

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

Untersuchungen zur klinischen Risikostratifizierung des  
Prostatakarzinoms

**Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Urologie

vorgelegt von

**Dr. med. Michael Chaloupka**

München

2024

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
2	Zielsetzung.....	8
3	Wissenschaftliche Arbeiten.....	10
3.1	Klinische Risikostratifizierung nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützter Biopsie der Prostata .....	10
3.1.1	Untersuchung von Patienten mit Nachweis eines insignifikanten Prostatakarzinom bei Verdacht auf klinisch signifikantes Karzinom in der multiparametrischen MRT der Prostata .....	10
3.1.2	Evaluation klinischer Prädiktoren eines negativen Biopsie Ergebnisses der Prostata bei hochgradigem Verdacht auf klinisch signifikantes Karzinom in der multiparametrischen MRT der Prostata .....	13
3.1.3	Einfluss des Prostatavolumens auf die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom durch MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata .....	15
3.1.4	Evaluation des onkologischen Outcomes der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata von Patienten $\geq 75$ Jahre .....	18
3.2	Klinische Risikostratifizierung vor radikaler Prostatektomie.....	20
3.2.1	Einfluss einer endoskopischen Voroperation der Prostata auf die postoperative Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie .....	20

3.2.2	Einfluss einer bestehenden ossären Metastasierung auf die postoperative Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenztem Befund.....	23
3.2.3	Reklassifizierung der MRT/ Ultraschall Fusionsgestützten Biopsie der Prostata nach radikaler Prostatektomie.....	27
3.2.4	Prospektive Evaluation der radikalen Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Prostatakarzinom in multiparametrischer Magnet-Resonanz-Tomographie (mpMRT) und Prostata-spezifisches Membran-Antigen (PSMA)- Positronen Emissions Tomographie (PET)- Bildgebung.....	31
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	36
5	Literaturverzeichnis.....	39
6	Abbildungsverzeichnis.....	42
7	Tabellenverzeichnis.....	44
8	Abkürzungsverzeichnis.....	45
9	Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung.....	46
10	Vollständiges Schriftenverzeichnis.....	48
11	Lebenslauf .....	57
12	Danksagung.....	58
13	Eidesstattliche Versicherung.....	59
14	Faksimile der themenrelevanten Originalarbeiten .....	60

## 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung, sowie die zweithäufigste Krebsbedingte Todesursache in Deutschland und hat damit eine herausragende gesellschaftliche Relevanz(1). Jährlich erhalten rund 61.000 Männer diese Diagnose in Deutschland(1). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose beträgt 72 Jahre und das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt eines Krebsbedingten Todes beträgt 79 Jahre. Die Überlebensrate dieser Erkrankung gehört zu den höchsten aller Krebsarten und beträgt 91% bzw. 90% bzgl. des 5- und 10 Jahresüberlebens(1). Diese Zahlen des deutschen Krebsregisters des Robert-Koch-Instituts verbergen jedoch die große Heterogenität dieser Erkrankung. Patienten mit einem gut-differenzierten, lokal begrenzten Prostatakarzinom zeigen ein sehr langsames Fortschreiten der Erkrankung und haben ein nichtiges Risiko der Metastasierung. In Abhängigkeit der Komorbidität sowie der Lebenserwartung wird in solchen Fällen häufig ein beobachtendes Vorgehen empfohlen(2). Die PROTECT Studie von *Hamdy et al.* randomisierte 1643 Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinom entweder einer radikalen Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie oder einem konservativen Beobachten zu(3). Nach einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren konnten sie zeigen, dass Patienten mit einem lokalisierten Gleason 6 Prostatakarzinom eine Krebs-spezifische Mortalität von unter 1% haben. Die randomisiert kontrollierte Studie von *Bill-Axelsson et al.* randomisierte 695 Patienten mit Prostatakrebs entweder einer radikalen Prostatektomie oder einer beobachtenden konservativen Therapie zu(4). Nach einer sehr langen Nachbeobachtungszeit von 29 Jahren konnten sie unter anderem zeigen, dass Patienten mit schlechten

Differenzierungsgrad (Gleason Score 7 oder höher) eine zehnfach erhöhte Wahrscheinlichkeit haben an ihrer Erkrankung zu versterben als Patienten mit einem Gleason 6 Prostatakarzinom(4). Das Gesamtkollektiv der Patienten mit Prostatakarzinom einer einheitlichen Behandlung zuzuführen würde damit zu einer Übertherapie vieler Patienten mit einschränkenden Nebenwirkungen führen, während anderen Patienten eventuell eine aggressive multimodale Therapie verwehrt bleibt. Aufgrund dessen unterscheidet man klinisch zwischen dem insignifikantem (Gleason 6) und dem signifikantem Prostatakarzinom (Gleason 7 oder höher). In Anbetracht dieser heterogenen Prognose des Prostatakarzinoms ist eine klinische Risikostratifizierung des Patienten von herausragender Bedeutung. Diese wird jedoch unter anderem durch die Tatsache erschwert, dass ein Prostatakarzinom in über 75% der Fälle multifokal wächst(5). Hierbei können Herde unterschiedlicher Differenzierung nebeneinander bestehen(5). Eine korrekte Risikostratifizierung und Therapie sind damit nur möglich, sofern der aggressivste und damit Prognose-bestimmende Herd diagnostiziert wird. Die multiparametrische Magnet-Resonanz-Tomographie (mpMRT) der Prostata kann suspekte Herde der Prostata mit Hilfe der „Prostate Imaging-Reporting Data System“ (PI-RADS) -Klassifikation identifizieren und eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms wiedergeben(6-9).

Platzhalter für Abb. 1.

Einsehbar unter:

Chaloupka M, Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Lellig E, Rath L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and multiparametric magnetic resonance imaging-guided biopsy in the diagnostic pathway of prostate cancer. Radiologe. 2020;60(Suppl 1):63-9.

Abbildung 1: Tumorsuspekte Läsion der linken peripheren Zone der Prostata in multiparametrischer MRT (T2-gewichtete Sequenz): PI-RADS 5.(8)

Die PI-RADS Klassifikation besteht aus einer fünf Punkte Likert Skale, wobei 1 einen unauffälligen Befund darstellt, 3 einen unklaren Befund und 5 einen hochsuspekten Verdacht auf klinischen signifikanten Prostatakarzinom(7). Die Einführung der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata konnte bereits mehrfach in validen Studien eine Verbesserung der Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom zeigen(6, 8-11).

Platzhalter für Abb. 2.

Einsehbar unter:

Chaloupka M, Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Lellig E, Rath L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and multiparametric magnetic resonance imaging-guided biopsy in the diagnostic pathway of prostate cancer. Radiologe. 2020;60(Suppl 1):63-9.

Abbildung 2: Transrektale MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata. Nach Fusion der T2-gewichteten mpMRT mit dem transrektalen Ultraschall kann die tumorsuspekte Läsion in Echtzeit gezielt biopsiert werden.(8)

Die radikale Prostatektomie ist neben der perkutanen Strahlentherapie die einzige Therapiemöglichkeit mit Aussicht auf Heilung eines Prostatakarzinoms. Gleichzeitig hat die radikale Prostatektomie einen erheblichen Einfluss vor allem auf die Kontinenz und Erektionsfähigkeit des Patienten und damit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität(12). Studien konnten hierbei eine direkte Korrelation zwischen der Aggressivität und dem Lokalbefund des Prostatakarzinoms und dem Ausmaß der postoperativen Einschränkung der Lebensqualität zeigen(13). Für eine valide Aufklärung des Patienten ist eine korrekte Risikostratifizierung vor radikaler Prostatektomie bedeutend(13).

## 2 Zielsetzung

Aus diesem Kontext ergeben sich zahlreiche Fragestellungen bezüglich der diagnostischen Sicherheit und Prognoseeinschätzung für den Patienten nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata sowie vor einer radikalen Prostatektomie. Diese sind Gegenstand der nachfolgenden aufgeführten klinischen Arbeiten und stellen sich wie folgt dar:

- Wie ist das Ergebnis einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata bei klinisch inkongruenter Faktenlage zu bewerten? (Teilprojekt 3.1)
  - Das PI-RADS Bewertungssystem der multiparametrischen MRT bewertet per definitionem nur klinisch signifikante Tumore. Welchen Stellenwert hat der Nachweis eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms durch MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie bei Verdacht auf signifikantes Karzinom in der multiparametrischen MRT? (Teilprojekt 3.1.1)
  - Welche klinischen Faktoren können vor MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie auf ein negatives Ergebnis trotz Verdachts auf klinisch signifikantes Prostatakarzinom in der multiparametrischen MRT hindeuten? (Teilprojekt 3.1.2)
  - Welchen Einfluss hat das Drüsenvolumens der Prostata auf die Detektionsrate der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie? (Teilprojekt 3.1.3)
  - Patienten mit einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren wird nach Leitlinien-Empfehlung keine Prostatakrebsvorsorge mehr empfohlen.

