

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Michael Stöckle

**Diagnostische und periinterventionelle Ergebnisse nach
mpMRT/TRUS- Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des
BioJet® Systems**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

Vorgelegt von:

Radu Alexa

geb. am 11.12.1991

in Campina, Rumänien

Tag der Promotion: 27.06.2024

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. Matthias Saar
Univ.- Prof. Dr. med. Michael Stöckle
Univ.- Prof. Dr. med. Rainer Maria Bohle

Inhaltverzeichnis	Seite
1. Zusammenfassung	5
2. Einleitung	9
2.1. Epidemiologie	9
2.2. Früherkennung und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms	11
2.2.1. Digital-rektale Untersuchung (DRU)	11
2.2.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)	11
2.3. Risikostratifizierung	11
2.4. Genetische Einflüsse	12
2.5. Urintests	12
2.6. Zusätzliche Serumtests	13
2.7. Diagnose eines Prostatakarzinoms	14
2.7.1. Herkömmliche Stanzbiopsie	14
2.7.1.1. Einleitung	14
2.7.1.2. Instrumentarium	15
2.7.1.3. Komplikationen	16
2.7.1.4. Antibiotische Prophylaxe	16
2.7.2. Transperineale Prostatabiopsie nach Ginsburgprotokoll	17
2.7.3. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)	19
2.7.4. Fusionsbiopsie der Prostata	22
2.7.4.1. Prinzip der Prozedur	22
2.7.4.2. BioJet® System	26
2.7.4.3. Systeme zur Fusionsbiopsie	26
2.7.4.4. Komplikationen	27
2.7.4.5. Antibiotische Prophylaxe	28
2.7.5. Biopsieverfahren nach mpMRT	29
2.8. Staging	30
2.8.1. TNM- und Risikogruppenklassifizierung	31
2.8.2. Gleason- Score	32
2.9. Therapiekonzepte des Prostatakarzinoms	33
2.9.1. Aktive Überwachung und Watchfull-Waiting	34
2.9.2. Prostatektomie	36
3. Material und Methodik	37
3.1. Studiendesign und Patientenauswahl	37
3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)	38
3.3. Patientenvorbereitung und antibiotische Prophylaxe	38
3.4. MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata	39

3.5.	Systematische perineale Biopsie der Prostata	41
3.6.	Histopathologie	42
3.7.	Statistik	43
4.	Ergebnisse	45
4.1.	Patientencharakteristika	45
4.2.	Ergebnisse mpMRT	45
4.3.	Prostatavolumetrie	47
4.3.1.	Korrelation zwischen mpMRT und transrektaler Sonographie	47
4.3.2.	Korrelation zwischen mpMRT und transabdominaler Sonographie	49
4.4.	Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System	50
4.4.1.	Periinterventionelle Daten	50
4.4.2.	Histologie	50
4.4.2.1.	Hauptgruppen	51
4.4.2.2.	Auswertung in Abhängigkeit der Anzahl an Vorbiopsien	52
4.4.2.3.	Diagnostische Leistungsfähigkeit der mpMRT der Prostata ...	52
4.4.2.4.	Diagnostische Leistungsfähigkeit der systematischen Prostatabiopsien	53
4.4.2.5.	Tumordetektion in der aktiven Überwachungsgruppe	54
4.4.2.6.	Tumordetektion abhängig von der Anzahl der Stanzen pro Läsion	55
4.4.2.7.	mpMRT Sensitivität und Spezifität	55
4.4.3.	Komplikationen	56
4.4.4.	Tumordetektion durch die digital-rektale Untersuchung	56
4.5.	Radikale Prostatektomie nach Fusionsbiopsie	57
5.	Diskussion	59
5.1.	Allgemeine Daten	59
5.2.	mpMRT	59
5.3.	Tumordetektion	61
5.3.1.	mpMRT vs. Gleason Score	61
5.3.2.	Aktive Überwachung	62
5.3.3.	mpMRT Sensitivität und Spezifität	63
5.3.4.	Fusionsbiopsie versus herkömmliche Biopsie der Prostata	64
5.3.5.	Fusionsbiopsie versus In-Bore versus kognitive Biopsie der Prostata	64
5.3.6.	Einfluss der Anzahl von Stanzen pro Läsion	66
5.3.7.	Digital-rektale Untersuchung	66
5.4.	Prostatektomie nach Fusionsbiopsie	67

5.5.	Komplikationen	67
5.6.	Prostatavolumina	68
5.7.	Limitationen	69
5.8.	Schlussfolgerung	70
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Publikationen/Dank	82
8.	Lebenslauf	83

1. Zusammenfassung

Diagnostische und periinterventionelle Ergebnisse nach mpMRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des BioJet® Systems

Die Verwendung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie der Prostata und anschließend der Magnetresonanztomographie/transrektalen Sonographie-Fusionsbiopsie der Prostata nimmt stetig zu. Wir haben eine Single-Center-Datenbank verwendet, um die periinterventionellen Ergebnisse und die diagnostische Performance der transperinealen Magnetresonanztomographie/transrektale Sonographie-Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des im Handel erhältlichen BioJet® Systems (D&K Technologies, Barum, Deutschland) an einem großen urologischen Zentrum zu untersuchen.

Im Zeitraum 27.09.2016 – 25.09.2019 wurden diejenigen Patienten, bei denen aufgrund eines Prostatakarzinom-Verdachts (suspekter Tastbefund der Prostata und/oder erhöhter PSA-Wert) eine multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata mit nachfolgender perinealer Prostatastanzbiopsie durchgeführt wurde, prospektiv nachuntersucht. Die Bilder der Magnetresonanztomographie wurden von unseren Radiologen anhand des Prostate Imaging-Reporting and Data System-Score klassifiziert. Danach besteht mit einem Score ≤ 2 ein niedriges Risiko, mit einem Score von 3 ein intermediäres Risiko, mit einem Score von 4 ein hohes Risiko und mit einem Score von 5 ein sehr hohes Risiko für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms. Patienten mit einem auffälligen Befund (Score ≥ 3) in der Magnetresonanztomographie erhielten eine transperineale Fusionsbiopsie (läsionsgezielt und systematisch) der Prostata mit dem BioJet® System und die Patienten mit einem unauffälligen radiologischen Befund (Score ≤ 2) lediglich eine systematische perineale Biopsie. Die histopathologischen Befunde wurden in unserem Referenzzentrum für Pathologie analysiert und anhand des pathologischen Gleason Scores klassifiziert. Ab einem Score von 6 wird das Gewebe als maligne, jedoch klinisch nicht signifikant, und ab 7a als maligne und klinisch signifikant klassifiziert. Die Biopsien wurden transperineal unter Antibiotikaprophylaxe in Vollnarkose durchgeführt. Die Ergebnisse der multiparametrischen Magnetresonanztomographie, die histopathologischen Berichte der Biopsien und gegebenenfalls anschließender radikaler Prostatektomien sowie die periinterventionellen Komplikationen wurden analysiert.

341 Patienten mit einem mittleren Alter von 65,3 Jahren, einem mittleren PSA-Wert von 10,3 ng/ml, einem mittleren Prostatavolumen von 64,5 ml in der Magnetresonanztomographie und 56 ml transrektal gemessen wurden in die Analyse eingeschlossen. 142 (42%) hatten keine vorherige Prostatabiopsie (naive Patienten), 165 (48%) hatten mindestens eine vorherige negative Biopsie, 34 (10%) wurden, bei einem bereits bestätigten Prostatakarzinom, im

Rahmen der aktiven Überwachung rebiopsiert. Bei 179 Patienten wurde ein Prostatakarzinom detektiert. Aus dieser Gruppe unterzogen sich 116 (65%) an unserer Einrichtung einer radikalen Prostatektomie. Insgesamt 515 verdächtige Läsionen wurden bei 308 Patienten mit einem auffälligen radiologischen Befund (Score ≥ 3) festgestellt. Bei 15 Patienten (4%) traten biopsiebedingte Komplikationen auf. Eine positive Biopsie wurde bei 62% der Patienten mit einem auffälligen radiologischen Befund Score 5, 35% der Patienten mit Score 4 und 26% der Patienten mit Score 3-Läsionen festgestellt. Entsprechend der Anzahl früherer Biopsien konnte bei naiven Patienten ein Trend zu einer höheren Tumordetektionsrate beobachtet werden. Insgesamt wurden bei 137 (40%) Patienten Gleason $\geq 7a$ -Tumore und bei 42 (12%) Patienten Gleason 6-Tumoren festgestellt. Das Weglassen systematischer Biopsien hätte bei Patienten mit einem radiologisch auffälligen Befund (Score ≥ 3) dazu geführt, dass 20 Gleason $\geq 7a$ -Tumoren unentdeckt geblieben wären. Bei 17 Patienten (14%) führte die Analyse des Prostatektomiepräparates zu einem Upgrade der histologischen Ergebnisse im Vergleich zu den Biopsieergebnissen. Bezüglich der Prostata volumina wurde eine einfache lineare Regression anhand der transrektal/transabdominal und durch Magnetresonanztomographie gemessenen Prostata volumina berechnet.

In unserer Kohorte konnte mittels Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des BioJet®-Systems ein Prostatakarzinom bei 52% der Patienten detektiert werden, obwohl bei der Mehrzahl der Patienten zuvor negative transrektale Biopsien durchgeführt worden waren. Da nicht alle Tumore vom MRT detektiert wurden, sollte auch bei läsionsbezogenen Biopsien eine systematische Biopsie hinzugefügt werden. Darüber hinaus konnten wir eine Formel zur Berechnung des transrektal und transabdominal gemessenen Prostata volumens nach mpMRT der Prostata etablieren.

Diagnostic performance and periprocedural results of multiparametric MRI/TRUS fusion prostate biopsy using the BioJet® system

The use of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate followed by magnetic resonance imaging/transrectal echography fusion biopsy is steadily increasing. Here, we used a single-center postmarket registry to evaluate the diagnostic value of the commercially available BioJet® (D&K Technologies, Barum, Deutschland) magnetic resonance imaging/transrectal echography fusion system at a tertiary-level medical center.

During 27.09.2016 – 25.09.2019 the patients who were suspect of prostate cancer (suspicious digital rectal examination or a pathologic prostate specific antigen (PSA)) and thus underwent multiparametric magnetic resonance imaging and consequently perineal prostate biopsy were followed up prospectively. The images after magnetic resonance imaging were classified by our radiologists using the Prostate Imaging Reporting and Data System Score. A score of ≤ 2 indicates a low risk, a score of 3 indicates an intermediate risk, a score of 4 indicates a high risk, and a score of 5 indicates a very high risk of prostate cancer. Patients with suspicious findings (score ≥ 3) on magnetic resonance imaging had a fusion biopsy of the prostate with the BioJet® System (targeted and systematic) and patients with normal findings (score ≤ 2) had systematic biopsies only. The histopathological findings were analyzed in our reference center for pathology and classified using the prostate-specific Gleason score. Starting from a score of 6, the tissue is classified as malignant, but not clinically significant, and from 7a on as malignant and clinically significant. The biopsies were performed via a perineal approach under antibiotic prophylaxis and general anesthesia. The radiological, histopathological and, if available, radical prostatectomy reports as well as periinterventional complications were analyzed.

341 patients were analyzed with a median age of 65.3 years, a median PSA of 10.3 ng/ml and a median prostate volume of 64.5 ml on magnetic resonance imaging and 56 ml on the transrectal echography. 142 (42%) of them had no prior prostate biopsies (naive patients), 165 (48%) had at least one prior negative biopsy, 34 (10%), with already confirmed prostate cancer, underwent rebiopsy during active surveillance. 179 patients were diagnosed with prostate cancer. 116 (65%) of these patients underwent radical prostatectomy at our institution. 515 suspicious MRI-lesions were detected in 308 patients with suspicious radiological findings (score ≥ 3). Biopsy-related complications occurred in 15 patients (4%). A positive biopsy was observed in 62% of the patients with a suspicious radiological finding score 5, 35% of the patients with score 4 and 26% of the patients with score 3 lesions. According to the number of previous biopsies, a trend towards a higher tumor detection rate could be observed in naive patients. Overall, Gleason $\geq 7a$ tumors were detected in 137 (40%) and Gleason 6 tumors in 42 (12%) patients. Omitting systematic biopsies in patients with suspicious radiological findings

(score ≥ 3) would have led to 20 missed Gleason $\geq 7a$ tumors. In 17 patients (14%), analysis of the radical prostatectomy specimen resulted in an upgrade compared to biopsy results. A simple linear regression was calculated to predict prostate volume measured by transrectal/transabdominal ultrasound based on prostate volume measured by MRI.

In our pre-selected cohort, the fusion biopsy of the prostate using the BioJet® system detected prostate cancer in as many as 52% of patients despite prior negative transrectal biopsies in the majority of our group. Not all tumors were detected by MRI. Therefore, a systematic biopsy should always be added to lesion-targeted biopsies. Additionally, we established a formula for the calculation of the transrectal and transabdominal prostate volume by means of the MRI measurement.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Der Prostatakrebs ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung und die sechsthäufigste Krebstodesursache bei Männern (Culp et al., 2020). Alleine im Jahr 2018 wurden ca. 1 276 100 neue Krebsfälle und 358 900 Todesfälle festgestellt (Ferlay et al., 2019). Eine Prostatakrebsprognose sieht bis 2040 fast 2,3 Millionen Neuerkrankungen und 740 000 Todesfälle vor, was auf das Wachstum und die Alterung der Bevölkerung zurückzuführen ist (Ferlay et al., 2018).

Während der letzten 5 Jahre stiegen die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms mit einer geschätzten APC (annual percentage change) von 2,6% in China, 6,9% in der Slowakei, 10,9% in Belarus und 17,1% in Bulgarien. Im Gegensatz dazu sinkt der APC um 4,1% in Brasilien, 4,2% in Italien, 4,8% in Österreich, 5,4% in Frankreich und 6,0% in Israel, während die Raten sich in den anderen 35 Ländern stabilisierten (Culp et al., 2020).

Der Sterblichkeitstrend nimmt seit den 1990er Jahren in mehreren hoch entwickelten Ländern ab, während er in Ländern mit geringerer Entwicklung ansteigt. Insgesamt sank demnach die Sterblichkeit in den letzten 5 Datenjahren in 14 Ländern, stieg in drei Ländern und stabilisierte sich in 59 Ländern (Culp et al., 2020).

Laut dem Robert Koch Institut lag das Prostatakarzinom in Deutschland in 2016 an der ersten Stelle aller Krebsneuerkrankungen mit 22,7% (ca. 58.800 Fälle) und an der zweiten Stelle aller Krebssterbefälle mit 11,6%, zwischen dem Lungenkarzinom (23,5%) und dem Darmkarzinom (10,8%) (s. Tabelle 1 und Tabelle 2). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 2003 konstant und zwischen 2011-2016 sogar rückläufig. Im Gegenteil sind die altersstandardisierte Sterberate und die Inzidenz seit 2007 relativ stabil geblieben.

Das Risiko für einen 35-jährigen und 75-jährigen Mann in den nächsten 10 Jahren zu erkranken liegt bei 0,1% bzw. 5%. Die relative 5-Jahres Überlebensrate für das Prostatakarzinom liegt bei 89%, wobei circa 66% der Tumoren in einem frühen Stadium entdeckt werden (Koch-Institut, E.V., 2019).

Tabelle 1. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumore an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) – Männer, (Koch-Institut, E.V., 2019)

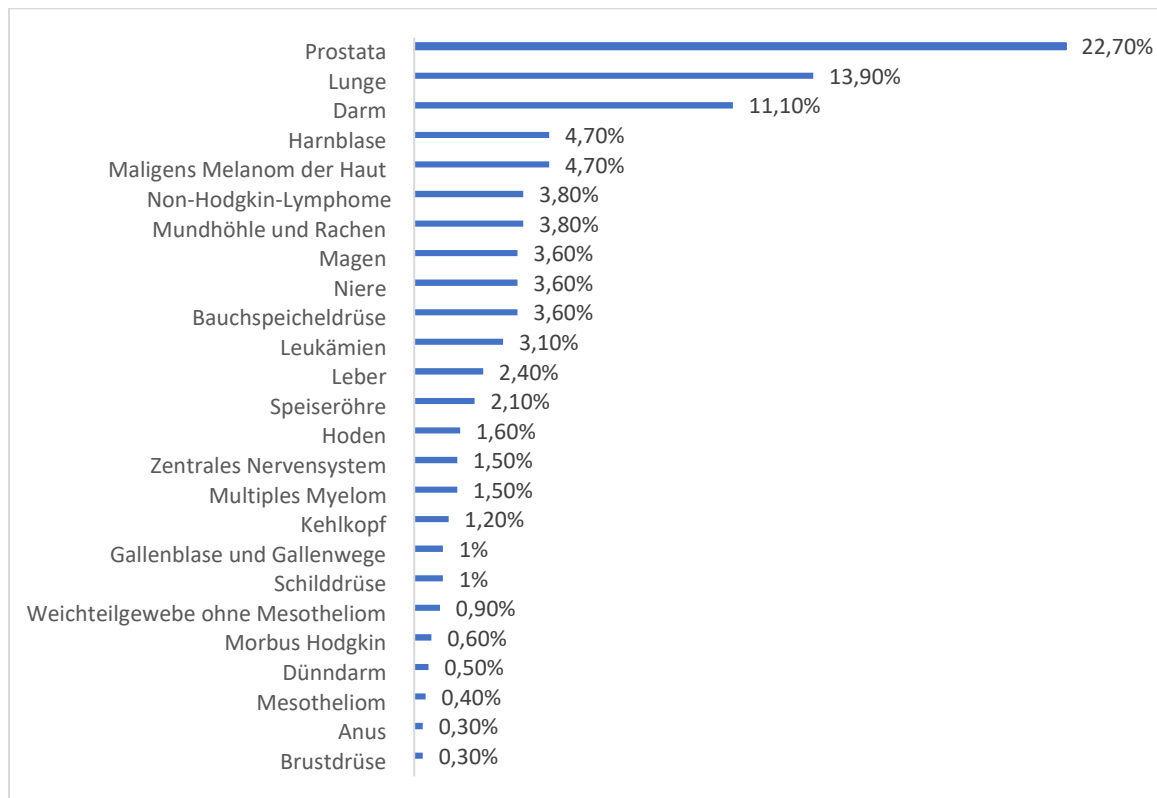
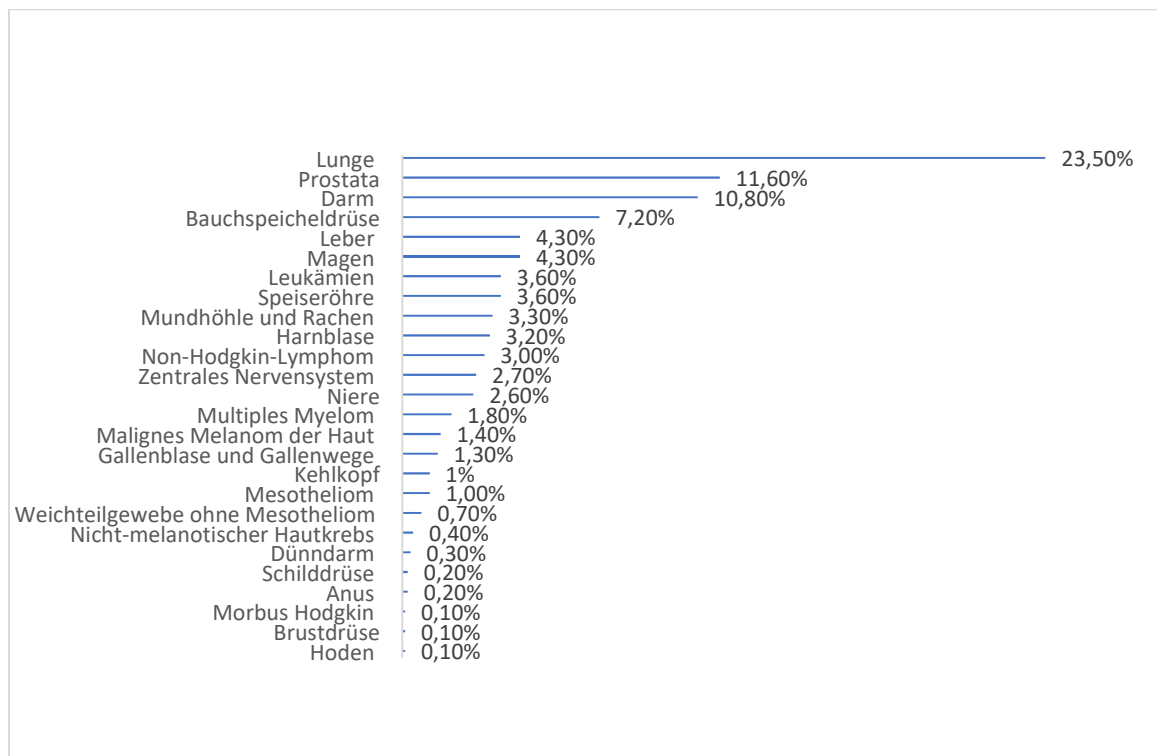


Tabelle 2. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumore an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016 – Männer, (Koch-Institut, E.V., 2019)



2.2. Früherkennung und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Ein Prostatakrebs wird aufgrund einer auffälligen digital-rektalen Untersuchung (DRU) und/oder einem erhöhten PSA (prostataspezifisches Antigen)-Wert vermutet. Vor einer weiteren Therapie muss die endgültige Diagnose durch eine histopathologische Untersuchung des Prostatagewebes gestellt werden.

2.2.1. Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die meisten Prostatatumoren befinden sich in der peripheren Zone und können bei der digital-rektalen Untersuchung erkannt werden. Abhängig vom Alter (50-80 Jahre) hat die digital-rektale Untersuchung einen positiven Vorhersagewert zwischen 16,6% und 37,5% und kann allein, unabhängig vom PSA-Wert, 18% der Prostatakarzinomen entdecken (Richie et al., 1993). Eine abnormale digital-rektale Untersuchung ist mit einem erhöhten Risiko für einen fortgeschrittenen Tumor verbunden und dementsprechend eine Indikation für eine Biopsie (Borden et al., 2007).

2.2.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Seit 1987 ist das prostataspezifische Antigen (PSA) ein wichtiger Serummarker in der Prostatakarzinomdiagnose (Stamey et al., 1987). Der PSA-Wert ist organ- aber nicht tumorspezifisch mit möglichen erhöhten Ergebnissen im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie und Prostatitis. Es gibt eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und der Prostatatumorwahrscheinlichkeit, obwohl es auch Patienten mit niedrigen PSA-Werten und Prostatakarzinom gibt. Als unabhängige Variable ist der PSA-Wert ein besserer Prädiktor für Krebs als die digital-rektale Untersuchung mit bis zu 45% Karzinomdetektionsrate bei asuspektem Tastbefund (Catalona et al., 1994).

2.3. Risikostratifizierung

Männer mit erhöhtem Prostatakarzinomrisiko sind Personen über 50 Jahre (Carlsson et al., 2017) oder über 45 Jahre mit einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom (entweder väterlicher- oder mütterlicherseits) sowie Afroamerikaner (Albright et al., 2015; Chornokur et al., 2011). Bei Männern mit einem PSA über 1 ng/ml nach 40 Lebensjahren und über 2 ng/ml nach 60 Jahren besteht ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinommetastasierung oder Tod am Prostatakarzinom einige Jahrzehnte später, so

dass eine Screeningkontrolle bei diesen Kategorien zu empfehlen ist (Carlsson et al., 2014; Vickers et al., 2013).

Circa 9% der Männer mit Prostatakarzinom haben eine echte Erbkrankheit. Diese ist definiert als drei oder mehrere betroffene Verwandte oder mindestens zwei Verwandte, die ein Prostatakarzinom <55 Jahre entwickelt haben.

Das erbliche Prostatakarzinom ist mit einem 6-7 Jahre früheren Krankheitsbeginn verbunden, jedoch scheinen sich die Aggressivität und der klinische Verlauf der Krankheit nicht zu unterscheiden (Hemminki, 2012; Randazzo et al., 2016).

2.4. Genetische Einflüsse

Keimbahnmutationen in Genen wie BRCA1/2 und HOXB13 werden mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko in Verbindung gebracht. Das geschätzte kumulative Risiko für die Entwicklung von Prostatakrebs im Alter von 85 Jahren beträgt 29% für BRCA1- und 60% für BRCA2-Mutationsträger. BRCA2-Mutationsträger haben ein zwei- bis fünffach höheres Risiko, mit Prostatakrebs diagnostiziert zu werden, als Männer in der Allgemeinbevölkerung.

