionen zwischen zwei und vier Stenzen.<sup>120</sup> In dieser Studie mit 418 Patienten stellten Sonmez et al. fest, dass die ideale Anzahl an Stenzen aus einem Target abhängig sei von der Befundung der Läsion. Bei PI-RADS 4- und 5-klassifizierten Läsionen könnten zwei bis drei Stenzen ausreichen, bei PI-RADS 3-klassifizierten Läsionen sollten es mindestens vier Stenzen sein, um akkurate histopathologische Ergebnisse zu bekommen.<sup>120</sup> Le et al. erzielten in ihrer Studie eine Detektionsrate pro Stanze von 42 % in der gezielten Biopsie und 20 % in der systematischen 12-fach Stanzbiopsie.<sup>192</sup> Auch Arsov et al. erzielten in einer Studie Detektionsraten für klinisch signifikante Karzinome von 42 % in der Kombination aus gezielter MRT-TRUS-Fusionsbiopsie und systematischer transrektaler Prostatastanzbiopsie.<sup>162</sup> In der gezielten Biopsie wurden bei Arsov et al. durchschnittlich 5,9 Stenzen je gezielter Biopsie entnommen (Range: 4-8). Von Le et al. deutlich abweichende Werte erzielten Brock et al. In ihrer Studie wurden Detektionsraten je Stanze von 14,7 % für die gezielte Biopsie (2 Stenzen/Läsion) und 6,5 % für die systematische Biopsie (12 Stenzen) ermittelt.<sup>190</sup> Otti et al. untersuchten die Ergebnisse von 792 Biopsien, 106 davon waren transperineale ultraschallgestützte Biopsien, der Rest transrektale ultraschallgestützte Biopsien. In der transperinealen Biopsie wurden im Schnitt zehn Stenzen entnommen, in der transrektalen Biopsie sechs. Die Gesamtdetektionsrate klinisch signifikanter PCa lag bei 37 %.<sup>211</sup>

In der Studie von Tschirdewahn et al. wurde nach dem Ginsburg-Schema gestanzt. Je Läsion wurden durchschnittlich vier Stenzen entnommen, in der systematischen Biopsie wurden durchschnittlich 24 Stenzen entnommen. Die Detektionsrate wurde verglichen mit einer Target-Sättigungs-Biopsie mit neun Stenzen. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Reduzierung auf eine gezielte Sättigungsbiopsie mit neun Stenzen je Läsion ausreichend sein könne, da diese in der Studie eine höhere Detektionsrate aufwies.<sup>212</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden in der gezielten Biopsie durchschnittlich vier Stenzen pro Läsion entnommen (Range: 2-6), somit liegt die Anzahl der entnommenen Stenzen im angegebenen Bereich der aufgeführten Studien.

Von den insgesamt 835 Stenzen der Läsion 1 in der vorliegenden Studie waren 345 karzinompositiv (41,31 %). Die Detektionsrate ist somit der von Le et al. sehr nahe, obwohl die durchschnittliche Anzahl der entnommenen Stenzen in der vorliegenden Arbeit geringer ist.<sup>121,192</sup> Die deutlich niedrigere Detektionsrate in der Studie von Brock et al. legt nahe, dass eine generelle Entnahme von zwei Stenzen je Läsion zu gering ist, um eine vergleichbare Detektionsrate zu erreichen. Einschränkend ist hier zu sagen, dass auch die allgemeine Detektionsrate unabhängig von der Anzahl der Stenzen in der Studie von Brock et al. deutlich geringer ist als in vielen vergleichbaren Studien.

In der systematischen Biopsie wurden in der Referenzliteratur in der Regel zwölf Stenzen entnommen.<sup>104,108,185,191,213</sup> Teraoka et al. konnten in einer Studie mit 104 biopsienaiven oder biopsienegativen Probanden keine signifikanten Unterschiede in der Detektionsrate finden, wenn die Anzahl der entnommenen Stenzen in der systematischen Biopsie bei kombinierter MRT-TRUS-Fusionsbiopsie 10 oder 14 betrug.<sup>214</sup> Liu et al. untersuchten in einer Studie ebenfalls, ob die Anzahl der entnommenen Stenzen in der systematischen Biopsie bei kombinierter gezielter und systematischer Biopsie reduziert werden könne. Sie stellten keinen Unterschied der Detektionsrate zwischen gezielter Biopsie und systematischer Sättigungsbiopsie und einer Kombination aus gezielter Biopsie und 12-fach-Sättigungsbiopsie fest. Sie kamen zu dem Schluss, dass das optimale Probenentnahmeschema die Kombination aus gezielter Biopsie und systematischer Nichtzielsektor-Biopsie sei, da eine geringere Probenentnahme bei gleichbleibender Detektionsrate im Sinne des Patientenwohls sei.<sup>215</sup>

In der systematischen Biopsie wurden in der vorliegenden Arbeit im Mittelwert 17,99 Stenzen pro Patienten entnommen, wobei das Target ausgespart wurde. 436 von 3490 Stenzen waren karzinompositiv (12,49 %). Dieser Wert liegt unter dem von Le et al., wobei in der Studie von Le et al. 12 Stenzen pro systematischer Biopsie entnommen wurden, in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich knapp 18 Stenzen/Person, was die Überlegung aufwirft, ob eine geringere Anzahl an Stenzen in der systematischen Biopsie bei ähnlicher Detektionsrate ausreichen könnte.

Zayton et al. verglichen die Detektionsrate einer Sättigungsbiopsie mit 20-24 Stenzen mit der einer 12-14-fachen Stanzbiopsie bei Rebiopsien nach negativen Vorbiopsien. Die Sättigungsbiopsie hat fast ein Drittel mehr Karzinome detektiert als die 12-14-fache Stanzbiopsie (32,7 % vs. 24,9 %).<sup>216</sup> Damit widersprechen die Ergebnisse der Studie von Zayton et al. denen von Liu und Teraoka.

Im Vergleich mit der Referenzliteratur fällt auf, dass in der vorliegenden Studie deutlich mehr Stenzen vor allem in der systematischen Biopsie entnommen wurden ((Mittelwert: 17,99 Stenzen/Patient). Einschränkend ist zu sagen, dass nur wenige Studien überhaupt Angaben zur Anzahl der entnommenen Stenzen machen. Abgesehen von der Studie von Tschirdewahn et al. liegen Arsov et al. mit 17 Stenzen noch am nächsten, doch gilt ihr Wert für die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie. In dieser Kombination liegt in der vorliegenden Studie ein Mittelwert von 23,25 Stenzen/Patient vor. Die hohe Anzahl der entnommenen Stenzen in der systematischen Biopsie könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Detektionsrate pro Stanze vergleichsweise gering ist, denn grundsätzlich ist die Detektionsrate in der systematischen Biopsie sehr hoch: 86,23 % der karzinompositiven Befunde wurden auch in der systematischen Biopsie gefunden, obwohl die Targets im Rahmen der systematischen Stanzbiopsie ausgelassen wurden. Insgesamt wurden jedoch

mehr klinisch nicht signifikante Karzinome in der systematischen Biopsie detektiert und mehr klinisch signifikante und High-Risk-Karzinome in der gezielten Biopsie.

### **5.3 Stellenwert des PI-RADS-Scorings**

Die mpMRT-Diagnostik mit PI-RADS-Scoring stellte sich in vielen Studien als sehr starker Prädiktor für eine Prostatakarzinomdetektion heraus.<sup>148,161,169,170,188,217–220</sup> Viana et al. untersuchten Einflussfaktoren in Bezug auf die Prostatakarzinomdetektion. Nur der PI-RADS-Score stellte sich in ihrer Studie als unabhängiger Prädiktor heraus. Alter, auffällige DRU, Prostatavolumen, PSA-Wert und PSA-Dichte waren dagegen keine unabhängigen Prädiktoren.<sup>221</sup> Stabile et al. untersuchten, inwiefern der PI-RADS-Score der Indexläsion multifokale klinisch signifikante Prostatakarzinome vorhersagen kann, die vom mpMRT unentdeckt bleiben. PI-RADS 4 und 5 stellten sich als unabhängige Prädiktoren für die Tumordetektion außerhalb der Indexläsion heraus.<sup>222</sup> Washino et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls den PI-RADS-Score als unabhängigen Prädiktor für eine PCa-Detektion bestätigen. Ein weiterer Prädiktor war die PSA-Dichte.<sup>223</sup> De Luca et al. gingen in ihrer Studie der Frage nach, inwiefern PCA3, PI-RADS-Score und Gleason-Score assoziiert sind. Ein PI-RADS-Score  $\geq 4$  war ein unabhängiger Prädiktor für einen karzinompositiven Biopsiebefund, ebenso ein PCA3-Score von  $> 80$ .<sup>76</sup> Auch in der vorliegenden Arbeit war der PI-RADS-Score ein Prädiktor für die Prostatakarzinomdetektion. Mit steigendem PI-RADS-Score stieg auch die Detektionsrate deutlich (Detektionsrate innerhalb PI-RADS 5-Klassifizierung: 95 %, PI-RADS 4-Klassifizierung: 70 %).