Aufgrund dessen wird ein Patientenkollektiv ab dem Alter von 75 Jahren in großen Studien regelmäßig ausgeschlossen. Die Realität zeigt jedoch, dass auch diese Patienten sich einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie unterziehen. Inwiefern verhält sich die Detektionsrate der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie in diesem Patientenkollektiv? (Teilprojekt 3.1.4)

- Welche Möglichkeiten der präoperativen Risikostratifizierung ergeben sich vor radikaler Prostatektomie? (Teilprojekt 3.2)
  - Welchen Einfluss haben endoskopische Operationen der Prostata auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie? (Teilprojekt 3.2.1)
  - Welchen Einfluss hat eine oligometastastische Metastasierung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie? (Teilprojekt 3.2.2)
  - Wie ist das Ergebnis einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata hinsichtlich der Gefahr einer Re-klassifizierung (sog. Upgrading) nach radikaler Prostatektomie zu bewerten? (Teilprojekt 3.2.3)
  - Ist es möglich durch Risikostratifizierung mit Hilfe klinischer Faktoren sowie moderner Bildgebung auf eine präoperative Biopsie vor radikaler Prostatektomie zu verzichten? (Teilprojekt 3.2.4)

### 3 Wissenschaftliche Arbeiten

#### 3.1 Klinische Risikostratifizierung nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützter Biopsie der Prostata

##### 3.1.1 Untersuchung von Patienten mit Nachweis eines insignifikanten Prostatakarzinom bei Verdacht auf klinisch signifikantes Karzinom in der multiparametrischen MRT der Prostata

Die Etablierung der PI-RADS Klassifikation erfolgte initial anhand der Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms(7). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die mpMRT der Prostata sowie die MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata die Detektionsrate eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms senkt(8, 9, 11). Die mpMRT sollte damit idealerweise blind bzgl. der Detektion eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms sein. Beim Nachweis eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms, trotz eindeutigem Herd auf der mpMRT ergibt sich die Frage nach falscher Diagnostik. In dieser Arbeit haben wir MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsien untersucht, in welchen der Verdacht auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom in der mpMRT bestand, jedoch ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen wurde(14).

Untersucht wurden 849 Patienten, welche sich einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie in unserer Klinik unterzogen. Bei 234 Patienten wurde hierbei ein Gleason 6 Prostatakarzinom im mpMRT-Target und/oder in der systematischen Biopsie diagnostiziert. Davon waren 131/234 (56 %) im Target positiv und 103/234 (44 %) in der systematischen

Biopsie bei negativem Target. Bei Patienten mit Nachweis von Gleason 6 Prostatakarzinom im mpMRT-Target zeigte sich eine signifikant höhere Tumordinfiltration der positiven Stanzzyylinder im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von Gleason 6 im mpMRT-Target. (30% vs. 20%,  $p < 0.001$ ). Des Weiteren konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Nachweis eines Gleason 6 Prostatakarzinoms im mpMRT-Target und dem PI-RADS Score nachgewiesen werden (Abb. 1).

Platzhalter für Abb. 3.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, et al. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-11.

Abbildung 3: Der Nachweis von Gleason 6 Prostatakarzinom in der mpMRT-Targetbiopsie korreliert signifikant mit dem PI-RADS Score ( $p < 0.001$ ); mpMRI multiparametrisches MRT, PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System; Analysen wurden mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt.

99 der 234 Patienten unterzogen sich anschließend einer radikalen Prostatektomie in unserer Klinik. Bei 57/99 (57.6%) der Patienten wurde postoperativ ein aggressiveres Prostatakarzinom nachgewiesen, sog. „Upgrading“. Im Vergleich zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die ein Gleason 6 im mpMRT-Target aufwiesen und Patienten ohne Nachweis von Gleason 6 im mpMRT-Target (64.2 % vs. 50 %). In der uni-

und multivariaten Analyse konnte keiner der untersuchten klinischen Prädiktoren (PSA, PI-RADS-Score, Anzahl positiver Biopsien) als Risikofaktor für ein „Upgrading“ identifiziert werden. Lediglich die Tumordinfiltration der befallenen Stanzbiopsie zeigte einen Unterschied zwischen den Gruppen ohne ausreichende Signifikanz (Abb. 2).

Platzhalter für Abb. 4.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, et al. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-11.

Abbildung 4: Univariate Analyse der max. Tumordinfiltration/ Stanze und dem Upgrading zu klinisch signifikantem Prostatakarzinom; statistische Analysen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Testes durchgeführt (median 20% vs. 30%;  $p = 0.070$ )

Abschließend lässt sich sagen, dass der Nachweis von Gleason 6 nach MRT/Ultraschallfusionsgestützten Biopsie der Prostata eine diagnostische Unsicherheit hinterlässt. Wir konnten zeigen, dass der Nachweis von klinisch insignifikantem Gleason 6 Prostatakarzinom, anders als zunächst etabliert, ebenfalls mit der PI-RADS Klassifikation korreliert.

### 3.1.2 Evaluation klinischer Prädiktoren eines negativen Biopsie Ergebnisses der Prostata bei hochgradigem Verdacht auf klinisch signifikantes Karzinom in der multiparametrischen MRT der Prostata

Die Diagnose einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion im mpMRT der Prostata zeigt mit hoher bzw. sehr hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms an. Bei Nachweis eines benignen Befundes ergibt sich jedoch eine diagnostische Unsicherheit bezüglich des Weiteren klinischen Vorgehens. Diese Patienten sollten in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden(15).

Untersucht wurden 848 Patienten, welche einen PI-RADS 4 oder 5 Befund in der mpMRT der Prostata aufwiesen und eine MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata erhalten haben. Bei 676/848 (79.7 %) Patienten wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert und bei 172/848 (20.3 %) zeigte die Fusionsbiopsie ein benignes Ergebnis. In der multivariaten Analyse wurden klinische Faktoren untersucht, welche mit einem negativen Ergebnis nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie eines PI-RADS 4 oder 5 Befundes assoziiert sind. Es konnten das Prostatavolumen (OR 0.9882, 95% CI= 0.9772-0.9993, p= 0.0378), eine Prostatabiopsie in der Vorgeschichte (OR 0.4755, 95% CI= 0.2859-0.7907, p=0.0042) sowie Lokalisation der Target Läsion in der Transitionalzone (OR 0.2816, 95% CI= 0.1312-0.6044, p= 0.0011) jeweils als unabhängige Risikofaktoren für ein negatives Biopsie Ergebnis ermittelt werden. Das Alter (OR 1.0904, 95% CI= 1.0544-1.1277, p < 0.0001) und die PSA-Dichte (OR 75.9154, 95% CI= 1.0320-5584.6081, p= 0.0483) wiederum erhöhten das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Tab. 1).

Tabelle 1: Multivariate logistische Regressionsanalyse klinischer Parameter die mit einem positiven oder negativen Ergebnis nach Fusionsbiopsie einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion assoziiert sind. Gefettete Werte entsprechen einem  $p$  value  $<0.05$  und wurden als statistisch signifikant gewertet.

Platzhalter für Tab. 1.  
Einsehbar unter:  
Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, et al. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic1. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(4):503-11

Mit Hilfe der oben ermittelten signifikanten Prädiktoren konnte mit Hilfe eines multivariaten Regressionsmodells eine *Area under the curve* von 0.802 (95% CI = 0.765 – 0.835;  $p < 0.001$ ) und einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 85% erreicht werden.

Platzhalter für Abb. 5.  
Einsehbar unter:  
Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, et al. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic1. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(4):503-11

Abbildung 5: Multivariates Regressionsmodell zur Vorhersage eines negativen Ergebnisses der MRT/Ultraschall fusionsgestützten Biopsie eines PI-RADS 4 oder 5 Befundes mit einer Area under the curve (AUC) = 0,802 (95% CI = 0,765 – 0,835; p<0,001) und einer Sensitivität von 66%, und einer Spezifität von 85% bei einem optimalen cut-off des propensity score von 0,83

In der vorliegenden Studie konnten klinische Prädiktoren (Prostatavolumen, Zielläsion in der Transitionalzone, Vorbiopsie) identifiziert werden, welche mit einem negativen Ergebnis einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie von PI-RADS 4 oder 5 Läsionen assoziiert sind. Diese Kenntnis kann zur Risikostratifizierung dieser Patientengruppe verwendet werden und helfen ein möglicherweise negatives Biopsie Ergebnis bei gleichzeitig hochgradigem MR-morphologischen Verdacht besser zu interpretieren.

