

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
des LMU Klinikums der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Moderne Diagnostik in der Detektion des Prostatakarzinoms und Nachsorge
nach organerhaltender Therapie**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach
Urologie

vorgelegt von

Dr. med. Maria Elisabeth Apfelbeck

München
2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Zielsetzung	7
3. Wissenschaftliche Arbeiten	10
3.1 Die Änderung der Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms von der Target- bzw. systematischen Biopsie zum Prostatektomiepräparat: Eine matched-pair Analyse	10
3.2 Evaluation von Patienten mit einem Gleason 6 Tumor in der Histologie und dem klinischen Verdacht eines signifikanten Tumors im mpMRT	13
3.3 PI-RADS 3 Läsionen im mpMRT: Wie häufig zeigt sich nach einer Target-Biopsie histopathologisch ein Tumornachweis?	16
3.4 Klinische Prädiktoren für ein negatives histopathologisches Ergebnis bei Patienten mit einer MR-morphologisch hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms	19
3.5 MRT-Fusionsbiopsie der Prostata und ihre Qualität im klinischen Alltag	21
3.6 Individualisierte Therapie und Nachsorge des organbegrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms	25
3.6.1 Die Kontrastmittelsonographie in Kombination mit mpMRT-Bildfusion zum Monitoring des Therapieerfolges nach einer Therapie der Prostata mit hoch intensiven fokussierten Ultraschallwellen (HIFU)	25
3.6.2 Die Kontrastmittelsonographie (CEUS) in Kombination mit dem mpMRT zur Nachsorge nach fokaler Therapie der Prostata mittels hoch intensiven fokussierten Ultraschallwellen (HIFU)	27
4. Zusammenfassung und Ausblick	30
5. Literaturverzeichnis	33
6. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung	39
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	41

1. Einleitung

Eine der häufigsten Tumorentitäten und Krebstodesursachen des Mannes stellt das Prostatakarzinom dar [1]. Mit einer Inzidenz von 1,4 Millionen neuen Fällen im Jahr 2020 im Vergleich zu 2,2 Millionen neuen Fällen beim Lungenkarzinom oder 1,9 Millionen beim kolorektalen Karzinom ist das Prostatakarzinom weltweit der dritthäufigste Tumor des Mannes [2]. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz des Prostatakarzinoms bei etwa 58 800 und zählt damit auch in Deutschland zu den vier häufigsten Tumorentitäten [3]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate des Prostatakarzinoms liegt bei 89 % mit einer vergleichbar geringen jährlichen Sterberate von etwa 14 417 in Deutschland und 375 000 Todesfällen pro Jahr weltweit [2,3]. Im Vergleich hierzu liegt die jährliche Sterberate für das Bronchialkarzinom bei 1,8 Millionen und für das kolorektale Karzinom bei 935 000 weltweit [2].

Durch die verbesserte Diagnostik und den flächendeckenden Einsatz des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Screenings lässt sich jedoch zwischen 2007 und 2017 ein deutlicher Rückgang der neu diagnostizierten Prostatakarzinome von bis zu 25 % in Deutschland verzeichnen. Ebenso kam es dank dem breiten Einsatz der Krebsfrüherkennung zu einer Stadienverteilung der neu diagnostizierten Tumore. Immer mehr Prostatakarzinome werden in einem frühen Stadium detektiert. Damit konnte das Auftreten lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumore bei Diagnosestellung sowie die Mortalität deutlich reduziert werden [4,5].

Die Einteilung des Prostatakarzinoms in die verschiedenen prognostischen Stadien erfolgt anhand des Gleason-Graduierungssystems [6] basierend auf einer Einteilung der Drüsenmorphologie. Die zytologischen Eigenschaften der Zellen (Kerngröße und -form spielen dabei keine Rolle. Der Beschaffenheit der Drüsen wird ein Gleason

Muster (engl. *Gleason pattern*) mit Werten von 1-5 zugeteilt. Die Gleason Muster 1 und 2 kommen sehr selten in Karzinomen vor und werden heute kaum noch diagnostiziert. Die Zuordnung der Drüsen erfolgt anhand der im folgenden aufgeführten Eigenschaften [6]:

<u>Gleason Muster 1-2:</u>	dicht gepackte, scharf begrenzte mittelgroße Drüsen ohne Invasion in das Stroma
<u>Gleason Muster 3:</u>	in Größe und Form variierende Drüsen, umschriebene kleinste Tumorknoten, Tumorzellinvasion in das Stroma
<u>Gleason Muster 4:</u>	wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, fusionierte mikroazinäre Drüsen, unscharf begrenzte Tumorzellinfiltrate
<u>Gleason Muster 5:</u>	keine klare Drüsenformation, solide Epithelstränge, zentrale Drüsennekrosen, solide Tumormassen

Aus dem vorherrschenden und am schlecht differenziertesten Gleason Grad wird dann eine Summe (Gleason-Score) gebildet [6], diese korreliert sehr gut mit der Prognose des Prostatakarzinoms. Je höher der Gleason-Score (von 6-10), desto schlechter ist die Prognose [6]. In der internationalen Konsensus-Konferenz der Uro-Pathologen 2014 wurde von den führenden Experten eine neue Einteilung des Prostatakarzinoms in Prognosegruppen von 1-5 auf der Grundlage des Gleason-Scores eingeführt. Diese ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Gleason-Score	Graduierungs- bzw. Prognosegruppe
Gleason-Score 3+3	1
Gleason-Score 3+4	2
Gleason-Score 4+3	3
Gleason-Score 4+4	4
Gleason Score 9-10	5

Tabelle 1: Einteilung des Prostatakarzinoms gemäß der Konsensus-Konferenz der *International Society of Uro pathology* in 5 Graduierungs-/Prognosegruppen basierend auf dem Gleason Score [6]

In Abhängigkeit der Aggressivität des Prostatakarzinoms stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Für lokal begrenzte Tumore empfiehlt die europäische Leitlinie kurative Therapien wie die radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie [7]. Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom und einem PSA-Wert < 10 ng/ml sowie einer geringen Tumormasse können auch durch regelmäßige PSA-Kontrollen sowie Kontrollbiopsien überwacht werden [7], die sogenannte aktive Überwachung. Diese Änderungen in den Empfehlungen zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gehen zurück auf Studien, die zeigten, dass Patienten mit einem wenig aggressiven Prostatakarzinom häufig von einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie nicht profitieren sondern sogar übertherapiert sind [8,9]. So wurde in der randomisierten, prospektiven multizentrischen ProtecT-Studie (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*) beobachtet, dass das Prostatakrebs-spezifische Überleben nach 10 Jahren unabhängig von der Therapie

(radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, aktive Überwachung) bei mindestens 98,8 % liegt [10]. In einem erst kürzlich veröffentlichten Positionsschreiben postulierte die Europäische Gesellschaft für Urologie die aktive Überwachung für alle Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom unabhängig der Tumorlast oder des PSA-Wertes [11]. Allerdings ist auch bekannt, dass etwa 10 % der Männer unter aktiver Überwachung sich einer definitiven Therapie unterziehen, aufgrund der Angst vor einer Progression des Tumors unter aktiver Überwachung [12]. Ein weiteres Problem der aktiven Überwachung stellt das Risiko der Unterschätzung des Gleason Grades im Rahmen der Biopsie dar. Häufig kommt es im Rahmen der radikalen Prostatektomie zu einer Höherstufung des Aggressivitätsmusters des Tumors. Dies bedeutet eine Verschlechterung der Prognose für den Patienten durch die Therapieverzögerung [13]. Im Zuge dieser Erkenntnisse etablierten sich neue Therapieformen zur organerhaltenden Therapie des Niedrig- bzw. Intermediär-Risiko-Prostatakarzinoms um die Lücke zwischen den radikalen Therapien und der aktiven Überwachung zu schließen. Die organerhaltenden Therapien des Prostatakarzinoms werden unter dem Begriff der *fokalen Therapien* zusammengefasst und beinhalten eine Behandlung des tumortragenden Seitenlappens der Prostata bis hin zur reinen Tumorablation mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Das Problem dieser sogenannten fokalen Therapien ist die diagnostische Unsicherheit sowohl in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms als auch in der Nachsorge nach fokaler Therapie.