BRCA1-Mutationen sind höchstens mit einem moderaten Prostatakarzinomrisiko bei Männern <65 Jahre verbunden, jedoch sind größere Studien erforderlich um den Zusammenhang zwischen BRCA1-Mutationen und dem Prostatakarzinomrisiko zu klären (Nyberg et al., 2020; Page et al., 2019).

Die HOXB13-Mutation ist selten, hat jedoch einen höheren Vorhersagewert für das Auftreten des Prostatakarzinoms als die meisten anderen prostatakarzinomverbundenen Mutationen (Ewing et al., 2012). Sie tritt häufiger bei Männern mit früh einsetzendem familiärem Prostatakrebs als bei Männern mit spät einsetzendem nicht-familiärem Prostatakrebs auf (Lynch et al., 2016).

2.5. Urintests

Es wurden multiple Urin- oder Serumtests entwickelt um die Anzahl unnötiger Prostata-Biopsien bei PSA-getesteten Männern zu reduzieren.

Das Prostatakrebs-Gen 3 (PCA3) ist ein prostataspezifischer, nicht-kodierender microRNA (mRNA)-Biomarker. Er wird in Urinsedimenten nach drei Prostatamassagen mittels dem im Handel erhältlichen Progensa-Urintest gemessen. Die Hauptindikation für den Progensa-Test besteht darin festzustellen, ob nach einer initialen negativen Biopsie eine wiederholte Biopsie erforderlich ist. In der primären Prostatabiopsie, bei einem Cutoff-Score des Tests von 60, ist die Wahrscheinlichkeit der Krebsdetektion erhöht. Bei einem Cutoff-Score von 20 nach einer

negativen Prostatabiopsie ergab der Test einen hohen NPV (negative predictive value) und konnte damit unnötige Wiederholungsbiopsien vermeiden. Dementsprechend sollte bei einem Score weniger als 20 die Biopsie unterlassen werden (Wei et al., 2014).

Der SelectMDX-Test basiert auf eine Kombination zwischen mRNA-Biomarkern aus Urin (HOXC6 und DLX1) und traditionellen Risikofaktoren (PSA-Dichte, DRU, PSA, Alter, familiäre Anamnese und vorherige Prostatabiopsien). Es wurde gezeigt, dass der Test hochgradige und klinisch signifikante Prostatakarzinome detektieren und daher die Anzahl unnötiger Prostatabiopsien und mögliche Überbehandlungen verringern kann (van Neste et al., 2016).

Der MiPS-Score (Michigan Prostate Score) besteht aus TMPRSS2, ERG, PCA3-Expression sowie Serum-PSA. Die TMPRSS2-ERG-Fusion ist eine Fusion zwischen der Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) und dem ERG-Gen und wurde in Urin bei 50% der Prostatakarzinome nachgewiesen (Tomlins, 2005). Diese Kombination verbessert die Prostatakarzinomvorhersage und könnte eine Entscheidungshilfe für Patienten sein, insbesondere bei Biopsie-naiven Patienten (Tomlins et al., 2016).

Der ExoDx Prostate IntelliScore-Urin-Exosom-Assays basiert auf Exosomen aus PCA3 und ERG-RNA. Die sezernierten Exosomen aus Krebszellen enthalten mRNA, welche bei der Detektion eines hochgradigen Prostatakarzinoms helfen kann (Nilsson et al., 2009).

Der ExoDx Prostate IntelliScore-Urin-Exosom-Assays zeigt eine gute klinische Leistung bei der Vorhersage von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (Gleason $\geq 7a$) und führt zur Vermeidung von bis auf 27% unnötiger Biopsien (McKiernan et al., 2016).

2.6. Zusätzliche Serumtests

Folgende zwei Serum-Assays wurden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) genehmigt:

Der Prostate Health Index (PHI)-Test ist eine Kombination aus freiem, Gesamt-PSA und der (-2) -Pro PSA-Isoform (p2PSA). Diese zusammengesetzte Messung übertrifft die herkömmliche PSA- und freie PSA-Messungen mit 17% bzw. 5%. Im Gegensatz zu PCA3 und TMPRSS2: ERG ist der PHI-Test auch während der aktiven Überwachung konsistent mit dem Gleason-Score und dem Upgrade verbunden (Loeb, Catalona, 2014).

Der 4-Kallikrein (4K)-Score-Test setzt sich aus einer Messung von freiem, intaktem, Gesamt-PSA und Kallikrein-ähnlicher Peptidase 2 (hK2) zusätzlich zu Alter, DRU und vorherigem Biopsiestatus zusammen.

Es wurde gezeigt, dass der Test dem Gesamt-PSA allein bei der Vorhersage des Ergebnisses der Prostata-Biopsie überlegen ist (Bryant et al., 2015; Vertosick et al., 2020). Anhand dieser Studien können diese Marker die Anzahl unnötiger Biopsien um fast die Hälfte reduzieren. Ergebnisse müssen aber noch durch prospektive Studien bestätigt werden.

2.7. Diagnose eines Prostatakarzinoms

Eine histologische Abklärung wird bei einem verdächtigen PSA-Wert, digital-rektaler Untersuchung und/oder Bildgebung empfohlen. Das Alter, zusätzliche Komorbiditäten sowie therapeutische Konsequenzen sollten berücksichtigt und mit dem Patienten diskutiert werden, um nach Risikostratifizierung und Patientenwunsch unnötige Biopsien zu reduzieren. Dementsprechend empfehlen die europäischen Leitlinien eine individualisierte risikoadaptierte Strategie von frühzeitiger Detektion eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von 10-15 Jahren (Boyle et al., 2019).

Eine einmalige PSA-Erhöhung, im Vergleich zu einem auffälligen digital-rektal- oder MRT-Befund, sollte keine sofortige Biopsie veranlassen. Der PSA-Wert sollte nach einigen Wochen im selben Labor unter standardisierten Bedingungen (keine vorhandene Harnwegsinfektionen oder direkte/indirekte Prostatamanipulationen) überprüft werden (Eastham et al., 2003).

2.7.1. Herkömmliche Stanzbiopsie

2.7.1.1. Einleitung

Die systematische Sextanten-Prostata-Biopsie wurde im Jahr 1989 von Hodge et al. zur Diagnose von lokalisiertem Prostatakrebs eingeführt (Hodge et al., 1989). Initial digital-rektal gesteuert und nur mit 6 Stenzen pro Biopsie hat sich die ultraschall-gesteuerte Biopsie mit 12 Stenzen als Gold-Standard etabliert (Eichler et al., 2006). Diese Biopsie kann entweder transrektal oder transperineal durchgeführt werden, jedoch ohne signifikante Unterschiede in der Krebserkennungsrate (Takenaka et al., 2008). Die Detektion des Prostatakarzinoms durch diese Methode ist abhängig vom PSA-Wert, Tastbefund sowie der Stenzenanzahl. Bei einer Sextanten-Biopsie erreicht man Detektionsraten zwischen 20-35%, für die 12-fach Prostatabiopsie bis zu 42-44% (Scattoni et al., 2007).

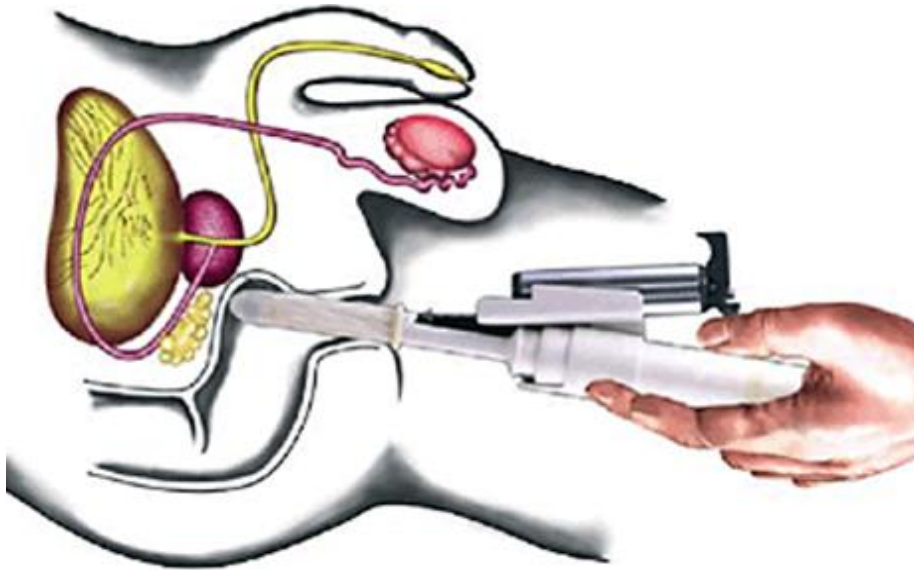


Abbildung 1. Schema der transrektalen Prostatabiopsie. (Quelle: www.prostata.de)

2.7.1.2. Instrumentarium

Als Instrumentarium zur Durchföhrung einer herkömmlichen Prostatabiopsie ist die folgende Ausrüstung notwendig: Ultraschallgerät mit endoluminalem Schallkopf zur transrektalen Sonographie, Biopsiepistole und -nadel, Aufbewahrungsmaterial der Stanzzyylinder sowie ein Pathologieschein zur Notierung der Stanzenlänge und -anzahl, sowie patientenbezogenen Daten (s. Abbildung 2).

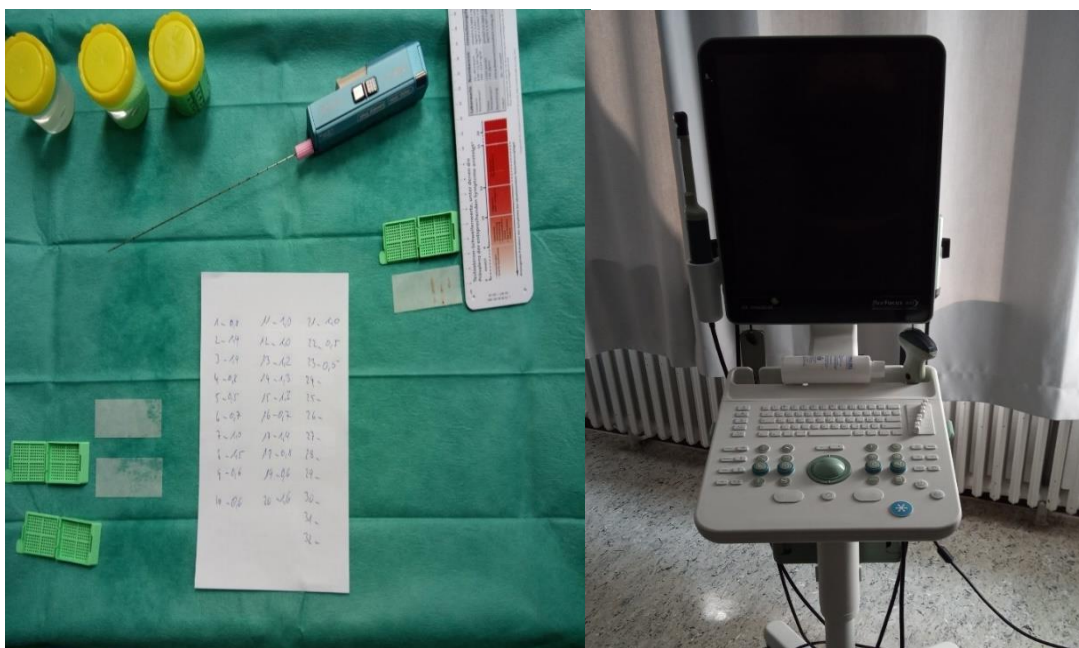


Abbildung 2. Instrumentarium für die herkömmliche Prostatabiopsie

2.7.1.3. Komplikationen

Obwohl die transrektale Prostatabiopsie als sicheres Verfahren angesehen wird, treten bei etwa der Hälfte der Patienten geringfügige Komplikationen wie Hämaturie, Hämatospermie, Rektalblutung und Blasenentleerungsstörungen auf (Liss et al., 2017).

Infektionen

In einer bevölkerungsbezogenen Studie mit 75.190 Männer zwischen 1996 und 2005 wurde ein vervierfacher Anstieg der Infektionsrate von 1,0% auf 4,1% mit notwendigem Krankenhauseintritt innerhalb von 30 Tagen nach der transrektale Prostatabiopsie festgestellt (Nam et al., 2010).

Von 10.474 Männern, die von 1993 bis 2011 eine transrektale Prostatabiopsie erhielten, zeigten 4,2% eine fieberhafte Prostatitis und 0,8% wurden erneut zur Therapie aufgenommen (Loeb et al., 2012).

Blutung postinterventionell

Die häufigste, jedoch geringfügige Komplikation dieser Intervention ist die Hämatospermie (50,4%). Eine Hämaturie, die länger als 3 Tage dauert, kann bei circa 22,6% der biopsierten Patienten auftreten (Raaijmakers et al., 2002). In Bezug auf die rektalen Blutungen wurde eine Prävalenz von bis auf 25% nach den herkömmlichen Prostatabiopsien dokumentiert (Djavan et al., 2001b). Diese sind jedoch normalerweise mild und klingen spontan ab.

Harnverhalt

Das Risiko für das Auftreten eines Harnverhaltes ist nach der transrektalen Biopsie signifikant geringer als das Auftreten bei einer perinealen Biopsie und liegt zwischen 0% und 3,1% (Skouteris et al., 2018).

Erektile Dysfunktion

Eine erektile Dysfunktion kann eine vorübergehende Komplikation nach wiederholten Prostatabiopsien sein. Es ist jedoch schwierig, die tatsächliche Wirkung der Biopsie von der umgebenden Angst und den Auswirkungen des Alterns zu trennen.

2.7.1.4. Antibiotische Prophylaxe

Anfänglich wurden Fluoroquinolone für die antibiotische Prophylaxe in Rahmen einer Prostatabiopsie verwendet. Überbeanspruchung und Missbrauch dieser Antibiose hat zu einer erhöhten Rate von resistenten Darmbakterien (insbesondere Escherichia Coli) und

postinterventionellen Infektionen geführt (Liss et al., 2015). Daraus resultierend hat die europäische Kommission in 2019 bei negativer Nutzen-Risiko-Abwägung und anderen wirksamen Alternativen, die prophylaktische Verwendung von Fluoroquinolone in urologischen Operationen eingeschränkt (Bonkat et al., 2019).

Die prophylaktische Antibiose für die Prostatabiopsie wird in zwei Hauptkategorien klassifiziert: testgerecht/gezielt und empirisch. Im wechselseitigen Vergleich wurde mitunter die Überlegenheit der testgerechten antibiotischen Prophylaxe im Vergleich zu der standard-antibiotischen Prophylaxe gezeigt (Pilatz et al., 2020). Um eine testgerechte Antibiose präinterventionell einzuleiten, muss eine Probe aus der Darmflora gesammelt und an verschiedenen Antibiotika ausgetestet werden.

Da der Aufwand zur Testung der Darmfloraresistenzen pro Patienten relativ hoch ist und die Infektionsrate unter empirisch antibiotischer Prophylaxe relativ niedrig ist, empfehlen die europäischen Leitlinien zur Vorbeugung einer Infektion im Rahmen einer transrektalen Prostatabiopsie, entweder eine empirische Prophylaxe (Fosfomycin trometamol, Cephalosporine, Aminoglykoside, multiple Klassen von Antibiotika) oder eine testgerechte Antibiose (Pilatz et al., 2020).

2.7.2. Transperineale Prostatabiopsie nach Ginsburgprotokoll

Im Vergleich zu der transrektalen Prostatabiopsie ändert sich bei der transperinealen systematischen Prostatabiopsie der Zugang und zusätzlich tritt die Notwendigkeit einer Narkose oder einer lokalen Anästhesie (periprostatischer Block) auf. Das Instrumentarium zur Durchführung der Biopsie bleibt unverändert.

Zur Standardisierung der transperinealen Prostatabiopsie wurde im Jahr 2013 ein Konsens zur Durchführung dieser Intervention von der Ginsburg-Arbeitsgruppe publiziert (Kuru et al., 2013b). Dieser besteht aus 1-2 transperinealen Biopsien aus jeweils 12 anatomischen Sektoren der Prostata (s. Tabelle 3 und Abbildung 3).

Mit diesem Biopsieschema wurde eine bessere Tumordetektion, als durch die herkömmliche Sextanten-Biopsie der Prostata erreicht (Hansen et al., 2016).

Tabelle 3. Anatomische Zonen des Ginsburgprotokolls (Hansen et al., 2016)

Beschreibung	Biopsienanzahl
Rechts anterior medial	1-2
Rechts anterior lateral	2
Rechts mittig medial (apex)	1-2
Rechts mittig lateral	2
Rechts posterior medial	1-2
Rechts posterior lateral	2
Links anterior medial	1-2
Links anterior lateral	2
Links mittig medial (apex)	1-2
Links mittig lateral	2
Links posterior medial	1-2
Links posterior lateral	2

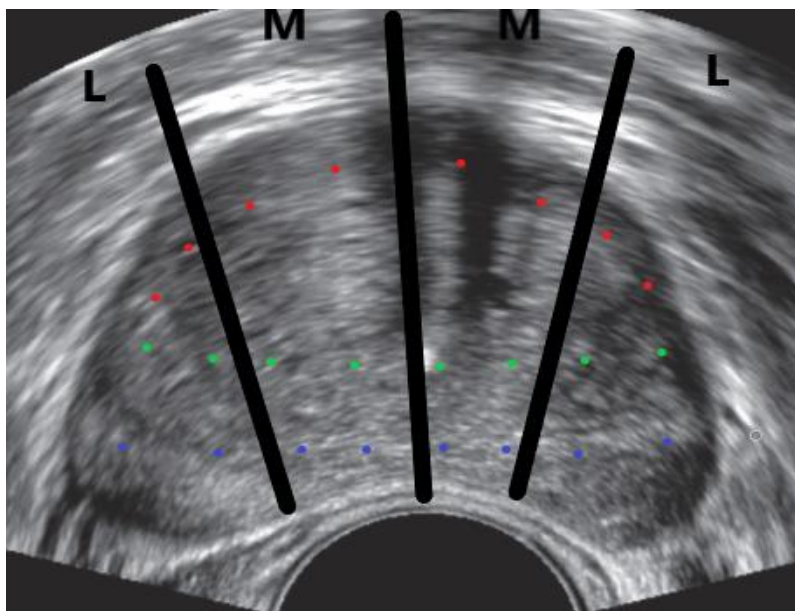


Abbildung 3. Prostata Axialschnitt - Anatomische Zonen nach Ginsburgprotokoll (Hansen et al., 2016); L - lateral; M – medial; Rot - anteriore Zone der Prostata; Grün – Prostatamitte; Blau – posteriore Zone der Prostata.

2.7.3. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata kombiniert unterschiedliche Bildeigenschaften verschiedener Sequenzen. Die Analyse dieser Sequenzen führt zu einer besseren Lokalisation, Detektion und Risikostratifizierung in der Diagnose eines Prostatakarzinoms.

Die MRT-Untersuchung in der Diagnose des Prostatakarzinoms wird seit 1987 eingesetzt (Biondetti et al., 1987). Diese wurde ursprünglich für die Evaluierung der extraprostatatischen Verbreitung und der Samenblaseninvasion eines Prostatakarzinoms sowie einer eventuellen lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung verwendet (Bezzi et al., 1988). Mit der Entwicklung der Magnetresonanztomographen und damit eingehenden Verbesserung der Genauigkeit in der Tumordetektion, hat sich die Kombination diverser MRT-Sequenzen (T2W, DCE, DWI) in der Stratifizierung und Diagnose des Prostatakarzinoms immer weiter entwickelt (Schimmoller et al., 2014).

Initial wurde eine einfache Likertskala als Befundungssystem zur Auswertung der Prostata mpMRT-Bilder benutzt. Die verwendeten Kriterien basierten jedoch auf der subjektiven Meinung des Radiologen und waren kaum standardisiert (Giganti et al., 2019). Um die Befundung der Prostata mpMRTs stärker zu standardisieren, die Interobserver-Variabilität zu reduzieren und die Kommunikation zwischen Radiologen und Zuweisern zu verbessern, wurde in 2012 die PIRADS v1 Klassifikation entwickelt (Barentsz et al., 2012). Dieses Bewertungssystem hat eine Sensitivität und Spezifität von 78% bzw. 79% (Hamoen et al., 2015), jedoch auch multiple Limitationen wie z.B. ein komplexes und zeitaufwändiges Scoring-Flowchart – demzufolge ergibt sich eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit. Um diese Einschränkungen zu überwinden wurde in 2014 die PIRADS Klassifikation v2 publiziert (Weinreb et al., 2016). Damit wurde ein spezifisches Scoring-Flowchart zur Verfügung gestellt, die Interpretation jeder Sequenz wesentlich vereinfacht und jeweils eine dominante Sequenz für unterschiedliche Prostatazonen definiert (DWI/ADC für die periphere Zone, T2 für die Transitionalzone). Darüber hinaus wurde die Magnetresonanz-Spektroskopie, noch präsent in PIRADS Version 1, in die neue Version 2 nicht mehr aufgenommen. Durch die Verwendung von PIRADS v2 konnte im Vergleich zu PIRADS v1 eine signifikante Verbesserung in der Detektionsrate des Prostatakarzinoms in Bezug auf Sensitivität (bis auf 95%) erreicht werden, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Spezifität festgestellt (Woo et al., 2017).

Die T2 gewichtet Dünnschichtsequenz ist eine grundlegende Sequenz in der mpMRT der Prostata, die einen klaren Weichgewebekontrast bietet. Sie spiegelt den Wassergehalt des Gewebes wider, welcher primär auf dessen Zell-Gehalt bezogen ist (Barentsz et al., 2012).

Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch einen im Vergleich zu normalem Prostatagewebe hohen Zell-Gehalt sowie einen niedrigen Wassergehalt aus und wird dadurch hypointens im T2-gewichteten Bild erscheinen (Barentsz et al., 2012). Die Verminderung der Intensität in der T2-Wichtung korreliert mit der Aggressivität des Karzinoms (Wang et al., 2008).

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) quantifiziert das Ausmaß der ungeordneten Wassermolekülbewegung innerhalb des Gewebes - Brown'sche Molekularbewegung (Somford et al., 2008). Im normalen Prostatagewebe bewegen sich die Wassermoleküle relativ frei. In Tumorgewebe ist die Wassermolekülbewegung im Interzellularraum aufgrund der hohen Zelldichte stark beeinträchtigt und dadurch spricht man von einer sogenannten Diffusionsrestriktion (Somford et al., 2008). Dementsprechend ist der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC - "apparent diffusion coefficient"), der die Wasserbewegungskapazität widerspiegelt, in den Karzinomzonen niedriger als im gesunden Gewebe, was in der ADC-map in einem hypointensen/dunklen Signal zur Darstellung kommt. In dieser Sequenz ist die Verminderung des scheinbaren Diffusionskoeffizient positiv mit dem Upgrade des Gleason-Grades korreliert (Hambrock et al., 2011).

Das Ziel der *dynamischen Kontrastmittelbildgebungsequenz (DCE)* ist die Beurteilung des Angiogenesezustands des Tumors basierend auf der Auswertung von Differenzen hinsichtlich der Kontrastmittelaufnahme und -auswaschung in tumorösem und normalem Prostatagewebe (Hara et al., 2005). Die DCE wird durch eine schnelle Aufnahme von T1 gewichteten Dünnschichtsequenzen nach intravenöser Injektion von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel generiert. Dadurch werden sowohl die Intensität als auch die Dynamik der Kontrastverstärkung (contrast enhancement) beurteilt. Die frühzeitige Kontrastverstärkung ist ein Kennzeichen für entartetes Prostatagewebe (Hara et al., 2005).

Die Magnetresonanzspektroskopie-Bildgebung (MRSI) stellt das Expressionsmuster von unterschiedlichen Metaboliten wie Ziträt und Cholin im untersuchten Gewebe dar, wobei das Ziträt in der Regel primär im normalen Prostatagewebe produziert wird und einen niedrigeren Spiegel in Prostatakarzinomzellen hat. Gegenteilig verhält es sich mit dem Cholinspiegel, welcher in normalem Prostatagewebe niedrig und in Prostatakarzinomgewebe erhöht ist (Hricak, 2005). Diese Sequenz wird nicht in der üblichen klinischen Praxis verwendet. Gründe hierfür sind hohe Kosten, reduzierte Verfügbarkeit und der Bedarf einer speziellen Software für die Datenanalyse.