### 3.1.3 Einfluss des Prostatavolumens auf die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom durch MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata

Die PI-RADS Klassifikation gibt eine validierte Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in der multiparametrischen MRT wieder. Bei der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata kann diese Wahrscheinlichkeit bzw. die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom jedoch durch klinische Faktoren eingeschränkt sein(16). Einer der häufigsten erschwerenden klinischen Faktoren ist das Prostatavolumen(16). Die MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata entscheidet jedoch häufig maßgeblich über die weitere Therapie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Schwellenwert des Prostatavolumens zu ermitteln, ab dem die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom bei gleichem PI-RADS Score signifikant abnimmt(17).

Hierbei wurden 1039 Patienten mit 1151 MRT-Target Läsionen untersucht, welche sich einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata an unserer Klinik unterzogen haben. Die Target Läsionen umfassten in 203/1151 (17,6%) Fällen einen PI-RADS 3 Befund, in 560/1151 (48,7%) Fällen einen PI-RADS 4 Befund und in 388/1151 (33,7%) Fällen einen PI-RADS 5 Befund. Die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom in der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata lag bei 394/1039 (37,9%) in der Patienten-basierten Analyse. In der Analyse der MRT-Target Läsionen zeigte sich der Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in 21/203 (10,4%) der PI-RADS 3 Befunde, in 183/560 (32,7%) der PI-RADS 4 Befunde und in 228/388 (58,8%) der PI-RADS 5 Befunde.

Mit Hilfe der ROC Analyse konnte Schwellenwerte für die einzelnen PI-RADS Scores ermittelt werden, ab welchen die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom

signifikant eingeschränkt wird. Bei PI-RADS 4 Läsionen ergab sich ein Schwellenwert von > 61,5ml ab welchen es zu einer signifikanten Einschränkung der Detektionsrate kommt. Bei PI-RADS 5 Läsionen ergab sich ein Schwellenwert von > 51,5ml ab welchen es zu einer signifikanten Einschränkung der Detektionsrate kommt. Bei PI-RADS 3 Läsionen konnte kein Schwellenwert ermittelt werden, welcher die Detektionsrate signifikant beeinflusst. In der multivariablen Analyse, normiert auf PSA und Alter, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Einschränkung der Detektionsrate durch die ermittelten Schwellenwerte bei PI-RADS 4 (OR 0.24; 95% CI 0.16-0.38;  $p < 0.001$ ) und PI-RADS 5 Befunden (OR 0.39; 95%CI 0.25-0.62;  $p < 0.001$ ).

Tabelle 2: Univariate und multivariable Analyse (normiert auf Alter und PSA) des Einflusses der ermittelten Schwellenwerte auf die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom

Platzhalter für Tab. 2.  
Einsehbar unter:  
Volz Y, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Pfitzinger PL, Berg E, Ebner B, et al. The Impact of Prostate Volume on the Prostate Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) in a Real-World Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(16)

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine Prostatavergrößerung einen negativen Einfluss auf die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom bei MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata hat. Des Weiteren konnten Schwellenwerte ermittelt werden, ab welchen es zu einer signifikanten Einschränkung der

Detektionsrate kommt. Bei einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie von Prostaten mit einem größeren Volumen sollten deswegen die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden.

### 3.1.4 Evaluation des onkologischen Outcomes der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata von Patienten $\geq 75$ Jahre

Das Prostatakarzinom wächst in der Regel sehr langsam und zeigt erst relativ spät eine klinische Symptomatik. Leitlinien empfehlen deswegen generell keine Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchung durchzuführen bei einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren(13). Laut deutscher Sterbetafel liegt die Lebenserwartung eines aktuell über 70-jährigen bei knapp über 80 Jahren. Mit der Einführung der multiparametrischen MRT der Prostata steht jedoch aktuell ein diagnostisches Mittel zur Verfügung, um nicht-invasiv eine PSA-Erhöhung abzuklären. In großen, multizentrischen Studien sind Patienten über 75 Jahre jedoch ausgeschlossen(18, 19). Diese Altersgruppe ist deswegen in der aktuellen Wissenschaft stark unterrepräsentiert. Ziel der folgenden Arbeit sollte sein, das onkologische Outcome nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata dieser Patientengruppe näher zu untersuchen(20).

Untersucht wurden 1577 Patienten, welche sich zwischen 2015 und 2022 einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata in der urologischen Poliklinik des LMU Klinikums Großhadern unterzogen. 379/1577 (24%) der Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt und 1198/1577 (76%) waren  $< 75$  Jahre alt. Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigten präoperativ einen signifikant höheren PSA-Wert verglichen mit Patienten  $< 75$  Jahre (Median 9,54 ng/ml vs. 7,8

ng/ml,  $p < 0,001$ ). Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigten präoperativ signifikant häufiger den Verdacht auf Prostatakarzinom im MRT (PI-RADS 5) verglichen mit Patienten  $< 75$  Jahre (Anteil PI-RADS 5: 63% vs. 43%,  $p < 0,001$ ). Ebenfalls erbrachte die Biopsie signifikant häufiger den Befund eines entdifferenzierten Karzinoms in der Gruppe der  $\geq 75$  Jahre verglichen mit der Gruppe der  $< 75$  Jahre (13 % vs. 8%,  $p = 0.03$ ). Im multivariablen, logistischen Regressionsmodell, angepasst auf PSA Wert und PI-RADS Score, konnte die Altersgrenze von 75 Jahren schließlich als signifikanter Risikofaktor für die Detektion eines klinisch-signifikanten Prostatakarzinoms ermittelt werden (OR: 1.77, 95% CI: 1.36 – 2.31,  $p < 0.001$ ).

Platzhalter für Abb. 6.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Pyrgidis N, Ebner B, Pfitzinger P, Volz Y, Berg E, et al. mpMRI-targeted biopsy of the prostate in men  $\geq 75$  years. 7-year report from a high-volume referral center. Clin Hemorheol Microcirc. 2023

Abbildung 6: Multivariates logistisches Regressionsmodell zum Einfluss der Altersgrenze von 75 Jahren auf die Detektionsrate eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. \*  $p < 0,05$  \*\*\*  $p < 0,001$ .

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Patienten über 75 Jahre, welche sich einer MRT/ Ultraschall Fusionsgestützten Biopsie der Prostata unterziehen ein signifikant höheres onkologisches Risikoprofil aufweisen. Es bleibt in weiteren Studien zu klären, ob diese

Erkenntnis einen klinischen Einfluss auf die Patienten haben wird, trotz ihrer statistischen Lebenserwartung von unter zehn Jahren.

### 3.2 Klinische Risikostratifizierung vor radikaler Prostatektomie

#### 3.2.1 Einfluss einer endoskopischen Voroperation der Prostata auf die postoperative Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie hat einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Lebensqualität, insbesondere auf die Kontinenz und Erektionsfähigkeit des Patienten(13). Neben der radikalen Prostatektomie stellt die perkutane Strahlentherapie eine etablierte Therapie in kurativer Absicht dar. Ein eindeutiger therapeutischer Vorteil konnte bisher für keines der beiden Verfahren nachgewiesen werden und sie werden insgesamt als gleichwertig betrachtet(13). Vor dem Hintergrund eines alternativen Verfahrens ist Aufklärung des Patienten über mögliche postoperative Einschränkungen nach radikaler Prostatektomie von großer Relevanz. In der folgenden Arbeit sollte die Lebensqualität von Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht werden, die sich zuvor bereits einer transurethralen, endoskopischen Operation der Prostata aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) unterzogen haben(21).

Untersucht wurden 3436 Patienten, welche sich zwischen September 2013 und September 2019 einer radikalen Prostatektomie an unserer Klinik unterzogen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Kapsel-überschreitenden Befund sowie Hinweis auf lymphogene oder

hämatogene Metastasierung. Anschließend erfolgte ein *propensity-score matching* anhand der klinischen Parameter: Alter bei Prostatektomie, Prostatavolumen und lokales Tumorstadium (T-Stadium nach WHO-TNM-Klassifikation). Hierdurch wurden zwei Kohorten mit einem Verhältnis von 1:3 etabliert: 172 Patienten mit vorheriger endoskopischer OP bei BPH und 513 Patienten ohne vorherige OP. Anhand postoperativer Fragebögen (*International Consultation on Incontinence Questionnaire in its short form – ICIQ-SF; International Index of erectile Function – IIEF-5; European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire – EORTC-QLQ-C30*) wurde die Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie evaluiert.

Das mediane Follow-up betrug 18 Monate. Patienten die vor radikaler Prostatektomie eine endoskopische BPH Operation hatten zeigten postoperativ eine höhere Einschränkung der Kontinenzsituation im Vergleich zu nicht voroperierten Patienten (Tab. 2). Der tägliche Verbrauch von Kontinenzeinlagen zeigte sich im Vergleich signifikant erhöht (1,3 vs. 2,5,  $p < 0,001$ ) und die postoperative Rekonvaleszenz der Kontinenz zeigte sich erschwert (OR 0,46, 95% Konfidenzintervall 0,3 – 0,71,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 3: Funktionelles Outcome vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne vorherige endoskopische BPH-Operation

Platzhalter für Tab. 3.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Figura F, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? World J Urol. 2021;39(5):1431-8

Des Weiteren zeigte sich die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant deutlicher eingeschränkt bei Patienten mit endoskopischer BPH Operation im Vergleich zu nicht-voroperierten Patienten (EORTC QLQ C-30 Wert 70,6 vs. 63,4,  $p = 0,003$ ) (Tab. 3).

