

Aus der Urologischen Abteilung der Kliniken Südostbayern AG

Ärztliche Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Tom-Philipp Zucker

***Evaluierung der 3-T-MR Fusions Biopsie mit dem BioJetSystem  
perineal und transrektal***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Charlotte Hagenau

aus Traunstein

2023

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Zaak

Mitberichterstatter: PD Dr. Philipp Weinhold

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

*Meinem Opa Wilhelm Eberl gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Einführung in die Problematik .....	9
1.2 Fragestellung und Zielsetzung .....	12
<b>2. Grundlagen.....</b>	<b>14</b>
2.1 Anatomie der Prostata.....	14
2.2 Prostatakarzinom.....	15
2.2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms .....	15
2.2.2 Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	16
2.2.3 Histologie des Prostatakarzinoms.....	21
2.2.4 Staging.....	28
2.2.5 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms.....	29
2.3 MRT der Prostata .....	33
2.3.1 morphologische Bildgebung .....	34
2.3.2 Funktionelle MRT-Methoden.....	35
2.3.3 PI-RADs Klassifikation.....	38
2.4 Prostatastanzbiopsie.....	40
<b>3. Patienten, Material und Methoden.....</b>	<b>45</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	45
3.2 Untersuchte Parameter .....	45
3.2.1 Präoperative Parameter.....	45
3.2.2 Operative Parameter .....	46
3.2.3 Postoperative Parameter.....	46
3.3 Multiparametrische Magnetresonanztomographie .....	47
3.3.1 Durchführung.....	47
3.3.2 Bildanalyse .....	48
3.4 Fusionsbiopsie.....	50
3.5 Histopathologie.....	59
3.6 Statistische Analyse.....	60

---

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>62</b>
4.1	Deskriptive Statistik .....	62
4.1.1	präoperativ ermittelte Werte .....	62
4.1.2	Intraoperativ ermittelte Werte .....	64
4.1.3	Postoperativ ermittelte Werte .....	64
4.2	Auswertung der Statistik.....	67
4.2.1	Klinische Parameter und Biopsie-Befund .....	67
4.2.2	Vergleich mpMRT Befund und Biopsie Befund.....	70
4.2.3	Vergleich Fusionsbiopsie und Standardbiopsie .....	73
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
5.1	Präklinische Parameter .....	80
5.2	mpMRT.....	82
5.3	Standard- und Fusionsbiopsie.....	84
5.4	Biopsieindikation.....	88
5.5	Negative Fusionsbiopsie bei positiver Standardbiopsie .....	89
5.6	Stärken und Limitationen.....	92
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>109</b>
	<b>Danksagungen .....</b>	<b>111</b>
	<b>Affidavit .....</b>	<b>112</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wesentliche Unterschiede zwischen PI-RADs-Klassifikation Version 1 und 2 .....	39
Tabelle 2: Patientencharakteristika .....	62
Tabelle 3: Biopsieart.....	63
Tabelle 4: Vergebene PI-RADs-Klassifikation im mpMRT .....	63
Tabelle 5: Postoperative Komplikationen .....	64
Tabelle 6: Gleason-Score in der Biopsie.....	65
Tabelle 7: Tumornachweis und Tastbefund der DRU .....	68
Tabelle 8: Quotient freier PSA-Wert/ Gesamt-PSA-Wert und Tumornachweis .....	69
Tabelle 9: PSA-Dichte und Tumornachweis .....	69
Tabelle 10: ISUPmin im mpMRT im Vergleich zur ISUP-Klassifikation in der Biopsie.....	73
Tabelle 11: ISUPmax im mpMRT im Vergleich zur ISUP-Klassifikation in der Biopsie ....	73
Tabelle 12: Standardbiopsie und Fusionsbiopsie im Vergleich.....	74
Tabelle 13: Vergleich Fusions- und Standardbiopsie hinsichtlich klinisch signifikanten Tumornachweis .....	75
Tabelle 14: klinisch signifikanter Tumornachweis mittels Standardbiopsie.....	75
Tabelle 15: klinisch signifikanter Tumornachweis mittels Fusionsbiopsie .....	75
Tabelle 16: Tumornachweis durch Kombination aus Standard- und Fusionsbiopsie.....	76
Tabelle 17: Tumornachweis in der Standardbiopsie bei negativer Fusionsbiopsie.....	77
Tabelle 18: Tumornachweis Standardbiopsie .....	78
Tabelle 19: Tumornachweis Fusionsbiopsie .....	78
Tabelle 20: Vergleich der TRUS- und Fusionsbiopsie-Ergebnisse .....	86
Tabelle 21: Vergleich der mpMRT-Ergebnisse .....	86

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Aufbau der Prostata nach McNeal (Schlemmer 2017) .....	14
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Prostata im mpMRT Befund .....	49
Abbildung 3: Gekoppelte Monitore .....	51
Abbildung 4: Fusion der mpMRT Bilder mit Sonographiebildern .....	52
Abbildung 5: Einbringen der Biopsienadel unter Ultraschallkontrolle .....	53
Abbildung 6: Operationsliege zur Durchführung einer perinealen Fusionsbiopsie.....	54
Abbildung 7: Gelenkarm Solo B.....	55
Abbildung 8: Template für perineale Fusionsbiopsien .....	56
Abbildung 9: Stepper mit Template und Sonde für perineale Fusionsbiopsie .....	57
Abbildung 10: Gewählte dokumentierte Therapieentscheidungen .....	66
Abbildung 11: Gewählte Therapie bei Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors...	67
Abbildung 12: Tumornachweis nach PI-RADs-Score im mpMRT .....	71
Abbildung 13: Standardisierte Befunderstellung des mpMRT.....	110

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
BPH	<i>Benigne Prostathyperplasie</i>
DCE	<i>Dynamic Contrast Enhanced</i>
DRU	<i>Digital Rektale Untersuchung</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
HDR	<i>High Dose Rate</i>
HIFU	<i>Hochintensiver Fokussierter Ultraschall</i>
IgeL	<i>Individuelle Gesundheitsleistung</i>
IGRT	<i>Image Guided Radiotherapy</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LDR	<i>Low Dose Rate</i>
mpMRT	<i>multiparametrische Magnetresonanztomographie</i>
NPV	<i>Negativ Prädiktiver Wert</i>
PI-RADs	<i>Prostate Imaging and Reporting Data System</i>
PPV	<i>Positiv Prädiktiver Wert</i>
PSA	<i>Prostataspezifisches Antigen</i>
RCT	<i>Randomised Controlled Trial - randomisiert kontrollierte Studie</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
TRUS	<i>Transrektaler Ultraschall</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>



## 1. Einleitung

### 1.1 Einführung in die Problematik

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Mit 58 780 Neuerkrankungen steht das Prostatakarzinom an erster Stelle der malignen Neoplasien und mit 14 417 Sterbefällen an zweiter Stelle der tumorassoziierten Todesursachen. (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019).

Vor diesem Hintergrund kommt der Früherkennung eine essenzielle Bedeutung zu, denn im lokal begrenzten Stadium ist das Prostatakarzinom kurativ behandelbar (Aus et al. 2005; Knipper et al. 2021).

Ziel ist es asymptotische Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren und aggressiven Tumoren mit vitaler Bedrohung im organbegrenzten Stadium zu erkennen, um ihnen eine kurative Therapie anbieten zu können (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Knipper et al. 2021; Aus et al. 2005). Als klinisch signifikant zählen Tumore, welche einer direkten Therapie bedürfen und daher mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Gleason-Score  $\geq 7a$ , PSA-Wert  $\geq 10$  ng/ml, Tumornachweis in  $\geq 2$  Stanzten einer zwölf-fach Standardbiopsie oder Tumordinfiltration von  $\geq 50\%$  in einer Stanze (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Im Gegensatz dazu sollte die Rate an diagnostizierten klinisch nicht signifikantem Prostatakarzinom geringgehalten werden, um den Patienten die Belastung und mögliche Komplikationen der weiteren Diagnostik und Therapie zu ersparen (Ilic et al. 2018; Bangma et al. 2007).

Die Diagnostik umfasste lange Zeit lediglich die digital rektale Untersuchung (DRU), die bereits im Jahr 1905 von dem Urologen Hugh H. Young beschrieben wurde (Young 2002). Dabei wird die Prostata von transrektal mit dem Finger auf mögliche Veränderungen getastet. Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms können u.a. Verhärtungen, Unregelmäßigkeiten der Oberfläche getastet oder eine verminderte Schleimhautverschieblichkeit festgestellt werden (Manski

2018). Häufig findet sich jedoch bei auffälliger DRU bereits ein fortgeschrittener Tumorbefund mit organüberschreitendem Wachstum (Thompson et al. 1984).

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, welches nur in der Prostata gebildet wird und damit einen organspezifischen Marker für das Prostatakarzinom darstellt. Der PSA-Test wurde 1986 von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und diente zunächst der Verlaufsbeurteilung der Krankheit, später zeigte sich auch ein Nutzen in der Früherkennung (Catalona et al. 1991; Vessella und Lange 1993; Seamonds et al. 1986; Hugosson et al. 2019). In der Interpretation des PSA-Wertes kommen dem Alter des Patienten, der Prostatagröße und dem PSA-Verlauf eine essenzielle Bedeutung zu. Als kritischer Grenzwert wird ein PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml gewertet (Caplan und Kratz 2002; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Beachtet werden sollte, dass auch gutartige Erkrankungen der Prostata, wie die benigne Prostat hyperplasie oder die Prostatitis zu einer PSA Erhöhung führen können. Andererseits weisen bis zu einem Drittel der Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom keinen auffällig erhöhten PSA-Wert auf (Pelzer et al. 2005).

Die Kombination aus DRU und PSA-Wert Bestimmung gilt aktuell als Goldstandard für die Früherkennung des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021), weist jedoch oben genannte Einschränkungen auf.

Zur weiteren Diagnostik gewann die Bildgebung der Prostata zunehmend an Bedeutung.

Das Standardverfahren zur bildgebenden Untersuchung der Prostata war und ist der transrektale Ultraschall (TRUS) (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Dabei handelt es sich um ein einfaches und kostengünstiges Verfahren, bei dem eine Ultraschallsonde transrektal eingeführt und das Gewebe mit einer Frequenz zwischen 7,5MHz und 10 MHz untersucht wird. Auffällige Bereiche und damit möglicherweise malignitätssuspekte Areale zeigen häufig eine verstärkte Durchblutung, eine unregelmäßige Begrenzung, knotige Veränderungen oder Auffälligkeiten in der Ausdehnung der peripheren Zone (Lee et al. 2009; Raja et al. 2006). Ein eindeutiger Tumornachweis ist jedoch schwierig, da sowohl hypo- als auch hyperechogene Tumore existieren (Franiel und Beyersdorff 2007;

Raja et al. 2006). Bei unauffälliger DRU wird die Sensitivität des TRUS mit 30,4 % bis 52 %, die Spezifität mit 68 % bis 90 % und die Tumordetektionsrate mit lediglich 4,9 % angegeben (Coley et al. 1995; Simak et al. 1993; Ellis et al. 1994).

Vielversprechende Ergebnisse lieferte zusätzlich die Magnetresonanztomographie (MRT). Durch Etablierung verschiedener Sequenzen (Kontrastmitteldynamik, Diffusionsbildgebung, MR-Spektroskopie) stellt inzwischen die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) mit Sensitivitäts- bzw. Spezifitätswerten von 87 – 91 % bzw. 37 – 47% den bildgebenden Referenzstandard dar (Franiel et al. 2017; Ahmed et al. 2017; Drost et al. 2019; Drost et al. 2020). Die Durchführung wird seit 2021 in der S3 Leitlinie des Prostatakarzinoms in der Primärdiagnostik empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Bei Verdacht auf das Vorliegen ein Prostatakarzinoms folgt die histopathologische Diagnose-sicherung. Hierfür war jahrzehntelang die transrektale zwölf-fach Randombiopsie der Gold-standard. Abgesehen von nicht zu unterschätzenden Komplikationen mit Hospitalisierungs- und Sepsisraten von 4 % bis 7 % (Anastasiadis et al. 2015; Loeb et al. 2011) und 0,1 % bis 0,8% (Bennett et al. 2016) erreicht diese Biopsietechnik lediglich Sensitivitätswerte von 60 % bis 63 % (Ahmed et al. 2017; Drost et al. 2019; Drost et al. 2020). Dies bedeutet, dass eine signifikante Rate an Prostatakarzinomen nicht diagnostiziert wird (Falsch-Negativ-Rate von 37 % bis 40 %) und zweit und dritt Biopsien notwendig sind (Bennett et al. 2016; Ahmed et al. 2017).

Um die Detektionsrate von Prostatakarzinomen mittels Prostatastanzbiopsie zu verbessern, wurde nach Kopplungsmöglichkeiten der Biopsie mit den sensitiven mpMRT Bildern gesucht. Eine MR-gesteuerte Biopsie zeigte hierbei zwar gute Ergebnisse, bei jedoch hohem technischem und zeitlichem Aufwand (Pondman et al. 2008).

Durch Fortschreiten der technischen Entwicklung kristallisierte sich die Fusionsbiopsie als Methode der Wahl heraus. Dabei werden die präoperativ angefertigten mpMRT Bilder intraoperativ mit dem einfach verfügbaren transrektalen Ultraschallbild fusioniert und zusätzlich zur zwölf-fach Randombiopsie gezielte Gewebeproben aus MR-suspekten Arealen entnommen (Kam et al. 2014; Drost et al. 2019; Kasivisvanathan et al. 2018).

## 1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Fokus dieser Arbeit lag auf der Evaluierung der Fusionsbiopsie transperineal und transrektal in der Versorgungsforschung. Die Datenerhebung erfolgte von Juli 2016 bis Dezember 2018. Eingeschlossene Patienten wurden in der Regel ambulant im Klinikum Traunstein biopsiert und behandelt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -erfassung war die Durchführung einer Fusionsbiopsie nicht primär in den Leitlinien verankert. Zudem erfolgte diese Art der histologischen Diagnosesicherung zumeist an universitären Einrichtungen und größeren Kliniken. Auch aktuelle Studien basieren vorwiegend auf gepoolten Daten verschiedener Kliniken, teils mehrerer Länder, mit unterschiedlichen technischen und personellen Voraussetzungen bezogen auf die RadiologInnen, OperateurInnen und HistopathologInnen (Drost et al. 2019; Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018).

Bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit bestand klinisch oder laborchemisch der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Im Rahmen der ambulant urologischen Vorsorge erhielten alle Patienten zunächst eine Untersuchung mittels DRU und PSA-Wert Bestimmung. Bei auffälligem Befund folgte ein entsprechendes mpMRT unizentrisch in der Radiologie Oberland und wurde von zwei Fachärzten für Radiologie (R. S. und C. E.) mit langjähriger Fachkenntnis befundet. Verwendet wurde dabei ein 3 Tesla MR-Tomograph (MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen) mit hochauflösender Phased-array-32-Kanal-Technik ohne Endorektalspule. Eine suspekte mpMRT war gefolgt von einer Fusions- und zwölfmal Standardbiopsie, durchgeführt von zwei ambulant tätigen Fachärzten für Urologie (J. S. und D. Z.) mit mindestens 20 Jahren Berufserfahrung. Dabei erfolgten die Biopsien alle mit dem gleichen technischen System (BioJet- 3-D MRI/US Fusions System von DK Technologies North America) entweder transrektal oder perineal.

Die histopathologische Auswertung der Prostatastanzen fand in der Praxis für Pathologie Traunstein mit vier FachärztInnen für Pathologie (J. K., U. V., M. L., T. H.) statt.

Primäres Ziel der nachfolgenden Untersuchung war es, die im Rahmen des ambulant urologischen Versorgungsauftrages erhobenen Daten hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Negativ Prädiktiven Wert (NPV) und Positiv Prädiktiven Wert (PPV) bezüglich Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors in der Fusionsbiopsie und Standardbiopsie auszuwerten.

In einem zweiten Schritt sollten die Daten anschließend mit den Daten bereits vorhandener multizentrischer und teils überregionaler oder internationaler Studien verglichen werden. Hierfür wurden insbesondere die Studien PROMIS, PRECISION und ein aktueller Cochrane Review herangezogen (Ahmed et al. 2017; Drost et al. 2019; Drost et al. 2020; Kasivisvanathan et al. 2018).

Sekundäres Ziel war es folgende weitere Fragestellungen zu untersuchen:

- Mit welcher Zuverlässigkeit lässt sich im mpMRT ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom erkennen bzw. ausschließen?
- Mit welcher Genauigkeit lässt sich das Grading des Tumors bereits präbiptisch mittels mpMRT bestimmen?
- Welche Gründe gibt es für Tumornachweise in der Standardbiopsie bei unauffälliger Fusionsbiopsie?

## 2. Grundlagen

### 2.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine unpaare akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Sie dient als exokrine Drüse der Produktion des schwach sauren (pH 6,4) Prostatasekretes. Diese ca. kastaniengroße und normal 20 bis 25g schwere Drüse in Form einer umgedrehten Pyramide liegt extraperitoneal und befindet sich direkt unterhalb der Harnblase und umgibt den proximalen Anteil der Urethra. Hier münden auch die beiden Samenleiter und die Ausführungsgänge der Bläschendrüsen. Die Spitze wird auch apex prostatae genannt, während der breite Teil die basis prostatae darstellt. (Aumüller et al. 2014)

Essenziell für die Beurteilung und Befundung von Gewebeproben ist die Kenntnis über den anatomischen Aufbau der Prostata. Hierfür wird zumeist die Zoneneinteilung nach McNeal verwendet (vgl. Abbildung 1), die die Prostata in fünf Zonen unterteilt, basierend auf biologischen und histologischen Unterschieden (McNeal 1988). Dabei handelt es sich um die periurethrale Mantelzone, die die Harnröhre umgibt, die anteriore Zone, die sich ventral der Harnröhre findet und drüsenfrei ist, die Transitionalzone, eine paarige Übergangszone seitlich der periurethralen Mantelzone, die zentrale Zone, die den kranialen Anteil darstellt, in dem der

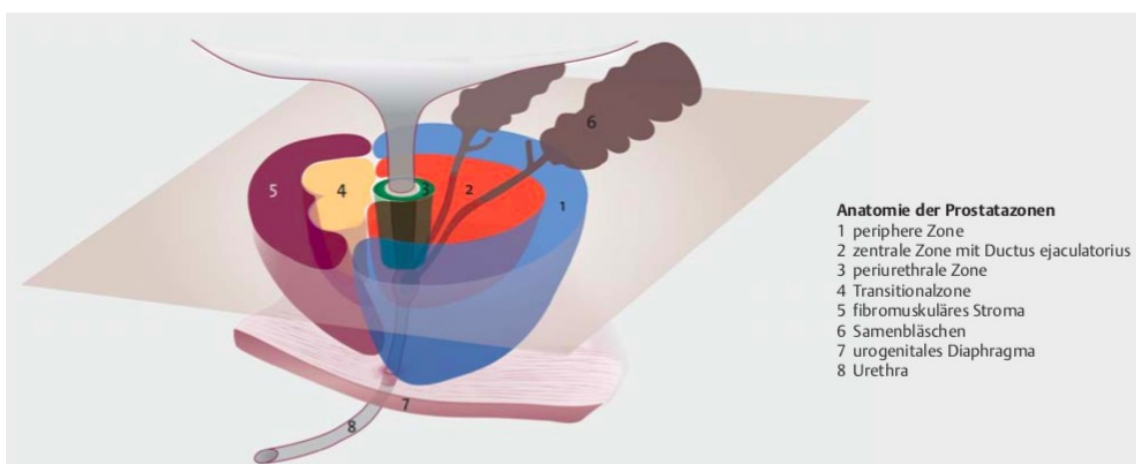


Abbildung 1: Aufbau der Prostata nach McNeal (Schlemmer 2017)

Ductus ejaculatorius verläuft und die periphere Zone, die überwiegend dorsolateral liegt und zum Apex hin an Volumen zu nimmt (McNeal 1988; Aumüller et al. 2014).

Den größten Anteil des Prostatavolumens nimmt die periphere Zone mit fast 75 % ein. Diese stellt auch den häufigsten Ursprungsort von Prostatakarzinomen dar und ist von rektal gut

digital tastbar. In der zentralen Zone finden sich hingegen selten eine Karzinombildung oder andere prostatistische Erkrankungen. Die Transitionszone gilt mit ihren ca. 5 % am Gesamtvolumen als Region, in der am häufigsten hyperplastische Zellen auftreten, die sich unter anderem in Form der benignen Prostatahyperplasie äußern. (Manski 2018; Aumüller et al. 2014; Schlemmer 2017)

Histologisch ist die Prostata durch verzweigte tubuloalveoläre Drüsen gekennzeichnet, mit zwei- oder mehrreihigem Epithel. Dieses kann flach, iso- oder hochprismatisch sein. Neben den sekretorischen Zellen gibt es Basalzellen, die der Regeneration des Epithels dienen. Die einzelnen Drüsenazini werden schließlich von Bindegewebe und glatter Muskulatur umgeben. Dieses sogenannte fibromuskuläre Stroma macht circa 70 % der Prostatamasse aus. (Aumüller et al. 2014; Krams et al. 2019)

Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt aus Ästen der A. iliaca interna, während der venöse Abfluss über Plexus in die V. iliaca interna erfolgt. Innerviert wird die Prostata über den Plexus prostaticus des Plexus hypogastricus inferior und die Lymphe drainiert in die Nodi Iliaci interni und externi. (Aumüller et al. 2014)

In der Prostata wird neben dem Prostatasekret auch das prostataspezifische Antigen (PSA) gebildet, eine Semenogelase, die der Verflüssigung des Ejakulates dient (Aumüller et al. 2014). Dieses kann laborchemisch nachgewiesen werden.

## **2.2 Prostatakarzinom**

### **2.2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms**

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes in den westlichen Industrienationen. In Deutschland wurden 2016 vom Zentrum für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister insgesamt 233 570 Neuerkrankungen bei Frauen und 258 520 Neuerkrankungen bei Männern, sowie 105 219 Sterbefälle bei Frauen und 124 608 Sterbefälle bei Männern eingetragen. Dabei stellt das Prostatakarzinom bei Männern mit 58 780 Fällen und 22,7 % die häufigste Tumorentität und mit 14 417, bzw. 11,6 % der Sterbefälle die zweithäufigste tumorassoziierte Todesursache dar. Das Lebenszeitrisiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt 10,9 %, daran zu versterben 3,3 %. Die

altersstandardisierte Erkrankungsrate zeigt sich seit 2003 weitestgehend konstant, bzw. in den letzten vier Jahren sogar rückläufig. (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019)

In den letzten 5 Jahren wurde bei circa 1,7 Millionen Menschen in Deutschland eine Krebserkrankung diagnostiziert (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019).

Eine Ursache für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist derzeit nicht bekannt. Diskutiert werden verschiedene Risiko- und Einflussfaktoren. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Erkrankung an einem Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). 2016 lag die Wahrscheinlichkeit eines 35-jährigen Mannes in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei 0,1 %, während das Risiko eines 75-jährigen Mannes bereits bei ca. 5 % lag. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag dabei bei 72 Jahren. (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019)

Als weitere Faktoren haben sich eine familiäre Prädisposition sowie bestimmte Herkunftsorte gezeigt (Hemminki 2012). Dabei finden sich global gesehen ein West-Ost und ein Nord-Süd-Gefälle. Männer schwarzafrikanischen Ursprungs erkranken häufiger als weiße Nordamerikaner oder Europäer und Asiaten. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Mostofi et al. 1992; Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019)

Chronische Entzündungen der Prostata sowie sexuell übertragbare Erkrankungen scheinen ebenfalls das Krebsrisiko zu erhöhen (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2019).

### **2.2.2 Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Da es sich bei dem Prostatakarzinom um eine sehr häufige Krebsentität handelt, ist es sinnvoll bei der Diagnostik nach einem standardisierten Procedere vorzugehen. Dieses wird in der interdisziplinären S3 Leitlinie des Prostatakarzinoms festgehalten.



Dabei sollten Männer über 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von mindestens weiteren zehn Jahren über eine Früherkennung informiert werden, bei eventuell bestehendem erhöhtem Risiko kann dies bereits fünf Jahre früher erfolgen (Lilja et al. 2011; Schröder et al. 2014). Neben einer digital rektalen Untersuchung sollen die Patienten auch die Möglichkeit der Bestimmung des PSA-Wertes erhalten. Bildgebende Diagnostik hingegen wird als primäre Untersuchung in der Früherkennung als ungeeignet angesehen. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Durch ihre anatomische Lage kann die Prostata von rektal gut mit dem Finger getastet werden. Als Normalbefund zeigt sich ein nicht vergrößertes, von der Konsistenz her prallelastisches Organ mit tastbarem Sulcus und guter Schleimhautverschieblichkeit. Je nach Untersuchungsbefund lassen sich erste Rückschlüsse auf eventuelle Pathologien ziehen. So spricht ein Druckschmerz u.a. für eine Prostatitis, eine starke Vergrößerung kann im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) auftreten und bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms finden sich teils Verhärtungen, Unregelmäßigkeiten in der Oberfläche und/oder eine verminderte Schleimhautverschieblichkeit. Auffälligkeiten in der DRU zeigen sich jedoch auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. dem Rektumkarzinom oder einer Appendizitis. (Manski 2018)

Bereits im Jahr 1984 wurde in einer Studie mit ca. 2 000 Patienten zwischen 40 und 70 Jahren festgestellt, dass in der Mehrzahl der Fälle bei auffälliger DRU bereits ein organüberschreitendes Wachstum vorlag und die Aggressivität des Tumors unterschätzt wurde (Thompson et al. 1984). Zusätzlich stieg die Häufigkeit der Tumornachweise mit dem Patientenalter (Thompson et al. 1984).

Die alleinige digital rektale Untersuchung wird bei geringen Sensitivitätswerten von 5 % bis 67 % (Candas et al. 2000; Mistry und Cable 2003; Manski 2018) und oben genannten Unsicherheiten nicht als ausreichend angesehen, sodass die Früherkennungsdiagnostik mit einer Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Besonders effektiv zeigt sich die Kombination aus einer auf einen erhöhten PSA-Wert folgenden digital rektalen Untersuchung und einer transrektale Sonographie (Candas et al. 2000).

Bei dem PSA-Wert handelt es sich um das prostataspezifische Antigen, ein Enzym, das nur in der Prostata gebildet wird und somit einen organspezifischen Marker darstellt. Bei Veränderungen in der Prostata kann es zu einem Anstieg über den altersspezifischen Normwert kommen, der bei den 60 bis 69-jährigen bei 4ng/ml liegt (Bjartell 2007). Dadurch können Prostatakarzinome vor allem im Frühstadium erkannt werden und rechtzeitig eine Therapie eingeleitet werden (Caplan und Kratz 2002). Es kann jedoch auch bei gutartigen Veränderungen, wie z.B. der benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder nach mechanischer Manipulation, wie bei der DRU oder bei einem TRUS zu einer Erhöhung des PSA-Wertes kommen (Caplan und Kratz 2002). Nach mechanischer Manipulation kann es durch die Halbwertszeit von 2 Tagen bis zu sieben Tage dauern, bis der PSA-Wert wieder den Ursprungswert erreicht hat (Klomp et al. 1994; Caplan und Kratz 2002). Eine Anamnese bezüglich PSA-Wert verfälschender Faktoren vor der Blutabnahme ist daher essenziell. Hierzu gehören u.a. Fragen nach Medikation, iatrogenen mechanischer Manipulation, exzessiven Fahrradfahren, Ejakulation und Geschlechtsverkehr (Caplan und Kratz 2002). Auch weisen nicht alle Prostatakarzinome eine PSA-Erhöpfung auf. In einer Studie von Pelzer et al. zeigten sich bei einem Drittel der 3 446 teilnehmenden Patienten ein Prostatakarzinom trotz PSA-Serumkonzentrationen unterhalb von 4,0 ng/ml (Pelzer et al. 2005).

In einer europäischen randomisierten kontrollierten Multicenterstudie (ERSPC) mit 162 243 Patienten konnte nach einer medianen Beobachtungszeit von 13 Jahren für PSA-gestützte Früherkennung eine signifikante Senkung der Prostatakrebs spezifischen Mortalität, mit einer relativen Risikoreduktion von 21 %, gezeigt werden. Pro 10 000 gescreenten Männern starben im Vergleich zur nicht gescreenten Gruppe 12 Männer weniger am Prostatakarzinom (49 versus 61), woraus sich eine number needed to screen von 781 ergab (95% Konfidenzintervall (KI): 490-1 929). Um statistisch einen Todesfall aufgrund eines Prostatakarzinoms zu verhindern, mussten in der Screeninggruppe 34 Prostatakarzinompatienten erkannt werden. (Schröder et al. 2014; Hugosson et al. 2019)

Als essentiell zeigte sich die Teilnahme an regelmäßigen PSA-Messungen und wiederholten Screenings, sowie eine Biopsie-Compliance (Hugosson et al. 2019).

Derzeit ist die Bestimmung des PSA-Wertes nicht Teil der gesetzlichen Früherkennung, sondern zählt zu den „Individuellen Gesundheitsleistungen“ (IgeL). Sollte es zu einem auffälligen

PSA-Wert in der Blutuntersuchung kommen, so empfiehlt sich zunächst eine zeitnahe Kontrolle, um eventuell verfälschte Werte auszuschließen. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Das Intervall für weitere PSA-Werte bemisst sich anschließend an der Biopsieindikation, dem PSA-Wert und dem Patientenalter. So sollte das Intervall für die nächste Untersuchung

- bei einem PSA < 1 ng/ml 4 Jahre
- bei einem PSA von 1-2 ng/ml 2 Jahre
- bei einem PSA > 2ng/ml 1 Jahr

betragen. Bei Männern über 70 Jahren und einem PSA-Wert von unter 1 ng/ml wird keine weitere Früherkennung mittels PSA-Bestimmungen empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Die Höhe des PSA-Wertes ist außer vom Patientenalter auch vom Prostatavolumen abhängig. Mithilfe des PSA-Wertes und des Prostatavolumens lässt sich die PSA-Dichte bestimmen, diese gibt Hinweise, ob die PSA-Wert Erhöhung durch eine Vergrößerung der Prostata oder durch ein eventuelles Prostatakarzinom verursacht wird. Zur Berechnung wird der Quotient aus PSA (ng/ml) und Prostatavolumen (cm<sup>3</sup>) gebildet. Quotienten mit einem Wert von über 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup> können dabei hinweisend auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sein, v. a. bei kleinen und mittelgroßen Prostatae. (Omri et al. 2020).