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etabliert und wurde zunehmend in die Leitlinien implementiert [7,14]. Hierbei erfolgt die Einteilung auffälliger Herde anhand einer 5 Punkte Likert Skala, einem strukturierten Befundungs-Schema mit dem Namen *Prostate Imaging-Reporting and*

Data System (PI-RADS) [15]. Herde klassifiziert als PI-RADS 3 oder größer gelten als auffällig und sollen gezielt biopsiert werden [7]. Lange Zeit galt die ultraschallgesteuerte randomisierte Biopsie der Prostata als Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Hierbei wird jedoch ein Großteil der klinisch signifikanten Tumore übersehen. Durch den Einsatz der multiparametrischen MRT konnte die Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore verbessert werden [16,17]. Die genaue Kenntnis der Tumorlokalisierung und ein höchstmöglicher Ausschluss signifikanter Tumore ist die Basis für die aktive Überwachung sowie für organerhaltende Therapien des Prostatakarzinoms. Trotz der verbesserten Diagnostik wird immer noch ein Teil der klinisch signifikanten Tumore im mpMRT übersehen. Zudem gibt es auch eine Reihe falsch positiver Läsionen im mpMRT [17,18]. Im Rahmen der Nachsorge nach fokaler Therapie ist der Stellenwert der mpMRT aktuell unklar und kann die Biopsie nicht ersetzen. Generell stellt die Nachsorge nach fokaler Therapie aktuell noch eine Herausforderung dar, da keine standardisierten Kriterien zur Verfügung stehen und die radiologischen Untersuchungsmodalitäten im Rahmen der Nachsorge noch zu wenig untersucht sind.

2. Zielsetzung

Aus diesem Kontext ergeben sich Fragestellungen bezüglich der Wertigkeit der diagnostischen Möglichkeiten des Prostatakarzinoms und ihrem Stellenwert in der Nachsorge nach modernen experimentellen Therapieansätzen. Diese sind Gegenstand der nachfolgend aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten und stellen sich wie folgt dar:

- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Veränderung des Aggressivitätsmusters zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat zwischen gezielter und randomisierter Biopsie? **(Teilprojekt 3.1)**
- Per definitionem detektiert die mpMRT der Prostata nur klinisch signifikante Tumore, dennoch zeigt sich histologisch häufig ein klinisch nicht signifikanter Tumor im Target: Wie häufig kommt dieser Fall vor und wodurch kennzeichnen sich im Target detektierte klinisch nicht signifikante Tumore? **(Teilprojekt 3.2)**
- Wie häufig zeigt sich histopathologisch ein Tumor im Rahmen einer Targetbiopsie einer radiologisch nicht sicher als maligne oder benigne einzustufender Läsion definiert als PI-RADS 3 Läsion? **(Teilprojekt 3.3)**
- Gibt es klinische Prädiktoren für ein negatives histopathologisches Ergebnis einer radiologisch suspekten bzw. hoch suspekten Läsion für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms? **(Teilprojekt 3.4)**

- Welchen möglichen Faktoren, die die Qualität beeinträchtigen können, unterliegt die MRT/Ultraschallfusionsbiopsie im klinischen Alltag? (**Teilprojekt 3.5**)
- Welchen Stellenwert hat die Kontrastmittelsonographie in Kombination mit MRT-Fusion im Rahmen der Evaluierung des Therapieerfolges unmittelbar nach organerhaltender Therapie des Prostatakarzinoms mit hoch intensiven fokussierten Ultraschallwellen (HIFU) sowie in der Nachsorge? (**Teilprojekt 3.6.1 und 3.6.2**)

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1 Die Änderung der Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms von der Target-bzw. systematischen Biopsie zum Prostatektomiepräparat: Eine *matched-pair* Analyse

Die Diskrepanz des histopathologischen Aggressivitätsmusters zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat stellt ein bekanntes Problem in der Urologie dar mit unter Umständen großen Auswirkungen für den Patienten. Durch die Einführung des mpMRT konnte die Detektionsrate des Prostatakarzinoms deutlich verbessert werden [16,17]. Aber verbessert die gezielte Biopsie auch die Genauigkeit der histopathologischen Graduierung der Biopsie? In der Literatur wird für die randomisierte 12-fach Biopsie eine Hochstufung (*Upgrading*) des Gleason-Scores von der Biopsie zum Prostatektomiepräparat in bis zu 56,7 % der Patienten beobachtet [19-22]. Insbesondere für wenig aggressive Prostatakarzinome wird das Phänomen des sogenannten *Upgradings* sehr häufig beschrieben [19,23-25]. Aber gerade für diese Tumore ist die diagnostische Sicherheit von großer Bedeutung, da immer mehr Patienten einer aktiven Überwachung zugeführt werden. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurde die Hochstufungsrate zwischen Target-Biopsie und Prostatektomiepräparat im Vergleich zur randomisierten Biopsie anhand einer *matched-pair* Analyse evaluiert [26]. Insgesamt wurden 210 Patienten, die zwischen 2012 und 2017 an unserer Klinik biopsiert wurden, retrospektiv untersucht. Davon hatten jeweils 105 Patienten entweder eine Target-Biopsie plus eine systematische Biopsie oder nur eine systematische Biopsie erhalten. Die beiden Gruppen wurden

mittels einer *matched-pair* Analyse statistisch miteinander verglichen. Die Paarung erfolgte anhand folgender Kriterien: PSA-Varianz maximal 2 ng/ml, maximaler Altersunterschied 2 Jahre sowie äquivalentes Prostatavolumen. Verglichen wurde der Gleason-Score der Biopsie mit dem der finalen Histologie des Prostatektomiepräparates. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,331$) zwischen gezielter und randomisierter Biopsie gezeigt werden hinsichtlich der Rate eines *Upgradings*. Obwohl prozentual gesehen die Rate einer Hochstufung der Aggressivitätsstufe in der Gruppe der randomisierten Biopsie höher war (49/105 Patienten, 46,7% vs. 42/105 Patienten, 40%). Eine Übereinstimmung der Gleason-Scores zeigte sich in 52/105 (49,5 %) der Patienten in der Gruppe der systematischen Biopsie sowie in 49/105 (46,7 %) der Patienten mit Target-Biopsie ohne statistische Signifikanz ($p=0,679$). Eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse findet sich in Abbildung 1.

Platzhalter für Abbildung 1, einsehbar unter
Apfelbeck M, Tritschler S, Clevert DA, Buchner A, Chaloupka M, Kretschmer A, Herlemann A, Stief C, Schlenker B. Postoperative change in Gleason score of prostate cancer in fusion targeted biopsy: a matched pair analysis. Scand J Urol. 2021 Feb; Feb;55(1):27-32. doi:10.1080/21681805.2020.1849390.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Betrachtet man isoliert die Gruppe der klinisch nicht signifikanten Tumore (Gleason-Score 6 und 7a) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den beiden Gruppen ($p=0,318$) hinsichtlich des *Upgrading*, wenngleich die prozentuale Rate eines *Upgradings* in der Gruppe der Target-Biopsie geringer war (20/105 Patienten, 19% vs. 26/105 Patienten, 25 %) (Abbildung 2). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Biopsie und endgültiger Histologie ($p=0,014$) zeigte sich jedoch hinsichtlich der Rate des *Downgradings* (Abstufung des Gleason-Scores im Prostatektomiepräparat) in der Gesamtgruppe. Hierbei war das *Downgrading* in der Gruppe der gezielten Biopsien höher als in der Gruppe der alleinigen systematischen Biopsie (14/105 Patienten, 13,3 % vs. 4/105 Patienten, 3,8 %). Eine isolierte Betrachtung der Gruppe der Gleason 6 und Gleason 7a Tumore zeigte eine ähnliche Rate an *Downgrading* und war ebenfalls in der Gruppe der Target-Biopsie höher als in der Gruppe der alleinigen systematischen Biopsie (7/105 Patienten, 7% vs. 2/105 Patienten, 2%), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,089$) (Abbildung 2).