Tabelle 4: Allgemeine- sowie Domänen-spezifische Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne vorherige endoskopische BPH-Operation

Platzhalter für Tab. 4.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Figura F, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? World J Urol. 2021;39(5):1431-8

In der Untersuchung des Zeitintervalls zwischen der vorangegangenen endoskopischen BPH Operation und der radikalen Prostatektomie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und Kontinenzsituation und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt werden (Spearman rank Korrelations Koeffizient bzgl. Kontinenz: – 0.082,  $p = 0.408$  und allg. Lebensqualität – 0,084,  $p = 0.386$ ). Wir fanden keinen Unterschied bzgl. der Kontinenzraten bei Patienten deren BPH-Operation kürzer bzw. länger als 12 Monate vergangen war (66,7% vs. 48,4%,  $p = 0.131$ ).

3.2.2 Einfluss einer bestehenden ossären Metastasierung auf die postoperative Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenztem Befund

Mehrere Studien konnten einen Überlebensvorteil durch die Strahlentherapie des Lokalbefundes bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom nachweisen(22-24). Auch wenn es Hinweise auf einen ähnlichen Nutzen durch eine radikale Prostatektomie gibt, (25), konnte ein solcher Effekt bisher nicht gezeigt werden. Der Einfluss einer radikalen Prostatektomie auf die postoperative Lebensqualität bei Patienten mit bestehender ossärer Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation wurde bis dato nicht hinreichend untersucht. In der folgenden Arbeit untersuchten wir die postoperative Lebensqualität von Patienten mit einem oligometastasiertem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie(26).

Einschlusskriterien waren neben dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms der Nachweis von bis zu fünf Knochenmetastasen im präoperativen klinischen Staging. Patienten mit alleiniger lymphogener oder viszeraler Metastasierung, Patienten unter antihormoneller Therapie und Patienten nach vorheriger Bestrahlung der Prostata wurden ausgeschlossen. Zwischen Juli 2012 und September 2020 wurden 84 Patienten retrospektiv identifiziert und analysiert. Anschließend erfolgte ein *propensity-score matching* im Vergleich mit Patienten mit lediglich lokal begrenztem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf Metastasierung anhand der klinischen Parameter: Alter bei Prostatektomie, Body-Mass-Index und lokales Tumorstadium (T-Stadium nach WHO-TNM-Klassifikation). Hierdurch wurden zwei Kohorten etabliert: 79 Patienten mit Nachweis oligometastischem Prostatakarzinoms zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie und 411 Patienten mit lokal begrenztem Befund ohne Hinweis auf Metastasierung. Die Lebensqualität wurde anhand postoperativ versendeter Fragebögen evaluiert (*International Consultation on Incontinence Questionnaire in its short form – ICIQ-SF; International Index of*

*erectile Function – IIEF-5; European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire – EORTC-QLQ-C30).*

Das mediane Follow-up betrug 25 Monate. Bezüglich des funktionellen Outcomes sahen wir eine größere Einschränkung der Erektionsfähigkeit vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom im Vergleich mit Patienten ohne Hinweis auf Metastasierung (Tab. 5). Bezüglich der postoperativen Kontinenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des täglichen Einlagenverbrauchs oder der Rekonvaleszenz. Zum Zeitpunkt des Follow-ups waren 66% der Patienten mit Oligometastasierung und 72% der Patienten mit lokal begrenztem Befund erneut kontinent.

Tabelle 5: Prä- und postoperatives funktionelles Outcome nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne Hinweis auf Oligometastasierung. ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire in its short form. IIEF-5: International Index of erectile Function.

Platzhalter für Tab. 5.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Stoermer L, Apfelbeck M, Buchner A, Wenter V, Stief CG, et al. Health-Related Quality of Life following Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with De-Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22).

In der Analyse der allgemeinen gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten wir im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation einen signifikanten Abfall des allgemeinen Wohlbefindens bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom (-5 Punkte,  $p = 0,001$ ) und im Vergleich keine signifikante Veränderung bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom. Des Weiteren ergaben sich keine divergierenden Veränderungen durch die radikale Prostatektomie bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom (Abb. 4).

Platzhalter für Abb. 7.  
Einsehbar unter:  
Chaloupka M, Stoermer L, Apfelbeck M, Buchner A, Wenter V, Stief CG, et al. Health-Related Quality of Life following Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with De-Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22)

Abbildung 7: Differenz der allgemeinen und Domänenspezifischen Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom und Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.

Insgesamt sahen wir keinen Unterschied im Einfluss der radikalen Prostatektomie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit bestehenden Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der OP im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.

### 3.2.3 Reklassifizierung der MRT/ Ultraschall Fusionsgestützten Biopsie der Prostata nach radikaler Prostatektomie

Das histologische Ergebnis der Biopsie der Prostata ist wegweisend für die weiteren therapeutischen Entscheidungen. Ein reguläres Problem ist jedoch, dass die initiale Histologie der Biopsie nach der radikalen Prostatektomie hochgestuft bzw. *upgraded* wird. Hierdurch entsteht eine diagnostische Unsicherheit, welche zur Unterversorgung oder Übertherapie des Prostatakarzinoms führen kann. In Hinblick auf die zunehmende sog. Aktive Überwachung eines Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms ist genau diese Risikostratifizierung von essenzieller Bedeutung. Frühere Daten unserer Klinik konnten zeigen, dass Patienten, die zwar die Einschlusskriterien für eine Aktive Überwachung erfüllten, sich jedoch freiwillig einer radikalen Prostatektomie unterzogen, diese Einschlusskriterien postoperativ in 75% der Fälle nicht mehr erfüllten. Die Tumorlast dieser Patienten wäre damit unterschätzt worden und sie wären womöglich riskanter Weise einer Aktiven Überwachung zugeführt worden(27). In der folgenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Einführung der MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie in der urologischen Klinik der LMU im Jahr 2015 zu einer sichereren Risikostratifizierung der Einschlusskriterien einer Aktiven Überwachung geführt hat im Vergleich mit der zuvor durchgeführten randomisierten Biopsie(28).

Evaluiert wurden 1297 Patienten, welche sich zwischen 2015 und 2022 einer MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata in unserer urologischen Poliklinik unterzogen haben. 997/1297 (77%) der Patienten wurde mit Prostatakarzinom diagnostiziert. 492/997 (49%) der Patienten unterzogen sich anschließend einer radikalen Prostatektomie in

unserer Klinik und wurden retrospektiv ausgewertet. Für einen Vergleich mit der randomisierten Biopsie hinsichtlich eines postoperativen *Upgradings* nach radikaler Prostatektomie wurde ein *Propensity-Score-Matching* durchgeführt, angepasst auf Alter, PSA und Anzahl der befallenen Stanzzyylinder.

Insgesamt sahen wir eine Übereinstimmung zwischen der präoperativen Histologie und dem postoperativen Präparat nach radikaler Prostatektomie in nur 256/492 (52%) Patienten. 30% der Patienten wurden postoperativ upgegraded bzw. durch die präoperative MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata präoperativ unterschätzt.

Platzhalter für Abb. 8.  
Einsehbar unter:  
Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, et al. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. Bioengineering (Basel). 2023;10(2).

Abbildung 8: Flussdiagramm der postoperativen Reklassifizierung von Patienten nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score

Platzhalter für Abb. 9.

Einesehbar unter:

Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, et al. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. Bioengineering (Basel). 2023;10(2).

Abbildung 9: Detaillierte Up- und Downgrading Rate aller Patienten nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score

29/492 (6%) der evaluierten Patienten zeigten nach MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata die erforderlichen Einschlussbedingungen für eine Aktive Überwachung(13), unterzogen sich jedoch freiwillig einer radikalen Prostatektomie. Postoperativ zeigte sich, dass 55% der Patienten diese Einschlussbedingungen nicht mehr erfüllten. Es ergab sich damit ein positiv prädiktiver Wert von 17% für das tatsächliche Vorliegen der erforderlichen Einschlussbedingungen für eine Aktive Überwachung nach MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata.

Platzhalter für Abb. 10.  
Einsehbar unter:  
Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, et al. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. Bioengineering (Basel). 2023;10(2).