Ebenfalls bestimmt werden kann der Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA. Der Großteil des Prostata spezifischen Antigens liegt komplexgebunden an Proteine dar, ein kleiner Teil jedoch auch ungebunden (Caplan und Kratz 2002). Hierbei deuten Werte unter 0,15 auf ein eventuelles Prostatakarzinom hin, auch wenn die Literatur bezüglich eines eindeutigen Grenzwertes uneinheitlich ist (Partin et al. 1996; Catalona et al. 1998; Weckermann et al. 1999). Prinzipiell ist es empfehlenswert immer den freien und den Gesamt-PSA-Wert zu bestimmen, um eine bessere Aussagekraft zu erreichen (Huskova et al. 2020). Besonders bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren ist mit Zuhilfenahme des Quotienten eine erste Unterscheidung zwischen dem Verdacht auf eine BPH und ein Prostatakarzinom möglich, so zeigte sich bei weniger als 10 % der Patienten mit einem Quotienten von über 18 % ein Prostatakarzinom (Basso et al. 2000).

Neben dem absoluten PSA-Wert, liefert jedoch auch die Anstiegszeit und die Verdopplungszeit einen aussagekräftigen Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Vickers und

Brewster 2012). Jedoch sind absolute Werte hierbei mit Vorsicht zu betrachten (Shimbo et al. 2009), verschiedene Studien zeigten unterschiedliche Richtwerte, teilweise konnte aber auch kein signifikanten Zusammenhang zwischen absolutem PSA-Wert und Vorliegen eines Prostatakarzinoms festgestellt werden (Raaijmakers et al. 2004; Carter et al. 1992). Die PSA-Dynamik sollte stets individuell betrachtet werden, wobei ein PSA-Anstieg zwischen 0,35 ng/ml pro Jahr und 0,75 ng/ml pro Jahr als suspekt gewertet werden sollte (Kawachi et al. 2010; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Dabei ist stets auf die ordnungsgemäße Durchführung der PSA-Bestimmung zu achten.

Eine Biopsieindikation ist gegeben, falls der kontrollierte PSA-Wert über 4 ng/ml liegt, ein suspekter Tastbefund in der digital rektalen Examination oder ein auffälliger PSA-Anstieg bei gleichem Bestimmungsverfahren vorliegt (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Vickers und Brewster 2012).

Zusätzlich zur PSA-Wert Bestimmung kann dem Patienten eine bildgebende Untersuchung angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019). Hierzu gehört die transrektale Sonographie oder die mpMRT (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Vickers und Brewster 2012; Lavoipierre et al. 1998; Metens et al. 2012). Zum Zeitpunkt der Studie war die mpMRT noch nicht Teil der Routinediagnostik, eine Anpassung diesbezüglich erfolgte in der Leitlinie 6.0, die im Mai 2021 erschien. Seither wird die Durchführung einer mpMRT auch in der Primärdiagnostik empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Außerdem besteht auch bei unauffälligem mpMRT Befund ein Restrisiko für ein Prostatakarzinom, sodass trotzdem eine PSA-Kontrolle und systematische Biopsie angeboten werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Drost et al. 2019; Ahmed et al. 2017).

### 2.2.3 Histologie des Prostatakarzinoms

Die große Mehrzahl aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, stammen also vom hochprismatischen Epithel der Prostatadrüsen ab (Krams et al. 2019). Es sind unterschiedliche Wachstumsmuster des Adenokarzinoms beschrieben, wie das kribriforme, das solide und das azinäre Adenokarzinom. Es werden noch viele weitere Prostatakarzinomarten unterschieden. Sehr selten finden sich auch Entitäten wie z.B. das muzinöse oder xanthomatöse Prostatakarzinom, das Plattenepithelkarzinom, schlecht differenzierte neuroendokrine Tumore, wie das kleinzellige Karzinom, oder Sarkome, wie das Leiomyosarkom. (Mostofi et al. 1980; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019)

Mostofi beschrieb 1992 die verschiedenen Manifestationsarten eines Prostatakarzinoms. Dabei können das latente, das inzidentelles, das okkulte und das klinisch manifeste Karzinom unterschieden werden.

- Ein **latentes Prostatakarzinom** wird als Zufallsbefund im Rahmen einer Obduktion entdeckt und stellt nicht die Todesursache dar. Häufig handelt es sich um ein gut differenziertes Karzinom in der zentralen oder peripheren Zone.
- Ein **inzidentelles Prostatakarzinom** wird im Rahmen der histologischen Aufarbeitung von Prostatagewebe festgestellt, das im Rahmen einer Untersuchung oder Operation anderer Fragestellung, z. B. bei einer BPH oder Zystektomie, entnommen wurde.
- Bei einem **okkulten Prostatakarzinom** wird zunächst nicht der Primärtumor diagnostiziert. Die Patienten fallen durch Beschwerden auf, die im Rahmen der Prostatakarzinommetastasierung entstehen können. Hierzu gehören u. a. Rücken- und Knochenschmerzen bei ossärer Metastasierung. Diagnostisch hinweisend kann ein erhöhter PSA-Wert sein, nachgewiesen wird die Diagnose mittels Prostatastanzbiopsie.
- Das **klinisch manifeste Karzinom** kennzeichnet sich durch einen symptomatischen Primarius aus oder fällt unter anderem bei einer digital rektalen Untersuchung, im transrektalen Ultraschall oder mittels PSA-Wert Bestimmung auf. Die Diagnose wird mittels Biopsie gesichert. (Mostofi et al. 1992)

Die meisten Prostatakarzinome finden sich nach der Zoneneinteilung nach McNeal in der peripheren oder posterolateralen Zone (ca. 70 % der Prostatakarzinome), ca. 15 bis 20 % finden sich in der Transitionalzone und nur ca. 10 % in der zentralen Zone (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Mostofi et al. 1992; Vickers und Brewster 2012; Metens et al. 2012). Dies liegt unter anderem an den Unterschieden des Drüsengehaltes der Zonen und der Hormonsensibilität (Krams et al. 2019).

Gewebe, wie es im Rahmen einer Prostatovesikulektomie oder einer Prostatastanzbiopsie gewonnen wird, wird histopathologisch aufgearbeitet und untersucht. Voraussetzung für ein repräsentatives histopathologisches Ergebnis im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie ist eine ordnungsgemäß durchgeführte Biopsieentnahme mit mindestens zehn bis zwölf Gewebeproben mit Material in ausreichender Menge aus verschiedenen Arealen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Hierbei werden bei einer transrektalen Entnahme aus anatomischen Gründen die anterioren und apikalen Anteile der Prostata nur schwer erreicht, sodass in diesen Regionen öfter eine falsch negative Prostatakarzinomfreiheit diagnostiziert wird (Lawrentschuk et al. 2010). Bei der perinealen Biopsieentnahme sind diese Areale besser zugänglich (Vickers und Brewster 2012; Omer und Lamb 2019; Metens et al. 2012; Vickers und Brewster 2012; Meyer et al. 2021; Metens et al. 2012). Der/die PathologIn untersucht das Gewebe hinsichtlich Auffälligkeiten in der Gewebearchitektur und der Morphologie der Drüsen und weiterer vorhandener Zellen. Zeichen eines Prostatakarzinoms können dabei Kernatypien oder Unregelmäßigkeiten in der Drüsenarchitektur sein (Mostofi et al. 1980; Krams et al. 2019). Bei einem Adenokarzinom weicht je nach Differenzierungsgrad des Karzinoms die Drüsenarchitektur mehr oder weniger stark von der einer gesunden Prostata ab. Bei einem gut differenzierten Prostatakarzinom lässt sich noch eine deutliche Drüsenstruktur erkennen, wohingegen sich bei einem schlecht differenzierten Prostatakarzinom häufig kaum mehr eine typische Drüsenstruktur zeigt (Krams et al. 2019).

Wurde das untersuchte Gewebe im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie gewonnen, so gibt der Pathologe an, wie hoch die Malignombeteiligung in den jeweilig entnommenen Biopsiestanzen ist. Sollte es sich um ein Prostatektomiepräparat handeln, wird angegeben in welchem Bereich und welcher Ausdehnung sich eine Tumordinfiltration zeigt und ob es Hinweise auf ei-

nen Zweittumor anderer Genese gibt. In beiden Fällen wird beurteilt, inwieweit eine Perineuralscheideninfiltration oder eine Beteiligung oder Durchbruch der Prostatakapsel mit Infiltration umliegender Strukturen vorliegt. (Krams et al. 2019)

Ziel ist also eine möglichst genaue Beschreibung des Prostatakarzinoms bezüglich Differenzierung, Ausdehnung und Malignitätsgrad, damit eine Klassifizierung erfolgen kann (Krams et al. 2019).

Ebenfalls erwähnt werden im histopathologischen Befundbericht Nebendiagnosen, wie eine Prostatitis, eine prostatistische intraepitheliale Neoplasie („PIN“) oder eine benigne Prostatahyperplasie (Krams et al. 2019).

#### 2.2.3.1 Gleason-Score

Für die weitere Klassifizierung spielt bei jedem Tumor das Grading eine wichtige Rolle. Hierbei soll der Differenzierungsgrad des Tumors möglichst genau beschrieben werden (Wittekind 2017).

Für das Prostatakarzinom hat sich dabei der zwischen 1966 und 1974 entwickelte Gleason-Score etabliert, der seither immer wieder modifiziert und angepasst wurde, zuletzt 2014 (Epstein et al. 2016). Laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom soll der Gleason-Score jedoch bei einem konservativ vortherafiertem Karzinom, einem adenosquamösen und Plattenepithelkarzinom, bei einem Urothelkarzinom, bei einem Basalzell- und einem kleinzelligen Karzinom nicht angewendet werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Zur Ermittlung des Scores wird das histologische Wachstumsmuster der Drüsenzellen mit einem Wert von eins bis fünf beurteilt. Dabei entspricht ein Wert von eins einer kaum entarteten Drüse, wohingegen ein Wert von fünf einer entdifferenzierten Drüse entspricht, deren Ursprungsgewebe nur mehr schwerlich erkennbar ist (Gleason und Mellinger 1974). Der Gleason-Score wird immer durch die Summe aus zwei verschiedenen Graduierungen berechnet (Epstein 2010). Dabei wird bei einer Prostatastanzbiopsie der Wert für die häufigste vorkommende Differenzierung (dominante bzw. primäre Drüsenform) und der Wert für die schlechteste vorkommende Differenzierung (sekundäre Drüsenform) addiert, bei einem

Prostatektomiepräparat werden hingegen die beiden am häufigsten vorkommenden Graduerungsformen addiert, sollte nur eine Form der Drüsendifferenzierung vorkommen, so wird dieser Wert verdoppelt (Epstein 2010). Somit ergeben sich Werte zwischen minimal 2 und maximal 10. Sollte der geringere Wert (also der Wert der sekundären Drüsenform) dabei jedoch in weniger als 5 % des untersuchten Materials auftreten, so wird er nicht gezählt und der häufiger vorkommende Wert (der Wert der dominanten Drüsenform) wird verdoppelt (Epstein 2010; Epstein et al. 2016). Um die Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Drüsendifferenzierungen deutlich zu machen, können die einzelnen Werte in Klammern hinter dem Gleason-Score angegeben werden, z. B. 9 (5+4) bei einer primären Drüsendifferenzierung von 5 und einer sekundären Differenzierung von 4. Sollte das untersuchte Gewebe einen dritten Differenzierungsgrad aufweisen, so kann dieser zusätzlich noch mit angegeben werden. Eine Besonderheit stellt der Gleason-Score 7 dar. Hierbei wird Gleason 7a und 7b unterschieden, wobei sich der Wert 7a durch eine primäre Drüsendifferenzierung vom Wert 3 und einem sekundären Wert von 4 berechnet, ein Gleason-Score 7b weist eine primäre Drüsendifferenzierung vom Wert 4 und eine sekundäre Differenzierung von 3 auf. (Epstein 2010)

Um auch die weitere Prognose des Prostatakarzinoms besser abbilden zu können und eine übersichtlichere Einteilung zu haben, gibt es immer wieder Anpassungen im Gleason-Graduierungssystem. Zuletzt wurde eine Unterteilung in fünf Gruppen vorgeschlagen. Hierbei entspricht die Grading Gruppe 1 einem ehemaligen Gleason Score von 6, die Gruppe 2 einem Gleason Score von 7a, die Gruppe 3 einem Score von 7b, die Gruppe 4 einem Score von 8 und die Gruppe 5 einem Score von 9 und 10. Damit gibt es nur noch fünf Grading-Gruppen, anstatt 25 möglicher Gleason Score Kombinationen. Da die Unterteilung in fünf Gruppen jedoch noch nicht weitläufig verbreitet ist, wird derzeit empfohlen die Grading-Gruppe und den Gleason-Score anzugeben – etwa beispielsweise Gleason Score 8 (4 + 4) und Grading-Gruppe 4. (Epstein et al. 2016; Loeb et al. 2016)

#### 2.2.3.2 TNM-Klassifikation

Bereits in den Jahren 1943 bis 1952 wurde in Frankreich von P. Denoix das TNM-System zur Klassifikation von malignen Tumoren entwickelt, damals organisiert von einem „Committee



on Tumour Nomenclature“ (Denoix 1944 - 1952; Wittekind 2017). Diese Klassifikation wurde über die Jahre immer weiterentwickelt, dabei legt die Union for International Cancer Control (UICC) großen Wert auf evidenz-basierte Empfehlungen (Wittekind 2017). Das zuständige Komitee erfuhr immer wieder Namensänderungen, zuletzt in 2003 und nennt sich nun TNM Prognostic Factors Core Group (Wittekind 2017). Die genauen Klassifikationen der verschiedenen Tumoren sind alle in der 8. Auflage „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ zu finden, herausgegeben von Ch. Wittekind im Jahr 2017. Mithilfe der TNM Klassifikation soll eine möglichst genaue Beschreibung der Tumorausdehnung möglich sein, um die Behandlungsplanung zu erleichtern, eine Prognoseabschätzung zu ermöglichen, Behandlungsergebnisse vergleichen zu können und den Informationsaustausch zwischen Behandlern zu fördern (Wittekind 2017).

Dabei gelten für alle Tumore einige grundsätzliche Regeln. Die Beschreibung eines Tumors wird unterteilt nach T – Ausbreitung des Primärtumors, N – regionärer Lymphknotenstatus und M – Vorhandensein/Fehlen von Fernmetastasen, hierzu gehört auch der Befall von nicht regionären Lymphknoten. Zur noch ausführlicheren Beschreibung steht fakultativ die Lymphgefäßinvasion (L), Veneninvasion (V) und Perineurale Invasion (Pn) zur Verfügung. Zusätzlich kann das Vorhandensein oder das Fehlen eines Resttumors mit dem Buchstaben R klassifiziert werden, dies ist vor allem für die Prognoseabschätzung von Bedeutung. Die Buchstaben werden zusätzlich mit einer Ziffer genauer beschrieben. Das T Stadium wird je nach Tumorausbreitung durch die Ziffern 1-4 unterteilt, die Kategorien N und M können mit den Ziffern 0 bei Fehlen und mit 1 bei Vorliegen von regionärer Lymphknoteninfiltration oder Fernmetastasen genauer beschrieben. Eine weitere Grundregel ist, dass die Tumore mikroskopisch verifiziert werden müssen. Sollte dies nicht möglich sein, so müssen diese Fälle gesondert beschrieben werden. Außerdem wird in zwei Klassifikationen unterteilt, cTNM für die prätherapeutisch klinisch erhobene und pTNM für die postoperativ histopathologisch angefertigte Klassifikation. cTNM ergibt sich unter anderem aus klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Biopsien, Endoskopien und chirurgischen Explorationen. pTNM kann erst nach der Operation vom Pathologen angegeben werden und bedingt eine eventuelle Anpassung der zuvor klinisch bestimmten Klassifikation. Nach Ermittlung der pTNM kann dann eine Indikation zur adjuvanten Therapie gestellt und möglicherweise eine Prognoseeinschätzung abgegeben werden. Für die

ordnungsgemäße Bestimmung muss intraoperativ der Primärtumor in ausreichendem Maße reseziert werden, es müssen genügend Lymphknoten entnommen werden, um den regionalen Lymphknotenstatus und eventuell weitere Lymphknotenstationen beurteilen zu können (für höhere N-Ziffern) und es muss eine mikroskopische Untersuchung auf Fernmetastasen erfolgen. Neben den üblicherweise verwendeten Präfixen c und p gibt es noch weitere, die je nach individueller Situation Anwendung finden. Hierzu gehört z. B. das Präfix y und r. „Y“ kennzeichnet die Durchführung der TNM-Klassifikation unter einer multimodalen Therapie und „r“ weist auf die Klassifikation eines Rezidivtumores nach krankheitsfreiem Intervall hin. (Wittekind 2017)

Bei eventuellen Unsicherheiten erfolgt die Zuteilung zur niedrigeren T-, N-, oder M-Kategorie. Nach erfolgter TNM-Klassifikation kann dann eine Einteilung in die UICC-Stadien erfolgen. In den einzelnen T-, N- und M- Kategorien und Stadieneinteilungen kann je nach wissenschaftlichem Zweck noch eine Unterteilung in Subgruppen erfolgen, z. B. T2a, T2b, T2c. Sollten in einem Organ simultan mehrere Tumore nachgewiesen werden, so wird die höchste T-Kategorie angegeben und die Anzahl der vorliegenden Tumore in Klammern gesetzt, z. B. T3(2). (Wittekind 2017)

Im Falle des Prostataadenokarzinoms erfolgt die klinische Einteilung in die einzelnen T-, N- und M-Kategorien gemäß der 8. Auflage „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ herausgegeben von Ch. Wittekind 2017 wie folgt:

### ***T-Kategorie (Primärtumor)***

- TX: Primärtumor nicht beurteilbar
- T0: Kein Anhalt für einen Primärtumor
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor ist histologisch nachweisbar, nicht aber klinisch oder bildmorphologisch
  - T1a: Zufälliger Karzinomnachweis in <5 % des untersuchten Gewebes
  - T1b: Zufälliger Karzinomnachweis in >5 % des untersuchten Gewebes
  - T1c: Karzinomnachweis durch Prostatastanzbiopsie
- T2: Tumor auf die Prostata beschränkt, Prostatakapsel intakt
  - T2a: Befall <50 % eines Seitenlappens

- T2b: Befall >50 % eines Seitenlappens
- T2c: Befall beider Seitenlappen
- T3: Extraprostatiche Tumorausbreitung
  - T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung
  - T3b: Extrakapsuläre Ausbreitung und Infiltration der Samenblasen
- T4: Infiltration von Nachbarorganen, wie Harnblase, Rektum, Schließmuskel, Beckenwand

#### ***N-Kategorie (regionärer Lymphknotenstatus)***

- NX: Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0: Kein Anhalt für Befall der regionären Lymphknoten
- N1: Befall der regionären Lymphknoten (hierzu gehören alle pelvinen Lymphknoten unterhalb der Aufteilung der A. iliaca communes; Seitenlokalisation dabei nicht relevant)

#### ***M – Kategorie (Fernmetastasenstatus)***

- MX: Diese Kategorie wird in der klinischen Beurteilung als nicht ausreichend angesehen, Verwendung dieser Klassifikation bedingt ggf. den Ausschluss vom Staging
- M0: Kein Nachweis von Fernmetastasen
- M1: Nachweis von Fernmetastasen
  - M1a: Nachweis von nicht regionären Fernmetastasen
  - M1b: Knochenmetastasen
  - M1c: Andere Lokalisationen der Fernmetastasen, oder Nachweis von Fernmetastasen in mehr als einer Lokalisation

Die pathologisch erhobene TNM-Klassifikation entspricht weitestgehend der klinischen, nur die Einteilung die T-Kategorie weist Abweichungen auf, da die Kategorie pT1 aufgrund mangelnder Möglichkeit zur ausreichenden Materialgewinnung entfällt (Wittekind 2017).

#### 2.2.4 Staging

Wenn sich in der histopathologischen Aufarbeitung des Prostatagewebepräparates ein Prostatakarzinom zeigt, so ist der nächste wichtige Schritt vor der Therapieeinleitung das Staging. Die folgenden Informationen beziehen sich auf das Vorliegen eines Adenokarzinoms, bei einer anderen Tumorentität gelten entsprechend angepasste Einteilungen (Wittekind 2017). Für die folgenden Therapieoptionen und die weitere Prognose sind vor allem drei Faktoren relevant:

- die Tumor-Graduierung nach Gleason
- die TNM-Kategorie
- die chirurgischen Resektionsränder des Karzinoms

(Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019; Bostwick et al. 2000; Partin et al. 2001; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Zusätzlich berücksichtigt werden sollten patientenbezogene Parameter wie Komorbiditäten, Alter und der Allgemeinzustand sowie tumorbezogene Parameter wie alkalische Phosphatase, die z. B. im Rahmen einer Knochenbeteiligung erhöht sein kann, und das Verhältnis von Tumornachweis zu Tumorfreiheit in den entnommenen Biopsien (Wittekind 2017).

Die zugrundeliegende Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms sollte nach der aktuellen UICC-Klassifikation durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Dabei werden Tumore bis T2a dem Stadium I, Tumore bis T2b oder T2c dem Stadium II, Tumore bis T3 dem Stadium III und Tumore bis T4 oder N1 oder M1 dem Stadium IV zugeordnet (Wittekind 2017).

Nach Ermittlung der präoperativen Tumorstadien erfolgt die Einteilung in ein lokal begrenztes (T1 oder T2, N0, M0), ein lokal fortgeschrittenes (T3 oder T4, N0, M0) und ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom (jedes T, N1 und/oder M1) (Wittekind 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019, 2021). Lokal begrenzte Prostatakarzinome können nach d'Amico hinsichtlich ihres Risikos für eine Rezidiventwicklung und ihrer karzinomspezifischen Mortalität stratifiziert werden. Dabei zeigen sich folgende Risiken:

- niedriges Risiko für Tumore cT1 oder cT2a, Gleason Score 6, PSA-Wert max. 10 ng/ml
- mittleres Risiko für Tumore cT2b, Gleason Score 7, PSA-Wert max. 20 ng/ml

- hohes Risiko für Tumore cT2c, Gleason Score  $\geq 8$ , PSA-Wert  $> 20$  ng/ml

(D'Amico et al. 2002; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie dient der Befund der digital rektalen Examination, außerdem sollten beim Staging bereits durchgeführte Bildgebung berücksichtigt werden. Die zusätzliche Durchführung bildgebender Verfahren, wie eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane wird für Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder der T-Kategorie cT3 oder cT4 empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Bei hohem Verdacht auf Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und geplanter Strahlentherapie kann eine mpMRT zur Einschätzung der T-Kategorie erfolgen. Die multiparametrische Magnetresonanztomographie gewinnt einen immer höheren Stellenwert im Tumorstaging und liefert vielversprechende Ergebnisse (Engelbrecht et al. 2002; Rooij et al. 2016). Bei Patienten mit histologisch bereits gesichertem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von  $\geq 10$  ng/ml, einem Gleason-Score von  $\geq 8$ , einer T-Kategorie von cT3 oder cT4 oder Symptomatik wie Knochenschmerzen ist außerdem eine Skelettszintigraphie sinnvoll, da dann das Risiko einer bereits erfolgten Knochenmetastasierung erhöht ist (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Abuzallouf et al. 2004).

In Zusammenschau aller Befunde kann dann eine entsprechende Therapie gewählt werden.

### **2.2.5 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms**

Wie bei allen Tumorerkrankungen muss zwischen kurativen und palliativen Therapieoptionen unterschieden werden. Im Folgenden wird auf die etabliertesten Therapieformen eingegangen, hierzu gehören die Aktive Überwachung („Active Surveillance), das „Watchful Waiting“, die radikale Prostatovesikulektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie. Die jeweilige Indikation gilt es individuell zu prüfen und mit dem Patienten zu besprechen, dieser muss über alle für ihn möglichen Therapieoptionen aufgeklärt werden. Mit in die The-

rapiewahl einbezogen werden unter anderem das vorliegende Tumorstadium, Grading, Patientenalter, Komorbiditäten und der Patientenwunsch. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

### ***Active Surveillance***

Unter dem Begriff „Active Surveillance“ versteht man ein zunächst abwartendes Verhalten mit regelmäßigen urologischen Kontrollen und einem engmaschigen Verlaufsprotokoll. Erst bei Voranschreiten der Krankheit wird eine kurative Therapie begonnen. Besonders low-risk Prostataadenokarzinome sind durch ein sehr langsames Fortschreiten des Krankheitsverlaufs und eine gute Prognose gekennzeichnet, sodass nicht jeder erkrankte Patient eine Einschränkung der Lebenserwartung oder seiner Lebensqualität erfährt. Ziel ist es dem Patienten nicht erforderliche Therapien oder damit einhergehende Nebenwirkungen zu ersparen. Patienten, die laut Leitlinie besonders für eine Aktive Überwachung in Frage kommen

- sollten einen PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml,
- einen Gleason-Score  $\leq 6$ ,
- eine T-Kategorie von cT1 oder cT2a,
- einen Tumornachweis in weniger als zwei Stenzen in korrekt durchgeführter Prostatastanzbiopsie mit Entnahme von mindestens zehn bis zwölf Stenzen
- eine maximale Tumordinfiltration von 50 % pro Stanze aufweisen.

Unerlässlich ist es jedoch auch, den Patienten hinsichtlich seiner Komorbiditäten und seinem Alter zu beurteilen und zu prüfen, ob die Aktive Überwachung eine Behandlungsoption darstellt. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Bastian et al. 2009; Graefen et al. 2008; Dall'Era et al. 2012)

Gleichzeitig birgt die Active Surveillance für die Patienten häufig die Angst nicht rechtzeitig eingreifen zu können und möglicherweise einen Tumorprogress zu übersehen (Klotz 2013).

### ***Watchful Waiting***

Auch „Watchful Waiting“ zeichnet sich durch ein abwartendes und beobachtendes Verhalten aus, muss jedoch als palliatives Konzept klar von der „Active Surveillance“ als kuratives Therapieschema getrennt werden. Dieses Konzept eignet sich für Patienten mit einem lokal begrenzten, asymptomatischen Karzinom, die eine tumorunabhängige Lebenserwartung von

weniger als zehn Jahren aufweisen und einen Gleason-Score von  $\leq 7$  haben. Eine palliative Therapieeinleitung erfolgt erst bei Auftreten von Symptomen der Krebserkrankung, wie sie z. B. im Rahmen von Knochenmetastasen durch Schmerzen vorkommen können. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Thompson et al. 2007)

### ***Radikale Prostatovesikulektomie***

Als weitere Therapieoption bietet sich für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen die radikale Prostatovesikulektomie an. Bei diesem operativen Eingriff wird die Prostata zusammen mit der prostatistischen Harnröhre und den Samenblasen entfernt. Je nach Tumorstadium wird die Operation durch eine pelvine Lymphadenektomie ergänzt. Ziel sind tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektion), die das Rezidivrisiko senken (Swindle et al. 2008). Die radikale Prostatektomie soll neben dauerhafter Heilung durch vollständige Entfernung der Prostata idealerweise auch die Harnkontinenz erhalten und, wenn tumorchirurgisch möglich, auch die Erektionsfunktion (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019, 2021). Der Eingriff kann dabei retropubisch, perineal, laparoskopisch (intra- oder extraperineal) oder roboter-assistiert laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal) erfolgen. Die Wahl des Verfahrens liegt beim Operateur. Voraussetzung für eine erfolgreiche Operation und ein gutes Outcome ist die Erfahrung des durchführenden Chirurgen und weniger der gewählte Zugangsweg. (Vickers et al. 2007; Coughlin et al. 2018; Haese et al. 2019)

### ***Perkutane Strahlentherapie***

Die perkutane Strahlentherapie soll laut Leitlinie als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) erfolgen. Im Vergleich zur früheren 3D-geplanten Radiotherapie ist durch die IMRT eine bessere Schonung von Risikoorganen, wie Harnblase und Rektum, möglich (Viani et al. 2016). Voraussetzung für die Durchführung, ist die Kombination der Strahlentherapie mit einer Bildgebung, die eine korrekte Lagerung und damit eine höhere Präzision der Radiotherapie ermöglicht („Image Guided Radiotherapy - IGRT“). Auf diese Weise können die Patienten unter Standardfraktionierung mit einer Gesamtdosis zwischen 74 und 80 Gy und Einzeldosen von 2

Gy bestrahlt werden. Neben der Photonenbestrahlung besteht auch die Möglichkeit einer Bestrahlung mit Protonen, ein Vorteil bietet sich dadurch nach aktuellem Wissenstand jedoch nicht. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Yu et al. 2016)

### ***Brachytherapie***

Bei der Brachytherapie muss zwischen der LDR (Low Dose Rate)- und der HDR (High Dose Rate)- Brachytherapie unterschieden werden.

Bei der LDR-Brachytherapie werden dem Patienten Jod-125 (Verschreibungsdosis 145Gy) und Palladium-103 (Verschreibungsdosis 125Gy) Seed-Implantate transperineal unter transrektaler Ultraschallkontrolle in die Prostata eingebracht, die lebenslang dort verbleiben und durch eine kontinuierliche Dosisabgabe über mehrere Monate gekennzeichnet sind. Vier bis sechs Wochen nach Implantation erfolgt eine Computertomographie zur Kontrolle. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Thompson et al. 2007; Giberti et al. 2009; Manski 2018)

Die HDR-Brachytherapie sollte mit der perkutanen Radiatio kombiniert werden. Im Gegensatz zur LDR-Brachytherapie wird der Strahlenträger nur temporär, im Sinne einer Afterloading-technik, in die Prostata eingebracht und verbleibt nicht dauerhaft im Körper. Die Installation erfolgt in zwei Sitzungen in Regional- (bevorzugt Spinal-) oder Allgemeinanästhesie. Bei den verwendeten Seeds handelt es sich um Iridium-196, mithilfe derer hohe Einzeldosen verabreicht werden können. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Thompson et al. 2007; Deger et al. 2005)

Neben den beschriebenen Therapieverfahren gibt es noch zahlreiche weitere Optionen, wie interventionelle Verfahren, z. B. HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) und Kryotherapie, oder hormonablativ Verfahren, z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker oder Antiandrogene, die teils ergänzend zu obengenannten Therapieregimes angewendet werden können (Manski 2018).

Die Wahl der passenden Therapieoption und die jeweiligen Indikationen werden in der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms genauer behandelt.