Jede der oben erläuterten Sequenzen bzw. Aufnahmemodalitäten hat ihre eigenen Limitationen mit möglichen falsch-positiven Ergebnissen, daher wurde ein Score zur besseren Bewertung und Korrelation dieser Sequenzen entwickelt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4. mpMRT Sequenzen und deren Kriterien - PIRADS v2 nach ESUR (2015) (Weinreb et al., 2016)

Sequenzen		Kriterien
T2w für die periphere Zone (PZ)		1) Uniform homogene Hyperintensität 2) Lineare, dreieckige oder diskret-diffuse Hypointensitäten (nicht scharf begrenzt) 3) Flächige, nicht umschriebene Hypointensitäten ODER nicht klassifiziert als 2/4/5 4) Fokale homogene, moderate, umschriebene Hypointensität der Prostata, Dmax < 1,5 cm 5) ähnliche Kriterien wie 4, bis auf Dmax > 1,5cm ODER extrakapsuläres / invasives Wachstum
T2w für die Transitionalzone (TZ)		1) Homogen intermediäres Signal - normal 2) Umschriebene Hypointensitäten oder heterogene bekapselte Knoten = Benigne Prostatahyperplasie (BPH) 3) Heterogene Signalintensität mit unscharf begrenzten Grenzen, Läsionen nicht als 2/4/5 klassifizierbar 4) Lentikular oder nicht scharf begrenzte, homogene, hypointense Läsion, Dmax < 1,5 cm 5) ähnliche Kriterien wie 4, bis auf Dmax > 1,5 cm ODER extrakapsuläres / invasives Wachstum
Diffusionsgewichtete (DWI) - PZ und TZ	Bildgebung	1) ADC: unauffällig, DWI: unauffällig 2) ADC: unscharfe Hypointensität 3) ADC: fokale mäßige Hypointensität DWI: isointens bis diskret hyperintens 4) ADC: fokale eindeutige Hypointensität, DWI: eindeutiges hyperintens Korrelat Dmax < 1,5 cm 5) Ähnliche Kriterien wie 4, bis auf Dmax > 1,5 cm ODER extrakapsuläres / invasives Wachstum
Dynamische Bildgebung (DCE) - PZ oder TZ	Kontrastmittel	- „Minus“: • Keine frühe Anreicherung ODER • Diffuse Anreicherung ohne fokales Korrelat

in T2w und/oder DWI ODER

- Fokale Anreicherung mit korrelierten typischem BPH-Knoten in T2w

„Plus“:

- Fokales Enhancement UND
 - Früher oder zeitgleich zur normalen Umgebungsgewebe UND
 - Suspektes Korrelat in T2w und/oder DWI
-

2.7.4. Fusionsbiopsie der Prostata

Durch die herkömmliche Sextanten-Biopsie der Prostata werden bis zu 30% der Tumore übersehen (Jones et al., 2006). Es wurde gezeigt, dass die mpMRT im Vergleich mit der Histologie nach radikaler Prostatektomie ein hohes Maß an Genauigkeit bei der Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs aufweist (Puech et al., 2009).

Dementsprechend ist die mpMRT eine wichtige Untersuchung zur Tumordetektion geworden und führte zur Entwicklung unterschiedlicher Systeme zur MRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata (Artemis®, BioJet®, BiopSee®, iSR'RobotTMMonaLisa®, Hitachi HI-RVS®, UroNav® und Urostation®).

2.7.4.1. Prinzip der Prozedur

Nachdem die Indikation für eine Fusionsbiopsie feststeht, sind folgende Schritte bis zu einer eventuellen Diagnose eines Prostatakarzinoms mittels Fusionsbiopsie notwendig: das präoperative MRT der Prostata, mit Segmentation der Bilder und Läsionen, das Übereinanderlagen (Fusion) der 2D Ultraschallbilder mit den präinterventionellen MRT-Bildern, passende Verfolgungsmöglichkeiten (Tracking) während der Intervention, Mapping und Navigation zum Generieren eines Biopsy-reports.

Präoperative MRT der Prostata und Segmentation der Bilder

Die Durchführung einer Fusionsbiopsie der Prostata setzt eine Erhebung von MRT Bildern der Prostata voraus. Anhand dieser Bilder werden die Prostata und auffällige Läsionen konturiert (s. Abbildung 4). Die Prostata kann abhängig von der verwendeten Software semi-automatisch beziehungsweise manuell konturiert werden (Kongnyuy et al., 2016). In Hinblick auf die Läsionen, wird die Expertise eines Radiologen oder Urologen herangezogen, um die auffälligen Zonen einzuzeichnen. Hilfestellend kann die Automatisierung durch

computergestützte Software bei der Identifizierung von Läsionen hilfreich sein, jedoch ist eine anschließende Prüfung durch ärztliches Personal weiterhin erforderlich (Wang et al., 2014).

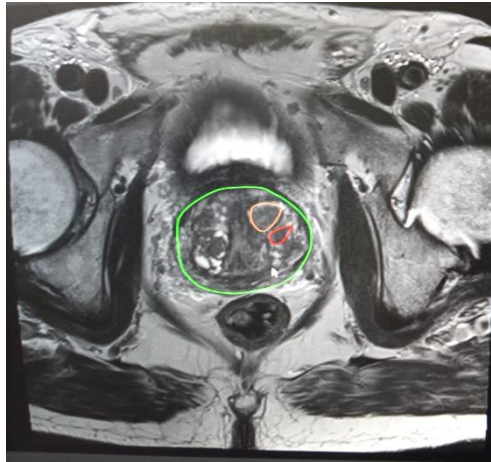


Abbildung 4. Präoperative manuelle Segmentation der MRT Bilder der Prostata in BioJet® System (Grün - Kontur der Prostata; Orange und Rot – Kontur der MRT-Läsionen)

Übereinanderlegen (Fusion) der 2D Ultraschallbilder mit präinterventionellen MRT-Bildern

Jede präinterventionelle ausgearbeitete MRT (mit Segmentierungs- und Zieldaten) muss anschließend mit einem 3D-TRUS-Volumen der Prostata übereinandergelegt werden. Ein Abbild der kompletten Prostata volumina wird mit Hilfe einer Reihe von 2D-TRUS-Bildern erzielt. Die Fusion der ausgearbeiteten MRT und des 3D-TRUS Volumen der Prostata erfolgt unter Verwendung zweier möglichen Software-Algorithmen: starr oder elastisch (Kongnyuy et al., 2016).

Ein starrer Software-Algorithmus passt beiden Bildersequenzen so an, wie sie aufgenommen wurden. Dadurch wird die Anatomie der Prostata und der Läsionen erhalten (s. Abbildung 5). Wenn die Bilder aufgrund von Patientenbewegungen oder Organverformungen suboptimal angepasst sind, wird der Untersucher manuell die Bilderanpassung durch Reduktion von Druck oder Bewegung der Ultraschall-Sonden einrichten müssen (Logan et al., 2014).

Dieser Schritt kann aber auch durch einen elastischen Software-Algorithmus durchgeführt werden. Dadurch wird die Anpassung der ausgearbeiteten MRT und 3D-TRUS Volumen der Prostata virtuell forciert (Ewertsen et al., 2011). Diese Software kann allerdings zu anatomischen Verzerrungen führen, die die Methode ungenau machen.

Da die meisten Systeme zur Fusionsbiopsie mit beiden Anpassungsalgorithmen ausgestattet sind, hat der Bediener eine gute Flexibilität in dem Übereinanderlegen der MRT (mit Segmentierungs- und Zieldaten) und des 3D-TRUS Volumens der Prostata (Logan et al., 2014).



Abbildung 5. Übereinanderlegen der 2D Bilder mit präinterventionellen MRT-Bilder in BioJet® System (Grün, Orange und Rot vorkonturierte Prostata bzw. MRT-Läsionen)

Verfolgungsmöglichkeiten (Tracking)

Als Verfolgung/Tracking bezeichnet man die Ermittlung der Position der Ultraschallsonde und der Biopsienadel in Echtzeit während der gesamten Prozedur. Auf diese Weise kann der Operateur unter kompletter Visualisierung die Biopsienadel zu auffälligen Arealen navigieren. Diese Tracking-Möglichkeit ergibt sich aus einer Kombination diverser Software- und Hardware Systeme.

-Electromagnetic Tracking: Bei diesem Tracking erzeugt ein Sensor vom Ultraschallkopf Strom und generiert dadurch verschiedene Signale. Diese werden durch eine Software in ein 3D Bild umwandelt. Diese Art von Tracking erlaubt den Operateuren eine hohe Flexibilität um die Ultraschallsonde zu manipulieren (Ewertsen et al., 2011).

-Image-Based Software Tracking: Mit diesem System werden MRT-Bilder elastisch mit dem 3D-TRUS Volumen übereinandergelegt und dadurch ein 3D-TRUS Referenzbild erzeugt. Anhand dieses Referenzbildes werden die Biopsien und die Sondenposition verfolgt (Baumann et al., 2012). Das generiert, wie bei dem ‚Electromagnetic tracking‘, mehr Freiheit in der Bewegung der TRUS-Sonde, auf Kosten der Genauigkeit der Läsionenlokalisation (Kongnyuy et al., 2016).

-Position-Encoded Joints in Smart Robotic Arms: Die Position der TRUS-Sonde wird durch direkte Befestigung an einen robotischen Arm oder mechanischen Stepper (S. Abbildung 6) verfolgt. Winkelsensoren im Stepper/robotischem Arm kodieren die Position der Sonde und der Biopsienadel im 3D Raum (Hadaschik et al., 2011). Diese Informationen werden anschließend an den Computer weitergeleitet. Aufgrund der Fixierung der TRUS Sonde sind bei dieser Methode nur 2 Freiheitsgrade möglich: innen/außen und Drehung. Auf diese Tracking-Methode ist das BioJet® System aufgebaut (Shoji et al., 2015).

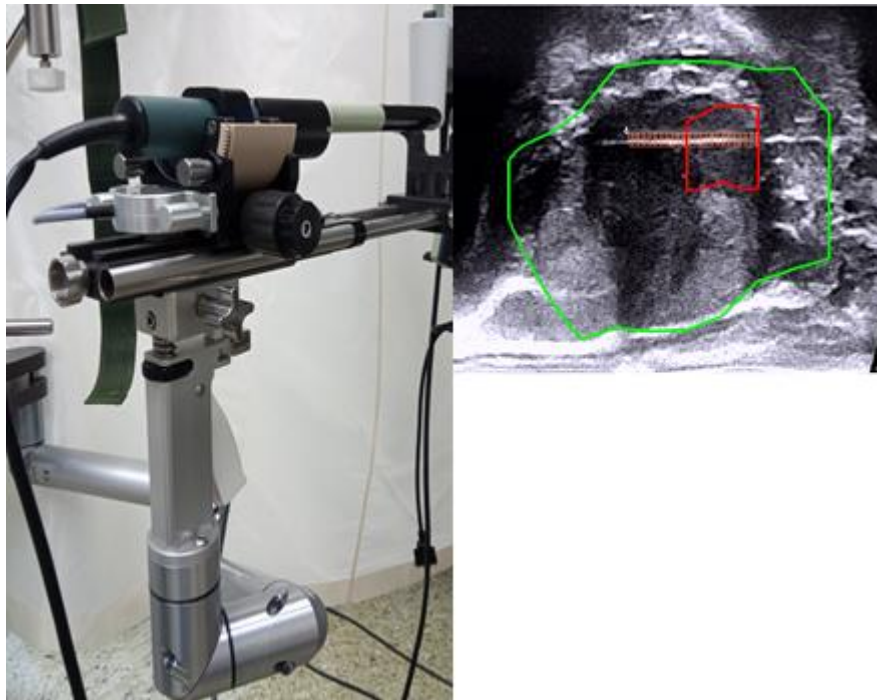


Abbildung 6. Stepper System mit TRUS-Sonde und Verfolgung der Biopsienadel mit dem BioJet® System (Grün – Prostata; Rot – MRT Läsion; Orange – Markierung der Stanzelokalisation)

Mapping und Navigation

Die letzten zwei Schritte in der Fusionsbiopsie sind Mapping und Navigation. Durch Mapping werden punktuell Biopsiestanzen aufgenommen und auf präinterventionellen MRT-Bildern kartiert (S. Abbildung 7). Diese Informationen werden gespeichert und könnten jederzeit aufgerufen werden (Kongnyuy et al., 2016).

Mittels Navigation wird der Weg zu einer auffälligen Läsion, sowie die eingeschätzte Länge der Stanze registriert. Diese zwei Schritte sind notwendig in der Reproduzierbarkeit der Biopsie und in präziser Lokalisation eines eventuellen Tumors.

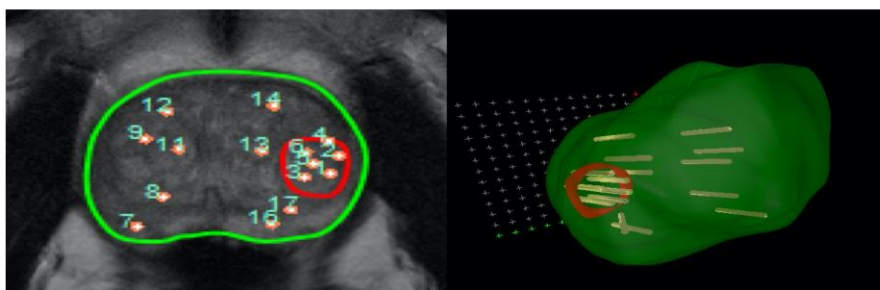


Abbildung 7. Mapping und Navigation mit dem BioJet® System

2.7.4.2. BioJet® System

Das BioJet® System (D&K Technologies GmbH, Barum, Germany) wurde durch Phantomstudien zugelassen und in 2015 an Patienten erfolgreich geprüft (Shoji et al., 2015). Dieses System kombiniert die Genauigkeit der MRT- Bilder in der Detektion von Prostatakarzinomen mit der Gangbarkeit der transrektalen Sonographie. Dadurch werden die MRT- Bilder und auffällige Läsionen mit dem realen Ultraschallbild der Prostata rigid übereinandergelegt um gezielte oder systematische Biopsien der Prostata durchzuführen. Das BioJet® System bietet, nach Umstellung der Ultraschallsonde und des Stepper-Systems, die Möglichkeit einer transrektalen oder transperinealen Verwendung. Die sonographische Sonde ist in einem Steppersystem fixiert und dadurch sind die Bewegungen der Sonde an den PC übermittelt (*Position-Encoded Joints in Smart Robotic Arms*‘- Trackingsystem). Im Vergleich zu den systematischen Biopsien hat das BioJet® System eine signifikant höhere Detektionsrate eines Prostatakarzinoms durch gezielte Stanzbiopsien. Diese detektieren 30% mehr Patienten mit Prostatakarzinom als eine systematische Biopsie allein. Darüber hinaus sind klinisch signifikante Karzinome pro Biopsiestanzzyylinder auch deutlich häufiger: 34,1% vs. 2,5% (Shoji et al., 2015). Mehr noch werden durch den transperinealen Zugang dieses Systems Tumore der anterioren oder apikalen Zone der Prostata besser erreicht (Kawakami et al., 2007). Mit dem BioJet® System wurde eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 82% bei einem negativen prädiktiven Wert von 92% bei Läsionen mit einem PIRADS-Score ≥ 4 erreicht (Tewes et al., 2015).

2.7.4.3. Systeme zur Fusionsbiopsie

Der Fortschritt im technologischen Bereich führte im Laufe der Zeit zur Weiterentwicklung unterschiedlicher Geräte zur Durchführung der Fusionsbiopsie. Die Hauptinformationen der am häufigsten verwendeten Fusionsbiopsiegeräte sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Systeme Fusionsbiopsie (Pullen et al., 2019)

	Hersteller	Preis	Systemaufbau	Biopsiemodus
Artemis® (Sonn et al., 2013)	(Eigen, Grass Valley, CA)	Ca. 165.000 € ohne Ultraschallgerät	Mit verschiedenen Ultraschallgeräten kompatibel	Transrektal und perineal
BiopSee® (Kuru et al., 2013a)	MedCom, Darmstadt	Je nach Konfiguration 35.000–90.000 €	Integriertes System	Transrektal + perineal
iSR'obot Mona Lisa® (Ho et al., 2011)	Biobot Surgical PTE Ltd., Singapur	Ca. 150.000 € ohne Ultraschallgerät	Mit verschiedenen Ultraschallgeräten kompatibel	Perineal
Hi-RVS® (Miyagawa et al., 2010)	Hitachi, Metzingen	Ca. 85.000–140.000 € je nach Ausstattung und Gerät	Integriertes System	Transrektal + perineal
UroNav® (Rastinehad et al., 2014)	Invivo, Gainesville, FL	Ca. 125.000 € ohne Ultraschallsystem	Mit verschiedenen Ultraschallgeräten kompatibel	Transrektal + perineal
Urostation® (Rud et al., 2012)	Koelis, Auburndale	Ca. 80.000 € inklusive Ultraschallgerät	Nur mit Samsung-Ultraschallgeräten kompatibel	Transrektal + perineal
BioJet® (Shoji et al., 2015)	DK Technologie s GmbH, Barum	Ca. 70.000 € ohne Ultraschallsystem	Mit verschiedenen Ultraschallgeräten kompatibel	Transrektal + perineal

2.7.4.4. Komplikationen

In unserer Klinik wird der transperineale Zugang für die Fusionsbiopsie der Prostata unter Anwendung des BioJet® Systems verwendet.

Infektionen

Die Inzidenz klinisch signifikanter Harnwegsinfektionen, insbesondere mit Fieber und positiver Blutkultur, die eine Aufnahme des Patienten und eine intravenöse antibakterielle Therapie nach einer transperinealen Prostatabiopsie erfordern, liegt zwischen 0,1% und 0,7%. Die niedrige Rate im Vergleich zu der transrektalen Biopsie basiert auf der Vermeidung der

Rektumperforation mit der Biopsienadel im Rahmen der transperinealen Biopsie (Loeb et al., 2013).

Harnverhalt

Eine andere Komplikation nach transperinealer Prostatabiopsie ist der akute Harnverhalt mit Raten bis zu 11,1% (Pepe, Aragona, 2013). In der vorgenannten Studie wurden über 3000 Patienten, bei denen eine transperineale Biopsien mit 12, 18 oder 24 Stenzen durchgeführt wurde, untersucht. Sie zeigten, dass das Risiko für das Auftreten eines Harnverhaltes zwischen 4,1% und 11,1% liegt, mit einer positiven Korrelation, was darauf hindeutet, dass die Anzahl der entnommenen Stenzen in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von Harnverhalt steht.

Blutungen postinterventionell

Die Inzidenz der Blutung nach transperinealer Stanzbiopsie liegt zwischen 8,1-10,4% für die Hämaturie, 10,7-30,4% für die Hämatospermie und 2-3% für die Urethrorrhagie (Pepe, Aragona, 2013).

2.7.4.5. Antibiotische Prophylaxe

Die niedrige Rate an postinterventionellen Komplikationen nach einer transperinealen Prostatabiopsie führte in manchen Studien zu der Schlussfolgerung, dass die meisten Prostatabiopsien in einem transperinealen Biopsiesetting stattfinden sollten (Stefanova et al., 2019). Die europäischen Leitlinien empfehlen als antibiotische Prophylaxe in Rahmen einer transperinealen Prostatabiopsie nur eine einzige orale Dosis einer I. oder II. Generation Cephalosporine (Chernysheva et al., 2021). Die S3 Leitlinien raten auch in diesem Setting zu einer antibiotischen Prophylaxe präinterventionell. Bei multiplen gleich wirksamen Antibiotika wird hier keine klare Angabe bezüglich des Präparates angegeben (Prostatakarzinom Leitlinien, 2021a).

Folgende randomisierte prospektive Studie hat die Prophylaxe von Flouroquinolonen mit Fosfomycin-trometamol im Rahmen der transrektalen Prostatabiopsie verglichen. Beide Medikamente hatten eine ähnliche Wirksamkeit in der Vermeidung postinterventioneller Infektionen (Delory et al., 2021). Dadurch wird die Einmalgabe von Fosfomycin-trometamol als mögliche Therapie in der Vorbeugung von Infektionen bei transperinealer/transrektaler Prostatabiopsie angesehen.

Anhand dieser Informationen wird die periinterventionelle Prophylaxe bei transperinealer Biopsie zur Pflicht, jedoch bleibt die Wahl der Antibiotika frei. Zu beachten sind allerdings die

regionären Resistenzen der Darmbakterien auf verschiedene Klassen von Antibiotika und die patientenbezogenen Charakteristika (z.B. Allergien, Niereninsuffizienz).

2.7.5. Biopsieverfahren nach mpMRT

Nach Feststellung einer höheren Detektionsrate des Prostatakrebses mit Hilfe der mpMRT-Bilder haben sich mehrere Biopsieoptionen entwickelt. Die folgenden Strategien der MRT-gesteuerten Biopsie werden aktuell benutzt:

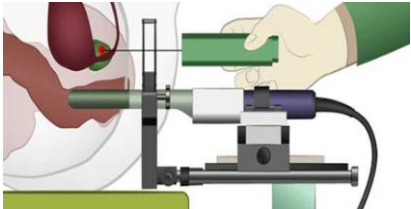
- *In-Bore-MRT-Zielbiopsie (MRT-TB)*: wird in der MRT-Anlage unter Verwendung der Echtzeit-MRT-Führung durchgeführt.
- *MRT-TRUS-Fusionsbiopsie*: benötigt die Software und die Logistik zur Durchführung einer MRT- und TRUS-Bildfusion, die eine direkte Zielbiopsie von MRT-identifizierten Läsionen unter Verwendung der MRT-TRUS-Fusionsbildführung ermöglicht.
- *die kognitive TRUS-Zielbiopsie*: die MRT-Bilder werden vor der Biopsie betrachtet, um die im MRT auffälligen Läsionen unter Verwendung der TRUS-Biopsietechnik kognitiv zu stanzen (s. Tabelle 6).

Die Empfindlichkeit einer MRT-gezielten Biopsie für den Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist erhöht. Die In-Bore-MRT gezielte Biopsie zeigt im Vergleich zur kognitiven Biopsie eine überlegene Leistung bei der gesamten Prostatakarzinomdetektion. Für die allgemeine Karzinomdetektion und den Nachweis eines klinisch signifikanten Karzinoms weist die Fusionsbiopsie im Vergleich zur In-Bore Biopsie eine ähnliche Rate auf (Wegelin et al., 2017).

Tabelle 6. Technik, Vorteile und Nachteile kognitive vs. In-Bore vs. MRT Fusionsbiopsie der Prostata - Daten bearbeitet aus (Wegelin et al., 2017) und (Yacoub et al., 2012).

Technik	Vorteile	Nachteile
Kognitive Prostatabiopsie *Sensitivität - 72,1% *Sensitivität csPCA - 85,7%	- schnell, in der Praxis durchführbar - bessere Detektionsrate als die herkömmliche Prostatabiopsie - günstig	- teurerer als die systematische Prostatabiopsie aufgrund des MRT-Bedarfs - keine konturierten Areale aktiv sichtbar während der Biopsie - reduzierte Genauigkeit



	-gewohntes Verfahren	-sehr Untersucherabhängig
In-Bore Prostatabiopsie *Sensitivität - 88,9% *Sensitivität csPCA - 92%	- direkte Punktion der auffälligen MRT-Areale mit bildgebender Bestätigung der Biopsienadel in der Läsion - bessere Detektionsrate als eine wiederholte Prostatabiopsie	- die teuerste Methode - Zeitaufwändig - begrenzte Verfügbarkeit - keine systematische Biopsie
		
MRT-Fusionsbiopsie der Prostata *Sensitivität - 80,6% *Sensitivität csPCA - 88,8%	- gezielte Probenentnahme aus den MRT-Läsionen möglich - keine Durchführung eines MRT während der Operation notwendig - systematische Prostatabiopsie möglich	- teurerer als die herkömmliche Prostatabiopsie aufgrund präoperativem MRT sowie Anschaffung eines Fusionsbiopsiegeräts - Zeitaufwand
		

*csPCA: klinisch signifikantes Prostatakarzinom

Quelle Bilder: kognitive Prostatabiopsie - www.prostata.de; in-Bore Biopsie - [www.alta-](http://www.alta-klinik.de/prostata/prostatabiopsie)

www.alta-klinik.de/prostata/prostatabiopsie; MRT-Fusionsbiopsie der Prostata - www.fusionsbiopsieprostata.de

2.8. Staging

Ein Tumorklassifizierungssystem ermöglicht die Entwicklung von standardisierten Therapieempfehlungen, die Gestaltung klinischer Studien an relativ homogenen Patientenpopulationen sowie den Vergleich klinischer und pathologischer Daten aus verschiedenen Krankenhäusern weltweit.