Abbildung 10: Flussdiagramm der postoperativen Reklassifizierung von Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien für Aktive Überwachung nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score; AS - : Gleason 6, jedoch Einschlusskriterien für aktive Überwachung nicht erfüllt. AS +: Gleason 6 und Einschlusskriterien für aktive Überwachung erfüllt

Nach *Propensity-Score-Matching*, angepasst auf Alter, PSA und Anzahl der Krebs-befallenen Stanzzyylinder, zeigte sich, dass sich die präoperative Risikostratifizierung zur Eignung einer Aktiven Überwachung eines Prostatakarzinoms durch die MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata nicht signifikant von der randomisierten Biopsie der Prostata unterschied. Es zeigten sich übereinstimmende Histologien prä- und postoperativ in 45% der Fälle nach MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata und in 47% der Fälle nach randomisierter Biopsie auf ( $p > 0,99$ ). Ein Upgrading trat in 55% der Fälle nach MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata und in 53% der Fälle nach randomisierter Biopsie auf ( $p > 0,99$ ). Der positiv prädiktive Wert lag nach MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata bei 17% und nach randomisierter Biopsie bei 6,7% ( $p = 0,39$ ). In der multivariaten Analyse zu Risikofaktoren für ein postoperatives Upgrading konnte die

verlängerte Zeitspanne zwischen Biopsie und OP identifiziert werden (OR 1.01 95% CI 1.01 – 1.01,  $p = 0.001$ ).

Insgesamt konnten wir damit zeigen, dass die präoperative Risikostratifizierung hinsichtlich der Eignung zur Aktiven Überwachung sich mit der Einführung der MRT/ Ultraschallgestützten Fusionsbiopsie der Prostata nicht von der randomisierten Biopsie unterscheidet.

### 3.2.4 Prospektive Evaluation der radikalen Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Prostatakarzinom in multiparametrischer Magnet-Resonanz-Tomographie (mpMRT) und Prostata-spezifisches Membran-Antigen (PSMA)- Positronen Emissions Tomographie (PET)- Bildgebung

Mit Hilfe der modernen Bildgebungsverfahren mpMRT und PSMA-PET ist es heutzutage möglich ein aggressives Prostatakarzinom mit hoher Sicherheit vorherzusagen(29, 30). Zusammen mit weiteren Mitteln der klinischen Risikostratifizierung, wie PSA und rektaler Tastuntersuchung, stellt sich damit manchmal die Frage, ob eine Biopsie zur histologischen Sicherung notwendig ist. Unabhängig des Zugangsweges stellt die Biopsie der Prostata ein Verfahren mit deutlicher Morbidität und Mortalität dar(31). Des Weiteren kommt es durch die Biopsie zu einer Verzögerung zur notwendigen definitiven Therapie. Ebenfalls konnten Studien zeigen, dass die Biopsie der Prostata die lokale Präparation bei radikaler Prostatektomie erschweren kann(32). Die Kollegen um *Meissner et al.* stellten kürzlich eine retrospektive Fallstudie mit 25 Patienten vor, welche sich einer radikalen Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie unterzogen(33). Im März 2019 begannen wir bis dahin die erste

prospektive Kohortenstudie zu Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Prostatakarzinom in mpMRT und PSMA-PET-Bildgebung, welche sich einer radikalen Prostatektomie ohne vorheriger Stanzbiopsie unterzogen(34).

Zwischen März 2019 und August 2022 konnten 50 Patienten prospektiv eingeschlossen werden. Diese Studie wurde von der hiesigen Ethikkommission der LMU geprüft und genehmigt (#19-693, #20-1022). Das Patientenkollektiv wurde anhand der klinischen Risikostratifizierung in drei Gruppen eingeteilt. Der erfüllten jeweils folgende Kriterien:

#### Gruppe 1:

- Suspekte rektale Tastuntersuchung der Prostata
- PSA Wert  $\geq 10$  ng/ml
- Hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in mpMRT (PI-RADS 4 oder 5)
- Hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in PSMA-PET Bildgebung

#### Gruppe 2:

- Suspekte rektale Tastuntersuchung der Prostata
- PSA Wert  $\geq 10$  ng/ml
- Hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in mpMRT (PI-RADS 4 oder 5)

#### Gruppe 3:

- Suspekte rektale Tastuntersuchung der Prostata

- Hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in mpMRT (PI-RADS 4 oder 5) und hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in PSMA-PET Bildgebung und PSA Wert < 10 ng/ml
- Hochgradig Verdacht auf Prostatakarzinom in PSMA-PET Bildgebung und PSA Wert  $\geq$  10 ng/ml

Tabelle 6: Demographische und klinische Parameter der eingeschlossenen Patienten. Statistischer Vergleich zwischen Gruppe 1 + Gruppe 2 vs. Gruppe 3.

PSA: prostate specific antigen; PSA<sub>d</sub>: prostate-specific antigen density; P-Volume: prostate volume; mpMRI: multiparametric magnetic resonance imaging; PI-RADS v2: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2; PSMA PET-CT: prostate-specific membrane antigen positron emission tomography– computer tomography; ISUP: International Society of Urological Pathology.

Platzhalter für Tab. 6.  
 Einsehbar unter:  
 Chaloupka M, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Marcon J, Weinhold P, Stief CG. Radical Prostatectomy without Prior Biopsy in Patients with High Suspicion of Prostate Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4)

Postoperativ konnte bei jedem Patienten der Gruppe 1 und 2 ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom festgestellt werden. Ebenfalls konnte bei jedem Patienten in Gruppe 3 ein Prostatakarzinom festgestellt werden. Im Vergleich der strengen Einschlusskriterien der Gruppen 1 und 2 mit der Gruppe 3 zeigte sich, dass Patienten der Gruppe 1 und 2 signifikant häufiger ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom zeigten als Patienten der Gruppe 3 (pT3a

oder pT3b: 60,6% vs. 11,8%,  $p = 0.005$ ). Ebenfalls zeigten diese Patienten signifikant häufiger den Befund eines hochaggressiven Prostatakarzinoms verglichen mit Patienten der Gruppe 3 (ISUP > 2: 66,7% vs. 23,5%,  $p = 0,027$ ). Des Weiteren zeigten Patienten der Gruppe 1 und 2 eine signifikant höhere Tumordinfiltration des Präparates der radikalen Prostatektomie verglichen mit Patienten der Gruppe 3 (32,5% vs. 15%,  $p = 0,001$ ). Bezüglich der perioperativen Parameter zeigte sich, dass die OP-Dauer bei Patienten der Gruppe 1 und 2 signifikant länger war, verglichen mit Patienten der Gruppe 3 ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigten Patienten der Gruppe 1 und 2 einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust verglichen mit Patienten der Gruppe 3 ( $p = 0,03$ ). Ein beispielhafter Patient der Gruppe 1 ist in Abbildung 9 dargestellt.

Platzhalter für Abb. 11.

Einsehbar unter:

Chaloupka M, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Marcon J, Weinhold P, Stief CG. Radical Prostatectomy without Prior Biopsy in Patients with High Suspicion of Prostate Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4)

Abbildung 11: Präoperative mpMRT der Prostata und PSMA PET/CT eines 70-jährigen Patienten mit PSA 56 ng/ml sowie suspekter rektaler Tastuntersuchung (Gruppe 1). Die präoperative mpMRT zeigt eine malignitätssuspekte Läsion des Apex bis zur Basis der linken Hemisphäre der Prostata mit Diffusionsrestriktion (PI-RADS 5) sowie lokal gestiegenem Enhancement des PSMA-Liganden. Der Patient unterzog sich einer radikalen Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie und wurde mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom diagnostiziert (pT3b, pN0, R1, ISUP 2). (A) Axiales T2-gewichtete Sequenz der mpMRT; (B) ADC-map der mpMRT der Prostata; (C) DWI-Sequenz der mpMRT der Prostata; (D) Fusionsbild der PSMA-PET/CT; (E) CT Abdomen; (F) PSMA-PET Scan Abdomen.

Zusammenfassend konnten unsere Studie zeigen, dass die radikale Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie in einem hoch-selektiven Patientenkollektiv eine onkologische Sicherheit bezüglich der Diagnose eines Prostatakarzinoms bietet. Die hier angewendeten Einschlusskriterien führten jedoch zur Diagnose eines hochaggressiven und lokal fortgeschrittenen Karzinoms in der Mehrzahl der Fälle. Diese Patienten haben die hohe Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und der Notwendigkeit einer Nachbestrahlung bzw. Systemtherapie. Weitere Studien sind notwendig, um die optimalen Einschlusskriterien zu definieren, um Patienten in einem kurativen Stadium zu operieren.