Platzhalter für Abbildung 2, einsehbar unter
Apfelbeck M, Tritschler S, Clevert DA, Buchner A, Chaloupka M, Kretschmer A,
Herlemann A, Stief C, Schlenker B. Postoperative change in Gleason score of
prostate cancer in fusion targeted biopsy: a matched pair analysis. Scand J Urol.
2021 Feb; Feb;55(1):27-32. doi:10.1080/21681805.2020.1849390.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation
enthalten.

Damit lässt sich abschließend zusammenfassen, dass die gezielte Biopsie zu keiner besseren Einschätzung der Gleason-Scores durch den Pathologen führt. Die geringe Reproduzierbarkeit der Gleason-Scores innerhalb der Pathologen ist bekannt und gilt nicht nur für periphere Pathologen sondern auch für Experten [27]. Eine Reduktion der

Hochstufung der Aggressivität des Prostatakarzinoms konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Es scheint, dass die gezielte Biopsie eher sogar zu einer Überschätzung des Gleason-Scores durch den Pathologen führt. Die Ergebnisse der aufgezeigten Studie decken sich hierbei mit der aktuellen Literatur, in der *Upgrading* Raten zwischen 17 % und 40,4 % beschrieben werden [16,28-31]. In der 2019 abgehaltenen Konsensus-Konferenz der internationalen Uro-Pathologen wurde für die Zukunft eine große Hoffnung in die künstliche Intelligenz im Rahmen der Einstufung der Aggressivität des Prostatakarzinoms gelegt [32].

3.2 Evaluation von Patienten mit einem Gleason 6 Tumor in der Histologie und dem klinischen Verdacht eines signifikanten Tumors im mpMRT

Per definitionem detektiert die mpMRT nur klinisch signifikante Tumore [33]. Dennoch ergibt die histopathologische Untersuchung häufig einen Gleason 6 Tumor in der Targetbiopsie. Gleason 6 Tumore zählen zu den wenig aggressiven und langsam wachsenden Prostatakarzinomen. Sie werden auch als Niedrig-Risiko-Prostatakarzinome oder klinisch nicht signifikante Tumore bezeichnet. Aktuell besteht in der Urologischen Gemeinschaft eine große Diskussion um diese Patientengruppe. Früher wurden alle Patienten radikal prostatektomiert oder einer perkutanen Radiatio zugeführt. Mittlerweile weiß man aber, dass viele Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom von einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie nicht profitieren [8]. Man spricht von einer sogenannten Übertherapie die mit Einschränkungen der Lebensqualität (Impotenz und Inkontinenz) einhergeht. Führende Experten auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms gehen dazu über die aktive

Überwachung für alle Patienten mit einem Gleason 6 Tumor zu empfehlen [11]. Die Diskrepanz des radiologischen Verdachtes eines klinisch signifikanten Karzinoms und dem histologischen Ergebnis eines klinisch nicht signifikanten Karzinoms (Gleason 6 Prostatakarzinoms) wurde in der folgenden Arbeit näher untersucht.

Insgesamt wurden 849 Patienten, die zwischen 2015 und 2019 fusioniert biopsiert wurden, retrospektiv untersucht [34]. Davon wiesen 234 Patienten histopathologisch einen Gleason 6 Tumor im Target und/oder in der systematischen Biopsie auf. Die Histologie war in 131 der 234 (56 %) Patienten bezüglich des Vorliegens eines Prostatakarzinoms im Target positiv. Der Nachweis eines Prostatakarzinoms ergab sich bei 103/234 (44 %) Patienten durch die systematische Biopsie bei histologisch negativem Target. Im Weiteren wurden Charakteristika evaluiert die mit einem klinisch nicht signifikanten Tumor in einer MR-morphologisch suspekten Läsion für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors assoziiert sein können. Evaluiert wurden die Tumordinfiltrationsrate, die Assoziation zum PI-RADS-Score, die Anzahl der positiven Stenzen sowie die Konkordanz des Aggressivitätsmusters zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat. Der Vergleich der Tumorlast anhand der Tumordinfiltrationsrate zwischen der Target-positiven und der positiven systematischen Gruppe ergab eine statistisch signifikant höhere mediane Tumordinfiltrationsrate pro Stanze im Target als in der systematischen Biopsie (30% vs. 20%, $p < 0,001$). Ebenso war die Gesamtanzahl der positiven Biopsien in der Target-positiven Gruppe höher als in der Gruppe der positiven systematischen Biopsie (4 vs. 2, $p < 0,001$). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Detektion eines Gleason 6 Tumors im Target signifikant mit dem PI-RADS Score ($p < 0,001$) korreliert. Dieser Zusammenhang ist graphisch in Abbildung 3 dargestellt. Die statistischen Analysen wurden im Rahmen dieser Untersuchungen mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Platzhalter für Abbildung 3, einsehbar unter
Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, Schlenker B, Stief C, Clevert DA, Apfelbeck M. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-111. doi: 10.3233/CH-199223.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

99 der 234 Patienten mit histologisch gesichertem Gleason 6 Tumor wurden in unserer Klinik radikal prostatektomiert. Ein *Upgrading* zu einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom erfolgte in 57/99 der Patienten (57,6 %). Hierbei hatten die meisten Patienten ein *Upgrading* eines Gleason 6 zu einem Gleason 7a Tumor (47/57 Patienten, 82,5 %). Eine genauere Betrachtung des Verhältnisses des *Upgradings* zwischen MRT-Target positiven und negativen Patienten (mit positiver systematischer Biopsie) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (64,2 % vs. 50 %). Weder in uni noch in multivariaten Regressionsanalysen konnte ein klinischer Parameter (PSA, PI-RADS-Score, Anzahl positiver Biopsien) als Risikofaktor für das *Upgrading* identifiziert werden. Lediglich die Tumordinfiltration der einzelnen Stanze zeichnete sich als möglicher Risikofaktor für ein *Upgrading* ab ohne signifikanten Unterschied zwischen Target oder randomisierter Biopsie (median 30% vs. 20%; $p = 0,070$) (Abbildung 4).

Platzhalter für Abbildung 4, einsehbar unter
Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, Schlenker B, Stief C, Clevert DA, Apfelbeck M. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-111. doi: 10.3233/CH-199223.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Die Detektion von Gleason 6 Tumoren in Patienten mit dem radiologischen Verdacht eines signifikanten Prostatakarzinoms im mpMRT lässt die Frage der Schuldzuweisung in einem interdisziplinären Setting (Radiologe, Urologe oder Pathologe) zurück. In unserer Studie konnten wir keine unabhängigen Risikofaktoren für das Vorliegen eines Gleason 6 Tumors im MRT-Target eruieren. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zum PI-RADS-Score und die hohe *Upgrading*-Rate im Prostatektomiepräparat lässt den Rückschluss zu, dass die histologische Differenzierung zwischen Gleason-Muster 3 und 4 auch heute noch eine große Herausforderung für den Pathologen darstellt.

3.3 PI-RADS 3 Läsionen im mpMRT: Wie häufig zeigt sich nach einer Target-Biopsie histopathologisch ein Tumornachweis?

Bis vor kurzem galt die ultraschallgesteuerte transrektale randomisierte 12-fach Biopsie der Prostata zur Detektion eines Prostatakarzinoms als der diagnostische

Goldstandard. Hierbei werden ultraschallgesteuert jeweils 6 Biopsien (basal lateral/medial, mittlerer Drüsenanteil lateral/medial, apikal lateral/medial) aus dem rechten beziehungsweise linken Prostataseitenlappen entnommen. Die vergleichsweise geringe Detektionsrate der systematischen Biopsie führte zur Einführung der mpMRT. In der mpMRT werden suspekte Läsionen anhand einer Likert Skala von 1-5 in hoch suspekte bzw. nicht suspekte Läsionen eingeteilt. Die sogenannte PI-RADS-Klassifikation teilt auffällige Läsionen im mpMRT der Prostata wie folgt ein:

PI-RADS Klassifikation Scoring Schema [33]:

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

Suspekte Läsionen im mpMRT werden mit Hilfe einer speziellen Software oder kognitiv fusioniert und so gezielt biopsiert. Die Überlegenheit der gezielten Biopsie gegenüber der alleinigen randomisierten Biopsie konnte in mehreren Studien gezeigt werden [16,17,35].