### 2.3 MRT der Prostata

Die MR-Bildgebung der Prostata sollte als multiparametrische Bildgebung erfolgen und dient dem Nachweis von karzinomsuspekten Arealen, entzündlichen Veränderungen und weiteren Gewebeveränderungen, z. B. im Rahmen einer BPH. Richtig durchgeführt stellt sie dann die genaueste derzeit verfügbare Bildgebung zur Detektion oben genannter Aspekte dar, wobei sich ein gepoolter negativ prädiktiver Wert von ca. 90 % zeigt (Sathianathan et al. 2020). Bei bereits erfolgter Tumordiagnose kann die mpMRT zum Tumorstaging verwendet werden (Rooij et al. 2016). Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wird zu einem zeitlichen Abstand von mindestens sechs Wochen nach erfolgter Biopsie geraten, da ansonsten u. a. Verkalkungen und Einblutungen falsch interpretiert werden können (Franiel et al. 2017). Der/die bildbeurteilende RadiologIn sollte vom überweisenden Urologen/der überweisenden Urologin einige patientenspezifische Informationen erhalten. Hierzu zählen z. B. der aktuelle PSA-Wert, Nierenfunktionsparameter und bereits durchgeführte Prostataoperationen, wie eine subvesikale Desobstruktion oder vorangegangene Prostatabiopsien mit Ergebnis (Franiel et al. 2017; Schlemmer 2017).

Bei Durchführung einer multiparametrischen MR-Bildgebung der Prostata ist auf eine ausreichende Qualität zu achten. Diese kann mittels bestimmter technischer Voraussetzungen gewährleistet werden. (Franiel et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Für aussagekräftige Bilder mit ausreichend hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis soll ein Hochfeldgerät mit 1,5 oder 3 Tesla, sowie eine Phased-Array-Oberflächenspule verwendet werden (Schlemmer 2017; Sathianathan et al. 2020). Je nach verwendetem Gerät war in der Frühphase die Verwendung einer Endorektalspule notwendig. Bei den meisten 3-Tesla-Geräten kann darauf heute verzichtet werden (Schlemmer 2010). Dies vergrößert den Patientenkomfort und reduziert die Artefaktbildung (Weinreb et al. 2016). Bei Patienten mit einliegendem, magnetresonanztauglichem Implantat, ist in den meisten Fällen ein 1,5-Tesla-Gerät besser geeignet und artefaktärmer (Weinreb et al. 2016). Um störende Darmperistaltik zu reduzieren, wird bei entsprechender Verträglichkeit die Verwendung eines Spasmolytikums, wie Buscopan oder Glucagon, empfohlen. Als Kontrastmittel wird Gadolinium verwendet. (Franiel

et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

Um eine optimale Darstellung der Prostata zu erreichen, sind sowohl morphologische Aufnahmen im Rahmen von T1- und T2-gewichteten Aufnahmen, als auch funktionelle Bildgebungen erforderlich (Bonekamp et al. 2011). Zu letzterer werden die Diffusionsbildgebung (DWI), die Kontrastmitteldynamik und die MR-Spektroskopie gezählt (van Dorsten et al. 2004).

Erst durch die Kombination dieser verschiedenen Sequenzen lässt sich der Verdacht eines Prostatakarzinoms schließlich erhärten. Neben der technisch korrekten Durchführung ist auch die Beurteilung durch einen erfahrenen Radiologen essenziell, um benigne Befunde von malignen differenzieren zu können (Rouviere und Moldovan 2018).

### **2.3.1 morphologische Bildgebung**

T1 - gewichtete Sequenzen sollen mit einer Schichtdicke  $\leq 5\text{mm}$  und einer Auflösung  $A$  von

$$A = \leq 0,8 \times 0,8 \text{ mm}^2$$

gefahren werden. Dabei sollen die Sequenzen bis zur Aortenbifurkation erfolgen, um Knochen und Lymphknoten mitbeurteilen zu können. (Franiel et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019, 2021)

Die Prostata, sowie angrenzende Samenbläschen und periprostatistische Venen, weisen in diesen Sequenzen ein überwiegend homogenes Signal mittlerer Stärke auf. Da sich das unmittelbar angrenzende Fettgewebe hyperintens präsentiert, helfen die T1w-Sequenzen auch bei der Frage nach extraprostatistischer Ausbreitung und Infiltration des neurovaskulären Bündels (Heenan 2004). Eine genaue morphologische Beurteilung ist in diesen Aufnahmen nur erschwert möglich, da keine Details erkannt werden können (Bonekamp et al. 2011).

Die T2-gewichteten Sequenzen sollen mit einer Schichtdicke von 3 mm in drei Ebenen mit einer Auflösung  $A$  von

$$A_{axial} \leq 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$$

$$A_{sagittal} \leq 0,7 \times 0,7 \text{ mm}^2$$

$$A_{coronar} \leq 0,7 \times 0,7 \text{ mm}^2$$

aufgenommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019; Franiel et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche

Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Diese Sequenzen stellen die wichtigste Grundlage für die anatomische Darstellung der Prostata und eventuelle pathologische Veränderungen dar. Es zeigt sich ein zonaler Aufbau, angelehnt an McNeal, mit deutlichem Unterschied zwischen der zentralen und der peripheren Zone. Die periphere Zone, die dabei ca. 70 % des Prostatagewebes einnimmt, zeigt sich im Normalbefund homogen signalreich und von einer dünnen, signalärmeren Prostatakapsel umgeben (Franiel und Beyersdorff 2007). In diesem Bereich befinden sich die meisten Prostatakarzinome (Heenan 2004; Franiel und Beyersdorff 2007). Suspekte Areale präsentieren sich dabei zumeist hypointens (Schlemmer 2017; Franiel et al. 2017) und zeichnen sich durch raumforderndes Wachstum und teils Kapselüberschreitung aus (Nörenberg et al. 2017). Die T2-gewichteten Sequenzen ermöglichen eine gute Beurteilung des extraprostatatischen Wachstums und der Infiltration der Samenblasen mit einer Genauigkeit von bis zu 0,74 (Nörenberg et al. 2017).

Der zentrale Prostatabereich, also die zentrale Zone und Transitionalzone hingegen zeigen eine geringe Signalintensität. In diesem Bereich finden sich mit zunehmendem Alter häufig BPH-Knoten, die eine Inhomogenität des Bildes bedingen. (Heenan 2004)

Mithilfe der T2w-Sequenzen lässt sich ein Prostatakarzinom jedoch nicht sicher diagnostizieren oder ausschließen, da Signalveränderungen und hypointense Bereiche auch im Rahmen von benignen Veränderungen, wie z. B. bei einer Prostatitis oder Vernarbungen auftreten können. Die Sequenzen weisen je nach Studienlage mit ca. 88 bis 91 % eine recht hohe Sensitivität auf, jedoch mit circa 61 bis 67 % eine eher geringe Spezifität (Kitajima et al. 2010; Chen et al. 2008). Daher ist die Kombination mit weiteren funktionellen Aufnahmen unerlässlich.

### **2.3.2 Funktionelle MRT-Methoden**

Zu den funktionellen MRT-Methoden gehören die DCE-MRT (Dynamic Contrast Enhanced), die DWI-MRT (Diffusion-Weighted Imaging, Diffusionsbildgebung), sowie die MR-Spektroskopie.

Die Diffusionsbildgebung ist bereits seit vielen Jahren aus der zerebralen MRT bekannt, wo sie besonders in der Schlaganfalldiagnostik einen hohen Stellenwert besitzt. Mit dieser Sequenz lässt sich die Brownsche Molekularbewegung (thermische Selbstdiffusion) von Wasserstoffprotonen im Intra- und Extrazellulärraum des menschlichen Körpers darstellen (Nörenberg et

al. 2017). Dabei zeigt sich zwischen Zellularität und Membranintegrität eine inverse Korrelation. Bei Tumoren sind zumeist eine erhöhte Zellanzahl mit großem Kern-Plasma-Verhältnis sowie zahlreiche intrazelluläre Organellen (wie z. B. endoplasmatisches Retikulum oder Golgi-Apparat) zu finden. Die erhöhte Zellularität wirkt sich einschränkend auf die extrazelluläre Diffusion aus und die intrazellulären Organellen mit ihren membranreichen Strukturen wirken sich einschränkend auf die intrazelluläre Diffusion der Wasserstoffproteine aus. (Holzapfel und Schreyer 2020)

Die Stärke der Diffusionswichtung zeichnet sich durch unterschiedliche b-Werte aus – je höher der b-Wert, desto besser der Kontrast zwischen Gewebe unterschiedlicher Brownscher Molekularbewegungen (Nörenberg et al. 2017). Die unterschiedlichen Diffusionswerte können mit dem sogenannten Diffusionskoeffizienten (ADC = Apparent Diffusion Coefficient) quantifiziert werden. Je geringer die Diffusion ist, desto geringer ist der ADC-Wert. (Bonekamp et al. 2011) Im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe weisen karzinomsuspekten Areale aufgrund oben genannter Gründe einen geringeren Diffusionskoeffizienten auf. Die ADC-Werte sollten aus mindestens zwei Diffusionswichtungen unterschiedlicher b-Werte berechnet werden, um Verfälschungen durch den sogenannten T2-Durchscheineffekt zu minimieren. Gewebe mit hohem Flüssigkeitsanteil können eine Diffusionsstörung vortäuschen und zu hohen Signalintensitäten führen, dies bezeichnet man als T2-Durchscheineffekt. (Bonekamp et al. 2011)

Es scheint eine inverse Korrelation zwischen ADC Werten und Gleason-Score zu existieren – je niedriger die ADC Werte, desto höher der Gleason Score (Barentsz et al. 2015).

Für die Diffusionsbildgebung empfiehlt sich eine Schichtdicke von 3mm und eine Auflösung von  $\leq 2 \times 2$  mm. Bei den verschiedenen verwendeten b-Werten sollte einer zwischen 50 und 200  $\text{mm/s}^2$  und einer zwischen 800 und 1000  $\text{mm/s}^2$  liegen. Aus den verschiedenen ADC Werten soll dann eine ADC - Karte berechnet werden (Franiel et al. 2017; Metens et al. 2012; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Auffällige Areale zeigen in der Diffusionswichtung ein hyperintensives Signal bei hohen b-Werten und ein hypointenses Signal auf der ADC-Karte (Schlemmer 2017).

Bei der Kontrastmitteldynamik erfolgt zunächst eine T1-gewichtete Nativuntersuchung, bei der dann in bestimmten Zeitintervallen ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verabreicht

wird. Damit lassen sich physiologische und pathologische Aspekte des Blutflusses und Blutvolumens erfassen. Laut Leitlinie soll ein Intervall von höchstens 9 Sekunden gewählt werden und die Flussrate des verabreichten Kontrastmittelbolus bei mindestens 2 ml/s liegen. (Franiel et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Mit den gewonnenen Daten lässt sich dann für jeden Bereich der Prostata eine Kurve zur Kontrastmitteldynamik anfertigen, basierend auf den T1w-Signalintensitäts (SI)-Zeit(t)-Verläufen. Zur besseren Interpretation werden die Verläufe in drei Typen eingeteilt. Bei einer Typ 1 Kurve nimmt die Signalintensität im zeitlichen Verlauf kontinuierlich langsam zu, bei Typ 2 zeigt sich nach initialem Anstieg eine Plateauphase mit eventuell spätem Abfall der Signalintensität, bei einer Kurve vom Typ 3 zeigt sich die Signalabnahme unmittelbar nach Erreichen des Maximalwertes. (Nörenberg et al. 2017)

Da Karzinome häufig eine Neovaskularisation und erhöhte Gefäßpermeabilität aufweisen, zeigt sich in den betroffenen Bereichen eine frühere und stärkere Kontrastmittelanreicherung. Häufig zeigt sich nach dem Kontrastmittelenhancement ein Plateau mit anschließend raschem Abfall, dem „Wash-out“-Phänomen. (Nörenberg et al. 2017; Schlemmer 2017)

Eine erhöhte Kontrastmittelaufnahme findet sich jedoch nicht nur in Karzinomarealen, sondern auch bei benignen Veränderungen, wie bei einer BPH oder einer Prostatitis (Schlemmer 2017), daher sollte eine Kontrastmitteldynamik immer in Verbindung mit T2- und diffusionsgewichteten Sequenzen erfolgen (Schlemmer 2017).

Ebenfalls zur funktionellen Bildgebung gehört die MR-Spektroskopie. Die Durchführung wird in der Leitlinie nicht als obligat angesehen, sondern dient als Ergänzung der bisherigen Sequenzen, oder als Alternative zur Kontrastmitteldynamik (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Im Gegensatz zu herkömmlichen MR-Aufnahmen generiert die Protonenmagnetresonanzspektroskopie funktionelle Informationen basierend auf semiquantitativer Analyse von Metabolitenkonzentrationen (van Dorsten et al. 2004). Für die Prostatakarzinomdiagnostik relevant sind dabei Citrat, Cholin und Kreatin. Gesundes Prostatagewebe produziert, speichert und sezerniert Citrat, während Karzinomgewebe diese Fähigkeit verliert und zusätzlich Citrat verbraucht. Cholin fungiert als Bestandteil von Zellmembranen und steigt somit in Arealen mit vermehrter Mitose und vermehrtem Fettstoffwechsel. In suspekten Arealen zeigen sich daher

verglichen mit physiologischem Prostatagewebe höhere Cholin- und geringere Citratwerte. Die Peaks von Cholin und Kreatin ähneln sich in der Spektroskopie sehr stark und sind oftmals nicht eindeutig voneinander zu trennen. Daher wird für die Analyse ebenfalls Kreatin bestimmt und der Quotient aus der Summe Cholin und Kreatin zu Citrat gebildet. Diese (Cholin+Kreatinin) / Citrat - Ratio ist in tumorösen Gewebe der peripheren Zone höher, als in unauffälligem Gewebe. (Franiel und Beyersdorff 2007; van Dorsten et al. 2004)

Da die Metaboliten Citrat, Kreatin und Cholin im Vergleich zu Wasser und Fett deutlich seltener vorkommen, wird für die quantitative Bestimmung eine stabile Unterdrückung des Wasser- und Fettsignals benötigt (Franiel und Beyersdorff 2007). Wie auch mithilfe anderer funktioneller MR-Sequenzen, ist auch mit der MR-Spektroskopie keine eindeutige Differenzierung zwischen einem Prostatakarzinom, einer Prostatitis oder BPH möglich (van Dorsten et al. 2004).

### **2.3.3 PI-RADs Klassifikation**

Nach Durchführung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie ist eine standardisierte Befunderstellung obligat. In den 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) publizierten Guidelines wurde als Bewertungsskala die erste Version der PI-RADs (Prostate Imaging and Data Reporting System)-Einteilung vorgestellt (Barentsz et al. 2012). Diese orientiert sich an der BI-RADs Einteilung bei Mammakarzinomen und basiert auf einer fünf stufigen Likert-Skala. Hierbei ist bei einem Score von 1 das Vorliegen eines Tumors sehr unwahrscheinlich, bei einem Score von 5 hingegen sehr wahrscheinlich. Für die Bewertung wird die Unterteilung der Prostata in 27 Regionen empfohlen. Die Punktevergabe wird jeweils für die T2-gewichteten Sequenzen der peripheren und der Transitionalzone und für die Diffusionswichtung (DWI), die Kontrastmitteldynamik (DCE), die MR-Spektroskopie und extraprostatiche Läsionen angewandt. Einzelne Läsionen sollen jeweils mit einem Score bewertet und die Größe des größten suspekten Areals angegeben werden. Am Ende wird ein Summenscore gebildet. (Barentsz et al. 2012; Barentsz et al. 2015; Schlemmer et al. 2021; Liberman und Menell 2002)

Das American College of Radiology (ACR), die ESUR und die AdMeTech Foundation's arbeiten weiter an einer Verbesserung der Klassifikation, um die Akzeptanz des Scoring-Systems zu

fördern und eine einfache und einheitliche Bericht- und Befunderhebung zu ermöglichen (Weinreb et al. 2016).

Im Dezember 2014 wurde die zweite Version der PI-RADs-Klassifikation veröffentlicht, die heute ihre Anwendung findet und für eine Sicherung der Befundqualität sorgen soll (Barentsz et al. 2015).

Zwischen den beiden Versionen gibt es einige wesentliche Unterschiede, die von Barentsz et al. 2015 in „Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use“ beschrieben und in folgender Tabelle 1 zusammengefasst werden (Barentsz et al. 2015).

Tabelle 1: Wesentliche Unterschiede zwischen PI-RADs-Klassifikation Version 1 und 2

<b>Version 1</b>	<b>Version 2</b>
Unterteilung und Beurteilung der Prostata in 27 Regionen	Unterteilung und Beurteilung der Prostata in 39 Regionen
Summenscore aus den verschiedenen Aufnahmen (T2w, DWI, DCE, MRSI)	Score von 1 bis 5 Score, wobei für die periphere Zone der ermittelte Score der DWI und für die Transitionalzone der ermittelte Score der T2w verwendet wird
Beurteilung der Kontrastmitteldynamik durch Analyse einzelner Kurvenverläufe	Beurteilung Kontrastmitteldynamik nicht mehr durch Analyse einzelner Kurvenverläufe; Essenziell ist der Nachweis eines früharterielles Enhancement
DWI nur mit ADC Bildern erforderlich	DWI mit ADC Bildern und Aufnahmen mit hohen b-Werten nötig
Läsionsgröße hat keinen direkten Einfluss auf den Score	Läsionsgröße von >15mm in den Sequenzen T2w und DWI bedingt eine Unterscheidung zwischen PI-RADs 4 und 5
MR-Spektroskopie kann in die Beurteilung mit einbezogen werden	MR-Spektroskopie irrelevant

Wie bereits die erste Version basiert die neue Klassifikation auf einer 5 Punkte Skala zur Bewertung des Risikos für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors (Barentsz et al. 2015; Weinreb et al. 2016; Nörenberg et al. 2017; Schlemmer et al. 2021). Als klinisch signifikant werden Prostatatumore angesehen, die histopathologisch mindestens der Kategorie Gleason 7a zugeordnet werden, ein Volumen von  $> 0,5 \text{ cm}^3$  oder eine extraprostatiche Ausbreitung aufweisen (Barentsz et al. 2015; Weinreb et al. 2016). Es gilt dabei:

- Wert 1: Risiko sehr unwahrscheinlich
- Wert 2: Risiko unwahrscheinlich
- Wert 3: Risiko Mittel oder unklar
- Wert 4: Risiko hoch
- Wert 5: Risiko sehr hoch

Wichtig ist dabei, dass es sich bei der PI-RADs Klassifikation nur um eine Beurteilung der multiparametrischen MR-Bilder handelt und klinische Parameter, wie z. B. der PSA-Wert und digital rektaler Untersuchungsbefund keinen Einfluss auf den Score haben dürfen (Schlemmer 2017). Eine Prostatastanzbiopsie zum histologischen Nachweis oder Ausschluss ist ab einem PI-RADs-Score von 4 definitiv indiziert, bei einem Score von 2 oder 3 sollte die Indikation individuell unter Berücksichtigung weiterer Faktoren geprüft werden (Weinreb et al. 2016). In der deutschen S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom wird eine Biopsie bereits ab einem PI-RADs-Score von 3 empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Drost et al. 2020; Schlemmer et al. 2021).

## **2.4 Prostatastanzbiopsie**

Die histologische Sicherung eines Prostatakarzinoms ist Voraussetzung für eine Therapieeinleitung und erfolgt mittels Gewebeentnahme durch eine Prostatastanzbiopsie. Sollte die Indikation zur Biopsie gestellt werden, so gilt es den Patienten in ausreichend zeitlichen Abstand und Umfang über den Eingriff aufzuklären. Je nach Untersuchungsbefund gibt es verschiedene Zugangswege – transrektal, transperineal, oder transgluteal. Das Standardverfahren stellt dabei die ultraschallgesteuerte, transrektale Prostatastanzbiopsie dar, bei der zehn bis zwölf Biopsien aus verschiedenen Bereichen entnommen werden. Die Sonographie ermöglicht dabei eine Mitbeurteilung der Prostata und eine Orientierung im Organ. Sollten sich in der digital-



rektalen Untersuchung, oder in durchgeführten bildgebenden Untersuchungen auffällige Areale gezeigt haben, so sollten diese zusätzlich biopsiert werden. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)

- Bei der **transrektalen Biopsie** wird mit einem transrektalen Ultraschallgerät in den Anus eingegangen und die Prostata sonographisch dargestellt. An der Ultraschallsonde gibt es einen Kanal, über den eine Biopsienadel in die Prostata eingeführt und Gewebezylinder entnommen werden können. Die Durchführung der transrektalen Biopsie ist in Lokalanästhesie möglich. Die Gewebeproben werden anschließend aus unterschiedlichen Bereichen des Apex, Mitte und der Basis entnommen (vgl. auch 3.4). (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021)
- Die **transperineale Biopsie** zeichnet sich dadurch aus, dass die Gewebeproben über den Damm entnommen werden. Damit eignet sich diese Biopsie auch für Patienten für die z. B. nach einem kolorektalen Eingriff eine transrektale Biopsie kontraindiziert oder nicht durchführbar ist (Meyer et al. 2021). Wenn möglich erfolgt gleichzeitig von transrektal eine sonographische Kontrolle. Häufig ist für die Durchführung einer transperinealen Biopsie eine Spinalanästhesie oder Allgemeinanästhesie notwendig. Zunehmend werden jedoch auch hier lokalanästhetische Verfahren verwendet (Omer und Lamb 2019; Stefanova et al. 2019). Ein Vorteil der transperinealen Biopsie gegenüber der transrektalen Biopsie ist neben der geringeren Komplikationsrate (siehe unten) die bessere Beurteilbarkeit der anterioren Prostatabereiche. Diese werden mit den transrektal entnommenen Gewebeproben kaum erfasst (Meyer et al. 2021). Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erläutert finden sich 15 bis 20 % der Tumore in der Transitionalzone, eine adäquate Diagnostik dieser Zone ist daher ebenfalls notwendig (Vickers und Brewster 2012; Armonk, NY: IBM Corp.; Mostofi et al. 1980; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).
- Der **transgluteale Zugangsweg** verläuft durch den Gesäßmuskel, seitlich des Rektums zur Prostata. Dadurch soll das Risiko einer Einschwemmung von Darmbakterien minimiert und eine Antibiotikaphylaxe vermieden werden. Der Eingriff kann unter Lokalanästhesie erfolgen. Ein rektaler Zugang ist nicht notwendig, daher stellen wie auch bei der transperinealen Biopsie kolorektale Voroperationen keine Kontraindikation

dar. Die Biopsie kann unter anderem CT-gesteuert und MR-gesteuert erfolgen. (Fischbach et al. 2018; Patel et al. 2021)

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde laut Leitlinie von 2019 erst bei initial negativer Biopsie und weiterhin bestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms eine Bildgebung mittels mpMRT und anschließend gezielter und systematischer Biopsie empfohlen (Filson et al. 2016). Sollte diese ohne Tumornachweis sein und die klinischen Parameter (DRU und PSA-Wert) auf unverändertem Niveau bleiben, so war keine weitere invasive Intervention indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019). In der angepassten Leitlinie von 2021 wird nun auch primär bereits die Durchführung einer mpMRT und anschließend eine Fusionsbiopsie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Eine gezielte Biopsie kann als kognitive Biopsie, als Fusionsbiopsie sowie als MR-gesteuerte Biopsie vorgenommen werden.

- Bei der **kognitiven Biopsie** wurde im Vorfeld bereits eine MR-Bildgebung durchgeführt, deren Ergebnis dem/der OperateurIn bekannt ist. Diese/r entnimmt nun durch kognitive Überlagerung aus den suspekten Arealen Proben. Eine zusätzliche Soft- und Hardware, die MR-Bilder und Sonographiebilder miteinander koppelt ist dadurch nicht notwendig. Allerdings ist auch keine Sicherheit gegeben, dass die MR-morphologisch auffälligen Bereiche auch wirklich bioptisch getroffen wurden.
- Bei der **Fusionsbiopsie** werden mithilfe einer Software die zuvor angefertigten MR-Bilder mit der intraoperativ durchgeführten transrektalen Sonographie überlagert und auf einem Monitor dargestellt. Somit kann ein MR-morphologisch suspektes Areal sonographisch kontrolliert biopsiert werden. Unverzichtbar ist dabei eine exakte Überlagerung der verschiedenen Bildmodalitäten, um die gewünschte Region gezielt zu biopsieren. (Kam et al. 2014).
- Bei der **MR-gesteuerten Biopsie** wird zunächst eine multiparametrische Magnetresonanztomographie zur Bildgebung durchgeführt. Anschließend findet eine MR-Untersuchung mit simultaner Biopsieentnahme statt (Pondman et al. 2008). Während die mpMRT, um ein qualitativ hochwertiges Bild zu erhalten in einem geschlossenen MR-Tomographen durchgeführt werden muss, kann die Biopsie selbst in einem offenen

System mit Patientenzugang oder einem geschlossenen System roboter-assistiert durchgeführt werden. Häufig werden dabei nur Proben aus suspekten Arealen entnommen, da nach jeder entnommenen Gewebeprobe wieder eine Lagekontrolle stattfinden muss. Dieses Vorgehen ist sehr kosten- und zeitintensiv. (Pondman et al. 2008; Marks et al. 2013)

Unabhängig vom gewählten Verfahren, sollte die Biopsie unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, dadurch kann das Risiko für das Auftreten einer postoperativen Bakteriurie gesenkt werden, die zunehmende Antibiotikaresistenzentwicklung muss jedoch beachtet werden (Zaytoun et al. 2011). Fluorchinolone sind dabei nun nicht mehr zugelassen (European Commission 2019).

Zur Schmerzreduktion empfiehlt sich die Durchführung der Biopsieentnahme unter Lokalanästhesie, z. B. mittels periprostaticem Block (Hergan et al. 2007; Richman et al. 2006; Tiong et al. 2007).

Zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen gehören neben Schmerzen, Fieber, erektiler Dysfunktion und Blutungen auch Infektionen. Nur sehr wenige Patienten (2,1 %) beklagen keinerlei unerwünschte Effekte der Biopsie, jedoch werden die aufgetretenen Symptome nur von wenigen (64,6 %) als störend und belastend empfunden (Rosario et al. 2012). Die Häufigkeiten der Komplikationen variieren je nach Studiendesign sehr stark und sind auch von unterschiedlicher Dauer und Schweregrad geprägt (Borghesi et al. 2017). Leichte Komplikationen, wie z. B. eine Hämaturie oder Hämatospermie treten in ca. 7 % bis 40 % der Fälle auf (Kam et al. 2014). Zu einer Hospitalisierung aufgrund postoperativer Komplikationen kommt es in ca. 4 % bis 7 % der Fälle, am häufigsten aufgrund von Hämaturie, Infektionen, Sepsis und Urinretention (Anastasiadis et al. 2015; Loeb et al. 2011). Das Risiko für eine Infektion ist besonders bei älteren und komorbiden Patienten erhöht und steigt durch zunehmende Antibiotikaresistenzen (Borghesi et al. 2017). Im Vergleich der Zugangswege transrektal und perineal gibt es uneinheitliche Studienergebnisse hinsichtlich der Komplikationsraten. Vor allem aktuellere Studien deuten immer häufiger auf einen Vorteil des perinealen Zugangsweges hin (Roberts et al. 2021; Xiang et al. 2019; Stefanova et al. 2019). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 mit Einschluss von sieben randomisiert kontrollierten Studien (RCT) und 13 330 Patienten zeigte eine signifikant geringere Anzahl an Infektionskomplikationen bei transperinealer

Prostatabiopsie gegenüber transrektaler Biopsie (RR 0.55, 95 % KI: 0,33 bis 0,92;  $p = 0,02$ ) (Pradere et al. 2021). Auch die Sepsirate war bei perinealer Biopsie geringer als bei transrektaler, sie beträgt jeweils 0,1 % bzw. 0,8 % (Bennett et al. 2016).

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Rekrutierung der Patienten für die retrospektiv angelegte Studie fand von Juli 2016 bis Dezember 2018 im Klinikum Traunstein statt. Nach Rücksprache mit der lokalen Ethikkommission war ein Ethik-Antrag des retrospektiven Studiendesigns nicht erforderlich. Die Patienten wurden ausführlich und mit ausreichend Abstand zum Eingriff über diesen aufgeklärt und gaben diesbezüglich Ihre schriftliche Einwilligung.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen die mpMRT in der Radiologie Oberland und die Biopsie im Klinikum Traunstein durchgeführt wurde. Ebenfalls Voraussetzung war, dass in einer Sitzung sowohl eine Fusions-, als auch eine zwölf-fach Standardbiopsie vorgenommen wurde. Im Folgenden wird vereinfacht immer nur der Begriff „Fusionsbiopsie“ verwendet, gemeint ist dabei jedoch je nach Kontext die Kombination aus Fusion- und Standardbiopsie oder nur die Fusionsbiopsie. Biopsiert wurden dabei nur Patienten, bei denen im mpMRT Befund mindestens die Einstufung in PI-RADS Klassifikation Stufe 3 geäußert wurde. Die Kriterien trafen in 107 Fällen zu, die sowohl biopsienaive als auch bereits vorbiopsierte Patienten einschlossen.

Die Patienten wurden überwiegend aus Praxen der Landkreise Traunstein und Berchtesgadener Land aufgrund erhöhter PSA-Werte oder suspekter Tastbefunde zur weiteren Abklärung in das Klinikum Traunstein überwiesen. Die je nach Biopsieergebnis folgende Therapie fand im Klinikum Traunstein selbst, oder in einer von dem Patienten gewünschten anderen Einrichtung statt. Die Nachsorge erfolgte in der Regel wieder in den Praxen der niedergelassenen UrologInnen.

#### **3.2 Untersuchte Parameter**

##### **3.2.1 Präoperative Parameter**

Vor eine Fusionsbiopsie, wurden bei allen Patienten klinische Parameter nach einem standardisierten Schema erhoben.

Hierzu gehörten neben einer kurzen allgemeinen körperlichen Untersuchung und Erhebung des Alters, der prostataspezifischen Medikamentenanamnese auch die Anzahl der bereits durchgeführten Prostatabiopsien sowie die Anzahl der entnommenen Stenzen. Des Weiteren wurde ein aktueller PSA-Wert bestimmt, bei manchen Patienten zusätzlich ein freier PSA-Wert, der PSA-Quotient, sowie der Testosteronwert. Mittels der in der mpMRT ausgemessenen Prostatagröße konnte dann die PSA-Dichte errechnet werden.

Ebenfalls bekannt waren vor der Biopsie die in der Radiologie Oberland angefertigten mpMRT Befunde, die im Weiteren noch genauer erläutert werden. In die Auswertung mit aufgenommen wurden dabei der PIRADs-Score, die ggf. angefertigte ISUP-Klassifikation, das Prostatavolumen, die Läsionsanzahl, deren Größe und Lokalisation, der Kurvenverlauf, der geringste ADC-Wert und Hinweise auf Kapselüberschreitung, Lymphknotenbefall und Metastasen.

Unmittelbar präoperativ wurde noch ein transrektaler Tastbefund erhoben, der entweder als unauffällig oder suspekt bewertet wurde.

### **3.2.2 Operative Parameter**

Intraoperativ wurde dokumentiert, ob die Fusionsbiopsie perineal oder transrektal durchgeführt wurde sowie die Anzahl der entnommenen Fusionsstanzen, die Schnitt-Naht-Zeit und intraoperative Komplikationen. In einem Fall wurde die Schnitt-Naht-Zeit nicht dokumentiert.