2.8.1. TNM- und Risikogruppenklassifizierung

Im Jahr 2017 wurden zuletzt die TNM (Tumor, Lymphknoten, Metastasierung)-Klassifizierung für das Staging des Prostatakarzinoms modifiziert (s. Tabelle 7, (Brierley JD, 2016)). Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt auch eine Risikogruppenklassifizierung basierend auf der Gruppierung von Patienten mit einem ähnlichen Risiko eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie (EBRT) (Cooperberg et al., 2005).

Tabelle 7. TNM (Tumor, Lymphknoten, Metastasierung) - Klassifizierung für das Staging des Prostatakarzinoms

T- Primärer Tumor (die Einteilung basiert auf die digital-rektale Untersuchung allein)	
Tx	Der primäre Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf den primären Tumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der nicht tastbar ist
T1a	Inzidentell histologisch nachgewiesener Tumor in <5% des resezierten Gewebes
T1b	Inzidentell histologisch nachgewiesener Tumor in >5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor festgestellt durch Prostatabiopsie
T2	Tumor tastbar und intraprostatisch begrenzt
T2a	Weniger oder die Hälfte eines Prostataseitenlappens betroffen
T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostataseitenlappens, jedoch nicht beide betroffen
T2c	Beide Seitenlappen betroffen
T3	Extrakapsulärer Tumor
T3a	Extrakapsuläre Extension (uni/bilateral)
T3b	Invasion der Samenbläschen
T4	Fixierter Tumor oder Invasion der umgebenden Organe (sphincter urethrae externus, rectum, musculus levator ani und/oder Beckenboden)
N – Regionale Lymphknoten	
Nx	Die regionalen Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M – Metastasen	
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen
M1a	Nicht-regionale positiven Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Lokalisationen

Das klinische T-Stadium bezieht sich nur auf die digital rektale Untersuchung. Die bildgebenden Befunde werden in der TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt. Das pathologische Staging (pTNM) basiert auf der histopathologischen Gewebebewertung und entspricht weitgehend dem klinischen TNM, mit Ausnahme des klinischen Stadiums T1c und der T2-Teilstufen. Alle histopathologisch bestätigten organbeschränkten Prostatakarzinome nach radikaler Prostatektomie befinden sich im pathologischen Stadium T2, und die derzeitige Union für internationale Krebsbekämpfung (UICC) erkennt pT2-Substages nicht mehr an (Brierley JD, 2016).

2.8.2. Gleason-Score

Bereits seit 1974 wurde von Donald F. Gleason ein Grading-System entwickelt, welches nach der Beurteilung der Prostatadrüseneigenschaften und -anzahl festgelegt wird (Gleason, Mellinger, 1974). Die Gleason-Grade können Werte von 1 bis 5 einnehmen. Ein Gleason-Grad 1-2 entspricht einem geringen Malignitätsgrad. Weil diese in Karzinomen nicht vorkommen, werden sie aktuell nicht mehr vergeben. Beim Gleason-Grad 5 hat das Prostatagewebe die größte Malignitätsentartung.

Im Jahr 2005 wurde von der International Society of Urological Pathology (ISUP) der modifizierte Gleason-Score (GS) für durch Biopsie nachgewiesene Prostatakarzinome veröffentlicht (s. Tabelle 8). Dies umfasst den Gleason-Grad des umfangreichsten (primären) Musters sowie das zweithäufigste (sekundäre) Muster, falls zwei vorhanden sind. Wenn nur ein Muster vorhanden ist, wird es verdoppelt, um den Gleason-Score zu berechnen. Wenn drei Klassen vorhanden sind, wird der Score die häufigste und die höchste Note enthalten. Ein tertiärer Grad kann vergeben werden. Beim Prostatektomie-Präparat werden die beiden

dominierenden Gleason-Grade addiert. Zusätzlich kann ein allgemeiner (oder globaler) Gleason-Score basierend auf den karzinompositiven Biopsien bereitgestellt werden. Der globale Gleason-Score berücksichtigt das Ausmaß jeder Klasse aus allen Prostatabiopsien.

Tabelle 8. Gleason nach ISUP-Klassifikation, (Epstein et al., 2016)

Gleason Score	ISUP Grade
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 oder 3+5 oder 5+3)	4
9-10	5

Tabelle 9. Risikostratifizierung nach EAU Leitlinien 2021 Prostate cancer, (Cooperberg et al., 2005)

Geringeres Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	
PSA<10ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA>20 ng/ml	alle PSA Werte
und alle GS<7 (ISUP Grad 1)	oder GS 7 (ISUP 2/3)	oder GS>7 (ISUP 4/5)	Alle GS
und cT1-2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3-4 oder cN+
Lokalisiert			Lokal fortgeschritten

GS-Gleason Score; ISUP–International Society for Urological Pathology; PSA-prostate-specific Antigen

2.9. Therapiekonzepte des Prostatakarzinoms

Bei lokalisierten Erkrankungen gilt eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren als obligatorisch, wenn eine lokale Behandlung in Anspruch genommen werden soll. Dies ist übrigens auch bereits bei der Indikation einer Prostatabiopsie zu bedenken. Dementsprechend sind die Komorbiditäten bei der Vorhersage der Lebenserwartung bei Männern mit Prostatakarzinom wichtiger als das Alter. Eine zunehmende Komorbidität erhöht erheblich das Risiko an nicht prostatakarzinombedingten Ursachen zu sterben. Darüber hinaus profitieren

viele Männer mit lokalem Prostatakarzinom und einem geringen Risiko nicht von einer kurativen Behandlung. Da niedrig-risiko Prostatakarzinome bei mehr als der Hälfte der Männer über 65 Jahre auftreten und weniger als 6% der niedrig-risiko Krebserkrankungen während eines Jahrzehnts der Nachsorge fortschreiten mit circa 1% Sterberate, war die Entwicklung eines konservativen Managements des Prostatakarzinoms wichtig (Hamdy et al., 2016).

2.9.1. Aktive Überwachung und Watchfull-Waiting

Um eine Überbehandlung zu reduzieren wurden die folgenden zwei unterschiedlichen Strategien für eine konservative Therapie entwickelt: die Watchfull-Waiting-Therapie und die aktive Überwachung.

Watchfull-Waiting

Bei Männern mit kurzer Lebenserwartung ist eine Watchfull-Waiting-Therapie (WW) mit symptomgesteuerter Behandlung angebracht, um die Lebensqualität aufrechtzuerhalten. Während dieser Therapie wird bei Tumorprogress auf eine kurative Therapie verzichtet. Die Einleitung einer Hormontherapie wird bei signifikantem PSA-Progress (PSA>50ng/ml oder PSA-Verdopplungszeit unter zwölf Monaten), bei karzinomassoziierten Symptomen oder bei nachgewiesenen Metastasen begonnen (Studer et al., 2008). Die Mortalität und das Überleben ist bei Patienten unter Watchfull-Waiting anhand des Gleason-Scores in Tabelle 10 präsentiert.

Tabelle 10. Mortalität und Überleben nach 15 Jahren bei Prostatakarzinompatienten unter Watchful-Waiting - Bearbeitung der Tabelle von (Albertsen, 1998)

	Überleben %				Mortalität % durch PCA*				
	Alter	55-59	60-64	65-69	70-74	55-59	60-64	65-69	70-74
Gleason									
Score									
2-4		69	55	38	20	4	5	6	7
6		57	41	25	11	18	23	27	30
7		15	14	11	7	70	62	52	42
8-10		3	3	3	2	87	81	71	60

*PCA-Prostatakarzinom

Aktive Überwachung

Die Auswahlkriterien für die aktive Überwachung sind folgende: ISUP Grad 1, wenn <3 positive Stansen mit <50% Krebsbeteiligung in jeder positiven Stanze, ein klinisches T1c oder T2a, ein PSA <10 ng/ml und eine PSA-Dichte <0,15 ng/ml/cm³ (Loeb et al., 2015; Thomsen et al.,

2014). Als Ausschlusskriterien wurden von den europäischen Leitlinien folgenden histopathologischen Ergebnisse etabliert: vorherrschendes Duktalkarzinom (einschließlich reines intraduktales Karzinom), sarkomatoides Karzinom, kleinzelliges Karzinom, extraprostatistische Ausbreitung oder lymphovaskuläre Invasion in der Nadelbiopsie sowie die perineurale Invasion (Lam et al., 2019; Marks et al., 2007).

Die Follow-up-Strategie basiert auf serieller DRU und PSA-Kontrolle (alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahren, danach alle 6 Monate) und wiederholter Biopsie (Lam et al., 2019). Die Wiederholung der Prostatabiopsie sollte in Abhängigkeit der Art der ersten Biopsie (herkömmliche oder MRT gesteuerte Biopsie) in den ersten 6 oder 12 Monaten stattfinden. Weitere Kontrollbiopsien nach 18 und 36 Monaten sind dringend zu empfehlen (Prostatakarzinom Leitlinien, 2021b). Da das mpMRT speziell im low-risk Bereich Karzinome nur unzuverlässig detektiert, wird es zum Ausschluss von Hochrisiko-Karzinomen eingesetzt, kann jedoch die Folgebiopsien nicht ersetzen (Thurtle et al., 2018).

Die Entscheidung, mit der aktiven Behandlung zu beginnen, sollte auf einer Änderung der Biopsieergebnisse (ISUP-Grad, Anzahl der positiven Kerne, Beteiligung der Kernlänge) oder der DRU beruhen. Eine PSA-Änderung ist aufgrund ihres schwachen Zusammenhangs mit dem Gradverlauf ein weniger aussagekräftiger Indikator für den Abbruch der Überwachung. Eine aktive Behandlung kann jederzeit auf Wunsch eines Patienten eingeleitet werden.

Die Hauptunterschiede zwischen den beiden konservativen Therapien sind in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11. Aktive Überwachung vs. Watchful-Waiting – Bearbeitung aus (Albertsen, 2015)

	Aktive Überwachung	Watchful-Waiting
Therapieziel	Kurativ	Palliativ
Follow-up	Bereits etabliert	Patientenspezifisch
Benutzte Kriterien	DRU, PSA, Re-Biopsie, mpMRT	Patienten, die nicht von einer kurativen Therapie profitieren
Lebenserwartung Beginn	bei >10 Jahre	<10 Jahre
Ziel	Minimierung der möglichen Therapienebenwirkungen, ohne das Überleben zu kompromittieren	Minimierung der möglichen Therapienebenwirkungen
Zielgruppe	Niedrig-Risiko Patienten	Alle Risikokategorien

2.9.2. Prostatektomie

Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist die komplette Entfernung des Tumors mit Erhaltung der Kontinenz und, bei manchen Patienten, der Potenz. Das Verfahren umfasst das Entfernen der gesamten Prostata mit intakter Kapsel und Samenblasen, gefolgt von der vesikourethralen Anastomose. Die Technik wurde 1905 das erste Mal beschrieben und hat sich seitdem laufend weiterentwickelt, dank der Einführung von laparoskopischer und zuletzt laparoskopisch-roboter-assistierter Methoden.

Die radikale Prostatektomie kann offen, laparoskopisch oder laparoskopisch-roboter-assistiert durchgeführt werden. Es wurde gezeigt, dass die minimalinvasiven Techniken kürzere Aufnahmezeiten und weniger Blutverlust aufweisen, im Vergleich zu den offenen Methoden, jedoch konnten keine besseren funktionellen oder onkologischen Ergebnisse erzielt werden (Yaxley et al., 2016).

Die Ergebnisse einer Metaanalyse vom Jahr 2015 deuten auf höhere Erhaltungsraten der erektilen Funktion und Rückkehr zur Kontinenzfunktion in der roboter-assistierten-Gruppe versus laparoskopischen Prostatektomie Gruppe hin (Allan, Ilic, 2015; Ilic et al., 2018).

Aufgrund erheblicher methodischer Unsicherheiten und unzureichender Datenlage, sind größere randomisiert kontrollierte Studien notwendig um Rückschlüsse auf signifikante Unterschiede zu ziehen.

Die postoperative Inkontinenz und erektile Dysfunktion sind häufige und die wichtigsten Komplikationen in Bezug auf die Lebensqualität nach einer radikalen Prostatektomie. In einer prospektiven, kontrollierten, nicht-randomisierten Kontrollstudie aus 2015 wurde gezeigt, dass zwölf Monate nach einer roboter-assistierten Prostatektomie 21,3% der Patienten inkontinent versus 20,2% nach einer offenen retropubische radikalen Prostatektomie waren. Eine erektile Dysfunktion trat bei 70,4% der Patienten nach roboter-assistierter Prostatektomie versus 74,7% nach offen retropubischer radikaler Prostatektomie auf (Haglund et al., 2015).

3. Material und Methodik

3.1. Studiendesign und Patientenauswahl

Im Zeitraum 27.09.2016 - 25.09.2019 wurde bei 341 Patienten eine MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet®-System (BioJet® MRI/US Fusion, D&K Technologies GmbH, Barum, Deutschland; Abbildung 8) durchgeführt und diese somit in die folgende retrospektive Analyse eingeschlossen. Es wurden klinisch-epidemiologische Daten der Patienten sowie Daten zu den Resultaten des mpMRTs, der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata incl. des pathologischen Befundes und – sofern vorliegend – der radikalen Prostatektomie nach bestätigter Prostatakarzinomdiagnose erhoben.

Die Studienpatienten wurden anhand der Anzahl und Ergebnissen vorheriger Prostatabiopsien in drei Hauptgruppen unterteilt: Patienten ohne Vorbiopsie, Patienten mit mindestens einer negativen Vorbiopsie, Patienten mit bereits histologisch gesichertem Prostatakarzinom unter Active Surveillance. Es liegt ein Ethikvotum (HA 196/20) vor.



Abbildung 8. BioJet® MRT/TRUS Fusionssystem

3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)

Die mpMRT Aufnahmen wurden in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes bearbeitet und von mehreren erfahrenen Radiologen befundet. Verwendet wurden dabei ein 1,5 oder 3 Tesla Scanner (Magnetom Vida, Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) mit Oberflächenspule. Es wurden T2-gewichtete Dünnschichtsequenzen (höchstens 3mm), eine diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) sowie eine dynamische Kontrastmittelbildgebung (DCE) durchgeführt, wie es in den Leitlinien des American College of Radiology (ACR) und der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) empfohlen wird (Weinreb et al., 2016). Anhand dieser Aufnahmen wurden suspekte Läsionen befundet und entsprechend vom Radiologen in den mpMRT-Bildern als verdächtig markiert. Für eine standardisierte und reproduzierbare Bewertung der Befunde wurde die PIRADS v2-Klassifikation verwendet (Prostate Imaging, Reporting And Data System Version 2).

Um die Kompatibilität zwischen den MRT-Bildern und dem BioJet®-System zu standardisieren, wurden vom BioJet®-Hersteller mehrere Kriterien bezüglich der Charakteristika und der Qualität der MRT-Bilder empfohlen (Feldstärke 3T, streng axiale Schichtführung, Schichtdicke 3 mm, Schichtabstand 0,3 mm). Davon ist die streng axiale Schichtführung zwingend erforderlich. Als minimale technische Leistung des Gerätes ist ein MRT mit 1,5 Tesla (3T) verlangt (D&K Technologies GmbH, Barum, Deutschland, BioJet® MRT Richtlinien - <https://www.medical-tt.com>).

3.3. Patientenvorbereitung und antibiotische Prophylaxe

Patienten, die eine Antikoagulations- oder duale Thrombozytenhemmung erhielten, setzten diese Behandlung 2–10 Tage vor der Biopsie ab und begannen sie danach innerhalb von 4 Tagen, mit oder ohne Überbrückung mittels niedermolekularen Heparins erneut. Die Behandlung mit Aspirin wurde, wenn möglich, 7 Tage vor der Intervention abgesetzt.

Als Standard-antibiotische-Prophylaxe in unserer Kohorte, wurde bis zum Jahr 2019, nach Ausschluss einer Niereninsuffizienz und Allergien, Ciprofloxacin periinterventionell für 3 Tage verwendet.

Nach der Publikation der europäischen Kommission zur Einschränkung der Fluoroquinole im Rahmen urologischer Interventionen, wurde die Antibiose auf eine orale ‚single-shot‘ Gabe von 3g Fosfomycin umgestellt.

Patienten mit einem positiven Urinstix erhielten präinterventionell eine Urinkultur und, wenn notwendig, eine testgerechte Antibiose.

Patienten mit Risikofaktoren für komplizierende Infektionen wurden mit einem Cephalosporin der 3. Generation oder, bei positiven Urinkulturen, testgerecht über einen längeren Zeitraum (mindestens 24 Stunden) prophylaktisch behandelt. Zu den Risikofaktoren gehörten das Vorhandensein von Kathetern jeglicher Art (u.a. Doppel-J-Ureterenkatheter, Nephrostomie, suprapubischer/transurethraler Blasenkatheeter), eine positive Anamnese für urogenitale Infektionen in den letzten 12 Monaten, eine aktive Immunsuppression (z.B. bei Patienten unter Immun/Chemotherapie, nach einer Transplantation, Einnahme von Kortikosteroiden), Diabetes Mellitus sowie einer Vorbiopsie der Prostata in den letzten 6 Monaten.

3.4. MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata

Die Patienten mit einem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom erhielten zunächst ein multiparametrisches MRT der Prostata. Sowohl bei auffälligem (PIRADS v2 ≥ 3) als auch bei unauffälligem Befund (PIRADS v2 ≤ 2) wurden in einer Trendelenburg-Position perineale Stanzbiopsien der Prostata entnommen – bei auffälligem MRT eine transperineale MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit gezielter Biopsien der auffälligen Läsion sowie systematischen Stanzbiopsien und bei unauffälligem MRT nur systematische Stanzbiopsien nach Ginsburgprotokoll. Die Eingriffe wurden in unserer urologischen Klinik von mehreren Urologen durchgeführt und immer vom gleichen Oberarzt supervidiert.

Bei auffälligen Prostataläsionen wurde die T2w transversal Sequenz im BioJet® System eingelesen. Nun erfolgte die manuelle Segmentation der Prostata und Konturierung der auffälligen Läsionen im BioJet® System vom Operateur nach Absprache mit den befundenden Radiologen.

Für einen optimalen transperinealen Zugang, nach Einleitung einer Vollnarkose, wurden die Beine der Patienten angehoben und in Steinschnittlage fixiert. Das Skrotum wurde vom Perineum abgehoben und mit Klebeband fixiert. Anschließend wurde die Perinealhaut mit einer Jodlösung gewaschen und die Beine und das Perineum steril abgedeckt (s. Abbildung 9).

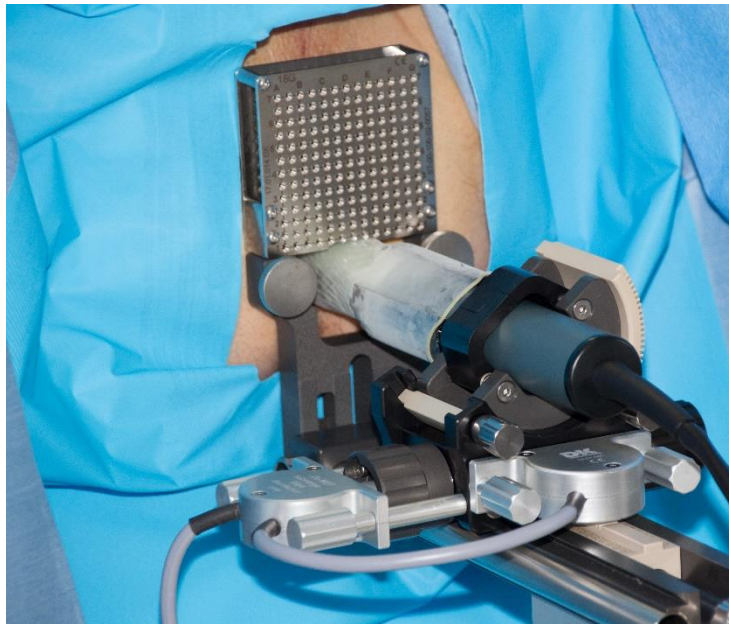


Abbildung 9. Rasterschablone („Template“) und BioJet®-Arm mit transrektaler Ultraschallsonde nach Positionierung des Patienten

Die Ultraschallsonde wurde dann in das Rektum eingeführt und die sagittalen Ultraschallbilder der Prostata mit Hilfe der Fusionssoftware mit den ausgearbeiteten MRT-Bildern rigide übereinandergelegt (s. Abbildung 10).



Abbildung 10. Rigide Fusion der Ultraschall und MRT-Bilder mit dem BioJet® System

Anschließend erfolgte durch eine Rasterschablone als Hilfe zur Koordinierung der Fusionsbiopsie die gezielte perineale Entnahme von mindestens 4 Stanzzyllindern pro

auffällige Läsion, gefolgt von systematischen Biopsien. Die Stanzzyylinder wurden durchnummeriert und separat in beschrifteten Kassetten in Formalin gebettet und an unser pathologisches Institut geschickt.

Nach jedem Eingriff wurde vom BioJet® System automatisch ein Biopsy-Report generiert, welcher genaue Informationen hinsichtlich Anzahl, Nummerierung und Lokalisation der einzelnen Stansen, eine Markierung der gestanzten Areale sowie eine automatische Messung des Prostatavolumens enthält (s. Abbildung 11). Am Ende der Intervention wurde der Biopsy-Report in einem lokalen Ordner zur Dokumentation gespeichert.

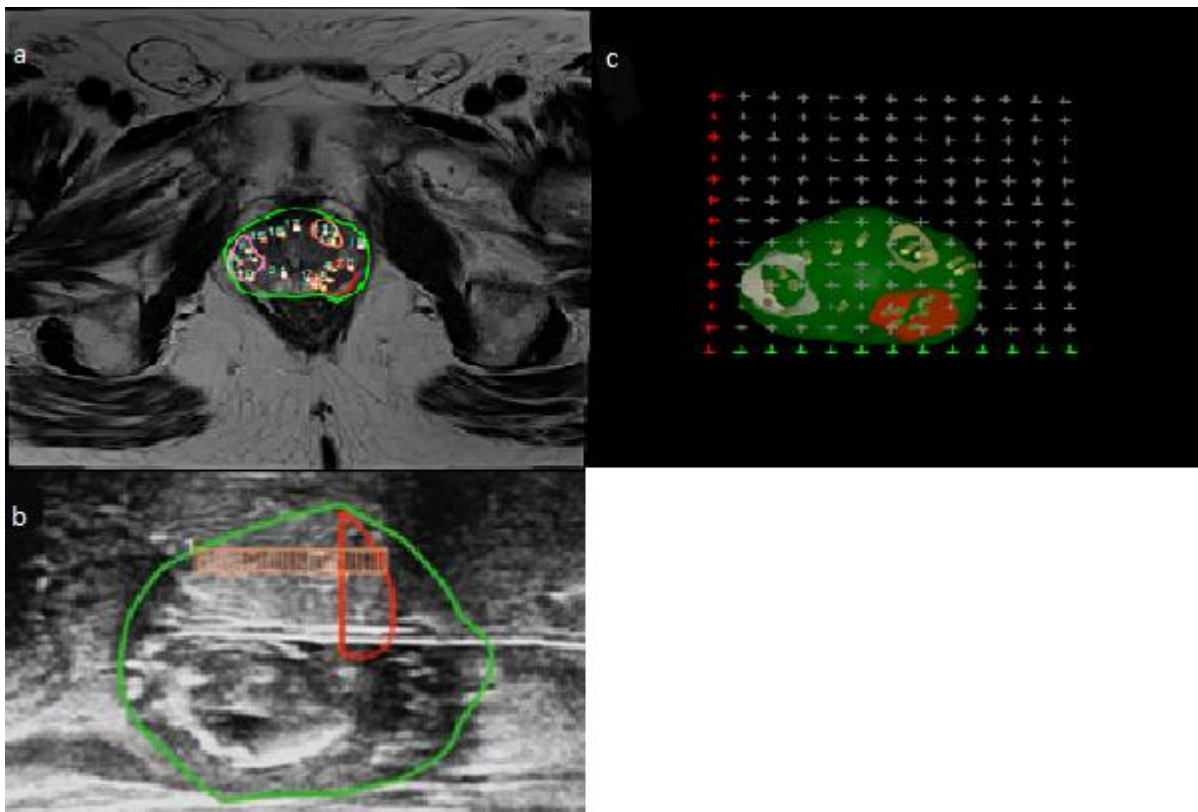


Abbildung 11. Teile des BioJet®- Biopsy-Reports

- a) Lokalisation der einzelnen Biopsien mit konturierten Arealen 2D
- b) Echtzeitdokumentation der einzelnen Biopsy-cores
- c) 3D Rekonstruktion der biopsierten Prostata

3.5. Systematische perineale Biopsie der Prostata

In Anlehnung an die aktuellen deutschen S3-Leitlinien erfolgten bei allen unseren Patienten, die einen auffälligen MRT-Befund hatten (PIRADS ≥ 3), zusätzlich zu den läsionsgezielten Biopsien auch systematische perineale Biopsien der Prostata. Bei Patienten mit einem unauffälligen MRT-Befund (PIRADS ≤ 2), jedoch mit klinischem Verdacht auf ein Karzinom, wurde eine systematische perineale Prostatabiopsie zum möglichst sicheren Ausschluss eines

Prostatakarzinoms durchgeführt. Die systematische perineale Biopsie erfolgt unter antibiotischer Prophylaxe und in Vollnarkose nach Ginsburgprotokoll.