Ein Problem im klinischen Alltag stellen die PI-RADS 3 Läsionen dar. Da diese radiologisch nicht eindeutig als benigne oder maligne eingestuft werden können. Per

definitionem liegt die histopathologische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms beziehungsweise einer gutartigen Veränderung einer PI-RADS 3 Läsion jeweils bei 50 %. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden zwischen Mai 2015 und Oktober 2017 insgesamt 408 Patienten an unserer Klinik gezielt biopsiert, aufgrund einer suspekten Läsion im mpMRT sowie eines erhöhten PSA-Wertes [36]. Bei allen Patienten wurde zusätzlich leitliniengerecht eine randomisierte 12-fach Biopsie durchgeführt [37]. Die histopathologischen Ergebnisse wurden anschließend mit dem PI-RADS-Score verglichen. 41 der Patienten wiesen eine PI-RADS 3 Läsion im mpMRT auf. In 11 der 41 Patienten und damit in 26,8% der Patienten bestätigte sich histopathologisch ein Prostatakarzinom. Die meisten dieser Patienten hatten ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (5/11 Patienten, 45,5%) beziehungsweise ein Prostatakarzinom intermediären Risikos (3/11 Patienten, 27,3 %) [36]. Dennoch schließt eine PI-RADS 3 Läsion ein signifikantes Prostatakarzinom nicht komplett aus. Gemäß der Epstein Kriterien wurden klinisch signifikante Tumore als Tumore ab Gleason 7a mit mehr als drei Stanzen positiv oder einer maximalen Tumordinfiltration von über 50 % in einer Stanze definiert [38]. Vergleicht man die Target-Biopsie mit der randomisierten Biopsie, so zeigte sich in einem größeren Anteil in der gezielten Biopsie ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (6/41 Patienten; 14,6 % vs. 2/41 Patienten; 4,9 %). Nahezu alle Patienten mit positiver Target-Biopsie hatten auch Tumornachweis in der systematischen Biopsie mit Ausnahme eines Patienten. Patienten mit einer negativen Target-Biopsie hatten in 17,1 % (7/41 Patienten) der Fälle einen Tumornachweis in der systemischen Biopsie. Hierbei zeigte sich jedoch histopathologisch maximal ein Gleason Score von 7a mit einer Verteilung von 71% Gleason 6 Tumore (5/7 Patienten) zu 29 % Gleason 7a (2/7 Patienten) Tumoren. Allerdings hatten 90,9 % (10/11 Patienten) der Patienten mit positivem Target auch

eine positive Systembiopsie mit in 90 % der Fälle gleichem Gleason-Score. Nur ein Patient zeigte in der Systembiopsie einen aggressiveren Tumor als im Target.

Verglichen mit der aktuellen Literatur sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit denen großer Studien. So zeigte die PRECISION Studie mit 34 % eine vergleichbare Detektionsrate [16]. In der gegenwärtigen Literatur werden Detektionsraten zwischen 6,5 und 34 % für PI-RADS 3 Läsionen beschrieben [16,39-42]. Die suggerierte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms von 50 % durch die PI-RADS-Klassifikation lässt sich anhand unserer Ergebnisse mit einer Gesamtdetektionsrate von 26,8 % nicht bestätigen. Ebenso ist die Detektionsrate von 14,6 % (6/41 Patienten) für klinisch signifikante Tumore vergleichbar gering und wirft die Frage auf, ob PI-RADS 3 Herde primär biopsiert werden sollten oder zunächst MR-morphologisch kontrolliert werden können.

3.4 Klinische Prädiktoren für ein negatives histopathologisches Ergebnis bei Patienten mit einer MR-morphologisch hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms

Trotz hoher Detektionsraten für PI-RADS 4 oder 5 Läsionen sowohl in randomisierten als auch in retrospektiven Studien [16,17,43], weist das histologische Ergebnis in einem kleinen Teil der Patienten mit MR-morphologisch hohem Verdacht auf das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms keine Malignität auf. Es ist bekannt, dass entzündliche Prozesse oder gutartige Knoten im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie radiologisch dem Bild eines Prostatakarzinoms entsprechen können [18,44]. Dennoch bleibt eine gewisse Unsicherheit bezüglich des Weiteren

klinischen Vorgehens bei Patienten mit negativer Fusionsbiopsie einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion.

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden aus insgesamt 1161 Patienten, die an unserer Klinik fusioniert biopsiert wurden alle Patienten mit einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion (848 Patienten) untersucht [45]. Bei 676/848 (79,7 %) Patienten wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert und bei 172/848 (20,3 %) zeigte die Fusionsbiopsie ein negatives Ergebnis. Mittels multivariater Analysen wurden klinische Parameter evaluiert, die mit einem negativen Ergebnis einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion nach Target-Biopsie assoziiert sind. Hierbei konnten das Prostatavolumen (OR 0,99; 95% KI= 0,98-1,00; $p= 0,038$), eine Prostatabiopsie in der Vorgeschichte (OR 0,48; 95% KI= 0,29-0,79; $p=0,004$) sowie Lokalisation der Zielläsion in der Transitionalzone (OR 0,28; 95% KI= 0,13-0,60; $p= 0,001$) jeweils als unabhängige Risikofaktoren für ein negatives Biopsie-Ergebnis ermittelt werden. Das Alter (OR 1,09; 95% KI= 1,05-1,13; $p < 0,001$) und die PSA-Dichte (OR 75,92; 95% KI= 1,03-5584,61; $p= 0,048$) wiederum erhöhten das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Lokalisation der Indexläsion in der peripheren Zone (OR 0,69; 95% KI=0,34 – 1,41; $p=0,31$) oder anterior (OR 0,56; 95% KI=0,21 – 1,51; $p=0,253$) ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Ebenso zeigte sich der PSA-Wert statistisch nicht signifikant (OR 1,00; 95% KI=0,93 – 1,05; $p=0,686$). Die Anzahl der Zielläsionen (bis zu 3) hatte ebenfalls keinen Einfluss (2 Zielläsionen: OR 0,87; 95% KI=0,48 – 1,61; $p=0,665$; 3 Zielläsionen: OR 1,33; 95% KI=0,29 – 6,16; $p=0,713$).

Im Rahmen des multivariaten Regressionsmodells wurde eine *Area under the curve* von 0,802 (95% KI = 0,765 – 0,835; $p<0,001$) erreicht mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 85% bei einem optimalen cut-off des *propensity score* von 0,83 (Abbildung 5).

Platzhalter für Abbildung 5, einsehbar unter
Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, Schlenker B
Stief CG, Chaloupka M, Clevert DA. Predictive clinical features for negative
histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with
high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient
clinic. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(4):503-511. doi: 10.3233/CH-209225.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation
enthalten.

In dieser Studie konnten wir anhand einer großen Fallzahl klinische Prädiktoren (Prostatavolumen, Zielläsion in der Transitionalzone, Vorbiopsie) evaluieren, die mit einem negativen Ergebnis einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion einhergehen. Diese können zur Risikostratifizierung dieser Patientengruppe verwendet werden und helfen ein möglicherweise negatives Biopsie-Ergebnis bei gleichzeitig hochgradigem MR-morphologischen Verdacht besser zu interpretieren. Risikostratifizierungsmodelle werden eine immer größere Rolle im klinischen Alltag zur Vermeidung einer möglichen Überdiagnose des Prostatakarzinoms einnehmen und ihre Implementierung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms wird von führenden Urologen der Europäischen Urologen-Gemeinschaft empfohlen [46].

3.5 MRT-Fusionsbiopsie der Prostata und ihre Qualität im klinischen Alltag

In den bisher beschriebenen Arbeiten wurde näher auf Detektionsraten sowie die Diskrepanz zwischen radiologischer Diagnose im mpMRT und dem

histopathologischen Verteilungsmuster nach der gezielten Biopsie eingegangen. Der Erfolg einer gezielten Biopsie ist aber nicht nur von der Qualität der Bildgebung und dem Pathologen abhängig, sondern auch vom Untersucher und der Qualität der Fusion. Die MRT/Ultraschall-gestützte Fusionsbiopsie nutzt die im MRT gewonnenen Erkenntnisse zur gezielten Biopsie im transrektalen Ultraschall. Dadurch ist eine Integration der Biopsie einer MR-morphologischen suspekten Läsion in der Prostata in den klinischen Alltag möglich. Man unterscheidet zwischen kognitiver und softwaregestützter Fusion. Im klinischen Alltag wird vornehmlich die softwaregestützte Fusion durchgeführt. Hierbei werden die MRT Bilder mit den Ultraschallbildern übereinandergelegt, wodurch eine gezielte Biopsie der im MRT beschriebenen Läsion möglich ist. Zur Fusion verwendet man die axiale T2-Sequenz des mpMRT. In der folgenden Abbildung 6 ist die Fusion einer PI-RADS 5 Läsion abgebildet.

Platzhalter für Abbildung 6, einsehbar unter
Schlenker B, Apfelbeck M, Buchner A, Stief C, Clevert DA. MRI-TRUS fusion
biopsy of the prostate: Quality of image fusion in a clinical setting. Clin Hemorheol
Microcirc. 2018;70(4):433-440. doi: 10.3233/CH-189308
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation
enthalten.

Trotz ständiger technischer Weiterentwicklung unterliegt die Bildfusion zahlreicher Störfaktoren. In der vorliegenden Arbeit wurde die Qualität der Fusionsbiopsie im

klinischen Setting untersucht sowie Faktoren evaluiert, die die Bildfusion negativ beeinflussen können [47]. Die Ergebnisse wurden zum einen mit dem histopathologischen Ergebnis des Targets sowie mit dem PI-RADS Score korreliert. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert, suspekter Läsion im mpMRT, definiert als \geq PI-RADS 3). Die Fusion wurde durch eine Ebenenfusion mit dem Philips Percunav System (Philips Medical Systems, Bothell, WA) durchgeführt. Bei jedem Patienten erfolgte zusätzlich leitliniengerecht eine randomisierte 12-fach Biopsie [7,37]. Die Genauigkeit der Bildfusion wurde durch zwei erfahrene Mediziner überprüft (ein Radiologe mit 18 Jahren Erfahrung, 1 Urologe mit 5 Jahren Erfahrung in der Bildfusion) anhand einer 5 Punkte Likert-Skala korreliert mit dem PI-RADS Score sowie dem histopathologischen Befund des Targets mittels des Chi-Quadrat-Tests. Qualitätskriterien waren der Füllungszustand der Harnblase (Abbildung 7), die Dicke der Rektumwand, die Übereinstimmung der Lokalisation des Targets in beiden Bildgebungsmodalitäten sowie die Konkordanz des rechten und linken Prostataseitenlappens in MRT sowie Ultraschall.

Platzhalter für Abbildung 7, einsehbar unter
Schlenker B, Apfelbeck M, Buchner A, Stief C, Clevert DA. MRI-TRUS fusion
biopsy of the prostate: Quality of image fusion in a clinical setting. Clin Hemorheol
Microcirc. 2018;70(4):433-440. doi: 10.3233/CH-189308
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation
enthalten.

50 Patienten mit einem medianen Prostatavolumen von 56,3 ml (26-160 ml) wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht [47]. In allen Patienten konnte eine erfolgreiche Bildfusion durchgeführt werden. 26/50 Patienten hatten eine PI-RADS 4 Läsion, 13/50 Patienten eine PI-RADS 5 Läsion und 11/50 eine PI-RADS 3 Läsion. Ein Prostatakarzinom wurde in 13,8 % (4/29) der Patienten mit einer PIRADS 3 Läsion, in 51,7% (15/29) der Patienten mit einer PIRADS 4 Läsion und in 34,5% (10/29) der Patienten mit einer PIRADS 5 Läsion gefunden. Es zeigte sich eine Gesamtdetektionsrate von 58 % (29/50 Patienten) in der Target-Biopsie im Vergleich zu 76 % (38/50 Patienten) in der systematischen Biopsie. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (\geq Gleason 7a) wurde in 58,6 % (17/29) der Patienten im Target detektiert im Gegensatz zu 50 % (19/38) im Rahmen der systematischen Biopsie.

Anhand des Chi-Quadrat-Testes konnte weder eine statistische Korrelation zwischen der Qualität der Fusion und dem PI-RADS Score ($p=0,79$) noch zwischen der Qualität der Fusion und dem Gleason Score ($p = 0,44$) eruiert werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Bildfusion zwei verschiedener Bildmodalitäten zwar vielen Störfaktoren unterliegt, diese aber keine statistisch signifikante Auswirkung auf das Ergebnis der Biopsie haben und auch unabhängig vom PI-RADS Score sind.

3.6 Individualisierte Therapie und Nachsorge des organbegrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms

Die Erkenntnis, dass Patienten mit einem wenig aggressiven Prostatakarzinom (\leq Gleason 7a) wenig von einer radikalen Prostatektomie profitieren und für viele dieser Patienten diese eine Übertherapie darstellt [8], führte zur Einführung neuer Therapieverfahren mit Organerhaltung der Prostata und gezielter Tumorausschaltung (fokale Therapie). Die fokale Therapie soll hierbei die Lücke zwischen den radikalen Therapien sowie der aktiven Überwachung schließen. Allerdings stellt die Nachsorge nach fokaler Therapie aktuell noch eine Herausforderung dar, da allgemein gültige Kriterien wie nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Radiatio fehlen. ASTRO- oder PHOENIX-Kriterien wie sie zur PSA-Verlaufskontrolle nach einer Strahlentherapie zur Verfügung stehen, fehlen [48,49]. Ebenso gibt es keine radiologischen Klassifizierungsschemata zur Nachsorge nach fokaler Therapie unabhängig der Modalität [50]. Im Folgenden werden individualisierte Nachsorgemodalitäten nach fokaler Therapie evaluiert.

3.6.1 Die Kontrastmittelsonographie in Kombination mit mpMRT-Bildfusion zum Monitoring des Therapieerfolges nach einer Therapie der Prostata mit hoch intensiven fokussierten Ultraschallwellen (HIFU)

Die HIFU-Therapie stellt eine alternative Therapieform zur aktiven Überwachung, radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie für Patienten mit einer geringen Tumormasse sowie einem gering bis intermediär-Risiko-Prostatakarzinoms dar. Im

Vordergrund der Behandlung steht hierbei die gezielte Tumorausschaltung mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand unter Erhalt der Organfunktion. Damit kann für den Patienten die Lebensqualität (Potenz und Kontinenz) erhalten bleiben [51]. Mit den modernen Geräten zur HIFU-Therapie ist ein direktes Monitoring des Therapieerfolges mittels Kontrastmittelsonographie (Contrast enhanced ultrasound, CEUS) unmittelbar nach der Behandlung möglich. In dieser Studie wurde die Aussagekraft der Kontrastmittelsonographie nach HIFU-Therapie in Kombination mit MRT-Fusion evaluiert. CEUS erfolgte vor der Behandlung, unmittelbar nach der Therapie sowie 24 h postoperativ [52]. In der Zeit zwischen Oktober 2016 und November 2017 wurden insgesamt 12 Patienten untersucht. Davon hatten 6 Patienten einen Gleason 6, 5 Patienten einen Gleason 7a Tumor und ein Patient hatte ein biochemisches Rezidiv nach Strahlentherapie bestätigt mittels PSMA-PET-CT. Eine bioptische Sicherung des Rezidivs wurde aufgrund des Alters und Allgemeinzustandes des Patienten nicht durchgeführt. Bei allen Patienten zeigte sich keine Hypervaskularisierung des Tumors in der präoperativen Kontrastmittelsonographie (Abbildung 8).

Platzhalter für Abbildung 8, einsehbar unter
Apfelbeck M, Clevert DA, Ricke J, Stief C, Schlenker B. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) with MRI image fusion for monitoring focal therapy of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU). Clin Hemorheol Microcirc. 2018;69(1-2):93-100. doi: 10.3233/CH-189123.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Unmittelbar bzw. 24 h postoperativ stellt sich mittels CEUS ein deutlich abladiertes Behandlungsareal ohne Zeichen der Perfusion (Abbildung 9) dar. Lediglich in den anterioren Arealen zeigt sich eine Restperfusion. Diese ergibt sich, aufgrund der maximalen Eindringtiefe der Ultraschallwellen von 4 cm. CEUS zeigt keine Unterschiede des Behandlungsdefektes unmittelbar bzw. 24 h nach der Behandlung.

Platzhalter für Abbildung 9, einsehbar unter
Apfelbeck M, Clevert DA, Ricke J, Stief C, Schlenker B. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) with MRI image fusion for monitoring focal therapy of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU). Clin Hemorheol Microcirc. 2018;69(1-2):93-100. doi: 10.3233/CH-189123.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CEUS sich zur unmittelbaren Erfolgskontrolle nach HIFU-Therapie eignet und dem Behandler die Möglichkeit gibt unmittelbar in der gleichen Sitzung nachzubehandelnden.

3.6.2 Die Kontrastmittelsonographie (CEUS) in Kombination mit dem mpMRT zur Nachsorge nach fokaler Therapie der Prostata mittels hoch intensiven fokussierten Ultraschallwellen (HIFU)

In der vorangegangenen Arbeit wurde der Nutzen der Kontrastmittelsonographie in der unmittelbaren Erfolgskontrolle nach HIFU evaluiert. In der nachfolgenden Studie wird der Stellenwert von CEUS in der Nachsorge nach fokaler HIFU-Therapie der Prostata aufgrund eines Prostatakarzinoms evaluiert [53]. Aktuell stellt die radiologische Nachsorge nach organerhaltender (fokaler Therapie) der Prostata immer noch eine Herausforderung dar. Das mpMRT der Prostata wird 6 -12 Monate beziehungsweise 18 Monate nach fokaler Therapie empfohlen [54], hat allerdings eine geringe Sensitivität von 25 % [51] und kann damit eine Biopsie der Prostata in der Nachsorge noch nicht ersetzen. Aktuell ist wenig bekannt wie schnell sich das Gewebe nach fokaler Therapie abbaut. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes erfolgte ein Monitoring mittels Kontrastmittelsonographie in dreimonatlichen Abständen bis zu einem Jahr nach fokaler Therapie der Prostata mit HIFU. Retrospektiv wurden zwischen Oktober 2016 und Januar 2018 4 Patienten mit einem Gleason 6 und 4 Patienten mit einem Gleason 7a Prostatakarzinom untersucht. Bei 7 Patienten wurde eine Hemiablation der Prostata durchgeführt. Aufgrund des hohen Alters sowie der Komorbiditäten erfolgte bei einem Patienten eine Ganzdrüsenbehandlung. Drei und 6 Monate nach der Behandlung konnte mit CEUS keine Perfusion des behandelten Areals nachgewiesen werden, lediglich die anterioren Anteile der Prostata zeigten noch einen Restsaum an Vaskularisierung (Abbildung 10). Nach 9 und 12 Monaten ist das durch die Behandlung entstandene nekrotische Drüsengewebe vollständig abgebaut und der behandelte Seitenlappen zeigt sich sonographisch komplett atrophiert.

Platzhalter für Abbildung 10, einsehbar unter
Apfelbeck M, Chaloupka M, Schlenker B, Stief CG, Clevert DA. Follow-up after focal therapy of the prostate with high intensity focused ultrasound (HIFU) using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in combination with MRI image fusion. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):135-143. doi: 10.3233/CH-199222.
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Es handelt sich hierbei um die erste Studie die die Kontrastmittelsonographie in der Nachsorge nach fokaler Therapie gemeinsam mit MRT-Ultraschallfusion evaluierte. Abschließend lässt sich sagen, dass sich mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie der Abbau des Gewebes nach HIFU-Therapie gut darstellen lässt. Inwiefern jedoch ein Tumorrezidiv mit CEUS detektiert werden kann, bleibt offen. Hinzuweisen ist auf den limitierenden Faktor dieser Studie, der durch die geringe Patientenzahl gekennzeichnet ist.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Neue diagnostische Ansätze wie das mpMRT gewannen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung und verbesserten die Diagnostik des Prostatakarzinoms [16]. Das Wissen der Übertherapie wenig aggressiver Prostatakarzinome durch die radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie [8], erfordert neue risikostratifizierte multimodale Therapieansätze und eine präzise Diagnostik.

Das Ziel des vorliegenden Habilitationsprojekts war die Evaluation moderner diagnostischer Methoden in der Primärdiagnostik sowie in der Nachsorge individueller therapeutischer Konzepte beim Prostatakarzinom. Zunächst wurden Erkenntnisse der Qualität der gezielten Biopsie basierend auf der Fusion von MRT und Ultraschallbildern gewonnen. Diese unterliegt einigen Störfaktoren. Anhand unserer Analysen stehen diese jedoch in keinem Zusammenhang zur radiologischen oder pathologischen Klassifizierung des Tumors. Obwohl die MRT-/Ultraschallfusionsbiopsie die Detektionsrate des Prostatakarzinoms deutlich verbessert hat, hat sich das Problem der häufigen Fehleinschätzung des richtigen Gleason-Scores und damit des Aggressivitätsmusters des Tumors im Rahmen der Biopsie, durch den Pathologen, durch die gezielte Biopsie nicht verbessert. Das konnten wir durch einen Vergleich des Gleason-Scores des Targets mit der Histologie des Prostatektomiepräparates im Rahmen einer *matched-pair* Analyse zeigen. Ein weiteres Problem des mpMRT stellt der Umgang mit den als PI-RADS 3 klassifizierten Läsionen dar. Per definitionem birgt eine PI-RADS 3 Läsion eine 50:50 Chance für das Vorliegen eines signifikanten Karzinoms. Wir untersuchten diesen Sachverhalt

genauer und konnten eine geringere Detektionsrate von 26.8 % ermitteln. Davon handelt es sich bei den meisten um klinisch nicht signifikante Tumore. Damit könnte in Zukunft eine PI-RADS 3 Läsion gegebenenfalls überwacht und nicht primär biopsiert werden. Das mpMRT beschreibt gemäß der PI-RADS-Klassifikation die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen klinisch signifikanter Tumore, dennoch findet sich in der Histologie häufig trotzdem ein Gleason 6 und damit ein klinisch nicht signifikanter Tumor [33]. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes konnten keine unabhängigen Risikofaktoren für diesen Sachverhalt eruiert werden. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz in Bezug auf den PI-RADS-Score. Gezeigt werden konnten allerdings klinische Prädiktoren für ein negatives Ergebnis einer im mpMRT suspekten beziehungsweise hoch suspekten Läsion für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Hierbei wurden das Prostatavolumen, Lokalisation der Zielläsion in der Transitionalzone sowie bereits eine Biopsie in der Vorgeschichte als unabhängige Faktoren für das Vorliegen eines gutartigen histologischen Ergebnisses einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion eruiert.

Nicht nur im Rahmen der Primärdiagnostik, sondern auch in der Nachsorge nach einer fokalen Therapie des Prostatakarzinoms spielt das mpMRT eine große Rolle. Gemäß aktueller Konsensus-Empfehlungen soll nach 6-12 Monaten sowie nach 18 Monaten nach fokaler Therapie unabhängig der Modalität ein mpMRT durchgeführt werden [54]. Aktuell zeigt diese allerdings eine geringe Sensitivität in der Vorhersagekraft eines Rezidivs nach fokaler Therapie [51] und kann die Biopsie zum Ausschluss eines Rezidivs oder Residualtumors nicht ersetzen. Die geringe und heterogene Sensitivität des MRT's nach fokaler Therapie in der Detektion eines Rezidiv-oder Residualtumors wurde durch mehrere Studien gezeigt und bewegt sich zwischen 25 und 91 % in der

Literatur [51,55,56]. Mit einem negativ prädiktiven Wert zwischen 94 und 97 %, und einem positiv prädiktiven Wert zwischen 12,8 und 23,1 % [51,55,56].

Zur Evaluation des Therapieerfolges sowie zum Monitoring der Nachsorge nach fokaler Therapie waren wir die erste Studiengruppe, die den Stellenwert der Kontrastmittelsonographie evaluierten und zeigen konnten, dass diese sich gut eignet zur unmittelbar postoperativen Erfolgskontrolle der Ablation. Der Stellenwert im Rahmen der Nachsorge jedoch noch weiter untersucht werden muss.

In Zukunft wird eine möglichst immer präzisere Bildgebung zur Diagnostik des Prostatakarzinoms einen immer höheren Stellenwert einnehmen um eine für den Patienten maßgeschneiderte onkologische Behandlung zu ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, Anderson BO, Aremu O, Artaman A, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Ba Saleem HO, Barac A, Bennett JR, Bensenor IM, Bhakta N, Brenner H, Cahuana-Hurtado L, Castaneda-Orjuela CA, Catala-Lopez F, Choi JJ, Christopher DJ, Chung SC, Curado MP, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Dey S, Dharmaratne SD, Doku DT, Driscoll TR, Dubey M, Ebrahimi H, Edessa D, El-Khatib Z, Endries AY, Fischer F, Force LM, Foreman KJ, Gebrehiwot SW, Gopalani SV, Grosso G, Gupta R, Gyawali B, Hamadeh RR, Hamidi S, Harvey J, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Heibati B, Hiluf MK, Horita N, Hosgood HD, Ilesanmi OS, Innos K, Islami F, Jakovljevic MB, Johnson SC, Jonas JB, Kasaeian A, Kassa TD, Khader YS, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khosravi MH, Khubchandani J, Kopec JA, Kumar GA, Kutz M, Lad DP, Lafranconi A, Lan Q, Legesse Y, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mantovani LG, McMahon BJ, Meier T, Melaku YA, Melku M, Memiah P, Mendoza W, Meretoja TJ, Mezgebe HB, Miller TR, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moraga P, Mousavi SM, Nangia V, Nguyen CT, Nong VM, Ogbo FA, Olagunju AT, Pa M, Park EK, Patel T, Pereira DM, Pishgar F, Postma MJ, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rawaf S, Rawaf DL, Roshandel G, Safiri S, Salimzadeh H, Sanabria JR, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sepanlou SG, Shackelford KA, Shaikh MA, Sharif-Alhoseini M, She J, Shin MJ, Shiue I, Shrimel MG, Sinke AH, Sisay M, Sligar A, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabares-Seisdedos R, Tessema GA, Topor-Madry R, Tran TT, Tran BX, Ukwaja KN, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Williams HC, Yimer NB, Yonemoto N, Younis MZ, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 1;4(11):1553-1568.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4.
3. RKI RKI. Zentrum für Krebsregisterdaten www.krebsdaten.de[updated 17/12/2019; cited 2021 21/03].
4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
5. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen TP, Stenman UH, Godtman RA, Stinesen Kollberg K, Moss

- SM, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk EA, Bangma C, De Koning HJ, Schröder FH, Auvinen A. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):43-51.
6. 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 Feb;40(2):244-52.
 7. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillissen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2020 Nov 7.
 8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Andren O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2319-2329.
 9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mänttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
 10. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424.
 11. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, Cornford P, Montorsi F, Mottet N, Wirth M, Van Poppel H. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol.* 2018 Sep;74(3):357-368.
 12. Klotz L. Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eur Urol.* 2013 Jul;64(1):37-9.
 13. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB, Nezoslosky MD, Beard CJ, Choueiri TK, Martin NE, Orio PF, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2015 Aug;194(2):343-9.
 14. Dasgupta P, Davis J, Hughes S. NICE guidelines on prostate cancer 2019. *BJU international.* 2019;124(1):1-1.
 15. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746-57.
 16. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C,

- Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777.
17. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M, group Ps. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10071):815-822.
 18. Sheridan AD, Nath SK, Aneja S, Syed JS, Pahade J, Mathur M, Sprenkle P, Weinreb JC, Spektor M. MRI-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 Category 5 Lesions Found False-Positive at Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 May;210(5):W218-w225.
 19. Seisen T, Roudot-Thoraval F, Bosset PO, Beaugerie A, Allory Y, Vordos D, Abbou CC, De La Taille A, Salomon L. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason \leq 6 on biopsy cores. *World J Urol*. 2015 Jun;33(6):787-92.
 20. Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, Karl A, Tan GY, Ergün S, Tewari AK, Stief CG, Seitz M, Reich O. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urol Oncol*. 2011 Sep-Oct;29(5):508-14.
 21. Herlemann A, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Stief CG, Gratzke C, Tritschler S. Postoperative upgrading of prostate cancer in men \geq 75 years: a propensity score-matched analysis. *World J Urol*. 2017 Oct;35(10):1517-1524.
 22. Evans SM, Patabendi Bandarage V, Kronborg C, Earnest A, Millar J, Clouston D. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry - Victoria. *Prostate Int*. 2016 Dec;4(4):145-151.
 23. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):1019-24.
 24. Lellig E, Gratzke C, Kretschmer A, Stief C. Final pathohistology after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (AS). *World J Urol*. 2015 Jul;33(7):917-22.
 25. Porcaro AB, Siracusano S, de Luyk N, Corsi P, Sebben M, Tafuri A, Mattevi D, Bizzotto L, Tamanini I, Cerruto MA, Martignoni G, Brunelli M, Artibani W. Low-Risk Prostate Cancer and Tumor Upgrading in the Surgical Specimen: Analysis of Clinical Factors Predicting Tumor Upgrading in a Contemporary Series of Patients Who were Evaluated According to the Modified Gleason Score Grading System. *Curr Urol*. 2017 Aug;10(3):118-125.
 26. Apfelbeck M, Tritschler S, Clevert DA, Buchner A, Chaloupka M, Kretschmer A, Herlemann A, Stief C, Schlenker B. Postoperative change in Gleason score of prostate cancer in fusion targeted biopsy: a matched pair analysis. *Scand J Urol*. 2021 Feb;55(1):27-32.
 27. Egevad L, Ahmad AS, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Compérat E, Evans AJ, Griffiths D, Grobholz R, Kristiansen G, Langner C, Lopez-Beltran A, Montironi R, Moss

- S, Oliveira P, Vainer B, Varma M, Camparo P. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*. 2013 Jan;62(2):247-56.
28. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, Laniado M, Baretton G, Froehner M, Zastrow S, Wirth M. Direct comparison of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) results with final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/ultrasonography-fusion biopsy. *BJU Int*. 2016 Aug;118(2):213-20.
29. Arsov C, Becker N, Rabenalt R, Hiester A, Quentin M, Dietzel F, Antoch G, Gabbert HE, Albers P, Schimmöller L. The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Nov;141(11):2061-8.
30. Calio BP, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Maruf M, Jain AL, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA, Turkbey B. Risk of Upgrading from Prostate Biopsy to Radical Prostatectomy Pathology-Does Saturation Biopsy of Index Lesion during Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy Help? *J Urol*. 2018 Apr;199(4):976-982.
31. Le JD, Stephenson S, Brugger M, Lu DY, Lieu P, Sonn GA, Natarajan S, Dorey FJ, Huang J, Margolis DJ, Reiter RE, Marks LS. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *J Urol*. 2014 Nov;192(5):1367-73.
32. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, Litjens G, McKenney JK, Melamed J, Mottet N, Paner GP, Samarasinghe H, Schoots IG, Simko JP, Tsuzuki T, Varma M, Warren AY, Wheeler TM, Williamson SR, Iczkowski KA, Members IGWP. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2020;44(8):e87-e99.
33. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16-40.
34. Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, Schlenker B, Stief C, Clevert DA, Apfelbeck M. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;73(1):105-111.
35. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015 Jan 27;313(4):390-7.
36. Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(2):165-170.
37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019 <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [cited 2021 20/03].

38. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
39. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate Cancer - A Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions. *Curr Urol*. 2015 Jul;8(2):96-100.
40. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. 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. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):22-9.
41. Sathianathen NJ, Konety BR, Soubra A, Metzger GJ, Spilseth B, Murugan P, Weight CJ, Ordonez MA, Warlick CA. Which scores need a core? An evaluation of MR-targeted biopsy yield by PIRADS score across different biopsy indications. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Nov;21(4):573-578.
42. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int*. 2013 Nov;112 Suppl 2:6-20.
43. Walker SM, Mehralivand S, Harmon SA, Sanford T, Merino MJ, Wood BJ, Shih JH, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Prospective Evaluation of PI-RADS Version 2.1 for Prostate Cancer Detection. *American Journal of Roentgenology*. 2020 2020/11/01;215(5):1098-1103.
44. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351.
45. Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, Schlenker B, Stief CG, Chaloupka M, Clevert DA. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic¹. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(4):503-511.
46. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol*. 2021 Mar;79(3):327-329.
47. Schlenker B, Apfelbeck M, Buchner A, Stief C, Clevert DA. MRI-TRUS fusion biopsy of the prostate: Quality of image fusion in a clinical setting. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(4):433-440.
48. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74.
49. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL.

- Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):797-802.
50. van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, Eggener SE, Gill IS, Joniau S, Kovacs G, Pahernik S, de la Rosette JJ, Rouvière O, Salomon G, Ward JF, Scardino PT. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1078-83.
 51. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, Heidenreich A, Stolzenburg JU, Schostak M, Blana A. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol*. 2018 Apr;199(4):983-989.
 52. Apfelbeck M, Clevert DA, Ricke J, Stief C, Schlenker B. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) with MRI image fusion for monitoring focal therapy of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU)1. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(1-2):93-100.
 53. Apfelbeck M, Chaloupka M, Schlenker B, Stief CG, Clevert DA. Follow-up after focal therapy of the prostate with high intensity focused ultrasound (HIFU) using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in combination with MRI image fusion. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;73(1):135-143.
 54. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, Coleman J, de la Rosette J, Turkbey B, Wood BJ, Gorin MA, Sidana A, Ghai S, Tay KJ, Ward JF, Sanchez-Salas R, Muller BG, Malavaud B, Mozer P, Crouzet S, Choyke PL, Ukimura O, Rastinehad AR, Pinto PA. Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur Urol*. 2020 Sep;78(3):371-378.
 55. Blazeovski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Delprado W, Shnier R, Haynes AM, Cusick T, Thompson J, Stricker P. Oncological and Quality-of-life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer: A Biopsy-monitored Prospective Cohort. *Eur Urol Oncol*. 2020 Jun;3(3):283-290.
 56. Dickinson L, Ahmed HU, Hindley RG, McCartan N, Freeman A, Allen C, Emberton M, Kirkham AP. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2017 Jan;35(1):30.e9-30.e15.
 57. Davalos RV, Bhonsle S, Neal RE, 2nd. Implications and considerations of thermal effects when applying irreversible electroporation tissue ablation therapy. *Prostate*. 2015 Jul 1;75(10):1114-8.

6. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

Apfelbeck M, Tritschler S, Clevert DA, Buchner A, Chaloupka M, Kretschmer A, Herlemann A, Stief C, Schlenker B

Postoperative change in Gleason score of prostate cancer in fusion targeted biopsy: a matched pair analysis. Scand J Urol. 2021 Feb;55(1):27-32. doi: 10.1080/21681805.2020.1849390.

Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, Schlenker B, Stief CG, Chaloupka M, Clevert DA

Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic¹. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(4):503-511. doi: 10.3233/CH-209225

Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, Schlenker B, Stief C, Clevert DA, **Apfelbeck M**.

Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging.

Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-111. doi: 10.3233/CH-199223

Apfelbeck M, Chaloupka M, Schlenker B, Stief CG, Clevert DA.

Follow-up after focal therapy of the prostate with high intensity focused ultrasound (HIFU) using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in combination with MRI image fusion.

Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):135-143. doi: 10.3233/CH-199222.

Schlenker B*, **Apfelbeck M**, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA.

Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting.

Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71[57]:165-170. doi: 10.3233/CH-189407.

(*geteilte Erstautorenschaft)

Schlenker B, **Apfelbeck M**, Buchner A, Stief C, Clevert DA

MRI-TRUS fusion biopsy of the prostate: Quality of image fusion in a clinical setting.

Clin Hemorheol Microcirc. 2018;70(4):433-440. doi: 10.3233/CH-189308.

(*geteilte Erstautorenschaft)

Apfelbeck M*, Clevert DA, Ricke J, Stief C, Schlenker B.

Contrast enhanced ultrasound (CEUS) with MRI image fusion for monitoring focal therapy of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU)1.

Clin Hemorheol Microcirc. 2018;69(1-2):93-100. doi: 10.3233/CH-189123.

(*geteilte Erstautorenschaft)

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Prostatakarzinoms gemäß der Konsensus-Konferenz der International Society of Urothology in 5 Graduierungs-/Prognosegruppen basierend auf dem Gleason Score.....	5
Abbildung 1: Vergleich der Änderung der Gleason-Graduierung von der Biopsie zum Prostatektomiepräparat unterschieden zwischen Target- und randomisierter Biopsie bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	11
Abbildung 2: Subgruppenanalyse: Rate an „Upgrading“, „Downgrading“ oder Übereinstimmung der Gleason-Scores zwischen Target- und systematischer Biopsie bei Patienten mit Gleason Score 6 oder 7a in der Biopsie	12
Abbildung 3: Korrelation der in der Targetbiopsie detektierten Gleason 6 Tumore mit dem PI-RADS Score.....	15
Abbildung 4: Univariate Analyse der maximalen Tumordinfiltration pro Stanze und dem Upgrading zu klinisch signifikantem Prostatakarzinom	16
Abbildung 5: Spezifität und Sensitivität der durch die multivariate Regressionsanalyse ermittelten klinischen Prädiktoren für ein benignes oder malignes histopathologisches Ergebnis einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion dargestellt mit Hilfe der Area under the curve (AUC)	21
Abbildung 6: Darstellung der Bildfusion einer PI-RADS 5 Läsion im mpMRT in der dorsomedialen peripheren Zone sowie die korrespondierende hypodense Läsion im Ultraschall im Zweibildmodus	22
Abbildung 7: Bildfusion einer PI-RADS 5 Läsion mit unterschiedlicher Blasenfüllung im mpMRT und im Ultraschall	23
Abbildung 8: a) Target-Läsion (PI-RADS 4) in der axialen T2-Sequenz des mpMRT..... b) Target Läsion in der Kontrastmittelsonographie präoperativ.....	26 26
Abbildung 9: a) Target-Läsion T1 in der axialen T2-Sequenz des mpMRT b) Target-Läsion 24 h postoperativ in der Kontrastmittelsonographie	27 27
.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 10: Das behandelte Areal in der Kontrastmittelsonographie 6 Monate postoperativ.....	28

8. Abkürzungsverzeichnis

CEUS	contrast enhanced ultrasound
CT	Computertomographie
HIFU	hoch intensive fokussierte Ultraschallwellen
KI	Konfidenzintervall
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran Antigen