### **3.2.3 Postoperative Parameter**

Nach erfolgter Fusionsbiopsie wurden die gewonnenen Gewebeproben zur histologischen Aufarbeitung asserviert und in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie in Traunstein analysiert. Hierbei wurde die Anzahl, Länge und Tumordinfiltration der gewonnenen Stanzylinder dokumentiert. Außerdem wurde eine Klassifikation nach Gleason angegeben.

Mithilfe der präoperativ angefertigten mpMRT konnte bestimmt werden, ob die in der Standardbiopsie mit Tumor infiltrierte Biopsiestanzen aus den gleichen Regionen stammten wie die Fusionsstanzen.

Ebenfalls betrachtet wurden die postoperativ eventuell aufgetretenen Komplikationen, sowie das anschließend gewählte Therapieregime, wie Active Surveillance, perkutane Radiotherapie, radikale Prostatovesikulektomie, Hormondeprivation, Brachytherapie, Watchful Waiting oder keine Therapie, bzw. weitere regelmäßige Kontrollen.

Bei Entscheidung zur radikalen Prostatovesikulektomie im Klinikum Traunstein fand zusätzlich die Dokumentation der histopathologischen Ergebnisse der Operation statt.

### **3.3 Multiparametrische Magnetresonanztomographie**

#### **3.3.1 Durchführung**

Alle Patienten der Studie erhielten ihre mpMRT in der Radiologie Oberland. Es wurde ein 3 Tesla MR-Tomograph (MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen) verwendet und die Bilder wurden in hochauflösender Phased-array-32-Kanal-Technik ohne Verwendung einer Endorektalspule angefertigt (Egge 2017).

Vor Untersuchungsbeginn erfolgte eine Aufklärung über die Untersuchung mit Abklärung möglicher Kontraindikationen, insbesondere bezüglich der Gabe von Butylscopolamin oder Glucagon. Mittels eines Klistiers (Microlax, McNeill Consumer Healthcare GmbH, Neuss) sollten die Patienten anschließend ihren Enddarm und direkt vor der MR-Untersuchung auch ihre Harnblase entleeren. Für die spätere Untersuchung war insbesondere die Luftfreiheit des Rektums wichtig, um Artefakte zu reduzieren. Des Weiteren wurde ein intravenöser Verweilzugang gelegt, die Patienten auf den Rücken gelagert und dabei auf eine komfortable Positionierung geachtet. Unmittelbar vor der Bildgebung erhielten alle Patienten gewichtsunabhängig 20 mg Butylscopolamin (Butylscopolamin-Rotexmedica, Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerke, Trittau) i. v. und während des Scans weitere 20 mg verdünnt in 50 ml NaCl-Lösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9 % Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), um Bewegungsartefakte durch Darmperistaltik zu minimieren. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Butylscopolamin wurde in Einzelfällen, nach Ausschluss eines Diabetes Mellitus, auf 1mg Glucagon (GlucaGen Hypokit, Novo Nordisk Pharma AG, Küssnacht, Schweiz) ausgewichen. In seltenen Fällen wurde auf diese Medikation verzichtet, sollten Zweifel bezüglich der Verträglichkeit herrschen oder Patient nicht mit der Gabe einverstanden sein. (Egge 2017)

Für alle folgenden Bildsequenzen wurde eine Schichtdicke von 3 mm, bei großen Prostata bis zu 4mm, verwendet. (Egge 2017)

Begonnen wurde der Scan mit einer axialen T1-gewichteten Sequenz des gesamten Beckens nach Planung durch einen 3D-Localizer. Diese diente der Darstellung der Anatomie, der Unterscheidung von Fett und Flüssigkeit, sowie dem Nachweis von Einblutungen in die Prostata und der Beurteilung des Lymphknotenstatus. Durch den Vergleich zum 3D-Localizer konnte anschließend bei Bedarf eine Anpassung der nachfolgenden Sequenzen erfolgen. (Egge 2017)

Es folgten T2-gewichtete Sequenzen in axialer und sagittaler Schichtführung, die die Beurteilung der Prostata- und Samenblasenmorphologie ermöglichten. Anschließend folgte eine fett-supprimierte T2-gewichtete Sequenz in coronarer Schnittführung über das gesamte Becken inklusive der LWS mit 7 mm Schichtdicke. Diese Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR)-Sequenz ermöglichte eine Beurteilung der abführenden Harnwege und der Lymphknoten. (Egge 2017)

Bei der nächsten Sequenz handelte es sich um eine zur Körperachse axialen diffusionsgewichteten spinecho-echo-planaren Sequenz mit b-Werten von 50 s/mm<sup>2</sup>, 400 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>. Für eine optimale Übereinstimmung und Befundzuordnung wurde die diffusionsgewichtete Sequenz mit der gleichen Schichtdicke, Schichtabstand und Tischposition wie die axiale T2w-Sequenz angefertigt. Mit Hilfe der MR-Software wurde im Anschluss aus den b-Werten 50 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup> der „apparent diffusion coefficient“ (ADC) monoexponentiell berechnet und zu einer ADC-Karte zusammengefügt. (Egge 2017)

Des Weiteren wurde eine axiale dynamische 3D-Kontrastmitteluntersuchung, nach gewichtsadaptierter, intravenöser Kontrastmittelgabe, mit 45 Messungen mit einer Messdauer von je 4 Sekunden durchgeführt. Diese Untersuchung wurde für die Bestimmung der Region of interests (ROI) benötigt. Hierfür wurden in einer Schicht 4 auffällige Bereiche der Prostata markiert (jeweils zwei rechts und links). Dabei handelte es sich meist um zwei KM aufnehmende Knoten in der Transitionszone und zwei weitere suspektere Areale. Anhand des Kurvenverlaufs der Kontrastmittelaufnahme erfolgte die weitere Beurteilung dieser Areale. (Egge 2017)

### **3.3.2 Bildanalyse**

Die Befundung der Bilder erfolgte durch zwei Radiologen (Dr. med. Roland Scheck und Dr. med. Christoph Egge), die seit 2010 Erfahrung in der Prostatabildgebung hatten und ca. 600



Untersuchungen im Jahr befundeten. Den Radiologen waren der jeweilige aktuelle PSA-Wert und das Ergebnis der digital rektalen Untersuchung vorab bekannt und gaben unabhängig voneinander ihre Einschätzung ab. Bei Uneinigkeit erfolgte dann eine Konsensbildung.

Der standardisierte und strukturierte Befund, den die zuweisenden UrologInnen dann erhielten, wurde nach einer Vorlage angefertigt und enthielt einen Briefkopf, Patientendaten, klinische Angaben, Untersuchungsanforderung, rechtfertigende Indikation und eine Gesamtbeurteilung, vgl. Anhang.

Die Beurteilung beinhaltete auch die vorab bekannten klinischen Daten, die übersichtlich in einer Tabelle dargestellt wurden. Dazu zählten unter anderem der Befund der digital rektalen Untersuchung, aktueller und frühere PSA-Werte, Prostatavolumen im TRUS, vorherige Stanzbiopsien mit ggf. Ergebnissen, prostataspezifische Medikation und Voroperationen an der Prostata.

Es folgte die Befundung der MR-Bilder der Prostata und ihrer Umgebungsstrukturen nach der PI-RADS Klassifikation Version 1, die praxisintern modifiziert wurde und sich sehr an der Likert-Skala orientierte. Dabei wurde seitengetrent der auffälligste Befund sowohl in der T2 gewichteten Sequenz als auch in der DWI-Sequenz mit Punkten von 1 bis 5 bewertet. Die Summe dieser Punkte wurde durch 2 dividiert, gegebenenfalls nach oben aufgerundet und ergab somit den Score der jeweiligen Seite. Für den PI-RADS- Gesamtscore der Prostata wurde der höhere der beiden Werte verwendet. (Egge 2017)

Bei einem PI-RADS- Gesamtscore von 4 und 5 wurde das Tumervolumen geschätzt und in Millilitern angegeben. Zudem wurde bei einem Malignomverdacht der Befund graphisch dargestellt (axial und sagittal), um dem Überweiser zusätzlich zur schriftlichen Lokalisationsbeschreibung eine visuelle Orientierung zu geben, vgl. Abbildung 2. Es folgte eine präzise Zusammenfassung, ggf. mit Empfehlung zur Biopsie oder erneuten Bildkontrolle. (Egge 2017)

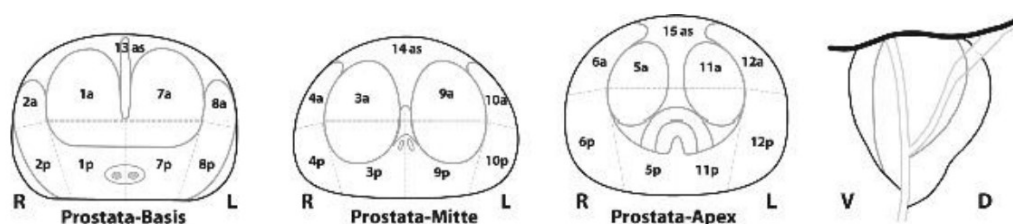


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Prostata im mpMRT Befund

Zusätzlich wurde bei einigen Patienten eine MR-Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation nach UICC durchgeführt (Wittekind 2017) und ein Grading-System angewandt, zur Bestimmung von ISUP-Gruppen (Epstein et al. 2016). Letzteres jedoch nur, sofern sich der malignomsuspekte Befund in den dorsalen und dorsolateralen Bereichen der Prostata befand.

Ebenfalls in der klinischen Beurteilung enthalten war ein ausführlicher schriftlicher Befund der Prostatauntersuchung, in dem auf die ADC-Werte, Kurvenverläufe, weitere Befunde (wie Prostatahyperplasie, Prostatitis, Restharn) und die Lokalisation, sowie Größenabmessung des/der suspekten Befunde/s und der gesamten Prostata eingegangen wurde.

Zuletzt wurde eine Tabelle angehängt, die den verwendeten PI-RADS-Score und das Grading-System erklärte.

### **3.4 Fusionsbiopsie**

Es sind verschiedene Programme für die Durchführung einer Fusionsbiopsie auf dem Markt. Im Klinikum Traunstein wird das BioJet 3-D MRI/US Fusions System von DK Technologies North America verwendet, das sowohl perineale als auch transrektale Fusionsbiopsien ermöglicht (DK North America LLC).

An ein transrektales Ultraschallgerät wird ein weiterer Bildschirm mit der BioJet Software gekoppelt, welche die Fusionierung der MR-Daten mit den Sonographiebildern ermöglicht (siehe Abbildung 3). (DK North America LLC)



Abbildung 3: Gekoppelte Monitore

In den T2-gewichteten MR-Bildern wird die Kontur der Prostata bestimmt, markiert und anschließend werden die karzinomverdächtigen Areale umrahmt.

Abbildung 4 zeigt die Fusion der MR-Bilder mit den transrektalen Ultraschallbildern. Dabei wird die Prostatakontur des MR-Bildes auf die Kontur des Echtzeit Ultraschallbildes projiziert. Dies erfolgt in Transversal- und Sagittalebene, um eine möglichst gute Übereinstimmung zu erreichen.

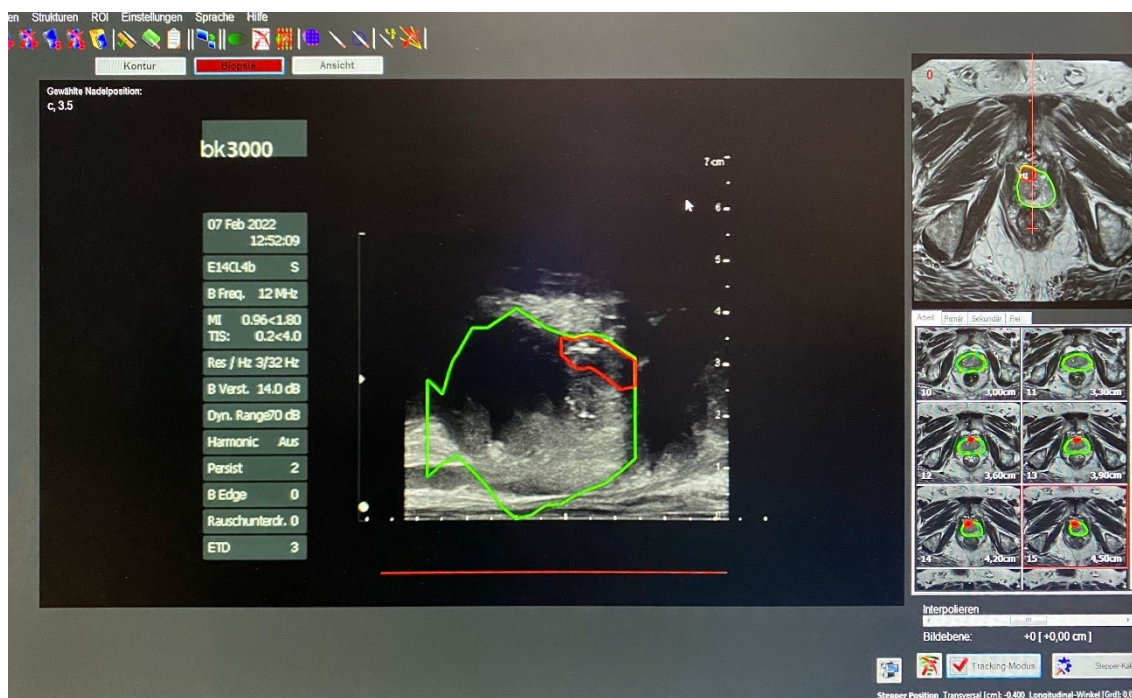


Abbildung 4: Fusion der mpMRT Bilder mit Sonographiebildern

Nun können entweder perineal oder transrektal Proben aus den rot umrahmten ROI entnommen werden. Am Monitor kann das korrekte Einbringen der Nadel überprüft werden (Vgl. Abbildung 5).

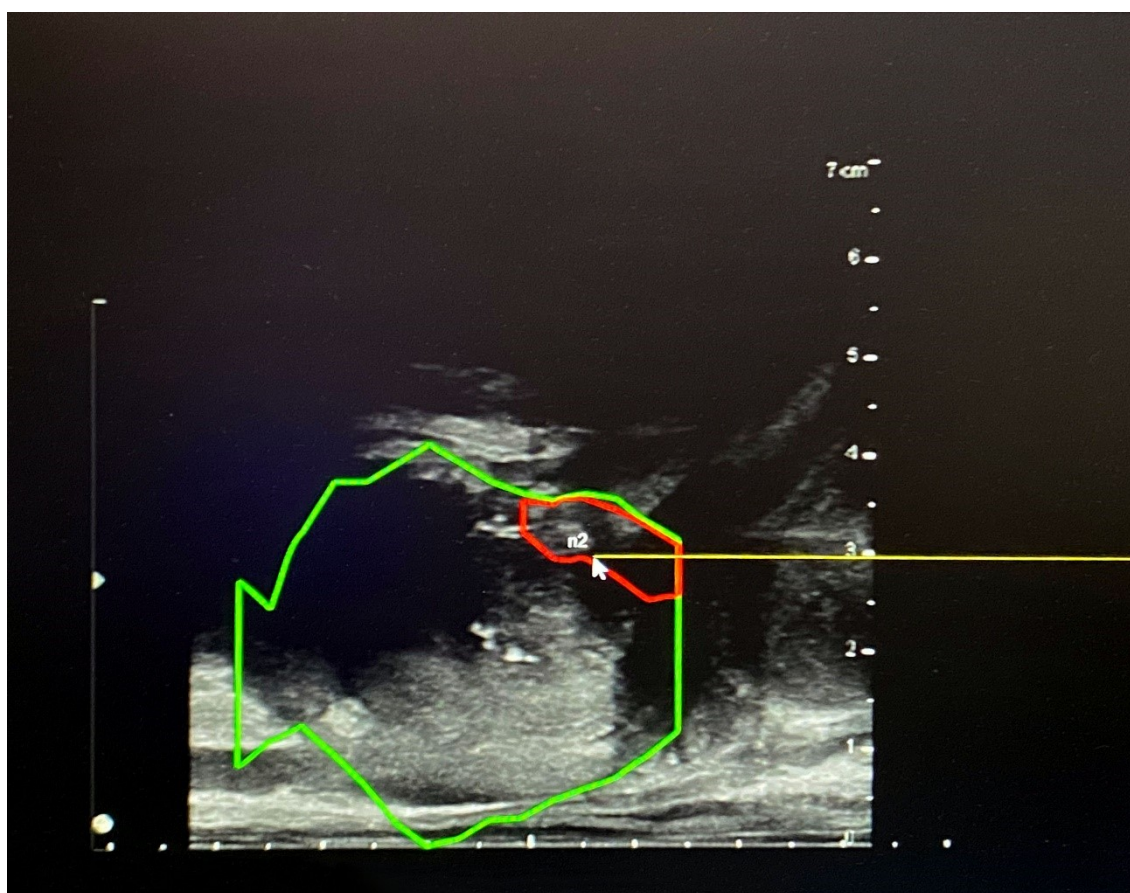


Abbildung 5: Einbringen der Biopsienadel unter Ultraschallkontrolle

Die Hardware dieses Systems besteht aus mehreren Teilen, die die genaue Positionierung und exakte Durchführung der Biopsie ermöglichen.

Abbildung 6 zeigt die Operationsliege, an der ein Gelenkarm (SoLo B, vgl. Abbildung 7) mit fünf Gelenken befestigt wird. An diesem wiederum wird eine Befestigung für die Ultraschallsonde angebracht (sogenannter Stepper). Durch den Gelenkarm können Stepper und fixierte Ultraschallsonde in allen Richtungen im Raum bewegt und an gewünschter Stelle arretiert werden.



Abbildung 6: Operationsliege zur Durchführung einer perinealen Fusionsbiopsie

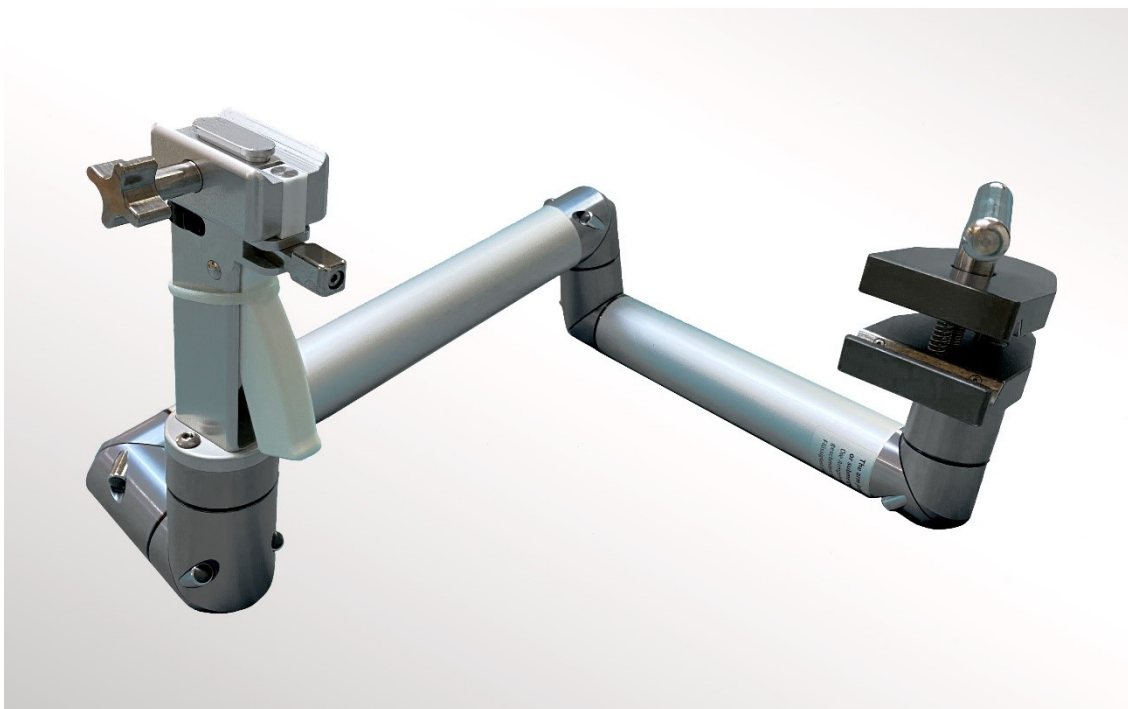


Abbildung 7: Gelenkarm Solo B

Der Stepper hilft bei der korrekten Positionierung und Feinjustierung der Sonde. Er ermöglicht ein Vorschieben, Zurückziehen und Rotieren des Ultraschallkopfes. Dabei wird ein transperinealer und ein transrektaler Stepper unterschieden, auf dem die jeweils passende Ultraschallsonde fixiert wird. Die Sonde für die transrektale Biopsie hat eine 60 Grad Optik und die Sonde für die perineale Biopsie eine 90 Grad Optik.

Bei der perinealen Fusionsbiopsie wird an den Stepper noch eine Vorlage angebracht, ein Template, die dann dem Perineum des Patienten aufliegt und eine exakte Nadelführung ermöglicht. Diese Hardware besteht aus zwei in einem Abstand von 1,5 Zentimeter hintereinander liegenden quadratischen Platten. Jede der Platten ist mit 14 x 14 Löchern versehen, die horizontal nach Buchstaben und vertikal nach Zahlen geordnet sind, vgl. Abbildung 8.



Abbildung 8: Template für perineale Fusionsbiopsien

Die verwendete 18-G-Nadel kann dann durch zwei hintereinander liegende Löcher gerade in den Patienten eingebracht werden, ohne dass von der geplanten Achse abgewichen wird und ermöglicht eine genaue Biopsieentnahme aus dem suspekten Prostataareal. Die Software des BioJet Systems berechnet je nach Lokalisation der tumorverdächtigen Läsion das zu verwendende Loch. Das Template ist in zwei Ausführungen erhältlich, einmal wiederverwertbar aus rostfreiem Stahl und einmal als Einmalwahrer, steril verpackt.

Bei der transrektalen Fusionsbiopsie ist die Vorlage nicht nötig, da die Nadel direkt entlang der Ultraschallsonde geführt wird.



Abbildung 9 zeigt den detaillierten Aufbau des Steppers mit montiertem Template und transperinealer Ultraschallsonde.

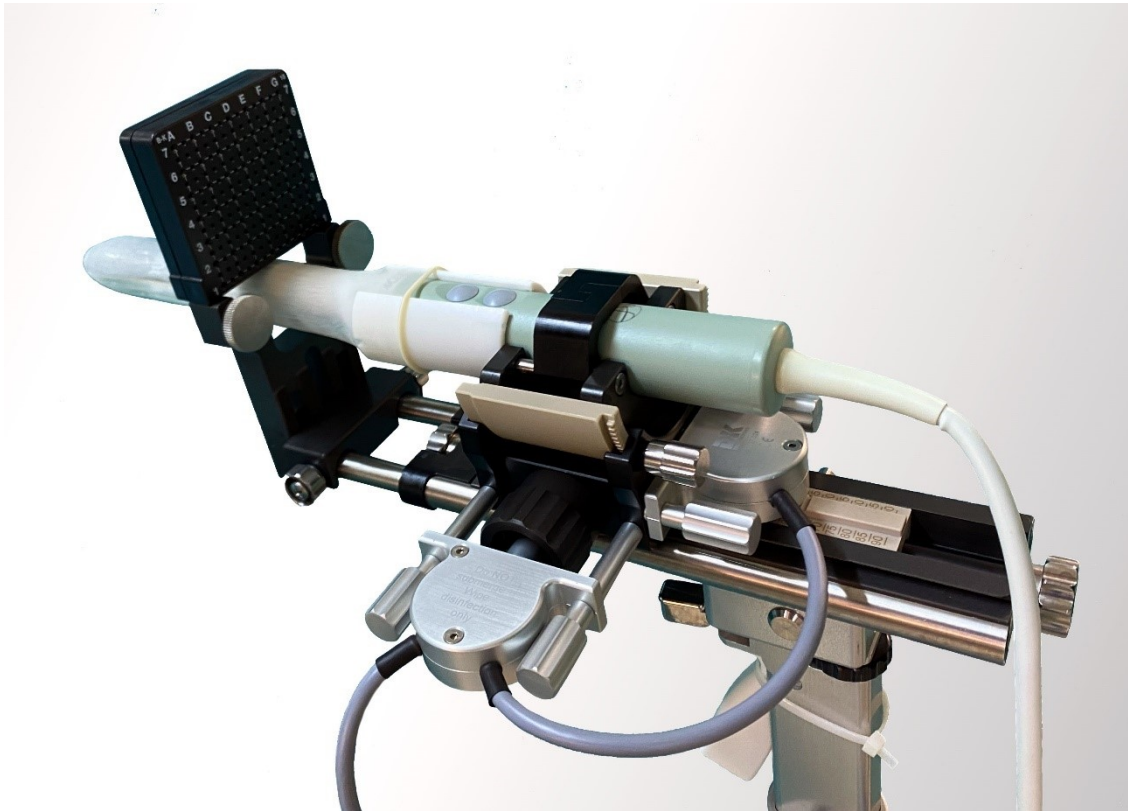


Abbildung 9: Stepper mit Template und Sonde für perineale Fusionsbiopsie

Alle 107 Fusionsbiopsien fanden im Klinikum Traunstein statt und wurden von Dr. med. Josef Schuhbeck und/oder Prof. Dr. med. Dirk Zaak durchgeführt. Je nach Lokalisation der suspekten Läsionen wurde sich für eine perineale oder transrektale Biopsie in Allgemein- oder Lokalanästhesie entschieden. Alle Patienten erhielten eine perioperative Antibiotikaphylaxe.

Nach Lagerung in Steinschnittlage wurde bei den perinealen Biopsien das Perineum desinfiziert und bei allen Biopsien wurde mit Hilfe von Gleitmittel der Tastbefund durch eine digital rektale Untersuchung erhoben, sowie die Prostatagröße biplanarer Volumetrie in der Sonographie bestimmt. Ebenfalls mit dem transrektalen Ultraschall wurde die Abgrenzbarkeit der Prostata zur Rektumvorderwand, die Harnblase und die Samenblasen beurteilt.

Bei den transrektalen Biopsien fand im Anschluss an diese Voruntersuchungen eine Applikation von 10 ml 2 % Scandicain paraprostatic unter sonographischer Kontrolle statt. Danach

wurde das Ultraschallbild wie oben beschrieben mit den MR Daten fusioniert und gezielte Biopsie aus den suspekten Arealen entnommen. Hierauf folgte eine Entnahme von zwölf Stanzzylindern aus beiden Seitenlappen im Sinne einer RandoBiopsie. Folgende Regionen wurden dabei biopsiert:

- Apex peripher rechts
- Apex zentral rechts
- Mitte peripher rechts
- Mitte zentral rechts
- Basis peripher rechts
- Basis zentral rechts
- Apex peripher links
- Apex zentral links
- Mitte peripher links
- Mitte zentral links
- Basis peripher links
- Basis zentral links

Die Gewebeproben wurden, wie auch die Proben der Fusionsstanzen, einzeln zur histologischen Aufbereitung asserviert.

Bei der perinealen Fusionsbiopsie wurde zunächst ein perinealer Ultraschallkopf verwendet, um nach Fusion mit den MR Daten die gezielten Biopsien zu entnehmen. Für die folgende Standardbiopsie wurde der Schallkopf gewechselt und zwölf Gewebeproben transrektal wie oben beschrieben gewonnen.

Bei allen Patienten fand stets eine biplanare Ultraschallkontrolle der korrekten Positionierung statt und nach Beenden der Probenentnahme wurde der Anus sorgfältig auf mögliche Blutungen untersucht.

Die Patienten konnten nach einer kurzen Überwachungszeit bei normalen Miktionsverhältnissen wieder nach Hause entlassen werden oder blieben z. B. bei gesteigerter Blutungsgefahr eine Nacht stationär zu Überwachung im Klinikum Traunstein. Bei Beschwerden wurde jederzeit eine Wiedervorstellung angeboten.

Bei jedem Patienten erfolgte sowohl eine zwölf-fach Standardbiopsie als auch eine Fusionsbiopsie. Dieses Vorgehen wird in der S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom empfohlen und wurde

auch in der zum Datenerhebungszeitpunkt gültigen Leitlinie angeraten. (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021, 2019)

### **3.5 Histopathologie**

Unmittelbar nach der Fusionsbiopsie wurden die entnommenen Proben, an die Pathologie im Klinikum Traunstein für die histopathologische Untersuchung übersandt. Dabei handelte es sich um eine Gemeinschaftspraxis für Pathologie, akkreditiert nach DIN EN ISO / IEC 17020, mit vier FachärztInnen für Pathologie (Dr. med Joachim Kraus, Dr. med. Uwe Völker, Dr. med. Margot Lehringer-Polzin, Dr. med Tobias Henopp). Pro Jahr erhielt die Pathologie Traunstein von ca. 700 Patienten Proben von Prostatastanzbiopsien oder Prostatovesikulektomien zur Analyse. Dabei wurden maligne Primärdiagnosen, wie sie im Rahmen von Stanzbiopsien diagnostiziert werden, immer von zwei FachärztInnen begutachtet. Prostatektomiepräparate wurden meist von einem/r FachärztIn gesehen.

Die Pathologen hatten vor der Analyse Kenntnis des aktuellen PSA-Wertes. Weitere Informationen, wie der digital rektale Untersuchungsbefund oder der mpMRT Befund lagen ihnen jedoch nicht vor.

Zunächst wurde die Länge jeder entnommenen Stanzprobe sowie die histopathologische Gewebemorphologie bestimmt. Beurteilt wurden dabei die Prostatadrüsen mit ihrem Epithel und Lumen, sichtbares Sekret oder Corpora amylacea und eventuell vorhandene zusätzliche Zellen, wie Plasmazellen oder Lymphozyten. Bei Nachweis von atypischen Zellen wurden diese genau beschrieben. Für jede Stanze wurde die jeweilige Tumordinfiltration berechnet und auch das Verteilungsmuster der Malignitätsgrade angegeben.

Aus dem Verteilungsmuster der Malignitätsgrade wurde abschließend der Tumor mittels Gleason-Scores und Epstein-Grad klassifiziert.

Bei einigen Proben waren für den eindeutigen Tumornachweis oder -ausschluss zusätzlich immunhistochemische Färbungen nötig, wie die Färbung zum Nachweis des Basalzellmarkers Zytokeratin 903.

### 3.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistics, Version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). Sensible Patientendaten wurden aus Datenschutzgründen durch Identifikationsnummern anonymisiert.