3.6. Histopathologie

Die entnommenen Gewebeproben wurden im Institut für allgemeine und spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes histologisch untersucht. Jeder einzelne Stanzzyylinder (max. 2,5 cm Länge, 18 Gauge Durchmesser) wurde mit einer Nummer versehen und den vom Urologen vormarkierten Läsionen zugeordnet (s. Abbildung 12).

Antrag auf histologische Begutachtung
 Prof. Dr. med. R. M. Scharf
 Direktor des Institut für Allg. und Spec. Pathologie
 Path. Institut, Universitätsklinikum Saarland
 Telefon: 0 68 41 16 2 38 50 - 51

a

Krankenkasse: _____ (Für Kassenzuschreibung Übersetzungsschein notwendig)
 Name des Versicherten: _____ Vorname: _____ geb. am: _____
 Name des Patienten: _____ Vorname: _____ geb. am: _____
 Wohnort: _____
 Name des Einweisenden: _____ (Stempel und Unterschrift)
 intern _____
 Patient: _____ (Name) (Vorname)
 Geb.-Datum: _____ Beruf: _____
 Untersuchungsmaterial: _____ (Fixation in 4%igen Formalin)
 Histologische Voruntersuchung: _____ E. Nr. _____
 Klinische Angaben: _____
 Klinische Fragestellung: _____
 Verdachtsdiagnose: _____
 Telefon: _____
 Datum: _____ (Stempel und Unterschrift)

b

1 - 0,8	11 - 1,0	21 - 1,0
2 - 1,4	12 - 1,0	22 - 0,5
3 - 1,4	13 - 1,2	23 - 0,5
4 - 0,8	14 - 1,3	24 -
5 - 0,5	15 - 1,3	25 -
6 - 0,7	16 - 0,7	26 -
7 - 1,0	17 - 1,4	27 -
8 - 1,5	18 - 0,8	28 -
9 - 0,6	19 - 0,6	29 -
10 - 0,6	20 - 1,6	30 -
		31 -
		32 -

Abbildung 12. Histopathologischer Schein zur Dokumentation der Stanzzyylinder

- Vorderseite mit klinischen Angaben
- Rückseite mit numerischer Angabe der Stanzzyylinder und Länge der Zylinder in cm

Alle Stenzen wurden über mindestens 24 Stunden in einer 4%igen gepufferten Formalinlösung fixiert (s. Abbildung 13). Das Gewebe wurde für die histologische Untersuchung mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und anschließend mikroskopisch durch die Fachärzte des Instituts auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms untersucht. Als Hilfsmittel in der Diagnose eines Prostatakarzinoms wurde in manchen Fällen eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt. Den immunhistochemischen Nachweis von AMACR (α -Methylacyl-CoA Racemase) und/oder den Verlust des P63 Marker der basalen Zellschicht wurden als positive

Kriterien für ein Prostatakarzinom betrachtet. Zusätzlich wurde die Stanzlänge in Millimeter, sowie die Tumorausdehnung in Millimeter/Prozent pro Stanze bestimmt. Abschließend wurden die Präparate bei einer Karzinomdiagnose nach dem Gleason-Score sowie der WHO-Risikogruppe histologisch klassifiziert. Zeigten sich mehrere Tumorherde unterschiedlichen Gleason Scores innerhalb einer PIRADS-Läsion, so wurde der maximale Gleason-Score für die gesamte Läsion gewertet.

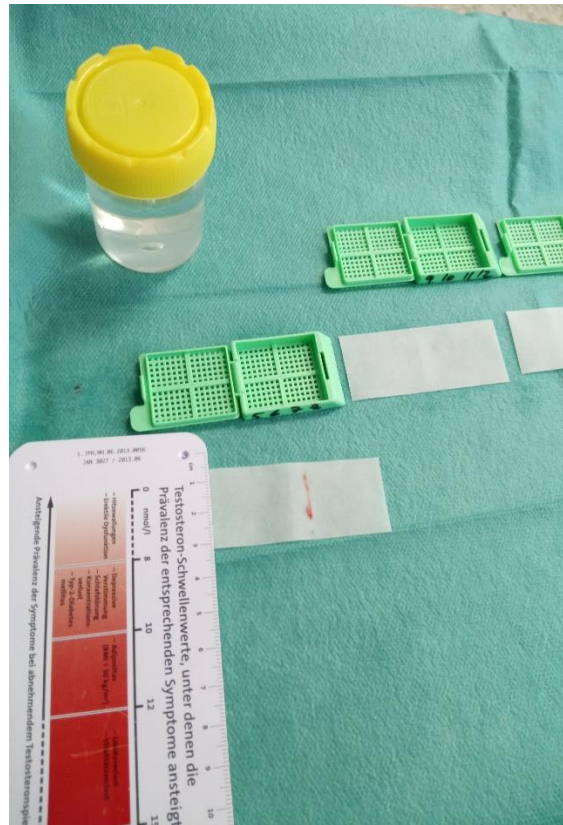


Abbildung 13. Stanzzyylinder nach Fusionsbiopsie der Prostata (Kassette mit maximal 4 Stanzzyylinder und Becher mit Formalin zum Einbetten)

Ein Teil der Patienten mit Karzinomdiagnose erhielt in unserer Klinik im Anschluss eine roboter-assistierte radikale Prostatovesikulektomie. Auch das Prostataektomiepräparat wurde am Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes makroskopisch und feingeweblich untersucht.

3.7. Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Initial erfolgte eine deskriptive, zusammenfassende Statistik der Daten bezogen auf Patientencharakteristika, mpMRT der Prostata, Fusionsbiopsie der Prostata und Prostatektomie. Für die intervall-skalierten Daten wurde der Mittelwert und für

die nominalen oder ordinal skalierten Daten die absoluten und prozentuellen Häufigkeiten beschrieben. Um eine Aussage über die Sensitivität und Spezifität der Karzinomdetektion mittels mpMRT der Prostata oder mittels digital-rektaler Untersuchung nach Durchführung der transperinealen Fusions- und/oder systematischer Biopsie der Prostata treffen zu können wurden Kreuztabellen zwischen der mpMRT-Detektion beziehungsweise Detektion in der DRU sowie den histologischen Ergebnissen angefertigt und aus diesen die Sensitivität und Spezifität des mpMRT beziehungsweise der digital-rektalen Untersuchung berechnet. Für die Analyse der Tumordetektion in Abhängigkeit der Anzahl an Vorbiopsien, des PIRADS-Befundes und der Stanzen-Anzahl pro Läsion wurde der Chi- Quadrat Test mit anschließenden post-Hoc Analysen mit Bonferroni-Korrektur verwendet. Um eine Korrelation zwischen den transvesikal-sonographisch, transrektal-sonographisch und im MRT gemessen Prostatavolumina festzustellen, wurde ein Pearson-Rangkorrelationskoeffizient berechnet und anschließend, zur Objektivierung, eine lineare Regression durchgeführt. Eine Upgrade-Rate wurde durch den Vergleich zwischen den histologischen Befunden der Fusionsbiopsie und der radikalen Prostatektomie ermittelt. Für alle statistischen Tests wurde ein $p < 0,05$ als Referenz für eine statistische Signifikanz benutzt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

In unserer Kohorte von 341 Patienten betrug das Durchschnittsalter 65,3 Jahre ($\pm 7,4$ Standardabweichung) [Range 46;80]. Der PSA vor Biopsie lag im Mittel bei 10,3 ng/ml ($\pm 8,1$) [0,4-85,5]. Nach einer leitliniengerechten Indikationsstellung erfolgte bei allen Patienten mit einem PIRADS ≥ 3 mpMRT-Befund eine transperineale MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata oder eine systematische transperineale Biopsie der Prostata. Alle Patienten mit einem PIRADS < 3 mpMRT-Befund erhielten eine systematische transperineale Biopsie nach dem Ginsburgprotokoll. 116 Männer mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom nach MRT/TRUS- oder systematischer transperinealer Prostatabiopsie wurden in unserer Klinik mittels roboter-assistierter radikaler Prostatektomie therapiert. Wie in Tabelle 12 dargestellt, wurde die Gesamtkohorte von 341 Patienten anhand der Anzahl von Vorbiopsien in drei Hauptgruppen eingeteilt (keine Vorbiopsien, ≥ 1 Vorbiopsie, Patienten unter aktiver Überwachung). In der aktiven Überwachungsgruppe waren bei Initialdiagnose 29 Patienten mit einem Gleason Score 3+3=6, drei Patienten mit einem Gleason Score 3+4=7a, ein Patient mit einem Gleason Score 4+3=7b sowie ein Patient ohne dokumentierten initialen histologischen Befund. Bei fünf Patienten war das Prostatakarzinom inzidentell im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata festgestellt worden: vier Patienten mit Gleason Score 3+3=6 und ein Patient mit Gleason Score 3+4=7a.

Tabelle 12. Unterteilung der Gesamtkohorte in drei Hauptgruppen anhand der Anzahl an Vorbiopsien bzw. Einschluss in ein Programm zur aktiven Überwachung

Vorbiopsien	Anzahl Patienten
*Naive Patienten	142
≥ 1 Vorbiopsie	165
Aktive Überwachung	34

* Keine Vorbiopsien

4.2. Ergebnisse mpMRT

Durch die mpMRT Untersuchung wurden bei 308 Patienten insgesamt 515 tumorsuspekte Läsionen entdeckt (s. Tabelle 13). Bei 33 Patienten konnte radiologisch keine auffällige Läsion festgestellt werden (PIRADS 2 Befund). Bei diesen Patienten erfolgte eine systematische transperineale Biopsie nach Ginsburgprotokoll. Durchschnittlich wurden 1,67 Läsionen pro Patient festgestellt. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Hauptgruppe der

Patienten und den PIRADS Läsionen konnte dokumentiert werden ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,05$). Im Vergleich zu den anderen Gruppen wurden in der Naiven-Patientengruppe statistisch signifikant mehr PIRADS 5 Läsionen und in der ≥ 1 Vorbiopsie-Gruppe mehr PIRADS 4 Läsionen dokumentiert (Tabelle 14).

Tabelle 13. Einteilung der mpMRT-Läsionen

MRT Klassifikation	Anzahl Läsionen	Patienten Anzahl
PIRADS 3	27	16
PIRADS 4	386	218
PIRADS 5	102	74
Gesamt	515	308

Tabelle 14. Einteilung der mpMRT-Läsionen nach Hauptgruppen

MRT- Befund	PIRADS 3	PIRADS 4	PIRADS 5	Gesamt
Hauptgruppen				
Aktive Überwachung	3	21	14	38
Naive Patienten	7	182	46	235
≥ 1 Vorbiopsie	17	183	42	242
Gesamt	27	386	102	515

Unabhängig von der Anzahl an Vorbiopsien wurden die meisten mpMRT Befunde als PIRADS 4 klassifiziert (s. Tabelle 15). Auch mit zunehmendem Anstieg der Vorbiopsien blieb der prozentuale Anteil der PIRADS 4 Befunde relativ konstant (keine Vorbiopsien: 74% PIRADS 4 Befunde, eine Vorbiopsie: 72% PIRADS 4 Befunde, zwei Vorbiopsien: 81% PIRADS 4 Befunde, drei oder mehr Vorbiopsien: 82% PIRADS 4 Befunde).

Tabelle 15. Einteilung der mpMRT Befunde in Abhängigkeit der Anzahl von Vorbiopsien

Anzahl Vorbiopsien	0	1	2	≥ 3	Gesamt
MRT Befund					
PIRADS 3	10	13	2	2	27
PIRADS 4	203	124	40	19	386
PIRADS 5	60	33	7	2	102
Gesamt	273	170	49	23	515

4.3. Prostatavolumetrie

Um eine Aussage über die Korrelation zwischen verschiedenen Methoden der Prostatavolumenmessung treffen zu können, wurden alle Daten der mittels mpMRT, transrektaler Sonographie oder transvesikaler Sonographie gemessenen Prostatavolumina gesammelt. Es lagen Prostatavolumina auf Grundlage des mpMRT, transrektaler und transvesikaler Sonographie in 272, 161 bzw. 40 Fällen vor (s. Tabelle 16).

Tabelle 16. Unterschiedliche Methoden für die Messung des Prostatavolumens

Messung der Prostatavolumina	MRT	TRUS*	Transvesikal	nicht Ultraschall spezifiziert
Anzahl Patienten	272	161	40	86
Mittelwert [ml]	71,4	61,9	59,1	54,3
Std.- Abweichung	35,7	32,5	26,6	22,5
Minimum	15,2	8,0	10,0	18,0
Maximum	232,5	173,0	130,0	170,0

*transrektaler Ultraschall

4.3.1. Korrelation zwischen mpMRT und transrektaler Sonographie

Es wurde insgesamt bei 128 Patienten die Prostatavolumetrie sowohl nach mpMRT als auch nach transrektaler Sonographie dokumentiert (s. Tabelle 17). Um die Übereinstimmung zwischen den im mpMRT und transrektal sonographisch gemessenen Prostatavolumina zu objektivieren, wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet (s. Abbildung 14). Dieser betrug 0,85 mit einem $p < 0,05$. Dadurch zeigte sich eine stark positive, statistisch signifikante Korrelation unseres Modells.

Tabelle 17. Prostatavolumen sowohl im MRT als auch transrektal sonographisch gemessen (128 Patienten)

Messung der Prostatavolumina	MRT	TRUS*
Mittelwert [ml]	73,5	60,9
Std.- Abweichung	32,5	32,5
Minimum	19,2	16,0
Maximum	232,5	173,0

*transrektaler Ultraschall

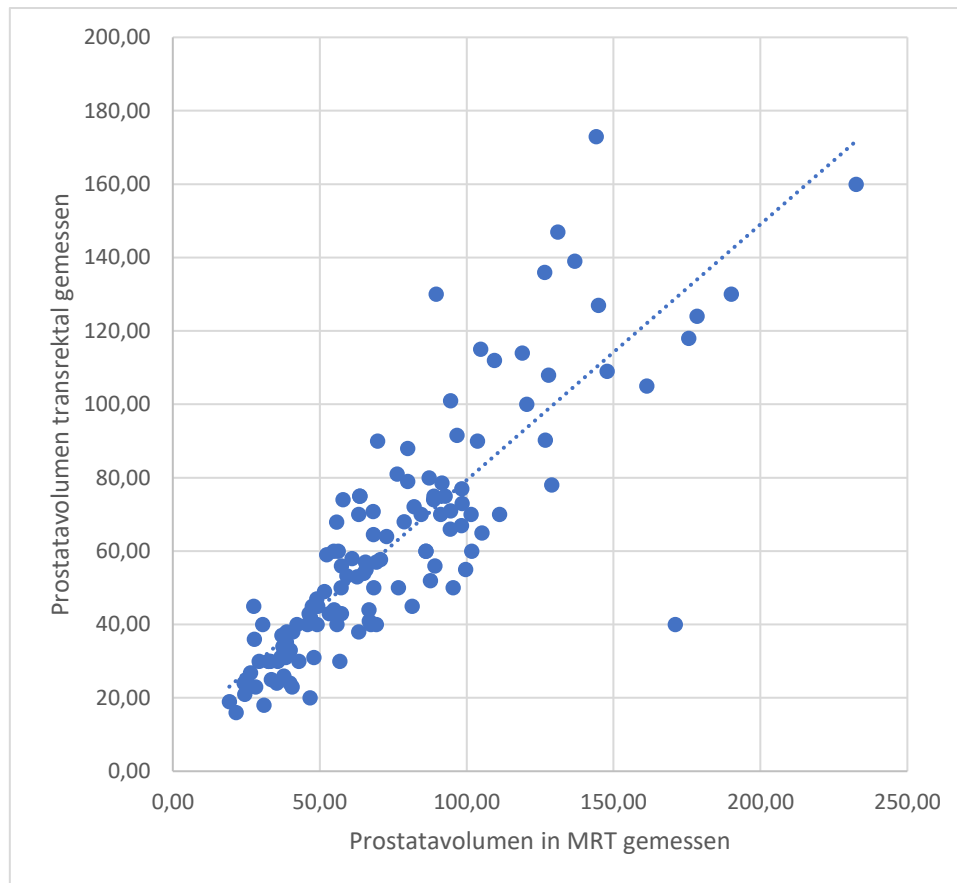


Abbildung 14. Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den transrektal-sonographisch und im MRT gemessenen Prostatavolumen

Folgend wurde eine lineare Regression kalkuliert, um ein Modell für die Abhängigkeit zwischen den beiden Messungen zu generieren. Dieser ergab ein R Quadrat von 71% als starker Marker für die positive Korrelation des Modells (s. Tabelle 18), $p < 0,05$ und die folgende Formel:

Prostatavolumen transrektal gemessen = $0,69 \cdot \text{Prostatavolumen in MRT gemessen} + 17,8 \text{ ml}$ - Eine Prostata von 80 ml in MRT wird demnach transrektal mit 73,6 ml ausgemessen.

Tabelle 18. Zusammenfassung der Regressionsanalyse für im mpMRT gemessene Prostatavolumina als Vorhersagen für die transrektal gemessenen Prostatavolumina

Variable	B	95% KI	β	t	p
Konstant	9,63	[3,17 16,09]		2,95	0,00
Prostatavolumen in MRT gemessen	0,69	[0,62 0,77]	0,846	17,82	0,00

Korrigiertes R-Quadrat- 0,71; KI – Konfidenzintervall für B

4.3.2. Korrelation zwischen mpMRT und transvesikaler Sonographie

Bei 32 Patienten wurde eine Prostataavolumetrie sowohl im mpMRT als auch transvesikal-sonographisch durchgeführt (s. Tabelle 19). Für die Objektivierung der Korrelation zwischen den im mpMRT und transvesikal-sonographisch gemessenen Prostataavolumina wurde eine Rechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten durchgeführt (s. Abbildung 15). Dieser betrug 0,88 mit einem $p < 0,05$.

Tabelle 19. Prostataavolumen sowohl im MRT als auch transvesikal sonographisch gemessen (32 Patienten)

Messung der Prostataavolumina	MRT	Transvesikal sonographisch
Mittelwert [ml]	69,5	60,8
Std.- Abweichung	33,4	26,0
Minimum	21,2	25,0
Maximum	154,9	130,0

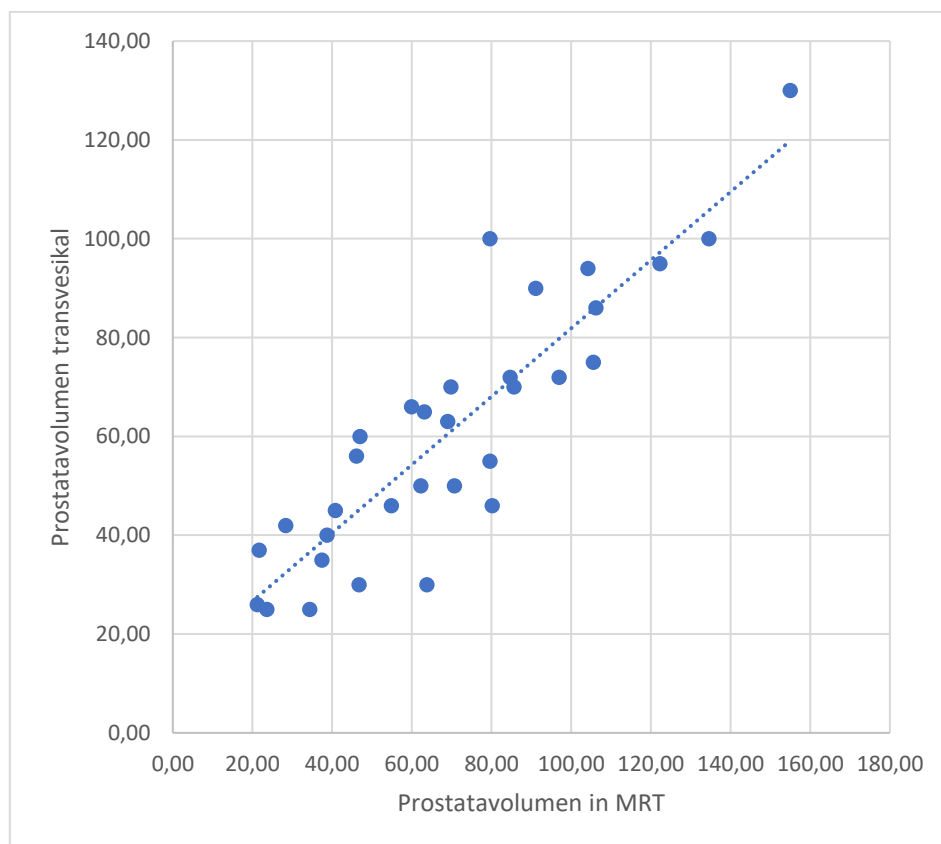


Abbildung 15. Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den transvesikal-sonographisch und im MRT gemessenen Prostataavolumen

Dadurch konnte eine stark positive, statistisch signifikante Korrelation unseres Modells festgestellt werden. Folgend wurde eine lineare Regression berechnet, um ein lineares Modell für die Abhängigkeit zwischen den beiden Messungen zu generieren (s. Tabelle 20). Mit einem R Quadrat von 78% wurde die folgende Formel berechnet:

Prostatavolumen transvesikal gemessen = Prostatavolumen im MRT gemessen*0,69 + 12,8 ml.

Laut unseres Modells wird eine Prostata von 80 ml im MRT mit 68 ml transvesikal-sonographisch ausgemessen.

Tabelle 20. Zusammenfassung, nach APA- Format, der Regressionsanalyse für Prostatavolumina im MRT gemessen als Vorhersage für die transvesikal-sonographisch ausgemessenen Prostatavolumina

Variable	B	95% KI	β	t	p
Konstant	12,83	[2,56 23,10]		2,55	0,01
Prostatavolumen im MRT gemessen	0,69	[0,55 0,82]	0,88	10,55	0,00

Korrigiertes R-Quadrat- 0,78; KI – Konfidenzintervall für B

4.4. Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet®-System

4.4.1. Periinterventionelle Daten

33 Patienten wurden bei einem PIRADS 2 mpMRT-Befund systematisch transperineal nach Ginsburgprotokoll biopsiert. 308 Patienten wurden bei einem PIRADS ≥ 3 mpMRT- Befund sowohl systematisch als auch gezielt transperineal biopsiert. Die durchschnittliche Zeit zwischen Durchführung der mpMRT Untersuchung und der Stanzbiopsie betrug 36 Tage. Es wurden insgesamt 3.087 Stenzen aus auffälligen Läsionen und 4.608 systematische Stenzen entnommen. Die mediane Anzahl der Stenzen lag bei 6 Stenzen pro auffällige Läsion und 12,7 systematischen Stenzen pro Patient bei PIRADS ≥ 3 Befund bzw. 20,9 systematischen Stenzen pro Patient bei PIRADS 2 Befund in mpMRT.

4.4.2. Histologie

Relevant für die Fusionsbiopsie ist inwiefern der Tumorverdacht durch das mpMRT auch tatsächlich histologisch bestätigt werden kann. Im Vergleich zur den 515 im mpMRT entdecken tumorsuspekten Läsionen (PIRADS ≥ 3), wurden histologisch insgesamt 206 als Karzinom klassifiziert (40%). Die Tumordetektionsrate zeigte eine positive Korrelation mit dem PIRADS

Score (s. Tabelle 21) - PIRADS 3 Detektion 26%; PIRADS 4 Detektion 35% und PIRADS 5 Detektion 62%).