Weil der PI-RADS-Score für die weitere Behandlung von eminenter Bedeutung ist und in vielen Fällen darüber entscheidet, ob zur Klärung auf ein PCa eine Prostatastanzbiopsie vorgenommen wird, ist es von großer Wichtigkeit, dass die Befundung durch einen sehr erfahrenen Radiologen/eine sehr erfahrene Radiologin vorgenommen wird.

### **5.4 Stellenwert des PSA-Werts**

Calio et al. wiesen in ihrer Studie auch den PSA-Wert als unabhängigen Prädiktor aus, ebenso Roethke et al.<sup>148,224</sup> Porcaro et al. und Lee et al. konnten in ihren Studien den PSA-Wert als unabhängigen Prädiktor auf ein Tumor-Upgrading, insbesondere ein hohes Upgrading, bei Low-Risk-Karzinomen bestätigen.<sup>225,226</sup> Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Zwar erhöhte sich die Tumordetektionsrate in Subgruppen mit höherem PSA-Wert, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. Porter et al. konnten in ihrer Studie den PSA-Wert nicht als unabhängigen Prädiktor für ein PCa identifizieren, wohl aber u.a. das Alter.<sup>227</sup>

## 5.5 Diagnostische Wertigkeit der DRU

Eine auffällige DRU kann ein Prädiktor für eine Prostatakarzinomdetektion sein, wie mehrere Studien belegen <sup>226,228–230</sup>. In der vorliegenden Arbeit wiesen kohortenübergreifend von 12 Patienten mit auffälliger DRU (davon 5 auch als Primärindikation) 10 nach der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie einen karzinompositiven Befund auf (83,33 %). Von den 10 karzinompositiven Befunden sind allerdings nur 3 aufgrund einer auffälligen DRU erhoben worden (30 %). Hinsichtlich der geringen Fallzahl in der vorliegenden Arbeit ist eine Aussage bezüglich des Stellenwerts einer auffälligen DRU als Indikator für ein PCA zurückhaltend zu beurteilen. Der Einsatz der DRU zu Screening-Zwecken wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert. <sup>46,49,164,164,230,231</sup>

## 5.6 Prädiktiver Wert des Prostatavolumens und der PSA-Dichte

Das Prostatavolumen hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Karzinomdetektionsrate. Jiang et al. stellten in ihrer Studie aber einen Einfluss insbesondere bei kleineren Prostatavolumina in der systematischen 12-fach-Biopsie dar, da die Entfernung innerhalb der Prostata bei kleinerem Volumen geringer ist und die Stanzzyylinder somit einen größeren Bereich abdecken. <sup>210</sup> Das Prostatavolumen stellte sich in der Studie von Tang et al. als unabhängiger Prädiktor für die Prostatakarzinomdetektion insbesondere bei Männern mit einem PSA-Wert von 10-50 ng/ml<sup>-1</sup> heraus. <sup>232</sup> Auch in der Studie von Lee et al. stellte sich das Prostatavolumen als unabhängiger Prädiktor heraus. <sup>226</sup> In der vorliegenden Arbeit gab es bei einem Prostatavolumen < 50 ccm deutlich mehr karzinompositive Befunde als bei einem Prostatavolumen > 50 ccm (78 vs. 42; 81,25 % vs. 46 % in der jeweiligen Subgruppe), was die These der Studie von Jiang et al. untermauert. Befunde mit einem Gleason-Score 7a überwogen dabei deutlich in der Subgruppe mit einem Prostatavolumen < 50 ccm. Einschränkend ist hier darauf hinzuweisen, dass die Fallzahl aufgrund mangelnder Datenlage (vgl. Kap. 4.1.4, S. 43) geringer war als die Studienkohorte und so die Aussage bezüglich des prädiktiven Werts unter Vorbehalt zu betrachten ist.

Eine PSA-Dichte > 0,15 ng/ml war in der Studie von Hoeks et al. ein Prädiktor für die Prostatakarzinomdetektion. <sup>173</sup> Auch Verma et al. und Distler et al. identifizierten die PSA-Dichte als Prädiktor. <sup>233,234</sup> In der vorliegenden Studie konnte dieser Effekt nur teilweise bestätigt werden. Die PSA-Dichte > 0,15 ng/ml war kein unabhängiger Einflussfaktor auf die Tumordetektionsrate, auch war der Unterschied in der Tumordetektionsrate zwischen PSA-Dichte < 0,15 ng/ml und > 0,15 ng/ml marginal (65 vs. 58; 52,85 % vs. 47,15 %). Die PSA-Dichte insgesamt ohne Klassifizierung war jedoch ein unabhängiger Prädiktor für die Karzinomdetektionsrate. Hierbei ist erneut darauf hinzuweisen, dass die Aussagekraft dieser Angaben aufgrund einer zu geringen Fallzahl für die Fragestellung zurückhaltend zu beurteilen ist.

## 5.7 Limitationen und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte über den Zeitraum eines Jahres mit 206 Fällen eine ausreichende Kohorte generiert werden, um erste Ergebnisse zur Evaluation der Prostatakarzinomdetektionsrate durch die transperineale MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata im ersten Jahr nach der Einführung der Methode in einem nicht universitären Krankenhaus der Spitzenversorgung zu erbringen. Die Fallzahl der Studie wurde auf Normalverteilung überprüft, so dass entsprechende Aussagen getroffen werden können.

Die Studie unterliegt Limitationen. Aufgrund ihres retrospektiven Charakters ist die Studie insofern limitiert, als dass mit teils unvollständigen Datensätzen gearbeitet werden musste. Bei Einflussfaktoren wie PSA-Dichte oder Prostatavolumen reduzierte sich die auswertbare Gruppengröße aufgrund dieser unvollständigen Datensätze.

Die Aussagekraft dieser ermittelten Daten ist mit Vorbehalt zu betrachten, da sie nicht die gesamte Kohorte widerspiegeln. Bei der Patientenkohorte handelt es sich um eine Gruppe mit differenzierten Biopsieindikationen und Biopsievoraussetzungen.

Eine Limitation könnte insofern vorliegen, als dass die Patienten von unterschiedlichen Radiologen und Radiologinnen speziell zur MRT-TRUS-Fusionsbiopsie dem Klinikum Leverkusen zugewiesen wurden. Somit besteht ggf. eine Variabilität hinsichtlich der mpMRT-Befundung.

Es besteht bei den dem Klinikum Leverkusen zugewiesenen Patienten eine Variabilität hinsichtlich der Anzahl bereits erfolgter Biopsien und der vorab angewandten Biopsietechnik. Diese Faktoren spiegeln die Heterogenität der Gesamtgruppe der vorliegenden Arbeit wider, sind aber gleichzeitig limitierende Faktoren, da sie die Gesamtgruppe in unterschiedliche Subgruppen unterteilen, die die Fallzahl pro Fragestellung reduzieren (z.B. Primärbioptie vs. Folgebiopsie).

In dieser Studie haben zwei Urologen die MRT-TRUS-Fusionsbiopsien durchgeführt, von denen einer bereits Erfahrung mit dem System hatte und einer es mit Einführung des BiopSee®-Geräts am Klinikum Leverkusen erlernte. Die Limitation besteht hier in einem nicht konstanten Untersuchungsteam, da beide Operateure eine unterschiedliche Anzahl bereits vorgenommener Eingriffe vorweisen. Die vorliegende Studie beinhaltet die Lernkurve insbesondere des Operateurs, der die Methode am Klinikum Leverkusen erst mit Einführung des BiopSee®-Geräts erlernte.