Der Datensatz enthielt allgemeine Patientendaten, wie das Geburtsdatum, das Alter zum Biopsiezeitpunkt, die Familienanamnese, die in der mpMRT ermittelte Prostatagröße, den Gesamt-PSA-Wert zum Biopsiezeitpunkt, sowie freier PSA-Wert, PSA-Density, den Testosteronwert, die Medikamentenanamnese und den transrektal erhobenen Tastbefund.

Bezüglich der durchgeführten mpMRT wurden verschiedene Variablen erhoben, wie das MRT-Datum, eventuell bereits früher durchgeführte mpMRT, den ermittelten PIRADS- und ISUP-Score, die Tumorbeurteilung, das größte Läsionsvolumen, die einzelnen Läsionsgrößen, die Lokalisation der Läsionen, die Läsionsanzahl, den Kurvenverlauf, den ADC Minimumwert wie Hinweise auf Kapselüberschreitung, Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen.

Die Fusionsbiopsie betreffenden Daten enthielten das Biopsiedatum, die Anzahl an Tagen zwischen mpMRT und Biopsie, die Biopsiezahl (Erst-, Zweit-, Drittbiopsie), die Summe aller entnommenen Stanzzyylinder (Vorbiopsien plus aktuelle Biopsie), den durchführenden Operateur, die Schnitt-Naht-Zeit, die Biopsieart (transrektal/perineal), eventuell aufgetretene biopsieassoziierte Komplikationen und die histopathologischen Ergebnisse. Hierzu gehörten der ermittelte Gleason- und ISUP-Score, die durchschnittliche Stanzzyylinderlängen der Fusionsbiopsiestanzen und der Standardbiopsiestanzen, Informationen zur Tumordinfiltration in den Fusionsbiopsie- und Standardbiopsiestanzen, der Vergleich der tumordinfiltrierten Regionen in Fusions- und Standardbiopsie und die Unterteilung in klinisch signifikanten und nicht signifikanten Tumor. Hierfür wurde sich an der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom orientiert, die als wichtigste prognostische Faktoren die Tumor-Graduierung nach Gleason, die Einstufung in die entsprechende TNM-Kategorie und die chirurgischen Resektionsränder des Karzinoms ansehen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). In unserer Studie wurde daher ein Tumor als klinisch signifikant eingestuft, wenn laut Leitlinie eine Active Surveillance nicht mehr als Therapiestrategie in Frage kommt. Dies ist bei einem PSA-Wert  $> 10$  ng/ml, einem Gleason-Score  $> 6$ , einer TNM Kategorie  $> cT2a$ , einer Tumorbeteiligung in mehr als zwei Stanzen (bei leitliniengerechter Mindestentnahme von zehn bis zwölf Proben) oder einer Tumordinfiltration

> 50 % pro Stanze der Fall (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Jeder Tumornachweis wurde als positives Ergebnis gewertet.

Sollte sich der Patient für die Durchführung einer radikalen Prostatovesikulektomie in Traunstein entschieden haben, so wurden zusätzlich zu den oben bereits genannten Informationen das Datum der Operation, der histopathologisch ermittelte Gleason- und ISUP-Score und die TNM-Klassifikation in die Tabelle mit eingetragen.

Zuletzt wurden noch Spalten mit dem gewählten Therapieregime und dem Outcome des Patienten angelegt. Als Endpunkt der Studie wurde hierbei Februar 2019 gewählt.

Neben deskriptiven Statistiken wurden unterschiedliche zweiseitige Hypothesentests auf Basis der erhobenen Daten durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  gesetzt. Es wurden zum einen bivariate Korrelationen auf Basis des Spearman-Rho-Koeffizienten  $\delta$  abgeschätzt. Die Beurteilung von  $\delta$  erfolgte nach den Effektgrenzen nach Cohen. Dabei weist ein Wert unter 0,1 auf einen unbedeutenden Zusammenhang hin, Werte zwischen 0,1 und 0,3 auf einen schwachen, Werte zwischen 0,3 und 0,5 auf einen mittleren und Werte ab 0,5 auf einen starken positiven linearen Zusammenhang hin (Jacob Cohen 1988). Zum anderen wurde die Signifikanz der Koeffizienten von logistischen Regressionsmodellen bestimmt. Für die Modelle wurde je eine unabhängige Variable verwendet, was dementsprechend in zwei zu schätzenden Regressionskoeffizienten  $\beta_0$  (Konstanter Offset) und  $\beta_1$  resultierte (Gaus und Muche 2017).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Von Juli 2016 bis 2018 konnten 107 Patienten in die retrospektiv angelegte Studie aufgenommen werden. Diese Patienten erhielten alle ihre mpMRT in der Radiologie Oberland und anschließend eine Fusions- und Standardbiopsie im Klinikum Traunstein.

#### 4.1.1 präoperativ ermittelte Werte

Das Patientenkollektiv hatte ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren. Zwischen mpMRT und Biopsie vergingen im Schnitt 2 Monate. Tabelle 2 zeigt die klinischen Parameter des Patientenkollektivs.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Alter bei Fusionsbiopsie</b>	48	82	66,20	8,24
<b>Zeit zwischen mpMRT und Biopsie in Tagen</b>	5	503	56,99	68,48

Wie in Tabelle 3 dargestellt handelte es sich bei der Fusionsbiopsie bei manchen Patienten um die erste durchgeführte Biopsie, andere waren bereits vorbiopsiert. Bei jedem Patienten wurden zwölf Standardbiopsien und durchschnittlich 5,9 Fusionsbiopsien (mindestens zwei, maximal 13) entnommen.

Tabelle 3: Biopsieart

	Patientenanzahl	Prozentanzahl %
<b>Erstbiopsie</b>	65	60,75
<b>Zweitbiopsie</b>	37	34,58
<b>Drittbiopsie</b>	5	4,67

Präoperativ wurde bei jedem Patienten ein aktueller Gesamt-PSA-Wert bestimmt. Dieser betrug 9,91 ng/ml ( $PSA_{\min} = 1,87$  ng/ml,  $PSA_{\max} = 89,00$  ng/ml), wobei vier Patienten eine Dauermedikation mit Finasterid 5 mg erhielten. Bei Patienten unter Finasteridmedikation betrug der durchschnittliche PSA-Wert 9,16 ng/ml ( $PSA_{\min} = 3,31$  ng/ml,  $PSA_{\max} = 14,65$  ng/ml). Bei 58 Patienten wurde zudem der Quotient aus freiem PSA-Wert und Gesamt-PSA-Wert ermittelt (Mittelwert von 17,48 %, Minimum 6,00 %, Maximum 54,00 %). Die berechnete PSA-Density (Quotient aus Gesamt-PSA-Wert in ng/ml und Prostatavolumen in  $cm^3$ ) betrug 0,23 (Minimum 0,05 und Maximum 3,07).

In 6,5 % der Fälle, entsprechend bei 7 Patienten, zeigte sich vor Durchführung der Prostatastanzbiopsie ein suspekter Tastbefund in der digital rektalen Untersuchung.

Die Radiologen der Radiologie Oberland bewerteten die suspekten Regionen mit Hilfe der PI-RADs-Klassifikation. Tabelle 4 zeigt dabei die Häufigkeit der vergebenen PI-RADs-Scores im untersuchten Patientenkollektiv.

Tabelle 4: Vergebene PI-RADs-Klassifikation im mpMRT

Vergebene PI-RADs-Klassifikation im mpMRT	Anzahl	Prozentanzahl %
3	7	6,54
4	24	22,42
5	76	71,03

Ebenfalls mit Hilfe der mpMRT wurde das Prostatavolumen  $V$  bestimmt. Der Mittelwert aller 107 Patienten betrug dabei  $V = 53,06 \text{ cm}^3$  ( $V_{\min} = 10 \text{ cm}^3$  (nach TUR-P Operation),  $V_{\max} = 188 \text{ cm}^3$ ). Das Volumen der größten suspekten Läsion lag im Mittel bei  $2,93 \text{ cm}^3$  und variierte von  $0,10 \text{ cm}^3$  bis hin zu  $20 \text{ cm}^3$ .

#### 4.1.2 Intraoperativ ermittelte Werte

Die Schnitt-Naht-Zeit  $t$  der durchgeführten Biopsien wurde bei 106 Patienten notiert und betrug im Mittel 17,73 Minuten ( $t_{\min} = 8$  Minuten,  $t_{\max} = 47$  Minuten).

Von den 107 Prostatastanzbiopsien erfolgten 32,71 % transrektal und 67,29 % perineal.

#### 4.1.3 Postoperativ ermittelte Werte

Tabelle 5 zeigt die aufgetretenen postoperativen Komplikationen

Tabelle 5: Postoperative Komplikationen

Prozentanzahl in %	Komplikationen
92,52	Keine Komplikation
1,87	Makrohämaturie
1,87	Fieberhafter Harnwegsinfekt
0,93	Dysurie
2,80	Prostatitis
0,93	Urosepsis

Bei 73 Patienten und damit 68,22 % des Gesamtkollektivs zeigte die histopathologische Aufarbeitung ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Bei den anderen 34 Patienten konnte bei 22 Patienten, entsprechend 20,56 % des Gesamtkollektivs, ein Tumor ausgeschlossen werden, zwölf Patienten (11,21 %) zeigten ein Prostatakarzinom, ohne die Kriterien eines klinisch signifikanten Tumors zu erfüllen.

Ein Tumornachweis erfolgte in 71,96 % der Fusionsbiopsien (entsprechend bei 77 Patienten) und in 47,66 % der Standardbiopsien (entsprechend 51 Patienten). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die nachgewiesenen Gleason-Scores in der histopathologischen Untersuchung.



Tabelle 6: Gleason-Score in der Biopsie

<b>Gleason-Score in histopathologischer Untersuchung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozentanzahl %</b>
Kein Tumornachweis	22	20,56
6	23	21,50
7a	29	27,10
7b	20	18,69
8	8	7,48
9	5	4,67

Die durchschnittliche Stanzzylinderlänge der Standardbiopsiestanzen betrug 11,16 mm (Länge<sub>min</sub> = 5,58 mm, Länge<sub>max</sub> = 16,67 mm), die der Fusionsbiopsiestanzen 10,43 mm (Länge<sub>min</sub> = 1,50 mm, Länge<sub>max</sub> = 18,00 mm).

Bei 102 der 107 Patienten konnte eine Entscheidung bezüglich des weiteren Verlaufs dokumentiert werden. Zwei Patienten wünschten weitere Diagnostik und Therapie ex domo und bei drei Patienten erfolgten keine weiteren Vorstellungen bei den zuweisenden UrologInnen. Abbildung 10 zeigt die insgesamt dokumentierten Therapieverfahren, Abbildung 11 hingegen die gewählten Therapien bei Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors.

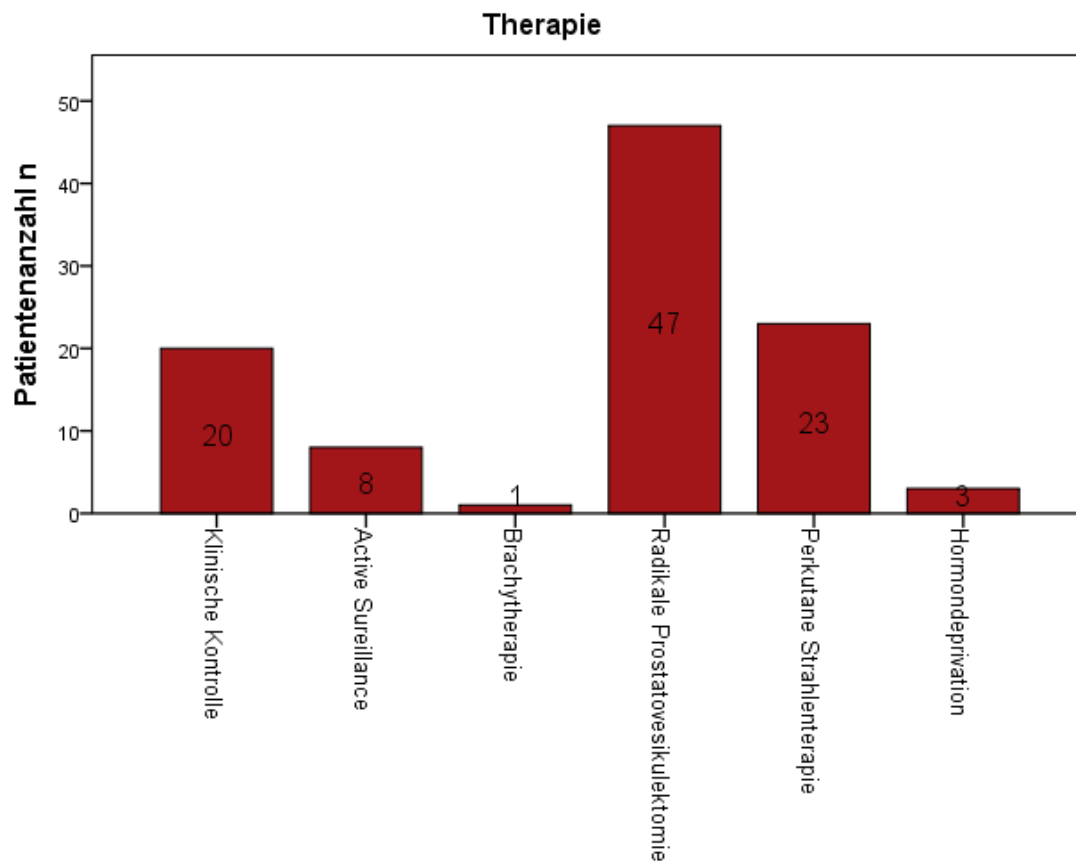


Abbildung 10: Gewählte dokumentierte Therapieentscheidungen

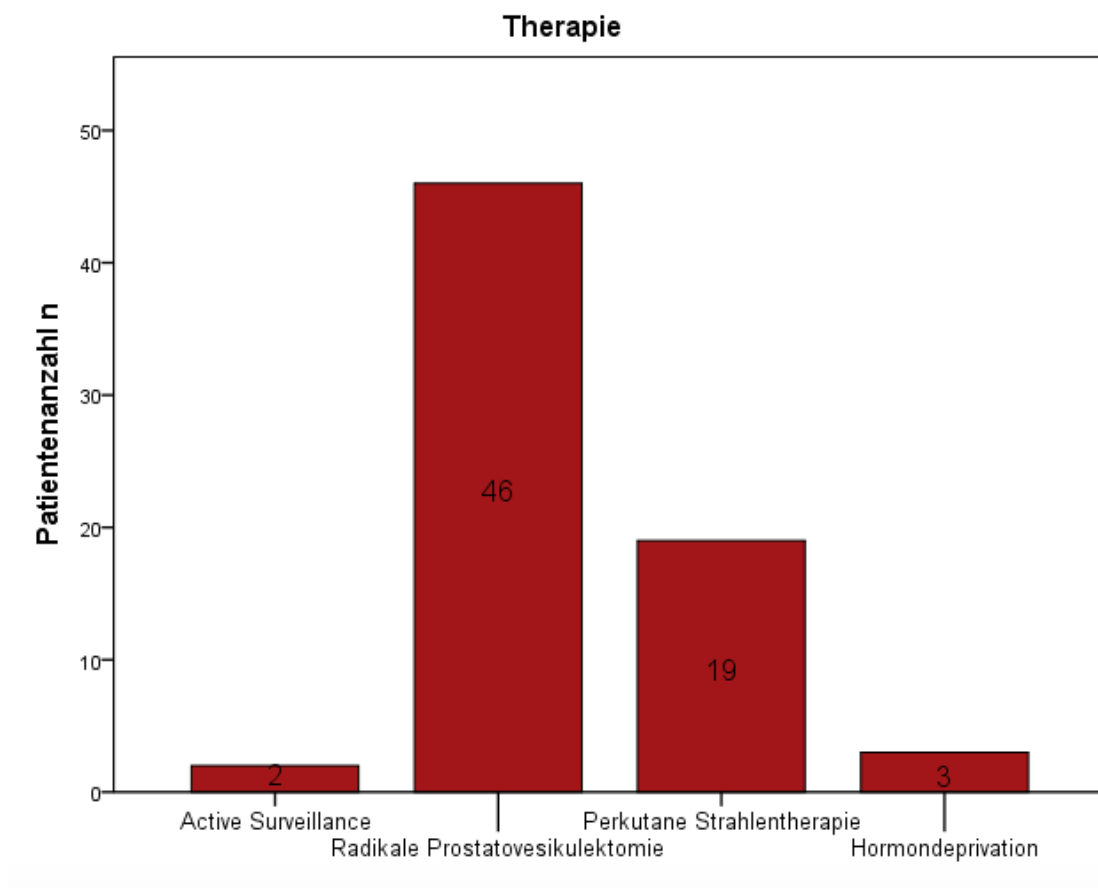


Abbildung 11: Gewählte Therapie bei Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors

Von den 47 Patienten, die eine radikale Prostatovesikulektomie erhielten, ließen diese 39 im Klinikum Traunstein durchführen.

Bei den in Traunstein durchgeführten Prostatovesikulektomien konnte bei drei Patienten ein Tumor der Klassifikation Gleason 6, bei 17 Patienten ein Tumor der Klassifikation Gleason 7a, bei elf Patienten ein Tumor der Klassifikation Gleason 7b, bei zwei Patienten ein Tumor der Klassifikation Gleason 8 und bei drei Patienten ein Tumor der Klassifikation Gleason 9 diagnostiziert werden.

## 4.2 Auswertung der Statistik

### 4.2.1 Klinische Parameter und Biopsie-Befund

Die wichtigsten klinischen Parameter im Rahmen der Diagnostik sind der digital rektale Tastbefund und der PSA-Wert.

Tabelle 7 stellt eine Übersicht dar, wie häufig ein suspekter digital rektaler Tastbefund vorlag und wie häufig ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen wurde. In den Fällen, in denen bei suspektem Tastbefund ein klinisch signifikanter Tumornachweis erfolgte, zeigte die histopathologische Untersuchung drei Mal ein Prostataadenokarzinom mit einem Gleason-Score von 7a und einmal ein Prostataadenokarzinom mit einem Gleason-Score von 6. Zwei weitere Patienten mit suspektem Tastbefund hatten ein Prostataadenokarzinom mit einem Gleason-Score von 6, jedoch ohne die Kriterien eines klinisch signifikanten Tumors zu erfüllen. 69 von 100 Patienten mit unauffälligem Tastbefund erhielten die Diagnose eines klinisch signifikanten Tumors. Damit ergab sich in unserer Studie für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors mittels digital rektaler Untersuchung eine Sensitivität von 5,47% und eine Spezifität von 8,82%, bei einer Falsch-Negativ-Rate von 94,53%.

Tabelle 7: Tumornachweis und Tastbefund der DRU

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
<b>Tastbefund</b>	normal	31	69	100
	suspekt	3	4	7
	Gesamt	34	73	107

Um einen Zusammenhang zwischen-Gesamt-PSA-Wert und dem später ermittelten Gleason-Score in der histopathologischen Untersuchung nachzuweisen oder auszuschließen, erfolgte die Berechnung der bivariaten Korrelation. Es zeigte sich ein Spearman-Rho-Koeffizient  $\delta = 0,297$  ( $p=0,003$ ) und damit ein schwach positiver linearer Zusammenhang.

Bei der Bestimmung des PSA-Wertes kann unterschieden werden zwischen Gesamt-PSA, freiem PSA-Wert und PSA-Dichte.

In den Tabellen 8 und 9 wird dargestellt, inwieweit es bei auffälligen Befunden der verschiedenen PSA-Werte zum Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors kam. Für den Quotienten aus freiem PSA-Wert und Gesamt-PSA ergab sich in dieser Studie eine Sensitivität von 50,00 % und eine Spezifität von 66,66 % bezüglich Vorliegens eines klinisch signifikanten Tumors. Für

die PSA-Dichte zeigten sich Sensitivitätswerte von 65,75 % und eine Spezifitätswerte von 61,76 % bezüglich Vorliegens eines klinisch signifikanten Tumors.

Tabelle 8: Quotient freier PSA-Wert/ Gesamt-PSA-Wert und Tumornachweis

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
<u>Freier PSA-Wert [ng/ml]</u>	< 0,15	6	20	26
Gesamt-PSA-Wert [ng/ml]	≤ 0,15	12	20	32
Gesamt		18	40	58

Tabelle 9: PSA-Dichte und Tumornachweis

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
PSA-Dichte [ng/ml/cm <sup>3</sup> ]	≥ 0,15	21	25	46
	< 0,15	13	48	61
Gesamt		34	73	107

Es wurde ein logistisches Regressionsmodell mit der abhängigen Variablen „klinisch signifikanter Tumor“ und der Kovariablen „PSA-Dichte > 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup> oder PSA-Dichte ≤ 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup>“ erstellt. Der Regressionskoeffizient  $\beta_0$  betrug dabei 0,17 und  $\beta_1$  betrug 1,13, wobei  $\text{Exp}(B)$  bei 3,10 lag. Dies gab uns auch die Odds-Ratio von 3,10 an. Bei Durchführung des Qui-Quadrattests ergab sich eine asymptotische Signifikanz von 0,007, sodass die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezogen auf das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors gibt, abgelehnt werden musste. Der Unterschied scheint nicht aufgrund zufälliger Streuung der Werte entstanden zu sein.

#### **4.2.2 Vergleich mpMRT Befund und Biopsie Befund**

Von den 107 Patienten mit auffälligem mpMRT Befund wurde bei 85 Patienten in der feingeweblichen Untersuchung ein Prostatakarzinom nachgewiesen, in 73 Fällen wurden dabei die Kriterien eines klinisch signifikanten Tumors erfüllt. Damit ergibt sich für das mpMRT ein positiv prädiktiver Wert von 68,22 % für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors und ein positiv prädiktiver Wert von 79,43 % für den generellen Tumornachweis.

Die Einschätzung des Radiologen nach Vorliegen eines Tumors erfolgte mittels der PI-RADs Klassifikation. Abbildung 12 veranschaulicht den histologischen Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors, eines klinisch nicht signifikanten Tumors oder einen Tumorausschluss in Abhängigkeit der radiologischen PI-RADs-Klassifikation. In sieben von 107 Fällen wurde eine PI-RADs 3 Klassifikation vergeben, dabei zeigte sich in 42,85 % der Patienten ein klinisch signifikanter Tumor. 24 Patienten erhielten eine PI-RADs 4 Klassifikation, wobei sich in der Biopsie in 50 % der Fälle ein klinisch signifikanter Tumor bestätigte. Von den 76 Patienten mit einem PI-RADs Score von 5 hatten 76,31 % der Patienten einen klinisch signifikanten Tumor in der Biopsie.

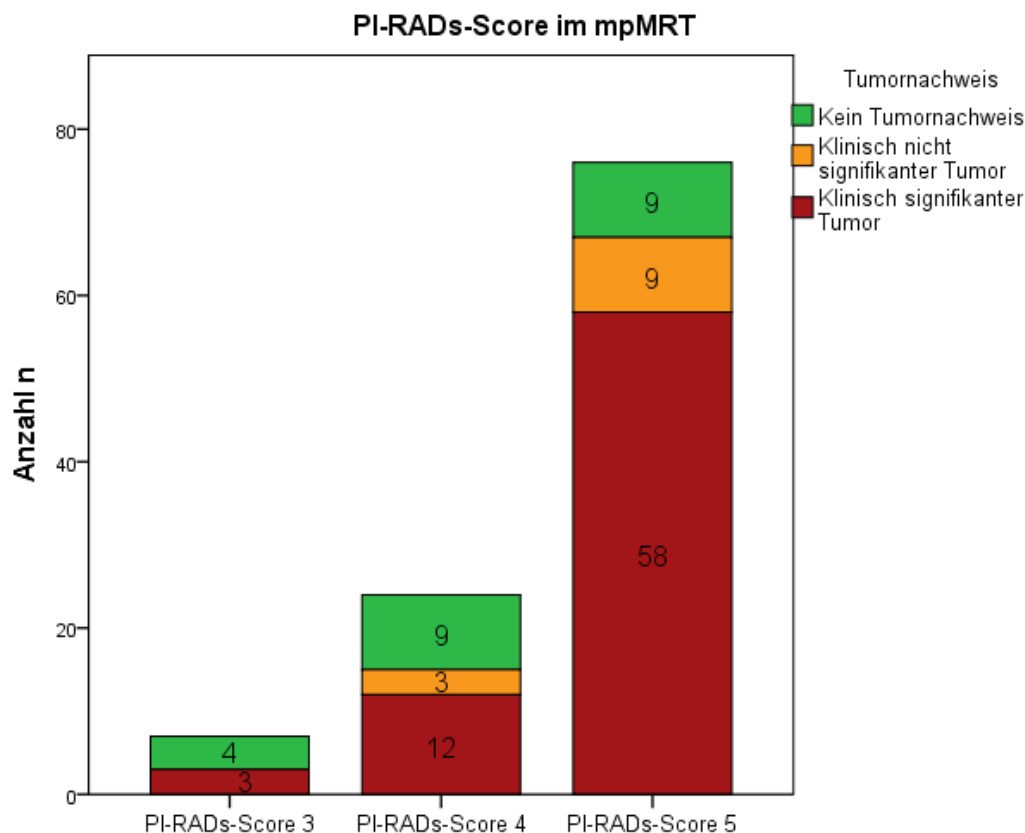


Abbildung 12: Tumornachweis nach PI-RADs-Score im mpMRT

In den folgenden Absätzen wird die Abhängigkeit eines klinisch signifikanten Tumors von unterschiedlichen PI-RADs-Scores im mpMRT untersucht. Da es sich bei dem PI-RADs-Score nicht um eine metrisch, sondern ordinal verteilte Variable handelt, musste für jeden Punktwert des Scores ein eigenes Modell der logistischen Regression angefertigt werden. Dabei wurde stets der Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors als abhängige Variable und der PI-RADs Score als Covariable genommen.

Bei einem PI-RADs Score von 5 betrug die Odds-Ratio gegenüber einem PI-RADs Score von 3 und 4 3,44. Die Odds-Ratio eines PI-RADs Score von 5 gegenüber einem PI-RADs Score von 3 lag bei 4,30, die Odds-Ratio für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors zwischen einem PI-RADs Score von 4 und 3 betrug 1,33, zwischen einem PI-RADs Score 5 und 4 3,22.

Im Modell der binären logistischen Regression zwischen einem PI-RADs Score von 5 und 4 ergab sich ein Wert von 3,22 (95 % KI: 1,24 - 8,41), bei Regressionskoeffizienten von  $\beta_0 = -4,68$  und  $\beta_1 = 1,17$  ( $p = 0,017$ ). Damit zeigte sich eine Signifikanz auf dem 5 % Niveau. Hingegen

betrug der p-Wert der binär logistischen Regression zwischen einem PI-RADs-Score 4 und 3 bezüglich eines klinisch signifikanten Tumors 0,739 und war daher nicht auf dem 5 % Niveau signifikant. Ebenso zeigte sich bei der binär logistischen Regression zwischen einem PI-RADs Score 5 und 3 ein p-Wert von 0,072, der daher ebenfalls nicht statistisch signifikant war.

In der logistischen Regression war sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors um den Faktor 2,47 erhöht, wenn die PI-RADs Klassifikation im mpMRT um einen Punkt höher ausfiel ( $p = 0,009$ ). Die Regressionskoeffizienten waren hierbei  $\beta_0 = -3,40$  und  $\beta_1 = 0,90$ .

Neben der PI-RADs Klassifikation wurde bei suspekten Befunden in den dorsalen und dorsolateralen Bereichen der Prostata zusätzlich eine ISUP-Einschätzung abgegeben, dies war bei 71 Patienten der Fall. Dabei wurde häufig eine Spanne über mehrere Werte angegeben. Die Auswertung erfolgte nun getrennt bezüglich des geringsten und des höchsten Wertes. Bei der Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten  $\delta$  bezüglich der ISUP-Klassifikation in der Biopsie und der minimalen ISUP-Klassifikation im mpMRT ergab sich ein Wert von  $\delta = 0,365$  ( $p = 0,002$ ). Es kann von einem mittleren positiv linearen Zusammenhang gesprochen werden (Jacob Cohen 1988). Wurde bei der Berechnung der maximale vom Radiologen vergebene ISUP-Wert verwendet, so betrug  $\delta = 0,388$  ( $p = 0,001$ ). Auch hier handelte es sich also um einen mittleren positiven linearen Zusammenhang (Jacob Cohen 1988).

Es wurde die bivariate Korrelation zwischen minimaler ISUP-Klassifikation im mpMRT und Gleason-Score der Biopsie bestimmt, dabei ergab sich  $\delta = 0,279$  ( $p = 0,022$ ). Nach den Cohen-Effektgrenzen lag hierbei also ein schwacher positiv linearer Zusammenhang vor (Jacob Cohen 1988). Bei Verwendung der maximalen ISUP-Klassifikation betrug  $\delta = 0,280$  ( $p = 0,022$ ) und zeigt damit ebenfalls einen schwachen Zusammenhang an. Im Folgenden veranschaulichen die Tabellen 10 und 11 die vorkommenden Bewertungen.



Tabelle 10: ISUPmin im mpMRT im Vergleich zur ISUP-Klassifikation in der Biopsie

ISUP <sub>min</sub> im mpMRT	ISUP-Klassifikation in der Biopsie						Gesamt
	0	1	2	3	4	5	
1	9	4	4	3	2	0	22
2	5	3	16	6	4	2	36
3	1	1	2	4	2	2	12
4	0	0	1	0	0	0	1
Gesamt	15	8	23	13	8	4	71

Tabelle 11: ISUPmax im mpMRT im Vergleich zur ISUP-Klassifikation in der Biopsie

ISUP <sub>max</sub> im mpMRT	ISUP-Klassifikation in der Biopsie						Gesamt
	0	1	2	3	4	5	
1	4	2	2	1	1	0	10
2	7	3	3	3	1	0	17
3	3	2	16	6	5	2	34
4	1	1	0	3	1	1	7
Gesamt	7	3	3	3	1	0	71

#### 4.2.3 Vergleich Fusionsbiopsie und Standardbiopsie

Da immer sowohl Standard- und Fusionsbiopsie durchgeführt wurden, konnte ein guter Vergleich der Ergebnisse gezogen werden. Während in der Standardbiopsie insgesamt 51 Tumornachweise erfolgten, gelangen mit der Fusionsbiopsie 77 Tumornachweise. 22 Biopsien zeigten sich sowohl in der Standard- als auch in der Fusionsbiopsie als tumorfrei. Acht Tumore zeigten sich nur in der Standardbiopsie, 34 dagegen nur in der Fusionsbiopsie (Vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Standardbiopsie und Fusionsbiopsie im Vergleich

		Standardbiopsie		Gesamt
		negativ	positiv	
<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>negativ</b>	22	8	30
	<b>positiv</b>	34	43	77
Gesamt		56	51	107

Die folgenden Tabellen 13 bis 16 geben einen Überblick über den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors in der Standard-, der Fusionsbiopsie oder der Kombination aus Fusions- und Standardbiopsie.