Tabelle 21. Histologische Ergebnisse in Abhängigkeit des mpMRT- Befundes

Histologie	Gl. 6	Gl. 7a	Gl. 7b	Gl. 8	Gl. 9	o.M.*	Gesamt
PIRADS							
3	1	5	0	0	1	20	27
4	26	71	27	10	2	250	386
5	8	33	12	5	5	39	102
Gesamt	35	109	39	15	8	309	515

*o.M. – ohne Malignität

4.4.2.1. Hauptgruppen

Unterteilt nach der Anzahl an Vorbiopsien konnte sowohl läsions- als auch patientenabhängig eine höhere Tumordetektionsrate bei den naiven im Vergleich zu den vorbiopsierten Patienten festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz. ($\chi^2 = 7,1$, $p > 0,05$ - Tabelle 22)

Tabelle 22. Histologische Bewertung der Fusionsbiopsien der biopsierten Patienten

Vorbiopsie- Gruppen	Histologie	*Gl. 6	Gl. 7a	Gl. 7b	Gl. 8	Gl. 9	Gesamt positiv	o.M. **	Gesamt
Naive Patienten		17	45	12	8	4	86	56	142
≥1 Biopsie		16	30	16	6	3	71	94	165
Active Surveillance		9	8	3	1	1	22	12	34
Gesamt		42	83	31	15	8	179	162	341

*Gl. – Gleason Score; **o.M. – ohne Malignität

In Abhängigkeit der mpMRT- Läsionen konnte eine höhere Detektionsrate von Gleason 7a Tumoren bei naiven und von Gleason ≥7b Tumoren bei vorbiopsierten Patienten nachgewiesen werden, jedoch nicht statistisch signifikant (s. Tabelle 23).

Tabelle 23. Histologische Bewertung der Fusionsbiopsien pro Läsion

Histologie Vorbiopsie-Gruppen	*Gl. 6	Gl. 7a	Gl. 7b	Gl. 8	Gl. 9	o.M.**	Gesamt
Naive Patienten	10	52	11	8	1	153	235
≥1 Biopsie	10	29	16	4	3	180	242
Active Surveillance	4	4	1	0	1	28	38
Gesamt	24	85	28	12	5	361	515

*Gl.-Gleason Score; **o.M. – ohne Malignität

4.4.2.2. Auswertung in Abhängigkeit der Anzahl von Vorbiopsien

Für eine bessere Analyse der Tumordetektionsrate in Abhängigkeit von der Anzahl an Vorbiopsien wurde eine Kreuztabelle zwischen der Malignitätsdetektion und der Anzahl von Vorbiopsien angefertigt (s. Tabelle 24). Der Chi- Quadrat-Test war nicht statistisch signifikant. Die Detektionsrate war umso geringer, je häufiger die Patienten vorbiopsiert waren: 34% der Stenzen bei Patienten ohne Vorbiopsien; 28% bei Patienten mit einer Vorbiopsie; 19% bei Patienten mit 2 oder mehrere Vorbiopsien.

Tabelle 24. Tumordetektion/Läsion in Abhängigkeit der Anzahl von Vorbiopsien

Histologie	Malignität	Keine Malignität	Gesamt
Anzahl Vorbiopsien			
0	92	181	273
1	48	122	170
≥2	14	58	72
Gesamt	154	361	515

4.4.2.3. Diagnostische Leistungsfähigkeit der mpMRT der Prostata

Um herauszufinden, ob eine Korrelation zwischen dem mpMRT der Prostata und dem histologischen Ergebnis der Fusionsbiopsie existiert, wurde die statistische Signifikanz in der Tabelle 25 überprüft.

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass der PIRADS-Befund (zusammengefasst in 3 untergeordneten Kategorien) und die Tumordetektionsrate signifikant assoziiert sind: $\chi^2 = 19,9$, $p < 0,05$. Post-hoc-Vergleiche der PIRADS-Befunde und Tumordetektion nach Bonferroni- Korrektur zeigten, dass PIRADS 5-, im Vergleich zu PIRADS 3- und PIRADS 4-

Befunden mit einer statistisch signifikant höheren Tumordetektionsrate einhergingen (nach Bonferroni- Korrektur $p < 0,05$ bzw. $0,05$).

Tabelle 25. Tumordetektion in Abhängigkeit vom PIRADS-Score

	Histologie	Malignität	Keine Malignität	Gesamt
MRT Befund				
PIRADS 3		7	20	27
PIRADS 4		98	288	386
PIRADS 5		49	53	102
Gesamt		154	361	515

4.4.2.4. Diagnostische Leistungsfähigkeit der systematischen Prostatabiopsien

Um die diagnostische Leistungsfähigkeit der systematischen transperinealen Prostatabiopsie zu überprüfen, wurde eine Analyse der Tumordetektionsrate in Abhängigkeit der Methode der Detektion (gezielt und systematisch versus nur gezielt versus nur systematisch) bei Patienten mit einem PIRADS ≥ 3 mpMRT Befund durchgeführt. Durch den Verzicht auf die zusätzlichen systematischen Biopsien in dieser Subgruppe hätte man 13 Gleason Score 6 (3,8% der Patienten) sowie 20 Gleason Score $\geq 7a$ (5,8% der Patienten) Tumore übersehen (s. Tabelle 26).

Tabelle 26. Histologische Ergebnisse in Abhängigkeit der Biopsiemethode (gezielt, systematisch oder gezielt und systematisch) bei mpMRT Befunden PIRADS ≥ 3 (308 Patienten)

Methode der Stanze	Gezielt und systematisch	Nur gezielt	Nur systematisch	Total
Histologie				
Gleason 6	10	11	13	34
Gleason 7a	49	18	9	76
Gleason 7b	14	9	5	28
Gleason 8	6	6	4	16
Gleason 9	2	3	2	7
Gesamt	81	47	33	161

10 Gleason Score $\geq 7a$ (3,4% der Patienten) und 8 Gleason Score 6 (2,3% der Patienten) Tumore wurden durch die additive Bildgebung mittels mpMRT nicht detektiert (s. Tabelle 27).

Tabelle 27. Histologie der Prostatabiopsien von Patienten mit PIRADS 2 Befund

Histologischer Befund	Anzahl
Gleason Score 6	8
Gleason Score 7a	6
Gleason Score 7b	2
Gleason Score 8	1
Gleason Score 9	1
ohne Malignität	15
Gesamt	33

4.4.2.5. Tumordetektion in der aktiven Überwachungsgruppe

Von unseren 341 Patienten befanden sich 34 unter aktiver Überwachung. Im Rahmen dieser unter aktiver Überwachung durchgeführten Re-Biopsien konnte ein Upgrade bei 13 Patienten (38%) festgestellt werden, bei 12 Patienten konnte kein Tumor gefunden werden. 8 Patienten aus der aktiven Überwachungsgruppe haben sich nach Fusionsbiopsie für eine radikale Prostatektomie entschieden.

Tabelle 28. Histologische Bewertung der Fusionsbiopsie in der aktiven Überwachungsgruppe

Histologischer Befund	Anzahl	Vorherige Histologie
Gl. 6	9	9 X Gl. 6
Gl. 7a	8	8 x Gl. 6
Gl. 7b	3	2 x Gl. 7a; 1x Gl. 6
Gl. 8	1	1 x Gl. 7b
Gl. 9	1	unbekannt
Keine Malignität	12	10 x Gl. 6; 2 x Gl. 7a
Gesamt	34	

*Gl. – Gleason Score

4.4.2.6. Tumordetektion abhängig von der Anzahl der Stanzen pro Läsion

Um den Einfluss der Anzahl von pro Läsion entnommenen Biopsien auf die Tumordetektionsrate zu untersuchen wurden mehrere Patientengruppen in Abhängigkeit der Biopsienanzahl pro Läsion gebildet (s. Tabelle 29).

Bei einem p-Wert $<0,05$ lag eine statistische Korrelation zwischen der Tumordetektion und der Stanzenanzahl pro Läsion mit einem kleinen bis mittleren Effekt ab einem Cramer-V- Score von 0,3 vor.

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass die Stanzenanzahl (zusammengefasst in 6 untergeordnete Kategorien) und die Tumordetektionsrate signifikant assoziiert sind: $\chi^2 = 36,0$, $p < 0,05$. Post-hoc-Vergleiche der Stanzenanzahl und Tumordetektion nach Bonferroni-Korrektur zeigten, dass ab 7 Stanzen pro Läsion eine statistisch signifikant höhere Tumordetektionsrate zu erwarten ist (p nach Bonferroni-Korrektur für Gruppe 5 und 6 $< 0,05$). Im Vergleich dazu war die Tumordetektion bei den anderen Gruppen statistisch ähnlich.

Tabelle 29. Tumordetektion in Abhängigkeit der Anzahl von Stanzen pro Läsion

	Histologie	Malignität	Keine Malignität	Gesamt
Anzahl Stanzen				
Gruppe 1 (1-3 Stanzen)		12	54	66
Gruppe 2 (4 Stanzen)		18	65	83
Gruppe 3 (5 Stanzen)		23	82	105
Gruppe 4 (6 Stanzen)		23	71	94
Gruppe 5 (7-8 Stanzen)		36	50	86
Gruppe 6 (≥ 9 Stanzen)		42	39	82
Gesamt		154	361	515

Gruppe 1: vom 1 bis 3 Stanzen pro Läsion; Gruppe 2: 4 Stanzen pro Läsion; Gruppe 3: 5 Stanzen pro Läsion; Gruppe 4: 6 Stanzen pro Läsion; Gruppe 5: 7 oder 8 Stanzen pro Läsion; Gruppe 6: ≥ 9 Stanzen pro Läsion.

4.4.2.7. mpMRT Sensitivität und Spezifität

Um eine Aussage über die Genauigkeit der Karzinomerkennung mit dem mpMRT der Prostata treffen zu können, wurden die Sensitivität und Spezifität abhängig der histopathologischen Ergebnisse nach der Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System/transperineal nach Ginsburgprotokoll berechnet. Bei Patienten mit einem PIRADS ≥ 3 (n=308) wurden 161 Tumore und bei Patienten mit einem PIRADS 2 (n=33) 18 Tumore entdeckt.

In unserer Kohorte betrug die Sensitivität und Spezifität der mpMRT nach Fusionsbiopsie der Prostata mit systematischer Ergänzung mit dem BioJet® System 89% bzw. 9%. Der negative Vorhersagewert lag bei 45% und der positive Vorhersagewert bei 52% (s. Tabelle 30).

Tabelle 30. Detektionsrate des BioJet® Systems mit zusätzlicher systematischer Biopsie

MRT Befund	Histologie	Malignität	Keine Malignität	Gesamt
Positiv (PIRADS≥3)		161	147	308
Negativ (PIRADS 2)		18	15	33
Gesamt		179	162	341

4.4.3. Komplikationen

Insgesamt traten nach der Fusionsbiopsie bei 15 (4%) Patienten Komplikationen auf. Hierzu gehörten eine fieberhafte Prostatitis (Clavien Dindo II), 9 Harnverhalte, zwei Makrohämaturien, zwei Dysurien und ein perineales Hämatom (Clavien Dindo I). Die Patienten mit Harnverhalt wurden ambulant mit einem Blasenkatheter versorgt. Anschließend erfolgte ein Katheterauslassversuch in einem ambulanten Setting. Der Patient mit fieberhafter Prostatitis wurde stationär zur parenteralen antibiotischen Therapie sowie Harnableitung aufgenommen. Die Makrohämaturien waren nicht ausgeprägt und erforderten keine weitergehende Therapie.

4.4.4. Tumordetektion durch die digital-rektale Untersuchung

Bezüglich der digital-rektalen Untersuchung wurden in unserer Kohorte 215 (63%) Patienten als suspekt und 74 (22%) als asuspekt eingeordnet. Bei 52 (15%) Männern wurde das Ergebnis der Untersuchung nicht dokumentiert. Um die Genauigkeit der Untersuchung zu verifizieren, wurden in einer Kreuztabelle das Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung dem histologischen Befund nach Fusionsbiopsie mit dem BioJet® System/transperineal nach Ginsburgprotokoll gegenübergestellt. Die Sensitivität der DRU lag hierbei bei 35% und die Spezifität bei 86% (s. Tabelle 31).

Tabelle 31. Detektionsrate der digital-rektalen Untersuchung

Tastbefund	Histologie	Malignität	Keine Malignität	Gesamt
Suspekt		57	17	74
Asuspekt		103	112	215
Gesamt		160	129	289

4.5. Radikale Prostatektomie nach Fusionsbiopsie

Aus unserer Kohorte haben sich 116 Patienten nach Fusionsbiopsie der Prostata bei Tumornachweis für eine radikale Prostatektomie in unserer Abteilung entschieden. Die durchschnittliche Zeit zwischen Biopsie und Operation betrug 75 Tage. Die meisten Tumore hatten im Prostatektomiepräparat einen Gleason Score von 3+4=7a (56%) und ein pT2c-Stadium (51%) (s. Tabelle 32). 17 (14%) Patienten zeigten ein Upgrade im Prostatektomiepräparat gegenüber dem Ergebnis der Fusionsbiopsie.

Tabelle 32. Histologische Klassifikation der Prostatektomiepräparate

TNM Klassifikation	Patienten Anzahl
pT2a	9
pT2b	1
pT2c	60
pT3a	36
pT3b	10
Gesamt	116
Histologische Befunde	
Gleason-Score 6	14
Gleason-Score 7a	65
Gleason-Score 7b	18
Gleason-Score 8	11
Gleason-Score 9	6
y*	2
Gesamt	116

*vorbehandelt mittels Radiatio oder/und antihormoneller Therapie

Von den 116 Patienten, die nach der Fusionsbiopsie in unserer Abteilung prostatektomiert wurden, konnte durch die systematische Biopsie allein nur bei 34 (29%) Patienten ein Tumor festgestellt werden. Im Vergleich hierzu wurden 104 (89%) Tumore durch die mpMRT-Untersuchung erkannt. Die digital-rektale Untersuchung hat 41 (35%) Tumore erkannt.

5. Diskussion

Die Biopsie der Prostata, bei welcher das MRT in die Biopsiestrategie miteinbezogen wird, findet hohe Akzeptanz und klinische Anwendung unter Urologen in Deutschland. Darüber hinaus ist sie das Mittel der Wahl zur Verbesserung der Risikostratifizierung des lokalisierten Prostatakarzinoms und für das follow-up im Rahmen der aktiven Überwachung (Saar et al., 2020). Um die diagnostische Performance der transperinealen MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des MRT/TRUS-Fusionssystems BioJet® zu untersuchen, wurden die Daten der ersten 341 Patienten aus unserem Zentrum ausgewertet.

5.1. Allgemeine Daten

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 341 Patienten mittels MRT untersucht und hierdurch 515 auffällige MRT-Läsionen gefunden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,3 Jahre, der mittlere PSA-Wert vor Biopsie 10,3 ng/ml. Insgesamt wurden 4608 systematische und 3087 gezielte Biopsien entnommen. In einer repräsentativen Studie der Fusionsbiopsie der Prostata wurden insgesamt 251 Patienten mit 321 auffälligen MRT-Läsionen, einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und einem mittleren PSA-Wert vor der Biopsie von 6,5 ng/ml eingeschlossen (Rouviere et al., 2019). Dabei wurden insgesamt 3070 systematische und 810 gezielte Stenzen entnommen. In der zitierten Analyse wurden nur biopsie-naïve Patienten eingeschlossen, während wir eine inhomogene Kohorte berücksichtigt haben. Das erklärt mitunter die Unterschiede zwischen PSA-Wert, Anzahl der MRT-Läsionen und anschließenden Biopsien.

5.2. mpMRT der Prostata

Die mpMRT Untersuchung hat bei 341 unserer Patienten insgesamt 515 tumorsuspekte Läsionen, im Durchschnitt 1,7 Läsionen pro Patient, ergeben. Insgesamt wurden bei 5% der Patienten PIRADS 3, 63% PIRADS 4 und 22% PIRADS 5-Befunde dokumentiert. Bei 33 Patienten (10%) konnte radiologisch keine auffällige Läsion (PIRADS 2) beschrieben werden. Laut einer Studie, welche die Übereinstimmungen der Radiologen in der Befundung der mpMRT der Prostata analysierte, variierte der Anteil der PIRADS 2-Befunde zwischen multiplen Radiologen im Bereich von 12 bis 30% in der gleichen Kohorte (Sonn et al., 2019). Ferner wurde in der Referenzstudie von Ahmed et al. zur Genauigkeit der herkömmlichen Prostatabiopsie und der mpMRT Untersuchung der Prostata bei 27% der Patienten eine unauffällige MRT Untersuchung dokumentiert (Ahmed et al., 2017). Bei niedriger Tumordetektion in dieser PIRADS-Kategorie empfiehlt diese Studie, dass Männer mit

PIRADS-Werten <3 ohne Prostatabiopsie sorglos beobachtet werden können. Andere relevante Studien für die mpMRT Untersuchung zeigen eine prozentuelle Distribution der negativen MRT-Ergebnisse von 21%, 28% bzw. 49% (Kasivisvanathan et al., 2018; Rouviere et al., 2019; van der Leest et al., 2019).

Zwischen den naiven und vorbiopsierten Patienten konnte ein tendenzieller Anstieg der PIRADS 3-Befunde um ca. 4% in der vorbiopsierten Patienten-Gruppe beobachtet werden, während in anderen klinischen Studien die Prävalenz von PIRADS 3-Befunden bei naiven Patienten durchschnittlich 20% betrug und in der vorbiopsierten Patienten-Gruppe sogar bei bis zu 33% lag (Padhani et al., 2019).

Die Prävalenz der PIRADS 3-Befunde hängt unter anderem von der Qualität der mpMRT sowie dem Fachwissen und der Erfahrung des Radiologen ab (van der Leest et al., 2019). Auf Grund inkompletter Standardisierung aller PIRADS-Kriterien variiert die Interpretation der MRT-Befunde zwischen den Radiologen. Diesbezüglich konnten auch mehrere Studien zeigen, dass die Bewertung der MRT-Bilder von erfahrenen Radiologen die Befundung mit der Kategorie PIRADS 3 verringern kann (Luzzago et al., 2019; Rosenkrantz et al., 2016a). Weiters wurde in einer repräsentativen Studie der Fusionsbiopsie gezeigt, dass eine zentrale Überprüfung der Bilder den Prozentsatz der PIRADS 3-Kategorie von 29% auf 13% reduzieren kann (Kasivisvanathan et al., 2018). Die insgesamt geringe Detektion von PIRADS 3 Läsionen (5%) bei unseren Patienten resultiert wahrscheinlich aus der konstanten Zweitüberprüfung aller MRT-Befunde durch erfahrene Radiologen innerhalb der Abteilung für diagnostische Radiologie des Uniklinikums des Saarlandes.

In unserer Kohorte wurden 77% der Läsionen bei Patienten ohne vorherige Biopsien und 75% der Läsionen bei Patienten mit mindestens einer negativen Vorbiopsie als PIRADS 4 dokumentiert. Betrachtet man die PIRADS 5-Befunde wurden 19% der Läsionen bei naiven und 17% der Läsionen bei Patienten mit mindestens einer negativen Vorbiopsie so beurteilt. Ahdoot et al. zeigten in ihrer Studie auch eine relativ konstante Befundung von PIRADS 4 und 5 Läsionen zwischen naiven und vorbiopsierten Patienten (PIRADS 4: 47,8% und 47,6%; PIRADS 5: 32,3% und 35,7%) (Ahdoot et al., 2020).

Um die Interobserver-Variabilität zu überprüfen, wurden in folgender Studie 503 MRT-Läsionen von mehreren Radiologen interpretiert. Die Ergebnisse zeigen eine breite Distribution der PIRADS-Klassifikation zwischen Radiologen mit 2-10% PIRADS 2-, 5-26% PIRADS 3-, 22-46% PIRADS 4- und 18-44% PIRADS 5- Befunden (Sonn et al., 2019).

Im Gegensatz dazu, wurden in unserer Kohorte insgesamt deutlich mehr PIRADS 4 Befunde dokumentiert. Dieser Unterschied könnte sich durch die Patientencharakteristika oder auch durch die strikten Kriterien der PIRADS 5 Kategorie erklären. Einige Patienten mit PIRADS 5 Befunden haben klinisch bereits ein so eindeutiges Karzinom, dass hier eine mpMRT der Prostata nach urologischer Untersuchung gar nicht mehr notwendig erscheint und daher auch

nicht in unserem Kollektiv durchgeführt wurde. Im Zuge der neuesten PIRADS-Klassifikation wurden die Kriterien, welche für ein Upgrade des PIRADS Befundes herangezogen werden, besonders im Hinblick auf Läsionen der peripheren Zone der Prostata, überarbeitet. Dadurch würden auch einige in unserem Kollektiv als PIRADS 4 dokumentierte Befunde nun der PIRADS 5 Klasse zugeordnet (Rudolph et al., 2020).

5.3. Tumordetektion

5.3.1. mpMRT versus Gleason Score

In unserer Kohorte konnte ein klinisch signifikanter Tumor bei 30% der PIRADS ≤ 2 Befunde dokumentiert werden, während in der PROMIS Studie (prospektive gepaarte Kohortenstudie zur Diagnosegenauigkeit der mpMRT der Prostata) nur 11% der Patienten mit negativen mpMRT der Prostata einen klinisch signifikanten Tumor hatten (Ahmed et al., 2017). Infolge dessen wurden Empfehlungen, dass Männer mit einem PIRADS 2 Befund ohne zusätzliche Prostatabiopsie sorglos beobachtet werden können, festgehalten. Sonn et al. zeigten aber, dass bei PIRADS 2 Befunden die Tumordetektion klinisch signifikanter Karzinome (mindestens Gleason $\geq 7a$) zwischen 13-60% liegt (Sonn et al., 2019). Auf Grund dieser erheblichen Variation kann eine negative MRT-Untersuchung als einziges Ausschlusskriterium für eine Prostatabiopsie nicht verwendet werden. Die aktuelle S3-Leitlinie kommt daher auch zu dem Schluss, dass bei einem unauffälligen mpMRT (PIRADS ≤ 2) ein Restrisiko für signifikante Tumoren besteht und daher eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte (Prostatakarzinom Leitlinien, 2021c).

Die Tumordetektion von klinisch signifikanten Tumoren in der Kategorie der mittleren Wahrscheinlichkeit (PIRADS 3) hängt von der Prävalenz des Prostatakarzinoms in den untersuchten Patienten sowie den histopathologischen Methoden zur Überprüfung des Gewebes und dem Fachwissen des befundenen Radiologen ab (van der Leest et al., 2019). So zeigte Schoots in Bezug auf die Patientenpopulation einen Anstieg der Tumordetektion in naiven im Vergleich zu vorbiopsierten Patienten von 16% auf 21% (Schoots, 2018). Diese systematische Analyse belegt, dass die mittlere Prävalenz von klinisch signifikanten Tumoren bei Männern mit einem PIRADS 3 Befund, die transrektal systematisch, gezielt oder mit beiden Verfahren biopsiert wurden, 20% betrug. Diese Ergebnisse wurden auch prospektiv, multizentrisch bestätigt und ähneln unseren Daten (Rouviere et al., 2019).

In unserer PIRADS 4-Gruppe konnte nur bei 35% der Patienten ein Tumor histologisch gesichert werden. Dieser Wert ist niedriger als erwartet, jedoch bereits in anderen Studien mit einer Tumordetektion von weniger als 50% bestätigt (Greer et al., 2017). Angesichts der

Beschreibung einer PIRADS-4 Kategorie als „klinisch signifikanter Tumor, der wahrscheinlich vorhanden ist“ sind die Detektionsraten relativ niedrig (Weinreb et al., 2016).

Unsere Ergebnisse stimmen aber auch mit früheren retrospektiven Studien überein, die darauf hinweisen, dass höhere PIRADS-Kategorien mit einer höheren Karzinomdetektionsrate für alle Prostatakarzinome und klinisch signifikante Prostatakarzinome korrelieren (Barkovich et al., 2019). Die höchste Tumordetektion in unserer Kohorte betrug 62% in der PIRADS 5 Gruppe und lag damit prozentual ähnlich den Ergebnissen anderer Studien (Schoots, 2018).

Grundsätzlich sind die Unterschiede der Tumordetektion in derselben PIRADS Gruppe auf diverse Faktoren zurückzuführen. Die häufigsten Einflussfaktoren sind die verwendeten histologischen Kriterien für die Evaluierung der Biopsien (Tumorgrad mit oder ohne Tumolvolumen) und das Hinzufügen der systematischen Biopsie zu der gezielten Biopsie (van der Leest et al., 2019). Unabhängig davon wurden in allen ähnlichen Studien in der PIRADS 5 Gruppe die meisten Tumoren detektiert (Ahdoot et al., 2020; Borkowetz et al., 2016).