Positiv für die Detektionsrate wäre es, wenn alle Operateure sehr viel Erfahrung in diesem Eingriff haben. Eine Lernkurve mindert die Detektionsrate.<sup>161,235–237</sup> Hierzu wurde jedoch keine separate Auswertung vorgenommen. Umso bemerkenswerter ist die trotz Lernkurve insgesamt hohe Detektionsrate innerhalb des ersten Jahres.

Die histologische Auswertung der entnommenen Stanzungen wurde von mindestens einem/einer erfahrenen, aber stets wechselnden Pathologen/Pathologin bewertet, so dass auch dieser

Faktor als Limitation betrachtet werden kann, da so eine Vergleichbarkeit bzw. Konstanz der Untersuchungsergebnisse nicht gegeben ist. Optimal wäre ein/e immer gleiche/r Referenzpathologe/Pathologin, der/die die Uropathologie vornimmt.

Ein weiter limitierender Faktor dieser Studie ist, dass keine Nachverfolgung stattfindet, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob bei den biopsienegativen Befunden nicht doch ein Karzinom übersehen wurde. Die Rate falsch-negativer MRT-TRUS-Fusionsbiopsien ist im Rahmen dieser Studie nicht ermittelbar. Hierzu bräuchte es eine Korrelation mit einer Template Mapping Biopsie, wie dies beispielsweise in der PROMIS-Studie gemacht wurde.<sup>106</sup>

Obwohl die Studie wie dargestellt Limitationen aufweist, kann sie trotzdem einen Beitrag zum Stellenwert der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie insbesondere nach Einführung an einem nicht universitären Haus der Spitzenversorgung leisten. Sie spiegelt den klinischen Alltag mit einem heterogenen Patientenkollektiv und einem ärztlichen Personal, das sich in Weiterbildung befindet, wider. Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit viele Untersuchungsergebnisse aus anderen Studien bestätigen und unterstreicht damit die Relevanz der Methode in der Diagnostik des PCa und die Möglichkeit einer flächendeckenden Einführung, auch im nicht universitären Setting.

Wird die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome im Target in Bezug zur Gesamttumordetektionsrate klinisch signifikanter Karzinome gesetzt, so wurden von 108 klinisch signifikanten Karzinomen in Kohorte 1 93 im Target detektiert, die Detektionsrate dort entspricht 86,11 %.

Das zeigt, dass die gezielte Biopsie nach vorheriger Indikation durch ein vorausgegangenes mpMRT mit PIRADS 3-5-Läsion ein verlässliches Instrument ist, um ein Prostatakarzinom zu detektieren. Da dennoch 13,89 % aller klinisch signifikanten Befunde nicht im Target gefunden wurden, sondern erst mittels systematischer Biopsie detektiert werden konnten, unterstützt die vorliegende Arbeit die Forderung vieler Studien, dass die Fusionsbiopsie auch weiterhin als Kombination aus gezielter Biopsie und ergänzender systematischer Biopsie durchgeführt wird, wie dies auch in den aktuellen EAU- und S3-Leitlinie empfohlen wird.<sup>2,7</sup>

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der systematischen Biopsie ist zu berücksichtigen, dass auch die Stenzen der systematischen Biopsie, die nach der gezielter Biopsie im gleichen Operationsvorgang durchgeführt wird, vorab festgelegt und im Fusionsprogramm markiert werden, so dass sie semi-robotisch navigiert werden. Dies kann zu einer optimierten Verteilung der systematischen Stanzzyylinder führen, da der Operateur / die Operateurin um die Positionierung der Läsionen weiß und so im Vorfeld die Lage der systematischen Stenzen bei der Festlegung optimieren kann. Diese Faktoren könnten unter Umständen die Detektionsrate der systematischen Biopsie im Vergleich zu normalen 12-fach-Stanzbiopsie enorm verbessern. Gleichzeitig muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass in der

systematischen Biopsie am Klinikum Leverkusen das Target ausgespart wird, was die Ergebnisse und Detektionsraten im Vergleich zu systematischen Biopsien, die aus der gesamten Prostata Stenzen entnehmen, wiederum negativ beeinflussen könnte.

Unabhängig von der Thematik der Targetaussparung ist zu überlegen, die Zahl der Stenzen in der systematischen Biopsie am Klinikum Leverkusen zu reduzieren, da in der vorliegenden Arbeit die Detektionsrate je Stanze in der systematischen Biopsie im Vergleich mit anderen Studien relativ gering ist und beispielsweise Liu et al. und Teraoka et al. in Studien keine deutlich verbesserte Detektionsrate bei höherer Anzahl der Stenzen feststellen konnten. Hierzu bedürfte es aber auch aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse weiterer Untersuchungen und klinischer Studien.

Hinsichtlich des Nutzens der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie könnte in einer weiteren Studie auch die Lernkurve der Operateure detailliert evaluiert werden, indem beispielsweise die Dauer jeder Biopsie erhoben und im Zeitverlauf verglichen wird, aber auch die Detektionsrate und die Länge der Stanzzyylinder. So kann festgestellt werden, wie schnell auch mit dieser Eingriffstechnik bislang noch nicht erfahrene Operateure adäquate Ergebnisse liefern.

Die Akzeptanz der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie ist sowohl auf Seiten der Patienten als auch auf Seiten der Ärzteschaft groß, wie auch an den hohen Fallzahlen bereits innerhalb des ersten Jahres am Klinikum Leverkusen erkennbar ist. In einer 2020 veröffentlichten Umfrage unter den Mitgliedern der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), an der 496 Mitglieder teilnahmen, haben 71,5 % die gezielte Biopsie als eine sehr vorteilhafte und nützliche Technik angesehen. Auch eine mpMRT wurde von 72,7 % als eine sehr nützliche Diagnosemöglichkeit erachtet, 95,9 % nutzten die mpMRT und 83,2 % empfahlen hauptsächlich die gezielte Biopsie an ihrem jeweiligen Haus. Für die gezielte Biopsie wurde eindeutig die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie favorisiert (75,8 %).<sup>238</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html) (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 2 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 7.0. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_7/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_7.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.0.pdf) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 3 Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2050&a=20,60&g> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 4 Wirth M, Fröhner M. Prostatakarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Prävention und Früherkennung/Screening. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, eds. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 1301–04.
- 5 Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; **8**. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 6 Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *The Lancet* 2016: 70–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61947-4).
- 7 European Association of Urology. White Paper on Prostate Cancer. Recommendations for the EU Cancer Plan to tackle Prostate Cancer. [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/EAU\\_PCa-WhitePaper.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/EAU_PCa-WhitePaper.pdf) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 8 Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, Rider JR, Sridhar SS. Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival. *Cancer* 2020; **126**: 986–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.32630> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 9 Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. A positive family history as risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (RSPC, Aarau). *BJU International* 2017: 576–83. <https://doi.org/10.1111/bju.13310> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 10 Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate* 2015. <https://doi.org/10.1002/pros.22925> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 11 Bratt O. Heredity prostate cancer: clinical aspects. *Journal of Urology* 2002: 906–13. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00457.x> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).



- 12 Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life* 2017; **10**: 5–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304372/pdf/JMedLife-10-5.pdf>.
- 13 Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, et al. Hereditary prostate cancer - Primetime for genetic testing? *Cancer Treat Rev* 2019; **81**: 101927. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101927> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 14 Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; **17**: 515–21. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7307> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 15 Boehm K, Thomas C, Tsaour I. Genetic profiling in der Diagnostik des hereditären Prostatakarzinoms – wo stehen wir? *Aktuelle Urol* 2018; **49**: 525–29. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7360> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 16 Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology* 2016; **69**: 992–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 17 Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci* 2021; **22**. <https://doi.org/10.3390/ijms22073753> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 18 Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *European Urology* 2019; **75**: 834–45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.015> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 19 Grossfeld GD, Latini DM, Downs T, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Is ethnicity an independent predictor of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy? *The Journal of Urology* 2002; **168**: 2510–15. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64179-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64179-1) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 20 Kelly SP, Rosenberg PS, Anderson WF, et al. Trends in the Incidence of Fatal Prostate Cancer in the United States by Race. *European Urology* 2017: 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.011> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 21 National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Prostate. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2019. [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=66&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=race&chk\\_race\\_6=6&chk\\_race\\_5=5&chk\\_race\\_4=4&chk\\_race\\_9=9&chk\\_race\\_8=8&rate\\_type=2&hdn\\_sex=2&age\\_range=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=66&data_type=1&graph_type=2&compareBy=race&chk_race_6=6&chk_race_5=5&chk_race_4=4&chk_race_9=9&chk_race_8=8&rate_type=2&hdn_sex=2&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2) (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 22 Saika K, Machii R. Incidence rate for prostate cancer in Japanese in Japan and in the United States from the Cancer Incidence in Five Continents. *Jpn J Clin Oncol* 2016; **46**: 1074. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw158> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 23 Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and Ethnic Disparities in Cancer Survival: The Contribution of Tumor, Sociodemographic, Institutional, and Neighborhood Characteristics. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 25–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.2049> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 24 Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; **63**: 963–66. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.210> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 25 Sfanos KS, Joshu CE. IBD as a risk factor for prostate cancer: what is the link? *Nature reviews Urology* 2019: 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0157-7> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 26 Rübber H, ed. Uroonkologie. Berlin: Springer, 2014.
- 27 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 28 Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *European Urology* 2011: 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.006> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 29 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 30 Wittekind C, ed. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2020.
- 31 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *The Journal of Urology* 2007; **177**: 2106–31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.003> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 32 Epstein J I, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994: 368–74. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510290050036>.
- 33 Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy

- findings. *The Journal of Urology* 1998; **2407–11**. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62200-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62200-6) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 34 Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004; **101**: 2001–05. <https://doi.org/10.1002/cncr.20586> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 35 Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2020; **147**: 2977–87. <https://doi.org/10.1002/ijc.33045> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 36 Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; **362**: k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 37 Arsov C, Albers P, Herkommer K, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer* 2022; **150**: 1861–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.33940> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 38 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakrebscreening mittels PSA-Test. Abschlussbericht. [https://www.iqwig.de/download/s19-01\\_psa-screening\\_abschlussbericht\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 39 Deutsche Gesellschaft für Urologie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Vorbericht: Prostatakrebscreening mittels PSA-Test (S19-01) des IQWiG, 2022.
- 40 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 2014; **384**: 2027–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0) (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 41 Loeb S, Vonesh EF, Metter EJ, Carter HB, Gann PH, Catalona WJ. What is the true number needed to screen and treat to save a life with prostate-specific antigen testing? *J Clin Oncol* 2011; **29**: 464–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.6373> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 42 Deutsche Gesellschaft für Urologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Abschlussbericht des IQWiG „PSA-Screening“, 2020.
- 43 Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European Urology* 2010; **57**: 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.08.025> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 44 Arsov C, Becker N, Herkommer K, et al. MP57-04 the German risk-adapted prostate cancer screening trial (probase) – first results after recruitment of 30.000 men. *Journal of Urology* 2018; **199**. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.1816>.

- 45 Heidenreich A, Abrahamsson P-A, Artibani W, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *European Urology* 2013; **64**: 347–54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.051> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 46 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *The Journal of Urology* 2017; **197**: 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.073> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 47 Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *The Journal of Urology* 2018; **199**: 947–53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.10.021> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 48 Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 1817–23. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.23.1817> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 49 Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2018; **16**: 149–54. <https://doi.org/10.1370/afm.2205> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 50 Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RCN, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology* 2009; **55**: 139–46. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.03.079> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 51 Chang CM, McIntosh AG, Shapiro DD, Davis JW, Ward JF, Gregg JR. Does a screening digital rectal exam provide actionable clinical utility in patients with an elevated PSA and positive MRI? *BJUI Compass* 2021; **2**: 188–93. <https://doi.org/10.1002/bco2.69> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 52 Candas B, Cusan L, Gomez J-L, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *The Prostate* 2000; **45**: 19–35. [https://doi.org/10.1002/1097-0045\(20000915\)45:1<19::aid-pros3>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0045(20000915)45:1<19::aid-pros3>3.0.co;2-m) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 53 McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006; **13**: 102–07. <https://doi.org/10.1258/096914106777589614> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 54 Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; **16**: 95–101. <https://doi.org/10.3122/jabfm.16.2.95>.
- 55 Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 917–29. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00014> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 56 Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU International* 2008: 5–10. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 57 Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001; **61**: 957–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11221890/> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 58 Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery --. What we have learned and where we are going. *The Journal of Urology* 1999: 293–306. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)68543-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)68543-6) (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 59 Oesterling JE. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *Journal of cellular biochemistry. Supplement* 1992: 31–43. <https://doi.org/10.1002/jcb.240501209> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 60 Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Seminars in Cancer Biology* 1999: 83–93. <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0086> (Zuletzt abgerufen am 11.10.2024).
- 61 Stephan C, Jung K, Brux B, et al. Elimination of serum complexed prostate-specific antigen after radical retropubic prostatectomy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2000: 309–11. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.044> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 62 Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet. Oncology* 2014: e484-92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70211-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70211-6) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 63 Falagario UG, Martini A, Wajswol E, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol* 2020; **3**: 700–04. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.015> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 64 Filella X, Albaladejo MD, Allué JA, et al. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2019; **57**: 1474–87. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1252>.

- 65 Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of Urology* 1994; **152**: 2031–36. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32299-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32299-1) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 66 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine* 2004; **350**: 2239–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
- 67 Goldberg H, Klaassen Z, Chandrasekar T, et al. Evaluation of an Aggressive Prostate Biopsy Strategy in Men Younger than 50 Years. *The Journal of Urology* 2018; **200**: 1056–61. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.017> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 68 Bruno SM, Falagario UG, d'Altilia N, et al. PSA Density Help to Identify Patients With Elevated PSA Due to Prostate Cancer Rather Than Intraprostatic Inflammation: A Prospective Single Center Study. *Front Oncol* 2021; **11**:693684. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693684> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 69 Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; **21**: 57–63. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0024-7> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 70 Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *The Prostate* 2020; **80**: 1444–49. <https://doi.org/10.1002/pros.24078> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 71 Sebastianelli A, Morselli S, Vitelli FD, et al. The role of prostate-specific antigen density in men with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance: results of a prospective observational study. *Prostate Int* 2019; **7**: 139–42. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2019.02.001> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 72 Schmid M, Trinh Q-D, Graefen M, Fisch M, Chun FK, Hansen J. The role of biomarkers in the assessment of prostate cancer risk prior to prostate biopsy: which markers matter and how should they be used? *World journal of urology* 2014; **32**: 871–80. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1317-2> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 73 Bai X, Jiang, Yumei, Zhang, Xinwei, Wang M, Tian J, Mu L, Du Y. The Value of Prostate-Specific Antigen-Related Indexes and Imaging Screening in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Management and Research* 2020; **12**: 6821–26. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S257769> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 74 Masieri L, Minervini A, Vittori G, et al. The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. *Int Urol Nephrol* 2012; **44**: 1031–38. <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0135-y> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 75 Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of Urology* 2008; **179**: 2181-5; discussion 2185-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.099> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 76 Luca S de, Passera R, Cattaneo G, et al. High prostate cancer gene 3 (PCA3) scores are associated with elevated Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) grade and biopsy Gleason score, at magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion software-based targeted prostate biopsy after a previous negative standard biopsy. *BJU International* 2016; **118**: 723–30. <https://doi.org/10.1111/bju.13504> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 77 Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; **69**: 532–35. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.12.014#>.
- 78 Wysock JS, Xu A, Orczyk C, Taneja SS. HistoScanning™ to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep* 2017; **18**: 97. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0747-y> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 79 Schiffmann J, Manka L, Boehm K, et al. Controversial evidence for the use of HistoScanning™ in the detection of prostate cancer. *World journal of urology* 2015; **33**: 1993–99. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1555-y> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 80 Morozov A, Kozlov V, Rivas JG, et al. A systematic review and meta-analysis of Histoscanning™ in prostate cancer diagnostics. *World journal of urology* 2021; **39**: 3733–40. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03684-8> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 81 Vezelis Alvydas A, Platkevicius G, Kincius KM, Naruseviciute I, Ulys A, Jankevicius F. Prostate 3D ultrasound-guided imaging device (HistoScanning) performance detecting clinically significant prostate cancer. *J BUON* 2020; **25**: 460–63. <https://www.jbuon.com/archive/25-1-460.pdf> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 82 Schiffmann J, Mehring G, Tennstedt P, et al. True targeting-derived prostate biopsy: HistoScanning™ remained inadequate despite advanced technical efforts. *World journal of urology* 2016; **34**: 495–500. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1637-x> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 83 Kuru TH, Fütterer JJ, Schiffmann J, Porres D, Salomon G, Rastinehad AR. Transrectal Ultrasound (US), Contrast-enhanced US, Real-time Elastography, HistoScanning, Magnetic Resonance Imaging (MRI), and MRI-US Fusion Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2015; **1**: 117–26. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.06.003> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 84 Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten

- der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Urologe A* 2008; **47**: 1212–17. <https://doi.org/10.1007/s00120-008-1838-7> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 85 Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *European Urology* 2008; **54**: 1354–62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.02.035> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 86 Schlemmer H-P, Krause BJ, Schütz V, Bonekamp D, Schwarzenböck SM, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Deutsches Ärzteblatt international* 2021; **118**: 713–19. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0309> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 87 Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiol Oncol* 2019; **53**: 159–70. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0021> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 88 Klotz L, Pond G, Loblaw A, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *European Urology* 2020; **77**: 311–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.007> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 89 Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy in the Era of Active Surveillance. *Urology* 2018; **112**: 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.09.007> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 90 Bonekamp D, Salomon G. Bildgebung im Rahmen der Primärdiagnostik beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Urologe* 2019; **58**: 494–503. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0901-x> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 91 Schenk M. Multiparametrische Magnetresonanztomografie: Wie sich ein Prostatakarzinom besser einschätzen lässt. *Deutsches Ärzteblatt* 2020; **117**: A-2172. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=216623> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 92 Schlemmer H-P. Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Radiologie up2date* 2017; **17**: 43–60. <https://doi.org/10.1055/s-0042-122604> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 93 Ganzer R, Brummeisl W, Siokou FS, et al. Stellenwert der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie für die Detektion und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. *Der Urologe* 2019; **58**: 1499–510. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-01069-9> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 94 Christie DRH, Sharpley CF, Magi-Galluzzi C. How Accurately Can Prostate Gland Imaging Measure the Prostate Gland Volume? Results of a Systematic Review. *Prostate Cancer* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6932572> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).



- 95 Bienz M, Hueber P-A, Al-Hathal N, et al. Accuracy of transrectal ultrasonography to evaluate pathologic prostate weight: correlation with various prostate size groups. *Urology* 2014; **84**: 169–74. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.02.022> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 96 Paterson NR, Lavallée LT, Nguyen LN, et al. Prostate volume estimations using magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound compared to radical prostatectomy specimens. *Canadian Urological Association journal / Journal de l'Association des urologues du Canada* 2016; **10**: 264–68. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3236> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 97 Rohrbach D, Wodlinger B, Wen J, Mamou J, Feleppa E. High-Frequency Quantitative Ultrasound for Imaging Prostate Cancer Using a Novel Micro-Ultrasound Scanner. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2018; **44**: 1341–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.014> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 98 Abouassaly R, Klein EA, El-Shefai, Ahmed, Stephenson, Andrew. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World journal of urology* 2020; **38**: 1201–06. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02863-y> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 99 Gurwin A, Kowalczyk K, Knecht-Gurwin K, et al. Alternatives for MRI in Prostate Cancer Diagnostics-Review of Current Ultrasound-Based Techniques. *Cancers (Basel)* 2022; **14**. <https://doi.org/10.3390/cancers14081859> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 100 Klotz C. M. L. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus* 2020; **6**: 419–23. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.006> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 101 Avolio PP, Lughezzani G, Paciotti M, et al. The use of 29 MHz transrectal micro-ultrasound to stratify the prostate cancer risk in patients with PI-RADS III lesions at multiparametric MRI: A single institutional analysis. *Urol Oncol* 2021; **39**: 832.e1-832.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.030> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 102 Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, et al. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Canadian Urological Association journal / Journal de l'Association des urologues du Canada* 2021; **15**: E11-E16. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6712> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 103 Schlemmer H-P. Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2018: 4–9. <https://doi.org/10.3238/PersOnko.2018.11.23.01> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 104 Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study.

- Urol Oncol* 2015; **33**: 17.e1-17.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.09.013> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 105 Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; **313**: 390–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17942> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 106 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 2017; **389**: 815–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 107 Puech P, Betrouni N, Makni N, Dewalle A-S, Villers A, Lemaitre L. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *International journal of computer assisted radiology and surgery* 2008; **4**: 1–10 (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 108 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England Journal of Medicine* 2018; **378**: 1767–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 109 Cabarrus MC, Westphalen AC. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate-a basic tutorial. *Transl Androl Urol* 2017; **6**: 376–86. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.01.06>.
- 110 Radtke JP, Teber D, Hohenfellner M, Hadaschik BA. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management. *Transl Androl Urol* 2015; **4**: 326–41. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.05> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 111 Franiel T. PI-RADS-Klassifikation. *Urologisch! Nachrichten der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.* 2015: 1–2. [https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDb/PDF/UROlogisch\\_\\_2.2015\\_Doppels.pdf](https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDb/PDF/UROlogisch__2.2015_Doppels.pdf) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 112 Schlemmer H-P. Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2018.
- 113 Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *European Urology* 2016; **69**: 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.038> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 114 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology* 2016; **69**: 16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 115 Polance SH, Bickel HS, Baltzer PAT. Kontrastmittelfreie Bildgebung der Prostata. Reif für die Praxis? *Der Radiologe* 2019; 503–09. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0531-8> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 116 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; **22**: 746–57. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 117 Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology* 2019; **76**: 340–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 118 Röhke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2013; **185**: 253–61. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330270> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 119 Schimmöller L, Blondin D, Quentin M. Was die neue PI-RADS™-Klassifikation für die Praxis bedeutet. *Uro-News* 2016; **20**: 28–35. <https://doi.org/10.1007/s00092-016-1217-4> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 120 Sönmez G, Demirtas T, Tombul ST, Ozturk F, Demirtas A. What is the ideal number of biopsy cores per lesion in targeted prostate biopsy? *Prostate Int* 2020; **8**: 112–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2020.03.004> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 121 Albers P, Heidenreich A, eds. Standardoperationen in der Urologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2014.
- 122 Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep* 2016; **17**: 32. <https://doi.org/10.1007/s11934-016-0589-z> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 123 Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU International* 2014; **114**: 641–52. <https://doi.org/10.1111/bju.12593> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 124 van der Leest M, Cornel E, Israël B, et al. 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. *European Urology* 2019; **75**: 570–78. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 125 Wiemer L, Reimann M. Prostatastanzbiopsie 2021. *Uro-News* 2021; **25**: 36–39. <https://doi.org/10.1007/s00092-021-4633-z> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 126 Püllen L, Hadaschik B, Eberli D, Kuru TH. Die Fusionsbiopsie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms: Durchführung, Nutzen und klinische Aspekte. *Der Urologe* 2019; **58**: 504–10. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0889-2> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 127 Behrens S, Kachanov M, Budäus L. Ein neuer Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik? *J. Urol. Urogynäkol.* 2018; **20**: 121–27. <https://doi.org/10.1007/s41973-018-0037-4> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 128 Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. *Journal of Urology* 1989; **142**: 71–74. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38664-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38664-0) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 129 Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically Guided Precise Needle Placement in the Prostate and the Seminal Vesicles. *Journal of Urology* 1981; **125**: 385–87. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55044-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55044-2) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 130 Demirtaş T, Sönmez G, Tombul ŞT, Demirtaş A. A Single-center Experience: Does MRI-guided Target Prostate Biopsy Meet Expectations? *Cureus* 2019; **11**: e6160. <https://doi.org/10.7759/cureus.6160> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 131 Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **4**: CD012663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 132 Drost F-JH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2020; **77**: 78–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 133 Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2019; **76**: 284–303. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 134 Ukimura O, Coleman JA, La Taille A de, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *European Urology* 2013; **63**: 214–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.033> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 135 Huggett S. Infektionsprophylaxe bei der transrektalen Prostatastanzbiopsie. *Uro-News* 2019; **23**: 38–44. <https://doi.org/10.1007/s00092-019-2065-9> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 136 Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of Urology* 2011; **186**: 1830–34. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.06.057>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944136/> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 137 Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European Urology* 2012; **61**: 1110–14. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.12.058> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 138 Achtelik K, Kohl T, Siegle A, et al. Die transperineale Biopsie der Prostata ohne Antibiotikaprophylaxe – eine sichere Alternative zur transrektalen Biopsie. *67. Kongress der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie 2022*. <https://doi.org/10.3205/22NRWGU35> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 139 Bennett HY, Roberts MJ, Doi SAR, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016; **144**: 1784–91. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002885> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 140 Alidjanov JF, Cai T, Bartoletti R, et al. The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complications and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study of infections in urology 2010-2019. *World journal of urology* 2021; **39**: 3423–32. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03614-8> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 141 van Luijcklaar A, Bomers J, Fütterer J. A comparison of magnetic resonance imaging techniques used to secure biopsies in prostate cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; **19**: 705–16. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1641086> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 142 Günzel K, Heinrich S, Schlegel J, et al. Etablierung der perinealen MRT-/Ultraschallfusionsbiopsien in Lokalanästhesie ohne standardmäßige, perioperative Antibiotikaprophylaxe. *Der Urologe* 2020; **59**: 1225–30. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01164-2>.
- 143 Kesch C, Radtke JP, Distler F, et al. Wertigkeit der multiparametrischen MRT und der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie bei primär negativ biopsierten Patienten. *Der Urologe* 2016; **55**: 1071–77. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0093-6> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 144 Distler F, Radtke JP, Kesch C, et al. Stellenwert der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie im Rahmen der Primärbiopsie beim Prostatakarzinom. *Der Urologe* 2016; **55**: 146–55. <https://doi.org/10.1007/s00120-015-3980-3> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 145 Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *European Urology* 2016; **69**: 512–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.005> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 146 Shoji S. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided prostate biopsy: Current status of the cancer detection and the prospects of tailor-made medicine of the prostate cancer. *Investig Clin Urol* 2019; **60**: 4–13. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.1.4> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 147 Clevert D-A. MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata: Neue Möglichkeiten der Interventionsplanung. *Klinik Management Aktuell* 2017; **22**: 42–45. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1594592> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 148 Calio B, Sidana A, Sugano D, et al. Changes in prostate cancer detection rate of MRI-TRUS fusion vs systematic biopsy over time: evidence of a learning curve. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; **20**: 436–41. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.34> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 149 Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *European Urology* 2017; **72**: 177–88. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.042> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 150 Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; **17**: 292–306. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 151 Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt* 2016: 33–34. <https://doi.org/10.3238/PersUro.2016.08.22.03> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 152 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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* 2016; **40**: 244–52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.
- 153 Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology* 2016; **70**: 106–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 154 van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic

- Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; **44**: e87-e99. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001497> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 155 Kuru TH, Wadhwa K, Chang RTM, et al. 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 International* 2013; **112**: 568–77. <https://doi.org/10.1111/bju.12132> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 156 Sidana A, Blank F, Wang H, Patil N, George AK, Abbas H. Schema and cancer detection rates for transperineal prostate biopsy templates: a review. *Ther Adv Urol* 2022; **14**: 17562872221105019. <https://doi.org/10.1177/17562872221105019> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 157 Kelley RP, Zagoria RJ, Nguyen HG, Shinohara K, Westphalen AC. The use of prostate MR for targeting prostate biopsies. *BJR Open* 2019; **1**: 20180044. <https://doi.org/10.1259/bjro.20180044> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 158 Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *European Urology* 2013; **64**: 544–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.030> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 159 Handke AE, Albers P, Schimmöller L, et al. Systematische oder gezielte Fusionsbiopsie der Prostata. *Die Urologie* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00120-023-02062-z> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 160 Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 2019; **292**: 464–74. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182946> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 161 Cash H, Maxeiner A, Stephan C, et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World journal of urology* 2016; **34**: 525–32. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1671-8> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 162 Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *European Urology* 2015; **68**: 713–20. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.008> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 163 Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T. Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology* 2015; **86**: 108–14. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.055> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 164 Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, et al. Diagnostic Value of Guided Biopsies: Fusion and Cognitive-registration Magnetic Resonance Imaging Versus Conventional Ultrasound Biopsy of the Prostate. *Urology* 2016; **92**: 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.02.041> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 165 Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. A Prospective Comparison of Selective Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion-Targeted and Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsies for Detecting Prostate Cancer in Men Undergoing Repeated Biopsies. *Urologia internationalis* 2017; **99**: 384–91. <https://doi.org/10.1159/000477214>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651247/> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 166 Benelli A, Vaccaro C, Guzzo S, Nedbal C, Varca V, Gregori A. The role of MRI/TRUS fusion biopsy in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2020; **12**. <https://doi.org/10.1177/1756287220916613> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 167 Sönmez G, Tombul ŞT, Demirtaş T, Öztürk F, Demirtaş A. A Comparative Study: Has MRI-guided Fusion Prostate Biopsy Changed the Prostate-specific Antigen Gray-zone Range? *Cureus* 2019; **11**: e6329. <https://doi.org/10.7759/cureus.6329> (Zuletzt abgerufen am 11-08.2024).
- 168 Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *European Urology* 2016; **69**: 149–56. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.041> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 169 Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *European Urology* 2014; **65**: 809–15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.025> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 170 Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU International* 2015; **115**: 562–70. <https://doi.org/10.1111/bju.12938> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 171 Kim TJ, Lee MS, Hwang SI, Lee HJ, Hong SK. Outcomes of magnetic resonance imaging fusion-targeted biopsy of prostate imaging reporting and data system 3 lesions. *World journal of urology* 2018: 1–6 (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 172 Hoffmann MA, Wieler HJ, Jakobs FM, et al. Diagnostischer Stellenwert der multiparametrischen MRT mit gezielter Fusionsbiopsie der Prostata bei Patienten mit PSA-Anstieg und negativer Stanzbiopsie zur Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome.



- Korrelation mit dem Gleason Score. *Nuklearmedizin* 2017; **56**: 147–55. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0871-16-12> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 173 Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *European Urology* 2012; **62**: 902–09. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.047> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 174 Dorfinger J, Ponholzer A, Stolzlechner M, Lenart S, Baltzer P, Toepker M. MRI/ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic prostate biopsy - Effectiveness and accuracy of a combined approach in daily clinical practice. *Eur J Radiol* 2022; **154**: 110432. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110432> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 175 Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. 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. *European Urology* 2019; **75**: 582–90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.040> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 176 Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is there a Preferred Technique? *European Urology* 2017; **71**: 517–31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.041> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 177 Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *European Urology* 2017; **72**: 282–88. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.041> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 178 Pokorny MR, Rooij M de, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *European Urology* 2014; **66**: 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.002> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 179 Osses DF, van Asten JJ, Tijsterman JD. Cognitive-Targeted versus Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy in Prostate Cancer Detection. *Curr Urol* 2018; **11**: 182–88. <https://doi.org/10.1159/000447216> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 180 Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer

- detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 2013; **8**: e57480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057480> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 181 Boesen L. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scand J Urol* 2019; **53**: 89–96. <https://doi.org/10.1080/21681805.2019.1600581> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 182 Fourcade A, Payrard C, Tissot V, et al. The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol* 2018; **52**: 174–79. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1438509> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2024).
- 183 Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU International* 2015; **115**: 50–57. <https://doi.org/10.1111/bju.12690> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 184 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2015; **68**: 438–50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480312/> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 185 Röthlin K, Zamboni S, Moschini M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging ultrasound-guided fusion biopsy during active surveillance: A single-centre study. *Arab J Urol* 2020; **18**: 142–47. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2020.1749477> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 186 Westhoff N, Siegel FP, Hausmann D, et al. Precision of MRI/ultrasound-fusion biopsy in prostate cancer diagnosis: an ex vivo comparison of alternative biopsy techniques on prostate phantoms. *World journal of urology* 2017; **35**: 1015–22. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1967-3> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 187 Ploussard G, Beauval J-B, Lesourd M, et al. Performance of systematic, MRI-targeted biopsies alone or in combination for the prediction of unfavourable disease in MRI-positive low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance. *World journal of urology* 2020; **38**: 663–71. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02848-x> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 188 Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016; **122**: 884–92. <https://doi.org/10.1002/cncr.29874> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 189 Maxeiner A, Kittner B, Blobel C, et al. Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *BJU International* 2018; **122**: 211–18. <https://doi.org/10.1111/bju.14212> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 190 Brock M, Löppenber B, Roghmann F, et al. Impact of real-time elastography on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy in patients with prior negative prostate biopsies. *The Journal of Urology* 2015; **193**: 1191–97. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.106> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 191 Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, et al. Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men? *European Urology* 2017; **71**: 896–903. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.006> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 192 Le JD, Stephenson S, Brugger M, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *The Journal of Urology* 2014; **192**: 1367–73. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.094> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 193 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 2021; **79**: 243–62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- 194 Aranda-Lozano J, Sierra-Labarta R, Pablo-Cárdenas Á de, Sánchez-Zalabardo D. Primeras biopsias prostáticas vs rebiopsias: análisis de nuestra serie. *Arch Esp Urol* 2018; **71**: 825–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560795/> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 195 Amasyalı AS, Yüçetaş U, Erkan E, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate rebiopsy: How many core sampling should be applied to which patient? *Urol Ann* 2018; **10**: 15–19. [https://doi.org/10.4103/UA.UA\\_110\\_17](https://doi.org/10.4103/UA.UA_110_17) (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 196 Franz T, Ganzer R, Berger F, Ho Ti P, Stolzenburg J. Stellenwert der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie für die Diagnostik klinisch signifikanter Prostatakarzinome im Rahmen der Primär- und Rebiopsie. <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/urologie/Freigegebene%20Dokumente/Symposium%20Magdeburg%202019%20-%20Poster%20Fusionsbiopsie.pdf> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 197 Lacetera V, Antezza A, Papaveri A, et al. MRI/US fusion prostate biopsy in men on active surveillance: Our experience. *Arch Ital Urol Androl* 2021; **93**: 88–91. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.1.88> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 198 Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World journal of urology* 2018; **36**: 761–68. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2189-7> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 199 Borkowetz A, Renner T, Platzek I, et al. Evaluation of Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy Compared to Transrectal Systematic Biopsy in the Prediction of Tumour Aggressiveness in Patients with Previously Negative Biopsy. *Urologia internationalis* 2019; **102**: 20–26. <https://doi.org/10.1159/000492495> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 200 Tomašković I, Pezelj I, Bolanča Čulo K, et al. Diagnostic Value of Cognitive-Registration Multiparametric Magnetic Resonance Guided Biopsy for the Detection of Prostate Cancer after Initial Negative Biopsy. *Acta Clin Croat* 2018; **57**: 40–45. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.s1.05> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 201 Vėželis A, Platkevičius G, Kinčius M, et al. Systematic and MRI-Cognitive Targeted Transperineal Prostate Biopsy Accuracy in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer after Previous Negative Biopsy and Persisting Suspicion of Malignancy. *Medicina* 2021; **57**. <https://doi.org/10.3390/medicina57010057> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 202 Shapiro DD, Gregg JR, Lim AH, et al. Comparing confirmatory biopsy outcomes between MRI-targeted biopsy and standard systematic biopsy among men being enrolled in prostate cancer active surveillance. *BJU International* 2021; **127**: 340–48. <https://doi.org/10.1111/bju.15100> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 203 Demirtaş T, Gur A, Golbasi A, Sönmez G, Tombul ŞT, Demirtaş A. A Prospective Study and Single-Center Experience: Effectivity of Fusion Prostate Biopsy in Biopsy-Naïve Patients. *Cureus* 2021; **13**: e19002. <https://doi.org/10.7759/cureus.19002> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 204 Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU International* 2018; **121**: 53–60. <https://doi.org/10.1111/bju.14017> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 205 Izadpanahi M-H, Elahian A, Gholipour F, et al. Diagnostic yield of fusion magnetic resonance-guided prostate biopsy versus cognitive-guided biopsy in biopsy-naive patients: a head-to-head randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; **24**: 1103–09. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00366-9> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 206 Preisser F, Theissen L, Wenzel M, et al. 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* 2021; **7**: 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.015> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 207 Sönmez G, Tombul ŞT, İmamoğlu H, Akgün H, Demirtaş A, Tatlışen A. Multiparametric MRI fusion-guided prostate biopsy in biopsy naïve patients: Preliminary results from 80 patients. *Turk J Urol* 2019; **45**: 196–201. <https://doi.org/10.5152/tud.2019.03710> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 208 Borghesi M, Bianchi L, Barbaresi U, et al. Diagnostic performance of MRI/TRUS fusion-guided biopsies vs. systematic prostate biopsies in biopsy-naïve, previous negative biopsy patients and men undergoing active surveillance. *Minerva Urol Nephrol* 2021; **73**: 357–66. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.03758-3>.
- 209 Borkowetz A, Platzek I, Toma M, et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU International* 2015; **116**: 873–79. <https://doi.org/10.1111/bju.13023> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 210 Jiang X, Zhu S, Feng G, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2013; **63**: 1031–39. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.035> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 211 Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS. The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU International* 2019; **123**: 82–90. <https://doi.org/10.1111/bju.14420> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 212 Tschirdewahn S, Wiesenfarth M, Bonekamp D, et al. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy. *Eur Urol Focus* 2021; **7**: 1300–07. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.020> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 213 Jayadevan R, Felker ER, Kwan L, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Confirmatory Biopsy for Initiating Active Surveillance of Prostate Cancer. *JAMA network open* 2019; **2**: e1911019. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.11019>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509206/> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 214 Teraoka S, Honda M, Shimizu R, et al. Optimal Number of Systematic Biopsy Cores Used in Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy. *Yonago Acta Med* 2021; **64**: 260–68. <https://doi.org/10.33160/yam.2021.08.004> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 215 Liu H, Ruan M, Wang H, Wang H, Li X, Song G. Can fewer transperineal systematic biopsy cores have the same prostate cancer detection rate as of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; **23**: 589–95. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0260-0> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 216 Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *The Journal of Urology* 2011; **186**: 850–54. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.069> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 217 Siddiqui MM, George AK, Rubin R, et al. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions. *J Natl Cancer Inst* 2016; **108**. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw039> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 218 Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *European Urology* 2014; **66**: 343–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.048> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 219 Faiella E, Santucci D, Greco F, et al. Analysis of histological findings obtained combining US/mp-MRI fusion-guided biopsies with systematic US biopsies: mp-MRI role in prostate cancer detection and false negative. *Radiol Med* 2018; **123**: 143–52. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0814-y> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 220 Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, et al. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. *BJU International* 2017; **120**: 92–103. <https://doi.org/10.1111/bju.13649> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 221 Viana PCC, Horvat N, do Santos VR, et al. Is possible to rule out clinically significant prostate cancer using PI-RADS v2 for the assessment of prostate MRI? *Int Braz J Urol* 2019; **45**: 724–31. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0382> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 222 Stabile A, Dell'Oglio P, Cobelli F de, et al. Association Between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Score for the Index Lesion and Multifocal, Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018; **1**: 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.01.002> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 223 Washino S, Okochi T, Saito K, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU International* 2017; **119**: 225–33. <https://doi.org/10.1111/bju.13465> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 224 Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World journal of urology* 2012; **30**: 213–18. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0675-2> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).

- 225 Porcaro AB, Inverardi D, Corsi P, et al. Prostate-specific antigen levels and proportion of biopsy positive cores are independent predictors of upgrading patterns in low-risk prostate cancer. *Minerva urologica e nefrologica / The Italian Journal of Urology and Nephrology* 2020; **72**: 66–71. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03172-7> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 226 Lee A, Lim J, Gao X, Liu L, Chia SJ. A nomogram for prediction of prostate cancer on multi-core biopsy using age, serum prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination in Singapore. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; **13**: e348-e355. <https://doi.org/10.1111/ajco.12596> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 227 Porter CR, Latchamsetty KC, Coogan CL, Kim J. Absence of lower urinary tract symptoms is an independent predictor for cancer at prostate biopsy, but prostate-specific antigen is not: results from a prospective series of 569 patients. *Clin Prostate Cancer* 2005; **4**: 50–54. <https://doi.org/10.3816/cgc.2005.n.012> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 228 Borden LS, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason or =7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU International* 2007; **99**: 559–63. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06647.x> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 229 Tang P, Chen H, Uhlman M, et al. A nomogram based on age, prostate-specific antigen level, prostate volume and digital rectal examination for predicting risk of prostate cancer. *Asian J Androl* 2013; **15**: 129–33. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.111> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 230 Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; **70**: 1117–20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.019>.
- 231 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD004720. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 232 Tang P, Jin X-L, Uhlman M, et al. Prostate volume as an independent predictor of prostate cancer in men with PSA of 10-50 ng ml(-1). *Asian J Androl* 2013; **15**: 409–12. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.11> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 233 Verma A, St Onge J, Dhillon K, Chorneyko A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Can J Urol* 2014; **21**: 7312–21 (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).
- 234 Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *The Journal of Urology* 2017; **198**: 575–82. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.130> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).

- 235 Berg S, Hanske J, Landenberg N von, Noldus J, Brock M. Institutional Adoption and Apprenticeship of Fusion Targeted Prostate Biopsy: Does Experience Affect the Cancer Detection Rate? *Urologia internationalis* 2020; **104**: 476–82. <https://doi.org/10.1159/000505654> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 236 Mager R, Brandt MP, Borgmann H, Gust KM, Haferkamp A, Kurosch M. From novice to expert: analyzing the learning curve for MRI-transrectal ultrasonography fusion-guided transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* 2017; **49**: 1537–44. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1642-7> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 237 Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *The Journal of Urology* 2018; **200**: 1022–29. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.012> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2024).
- 238 Saar M, Linxweiler J, Borkowetz A, et al. Current Role of Multiparametric MRI and MRI Targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis in Germany: A Nationwide Survey. *Urologia internationalis* 2020; **104**: 731–40. <https://doi.org/10.1159/000508755> (Zuletzt abgerufen am 11.08.2024).



## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische PCa-Neuerkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017 – 2018.....	13
Abbildung 2: Prostatazonen in Horizontal-, Sagittal- und Coronarschnitten .....	26
Abbildung 3: Prostata in transversalem Schnitt, eingeteilt nach Ginsburg-Schema.....	30
Abbildung 4: transrektaler Ultraschall mit Stepper. Eigene Aufnahme aus dem Klinikum Leverkusen .....	33
Abbildung 5: Stepper und Template © BiopSee .....	33
Abbildung 6: Fusionsgerät mit Prozessor und Software, die die MRT-Bilder mit dem Live-Ultraschall fusioniert © BiopSee.....	33
Abbildung 7: Fusioniertes Ultraschall-MRT-Bild.....	35
Abbildung 8: gesamte Bildschirmansicht mit fusioniertem Ultraschall-MRT-Bild mit markierten Stanzen in 3 Ebenen und 3D-Rekonstruktion. Beispiel aus dem Klinikum Leverkusen .....	36
Abbildung 9: Fusioniertes Ultraschall-MRT-Bild mit Stanzenmarkierungen .....	36
Abbildung 10: Links: Sagittale Ansicht der Prostata, während die Nadeln eingestochen werden. ....	37
Abbildung 11: Altersstruktur.....	39
Abbildung 12: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Indikation und Primär- / Rebiopsie.....	40
Abbildung 13: Anzahl der erfolgten Biopsien .....	41
Abbildung 14: Gesamtbefund, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent) .....	42
Abbildung 15: Anzahl der Läsionen (L1), kategorisiert nach PI-RADS-Werten .....	46
Abbildung 16: Lage der Läsionen 1 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent).....	46
Abbildung 17: Seite der Läsionen 1 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent).....	47
Abbildung 18: Anzahl der Läsionen (L2), kategorisiert nach PI-RADS-Werten .....	48
Abbildung 19: Lage der Läsionen 2 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent).....	48
Abbildung 20: Seite der Läsionen 2 (Angaben in Anzahl der Läsionen und Prozent).....	49
Abbildung 21: Anzahl der Läsionen (L3), kategorisiert nach PI-RADS-Werten .....	50

Abbildung 22: Seite der Läsionen 3 .....	50
Abbildung 23: Lage der Läsionen 3 .....	51
Abbildung 24: Gleason-Score-Verteilung in der systematischen Biopsie der kombinierten Biopsie (Kohorte 1) .....	52
Abbildung 25: Gleason-Score-Verteilung in der geplant rein systematischen Biopsie (Kohorte 2).....	53
Abbildung 26: PCa-Befunde in der kombinierten mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie (Kohorte 1) .....	54
Abbildung 27: Gesamtbefund in der kombinierten Biopsie (Anzahl; Prozent), kategorisiert nach PCa-positiv/-negativ und Gleason-Score mit hervorgehobenen klinisch signifikanten und High-Risk-Karzinome .....	55
Abbildung 28: Karzinomdetektionsrate im Target, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent).....	57
Abbildung 29: Karzinomdetektionsrate im Target im Verhältnis zur Gesamtumordetektionsrate ohne Berücksichtigung der MRT-negativen Patienten.....	58
Abbildung 30: Karzinomdetektionsrate in Läsion 1, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent).....	59
Abbildung 31: Karzinomdetektionsrate in Läsion 2, kategorisiert nach PCa-negativ/PCa-positiv und Gleason-Score (Anzahl; Prozent).....	60
Abbildung 32: PCa-Nachweis in L2 in Kombination mit Läsion 1 .....	60
Abbildung 33: Karzinomdetektionsrate in der systematischen Biopsie, kategorisiert nach Gleason-Score (Anzahl; Prozent) .....	61
Abbildung 34: Detektionsrate in Primärbiospien .....	62
Abbildung 35: Anzahl der Karzinombefunde bei Rebiopsie mit karzinomnegativem Vorbefund .....	63
Abbildung 36: Biopsieergebnisse bei Rebiopsie mit karzinompositiven Vorbefund in Kohorte 1.....	64
Abbildung 37: PCa-Befund, kategorisiert nach PSA-Wert.....	66
Abbildung 38: Karzinomdetektionsrate nach Alter und PSA-Wert, gefiltert nach PCa-positivem Befund (Prozentangabe innerhalb der jeweiligen Altersgruppe).....	66
Abbildung 39: PSA-Wert, gefiltert nach PI-RADS 4 und 5 sowie PCa-positivem Befund.....	67
Abbildung 40: Gleason-Score nach MRT-TRUS-Fusionsbiopsie, kategorisiert nach PI-RADS-3-5-Vorbefunden .....	68
Abbildung 41: kategorisiertes Alter zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie .....	69

Abbildung 42: Detektionsrate in Prozent innerhalb der jeweiligen Altersgruppe.....	70
Abbildung 43: Detektionsrate, kategorisiert nach Altersgruppen und Gleason-Score.....	71
Abbildung 44: Detektionsrate nach Prostatavolumen in der Kohorte 1 .....	72
Abbildung 45: Biopsieergebnisse bei Rebiopsie mit karzinompositivem Vorbefund in Kohorte 2.....	73
Abbildung 46: Detektionsrate in Bezug auf den PSA-Wert (Kohorte 2).....	74
Abbildung 47: Detektionsrate, kategorisiert nach PI-RADS-Klassifizierung (Kohorte 2) .....	75
Abbildung 48: kategorisiertes Alter zum Zeitpunkt der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (Kohorte 2).....	76
Abbildung 49: Detektionsrate in Kohorte 2, kategorisiert nach Alter.....	76
Abbildung 50: Detektionsrate, kategorisiert nach Altersgruppen und Gleason-Score (Kohorte 2).....	77

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen klinischer Klassifikation.....	16
Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung nach UICC .....	16
Tabelle 3: empfohlenes Intervall der PSA-Nachfolgeuntersuchung .....	19
Tabelle 4: Risiko eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der PSA-Konzentration .....	20
Tabelle 5: PSA-Schwellenwerte / alterskorrelierte PSA-Grenzwerte .....	21
Tabelle 6: PI-RADS-Klassifikation. Darstellung in Anlehnung an Franiel et al. und Weinreb et al. ....	25
Tabelle 7: Anzahl Läsionen/Patient .....	41
Tabelle 8: gruppierter PSA-Wert in ng/ml (n=202) .....	43
Tabelle 9: Patientencharakteristika.....	44
Tabelle 10: PI-RADS-Vorbefundung. Prozentangaben gerundet.....	45
Tabelle 11: Fundstellen klinisch signifikanter Karzinome in der kombinierten Biopsie (Kohorte 1).....	56
Tabelle 12: Gleason-Score in gezielter Biopsie bei negativem Ergebnis in der systematischen Biopsie .....	58
Tabelle 13: Gleason-Score in systematischer Biopsie bei negativem Ergebnis in der gezielten Biopsie .....	62
Tabelle 14: Entwicklung des Gleason-Scores bei Rebiopsie (Kohorte 1).....	64
Tabelle 15: Anzahl der Stenzen je Läsion.....	65
Tabelle 16: Karzinomdetektion nach PI-RADS-Klassifizierung .....	68
Tabelle 17: Detektionsrate im Verhältnis zu entnommenen Stenzen (Kohorte 2).....	73
Tabelle 18: Patientencharakteristika – prädiktive Faktoren.....	78
Tabelle 19: Patientencharakteristika – multivariate logistische Regressionsanalyse .....	79