Tabelle 13: Vergleich Fusions- und Standardbiopsie hinsichtlich klinisch signifikanten Tumornachweis

		Standardbiopsie		Gesamt
		negativ	positiv	
<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>negativ</b>	0	6	6
	<b>positiv</b>	25	42	67
Gesamt		25	48	73

Tabelle 14: klinisch signifikanter Tumornachweis mittels Standardbiopsie

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
<b>Standardbiopsie</b>	<b>negativ</b>	31	25	56
	<b>positiv</b>	3	48	51
Gesamt		34	73	107

Tabelle 15: klinisch signifikanter Tumornachweis mittels Fusionsbiopsie

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
<b>Fusionsbiopsie</b>	<b>negativ</b>	24	6	30
	<b>positiv</b>	10	67	77
Gesamt		34	73	107

Tabelle 16: Tumornachweis durch Kombination aus Standard- und Fusionsbiopsie

		Klinisch signifikanter Tumor		Gesamt
		nein	ja	
<b>Kombination Fusion- und Standardbiopsie</b>	<b>negativ</b>	22	0	22
	<b>positiv</b>	12	73	85
Gesamt		34	73	107

In drei Fällen handelte es sich beim Tumornachweis der Standardbiopsie um einen klinisch nicht signifikanten Tumor, 25 und damit 34,25 % (=Falsch-Negativ-Rate) der klinisch signifikanten Tumore wurden mit der Standardbiopsie nicht erkannt und die Biopsien waren damit falsch negativ. Diese 34,25 % wurden nur durch die Fusionsbiopsie diagnostiziert. Die Standardbiopsie wies bezüglich des Nachweises von klinisch signifikanten Tumoren eine Sensitivität von 65,75 % und eine Spezifität von 91,18 % auf.

77 Patienten erhielten in der Fusionsbiopsie einen Tumornachweis, bei 67 handelte es sich um einen klinisch signifikanten Tumor. Bei der reinen Fusionsbiopsie erhielten zehn Patienten ohne klinisch signifikanten Tumor ein positives Biopsieergebnis, in sechs Fällen war die Fusionsbiopsie trotz vorliegenden klinisch signifikanten Tumors negativ. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 91,78 %, eine Spezifität von 70,59 % mit einer Falsch-Negativ-Rate von 8,22 %. Die Falsch-Negativ-Rate der Standardbiopsie war in unserem Fall also circa 4-mal so hoch wie die der Fusionsbiopsie.

Bei acht Patienten zeigte sich eine positive Standardbiopsie bei negativer Fusionsbiopsie. Dabei handelte es sich in sechs Fällen um ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. In Tabelle 17 werden die Charakteristika der klinisch signifikanten Fälle genauer dargestellt.

Tabelle 17: Tumornachweis in der Standardbiopsie bei negativer Fusionsbiopsie

<b>Vergebene Klassifikationen im MRT</b>	<b>Suspekter Befund im MRT</b>	<b>Betroffene Regionen in der Standardbiopsie</b>	<b>Gleason-Score in der Pathologie</b>
PIRADs 3 ISUP 1	Periphere Zone	Mitte peripher rechts, Basis peripher rechts, Basis peripher links	6
PIRADs 4 ISUP 2-3	Periphere Zone lateral links bis dorsolateral im mittleren Drittel	Apex peripher rechts, Apex zentral rechts	7a
PIRADs 5	Basales und mittleres Drittel des anterioren Stroma, rechtsbetont, Kapselinfiltration	Apex zentral links, Mitte peripher rechts	7b
PIRADs 5 ISUP 2-(3)	Basales Drittel der peripheren Zone rechts dorsal; Kapselinfiltration	Apex peripher rechts, Mitte zentral rechts, Basis peripher rechts, Apex peripher links, Apex zentral links, Mitte zentral links, Mitte peripher links, Basis peripher links, Basis zentral links	7a
PI-RADs 5 ISUP 2-3	Mittleres Drittel der peripheren Zone links dorsal; Kapselinfiltration, Grenzwertige Lymphknoten beidseits	Apex peripher links, Apex zentral links, Mitte peripher links, Mitte zentral links, Basis peripher links, Basis zentral links	8
PI-RADs 5	Periphere Zone links dorsolateral am Übergang vom mittleren zum apikalen Drittel	Apex zentral links	8

Bezüglich der Nullhypothese, dass die Ergebnisse der Fusions- und Standardbiopsie identisch sind, beziehungsweise sie sich nicht in ihrer Häufigkeitsverteilung unterscheiden und die verschiedenen Werte nur aufgrund zufälliger Schwankungen entstanden sind erfolgte ein McNemar Test. Der Chi-Quadrat-Wert betrug dabei 14,88 ( $p=0,00$ ) und ist damit statistisch signifikant. Es gibt also einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Fusions- und der Standardbiopsie.

Wenn ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde, erfolgte die Unterteilung in „klinisch signifikanter Tumor“ und „klinisch nicht signifikanter Tumor“ (vgl. Tabelle 18 und Tabelle 19). Dabei waren drei (5,88 %) der 51 diagnostizierten Tumore in der Standardbiopsie klinisch nicht signifikant. In der Fusionsbiopsie handelte es sich bei zehn (12,99%) der 77 nachgewiesenen Tumore um klinisch nicht signifikante Tumore.

Tabelle 18: Tumornachweis Standardbiopsie

		Tumornachweis		Gesamt
		Klinisch nicht signifikanter Tumor	Klinisch signifikanter Tumor	
Standardbiopsie	Negativ	9	25	34
	positiv	3	48	51
Gesamt		12	73	85

Tabelle 19: Tumornachweis Fusionsbiopsie

		Tumor		Gesamt
		Klinisch nicht signifikanter Tumor	Klinisch signifikanter Tumor	
Fusionsbiopsie	Negativ	2	6	8
	Positiv	10	67	77
Gesamt		12	73	85

Bei den Patienten wurden unterschiedliche Anzahl an Fusionsbiopsieproben entnommen. In der logistischen Regression bezüglich entnommener Fusionsstanzanzahl und klinisch signifikanter Tumornachweise ergab sich ein Koeffizient  $\text{Exp}(B) = 1,15$  ( $p = 0,15$ ). Die Regressionskoeffizienten  $\beta_0$  und  $\beta_1$  betragen dabei  $0,139$  und  $-0,037$ . In unserer Studie zeigte sich also bei höherer entnommener Zahl an Fusionsstanzen keine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors.

Auch in der logistischen Regression zum Zugangsweg der Biopsie (perineal versus transrektal) und Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors erhielten wir bei einem Koeffizienten  $\text{Exp}(B) = 0,80$  ( $p\text{-Wert} = 0,62$ ) kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Regressionskoeffizienten  $\beta_0$  und  $\beta_1$  betragen  $-0,223$  und  $0,916$ .

## 5. Diskussion

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms und die Prostatastanzbiopsie unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung. Mit Änderung der S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms 2021 fand die Durchführung einer mpMRT der Prostata mit folgender Fusionsbiopsie Einzug in die Primärdiagnostik (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung galt die Empfehlung einer mpMRT und Fusionsbiopsie erst nach initial negativer Prostatastanzbiopsie (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019), zusätzlich wurden Fusionsbiopsien überwiegend an universitären Einrichtungen und größeren Kliniken durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit sollten die im Rahmen des ambulant urologischen Versorgungsauftrages erhobenen Daten zur transperinealen und transrektalen Fusionsbiopsie evaluiert und mit aktuellen Studien verglichen werden. Sekundär sollte der präoperativ angefertigten MR-Befund und das spätere histopathologische Ergebnis auf einen möglichen Zusammenhang untersucht werden.

### 5.1 Präklinische Parameter

Zu den primären, laut Leitlinie empfohlenen Diagnostikmaßnahmen für das Prostatakarzinom zählen die digital rektalen Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Für den digital rektalen Tastbefund ergab sich in dieser Studie für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors eine Sensitivität von 5,47 % und eine Spezifität von 8,82 % bei Falsch-Negativ-Rate von 94,53 %. Der PPV lag bei 57,14 %, der NPV bei 31 %. Damit weichen die mit dieser Studie erhobenen Daten stark von denen bereits existierender Studien ab. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 1999 zeigte sich für die DRU eine Sensitivität von 59 % (51 bis 67 %), eine Spezifität von 94 % (91 bis 96 %), bei einem PPV von 28 % (20 bis 36 %) und einem NPV von 99 % (98 bis 99 %) (Hoogendam et al. 1999). In einer weiteren Studie lag der PPV der DRU bei 47 %, es zeigte sich jedoch keine relevante Korrelation zwischen DRU Befund



und Biopsiebefund (Philip et al. 2005). Dirk Manski beschreibt im Urologielehrbuch.de Sensitivitätswerte abhängig vom PSA-Wert zwischen 5 % und 29 % bei Männern ohne erhöhtes Risikoprofil (Manski 2018).

Grund für diese stark abweichenden Werte könne unter anderem die fehlende Definition eines suspekten Tastbefundes sein. Nicht in allen Studien wurde explizit definiert, welcher Tastbefund als suspekt bezeichnet wurde. Unklar ist ob hierzu nur tumorsuspekte, oder aber auch jegliche von der Norm abweichende Tastbefunde, wie z. B. bei einer BPH, gezählt wurden (Hoogendam et al. 1999).

Bezüglich des Gesamt-PSA-Wertes zeigte sich in unseren Daten bei  $\delta = 0,297$  ein schwach positiver Zusammenhang zum histopathologisch nachgewiesenen Gleason-Score (Jacob Cohen 1988). Ein höherer PSA-Wert war daher mit einem höheren Gleason-Score in der feingeweblichen Untersuchung assoziiert.

Bei Auswertung der Daten der freien PSA-Werte in Abhängigkeit vom Gesamt-PSA-Wert, mit suspekten Werten  $< 0,15$ , zeigte sich eine Sensitivität von 50 %, bei einer Spezifität von 66,66 % für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors. Im McNemar-Test zeigte sich bezüglich Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors mittels Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA-Wert kein statistisch signifikanter Zusammenhang. In der Literatur finden sich je nach Patientenpopulation und Patientenalter unterschiedliche Aussagen zu Cutt-Off Werten, Sensitivität und Spezifität (Woodrum et al. 1998; Philip et al. 2005; Weckermann et al. 1999; Partin et al. 1996; Catalona et al. 1998). Da die Untersuchung der präklinischen Parameter jedoch nicht den Hauptfokus dieser Arbeit betrifft, wird darauf nicht tiefgreifender eingegangen, weitere Untersuchungen diesbezüglich wären interessant.

Ebenfalls bestimmt wurde die PSA-Dichte, also der Quotient aus PSA-Wert (in ng/ml) und Prostatavolumen (in  $\text{cm}^3$ ). Als suspekt wurden Werte  $\geq 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$  gewertet (Omri et al. 2020). In dieser Studie zeigte sich für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors bei suspekter PSA-Dichte eine Sensitivität von 65,75 %, eine Spezifität von 61,76 %, PPV von 78,69 % und einen NPV von 45,65 % bei einer durchschnittlichen Prostatagröße von  $53,06 \text{ cm}^3$ . Zur besseren Vergleichbarkeit mit aktuellen Studien wäre eine Unterteilung der Prostatavolumina sinnvoll und anschließend die Berechnung der PSA-Dichte. In einer Studie von Omri et al. aus dem Jahr 2020 zeigte sich eine Sensitivität von 72,7 % für Prostatae

< 50 cm<sup>3</sup>, bzw. 3,2 % für Prostatae > 75 cm<sup>3</sup> und eine Spezifität von 48,9 % für Prostatae < 50 cm<sup>3</sup>, bzw. 89,4 % für Prostatae > 75 cm<sup>3</sup> (Omri et al. 2020). Bezogen auf die durchschnittliche Prostatagröße von 53,06cm<sup>3</sup> in dieser Studie und damit einer mittelgroßen Prostata zeigten sich in der Studie von Omri et al. geringere Werte der Sensitivität (43,2 %) und höhere Werte der Spezifität (78,5 %) (Omri et al. 2020). Da in dieser Studie jedoch keine weitere Unterteilung der Prostatagröße erfolgte, ist ein direkter Vergleich schwierig.

Bei Berechnung der binär logistischen Regression und Odds Ratio zeigte sich ein auf dem 5 % Niveau statistisch signifikantes Ergebnis. Bei PSA-Dichte Werten  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors 3,1-mal so hoch, wie bei Werten < 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup>. Die Bestimmung der PSA-Dichte lieferte daher erste Hinweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms.

## 5.2 mpMRT

Bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch einen pathologischen digital rektalen Untersuchungsbefund oder erhöhten PSA-Wert erfolgte die mpMRT. Anschließend wurde in Abhängigkeit des PI-RADs Scores die Indikation zur Fusionsbiopsie gestellt. Biopsiert wurde Patienten mit einem Befund, der mit einem PI-RADs Score  $\geq 3$  klassifiziert wurde. Von 107 biopsierten Patienten wurde bei 85 (79,44 %) ein Prostatakarzinom und bei 73 (68,22 %) ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen. Entsprechend lag der Positiv Prädiktive Wert des mpMRT bezüglich Nachweises eines Prostatakarzinoms bei 79,44 % bzw. bei 68,22 %. Bei 20,56 % der Patienten wurde also trotz auffälligem mpMRT Befund kein Prostatakarzinom entdeckt. Inwieweit diese Patienten kein Prostatakarzinom hatten, oder mit der Biopsie fälschlicherweise keine Karzinombereiche getroffen wurde, lässt sich nicht eruieren. Eine längere Patientennachbeobachtung, um diese Fälle genauer zu untersuchen, wäre interessant gewesen. Eine Angabe der Sensitivität, Spezifität und des Negativ Prädiktiven Wertes ist daher nicht möglich. In einer Studie von C. Egge, aus der Gruppe der Radiologen, welche auch das mpMRT in der vorliegenden Studie durchführten, zeigte sich für das mpMRT bezüglich Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 98 %, 87 %, 77 % und 99 % (Egge 2017). Zu beachten gilt hier jedoch die unterschiedliche Definition eines klinisch signifikanten Tumors (Catto et al. 2011).

Unsere Daten zeigen, dass je höher der PI-RADs Score im mpMRT war, desto höher war auch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors. Mit Erhöhung des PI-RADs Scores um einen Punkt stieg die Chance auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms statistisch signifikant um 147 %. Eine Aussage wie viele der Patienten mit einem PI-RADs Score < 3 ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom hatten, konnte in dieser Studie nicht getroffen werden. Ebenso konnte nicht erhoben werden, wie vielen Patienten eine Biopsie durch eine unauffällige mpMRT erspart blieb. In der Studie PROMIS (siehe unten), die sich unter anderem mit dieser Frage beschäftigt, wird die Genauigkeit der mpMRT mit einer Sensitivität von 87 % eingeschätzt (Ahmed et al. 2017). Bei unauffälligem mpMRT Befund (< PI-RADs 3) zeigte sich nur in 10,76 % ein klinisch signifikanter Tumor (Ahmed et al. 2017). Bei Nachweis einer Läsion der Klassifikation PI-RADs 3 lag bei 42,86 % der Patienten ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vor was In Anbetracht dessen, dass die Klassifikation PI-RADs 3 das Vorliegen eines Prostatakarzinoms als unklar und mittel einschätzt sehr zutreffend erscheint.

Neben dem PI-RADs Score wurde auch die ISUP-Klassifikation im mpMRT untersucht und mit dem späteren histopathologischen Ergebnis in Verbindung gebracht. Zumeist waren im mpMRT eine minimale und eine maximale ISUP-Klassifikation angegeben. Unabhängig davon welcher der beiden Werte verwendet wurde zeigte sich ein statistisch signifikanter mittlerer positiver linearer Zusammenhang zur histologischen ISUP-Klassifikation. Wenn eine ISUP-Klassifikation im mpMRT angegeben wurde, so ist dieser ähnlich der späteren histologischen Sicherung. Bei acht der 49 Patienten, bei denen eine ISUP-Klassifikation  $\geq 2$  angegeben wurde zeigte sich später kein Tumornachweis in der Biopsie, bei zwei Patienten fand sich ein klinisch nicht signifikanter Tumor. Damit wurde bei 83,7 % ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom diagnostiziert. Da jedoch nicht für jeden Patienten eine ISUP-Einschätzung abgegeben wurde, nur bei suspekten Befunden in den dorsalen und dorsolateralen Bereichen und trotz statistisch signifikantem Zusammenhang einige falsche Einschätzungen erfolgten, so ist eine histologische Gewebeuntersuchung zur Diagnostik und Therapieentscheidung zwingend notwendig. Die ISUP-Klassifikation lieferte damit einen ersten Hinweis auf die spätere ISUP-Klassifikation der Biopsie. Zwischen ISUP-Klassifikation im mpMRT und Gleason-Score ließ sich mittels  $\delta$  ein

statistisch signifikanter schwacher Zusammenhang nachweisen. Je höher die ISUP-Klassifikation im mpMRT, desto höher war auch der Gleason-Score in der folgenden Biopsie. Allerdings galt auch hier, dass ein direkter Rückschluss vom mpMRT auf den Befund der Prostatastanzbiopsie nicht möglich war.

### 5.3 Standard- und Fusionsbiopsie

Jeder Patient mit einem Tumor der radiologischen Klassifikation  $\geq$  PI-RADs 3 erhielt eine Standard- und eine Fusionsbiopsie. Insgesamt zeigte sich dabei eine Sensitivität von 91,78 %, eine Spezifität von 70,59 %, ein NPV von 80 % und ein PPV von 87,0 % für die Fusionsbiopsie und eine Sensitivität von 65,75 %, eine Spezifität von 91,1 %, ein NPV von 55,36 % und ein PPV von 94,12 % für die Standardbiopsie.

Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse erfolgte der Vergleich mit zwei großen prospektiven randomisierten Studien (PROMIS (Ahmed et al. 2017) und PRECISION (Kasivisvanathan et al. 2018)), sowie einem aktuellen Cochrane Review (Drost et al. 2020; Drost et al. 2019). Dabei gab es einige wesentliche Unterschiede im Studiendesign. Beide Studien waren als randomisierte prospektive Kohortenstudien konzipiert, an denen 25 Kliniken in elf Ländern (PRECISION) und elf Kliniken (PROMIS) teilnahmen. Eingeschlossen wurden in diese Studien 500 (PRECISION) und 576 (PROMIS) Männer, die alle biopsienaiv waren und keine Prostatavoroperationen hatten. In beiden Studien erhielten die Patienten nicht, wie in dieser Studie, Standard- und Fusionsbiopsie zusammen. In der Studie PRECISION erhielten alle Männer ein mpMRT und bei einem auffälligen Befund ( $\geq$ PI-RADs 3) folgte entweder eine transrektale Standardbiopsie mit 10 bis zwölf Proben (bei 248 Patienten) oder aber (bei 252 Patienten) nur eine Fusionsbiopsie der auffälligen mpMRT Areale. Bei PROMIS wurde ein mpMRT durchgeführt, gefolgt von einer transrektalen zehn bis zwölf-fach Standardbiopsie und einer Template-gesteuerten Biopsie, bei der die gesamte Prostata in 5mm Abständen biopsiert wurde und die als Referenzwert diente. Eine Fusionsbiopsie wurde nicht durchgeführt und lediglich der Vergleich zum durchgeführten mpMRT gezogen, wobei hier von einem auffälligen Befund ab PI-RADs 3 gesprochen wurde. (Ahmed et al. 2017; Drost et al. 2020; Drost et al. 2019; Kasivisvanathan et al. 2018)

Ebenso fanden sich Unterschiede in der Definition eines klinisch signifikanten Tumors. In dieser Studie wurde ein klinisch signifikanter Tumor klassifiziert als ein Tumor, für den nach Leitlinie eine Active Surveillance nicht mehr als Therapieoption empfohlen wird, sondern eine aktive Therapie. Daher wurden Tumore als klinisch signifikant bezeichnet, die histopathologische als  $\geq$  Gleason 7a eingestuft wurden, oder aber als Gleason 6 mit einem PSA-Wert  $> 10$  ng/ml,  $> cT2a$ ,  $\geq 2$  positive Biopsiestanzen, bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen oder einer Tumordinfiltration  $>50\%$  pro Stanze. In der Studie PRECISION wurde ab einem Gleason-Score von 7a von einem klinisch signifikanten Tumor gesprochen, in der Studie PROMIS je nach Modell ab einem Gleason-Score von 7b oder 7a (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018). Zur besseren Vergleichbarkeit beziehen sich die folgenden Werte alle auf das Modell Gleason-Score  $\geq 7a$  oder Tumordläsionsgröße von  $\geq 4$ mm Länge.

Bei den verwendeten mpMRT Geräten handelte es sich in der PRECISION Studie um 1,5 oder 3 Tesla Geräte, mit oder ohne Endorektalspule. In der Studie PROMIS wurden 1,5 Tesla Geräte mit Endorektalspule benutzt (Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018). Alle in dieser Studie durchgeführten mpMRT waren mit einem 3 Tesla Gerät ohne Endorektalspule erfolgt. Im Cochrane Review wurden insgesamt 43 prospektive randomisierte und nicht randomisierte Studien verglichen, die alle an spezialisierten Zentren oder Universitätskliniken durchgeführt wurden. Dabei erhielten die teilnehmenden Patienten eine mpMRT, die bei auffälligem Befund von einer Fusionsbiopsie gefolgt war. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine transrektale Standardbiopsie, sowie eine template-gesteuerte Randombiopsie als Referenztestung. Eingeschlossen wurden sowohl biopsienaive, als auch primär negativ biopsierte Patienten. Als klinisch signifikant bezeichnet wurden Tumore, die einer therapeutische Konsequenz bedürfen. Im Cochrane Review wurde dabei von Prostataadenokarzinomen ab Gleason-Score 7a ausgegangen. (Drost et al. 2020; Drost et al. 2019)

Inwieweit eine Verblindung in den aufgenommenen Studien erfolgte, war nicht ersichtlich. Insgesamt schätzte das Cochrane Review das Ergebnis der ausgewerteten Studien als eher gering ein, aufgrund hoher oder nicht einschätzbarer Bias der einzelnen Studien (Drost et al. 2019; Drost et al. 2020).

In der folgenden Tabelle werden jeweils die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Biopsien oder mpMRT der Studien dargestellt. Aufgrund der Durchführungsart der Studie PRECISION konnte hierbei keine Sensitivität oder Spezifität für die jeweilige Biopsieart angegeben

werden, da es keinen Referenztest gab. Bei der Studie PROMIS diente die Template-gesteuerte Biopsie als Referenzstandard. (Ahmed et al. 2017; Drost et al. 2019; Kasivisvanathan et al. 2018)

Die Tabellen 20 und 21 geben einen Überblick der Ergebnisse dieser Studie in Traunstein im Vergleich zur Studie PROMIS (Ahmed et al. 2017) und dem verglichenen Cochrane Review (Drost et al. 2019). Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Auswertung des verwendeten mpMRTs der Studie von C. Egge angefügt und mit „mpMRT Oberland“ bezeichnet (Egge 2017).

Tabelle 20: Vergleich der TRUS- und Fusionsbiopsie-Ergebnisse

	<b>Traunstein Fusionsbiop- sie</b>	<b>Traunstein TRUS-Biop- sie</b>	<b>PROMIS TRUS- Biopsie</b>	<b>Cochrane Fusions-bi- opsie</b>	<b>Cochrane TRUS - Biop- sie</b>
<b>Sensitivität</b>	91,78%	65,75%	60%	80%	63%
<b>Spezifität</b>	71 %	91 %	98 %	94 %	100 %
<b>NPV</b>	80 %	55 %	65 %	92 %	86 %
<b>PPV</b>	87%	94 %	98 %	85 %	100 %

Tabelle 21: Vergleich der mpMRT-Ergebnisse

	<b>mpMRT PROMIS</b>	<b>mpMRT Cochrane</b>	<b>mpMRT Oberland</b>
<b>Sensitivität</b>	87%	91%	98 %
<b>Spezifität</b>	47 %	37 %	87 %
<b>NPV</b>	72 %	91 %	99 %
<b>PPV</b>	69 %	38 %	77 %

Nicht mit in die Tabellen aufgenommen wurden die Ergebnisse der Studie PRECISION. Hier erfolgte der Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors in 38 % der Fusionsbiopsien und in

26 % der Standardbiopsien (Kasivisvanathan et al. 2018). Demgegenüber zeigten unsere Daten einen Tumornachweis in 62,63 % der Fusionsbiopsien und 47,66 % der Standardbiopsien.

Von den 73 klinisch signifikanten Tumoren dieser Studie wurden 48 (65,75 %) mittels Standard- und 67 (91,78 %) mittels Fusionsbiopsie diagnostiziert. Mit Hilfe der Fusionsbiopsie wurden also knapp 40 % mehr klinisch signifikante Tumore erkannt als mittels zwölf-fach Randombiopsie.

Sowohl in der Studie PRECISION, als auch in dieser Studie zeigt sich die Fusionsbiopsie der Standardbiopsie bezüglich klinisch signifikantem Tumornachweis überlegen. Eine mögliche Erklärung für einen generell höheren Tumornachweis dieser Studie liegt im präoperativ durchgeführten mpMRT. Der Positiv Prädiktive Wert des mpMRT der Studie PRECISION lag bei 54,29 % (Kasivisvanathan et al. 2018) und damit deutlich unter den 77 % der Studie von C. Egge und unter 68,22 % dieser Studie (Egge 2017).

Insgesamt zeigten sich in unserer retrospektiven Studie ähnliche Ergebnisse zu denen der randomisierten Studien PROMIS und PRECISION, sowie den ausgewerteten Studien des Cochrane Reviews. Die Fusionsbiopsie wies eine höhere Sensitivität für den Nachweis klinisch signifikanter Tumore auf, als die transrektale Standardbiopsie. Die Spezifität hingegen war geringer als die der transrektalen Biopsie. Es wurden mittels Fusionsbiopsie mehr klinisch nicht signifikante Tumore nachgewiesen als mittels Standardbiopsie. Es gab eine höhere Falsch-Positiv-Rate.

Dem zugrunde lag die mpMRT Befundung. Augenscheinlich wurden im präoperativ durchgeführten mpMRT dieser Studie mehr klinisch nicht signifikante Tumore erkannt. Der Anspruch der Radiologen war es suspekte Areale zu erkennen, welche auf ein Prostatakarzinom hindeuteten. Es bestand nicht der Wunsch lediglich klinisch signifikante Prostatakarzinome zu diagnostizieren. Hierfür wurde bei einigen suspekten Regionen im mpMRT eine zusätzliche Einschätzung nach ISUP abgegeben, wobei vom Radiologen bei einer Klassifikation von  $\geq 2$  ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom erwartet wurde. Betrachtet man daher lediglich das Patientenkollektiv mit einer ISUP-Klassifikation  $\geq 2$  im mpMRT, so ergab sich eine Sensitivität von 92,68 % und eine Spezifität von 87,5 % für die Fusionsbiopsie.

Vergleicht man die Falsch-Negativ-Raten (Patienten, bei denen trotz negativem Ergebnis in einer der beiden Biopsiearten ein klinisch signifikanter Tumor diagnostiziert wurde) der Fusions- und Standardbiopsie, so zeigt sich eine starke Divergenz zwischen den Fusionsbiopsien dieser Studie und denen des Cochrane Reviews. 48 (65,75 %) der 73 klinisch signifikanten Tumore wurden mittels Standardbiopsie, 67 (91,78 %) mittels Fusionsbiopsie diagnostiziert.

Während unsere Daten für die Fusionsbiopsie eine Falsch-Negativ-Rate von 8,22% aufwiesen, waren es im Cochrane Review 20 % (Drost et al. 2019; Vickers und Brewster 2012; Meyer et al. 2021; Metens et al. 2012).

Für die transrektalen Standardbiopsien fand sich nach unseren Daten eine ca. 4-mal so hohe Falsch-Negativ-Rate (34,25 %) im Gegensatz zu den Fusionsbiopsien (8,22 %). 34,25 % der klinisch signifikanten Tumore wurden in dieser Studie nur durch die Fusionsbiopsie, 8,22 % nur durch die Standardbiopsie diagnostiziert.

Im Cochrane Review zeigte sich für die transrektalen Standardbiopsie eine Falsch-Negativ-Rate von ca. 37 % (Drost et al. 2019), in der PROMIS Studie von 40 % (Ahmed et al. 2017). Die Falsch-Negativ-Raten der transrektalen Standardbiopsien waren somit in den Studien vergleichbar.

Dies könnte daran liegen, dass transrektale Standardbiopsien bereits seit längerer Zeit durchgeführt werden und daher auch eine gewisse Expertise und Routine vorhanden ist. Die Fusionsbiopsie hingegen wird erst seit wenigen Jahren praktiziert und unterliegt daher noch einer großen Lernkurve. Zusätzlich erfolgen die transrektalen Standardbiopsien nach einem strukturierten Schema. Die Fusionsbiopsien hingegen basieren maßgebend auf den angefertigten mpMRT Befunden. Die geringere Falsch-Negativ-Rate dieser Studie lässt sich auch durch die höhere Sensitivität der mpMRT erklären, wie sie in der Studie von C. Egge nachgewiesen wurde (Egge 2017; Vickers und Brewster 2012).

#### **5.4 Biopsieindikation**

Da bei einem PI-RADs Score von 3 bei drei von sieben Patienten ein klinisch signifikanter Tumornachweis erfolgte, mit einmal Gleason-Score 6 und zweimal Gleason-Score 7b und es sich dabei um 4,11 % der gesamten Tumornachweise handelt, liegt die Überlegung nahe, wie sich die Ergebnisse verändert hätten, wenn nur Patienten mit einem PI-RADs-Score  $\geq 4$  biopsiert



worden wären. Dann hätte man in unserem Fall 6,54 % Patienten eine Biopsie mit möglichen Komplikationen erspart, hätte jedoch auch 3 klinisch signifikante Tumore übersehen. Für die Fusionsbiopsie hätte dies eine Sensitivität von 92,86 %, eine Spezifität von 66,67 %, einen NPV von 80 % und einen PPV von 86,67 % ergeben, also eine Erhöhung der Sensitivität, bei Verschlechterung der Spezifität. Es hätten mehr Patienten (33,33 vs. 29,41 %) ein falsch positives Ergebnis erhalten. Bei der Standardbiopsie hätten sich die Werte für die Sensitivität mit 65,71 %, die Spezifität mit 90 %, der NPV mit 52,94 % und der PPV mit 93,88 % erwartungsgemäß kaum verändert. Die Standardbiopsieergebnisse waren daher unabhängig vom mpMRT Befund.