#### 4 Zusammenfassung und Ausblick

Die sichere Diagnostik und Prognoseeinschätzung des Prostatakarzinoms sind für die korrekte Therapie des Patienten entscheidend. Mit der Einführung der MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata sowie der Durchführung der radikalen Prostatektomie als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes bei fortgeschrittenen Befunden befindet sich die Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms im Wandel. Das Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war die Evaluation und Erweiterung der klinischen Risikostratifizierung zur Schließung von möglichen Wissenslücken, welche zu unklarer Befundkonstellation führen können. So haben wir den Nachweis von klinisch insignifikantem Prostatakarzinom bei Verdacht auf signifikantes Prostatakarzinom in der mpMRT näher untersucht. Des Weiteren evaluierten wir klinische Faktoren, welche trotz eines hochgradigen Verdachtes auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom in der mpMRT mit einem negativen Biopsie Ergebnis nach MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata assoziiert sind. In einer weiteren Studie konnten wir den negativen Einfluss des Prostatavolumens auf die Detektionsrate der

MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata nachweisen. Des Weiteren definierten wir anhand einer großen heterogenen Kohorte konkrete Schwellenwerte, ab welchen die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom signifikant abnimmt. Diese Schwellenwerte stellen eine klinische Grenze dar, ab welchen die Ergebnisse einer MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata kritisch hinterfragt werden sollten. Zuletzt charakterisierten wir eine die Patientenkohorte mit einem Alter von  $\geq 75$  Jahren näher, welche bei sonstigen Studien bisher ausgeschlossen wurde.

Mit der Diagnose Prostatakarzinom und der anschließenden radikalen Prostatektomie untersuchten wir anschließend den Einfluss weiterer klinischer Faktoren auf die postoperative Lebensqualität. So konnten wir feststellen, dass sich eine transurethrale Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie negativ auf die postoperative Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie auswirken kann im Vergleich zu unbehandelten Patienten. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass eine bestehende oligometastatische Knochenmetastasierung zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie keinen größeren Einfluss auf die postoperative Lebensqualität hat als das Vorliegen eines lediglich lokal begrenzten Tumors. Zuletzt konnten wir in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass mit einer definierten Risikostratifizierung, gestützt auf umfassende Bildgebung und klinische Faktoren, auf eine präoperative Biopsie in ausgewählten Fällen verzichtet werden kann.

Durch den demographischen Wandel wird das Prostatakarzinom und die radikale Prostatektomie weiter an Bedeutung hinzugewinnen. Für die korrekte individuelle

Therapieentscheidung wird hierbei die klinische Risikostratifizierung einen maßgeblichen Stellenwert einnehmen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland, Prostata. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. 2017.
2. Chaloupka M, Westhofen T, Kretschmer A, Grimm T, Stief C, Apfelbeck M. [Active surveillance of prostate cancer : An update]. *Urologe A*. 2019;58(3):329-40.
3. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol*. 2020;77(3):320-30.
4. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319-29.
5. Lovf M, Zhao S, Axcrone U, Johannessen B, Bakken AC, Carm KT, et al. Multifocal Primary Prostate Cancer Exhibits High Degree of Genomic Heterogeneity. *Eur Urol*. 2019;75(3):498-505.
6. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
7. Israel B, Leest MV, Sedelaar M, Padhani AR, Zamecnik P, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. *Eur Urol*. 2020;77(4):469-80.
8. Chaloupka M, Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Lellig E, Rath L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and multiparametric magnetic resonance imaging-guided biopsy in the diagnostic pathway of prostate cancer. *Radiologe*. 2020;60(Suppl 1):63-9.
9. Berg E, Ebner B, Herlemann A, Stief CG, Kretschmer A, Chaloupka M. [Prostate cancer: Screening, imaging, targeted diagnostics]. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(7):32-5.
10. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-77.
11. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(3):284-303.
12. Kretschmer A, Bischoff R, Chaloupka M, Jokisch F, Westhofen T, Weinhold P, et al. Health-related quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy in low- and intermediate-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. *World J Urol*. 2020;38(12):3075-83.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 13.11.2022). 2021.
14. Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, et al. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;73(1):105-11.

15. Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, et al. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(4):503-11.
16. Enzinger B, Pfitzinger PL, Ebner B, Ivanova T, Volz Y, Apfelbeck M, et al. [Common errors, pitfalls, and management of complications of prostate biopsy : The most common diagnostic and procedural challenges of transrectal fusion prostate biopsy in the initial diagnosis of clinically significant prostate cancer]. *Urologie.* 2023;62(5):479-86.
17. Volz Y, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Pfitzinger PL, Berg E, Ebner B, et al. The Impact of Prostate Volume on the Prostate Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) in a Real-World Setting. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(16).
18. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-9.
19. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75(4):570-8.
20. Chaloupka M, Pyrgidis N, Ebner B, Pfitzinger P, Volz Y, Berg E, et al. mpMRI-targeted biopsy of the prostate in men  $\geq$  75 years. 7-year report from a high-volume referral center. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023.
21. Chaloupka M, Figura F, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? *World J Urol.* 2021;39(5):1431-8.
22. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353-66.
23. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(1):115-24.
24. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410-8.
25. Chaloupka M, Herlemann A, Spek A, Gratzke C, Stief C. [Cytoreductive, radical prostatectomy in metastatic prostate cancer]. *Urologe A.* 2017;56(11):1430-4.
26. Chaloupka M, Stoermer L, Apfelbeck M, Buchner A, Wenter V, Stief CG, et al. Health-Related Quality of Life following Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with De-Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(22).
27. Lellig E, Gratzke C, Kretschmer A, Stief C. Final pathohistology after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (AS). *World J Urol.* 2015;33(7):917-22.
28. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, et al. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7

Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2).

29. Chaloupka M, Herlemann A, D'Anastasi M, Cyran CC, Ilhan H, Gratzke C, et al. (68)Gallium-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Computed Tomography for Primary and Secondary Staging in Prostate Cancer. *Urol Clin North Am*. 2017;44(4):557-63.

30. Emmett L, Buteau J, Papa N, Moon D, Thompson J, Roberts MJ, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol*. 2021;80(6):682-9.

31. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322-36.

32. Sooriakumaran P, Calaway A, Sagalovich D, Roy S, Srivastava A, Joneja J, et al. The impact of multiple biopsies on outcomes of nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2012;24(4):161-4.

33. Meissner VH, Rauscher I, Schwamborn K, Neumann J, Miller G, Weber W, et al. Radical Prostatectomy Without Prior Biopsy Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. *Eur Urol*. 2022;82(2):156-60.

34. Chaloupka M, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Marcon J, Weinhold P, Stief CG. Radical Prostatectomy without Prior Biopsy in Patients with High Suspicion of Prostate Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4).

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorsuspekte Läsion der linken peripheren Zone der Prostata in multiparametrischer MRT (T2-gewichtete Sequenz): PI-RADS 5.(8) .....	6
Abbildung 2: Transrektale MRT/Ultraschall-fusionsgestützten Biopsie der Prostata. Nach Fusion der T2-gewichteten mpMRT mit dem transrektalen Ultraschall kann die tumorsuspekte Läsion in Echtzeit gezielt biopsiert werden.(8) .....	7
Abbildung 3: Der Nachweis von Gleason 6 Prostatakarzinom in der mpMRT-Targetbiopsie korreliert signifikant mit dem PI-RADS Score ( $p < 0.001$ ); mpMRI multiparametrisches MRT, PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System; Analysen wurden mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt.....	11
Abbildung 4: Univariate Analyse der max. Tumorinfiltration/ Stanze und dem Upgrading zu klinisch signifikantem Prostatakarzinom; statistische Analysen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Testes durchgeführt (median 20% vs. 30%; $p = 0.070$ ) .....	12
Abbildung 5: Multivariates Regressionsmodell zur Vorhersage eines negativen Ergebnisses der MRT/Ultraschall fusionsgestützten Biopsie eines PI-RADS 4 oder 5 Befundes mit einer Area under the curve (AUC) = 0,802 (95% CI = 0,765 – 0,835; $p < 0,001$ ) und einer Sensitivität von 66%, und einer Spezifität von 85% bei einem optimalen cut-off des propensity score von 0,83 .....	15
Abbildung 6: Multivariates logistisches Regressionsmodell zum Einfluss der Altersgrenze von 75 Jahren auf die Detektionsrate eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. * $p < 0,05$ *** $p < 0,001$ . .....	19

Abbildung 7: Differenz der allgemeinen und Domänenspezifischen Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom und Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.....	26
Abbildung 8: Flussdiagramm der postoperativen Reklassifizierung von Patienten nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score .....	28
Abbildung 9: Detaillierte Up- und Downgrading Rate aller Patienten nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score .....	29
Abbildung 10: Flussdiagramm der postoperativen Reklassifizierung von Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien für Aktive Überwachung nach MRT/ Ultraschallgestützter Fusionsbiopsie der Prostata. GS: Gleason Score; AS - : Gleason 6, jedoch Einschlusskriterien für aktive Überwachung nicht erfüllt. AS +: Gleason 6 und Einschlusskriterien für aktive Überwachung erfüllt .....	30
Abbildung 11: Präoperative mpMRT der Prostata und PSMA PET/CT eines 70-jährigen Patienten mit PSA 56 ng/ml sowie suspekter rektaler Tastuntersuchung (Gruppe 1). Die präoperative mpMRT zeigt eine malignitätssupekte Läsion des Apex bis zur Basis der linken Hemisphäre der Prostata mit Diffusionsrestriktion (PI-RADS 5) sowie lokal gestiegenem Enhancement des PSMA-Liganden. Der Patient unterzog sich einer radikalen Prostatektomie ohne vorherige Stanzbiopsie und wurde mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom diagnostiziert (pT3b, pN0, R1, ISUP 2). (A) Axiales T2-gewichtete Sequenz der mpMRT; (B) ADC-map der mpMRT der Prostata; (C) DWI-Sequenz der mpMRT der Prostata; (D) Fusionsbild der PSMA-PET/CT; (E) CT Abdomen; (F) PSMA-PET Scan Abdomen.....	35