5.3.2. Aktive Überwachung

34 unserer Patienten befanden sich unter aktiver Überwachung, das heißt, dass zum Zeitpunkt der Biopsie bereits ein Tumor gesichert vorlag. Im Rahmen der Re-Biopsien kam es zu einem Upgrade bei 13 Patienten (38%). Davon haben sich 8 Patienten für eine radikale Prostatektomie in unserer Abteilung entschieden. Bei 12 Patienten (36%) konnte kein Tumor gefunden werden, was als ein günstiges prognostisches Kriterium und für eine Fortführung der aktiven Überwachung spricht (Kearns et al., 2018). Andere Studien zeigen, dass ein Upgrade in der Re-Biopsie zwischen 17-33% liegt (Wang et al., 2020). Diese Variation ist meistens vom initialen Stadium, der PIRADS-Kategorie und der Zeit bis zur Re-Biopsie abhängig. In Bezug auf die negativen Biopsien konnten bei bis zu 52% der Patienten unter aktiver Überwachung histopathologische Befunde ohne Malignität dokumentiert werden (Wong et al., 2014).

Wie die aktuelle Studienlage zeigt, entschieden sich ca. 23% der Patienten für eine radikale Prostatektomie im Rahmen einer aktiven Überwachung (Balakrishnan et al., 2019). Im Verlauf brechen nach 5 und 10 Jahren 52% bzw. 73% der Männer die Therapie meist auf Grund einer Nachklassifikation des Tumorstadiums ab (Bokhorst et al., 2016). Die Beendigung der aktiven Überwachung und damit verbunden dann der Übergang zur radikalen Prostatektomie ist in der Regel auf ein Tumor-Upgrading nach Biopsie, einen PSA-Anstieg (Verdopplungszeit von weniger als 36 Monate) sowie die psychische Belastung der Patienten zurück zu führen (Lam et al., 2019). Unsere Ergebnisse nach MRT-Fusionsbiopsie bei Patienten unter aktiver Überwachung stimmen demnach mit anderen ähnlichen Studien überein.

5.3.3. mpMRT Sensitivität und Spezifität

Um eine Aussage über die relative Genauigkeit der Karzinomerkennung mittels mpMRT der Prostata treffen zu können, wurden die Sensitivität und Spezifität anhand der Ergebnisse der Fusionsbiopsie mit dem BioJet® System/systematisch nach Ginsburgprotokoll als wahre pathologische Inzidenz der Krankheit berechnet. Bei Patienten mit einem PIRADS Score ≥ 3 (n=308) wurden 161, bei Patienten mit einem PIRADS Score 2 (n=33) 18 Tumore entdeckt. Ein Prostatakarzinom wurde bei 52% der Patienten detektiert, wovon 76% klinisch signifikante Tumoren waren.

In unserer Kohorte betrug die Sensitivität und Spezifität der MRT Fusionsbiopsie der Prostata mit systematischer Ergänzung 89% bzw. 9%. Der negative Vorhersagewert lag bei 45% und der positive Vorhersagewert bei 52%.

Die Bewertung der Sensitivität sowie der negative prädiktive Wert der Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System bietet relevante Informationen bezüglich der insgesamt Tumordetektion mit diesem Verfahren. So können Rückschlüsse auf ein mögliches Vermeiden einer Biopsie bei negativem mpMRT gezogen werden.

Die Verwendung des mpMRT der Prostata als Ausschlusskriterium für eine Prostatabiopsie bei klinischem Verdacht eines Prostatakarzinoms wurde in mehreren Studien untersucht. In folgender Metaanalyse wurde festgestellt, dass der negative prädiktive Wert des mpMRT der Prostata, je nach Diagnoseverfahren (herkömmliche Biopsie, Fusionsbiopsie der Prostata) zwischen 65% und 94% liegt (de Rooij et al., 2014). Demgegenüber berichtet die Studie von Filson et al. über einen negativen prädiktiven Wert von 56% (Filson et al., 2016). Aufgrund dieser signifikanten Variabilität sollte ein negatives mpMRT die Biopsie nicht routinemäßig ersetzen, um das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms auszuschließen.

Die reduzierten Werte des negativen prädiktiven Wertes (45%) und der Spezifität (9%) in unserer Analyse beziehen sich auf die gelegentliche transrektale Biopsie der Patienten mit einem negativen mpMRT der Prostata. Diese Kohorte wurde in unserer aktuellen Studie nicht mituntersucht. Eine andere Analyse hat eine Spezifität der Fusionsbiopsie der Prostata, zusätzlich zu systematischen Biopsien von 49% dokumentiert (Siddiqui et al., 2015).

Ursprünglich wurde die Diagnostik der Prostatektomiepräparate oder der herkömmlichen Prostatabiopsie zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der mpMRT der Prostata verwendet. Demzufolge erklärt sich das breite Spektrum der Sensitivität zwischen 44% und 87% (Futterer et al., 2015). Dem gegenüber konnten höhere Detektionsraten bei einer Fusionsbiopsie der Prostata, zusätzlich zu systematischen Biopsien bei Patienten mit auffälligen mpMRT der Prostata erreicht werden. In der nächsten komparativen Studie „mpMRT versus Prostatektomiepräparat“ wurde bei Patienten mit einem auffälligen mpMRT der Prostata eine Sensitivität der mpMRT der Prostata von 91% festgestellt (Kam et al., 2019).

Ähnliche Werte wurden sowohl in unserer Kohorte, als auch bei anderen komparativen Studien „mpMRT versus Fusionsbiopsie der Prostata mit zusätzlichen systematischen Biopsien“ dokumentiert (Maxeiner et al., 2015; Tewes et al., 2015).

5.3.4. Fusionsbiopsie versus herkömmliche Biopsie der Prostata

Mit der herkömmlichen transrektalen Prostatabiopsie liegt die Tumordetektionsrate bei naiven Patienten zwischen 20% und 35% (Shariat, Roehrborn, 2008; Ukimura et al., 2013). Mit dem Anstieg der Anzahl von negativen Vorbiopsien sinkt die Tumordetektion bis auf 5% bei Patienten mit bereits 2 negativen Vorbiopsien (Djavan et al., 2001a).

Der diagnostische Wert bezogen auf die Erhöhung der Anzahl von Biopsien innerhalb einer Sättigungsbiopsie der Prostata wurde von mehreren Forschern bewertet. Der Anstieg von 6 auf 14 Stenzen ergab einen Sprung in der Detektionsrate von 27% auf 37%, jedoch wurden dann auch mehr als 50% der Tumoren als klinisch nicht signifikant klassifiziert (Ficarra et al., 2005). Eine andere Studie hat über eine Tumordetektionsrate von 45% unter Einsatz einer 24-fach Sättigungsbiopsie berichtet. Mehr als 60% dieser Biopsieergebnisse ergaben klinisch nicht signifikante Tumore (Jones et al., 2006). Die Sensitivität dieser Methode lag in komparativen Studien mit Prostatektomiepräparaten nach Autopsien zwischen 53% und 60% (Haas et al., 2007; Terris, 1999).

Im Vergleich zu der herkömmlichen Prostatabiopsie wurden in unserer Kohorte insgesamt bessere Ergebnisse für die Tumordetektion erreicht (Gesamtumordetektion 52%, davon 76% klinisch signifikante Tumore, Sensitivität 89%). Hauptfaktoren für diese Verbesserung unter Anwendung unserer Methode sind, wie auch in anderen Studien belegt, die zusätzliche Untersuchung mittels mpMRT der Prostata, der transperineale Zugang bei der Biopsie (versus transrektal bei der herkömmlichen Biopsie) mit einem besseren Erreichen der apikalen und anterioren Zone der Prostata, sowie die gezielte, sonographisch gesteuerte Biopsie der auffälligen Zonen im mpMRT (Bjurlin et al., 2014).

5.3.5. Fusionsbiopsie versus In-Bore versus kognitive Biopsie der Prostata

Um den Unterschied zwischen der Detektionsrate einer In-Bore Biopsie der Prostata, die im MRT durchgeführt wird, und der MRT-Fusionsbiopsie der Prostata mittels Ultraschall zu untersuchen, wurde eine Kohorte von 210 vorbiopsierten Männer analysiert (Arsov et al., 2015). Die gesamte Tumordetektion zeigte ähnliche Ergebnisse zwischen den beiden Verfahren, mit 37% bei der In-Bore Biopsie und 34% bei der Fusionsbiopsie der Prostata. Die Tumordetektion per Läsion war zwar nur um 9% größer in der In-Bore Gruppe, jedoch konnte eine ähnliche Detektionsrate der klinisch signifikanten Tumoren pro Patient (29% bei In-Bore

und 26% bei der Fusionsbiopsie) erreicht werden. Unsere Methode übertrifft die Ergebnisse der oben genannten Studie, da in unserer Kohorte an vorbiopsierten Patienten in 43% eine Tumordetektion gelang und bei 33% die Detektion klinisch signifikanter Tumore erzielt wurde. Für die Fusionsbiopsie wurde in der oben genannten Studie ein transrektaler Zugang benutzt, welcher sich als schwierig erwies in der Erreichung der anterioren und apikalen Zone der Prostata (Bjurlin et al., 2014). Das erklärt mitunter die besseren Ergebnisse unserer Studie. Bezüglich der Fusionsbiopsie der Prostata und der kognitiven Prostatabiopsie, die eine technische Fusion ausspart und bei der der Untersucher lediglich den MRT Befund vorab studiert, existieren mehrere komparative Studien. So haben Oberlin et al. beide Methoden in einer Kohorte von 231 Patienten verglichen (Oberlin et al., 2016). Dabei zeigte sich, dass die gesamte Tumordetektion statistisch signifikant größer zugunsten der Fusionsbiopsie-Gruppe im Vergleich zu der kognitiven Biopsiegruppe (48% versus 34%) war. Die gesamte Tumordetektion der Fusionsbiopsie-Gruppe ist ähnlich mit den Ergebnissen unserer Kohorte. Im Gegensatz dazu, konnten drei andere ähnliche komparative Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren dokumentieren (Lee et al., 2016; Puech et al., 2013; Wysock et al., 2014).

Um alle drei mpMRT-basierten Prostatabiopsieverfahren zu untersuchen, wurde eine multizentrische prospektive randomisierte Studie, der FUTURE trial, initiiert (Wegelin et al., 2019). Aus der ganzen initialen Kohorte von 665 Patienten mit einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und negativer Prostatabiopsie, hatten nur 234 einen auffälligen mpMRT Befund (PIRADS ≥ 3) und wurden 1:1:1 randomisiert. Bei diesen Patienten konnte prozentual eine bessere gesamte Tumordetektion in der In-Bore-Biopsie-Gruppe dokumentiert werden (Fusionsbiopsie 49% versus kognitive Biopsie 43% versus In-Bore Biopsie 54%). Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Hinsichtlich der Detektion von klinisch signifikanten Tumoren wurde eine höhere Detektion in der Fusionsbiopsie-Gruppe (34% versus 33% kognitive Biopsie versus 32% In-Bore Biopsie) beobachtet. Die Detektion von klinisch signifikanten Tumoren mit dem BioJet® System in unserer Kohorte lag bei 40% und hat dadurch leicht die Fusionsbiopsie-Gruppe im FUTURE trial übertroffen.

Die Hauptlimitation der oben genannten Studie war die reduzierte Anzahl von Teilnehmern mit unter 80 Männer pro Hauptgruppe. Dementsprechend war die Studie ‚underpowered‘ und konnte mögliche Unterschiede nicht als statistisch signifikant dokumentieren.

5.3.6. Einfluss der Anzahl von Stanzen pro Läsion

Aufgrund des Zusammenhangs der Anzahl von Stanzen pro Läsion mit den Krebserkennungsraten wurde in unserer Kohorte eine statistische Analyse durchgeführt, um die optimale Anzahl zu ermitteln. Diesbezüglich wurden mehrere Patientengruppen in Abhängigkeit der Biopsienanzahl pro Läsion gebildet. Dabei wurde eine positive Korrelation mit der Tumordetektionsrate ab sieben Stanzen pro Läsion festgestellt. Die Richtlinie der American Urological Association (AUA) empfiehlt mehr als zwei Stanzen pro Läsion zu entnehmen um eine optimale Erkennung eines eventuellen Tumors in einer auffälligen mpMRT-Läsion der Prostata gewährleisten zu können (Rosenkrantz et al., 2016b). Aus der folgenden Studie geht hervor, dass vier gezielte Stanzen aus einer mpMRT-Läsion, die transrektale Standard Biopsie der Prostata (10-12 Stanzen) in der Tumordetektion übertreffen (Kasivisvanathan et al., 2018). Andere Studien haben die Grenze zwischen drei und fünf Stanzen als Limit festgelegt, um sicher ein eventuelles läsionsbezogenes Karzinom zu detektieren (Lu et al., 2019; Zhang et al., 2019). Saar et al. haben gezeigt, dass die meisten Urologen in Deutschland 3 oder 4 Biopsien pro Läsion entnehmen (Saar et al., 2020).

In unserer Gruppe wurde eine positive Korrelation mit der Tumordetektionsrate ab sieben Stanzen pro Läsion festgestellt. Ein Grund dafür kann sein, dass die höhere Anzahl von PIRADS 4 Läsionen erhöhte Volumen zeigt und dadurch eine höhere Anzahl von Biopsien notwendig ist um eine komplette histologische Abdeckung zu sichern. Damit erklärt sich die Grenze von mindestens 7 Stanzen pro Läsion in unserer Kohorte für eine bessere Tumordetektion. Die Gruppen von 1-3, 4, 5, 6, 7-8 und ≥ 9 Stanzen pro Läsion wurden auf Grund einer numerisch ähnlichen Distribution gewählt. Daraus leiten sich mögliche Limitationen in der Bewertung dieser Korrelation ab was als Limitation der statistischen Analyse unserer Daten betrachtet werden kann.

5.3.7. Digitalrektale Untersuchung

Basierend auf der digital-rektalen Untersuchung wurden in unserer Kohorte 215 Patienten (63%) als suspekt eingeordnet. Die Sensitivität der DRU mit der wahren Inzidenz des Prostatakarzinoms durch die Fusionsbiopsie der Prostata mit einer systematischen Ergänzung, lag hier bei 35% und die Spezifität bei 86%. Diese Ergebnisse sind in Konformität mit anderen größeren Studien, die sich ebenso mit diesem Thema beschäftigt haben. Diese ergaben, abhängig vom PSA-Wert, Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 14-52% bzw. 83-91% (Schroder et al., 1998). Variationen in der Tumordetektion mit Hilfe der digitalrektalen Untersuchung hängen meistens von der Erfahrung des Untersuchers und dem PSA-Wert ab. Bei einer insgesamt höheren Spezifität wird diese Untersuchung, neben dem PSA-Wert und

auffälligem mpMRT-Befund der Prostata, als Indikation für die Durchführung einer Prostatabiopsie verwendet.

5.4. Prostatektomie nach Fusionsbiopsie

Von den Patienten mit Erstbefund eines Prostatakarzinoms haben sich 116 (69%) für eine Prostatektomie nach der Fusionsbiopsie entschieden. 88% der Tumore in dem endgültigen Prostatektomiepräparat waren klinisch signifikant. 14% der Patienten zeigten ein Upgrade im Prostatektomiepräparat gegenüber dem Ergebnis der Fusionsbiopsie. Im Gegensatz zu folgender prospektiver Studie, die die Genauigkeit der mpMRT-Fusionsbiopsie der Prostata mit oder ohne zusätzliche systematische Biopsie untersucht, haben sich aus unserer Kohorte nach der Biopsie fast doppelt so viele Patienten für eine Prostatektomie entschieden (34% versus 19%) (Ahdoot et al., 2020). Dieser Unterschied kann sich aus diversen Faktoren erklären (z.B. die Disponibilität der Patienten zur Prostatektomie, Ruf der studienführenden Klinik). In Bezug auf das Upgrade des histologischen Präparates nach der Fusionsbiopsie stimmen die Ergebnisse mit ca. 14% in beiden Studien überein.

Folgende Studie hat ca. 18000 Männer eingeschlossen, bei denen nach einem positiven Befund in der herkömmlichen Prostatabiopsie eine Prostatektomie durchgeführt wurde (Bullock et al., 2019). Die Ergebnisse zeigten ein Upgrade bei ca. 26% der Patienten. Mit einer Reduktion von ca. 50% des histopathologischen Upgrades in dem endgültigen Prostatektomiepräparat in unserer Kohorte zeigt die Fusionsbiopsie der Prostata mit nur 14% Upgrade einen relevanten Vorteil im Vergleich zu der herkömmlichen Prostatabiopsie.

5.5. Komplikationen

Insgesamt traten nach der Fusionsbiopsie bei 4% unserer Patienten Komplikationen (fiebrhafte Prostatitis, Harnverhalt, Makrohämaturie, Dysurie und perineales Hämatom) auf. Bis auf den Patienten mit fiebrhafter Prostatitis, wurden alle ambulant behandelt. Die stationäre Aufnahme erfolgte zur parenteralen Antibiose und Harnableitung mittels transurethralem Blasenkatheter.

Seit 1996 wurde ein Anstieg der Aufnahme rate für urologische Komplikationen nach transrektal ultraschallgeführter Prostatabiopsie von 1% bis auf ca. 4% dokumentiert. Die häufigste Ursache der Aufnahme war eine postinterventionelle Prostatitis (Nam et al., 2010). Im Vergleich dazu ergaben Studien nach transperinealer Fusionsbiopsie der Prostata klinisch signifikante Harnwegsinfektionen mit Prostatiden in nur 0,8% der Patienten (Loeb et al., 2013).

Mit einer Aufnahme­rate von 0,3% zeigt sich die Fusionsbiopsie mit dem BioJet® System in unserer Gruppe als sicher und komplikationslos im Vergleich zu der herkömmlichen Prostatabiopsie und den Komplikationsraten anderer ähnlicher Fusionsbiopsie-Studien.

In unserer Kohorte wurden durchschnittlich 23 Stenzen pro Patient entnommen, wobei ein Harnverhalt bei ca. 3% der Patienten auftrat. In einer sich auf die Komplikationen nach einer transperinealen Prostatabiopsie fokussierenden Arbeit wurde eine Korrelation zwischen der Anzahl der Biopsien und der Häufigkeit des Auftretens eines Harnverhalts festgestellt. Mit dem Anstieg der Biopsienanzahl (12, 18, > 24 Stenzen) konnte eine Erhöhung des Auftretens eines Harnverhalts (4%, 7% und 11%) dokumentiert werden (Pepe, Aragona, 2013). Außerdem ergibt sich eine Hämaturie bei 8,1%, 9,7% bzw. 10,4% der Patienten. In unserer Kohorte trat eine Makrohämaturie bei <1% der biopsierten Männer auf. Hierbei ist sicher auch zu bedenken, dass das postinterventionelle Follow-up und die Qualität der Dokumentation variieren können. Unsere Daten zeigen den relevanten Anteil der Probleme in einem der Versorgerklinik üblichen Setting.

5.6. Prostata­volumina

Die Gruppe um Watanabe hat im Jahr 1975 eine Korrelation zwischen transrektal sonographischen Prostata­volumina und dem Prostatektomiepräparat dokumentiert (Watanabe et al., 1975). Gemäß ihrer Formel, wird eine Prostata, die nach Prostatektomie eine Größe von 80 ml aufweist transrektal mit 74 ml gemessen. Spätere Studien verglichen die Korrelationen zwischen Prostata­volumina im MRT, dem transrektal sonographisch gemessenen Volumen und dem Prostatektomiepräparat. Folgende Studie schloss 73 Patienten ein und verglich das Prostata­volumen in den drei oben genannten Kategorien (Lee, Chung, 2007). Anhand der entdeckten Formeln, konnte eine Prostata von 80 ml im Prostatektomiepräparat als 78,4 ml sonographisch transrektal und 80,4 ml in der MRT gemessen werden. Eine weitere Korrelation wurde zwischen dem sonographisch transrektal gemessenen Prostata­volumen und der MRT-Volumetrie nachgewiesen. Laut dieser Formel wird eine transrektal gemessene Prostata von 80 ml als 72 ml im MRT gemessen.

Unsere Ergebnisse zeigen insgesamt eine Übermessung der Prostata im MRT gegenüber den transrektalen und transabdominalen Messungen. Eine Prostata von 80 ml im MRT wird transrektal als 73 ml und transabdominal als 68 ml gemessen.

Eine präzise Messung der Prostata kann ex oder in vivo auf Grund diverser Faktoren nur schwer durchgeführt werden. Erstens, entspricht die Prostata­größe im Prostatektomiepräparat nicht der in vivo Prostata­größe, da der postinterventionelle Blutverlust der Drüse nicht präzise berücksichtigt werden kann (Terris, Stamey, 1991). Zweitens, gibt es mehrere Methoden (sphärisches Volumen, elliptisches Volumen, Ellipsoid- Softwarepakete, Höhe-Breite-Länge)

die relativ kleinen Unterschiede in Bezug auf die transrektale Messung der Prostata aufweisen (Littrup et al., 1991).

Zum Zeitpunkt unserer retrospektiven Analyse gab es noch keine standardisierten Merkmale in der mpMRT Messung der Prostata. Mittlerweile wurden diese jedoch von Wasserman et al. definiert und mit guten interobserver Ergebnissen belegt (Wasserman et al., 2020).

Bei unzureichenden Daten zum Festlegen eines Goldstandards in der Prostatavolumetrie wird aufgrund schnellerer und praktischer Durchführung, sowie kostenreduzierter Methode, die Prostatavolumetrie durch transrektale Sonographie als Standardmethode in unserer Klinik verwendet.

5.7. Limitationen

Unsere Arbeit hat Daten von 341 Patienten, die bei einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zwischen 2017 und 2019 in unserem Krankenhaus ein mpMRT und anschließend eine transperineale Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System oder eine systematische transperineale Prostatabiopsie nach Ginsburgprotokoll erhalten haben, analysiert. Aufgrund des retrospektiven Aspektes der Datensammlung ist in unserer Arbeit das Auftreten einer Selektionsverzerrung nicht zu vermeiden. Durch das Etablieren von Ein- und Ausschlusskriterien vor Studienbeginn sowie die chronologische Datensammlung wurde versucht, diesen Selektionsbias zu reduzieren. Es handelt sich also um stringent ausgewertete Daten, die den Neueinsatz des BioJet® Systems in unserer Klinik und die Wertigkeit dieser komplexen und technisch ausgeklügelten Apparatur in der täglichen Routine beschreiben.

Dadurch beinhaltet diese Analyse auch die komplette Lernkurve für dieses Verfahren in unserer Abteilung. Alle 341 Patienten wurden in einer Periode biopsiert, in der die Klinik für Radiologie sich stetig in der MRT Diagnostik verbesserte und die Klinik für Urologie das BioJet® System mit dem perinealen Biopsieablauf etablierte. Umso erstaunlicher ist es, dass die Detektion klinisch signifikanter Karzinome in unserer Kohorte bei 40% lag und damit die Daten anderer prospektiver Studien aus renommierten Zentren deutlich übertraf (Ahdoot et al., 2020; Rouviere et al., 2019; Wegelin et al., 2019).

Unsere Ergebnisse zeigen anteilmäßig seltener PIRADS 2 (10%) Befunde. Sicher wurden in unserem Kollektiv auch einige Patienten mit PIRADS 2-Befund danach transrektal biopsiert und dadurch nicht in unserer Analyse eingeschlossen.

Die Interventionen wurden von mehreren Operateuren mit unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt. Um etwaige Interventionsfehler zu verhindern wurden Operateure mit geringerer Erfahrung stets von einem erfahrenen Oberarzt begleitet.

Letzten, sind noch folgende Limitationen in Bezug auf die Analyse der mpMRT und der histopathologischen Präparate der Prostatabiopsie oder des Prostatektomiepräparates zu

erwähnen. Auf Grund einer fehlenden Standardisierung wurden einzelne MRT-Bilder und histopathologische Befunde durch mehrere Untersucher geprüft und befundet. Es wurde keine studienbezogene zentrale Inspektion durch erfahrene Radiologen bzw. Pathologen etabliert. Jedoch wurde durch unser Referenzzentrum für Pathologie und universitäres radiologisches Zentrum jeder Befund von einem erfahrenen Untersucher überprüft.

5.8. Schlussfolgerung

Die Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System hat sich in unserem klinischen Setting bewährt. Bei vertretbarem Aufwand, mit einer geringeren Komplikationsrate im Vergleich zu der transrektalen Biopsie und mit einem Vorteil in Bezug auf die Tumordetektion durch die Bildfusion hat sich diese Methode in unserer Klinik zum Standard bei Patienten die eine Rebiopsie benötigen oder bei Patienten unter aktiver Überwachung eines Prostatakarzinoms etabliert. Wir konnten zeigen, dass im naiven Setting, nach negativen vorherigen Biopsien oder im Rahmen der aktiven Überwachung, die Fusionsbiopsie der Prostata mit dem BioJet® System ähnliche Ergebnisse wie vergleichbare publizierte Studien erreicht.

Zwischenzeitlich wird dieses Verfahren nunmehr in lokaler Anästhesie durchgeführt, wodurch in einem weiteren wesentlichen Schritt die Belastung unserer Patienten durch fehlende Narkotika reduziert werden konnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, Bloom J, Gurram S, Siddiqui M, Pinsky P, Parnes H, Linehan WM, Merino M, Choyke PL, Shih JH, Turkbey B, Wood BJ, Pinto PA (2020) MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 382:917-928
2. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M, group Ps (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815-822
3. Albertsen PC (1998) Competing Risk Analysis of Men Aged 55 to 74 Years at Diagnosis Managed Conservatively for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 280:975
4. Albertsen PC (2015) Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 25:232-237
5. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, Albright LAC (2015) Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate* 75:390-398
6. Allan C, Ilic D (2015) Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int* 96:373-378
7. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, Gabbert HE, Becker N, Antoch G, Albers P, Schimmoller L (2015) Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 68:713-720
8. Balakrishnan AS, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Nguyen HG, Carroll PR (2019) Evaluating the Safety of Active Surveillance: Outcomes of Deferred Radical Prostatectomy after an Initial Period of Surveillance. *J Urol* 202:506-510
9. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Futterer JJ, European Society of Urogenital R (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746-757
10. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC (2019) A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol* 212:847-854
11. Baumann M, Mozer P, Daanen V, Troccaz J (2012) Prostate biopsy tracking with deformation estimation. *Med Image Anal* 16:562-576
12. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM (1988) Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 169:339-346
13. Biondetti PR, Lee JK, Ling D, Catalona WJ (1987) Clinical stage B prostate carcinoma: staging with MR imaging. *Radiology* 162:325-329
14. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS (2014) Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am* 41:299-313
15. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ, group Ps (2016) A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 70:954-960
16. Bonkat G, Pilatz A, Wagenlehner F (2019) Time to Adapt Our Practice? The European Commission Has Restricted the Use of Fluoroquinolones since March 2019. *Eur Urol* 76:273-275
17. Borden LS, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR (2007) An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason ≥ 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 99:559-563
18. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, Laniado M, Baretton G, Froehner M, Zastrow S, Wirth M (2016) Direct comparison of multiparametric magnetic

- resonance imaging (MRI) results with final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/ultrasonography-fusion biopsy. *BJU Int* 118:213-220
19. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP (2019) Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer* 116:116-136
 20. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2016) *The TNM Classification of Malignant Tumours. Prostate cancer*, 8th ed., Wiley-Blackwell, New Jersey, pp 191-194
 21. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, Davis M, Scardino PT, Donovan J, Neal DE, Lilja H, Hamdy FC (2015) Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 107:djv095-djv095
 22. Bullock N, Simpkin A, Fowler S, Varma M, Kynaston H, Narahari K (2019) Pathological upgrading in prostate cancer treated with surgery in the United Kingdom: trends and risk factors from the British Association of Urological Surgeons Radical Prostatectomy Registry. *BMC Urol* 19:94
 23. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, Vickers A (2014) Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 348:g2296-g2296
 24. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H (2017) Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 71:46-52
 25. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:1283-1290
 26. Chernysheva DY, Popov S, Orlov I, Tsoy A, Neradovskiy V (2021) The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Cancer Urology* 17:46-52
 27. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB (2011) Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *The Prostate* 71:985-997
 28. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR (2005) The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 173:1938-1942
 29. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A (2020) Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 77:38-52
 30. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM (2014) Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 202:343-351
 31. Delory T, Goujon A, Masson-Lecomte A, Arias P, Lauranton-Fretar A, Bercot B, Mongiat-Artus P, Molina JM, Lafaurie M (2021) Fosfomycin-trometamol (FT) or fluoroquinolone (FQ) as single-dose prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-PB): A prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 102:269-274
 32. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M (2001a) Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 166:1679-1683
 33. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C, Marberger M (2001b) Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 166:856-860

34. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB, For The Polyp Prevention Trial Study G (2003) Variation of Serum Prostate-Specific Antigen Levels. *JAMA* 289:2695
35. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175:1605-1612
36. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69:428-435
37. Ewertsen C, Nielsen KR, Nielsen MB (2011) Freehand biopsy guided by electromagnetic needle tracking: a phantom study. *Ultraschall Med* 32:614-618
38. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, John D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA (2012) Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 366:141-149
39. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144:1941-1953
40. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 20 December 2020
41. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, Artibani W (2005) The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. *Eur Urol* 48:932-937
42. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS (2016) Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 122:884-892
43. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A (2015) Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 68:1045-1053
44. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, Moore CM (2019) The Evolution of MRI of the Prostate: The Past, the Present, and the Future. *AJR Am J Roentgenol* 213:384-396
45. Gleason DF, Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58-64
46. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, Sankineni S, George AK, Merino MJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B (2017) Accuracy and agreement of PIRADsv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging* 45:579-585
47. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, Jumbelic M, Threutte G, Korets R, Lilja H, de la Roza G (2007) Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 99:1484-1489
48. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G, Schlemmer HP, Hohenfellner M (2011) A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 186:2214-2220
49. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber J-E, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G (2015) Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 68:216-225

50. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Scheenen T, Barentsz JO (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453-461
51. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, Protec TSG (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1415-1424
52. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM (2015) Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 67:1112-1121
53. Hansen N, Patruno G, Wadhwa K, Gaziev G, Miano R, Barrett T, Gnanapragasam V, Doble A, Warren A, Bratt O, Kastner C (2016) Magnetic Resonance and Ultrasound Image Fusion Supported Transperineal Prostate Biopsy Using the Ginsburg Protocol: Technique, Learning Points, and Biopsy Results. *Eur Urol* 70:332-340
54. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V (2005) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 62:140-147
55. Hemminki K (2012) Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal of Urology* 30:143-148
56. Ho H, Yuen JS, Mohan P, Lim EW, Cheng CW (2011) Robotic transperineal prostate biopsy: pilot clinical study. *Urology* 78:1203-1208
57. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA (1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 142:71-75
58. Hricak H (2005) MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol* 78 Spec No 2:103-111
59. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M (2018) Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 121:845-853
60. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C (2006) Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 175:485-488
61. Kam J, Yuminaga Y, Krelle M, Gavin D, Koschel S, Aluwihare K, Sutherland T, Skinner S, Brennan J, Wong LM, Louie-Johnsun M (2019) Evaluation of the accuracy of multiparametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging in the real world: an multicentre study. *BJU Int* 124:297-301
62. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budaus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM, Collaborators PSG (2018) MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 378:1767-1777
63. Kawakami S, Okuno T, Yonese J, Igari T, Arai G, Fujii Y, Kageyama Y, Fukui I, Kihara K (2007) Optimal sampling sites for repeat prostate biopsy: a recursive partitioning analysis of three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur Urol* 51:675-682
64. Kearns JT, Faino AV, Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Dash A, Ellis WJ, Fabrizio M, Gleave ME, Morgan TM, Nelson PS, Thompson IM, Wagner AA, Zheng Y, Lin DW (2018) Role of Surveillance Biopsy with No Cancer as a Prognostic Marker for Reclassification: Results from the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol* 73:706-712
65. Koch-Institut R, e.V. GEKID (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016, pp 98-101

66. Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA (2016) Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep* 17:32
67. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfendorfer T, Boxler S, Alammari K, Rieker P, Popeneciu VI, Roth W, Pahernik S, Schlemmer HP, Hohenfellner M, Hadaschik BA (2013a) Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 190:1380-1386
68. Kuru TH, Wadhwa K, Chang RT, Echeverria LM, Roethke M, Polson A, Rottenberg G, Koo B, Lawrence EM, Seidenader J, Gnanapragasam V, Axell R, Roth W, Warren A, Doble A, Muir G, Popert R, Schlemmer HP, Hadaschik BA, Kastner C (2013b) Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics. *BJU Int* 112:568-577
69. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, Baanders R, Bangma CH, Bjartell A, Bossi A, Briers E, Briganti A, Buddingh KT, Catto JWF, Colechia M, Cox BW, Cumberbatch MG, Davies J, Davis NF, De Santis M, Dell'Oglio P, Deschamps A, Donaldson JF, Egawa S, Fankhauser CD, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillissen S, Grivas N, Gross T, Grummet JP, Henry AM, Ingels A, Irani J, Lardas M, Liew M, Lin DW, Moris L, Omar MI, Pang KH, Paterson CC, Renard-Penna R, Ribal MJ, Roobol MJ, Roupert M, Rouviere O, Sancho Pardo G, Richenberg J, Schoots IG, Sedelaar JPM, Stricker P, Tilki D, Vahr Lauridsen S, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Kwast TH, van der Poel HG, van Leenders G, Varma M, Violette PD, Wallis CJD, Wiegel T, Wilkinson K, Zattoni F, N'Dow JMO, Van Poppel H, Cornford P, Mottet N (2019) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 76:790-813
70. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, Scardino PT, Vargas HA, Coleman J, Ehdaie B (2016) Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study. *J Urol* 196:697-702
71. Lee JS, Chung BH (2007) Transrectal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the estimation of prostate volume as compared with radical prostatectomy specimens. *Urol Int* 78:323-327
72. Liss MA, Johnson JR, Porter SB, Johnston B, Clabots C, Gillis K, Nseyo U, Holden M, Sakamoto K, Fierer J (2015) Clinical and microbiological determinants of infection after transrectal prostate biopsy. *Clin Infect Dis* 60:979-987
73. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V, Stroup SP (2017) An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol* 198:329-334
74. Littrup PJ, Williams CR, Egglin TK, Kane RA (1991) Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part II. Accuracy of in vitro and in vivo techniques. *Radiology* 179:49-53
75. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ (2012) Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 61:1110-1114
76. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y (2013) Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *Eur Urol* 64:876-892
77. Loeb S, Catalona WJ (2014) The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology* 6:74-77
78. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, Carlsson SV, Roobol MJ (2015) Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification. *Eur Urol* 67:619-626
79. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Gomella A, Amalou H, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA (2014) Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int* 114:641-652

80. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, Sprenkle PC (2019) Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol* 76:14-17
81. Luzzago S, Petralia G, Musi G, Catellani M, Alessi S, Di Trapani E, Mistretta FA, Serino A, Conti A, Pricolo P, Nazzani S, Mirone V, Matei DV, Montanari E, de Cobelli O (2019) Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Second Opinion May Reduce the Number of Unnecessary Prostate Biopsies: Time to Improve Radiologists' Training Program? *Clin Genitourin Cancer* 17:88-96
82. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, D'Amico AV, Buxbaum S, Isaacs WB, Loeb S, Moul JW, Powell I (2016) Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer* 138:2579-2591
83. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L (2007) The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 38:1207-1211
84. Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T (2015) Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology* 86:108-114
85. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, Skog J, Kattan MW, Partin A, Andriole G, Brown G, Wei JT, Thompson IM, Carroll P (2016) A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncology* 2:882
86. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, Kondoh M, Mitake T (2010) Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol* 17:855-860
87. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, Loblaw DA, Trachtenberg J, Stanimirovic A, Simor AE, Seth A, Urbach DR, Narod SA (2010) Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 183:963-968
88. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield XO, Widmark A (2009) Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *British Journal of Cancer* 100:1603-1607
89. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong K-R, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC (2020) Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 77:24-35
90. Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, Matulewicz RS, Perry KT, Nadler RB, Kundu S, Catalona WJ, Meeks JJ (2016) Diagnostic Value of Guided Biopsies: Fusion and Cognitive-registration Magnetic Resonance Imaging Versus Conventional Ultrasound Biopsy of the Prostate. *Urology* 92:75-79
91. Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, Rosenkrantz AB, Margolis DJ, Turkbey B, Thoeny HC, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Tempany CM, Verma S, Weinreb JC (2019) PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 292:464-474
92. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, Taylor N, Chamberlain A, Pope J, Raghallaigh HN, Evans DG, Rothwell J, Maehle L, Grindedal EM, James P, Mascarenhas L, McKinley J, Side L, Thomas T, van Asperen C, Vasen H, Kiemeny LA, Ringelberg J, Jensen TD, Osther PJS, Helfand BT, Genova E, Oldenburg RA, Cybulski C, Wokolorczyk D, Ong KR, Huber C, Lam J, Taylor L, Salinas M, Feliubadalo L, Oosterwijk JC, van Zelst-Stams W, Cook J, Rosario DJ, Domchek S, Powers J, Buys S, O'Toole K, Ausems M, Schmutzler RK, Rhiem K, Izatt L, Tripathi V, Teixeira MR, Cardoso M, Foulkes WD, Aprikian A,

- van Randeraad H, Davidson R, Longmuir M, Ruijs MWG, Helderma van den Enden A, Adank M, Williams R, Andrews L, Murphy DG, Halliday D, Walker L, Liljegren A, Carlsson S, Azzabi A, Jobson I, Morton C, Shackleton K, Snape K, Hanson H, Harris M, Tischkowitz M, Taylor A, Kirk J, Susman R, Chen-Shtoyerman R, Spigelman A, Pachter N, Ahmed M, Ramon YCT, Zgajnar J, Brewer C, Gadea N, Brady AF, van Os T, Gallagher D, Johannsson O, Donaldson A, Barwell J, Nicolai N, Friedman E, Obeid E, Greenhalgh L, Murthy V, Copakova L, Saya S, McGrath J, Cooke P, Ronlund K, Richardson K, Henderson A, Teo SH, Arun B, Kast K, Dias A, Aaronson NK, Ardern-Jones A, Bangma CH, Castro E, Dearnaley D, Eccles DM, Tricker K, Eyfjord J, Falconer A, Foster C, Gronberg H, Hamdy FC, Stefansson V, Khoo V, Lindeman GJ, Lubinski J, Axcrona K, Mikropoulos C, Mitra A, Moynihan C, Rennert G, Suri M, Wilson P, Dudderidge T, Collaborators IS, Offman J, Kote-Jarai Z, Vickers A, Lilja H, Eeles RA (2019) Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 76:831-842
93. Pepe P, Aragona F (2013) Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 81:1142-1146
 94. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, Cai T, Bruyere F, Bartoletti R, Koves B, Wagenlehner F, Bonkat G, Pradere B (2020) Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 204:224-230
 95. Prostatakarzinom Leitlinien S (2021a) S3 Leitlinien, Version 5.1, Prostatakarzinom, Kapitel 5.4 Erstbiopsie; Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf; zugegriffen am 20.12.2020.
 96. Prostatakarzinom Leitlinien S (2021b) S3 Leitlinien, Version 5.1, Prostatakarzinom, Kapitel 6.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance); Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf; zugegriffen am 20.12.2020.
 97. Prostatakarzinom Leitlinien S (2021c) S3 Leitlinien, Version 5.1, Prostatakarzinom, Kapitel 5.2.1. Erstbiopsie; Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf; zugegriffen am 20.12.2020.
 98. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber G-P, Crouzet S, Kamoi K, Villers A (2009) Dynamic Contrast-enhanced-magnetic Resonance Imaging Evaluation of Intraprostatic Prostate Cancer: Correlation with Radical Prostatectomy Specimens. *Urology* 74:1094-1099
 99. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, Bitker MO, Leroy X, Mege-Lechevallier F, Comperat E, Ouzzane A, Lemaitre L (2013) Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 268:461-469
 100. Pullen L, Hadaschik B, Eberli D, Kuru TH (2019) [Fusion biopsies for primary diagnosis of prostate cancer : Implementation, benefits, and clinical aspects]. *Urologe A* 58:504-510
 101. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH (2002) Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 60:826-830
 102. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, Manka L, Mortezaei A, Sulser T, Recker F, Kwiatkowski M (2016) A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU International* 117:576-583
 103. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, Beecher K, Vira MA, Kavoussi LR, Siegel DN, Villani R, Ben-Levi E (2014) Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 191:1749-1754

104. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, Dekernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, Macfarlane MT, Southwick PC (1993) Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 42:365-374
105. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, Westphalen AC, Babb JS, Margolis DJ (2016a) Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology* 280:793-804
106. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS (2016b) Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol* 196:1613-1618
107. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N, Investigators M-F (2019) Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 20:100-109
108. Rud E, Baco E, Eggesbo HB (2012) MRI and ultrasound-guided prostate biopsy using soft image fusion. *Anticancer Res* 32:3383-3389
109. Rudolph MM, Baur ADJ, Cash H, Haas M, Mahjoub S, Hartenstein A, Hamm CA, Beetz NL, Konietzschke F, Hamm B, Asbach P, Penzkofer T (2020) Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer. *Sci Rep* 10:15982
110. Saar M, Linxweiler J, Borkowetz A, Fussek S, Urbanova K, Bellut L, Kristiansen G, Wullich B, German Prostate Cancer C (2020) Current Role of Multiparametric MRI and MRI Targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis in Germany: A Nationwide Survey. *Urol Int* 104:731-740
111. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F (2007) Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol* 52:1309-1322
112. Schimmoller L, Quentin M, Arsov C, Hiester A, Buchbender C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Blondin D (2014) MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. *Eur Radiol* 24:2582-2589
113. Schoots IG (2018) MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol* 7:70-82
114. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R (1998) Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1817-1823
115. Shariat SF, Roehrborn CG (2008) Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 10:262-280
116. Shoji S, Hiraiwa S, Endo J, Hashida K, Tomonaga T, Nakano M, Sugiyama T, Tajiri T, Terachi T, Uchida T (2015) Manually controlled targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: an early experience. *Int J Urol* 22:173-178
117. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313:390-397
118. Skouteris VM, Crawford ED, Mouraviev V, Arangua P, Metsinis MP, Skouteris M, Zacharopoulos G, Stone NN (2018) Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. *Rev Urol* 20:19-25
119. Somford DM, Futterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO (2008) Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 16:685-695

120. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, MacAiran M, Lieu P, Huang J, Dorey FJ, Marks LS (2013) Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 189:86-91
121. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, Wang NN, Brooks JD, Loening AM, Daniel BL, To'o KJ, Thong AE, Leppert JT (2019) Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. *Eur Urol Focus* 5:592-599
122. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317:909-916
123. Stefanova V, Buckley R, Flax S, Spevack L, Hajek D, Tunis A, Lai E, Loblaw A, Collaborators (2019) Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol* 201:1121-1126
124. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M (2008) Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 53:941-949
125. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, Fujisawa M (2008) A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 11:134-138
126. Terris MK, Stamey TA (1991) Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 145:984-987
127. Terris MK (1999) Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 54:486-489
128. Tewes S, Hueper K, Hartung D, Imkamp F, Herrmann TRW, Weidemann J, Renckly S, Kuczyk MA, Wacker F, Peters I (2015) Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: first results. *World Journal of Urology* 33:1707-1714
129. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P (2014) Active surveillance for clinically localized prostate cancer--A systematic review. *Journal of Surgical Oncology* 109:830-835
130. Thurtle D, Barrett T, Thankappan-Nair V, Koo B, Warren A, Kastner C, Saeb-Parsy K, Kimberley-Duffell J, Gnanapragasam VJ (2018) Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer. *BJU International* 122:59-65
131. Tomlins SA (2005) Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science* 310:644-648
132. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, Dunn RL, Meyer S, Hodge P, Groskopf J, Wei JT, Chinnaiyan AM (2016) Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol* 70:45-53
133. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, Giannarini G, Kibel AS, Montironi R, Ploussard G, Roobol MJ, Scattoni V, Jones JS (2013) Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 63:214-230
134. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO (2019) Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 75:570-578
135. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, De Jong H, Hessels D, Smit FP, Melchers WJG, Leyten GHJM, De Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC,

- Hulsbergen-Van De Kaa CA, Mulders PFA, Van Oort IM, Van Criekinge W, Schalken JA (2016) Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker–Based Risk Score. *Eur Urol* 70:740-748
136. Vertosick EA, Haggstrom C, Sjoberg DD, Hallmans G, Johansson R, Vickers AJ, Stattin P, Lilja H (2020) Prespecified Four Kallikrein Marker Model (4Kscore) at Age 50 or 60 for Early Detection of Lethal Prostate Cancer in a Large Population-Based Cohort of Asymptomatic Men Followed for 20 Years. *J Urol* 157:102-106
 137. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Lilja H (2013) Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 346:f2023-f2023
 138. Wang AZ, O'Conno LP, Yerram NK, Long L, Zeng J, Mehravand S, Harmon SA, Lebastchi AH, Ahdoot M, Gomella PT, Gurram S, Choyke PL, Merino MJ, Shih JH, Wood BJ, Turkbey B, Pinto PA (2020) PI-RADS(R) Category as a Predictor of Progression to Unfavorable Risk Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. *J Urol* 204:1229-1235
 139. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H (2008) Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 246:168-176
 140. Wang S, Burt K, Turkbey B, Choyke P, Summers RM (2014) Computer aided-diagnosis of prostate cancer on multiparametric MRI: a technical review of current research. *Biomed Res Int* 2014:789561
 141. Wasserman NF, Niendorf E, Spilseth B (2020) Measurement of Prostate Volume with MRI (A Guide for the Perplexed): Biproximate Method with Analysis of Precision and Accuracy. *Sci Rep* 10:575
 142. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saitoh M (1975) Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *J Urol* 114:734-739
 143. Wegelin O, Van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM (2017) Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 71:517-531
 144. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Bosch J, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE (2019) The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 75:582-590
 145. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, Chan DW, Lotan Y, Kibel AS, Busby JE, Bidair M, Lin DW, Taneja SS, Viterbo R, Joon AY, Dahlgren J, Kagan J, Srivastava S, Sanda MG (2014) Can Urinary PCA3 Supplement PSA in the Early Detection of Prostate Cancer? *Journal of Clinical Oncology* 32:4066-4072
 146. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S (2016) PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 69:16-40
 147. Wong LM, Alibhai SM, Trottier G, Timilshina N, Van der Kwast T, Zlotta A, Lawrentschuk N, Kulkarni G, Hamilton R, Ferrara S, Margel D, Trachtenberg J, Jewett MA, Toi A, Evans A, Fleshner NE, Finelli A (2014) A negative confirmatory biopsy among men on active surveillance for prostate cancer does not protect them from histologic grade progression. *Eur Urol* 66:406-413
 148. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH (2017) Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 72:177-188
 149. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS (2014) A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound

- fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 66:343-351
150. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Oto A (2012) Imaging-guided Prostate Biopsy: Conventional and Emerging Techniques. *RadioGraphics* 32:819-837
 151. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dunlison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA (2016) Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet* 388:1057-1066
 152. Zhang M, Milot L, Khalvati F, Sugar L, Downes M, Baig SM, Klotz L, Haider MA (2019) Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. *Radiology* 291:83-89

7. Publikationen/Dank

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Deutsche Gesellschaft für Urologie – DGU Kongress 2020

Vortrag: Diagnostic and peri-interventional results of mpMRI/TRUS fusion biopsies of the prostate using the BioJet® system

Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie – SWDGU Kongress 2021

Vortrag: Periinterventionelle Ergebnisse und diagnostische Performance der transperinealen MRT/TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata unter Verwendung des BioJet®-Systems

Dank

Für die Möglichkeit zur Promotion und die Auswahl des Themas bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Stöckle und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Saar. Dazu möchte ich mich ausdrücklich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Saar und PD Dr. med. Johannes Linxweiler für ihre persönliche Betreuung sowie die zeitintensiven Korrekturen dieser Arbeit.

Mein herzlicher Dank geht an die fachärztlichen Pathologen für ihre wertvollen Befunde, die meinen Forschungsprozess maßgeblich bereichert haben.

Ebenso bin ich den fachärztlichen Radiologen zutiefst dankbar für die Erstellung der Befunde, die eine wesentliche Grundlage meiner Doktorarbeit bildeten.

Ganz besonders danke ich Frau Ella Justina Ilie für ihre stetigen und geduldigen Korrekturen dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich meiner Mutter Doinita Alexa, meinem Vater Dumitru Alexa, sowie meinem Bruder Alex Alexa danken, die mich stetig unterstützt und motiviert haben.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.