Insgesamt war die Aussagekraft der mpMRT mit einem Befund der Klassifikation PI-RADs 3 limitiert, was jedoch der Bedeutung des PI-RADs Scores (Tumor unklar oder unsicher) entspricht. Bei Tumornachweis in 42,86 % der Fälle sollte eine Biopsie bei einem PI-RADs 3 Befund empfohlen werden.

### **5.5 Negative Fusionsbiopsie bei positiver Standardbiopsie**

Bei den Patienten mit klinisch signifikantem Tumornachweis in der Standardbiopsie und fehlendem Nachweis in der Fusionsbiopsie erfolgte die genauere Untersuchung der suspekten Areale im mpMRT und der betroffenen Regionen in der histopathologischen Untersuchung (vgl. Tbl 16). Die jeweiligen Tumorknoten waren im mpMRT zweimal mit der Größe 0,5 cm<sup>3</sup>, zweimal mit 1,0 cm<sup>3</sup>, einmal mit 1,1 cm<sup>3</sup> und einmal 9 cm<sup>3</sup> beschrieben worden. Fünf der sechs Biopsien erfolgten perineal, eine transrektal. Bei den kleinen suspekten Arealen wäre es denkbar, dass der Tumor aufgrund der geringen Größe nicht getroffen wurde. Auffällig war zusätzlich, dass in fünf der sechs Fällen der Apex in der histopathologischen Untersuchung betroffen war. Daher stellt sich die Frage, ob diese Areale im mpMRT schwerer zu beurteilen sind und gegebenenfalls nicht erkannt wurden. Alle sechs Patienten hatten einen unauffälligen Tastbefund in der digital rektalen Untersuchung. Bei zwei der Patienten handelte es sich bereits um die zweite Prostatastanzbiopsie, bei einem um die dritte Biopsie. Entnommen wurden zwischen zwei und zehn Fusionsstanzen. Die Prostatagrößen variierten von 27 cm<sup>3</sup> bis 84 cm<sup>3</sup> mit einem Mittelwert von 47,5 cm<sup>3</sup>. Bei besonders großen Prostatae wäre es denkbar, dass das Treffen der suspekten Areale schwieriger ist. Im Folgenden wird genauer auf die Fälle

eingegangen, in denen ein klinisch signifikanter Tumornachweis in der Standardbiopsie erfolgte, nicht jedoch in der Fusionsbiopsie.

Im Falle der 84 cm<sup>3</sup> Drüse wurden vier Biopsien als Fusionsbiopsien entnommen, bei einem Läsionsvolumen von 1,0 cm<sup>3</sup>. Die histopathologische Untersuchung der Standardbiopsie, bei der 50 % der Stenzen positiv waren, ergab ein Prostataadenokarzinom mit einem Gleason-Score von 8. Der Patient war zum Biopsiezeitpunkt 55 Jahre alt und es handelte sich um die erste Biopsie. Im mpMRT wurde der suspekte Befund mit PI-RADs 5 klassifiziert und der Verdacht auf einen Kapseldurchbruch geäußert. Da in diesem Fall nur 1,2 % der Prostata laut mpMRT betroffen waren, ist es gut möglich, dass mit der Fusionsbiopsie das Areal nicht adäquat getroffen wurde. Zusätzlich zur im mpMRT als suspekt eingeschätzten Region (Mitte links) zeigte sich ein Tumornachweis in den Stenzen des Apex links und der Basis links, diese wurden radiologisch nicht identifiziert. Der Patient hatte einen erhöhten PSA-Wert von 15,2 ng/ml.

Im Falle der 60 cm<sup>3</sup> Drüse wurden ebenfalls vier Biopsien als Fusionsbiopsien entnommen, das Läsionsvolumen betrug 0,5 cm<sup>3</sup> und damit 0,8 % des Drüsenvolumens. Auch hier ist es wahrscheinlich, dass das Areal aufgrund der geringen Größe nicht getroffen wurde. In der Standardbiopsie konnte ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 8 nachgewiesen werden, dabei handelte es sich bereits um die zweite Biopsie und es war lediglich eine von zwölf entnommenen Stenzen positiv. Das betroffene Areal stimmte mit dem im mpMRT als suspekt angesehenen Areal überein und wurde radiologisch als PI-RADs 5 klassifiziert. Laborchemisch zeigte sich bei dem Patienten ein initialer PSA-Wert von 5,75 ng/ml.

Bei einem 74 Jahre alten Patienten zeigte sich im mpMRT eine 48 cm<sup>3</sup> große Prostata, ein 9 cm<sup>3</sup> messender Befund, der mit PI-RADs 5 klassifiziert wurde und der Verdacht auf eine Kapselinfiltration. Bei der Biopsie handelte es sich bereits um die dritte Biopsie des Patienten und es erfolgte schließlich der Nachweis eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason-Score von 7b mit einem initialen PSA-Wert von 23,96 ng/ml. In der Fusionsbiopsie wurden dabei drei Stenzen entnommen, die alle negativ waren. In der Standardbiopsie erfolgte in zwei von zwölf Stenzen ein Tumornachweis, die aus den Bereichen Apex zentral rechts und Mitte peripher

rechts entnommen wurden. Im MRT selbst war basal und mittig rechtsbetont im anterioren Stroma ein auffälliges Areal erkennbar. Hier wurde also der betroffene Bereich des Apex nicht als suspekt erkannt.

Ein weiteres Prostatakarzinom, das sich in 25 % der entnommenen Stenzen der Standardbiopsie, nicht jedoch in der Fusionsbiopsie zeigte, wurde histopathologisch mit einem Gleason-Score von 7a eingestuft. Dabei handelte es sich um die zweite Biopsie des Patienten. Initial zeigte sich bei dem 71-jährigen ein PSA-Wert von 3,75 ng/ml bei einer 38 cm<sup>3</sup> messenden Prostata. Es wurden zwei Biopsien im Rahmen der Fusionsbiopsie entnommen. Im mpMRT fand sich ein auffälliger Bereich von circa 1 cm<sup>3</sup>, der mit PI-RADs 4 klassifiziert wurde. Die positiven Stenzen der Standardbiopsie waren aus dem Apex peripher rechts und Apex zentral rechts, im mpMRT wurde der Befund als linksseitig in der peripheren Zone liegend beschrieben. Auch wenn es bei kleinem Läsionsvolumen möglich wäre, dass die Läsion nicht getroffen wurde, so erscheint es hier am wahrscheinlichsten, dass der Befund im mpMRT nicht erkannt wurde.

Ein 51-jähriger Patient wies im mpMRT eine 28 cm<sup>3</sup> messende Drüse auf, ein Läsionsvolumen von 0,5 cm<sup>3</sup> mit einem PI-RADs Score von 3. Initial wurde laborchemisch ein PSA-Wert von 6,3 ng/ml gemessen. Histopathologisch zeigte sich ein Karzinom mit einem Gleason-Score von 6 in 25 % der entnommenen Standardbiopsiestanzen. Alle zehn entnommenen Fusionsstanzen waren dabei negativ. Im mpMRT wurde der Befund als ausgedehnte flächige Signalveränderung der peripheren Zone beschrieben, der möglicherweise ein niedriggradiges Karzinom maskieren könnte, sodass eine Kontrolle in einem Jahr empfohlen wurde. In der Standardbiopsie zeigten sich die Stenzen der peripheren Zone (Mitte rechts, Basis rechts, Mitte links) positiv und mit dem MRT Befund übereinstimmend. Am ehesten wurde das Areal in der Fusionsbiopsie also nicht getroffen, trotz der hohen Stanzanzahl. Bei dem Patienten erfolgte im weiteren Verlauf eine radikale Prostatektomie, hierbei fand sich histopathologisch ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 7a, pT2c nach TNM.

Im letzten Fall mit klinisch signifikantem Tumornachweis in der Standardbiopsie und fehlendem Tumornachweis in der Fusionsbiopsie handelte es sich um einen 69 Jahre alten Patienten

mit einem initialem PSA-Wert von 7,18 ng/dl. Radiologisch zeigte sich bei einer 27 cm<sup>3</sup> großen Prostata ein auffälliger Bereich mit einem Volumen von 1,1 cm<sup>3</sup> im basalen Drittel der peripheren Zone rechts dorsal mit Verdacht auf Kapselinfiltration, als PI-RADs 5 klassifiziert. 75 % der zwölf entnommenen Standardbiopsiestanzen zeigten einen Tumornachweis, Gleason-Score 7a, alle drei Fusionsbiopsiestanzen blieben ohne Tumornachweis. Die positiven Stanzen wurden entnommen im Bereich des Apex peripher rechts, Mitte zentral rechts, sowie in allen linksseitigen Stanzen. Basal rechts in der peripheren Zone, also im radiologisch suspekten Areal, zeigte sich auch in der Standardbiopsie kein Tumor. Daher wurde möglicherweise der Tumor nicht erkannt.

Bei genauerer Evaluation der oben genannten Fälle zeigt sich wie bereits initial vermutet, dass kleine suspekte Areale schwer zu treffen sind und dadurch die Fusionsbiopsie möglicherweise falsch negative Befunde liefert. Hierbei könnte eine Erhöhung der entnommenen Proben hilfreich sein, um die Aussagekraft zu verbessern. Zudem zeigt sich radiologisch eine Schwäche in der Bewertung der Bereiche des Apex. Aus radiologischer Sicht sollte auf diese Areale ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

## 5.6 Stärken und Limitationen

Diese Studie zeigt einige Limitationen und einige Stärken im Vergleich zu anderen Studien.

Alle durchgeführten mpMRT wurden in der gleichen radiologischen Abteilung, mit den gleichen technischen Voraussetzungen durchgeführt und von zwei Radiologen beurteilt, deren Erfahrung bei ca. 600 Bildern pro Jahr lag. Daher ist davon auszugehen, dass alle Bilder die gleichen Ansprüche erfüllten und es kaum Abweichungen in der Befundung gab. Ein systematischer Fehler ist allerdings nicht auszuschließen. In großen Multicenterstudien hingegen wurden verschiedene Magnetresonanztomographen verwendet, welche eine unterschiedliche Bildqualität boten. Zusätzlich wurden mehrere Radiologen in die Bildbefundung mit einbezogen, deren Erfahrung oftmals geringer war, als die Erfahrung der Radiologen dieser Studie (Drost et al. 2019; Ahmed et al. 2017; Kasivisvanathan et al. 2018).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde bei der Befundung der mpMRT Sequenzen dieser Studie noch die PI-RADs Klassifikation der Version 1 angewandt, welche leicht modifiziert

wurde. In den Vergleichsstudien hingegen wurde teils die Version 2 und Teils die Likert Skala verwendet (Drost et al. 2019; Kasivisvanathan et al. 2018; Ahmed et al. 2017). Somit gab es für die mpMRT kein einheitliches Befundungssystem. Selbst mit der aktuellen PI-RADs Klassifikation Version 2 bleibt mit interindividuellen Unterschieden der Bildinterpretation zu rechnen.

Des Weiteren erfolgten alle Fusions- und Standardbiopsien in Traunstein mit einer Soft- und Hardware durch maximal zwei verschiedene Operateure. Nachdem die Möglichkeit zur Fusionsbiopsie noch nicht lange gegeben ist, ist auch die Erfahrung der OperateurInnen begrenzt. Dies gilt auch für bereits erfolgte Studien. Je weniger OperateurInnen, desto besser ist die Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse. Auch hier sind jedoch systematische Fehler möglich und die Ergebnisse unterliegen einer Lernkurve.

Die Datenerhebung dieser Studie erfolgte retrospektiv. Dadurch konnten unter anderem keine einheitlichen Fragebögen bezüglich Beschwerdesymptomatik unmittelbar nach der Biopsie oder standardisierte Nachbeobachtungen erfolgen. Ein Vergleich der aufgetretenen Komplikationen mit aktuellen Studien ist daher nicht sinnvoll.

Zudem wurde keine Verblindung vorgenommen. Der durchführende Operateur kannte neben den klinischen Vorbefunden, wie PSA-Wert und Familienanamnese, auch den mpMRT Befund. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Standardbiopsie zu Abweichungen kam, oder bei der Fusionsbiopsie eine erhöhte Stanzanzahl entnommen wurde. Ein objektives Ergebnis wäre durch eine getrennte Durchführung der Standard- und Fusionsbiopsie durch zwei unterschiedliche Operateure, ohne Kenntnis des jeweiligen Vorbefundes, erreicht worden.

Dass sich die Werte für Sensitivität und Spezifität bezüglich des Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors durch die transrektale Standardbiopsie nicht wesentlich in Abhängigkeit der mpMRT Befunde ändern, spricht für eine konsequente gleiche Durchführung der Standardbiopsie. In der oben genannten Vergleichsstudie PROMIS kannten weder die OperateurInnen der Biopsie, noch die PathologInnen den Befund der mpMRT (Ahmed et al. 2017). Im verglichenen Cochrane Review aus dem Jahr 2019 wurde dazu keine Aussage gemacht (Drost

et al. 2019; Kasivisvanathan et al. 2018). In der Studie PRECISION gab es ebenfalls keine Information, inwieweit im regulären Studiendesign eine Verblindung erfolgte. Per Zufall wurden nachträglich 15 % der mpMRT und der histopathologischen Befunde von RadiologInnen und PathologInnen erneut beurteilt, die keine Informationen zu den Vorbefunden erhielten (Kasivisvanathan et al. 2018).

In dieser Studie erfolgte keine weitere Untersuchung oder Nachbeobachtung der Patienten mit einem mpMRT und einer PI-RADs-Klassifikation von  $< 3$ . Daher lässt sich keine Aussage zu eventuellen späteren Karzinomnachweisen bei diesen Patienten treffen. Auch konnte dadurch keine weitere Auswertung der mpMRT Befunde hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und NPV erfolgen. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Evaluierung der Fusionsbiopsie und nicht auf der mpMRT.

Ein Kritikpunkt dieser Studie ist die geringe eingeschlossene Patientenzahl. Bei nur 107 Patienten ist die Aussagekraft im Vergleich zu den anderen Studien mit weitaus größerer Patientenpopulation eingeschränkt. Da die Fusionsbiopsie einer hohen Lernkurve unterliegt, scheint es jedoch auch nicht sinnvoll, die Datenerhebung über einen noch größeren Zeitraum auszuweiten, da dann die zu Beginn des Zeitraums durchgeführten Biopsien nicht zielführend mit denen zum Schluss durchgeführten Biopsien verglichen werden können.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors. Es gibt keine Möglichkeit einen Tumor zu 100 % auszuschließen, da immer nur Teile der Prostata biopsiert werden. In jeder Studie diente daher ein unterschiedlicher Referenztest als Vergleichswert und bedingte Abweichungen der analysierten Daten. Mittels Template - gesteuerter Biopsie der gesamten Prostata (in 5mm Abständen), wie diese z. B. in der PROMIS Studie verwendet wurde, wäre die Prävalenz von aufgetretenen Tumoren am genauesten bestimmbar gewesen. Dies war jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Einführung einer neuen innovativen Technologie auch in der außeruniversitären Struktur im Rahmen des klinischen Versorgungsauftrages zu

reproduzierbaren validen Daten geführt hat, welche sich durchaus mit großen publizierten Studien vergleichen lassen.

## 6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste bösartige Tumorerkrankung des Mannes dar. Zur primären Diagnostik dienen die transrektale Tastuntersuchung und die PSA-Testung, zur histologischen Sicherung die Prostatastanzbiopsie. Die Diagnostik wurde in den letzten Jahren durch die Bildgebung, insbesondere durch die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) zunehmend verbessert. Die Kombination der mpMRT und Prostatastanzbiopsie ermöglicht die gezielte Biopsie suspekter Prostataareale als sogenannte Fusionsbiopsie.

Durch diese retrospektiv angelegte Studie sollten primär die Fusions- und Standardbiopsien des Klinikum Traunsteins im Sinne der Versorgungsforschung evaluiert und Sensitivität, Spezifität, Negativ Prädiktiver Wert und Positiv Prädiktiver Wert bezüglich Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors mit aktuellen Studien verglichen werden. Als klinisch signifikant wurde das Prostatakarzinom bezeichnet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: Gleason-Score  $\geq 7a$ , PSA-Wert  $\geq 10$  ng/ml, Tumornachweis in  $\geq 2$  Stanzen einer zwölf-fach Standardbiopsie oder Tumordinfiltration von  $\geq 50$  % in einer Stanze.

Sekundär wurde der Befund der mpMRT dem histopathologischen Befund gegenübergestellt.

Für diese unizentrische Studie wurden Daten von 107 Patienten im Zeitraum von Juli 2016 bis Dezember 2018 zur Auswertung herangezogen. Eingeschlossen wurden nur Patienten, deren mpMRT ein suspektes Areal der Klassifikation PI-RADs  $\geq 3$  aufwies und welche eine Fusions- und zwölf-fach Standardbiopsie erhielten. Dabei wurde die mpMRT mit einem 3 Tesla MR-Tomographen in hochauflösender Phased-array-32-Kanal-Technik ohne Verwendung einer Endorektalspule in der Radiologie Oberland angefertigt und dort von zwei Radiologen befundet. Die Biopsien erfolgten im Klinikum Traunstein durch zwei Operateure mithilfe des BioJet 3-D MRI/US Fusions System von DK Technologies North America und die histopathologische Auswertung in einer Gemeinschaftspraxis für Pathologie in Traunstein von vier FachärztInnen für Pathologie. Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde die Software SPSS Statistics, Version 22 verwendet (Armonk, NY: IBM Corp.).

Von den 107 Patienten erfolgte bei 85 (79,44 %) der Nachweis eines Prostatakarzinoms, davon handelte es sich bei 73 Patienten (68,22 %) um ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Für



die Fusionsbiopsie zeigte sich eine Sensitivität von 91,70 %, eine Spezifität von 70,59 %, ein Negativ Prädiktiver Wert von 80,0 % und ein Positiv Prädiktiver Wert von 87,0 % bezüglich Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors.

Im Vergleich des Gradings nach ISUP im mpMRT zum später ermittelten Gleason-Score und ISUP-Klassifikation in der histopathologischen Untersuchung ergab sich ein Spearman-Rho-Koeffizient von 0,28 und 0,39.

In unserem Fall wurden 34,25 % der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nur mittels Fusionsbiopsie, nicht jedoch mit der zwölf-fach Standerdbiopsie diagnostiziert.

8,22 % der Tumore wurden nur mittels Randombiopsie, nicht jedoch mit der Fusionsbiopsie entdeckt.

Im Vergleich zu aktuellen randomisiert kontrollierten Multicenterstudien war die Sensitivität der Fusionsbiopsie bezüglich Nachweises eines klinisch signifikanten Tumors höher, die Spezifität hingegen geringer. Als mögliche Ursache für diese Unterschiede wurde die mpMRT gesehen. Diese hatte zur Biopsieindikation geführt und Areale als suspekt erkannt, welche später keinen klinisch signifikanten Tumor aufwiesen. Insgesamt konnten mithilfe der Fusionsbiopsie knapp 40 % mehr klinisch signifikante Tumore diagnostiziert als durch die Standardbiopsie. Mit Fusionsbiopsie wurden jedoch auch mehr als dreimal so viele klinisch nicht signifikante Tumore erkannt, wie mit der Standardbiopsie.

Die ISUP-Klassifikation im mpMRT lieferte bereits erste Hinweise auf das später bioptisch gesicherte Tumorigradung, bei lediglich schwachem Zusammenhang nach den Cohen-Effektgrenzen scheint ein Verzicht auf die Biopsie aktuell jedoch noch nicht sinnvoll.

Als mögliche Ursache für den Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors in der Standardbiopsie, nicht jedoch in der Fusionsbiopsie wurden die Größe der suspekten Areale, die Anzahl an entnommenen Biopsiestanzen, die Lokalisation der Läsionen, die Befundung im mpMRT und die operative Tätigkeit diskutiert.

Insgesamt zeigen die erhobenen Daten, dass die Fusionsbiopsie auch im Setting der Versorgungsforschung sehr gute Ergebnisse bringt, die mit denen großer randomisierter Multicenterstudien vergleichbar sind. Sie kann daher als sinnvolle Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. Die alleinige mpMRT kann jedoch zum aktuellen Zeitpunkt eine Biopsie noch nicht vollständig ersetzen.

## Literaturverzeichnis

- Abuzallouf, Sadeq; Dayes, Ian; Lukka, Himu (2004): Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. In: *The Journal of urology* 171 (6 Pt 1), S. 2122–2127. DOI: 10.1097/01.ju.0000123981.03084.06.
- Ahmed, Hashim U.; El-Shater Bosaily, Ahmed; Brown, Louise C.; Gabe, Rhian; Kaplan, Richard; Parmar, Mahesh K. et al. (2017): Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. In: *The Lancet* 389 (10071), S. 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- Anastasiadis, Eleni; van der Meulen, Jan; Emberton, Mark (2015): Hospital admissions after trans-rectal ultrasound-guided biopsy of the prostate in men diagnosed with prostate cancer: a database analysis in England. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 22 (2), S. 181–186. DOI: 10.1111/iju.12634.
- Armonk, NY: IBM Corp.: IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0: IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Aumüller, Gerhard; Aust, Gabriela; Engele, Jürgen; Kirsch, Joachim; Maio, Giovanni; Mayerhofer, Artur et al. (2014): Anatomie. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Duale Reihe).
- Aus, Gunnar; Robinson, David; Rosell, Johan; Sandblom, Gabriel; Varenhorst, Eberhard (2005): Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. In: *Cancer* 103 (5), S. 943–951. DOI: 10.1002/cncr.20855.
- Bangma, C. H.; Roemeling, S.; Schröder, F. H. (2007): Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. In: *World journal of urology* 25 (1), S. 3–9. DOI: 10.1007/s00345-007-0145-z.
- Barentsz, Jelle O.; Richenberg, Jonathan; Clements, Richard; Choyke, Peter; Verma, Sadhna; Villeirs, Geert et al. (2012): ESUR prostate MR guidelines 2012. In: *European radiology* 22 (4), S. 746–757. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.
- Barentsz, Jelle O.; Weinreb, Jeffrey C.; Verma, Sadhna; Thoeny, Harriet C.; Tempany, Clare M.; Shtern, Faina et al. (2015): Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. In: *European urology* 69 (1), S. 41–49. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.038.
- Basso, D.; Fogar, P.; Piva, M.G; Navaglia, F.; Mazza, S.; Prayer-Galetti, T. et al. (2000): Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? In: *Urology* 55 (5), S. 710–715. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00596-8.
- Bastian, Patrick J.; Carter, Ballentine H.; Bjartell, Anders; Seitz, Michael; Stanislaus, Peter; Montorsi, Francesco et al. (2009): Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. In: *European urology* 55 (6), S. 1321–1330. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.028.
- Bennett, H. Y.; Roberts, M. J.; Doi, S. A. R.; Gardiner, R. A. (2016): The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. In: *Epidemiology and infection* 144 (8), S. 1784–1791. DOI: 10.1017/S0950268815002885.
- Bjartell, Anders (2007): PSA and prostate cancer screening: the challenge of the new millennium. In: *European urology*, S. 1284–1286. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.08.026.

- Bonekamp, David; Jacobs, Michael A.; El-Khouli, Riham; Stoianovici, Dan; Macura, Katarzyna J. (2011): Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. In: *Radiographics* 31 (3), S. 677–703. DOI: 10.1148/rg.313105139.
- Borghesi, Marco; Ahmed, Hashim; Nam, Robert; Schaeffer, Edward; Schiavina, Riccardo; Taneja, Samir et al. (2017): Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. In: *European urology* 71 (3), S. 353–365. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
- Bostwick, D. G.; Grignon, D. J.; Hammond, M. E.; Amin, M. B.; Cohen, M.; Crawford, D. et al. (2000): Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 124 (7), S. 995–1000. DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0995:PFIPC>2.0.CO;2.
- Candas, Bernard; Cusan, Lionel; Gomez, Jose-Luis; Diamond, Pierre; Suburu, Raul E.; Lvesque, Jacques et al. (2000): Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. In: *The Prostate* 45 (1), S. 19–35. DOI: 10.1002/1097-0045(20000915)45:1<19::AID-PROS3>3.0.CO;2-M.
- Caplan, Aaron; Kratz, Alexander (2002): Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. In: *American journal of clinical pathology* 117 Suppl, S104-8. DOI: 10.1309/C4UN-12LK-43HP-JXY3.
- Carter, H. B.; Pearson, J. D.; Metter, E. J.; Brant, L. J.; Chan, D. W.; Andres, R. et al. (1992): Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 267 (16), S. 2215–2220.
- Catalona, W. J.; Partin, A. W.; Slawin, K. M.; Brawer, M. K.; Flanigan, R. C.; Patel, A. et al. (1998): Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 279 (19), S. 1542–1547. DOI: 10.1001/jama.279.19.1542.
- Catalona, W. J.; Smith, D. S.; Ratliff, T. L.; Dodds, K. M.; Coplen, D. E.; Yuan, J. J. et al. (1991): Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. In: *The New England journal of medicine* 324 (17), S. 1156–1161. DOI: 10.1056/NEJM199104253241702.
- Catto, J. W. F.; Robinson, M. C.; Albertsen, P. C.; Goepel, J. R.; Abbod, M. F.; Linkens, D. A. et al. (2011): Suitability of PSA-detected localised prostate cancers for focal therapy: experience from the ProtecT study. In: *British journal of cancer* 105 (7), S. 931–937. DOI: 10.1038/bjc.2011.314.
- Chen, M.; Dang, H-D; Wang, J-Y; Zhou, C.; Li, S-Y; Wang, W-C et al. (2008): Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 49 (5), S. 602–610. DOI: 10.1080/02841850802004983.
- Coley, C. M.; Barry, M. J.; Fleming, C.; Wasson, J. H.; Fahs, M. C.; Oesterling, J. E. (1995): Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: Early detection strategies. In: *Urology* 46 (2), S. 125–141. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)80181-2.
- Coughlin, Geoffrey D.; Yaxley, John W.; Chambers, Suzanne K.; Occhipinti, Stefano; Samaratunga, Hema; Zajdlewicz, Leah et al. (2018): Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical

- retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. In: *The Lancet Oncology* 19 (8), S. 1051–1060. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7.
- Dall'Era, Marc A.; Albertsen, Peter C.; Bangma, Christopher; Carroll, Peter R.; Carter, H. Ballentine; Cooperberg, Matthew R. et al. (2012): Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. In: *European urology* 62 (6), S. 976–983. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.072.
- D'Amico, Anthony V.; Whittington, Richard; Malkowicz, S. Bruce; Cote, Kerri; Loffredo, Marian; Schultz, Delray et al. (2002): Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. In: *Cancer* 95 (2), S. 281–286. DOI: 10.1002/cncr.10657.
- Deger, Serdar; Boehmer, Dirk; Roigas, Jan; Schink, Tania; Wernecke, Klaus Dieter; Wiegel, Thomas et al. (2005): High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. In: *European urology* 47 (4), S. 441–448. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.014.
- Denoix, P. F. (1944 - 1952): Nomenclature des cancer, Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944:69–73; 1945:82–84; 1950:81–84; 1952:743–748.
- DK North America LLC. Online verfügbar unter <http://www.dknorthamerica.com/>, zuletzt geprüft am 05.03.2023.
- Drost, Frank-Jan H.; Osses, Daniel; Nieboer, Daan; Bangma, Chris H.; Steyerberg, Ewout W.; Roobol, Monique J.; Schoots, Ivo G. (2020): Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. In: *European urology* 77 (1), S. 78–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.
- Drost, Frank-Jan H.; Osses, Daniël F.; Nieboer, Daan; Steyerberg, Ewout W.; Bangma, Chris H.; Roobol, Monique J.; Schoots, Ivo G. (2019): Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD012663. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
- Egge, Christoph Josef (2017): Multiparametrische 3T-MRT mit der 70cm-Röhre und 32-Kanal phased-array-Spule ohne Verwendung einer Endorektalspule: Stellenwert vor geplanter Prostata-Biopsie in der ambulanten Versorgung. Online verfügbar unter <https://mediatum.ub.tum.de/node?id=1293824>, zuletzt geprüft am 05.03.2023.
- Ellis, W. J.; Chetner, M. P.; Preston, S. D.; Brawer, M. K. (1994): Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. In: *The Journal of urology* 152 (5 Pt 1), S. 1520–1525. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32460-6.
- Engelbrecht, Marc R.; Jager, Gerrit J.; Laheij, Robert J.; Verbeek, André L. M.; van Lier, H. J.; Barentsz, Jelle O. (2002): Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. In: *European radiology* 12 (9), S. 2294–2302. DOI: 10.1007/s00330-002-1389-z.
- Epstein, Jonathan I. (2010): An update of the Gleason grading system. In: *The Journal of urology* 183 (2), S. 433–440. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.046.
- Epstein, Jonathan I.; Zelefsky, Michael J.; Sjoberg, Daniel D.; Nelson, Joel B.; Egevad, Lars; Magi-Galluzzi, Cristina et al. (2016): A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. In: *European urology* 69 (3), S. 428–435. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.

European Commission (2019). Online verfügbar unter <https://ec.europa.eu/transparency/reg-doc/rep/3/2019/EN/C-2019-2050-F1-EN-ANNEX-1-PART-1.PDF>.

Filson, Christopher P.; Natarajan, Shyam; Margolis, Daniel J. A.; Huang, Jiaoti; Lieu, Patricia; Dorey, Frederick J. et al. (2016): Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. In: *Cancer* 122 (6), S. 884–892. DOI: 10.1002/cncr.29874.

Fischbach, Frank; Wien, Lukas; Krueger, Sascha; Schnackenburg, Bernhard; Baumunk, Daniel; Friebe, Björn et al. (2018): Feasibility study of MR-guided transgluteal targeted in-bore biopsy for suspicious lesions of the prostate at 3 Tesla using a freehand approach. In: *European radiology* 28 (6), S. 2690–2699. DOI: 10.1007/s00330-017-5187-z.

Franiel, T.; Beyersdorff, D. (2007): Prostatakarzinom - Diagnostik und Staging. In: *Radiologie up2date* 7 (2), S. 95–112. DOI: 10.1055/s-2007-966498.

Franiel, Tobias; Quentin, Michael; Mueller-Lisse, Ullrich Gerd; Schimmoeller, Lars; Asbach, Patrick; Rödel, Stefan et al. (2017): MRT der Prostata: Empfehlungen zur Vorbereitung und Durchführung. In: *Rofo* 189 (1), S. 21–28. DOI: 10.1055/s-0042-119451.

Gaus, Wilhelm; Muche, Rainer (2017): Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1940720>.

Giberti, C.; Chiono, L.; Gallo, Fabrizio; Schenone, M.; Gastaldi, E. (2009): Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. In: *World journal of urology* 27 (5), S. 607–612. DOI: 10.1007/s00345-009-0418-9.

Gleason, Donald F.; Mellinger, George T. (1974): Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. In: *Journal of Urology* 111 (1), S. 58–64. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59889-4.