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Multivariate logistische Regressionsanalyse klinischer Parameter die mit einem positiven oder negativen Ergebnis nach Fusionsbiopsie einer PI-RADS 4 oder 5 Läsion assoziiert sind. Gefettete Werte entsprechen einem $p$ value $<0.05$ und wurden als statistisch signifikant gewertet.....	14
Tabelle 2: Univariate und multivariable Analyse (normiert auf Alter und PSA) des Einflusses der ermittelten Schwellenwerte auf die Detektionsrate von klinisch signifikantem Prostatakarzinom .....	17
Tabelle 3: Funktionelles Outcome vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne vorherige endoskopische BPH-Operation.....	22
Tabelle 4: Allgemeine- sowie Domänen-spezifische Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne vorherige endoskopische BPH-Operation .....	23
Tabelle 5: Prä- und postoperatives funktionelles Outcome nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit und ohne Hinweis auf Oligometastasierung. ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire in its short form. IIEF-5: International Index of erectile Function.....	25
Tabelle 6: Demographische und klinische Parameter der eingeschlossenen Patienten. Statistischer Vergleich zwischen Gruppe 1 + Gruppe 2 vs. Gruppe 3.....	33

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ADC:	Apparent diffusion coefficient
AS:	Active Surveillance
AUC:	Area under the curve
BPH:	Benigne Prostata Hyperplasie
CT:	Computer Tomographie
DWI:	Diffusion-weighted imaging
GS:	Gleason Score
ICIQ-SF:	International Consultation on Incontinence Questionnaire in its short form
IIEF-5:	International Index of erectile Function
ISUP:	International Society of Urological Pathology
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
mpMRT:	multiparametrische Magnet-Resonanz-Tomographie
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA:	Prostata-spezifisches Membranantigen
PI-RADS:	Prostate Imaging Reporting and Data System
OR:	Odds-ratio

## 9 Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

**Chaloupka M**, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, et al. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(1):105-11. DOI: 10.3233/CH-199223

Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, Mumm J-N, Schlenker B, Stief CG, **Chaloupka M\*** and Clevert D-A\*. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic<sup>1</sup>. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;76(4):503-11. DOI: 10.3233/CH-209225 (geteilte Letztautorenschaft)

Volz Y, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Pfitzinger PL, Berg E, Ebner B, Enzinger B, Ivanova T, Atzler M, Kazmierczak PM, Clevert D-A, Stief CG and **Chaloupka M**. The Impact of Prostate Volume on the Prostate-Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) in a Real-World Setting. Diagnostics (Basel). DOI: 10.3390/diagnostics13162677

**Chaloupka M**, Pyrgidis N, Ebner B, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, et al. mpMRI-targeted biopsy of the prostate in men  $\geq 75$  years. 7-year report from a high-volume referral center. Clin Hemorheol Microcirc. DOI: 10.3233/CH-238101

**Chaloupka M\***, Figura F\*, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? *World J Urol.* 2021;39(5):1431-8. DOI: 10.1007/s00345-020-03327-4 (geteilte Erstautorenschaft)

**Chaloupka M**, Stoermer L, Apfelbeck M, Buchner A, Wenter V, Stief CG, et al. Health-Related Quality of Life following Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Patients with De-Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(22). DOI: 10.3390/cancers13225636

Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, Enzinger B, Rodler S, Atzler M, Ivanova T, Clevert D-A, Stief CG and **Chaloupka M**. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(2). DOI: 10.3390/bioengineering10020247

**Chaloupka M**, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Marcon J, Weinhold P, Stief CG. Radical Prostatectomy without Prior Biopsy in Patients with High Suspicion of Prostate Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(4). DOI: 10.3390/cancers15041266

## 10 Vollständiges Schriftenverzeichnis

### Originalarbeiten als Erst-oder Letztautor

1. Wiedemann GM\*, Jacobi SJ\*, Chaloupka M\*, Krachan A, Hamm S, Strobl S, et al. A novel TLR7 agonist reverses NK cell anergy and cures RMA-S lymphoma-bearing mice. *Oncoimmunology*. 2016;5(7):e1189051. (Impact factor 7.719)
2. Chaloupka M, Bischoff R, Pfitzinger P, Lellig E, Ledderose S, Buchner A, et al. Detection of Gleason 6 prostate cancer in patients with clinically significant prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;73(1):105-11. (Impact factor 1.672)
3. Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Rath L, Buchner A, Mumm JN, Mumm J-N, Schlenker B, Stief CG, Chaloupka M\* and Clevert D-A\*. Predictive clinical features for negative histopathology of MRI/Ultrasound-fusion-guided prostate biopsy in patients with high likelihood of cancer at prostate MRI: Analysis from a urologic outpatient clinic<sup>1</sup>. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(4):503-11. (Impact factor 1.672)
4. Chaloupka M\*, Figura F\*, Weinhold P, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter? *World J Urol*. 2021;39(5):1431-8. (Impact factor 4.226)
5. Chaloupka M, Stoermer L, Apfelbeck M, Buchner A, Wenter V, Stief CG, et al. Health-Related Quality of Life following Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with De-Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22). (Impact factor 6.886)

6. Chaloupka M, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Marcon J, Weinhold P, Stief CG. Radical Prostatectomy without Prior Biopsy in Patients with High Suspicion of Prostate Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4). (Impact factor 6.886)
7. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, Enzinger B, Rodler S, Atzler M, Ivanova T, Clevert D-A, Stief CG and Chaloupka M. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2). (Impact factor 5.046)
8. Chaloupka M, Pyrgidis N, Ebner B, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, et al. mpMRI-targeted biopsy of the prostate in men  $\geq 75$  years. 7-year report from a high-volume referral center. *Clin Hemorheol Microcirc*. Accepted for publication 14.03.2023 (Impact factor 2.411)
9. Volz Y, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Pfitzinger PL, Berg E, Ebner B, Enzinger B, Ivanova T, Atzler M, Kazmierczak PM, Clevert D-A, Stief CG and Chaloupka M. The Impact of Prostate Volume on the Prostate-Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) in a Real-World Setting. *Diagnostics (Basel)*. Accepted for publication 04.08.2023 (Impact factor 3.992)

\* Diese Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei

### **Originalarbeiten als Koautor**

1. Kobold S, Grassmann S, Chaloupka M, Lampert C, Wenk S, Kraus F, et al. Impact of a New Fusion Receptor on PD-1-Mediated Immunosuppression in Adoptive T Cell Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(8). (Impact factor 11.370)
2. Kobold S, Steffen J, Chaloupka M, Grassmann S, Henkel J, Castoldi R, et al. Selective bispecific T cell recruiting antibody and antitumor activity of adoptive T cell transfer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(1):364. (Impact factor 11.370)
3. Pritsch M, Ben-Khaled N, Chaloupka M, Kobold S, Berens-Riha N, Peter A, et al. Comparison of Intranasal Outer Membrane Vesicles with Cholera Toxin and Injected MF59C.1 as Adjuvants for Malaria Transmission Blocking Antigens AnAPN1 and Pfs48/45. *J Immunol Res.* 2016;2016:3576028. (Impact factor 1.461)
4. Rapp M, Grassmann S, Chaloupka M, Layritz P, Kruger S, Ormanns S, et al. C-C chemokine receptor type-4 transduction of T cells enhances interaction with dendritic cells, tumor infiltration and therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer. *Oncoimmunology.* 2016;5(3):e1105428. (Impact factor 7.719)
5. Rataj F, Kraus FBT, Chaloupka M, Grassmann S, Heise C, Cadilha BL, et al. PD1-CD28 Fusion Protein Enables CD4+ T Cell Help for Adoptive T Cell Therapy in Models of Pancreatic Cancer and Non-hodgkin Lymphoma. *Front Immunol.* 2018;9:1955. (Impact factor 4.716)
6. Apfelbeck M, Chaloupka M, Schlenker B, Stief CG, Clevert DA. Follow-up after focal therapy of the prostate with high intensity focused ultrasound (HIFU) using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in combination with MRI image fusion. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;73(1):135-43. (Impact factor 1.384)
7. Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted

biopsy of the prostate in a real world-setting. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71(2):165-70.

(Impact factor 1.384)

8. Jokisch F, Buchner A, Schulz GB, Grimm T, Weinhold P, Pfitzinger PL, et al. Prospective evaluation of 4-D contrast-enhanced-ultrasound (CEUS) imaging in bladder tumors. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;74(1):1-12. (Impact factor 1.384)

9. Kretschmer A, Bischoff R, Chaloupka M, Jokisch F, Westhofen T, Weinhold P, et al. Health-related quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy in low- and intermediate-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. World J Urol. 2020;38(12):3075-83. (Impact factor 4.226)

10. Apfelbeck M, Staehler M, Rodler S, Stredle R, Chaloupka M, Mumm JN, et al. Does Pandemic Anxiety Affect Urology Health Care Workers? Urol Int. 2021;105(3-4):192-8. (Impact factor 2.089)

11. Apfelbeck M, Tritschler S, Clevert DA, Buchner A, Chaloupka M, Kretschmer A, et al. Postoperative change in Gleason score of prostate cancer in fusion targeted biopsy: a matched pair analysis. Scand J Urol. 2021;55(1):27-32. (Impact factor 1.362)

12. Mumm JN, Eismann L, Rodler S, Vilsmaier T, Zehni AZ, Apfelbeck M, Pfitzinger P, Volz, Y, Chaloupka M et al. Listening to Music during Outpatient Cystoscopy Reduces Pain and Anxiety and Increases Satisfaction: Results from a Prospective Randomized Study. Urol Int. 2021;105(9-10):792-8. (Impact factor 2.089)

13. Mumm JN, Klehr B, Rodler S, Kretschmer A, Vilsmaier T, Westhofen T, Chaloupka M et al. Five-Year Results of a Prospective Multicenter Trial: AdVance XP for Postprostatectomy-Incontinence in Patients with Favorable Prognostic Factors. Urol Int. 2021;105(5-6):421-7. (Impact factor 2.089)

14. Westhofen T, Buchner A, Schlenker B, Becker A, Chaloupka M, Bischoff R, et al. A matter of size? Health-related quality of life after radical prostatectomy for patients with giant prostates. *Prostate*. 2021;81(8):443-51. (Impact factor 3.81)
15. Akova Olken E, Aszodi A, Taipaleenmaki H, Saito H, Schonitzer V, Chaloupka M, et al. SFRP2 Overexpression Induces an Osteoblast-like Phenotype in Prostate Cancer Cells. *Cells*. 2022;11(24). (Impact factor 7.666)
16. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Tzelves L, Pietropaolo A, Juliebo-Jones P, De Coninck V, Hameed BMZ, Chaloupka M et al. Assessment of single-probe dual-energy lithotripters in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *World J Urol*. 2023;41(2):551-65. (Impact factor 3.661)
17. Eismann L, von Walter P, Jung A, Chaloupka M, Rodler S, Westhofen T, et al. Methylation status of various gene loci in localized prostate cancer: Novel biomarkers for diagnostics and biochemical recurrence. *Urol Oncol*. 2023;41(7):325 e1- e8. (Impact factor 2.954)
18. Rajwa P, Robesti D, Chaloupka M, Zattoni F, Giesen A, Huebner NA, et al. Outcomes of Cytoreductive Radical Prostatectomy for Oligometastatic Prostate Cancer on Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography: Results of a Multicenter European Study. *Eur Urol Oncol*. 2023. (Impact factor 8.208)

### **Übersichtsartikel als Erst- oder Letztautor**

1. Chaloupka M, Herlemann A, D'Anastasi M, Cyran CC, Ilhan H, Gratzke C, et al. (68)Gallium-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Computed Tomography for Primary

and Secondary Staging in Prostate Cancer. Urol Clin North Am. 2017;44(4):557-63. (Impact factor 1.93)

2. Chaloupka M, Herlemann A, Spek A, Gratzke C, Stief C. [Cytoreductive, radical prostatectomy in metastatic prostate cancer]. Urologe A. 2017;56(11):1430-4. (Impact factor 0.658)

3. Chaloupka M, Beck V, Kretschmer A, Tritschler S, Stief CG, Strittmatter F. [Diagnostic workup of urethral strictures]. Urologe A. 2018;57(1):6-10. (Impact factor 0.658)

4. Chaloupka M, Westhofen T, Kretschmer A, Grimm T, Stief C, Apfelbeck M. [Active surveillance of prostate cancer : An update]. Urologe A. 2019;58(3):329-40. (Impact factor 0.658)

5. Chaloupka M, Apfelbeck M, Pfitzinger P, Bischoff R, Lellig E, Rath L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and multiparametric magnetic resonance imaging-guided biopsy in the diagnostic pathway of prostate cancer. Radiologe. 2020;60(Suppl 1):63-9. (Impact factor 0.803)

6. Chaloupka M, Kretschmer A, Stief CG, Apfelbeck M. [PSA Testing: Sense or nonsense?]. MMW Fortschr Med. 2020;16(162):44-47. (Impact factor 0.018)

7. Berg E, Ebner B, Herlemann A, Stief CG, Kretschmer A, Chaloupka M. [Prostate cancer: Screening, imaging, targeted diagnostics]. MMW Fortschr Med. 2021;163(7):32-5. (Impact factor 0.018)

8. Eismann L, Stief CG, Chaloupka M. [Treatment of acute renal colic]. MMW Fortschr Med. 2021;163(3):56-7. (Impact factor 0.018)

9. Hupe MC, Hempel MC, Rodler S, Frantzi M, Mischak H, Merseburger AS, Stief CG, Chaloupka M. [Diagnostic markers in urology]. Urologe A. 2021;60(10):1323-30. (Impact factor 0.658)
10. Apfelbeck M, Clevert DA, Stief CG, Chaloupka M. [Sonography of the prostate : Relevance for urologists in daily clinical routine]. Urologe A. 2022;61(4):365-73. (Impact factor 0.658)
11. Berg EK, Clevert DA, Apfelbeck M, Stief CG, Chaloupka M. [Sonography of the genitourinary system]. MMW Fortschr Med. 2022;164(21-22):54-63. (Impact factor 0.018)
12. Eismann L, Stief CG, Chaloupka M. [Treatment of infected hydronephrosis]. MMW Fortschr Med. 2022;164(15):38. (Impact factor 0.018)
13. Enzinger B, Pfitzinger PL, Ebner B, Ivanova T, Volz Y, Apfelbeck M, Kazmierczak P, Stief CG, Chaloupka M. [Common errors, pitfalls, and management of complications of prostate biopsy : The most common diagnostic and procedural challenges of transrectal fusion prostate biopsy in the initial diagnosis of clinically significant prostate cancer]. Urologie. 2023;62(5):479-86. (Impact factor 0.658)

#### **Übersichtsartikel als Koautor**

1. Westhofen T, Chaloupka M, Herlemann A, Todenhofer T, Stief CG, Kretschmer A. [Advanced prostate cancer - modern therapies, better prognosis?]. MMW Fortschr Med. 2021;163(7):41-3. (Impact factor 0.018)

2. Ebner B, Chaloupka M, Berg E, Stief CG, Kretschmer A, Herlemann A. [Prostate cancer: When to treat, which treatment options by stage?]. MMW Fortschr Med. 2021;163(7):36-40. (Impact factor 0.018)
3. Ledderose S, Beck V, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. [Management of ureteral injuries]. Urologe A. 2019;58(2):197-206. (Impact factor 0.803)
4. Bischoff R, Chaloupka M, Westhofen T, Grimm T, Schlenker B, Weinhold P, Tilki D, Stief CG, Kretschmer A. [Current controversies in the treatment of localized prostate cancer]. Urologe A. 2019;58(5):524-8. (Impact factor 0.803)
5. Beck V, Apfelbeck M, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. [Stricture of the vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy]. Urologe A. 2018;57(1):29-33. (Impact factor 0.803)
6. Berg EK, Chaloupka M, Gotz M, Hoffmann M, Askari-Motlagh D, Stief CG, et al. [Etiology, diagnostic pathway and treatment of urethral strictures in men]. MMW Fortschr Med. 2023;165(18):66-9. (Impact factor 0.018)

### **Case Report als Koautor**

1. Stock S, Marcon J, Chaloupka M, Becker A, Kunz WG, Ormanns S, Pichler T, Mumm FHA, Holch JW, Lindner LH. Primary Chemotherapy in a 47-Year-Old Patient with Giant Ulcerative and Necrotizing Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumor. Case Rep Oncol. 2021;14(1):681-9. (Impact factor 0.97)

2. Apfelbeck M, Schlenker B, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Multiparametric MRI Lesion Classified as Prostate Imaging-Reporting and Data System 5 but Histopathologically Described as Benign: A Case Report and Review of Literature. *Urol Int.* 2021;105(5-6):520-4. (Impact factor 1.698)

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Chaloupka
Vorname	Michael
Titel	Dr. med.

## 12 Danksagung

## 13 Eidesstattliche Versicherung

## 14 Faksimile der themenrelevanten Originalarbeiten

Aufgrund der Verletzung von Veröffentlichungsrechten Dritter sind die themenrelevanten Originalarbeiten in der vorliegenden veröffentlichten Version dem Schriftenverzeichnis in Kapitel 10 zu entnehmen.