Graefen, M.; Ahyai, S.; Heuer, R.; Salomon, G.; Schlomm, T.; Isbarn, H. et al. (2008): Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. In: *Der Urologe. Ausg. A* 47 (3), S. 261–269. DOI: 10.1007/s00120-008-1638-0.

Haese, Alexander; Knipper, Sophie; Isbarn, Hendrik; Heinzer, Hans; Tilki, Derya; Salomon, Georg et al. (2019): A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. In: *BJU international* 123 (6), S. 1031–1040. DOI: 10.1111/bju.14760.

Heenan, S. D. (2004): Magnetic resonance imaging in prostate cancer. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 7 (4), S. 282–288. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500767.

Hemminki, Kari (2012): Familial risk and familial survival in prostate cancer. In: *World journal of urology* 30 (2), S. 143–148. DOI: 10.1007/s00345-011-0801-1.

Hergan, Lori; Kashefi, Carol; Parsons, J. Kellogg (2007): Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. In: *Urology* 69 (3), S. 520–525. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.005.

Holzapfel, Konstantin; Schreyer, Andreas G. (2020): Diffusionsgewichtete MRT des Abdomens. In: *Radiologie up2date* 20 (03), S. 219–232. DOI: 10.1055/a-1076-3388.

- Hoogendam, A.; Buntinx, F.; Vet, H. C. de (1999): The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. In: *Family practice* 16 (6), S. 621–626. DOI: 10.1093/fampra/16.6.621.
- Hugosson, Jonas; Roobol, Monique J.; Månsson, Marianne; Tammela, Teuvo L. J.; Zappa, Marco; Nelen, Vera et al. (2019): A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. In: *European urology* 76 (1), S. 43–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- Huskova, Zlata; Knillova, Jana; Kolar, Zdenek; Vrbkova, Jana; Kral, Milan; Bouchal, Jan (2020): The Percentage of Free PSA and Urinary Markers Distinguish Prostate Cancer from Benign Hyperplasia and Contribute to a More Accurate Indication for Prostate Biopsy. In: *Biomedicines* 8 (6). DOI: 10.3390/biomedicines8060173.
- Ilic, Dragan; Djulbegovic, Mia; Jung, Jae Hung; Hwang, Eu Chang; Zhou, Qi; Cleves, Anne et al. (2018): Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 362, k3519. DOI: 10.1136/bmj.k3519.
- Jacob Cohen (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Edition.
- Kam, Sung Chul; Choi, See Min; Yoon, Sol; Choi, Jae Hui; Lee, Seong Hyun; Hwa, Jeong Seok et al. (2014): Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. In: *Korean journal of urology* 55 (11), S. 732–736. DOI: 10.4111/kju.2014.55.11.732.
- Kasivisvanathan, Veeru; Rannikko, Antti S.; Borghi, Marcelo; Panebianco, Valeria; Mynderse, Lance A.; Vaarala, Markku H. et al. (2018): MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. In: *The New England journal of medicine* 378 (19), S. 1767–1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
- Kawachi, Mark H.; Bahnson, Robert R.; Barry, Michael; Busby, J. Erik; Carroll, Peter R.; Carter, H. Ballentine et al. (2010): NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 8 (2), S. 240–262. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0016.
- Kitajima, Kazuhiro; Kaji, Yasushi; Fukabori, Yoshitatsu; Yoshida, Ken-ichiro; Suganuma, Narufumi; Sugimura, Kazuro (2010): Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 31 (3), S. 625–631. DOI: 10.1002/jmri.22075.
- Klomp, M. L.; Hendriks, A. J.; Keyzer, J. J. (1994): The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA). In: *British journal of urology* 73 (1), S. 71–74. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb07459.x.
- Klotz, Laurence (2013): Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. In: *European urology* 64 (1), S. 37–39. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.023.
- Knipper, Sophie; Ott, Saskia; Schlemmer, Heinz-Peter; Grimm, Marc-Oliver; Graefen, Markus; Wiegel, Thomas (2021): Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. In: *Deutsches Arzteblatt international* 118 (Forthcoming). DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0026.
- Krams, Matthias; Frahm, Sven Olaf; Kellner, Udo; Mawrin, Christian (2019): *Kurzlehrbuch Pathologie*. 3. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme (Kurzlehrbuch). Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1910261>.

Lavoipierre, A. M.; Snow, R. M.; Frydenberg, M.; Gunter, D.; Reisner, G.; Royce, P. L.; Lavoipierre, G. J. (1998): Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. In: *AJR. American journal of roentgenology* 171 (1), S. 205–210. DOI: 10.2214/ajr.171.1.9648790.

Lawrentschuk, Nathan; Haider, Masoom A.; Daljeet, Nikhil; Evans, Andrew; Toi, Ants; Finelli, Antonio et al. (2010): 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. In: *BJU international* 105 (9), S. 1231–1236. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08938.x.

Lee, Ho Yun; Lee, Hak Jong; Byun, Seok-Soo; Lee, Sang Eun; Hong, Sung Kyu; Kim, Seung Hyup (2009): Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. In: *Korean journal of radiology* 10 (3), S. 244–251. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.3.244.

Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2019): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL. AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>, zuletzt geprüft am 05.03.2023.

Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>, zuletzt geprüft am 05.03.2023.

Lieberman, Laura; Menell, Jennifer H. (2002): Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). In: *Radiologic clinics of North America* 40 (3), 409-30, v.

Lilja, Hans; Cronin, Angel M.; Dahlin, Anders; Manjer, Jonas; Nilsson, Peter M.; Eastham, James A. et al. (2011): Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. In: *Cancer* 117 (6), S. 1210–1219. DOI: 10.1002/cncr.25568.

Loeb, Stacy; Carter, H. Ballentine; Berndt, Sonja I.; Ricker, Winnie; Schaeffer, Edward M. (2011): Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. In: *The Journal of urology* 186 (5), S. 1830–1834. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.057.

Loeb, Stacy; Folkvaljon, Yasin; Robinson, David; Lissbrant, Ingela Franck; Egevad, Lars; Stattin, Pär (2016): Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. In: *European urology* 69 (6), S. 1135–1141. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.036.

Manski, Dirk (2018): *Urologielehrbuch.de*. Ausgabe 2019. Stadtbergen: Dirk Manski.

Marks, Leonard; Young, Shelena; Natarajan, Shyam (2013): MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. In: *Current opinion in urology* 23 (1), S. 43–50. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee.

McNeal, J. E. (1988): Normal histology of the prostate. In: *The American journal of surgical pathology* 12 (8), S. 619–633. DOI: 10.1097/00000478-198808000-00003.

Metens, T.; Miranda, D.; Absil, J.; Matos, C. (2012): What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? In: *European radiology* 22 (3), S. 703–709. DOI: 10.1007/s00330-011-2298-9.

Meyer, Alexa R.; Mamawala, Mufaddal; Winoker, Jared S.; Landis, Patricia; Epstein, Jonathan I.; Maccura, Katarzyna J. et al. (2021): Transperineal Prostate Biopsy Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer among Men on Active Surveillance. In: *The Journal of urology* 205 (4), S. 1069–1074. DOI: 10.1097/JU.0000000000001523.

Mistry, Kishor; Cable, Greg (2003): Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. In: *The Journal of the American Board of Family Practice* 16 (2), S. 95–101. DOI: 10.3122/jabfm.16.2.95.

Mostofi, F. K.; Sesterhenn, I. A.; Sobin, L. H. (1980): Histological typing of prostate tumours. F. K. Mostofi in collab. with I. [A.] Sesterhenn [u.a. Geneva: WHO (International histological classification of tumours, no. 22).

Mostofi, Fathollah K.; Davis, Charles J.; Sesterhenn, Isabell A. (1992): Pathology of carcinoma of the prostate. In: *Cancer* 70 (S1), S. 235–253. DOI: 10.1002/1097-0142(19920701)70:1.

Nörenberg, D.; Solyanik, O.; Schlenker, B.; Magistro, G.; Ertl-Wagner, B.; Clevert, D. A. et al. (2017): MRT der Prostata. In: *Der Urologe* 56 (5), S. 665–677. DOI: 10.1007/s00120-017-0378-4.

Omer, Altan; Lamb, Alastair D. (2019): Optimizing prostate biopsy techniques. In: *Current opinion in urology* 29 (6), S. 578–586. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000678.

Omri, Nativ; Kamil, Malshy; Alexander, Kastin; Alexander, Kravtsov; Edmond, Sabo; Ariel, Zisman et al. (2020): Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. In: *The Prostate*, S. 1444–1449. DOI: 10.1002/pros.24078.

Partin, Alan W.; Catalona, William J.; Southwick, Paula C.; Subong, Eric N.P.; Gasiior, Gail H.; Chan, Daniel W. (1996): Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total psa, prostate volume, and age. In: *Urology* 48 (6), S. 55–61. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00611-5.

Partin, Alan W.; Mangold, Leslie A.; Lamm, Dana M.; Walsh, Patrick C.; Epstein, Jonathan I.; Pearson, Jay D. (2001): Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. In: *Urology* 58 (6), S. 843–848. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01441-8.

Patel, Neel; Coakley, Fergus V.; Foster, Bryan R. (2021): Performance of transgluteal CT-guided biopsy of prostate lesions in men without rectal access: A retrospective study. In: *Clinical imaging* 79, S. 225–229. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.06.004.

Pelzer, Alexandre E.; Tewari, Ashutosh; Bektic, Jasmin; Berger, Andreas P.; Frauscher, Ferdinand; Bartsch, Georg; Horninger, Wolfgang (2005): Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. In: *Urology* 66 (5), S. 1029–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2005.05.025.

Philip, Joe; Dutta Roy, Subhajit; Ballal, Mohammed; Foster, Christopher S.; Javlé, Pradip (2005): Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? In: *BJU international* 95 (7), S. 969–971. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05449.x.

Pondman, Kirsten M.; Fütterer, Jurgen J.; Haken, Bennie ten; Schultze Kool, Leo J.; Witjes, J. Alfred; Hambrock, Thomas et al. (2008): MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. In: *European urology* 54 (3), S. 517–527. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.06.001.



- Pradere, Benjamin; Veeratterapillay, Rajan; Dimitropoulos, Konstantinos; Yuan, Yuhong; Omar, Muhammad Imran; MacLennan, Steven et al. (2021): Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The Journal of urology* 205 (3), S. 653–663. DOI: 10.1097/JU.0000000000001399.
- Raaijmakers, René; Wildhagen, Mark F.; Ito, Kazuto; Pàez, Alvaro; Vries, Stijn H. de; Roobol, Monique J.; Schröder, Fritz H. (2004): Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. In: *Urology* 63 (2), S. 316–320. DOI: 10.1016/j.urology.2003.09.028.
- Raja, J.; Ramachandran, N.; Munneke, G.; Patel, U. (2006): Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. In: *Clinical radiology* 61 (2), S. 142–153. DOI: 10.1016/j.crad.2005.10.002.
- Richman, Jeffrey M.; Carter, H. Ballentine; Hanna, Marie N.; Murphy, Jamie D.; Rowlingson, Andrew J.; Andrews, Robert A. F.; Wu, Christopher L. (2006): Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. In: *Urology* 67 (6), S. 1224–1228. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.030.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2019): Krebs in Deutschland | 2015/2016. 12. Ausgabe. Online verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile), zuletzt geprüft am 20.03.21.
- Roberts, Matthew J.; Macdonald, Alastair; Ranasinghe, Sachinka; Bennett, Harrison; Teloken, Patrick E.; Harris, Patrick et al. (2021): Transrectal versus transperineal prostate biopsy under intravenous anaesthesia: a clinical, microbiological and cost analysis of 2048 cases over 11 years at a tertiary institution. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 24 (1), S. 169–176. DOI: 10.1038/s41391-020-0263-x.
- Rooij, Maarten de; Hamoen, Esther H. J.; Witjes, J. Alfred; Barentsz, Jelle O.; Rovers, Maroeska M. (2016): Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. In: *European urology* 70 (2), S. 233–245. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
- Rosario, Derek J.; Lane, J. Athene; Metcalfe, Chris; Donovan, Jenny L.; Doble, Andy; Goodwin, Louise et al. (2012): Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 344, d7894. DOI: 10.1136/bmj.d7894.
- Rouviere, Olivier; Moldovan, Paul Cezar (2018): The current role of prostate multiparametric magnetic resonance imaging. In: *Asian Journal of Urology*. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.12.001.
- Sathianathan, Niranjana J.; Omer, Altan; Harriss, Eli; Davies, Lucy; Kasivisvanathan, Veeru; Punwani, Shonit et al. (2020): Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *European urology* 78 (3), S. 402–414. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.048.
- Schlemmer, Heinz-Peter (2017): Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. In: *Radiologie up2date* 17 (01), S. 43–60. DOI: 10.1055/s-0042-122604.

Schlemmer, Heinz-Peter; Krause, Bernd Joachim; Schütz, Viktoria; Bonekamp, David; Schwarzenböck, Sarah; Hohenfellner, Markus (2021): Imaging of Prostate Cancer. In: *Deutsches Arzteblatt international* (Forthcoming). DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0309.

Schlemmer, H-P (2010): Multiparametrische MRT der Prostata: Methode zur Früherkennung des Prostatakarzinoms? In: *Rofo* 182 (12), S. 1067–1075. DOI: 10.1055/s-0029-1245786.

Schröder, Fritz H.; Hugosson, Jonas; Roobol, Monique J.; Tammela, Teuvo L. J.; Zappa, Marco; Nelen, Vera et al. (2014): Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. In: *The Lancet* 384 (9959), S. 2027–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.

Seamonds, Bette; Yang, Norman; Anderson, Kathleen; Whitaker, Barclay; Shaw, Leslie M.; Bollinger, James R. (1986): Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. In: *Urology* 28 (6), S. 472–479. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90146-9.

Shimbo, Masashi; Tomioka, Susumu; Sasaki, Makoto; Shima, Takayuki; Suzuki, Noriyuki; Murakami, Shino et al. (2009): PSA doubling time as a predictive factor on repeat biopsy for detection of prostate cancer. In: *Japanese journal of clinical oncology* 39 (11), S. 727–731. DOI: 10.1093/jjco/hyp091.

Simak, R.; Eisenmenger, M.; Hainz, A.; Kratzik, C.; Marberger, M. (1993): Is transrectal ultrasonography needed to rule out prostatic cancer with normal findings at digital rectal examination and normal serum prostate-specific antigen? In: *European urology* 24 (4), S. 474–478. DOI: 10.1159/000474353.

Stefanova, Veselina; Buckley, Roger; Flax, Stanley; Spevack, Les; Hajek, David; Tunis, Adam et al. (2019): Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. In: *The Journal of urology* 201 (6), S. 1121–1126. DOI: 10.1097/JU.000000000000156.

Swindle, Peter; Eastham, James A.; Ohori, Makoto; Kattan, Michael W.; Wheeler, Thomas; Maru, Norio et al. (2008): Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. In: *The Journal of urology* 179 (5 Suppl), S47-51. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.137.

Thompson, Ian; Thrasher, James Brantley; Aus, Gunnar; Burnett, Arthur L.; Canby-Hagino, Edith D.; Cookson, Michael S. et al. (2007): Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. In: *The Journal of urology* 177 (6), S. 2106–2131. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.003.

Thompson, Ian M.; Ernst, Joseph J.; Gangai, Mauro P.; Spence, C. Ritchie (1984): Adenocarcinoma of the Prostate: Results of Routine Urological Screening. In: *Journal of Urology* 132 (4), S. 690–692. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49828-4.

Tiong, H. Y.; Liew, L. C. H.; Samuel, M.; Consigliere, D.; Esuvaranathan, K. (2007): A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 10 (2), S. 127–136. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500935.

- van Dorsten, Ferdinand A.; van der Graaf, Marinette; Engelbrecht, Marc R. W.; van Leenders, Geert J. L. H.; Verhofstad, Albert; Rijpkema, Mark et al. (2004): Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 20 (2), S. 279–287. DOI: 10.1002/jmri.20113.
- Vessella, R. L.; Lange, P. H. (1993): Issues in the assessment of PSA immunoassays. In: *The Urologic clinics of North America* 20 (4), S. 607–619.
- Viani, Gustavo Arruda; Viana, Bruno Silveira; Martin, Jose Eduardo Chicareli; Rossi, Bruno Tiago; Zuliani, Gisele; Stefano, Eduardo Jose (2016): Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. In: *Cancer* 122 (13), S. 2004–2011. DOI: 10.1002/cncr.29983.
- Vickers, Andrew J.; Bianco, Fernando J.; Serio, Angel M.; Eastham, James A.; Schrag, Deborah; Klein, Eric A. et al. (2007): The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. In: *Journal of the National Cancer Institute* 99 (15), S. 1171–1177. DOI: 10.1093/jnci/djm060.
- Vickers, Andrew J.; Brewster, Simon F. (2012): PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. In: *British journal of medical & surgical urology* 5 (4), S. 162–168. DOI: 10.1016/j.bjmsu.2011.08.006.
- Weckermann, D.; Maassen, C.; Wawroschek, F.; Harzmann, R. (1999): Improved discrimination of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by means of the quotient of free and total PSA. In: *International urology and nephrology* 31 (3), S. 351–359. DOI: 10.1023/a:1007178203861.
- Weinreb, Jeffrey C.; Barentsz, Jelle O.; Choyke, Peter L.; Cornud, Francois; Haider, Masoom A.; Maccubria, Katarzyna J. et al. (2016): PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. In: *European urology* 69 (1), S. 16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- Wittekind, Christian (Hg.) (2017): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Woodrum, David L.; Brawer, Michael K.; Partin, Alan W.; Catalona, William J.; Southwick, Paula C. (1998): INTERPRETATION OF FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN CLINICAL RESEARCH STUDIES FOR THE DETECTION OF PROSTATE CANCER. In: *Journal of Urology* 159 (1), S. 5–12. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)63996-x.
- Xiang, Jianjian; Yan, Huaqing; Li, Jiangfeng; Wang, Xiao; Chen, Hong; Zheng, Xiangyi (2019): Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *World journal of surgical oncology* 17 (1), S. 31. DOI: 10.1186/s12957-019-1573-0.
- Young, Hugh H. (2002): The Early Diagnosis and Radical Cure of Carcinoma of the Prostate.: Being a Study of 40 Cases and Presentation of a Radical Operation which was Carried Out in Four Cases. In: *Journal of Urology* 168 (3), S. 914–921. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64542-9.
- Yu, Ting; Zhang, Qiongwen; Zheng, Tianying; Shi, Huashan; Liu, Yang; Feng, Shijian et al. (2016): The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. In: *PLoS ONE* 11 (5), e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499.

Zaytoun, Osama M.; Vargo, Ethan H.; Rajan, Ramanathan; Berglund, Ryan; Gordon, Steven; Jones, J. Stephen (2011): Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. In: *Urology* 77 (5), S. 1035–1041. DOI: 10.1016/j.urology.2010.12.067.

## Anhang



**RADIOLOGIE**  
OBERLAND

Dr. med. Roland Scheck  
Dr. med. Volker Spies  
Dr. med. Thomas Sießmeier  
Dr. med. Christoph Egge  
Ärzte für Radiologie / Nuklearmedizin

Krankenhaus Agatharied  
Norbert-Kerkel-Platz  
83734 Hausham  
Tel. 08026 / 92527-0  
Fax 08026 / 92527-11

Atrium Holzkirchen  
Münchner Straße 56a  
83607 Holzkirchen  
info@radiologie-oberland.de  
www.radiologie-oberland.de

2,Überweiser / Adresszeile 2  
3,Überweiser / Adresszeile 3  
4,Überweiser / Adresszeile 4  
26,Überweiser / Straße  
23,Überweiser / PLZ 22,Überweiser / Ort

Agatharied, 651,SYSTEM / aktuelles

Datum. 715,Besondere / Schreibkraft Signatur

14,Überweiser / Gruß  
720,Intern / Nachrichtlich Anrede

**56,Patient / Nachname, 68,Patient / Vorname 66,Patient / Titel 58,Patient / Namenszusatz**

geb. am: 47,Patient / Geb.datum  
wohnhaft: 64,Patient / Straße, 61,Patient / PLZ 59,Patient / Ort

**Klinische Angaben / Untersuchungsanforderung / rechtfertigende Indikation:**

414,Fall / Auftragsdiagnose [//Start//]

**99,Untersuchung / Untersuchung 130,Untersuchung / Optionen vom 104,Untersuchung /**

**Unters.datum:**

In hochauflösender Phased-array-32-Kanal-Technik nach 1-2A Buscopan iv Dünnschichtung der Prostata (3mm SD) in T2w TSE ax, sag u. cor. DWI B-50-400-1000 ax (3mm SD) mit Berechnung der ADC map. 3D-Messung ax dynamisch (32 Messungen á 4s) mit ROI-Auswertung. T1w TSE ax (5mm SD) über das Becken nativ. Auswertung u. Befundung nach dem 4-Augen-Prinzip unabhängig durch 2 Prostata-spezialisierte Radiologen. Erstvorstellung.

**Gesamtbeurteilung: \*PI-RADS (°ROL-Score ) mr \*\*Epstein Gr.**

A. Klinische Daten:

	<i>aktuelles Jahr</i>	<i>letztes Jahr</i>	<i>vorletztes Jahr</i>	<i>vor &gt;2 Jahren</i>
Digitale rektale Untersuchung	nicht suspekt			
PSA-Wert (ng/ml)				
PSA-Quotient = fPSA:gPSA (NW>0,15)				
Prostata-Volumen (ccm, TRUS)				
PSA-Dichte (ng/ml/ccm; NW<0,15)				
Stanzbiopsie (Datum, Ergebnis)				
Stanzbiopsie-Befunde, falls positiv				
Medikamentöse Therapie / Art				
TUR-Prostata o.ä. op. Verfahren				
Sonstiges				

B. Befund der multiparametrischen Prostatauntersuchung (T2-w, DWI/ADC, DCE)

C. MR-Prostatavolumen (ccm) = 0,52 x

D. PI-RADS v2.1 - Befundung (1/2=unauffällig, 3=kontrollbedürftig, 4/5=malignomtypisch)

PZ (DWI/ADC>T2w) PI-RADS 2 (kein suspekter Fokalbefund)  
TZ (T2w>DWI/ADC) PI-RADS 2 (kein suspekter Fokalbefund)

**Auffällige Areale**

Regio \_\_\_\_\_ T2w (ima) DWI (ADC) DCE **PIRADS** ROL-DCE\*\* max Dm / Vol

-----

Patient/in: 56,Patient / Nachname, 68,Patient / Vorname 66,Patient / Titel, 1126,Patient / Geb.datum

**Anhang**

E. \*PI-RADS Gesamtscore (n. Barentsz JO et al, Eur Urol 2016; 69(1):41-49, aktualisiert n. Turkbey B et al, Eur Urol 2019 (online March 18, 2019)

- PI-RADS 1: Kein auffälliges Areal in der MRT nachweisbar (Routine-Kontrolle; MRT-Kontrolle primär nicht erforderlich)  
 PI-RADS 2: Kein auffälliges Areal in der MRT nachweisbar (Routine-Kontrolle; MRT-Kontrolle primär nicht erforderlich)  
 PI-RADS 3: Kontrollbedürftiger Befund, z. B. kleines fragl. Areal, kein Kapselkontakt, akute Prostatitis od. Reizzustand der Prostata (MRT-Kontrolle nach 12 Monaten empfohlen)  
 PI-RADS 4: Auffälliger Befund (Eine gezielte bioptische Abklärung sollte erfolgen)  
 PI-RADS 5: Hochgradiger V.a. ein relevantes Prostatakarzinom (Eine gezielte bioptische Abklärung sollte zeitnah erfolgen)

F. °ROL Prostata-Score (Gesamteinschätzung incl. ROL DCE-Score)

- ROL-Score 0: Diagnostik inkomplett, zusätzliche Bildgebung erforderlich  
 ROL-Score 1: Kein Befund; Routine-Kontrolle  
 ROL-Score 2: Sicher benigner Befund; Routine-Kontrolle  
 ROL-Score 3: Wahrscheinlich benigner Befund; mittelfristige MR-Kontrolle  
 ROL-Score 4: Unklarer, a.e. sehr kleiner u./o. niedrig-maligner Befund; Biopsie oder kurzfristige Kontrolle  
 ROL-Score 5: Malignomtyp. Befund; Biopsie u. adäquate Therapie erforderlich  
 ROL-Score 6: Histologisch gesichertes PC

G. \*\*Grading-(ISUP-Gruppen) des PC n. Epstein (WHO neu st. 2016)

nach Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. Eur Urol (2015)

- Epstein Gruppe 1: entspricht Gleason score = 6  
 Epstein Gruppe 2: entspricht Gleason score 7a (3+4)  
 Epstein Gruppe 3: entspricht Gleason score 7b (4+3)  
 Epstein Gruppe 4: entspricht Gleason score 8  
 Epstein Gruppe 5: entspricht Gleason score 9-10

H. Reihenfolge und Definitionen für die Prostata-BeurteilungT2w Periphere Zone (PZ)\*

- 1= Gleichmäßiges hyperintensives Signal (normal)  
 2= Lineare, keilförmige oder diffuse diskrete Hypointensität, üblicherweise mit unscharfen Rändern  
 3= Heterogene Signalintensität oder nicht-umschriebene, diskrete bis moderate Hypointensitäten  
 4= Umschriebene/s, hypointenses Areal/Raumforderung, auf die Prostata beschränkt, max. Durchmesser <1,5cm  
 5= Wie 4, aber mit einem max. Durchmesser >/=1,5cm oder mit extraprostatistischer Ausdehnung oder invasivem Verhalten

T2w Transitionszone / anteriores Stroma\*

- 1= Homogen intermediäres Signal (normal) oder umschriebene hypointense, hyperintense oder heterogene Knoten mit erhaltener Kapsel (BPH; "organisiertes Chaos")  
 2= Größtenteils umkapselte Knoten oder homogen umschriebene, moderat hypointense Knoten ohne Kapsel oder hyperintensem Areal im Knoten (mit DWI 4/5 ergibt **Score 3**)  
 3= Heterogene Signalintensität mit nicht abgrenzbaren Rändern, Knoten mit Diffusionsstörung ("black and white"; mit DWI 5 ergibt **Score 4**)  
 4= Nicht-umschriebenes (unscharfes), linsenförmiges, homogen hypointenses Areal ("erased charcoal sign - ausgelöschtes Kreidezeichen") mit einem max. Durchmesser von <1,5cm  
 5= Wie 4, aber mit einem max. Durchmesser von >/=1,5cm oder mit extraprostatistischer Ausdehnung oder invasivem Verhalten (oft Ursprung vom anterioren fibromuskulären Stroma oder dem Vorderhorn der PZ; meist linsen- oder wassertropfenförmig)

Diffusionsbildgebung (DWI) periphere Zone (ohne T2-Korrelation gültig für PZ) bzw. TZ (Score 4/5)\*

- 1= Kein reduzierter ADC-Wert im Vgl. zum normalen Drüsengewebe; keine erhöhtes Signal im B1000-Bild  
 2= Lineare/ keilförmige Hypointensität der ADC und /oder lineare/ keilförmige Hyperintensität im B1000-Bild (diffuse Hyperintensität bei B=1000 mit niedrigem ADC ohne fokale Auffälligkeiten - geographische Muster erlaubt)  
 3= Fokal hypointenses Areal in der ADC oder fokal hyperintenses Areal im B1000-Bild (mit DCE+ ergibt **Score 4**)  
 4= Fokal klar hypointenses Areal in der ADC<1000 und betont hyperintenses Signal im B1000-Bild (max. Dm. < 1,5cm)  
 5= Wie 4, aber mit einem max. Durchmesser von >/=1,5cm oder mit extraprostatistischer Ausdehnung oder invasivem Verhalten

Perfusionsbildgebung (DCE)\*

- 1 (+) = Fokale Anreicherung **und** frühere oder gleichzeitige Anreicherung zum angrenzenden normalen Prostatagewebe **und** korrelierende Anreicherung zu einem suspekten Areal in der T2w oder DWI  
 0 (-) = Keine frühe, gleichzeitige Anreicherung oder diffuse/ multifokale Anreicherung ohne korrespondierendes fokales Areal in der T2w oder DWI **oder** fokale Anreicherung korrespondierend zu einem BPH-Areal in der T2w (BPH-Knoten)

ROL DCE-Score (gültig für in T2w u./o. DWI suspekten Areale; max. Summe 5 Punkte)\*\*

- = DCE nicht auswertbar, wenn PIRADS 1-2 (kein fokaler suspekter Befund)  
 1 Pkt. = Kurventyp 1 (wash in, ansteigend)  
 2 Pkt. = Kurventyp 2 (wash in, plateau)  
 3 Pkt. = Kurventyp 3 (wash in, wash out)  
 +1 Pkt. = Frühzeitigere KM-Aufnahme (Peak) im Seitenvergleich  
 +1 Pkt. = Intensivere KM-Aufnahme (Peak) im Seitenvergleich

Mit freundlichen Grüßen  
 Unterschriften

Patient/in: 56, Patient / Nachname, 68, Patient / Vorname 66, Patient / Titel, 1126, Patient / Geb.datum

Abbildung 13: Standardisierte Befunderstellung des mpMRT

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die durch Ihre fachliche und persönliche Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dirk Zaak für die hervorragende Betreuung und Unterstützung. Insbesondere möchte ich mich für sein offenes Ohr bei allen Problemen und Anliegen und die zügigen und hilfreichen Antworten bedanken.

Ein herzlicher Dank geht an Dr. med. Josef Schuhbeck, der mir den Aufbau und die Durchführung der Fusionsbiopsie nähergebracht und das Anfertigen der Fotos ermöglicht hat.

Vielen Dank an Dr. med. Thomas Hofmann, der auf alle onkologischen Fragestellungen stets eine Antwort parat hatte.

Ebenfalls ein großes Dankeschön an Dr. med. Roland Scheck für den informativen Austausch und die regen Diskussionen die mpMRT betreffend.

Ich bedanke mich bei den zuweisenden UrologInnen für die unkomplizierte Zusammenarbeit.




Ich danke meinen Freunden für die vielen motivierenden Worte, besonders danke ich Nina für die unermüdliche statistische Beratung und Hilfestellung.

Ein Dankeschön geht auch an Christina, die mir jede Menge Anregungen zur Anfertigung der Doktorarbeit gegeben hat.

Außerdem möchte ich mich bei Maximilian bedanken, der mir immer aufmunternd zur Seite gestanden und sich alle Gedanken und Ideen angehört hat. Nebenbei danke ich ihm auch für den kreativen Umbau meines Arbeitsplatzes.

Ein spezielles Dankeschön gilt auch meinen Eltern für ihre Bestärkung und anhaltenden Zuspruch und meiner Schwester Caroline für die mühsame Bearbeitung der Fotos.

## Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>				

Hagenau, Katharina

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Evaluierung der 3-T-MR Fusions Biopsie mit dem BioJetSystem peri-  
neal und transrektal***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Vachendorf, 17.07.2023

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Katharina Hagenau  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand