

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Vergleich MRT-gestützter Biopsieverfahren in der Diagnostik
des Prostatakarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Löwe, Lorenz Christian

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kruck

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 27.07.2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Anatomie	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Risikofaktoren	8
1.4 Früherkennung, Diagnostik	9
1.4.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA).....	9
1.4.2 Digitale rektale Untersuchung (DRU).....	10
1.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	10
1.4.4 Multiparametrische MRT (mp-MRT)	11
1.5 Biopsie	16
1.6 Histologie und Grading.....	18
1.7 Klinik des Prostatakarzinoms	19
1.8 Therapie	20
1.8.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	20
1.8.2 Therapie des rezidierten/metastasierten Prostatakarzinoms	24
1.9 Fragestellung	25
2 Materialien und Methoden.....	27
2.1 Patientenkollektive	27
2.2 Untersuchungsmethoden	27
2.2.1 MRT PI-RADS Reading	27
2.2.2 Kognitive Fusionsbiopsie (COG-TB).....	33
2.2.3 Roboter-assistierte Fusionsbiopsie (RA-TB).....	34
2.2.4 Direkte MRT (in-bore) gestützte Biopsie (MR-GB).....	37
3 Ergebnisse	39
3.1 Deskriptive Statistik	39
3.1.1 Altersverteilung	39
3.1.2 PSA-Wert-Verteilung	40
3.1.3 Prostatavolumen-Verteilung	41
3.1.4 PSA-Dichte-Verteilung	42
3.1.5 Tumolvolumen-Verteilung	43
3.1.6 PI-RADS-Verteilung.....	44

3.1.7	Lokalisationsverteilung	45
3.2	Stanzen	46
3.3	Diagnose	47
3.4	Gleason-Score	52
3.5	Vergleich der drei Methoden untereinander	54
3.6	Korrelationen	55
3.6.1	Alter und csPC	55
3.6.2	Tumervolumen und csPCa	56
3.6.3	Prostatavolumen und csPCa	57
3.6.4	PSA-Dichte und csPCa	58
3.6.5	Alter und PCa	59
3.6.6	Tumervolumen und PCa	60
3.6.7	Prostatavolumen und PCa	61
3.6.8	PSA-Dichte und PCa	62
4	Diskussion	63
4.1	Problematik in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	63
4.2	Vergleich TRUS-Biopsie mit gezielten Biopsien	68
4.2.1	Detektionsraten für die COG-TB	71
4.2.2	Detektionsraten für die RA-TB	72
4.2.3	Detektionsraten für die MR-GB	74
4.3	Vergleich mpMRT-gestützter Biopsieverfahren	76
4.4	Ergebnisdiskussion	77
4.5	Unterschiede COG-TB, MR-GB, RA-TB	79
4.6	Zielsetzung moderner Prostatakarzinomdiagnostik	81
4.7	Limitationen	82
5	Zusammenfassung	83
6	Abbildungsverzeichnis	84
7	Veröffentlichungen	87
8	Danksagung	88
9	Literaturverzeichnis	89
10	Erklärung zum Eigenanteil	97

Abkürzungsverzeichnis

ADC-map	Area under the curve – map (in der diffusionsgewichteten Sequenz)
cc	Kubikzentimeter
CI	Konfidenzintervall
COG-TB	Kognitive Prostatabiopsie
csPCa	klinisch signifikantes Prostatakarzinom
DRU	Digital rektale Untersuchung der Prostata
g	Gramm
ml	Milliliter
mp-MRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MR-GB	MRT-gesteuerte Prostatabiopsie
ng	Nanogramm
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostate Imaging – Data and Reporting System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RA-TB	Roboterassistierte Fusionsprostatabiopsie
TRUS	Transrektaler Ultraschall der Prostata

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Die Prostata ist eine etwa kastaniengroße exokrine Drüse im männlichen kleinen Becken. Ihre Basis sitzt direkt unter der Basis der Harnblase. Die Urethra läuft innerhalb der Prostata. Die Pars prostatica urethrae wird von dem linken und rechten Lappen der Prostata umschlossen. Mit dem Apex liegt sie dem Musculus levator ani auf. Es sind drei Zonen, die unterteilt werden. Die periurethrale Zone macht den kleinsten Teil aus und umschließt die Pars prostatica urethrae. Die Innenzone umgibt die beiden Ductus ejaculatorii und macht etwa ein Viertel der Gesamtmasse der Prostata aus. Die Außenzone beschreibt den Großteil der Prostata. Sie beinhaltet vor allem von Bindegewebe und glatter Muskulatur umgebene 40-50 tubuloalveoläre Drüsen, deren Ausführungsgänge alle um den Colliculus seminalis in der Pars prostatica urethrae münden. Die Gefäßversorgung findet über kleine Äste der Arteria pudenda interna sowie der gleichnamigen Vene statt. Die glatte Muskulatur der Drüsen wird zur Ejakulation durch sympathische Fasern des Plexus hypogastricus inferior innerviert. Die Prostata trägt etwa zu 25% der Menge des Ejakulates bei, welches vor allem zur Motilität der Spermien beiträgt.

1.2 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist derzeit mit einer generell steigenden Prävalenz die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Mit einem Maximum von ca. 67.300 Erkrankten im Jahr 2010 nimmt sie seither wieder leicht ab, was mit der nicht zunehmenden Nutzung des PSA-Screenings zusammenhängen kann [1]. Mit dem Ziel der Früherkennung, den Tumor in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen, steigt vor allem aber die Anzahl gefundener nicht klinisch relevanter Tumoren [2, 3].

Das Prostatakarzinom ist vor allem eine Erkrankung des Mannes im fortgeschrittenen Alter. Während das Risiko bei einem 35-Jährigen, in den nächsten 10 Jahre zu erkranken, unter 0,1% liegt, liegt es bei einem 75-Jährigen bei etwa 6% [1].

Etwa drei Viertel der Karzinome werden in einem lokalen Stadium (T1,T2) erkannt, wodurch bei dem langsamen Tumorwachstum die 5-Jahres-Überlebensrate bei derzeit 93% liegt [1]. Verstärkt durch die lange Überlebenszeit nach der Diagnose und die höhere Prävalenz im Alter ergibt sich ein Problem der Überdiagnostik, da das Wissen des Betroffenen um die nicht klinisch signifikante Krebserkrankung keine Relevanz für seine Lebenserwartung hat.

1.3 Risikofaktoren

Bislang gibt es keine eindeutigen Ursachen, die für das Prostatakarzinom verantwortlich sind. Lediglich drei gesicherte Risikofaktoren sind beschrieben. Als höchster für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms gilt das Alter. Unter 40 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom zu erkranken noch sehr gering. Danach steigt diese jedoch sehr rasch an. Für die 40-59 Jährigen liegt sie dann bei 1 zu 45, bei den 60-79-Jährigen schon bei 1 zu 7 [4, 5].

Auch die ethnische Herkunft ist als ein gesicherter Risikofaktor beschrieben. In Europa kann eine fallende Inzidenz von Nord nach Süd beobachtet werden [6]. Jedoch sind afroamerikanische Männer weitaus häufiger betroffen als zu Beispiel Asiaten [6].

Ebenfalls ist eine familiäre Häufung bereits als Risikofaktor belegt, ohne jedoch eine dafür bedingte Genveränderung als Grund gefunden zu haben. Das relative Risiko für einen erstgradig Verwandten liegt bei 2,5 (95% Konfidenzintervall 2,2-2,8) [7]. Potenzielle Risikofaktoren, die sich aus Lebensstil, Ernährung, Gewicht und sportlicher Aktivität ableiten lassen, konnten bisher nicht belegt werden. Es gibt jedoch Studien, die einen erhöhten PSA-Wert bei in den USA geborenen Asiaten im Vergleich zu den in Asien lebenden Asiaten feststellen konnten. Dies könnte Rückschlüsse auf den Einfluss der Ernährung auf die Prostata zulassen [8]. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem steigenden Auftreten eines Prostatakarzinoms und dem metabolischem Syndrom beim Patienten festgestellt werden [9].

1.4 Früherkennung, Diagnostik

Die 1979 gesetzliche eingeführte, jährliche Früherkennungsdiagnostik beim Hausarzt zum Prostatakrebs beginnt ab dem 45. Lebensjahr und beinhaltet die Abtastung der Genitalien, der Lymphknoten in der Leistenregion sowie das Tasten der Prostata über den Enddarm auf etwaige Unregelmäßigkeiten oder Verhärtungen.

1.4.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die wohl wichtigste Methode zum Screening des Prostatakarzinoms ist die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens aus dem Blut, eine Serinprotease, die als Organmarker der Prostata gilt. Der PSA-Wert ist allerdings keineswegs tumorspezifisch, sondern steigt mit Alter und Volumengröße der Prostata an, ebenso bei Reizung. Dies führt somit auch zu erhöhten PSA-Werten bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis, Sport, Geschlechtsverkehr oder der digitalen rektalen Untersuchung [10]. Nach Entdeckung des PSA- Wertes Ende der 1980er Jahre gab es einen sprunghaften Anstieg der Inzidenz. Inzwischen hat diese ein Plateau erreicht [6]. Gestützt wird die Empfehlung zu dieser Screening-Methode ab dem 45. Lebensjahr und bei einer Lebenserwartung von über 10 Jahren durch eine Analyse von Lilja et al. 2011 [11]. Es zeigte sich, dass das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms mit zunehmender Konzentration des PSAs steigt [12]. Das Intervall für weitere PSA-Wert-Erhebungen richtet sich nach der Höhe des vorherigen Wertes: für einen PSA-Wert < 1 ng/ml alle 4 Jahre, für 1-2 ng/ml alle 2 Jahre, für > 2 ng/ml jährlich [13].

Das PSA-Screening ist allerdings nicht ganz unumstritten, da das Ziel der Screening-Methode, die Sterblichkeit hierdurch zu senken, nur sehr geringfügig erreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom zu versterben, liegt bei Patienten ohne PSA-Screening bei 3%. Durch die Screening-Methode könnte das Risiko auf maximal 2,4% bis 1,8% minimiert werden [14]. Mit Einführung dieser Screening-Methode stieg ebenfalls die Inzidenz des Prostatakarzinoms [2]. Sie führte zu einer vermehrten Entdeckung von Karzinomen, die sich noch im Frühstadium befanden und möglicherweise aber keine Auswirkungen auf die Lebenszeit der jeweiligen Patienten hatten [2].

Eine Therapie dieser Patienten kann ebenso mit Komplikationen einhergehen, zu denen es ohne das Wissen nicht käme [15]. Komplikationen wie erektile Dysfunktion (80 % vs. 45 %) und Urininkontinenz (49 % vs. 21 %) sind nach einer radikalen Prostatektomie im Gegensatz zum Watchful Waiting erhöht, was zeigt, dass es wichtig ist die Notwendigkeit für eine Entscheidung zur definitiven Therapie richtig zu bewerten [16].

1.4.2 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Wie die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens gehört auch die digitale rektale Untersuchung zur Früherkennung dazu. Der Untersucher tastet hierbei die Prostata von rektal auf Unregelmäßigkeiten, Verhärtungen und Asymmetrien. Diese Untersuchung dient jedoch nicht unbedingt zur Früherkennung, da die meisten Tumoren, die hier einen auffälligen Befund liefern sich nicht mehr nur intrakapsulär befinden. Auch ist das Ergebnis stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig. Trotz einer geringen Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung sollte sie jedoch Teil der Früherkennung bleiben, allerdings immer im Zusammenhang mit anderen Methoden wie der PSA-Wert Bestimmung [17]. Die Häufigkeit, bei einem nicht normalwertigen PSA und einem suspekten Untersuchungsbefund in der DRU einen Tumor zu finden, liegt bei etwa 20-25% [18]. Insgesamt sind Sensitivität, Spezifität und der positive Prädiktionswert für den PSA- Wert alle höher als die der DRU beim Einsatz als Screening Methode für das Prostatakarzinom (PSA 72.1%, 93.2%, 25.1%, DRU 53.2%, 83.6%, 17.8%) [18].

1.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Die transrektale Ultraschall-Untersuchung kann als ergänzende Primärdiagnostik hinzugezogen werden. Die Testgütekriterien ähneln derer der DRU, sind jedoch der kombinierten Diagnostik von PSA-Wert und DRU unterlegen. Wichtig ist der TRUS zur Bestimmung des Prostatavolumens, um auch den PSA-Wert in Relation zur Organgröße zu setzen. So kann der Status der benignen Prostatahyperplasie kontrolliert und über die mögliche Behandlungsmethode entschieden werden. Zudem können Zysten in der Prostata, Sekretstau, aber auch Verkalkungen in der Prostata entdeckt werden.

Zur Lokalisation eines Karzinoms besitzt dieses Verfahren jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität [19-21]. Das Prostatakarzinom kann sich im Ultraschall sehr multiform darstellen. Echoarme sowie echoreiche Anomalien sind möglich. Zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms wird diese Form der Bildgebung in der aktuellen S3-Leitlinie nicht empfohlen [10]. Die Untersuchung wird vor allem als Zielführung für die herkömmliche ungezielte Biopsiemethode genutzt, um die Prostata in einem vorgegebenen Raster zu biopsieren. Wichtig ist diese Technik jedoch auch bei der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie. Hierbei ist die Zielführung mittels Ultraschall unersetzlich.

1.4.4 Multiparametrische MRT (mp-MRT)

Seit einigen Jahren kann bei einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zur weiteren Diagnostik eine mp-MRT durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie von 2018 zum Prostatakarzinom ist diese Methode ebenfalls aufgeführt [22]. Die MRT ist mit ihrer guten räumlichen Auflösung eine gute Methode, das Prostatagewebe darzustellen. Das Hinzuziehen der funktionellen MRT-Methoden zur Diagnostik des signifikanten Prostatakarzinoms hat einen deutlichen Benefit [23-25]. Franiel et. al kamen zu dem Ergebnis, dass beim Hinzuziehen der funktionellen Methoden DWI und DCE die Detektionsrate von 70% auf 97% signifikant ansteigt [26]. Eine weitere Studie liefert ähnliche Ergebnisse mit einem Anstieg der Sensitivität von 61% auf 81% [27]. Vor allem high-grade und größere Tumoren werden von MRT sehr sicher erkannt [28]. Dies macht diese Methode somit interessant zum Erkennen von signifikanten Tumoren, in Abgrenzung zu nicht-signifikanten Tumoren. Der bisherige Standard der nichtgezielten systematischen transrektalen ultraschallgesteuerten Biopsie liefert eine Vielzahl nicht signifikanter Tumore gleichzeitig mit dem höherem Risiko des falsch negativen Ergebnisses durch die schwache Möglichkeit der Lokalisation [19-21]. Eine feste Größe in der Diagnostik ist die mp-MRT bereits bei Patienten mit negativer ungezielter Prostatabiopsie und weiterhin bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Viele Studien konnten zeigen, dass mit den neuen gezielten Prostatabiopsien mit Hilfe der mp-MRT eine signifikant bessere Detektionsrate, für vor allem klinisch signifikante, Prostatakarzinome zu erreichen ist.

Aus diesem Grund ist die gezielte Sekundärbiopsie auch in der aktuellen Leitlinie empfohlen [22]. Die groß angelegte PROMIS Studie von 2017 konnte zeigen, dass mithilfe der mp-MRT und einer gezielten Biopsiemethode wie der Fusionsbiopsie die Detektionsrate für das klinisch signifikante Prostatakarzinom mit 93% im Vergleich zur ungezielten TRUS-Biopsie mit 41% signifikant höher ist [29].

1.4.4.1 Morphologische Bildgebung

Für eine detaillierte morphologische Darstellung der Prostata hat sich die T2-gewichtete MRT als vorrangige Methode herausgestellt. Besonders die zonal gegliederte Anatomie der Prostata ist hierdurch gut zu erkennen. Eine Überschreitung der Kapsel über die Prostata hinaus sowie die Infiltration der Samenblase, der posterioren Blasenwand oder anderer angrenzender Strukturen gelten als Malignitätsnachweis. Die periphere Zone, in der die meisten Prostatakarzinome entdeckt werden, zeigt sich in der T2-gewichteten Darstellung bei normaler Drüsenstruktur signalreich. Das Prostatakarzinom erscheint hier mit einer geringeren Signalintensität. Die MRT besitzt als diagnostisches Mittel für das Prostatakarzinom eine hohe Sensitivität, jedoch eine nur geringe Spezifität, da sich nicht nur das Karzinom signalarm darstellt [30]. Durch ähnliche Darstellung von postentzündlichen Prozessen, narbigem und atrophem Gewebe, Prostatitis und der intraepithelialen Neoplasie fällt die Differenzierung zu diesen genannten schwer [31]. Die Spezifität der Methode kann durch die zusätzliche funktionelle Bildgebung verbessert werden. Schwieriger ist das Erkennen eines Prostatakarzinoms in der Transitionalzone, da hier die Differenzierung zur benignen Prostatahyperplasie vorgenommen werden muss. Diese stellt sich als mehrere einzelne, durch einen hypointensen Rand septierte Knoten dar. Bei größeren hypointensen Arealen muss an ein Karzinom gedacht werden [32].

1.4.4.2 Funktionelle Bildgebung

1.4.4.2.1 Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (DWI-MRT)

Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (DWI-MRT) ist eine der drei funktionellen Bildgebungsmethoden bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Sie misst die Brownsche Molekularbewegung des extrazellulären Wassers.

Da die Zelldichte bei Prostatakarzinomen höher ist als im gesunden Prostatagewebe ist die Diffusion im entarteten Gewebe geringer. Über die Berechnung der Diffusionskoeffizienten (ADC = apparent diffusion coefficient) wird ein Bild erstellt, das die unterschiedliche Diffusion in der Prostata zeigt. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Signalintensität mit dem Gleason-Score korreliert [33].

1.4.4.2 Dynamische Kontrastmittelgestützte MRT (DCE-MRT)

Die dynamische Kontrastmittelgestützte MRT ist eine weitere funktionelle MRT-Methode zur Verbesserung der Spezifität der Untersuchung. Es wird eine Kurve über den zeitlichen Verlauf der Signalintensität des Kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Bildes generiert, die das An- und Abfluten des Kontrastmittels festhält. Entscheidend für die Differenzierung zum Prostatakarzinom ist dabei die Zeit bis zum Beginn der Kontrastmittelanreicherung, die Zeit bis zur maximalen Anreicherung von Kontrastmittel (time to peak oder wash in), die maximale Signalverstärkung (peak enhancement) und das Muster nach dem Peak (wash-out, Plateau oder weiterer Anstieg). Durch eine verstärkte Neoangiogenese im Tumorgewebe folgt ein schnelleres und höheres Enhancement sowie ein wash-out Phänomen [34].

1.4.4.3 PI-RADS-Score

Das „Prostate Imaging – Reporting and Data System“ (PI-RADS) hat sich zur standardisierten und strukturierten Befunderhebung der multiparametrischen MRT beim Prostatakarzinom durchgesetzt. Eine Skala mit den Werten 0-5 gibt den PI-RADS-Score an, der eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms liefert. Für jede suspekte Läsion wird in jeder einzelnen MRT Methode (T2w-MRT, DWI-MRT, DCE-MRT) ein Score von 1-5 vergeben [35]. Die Scores aus den einzelnen Methoden werden zu einem Summenscore zusammengefasst und in einen gesamten PI-RADS-Score übertragen.

PI-RADS-Score	Bedeutung	Summenscore
I	höchstwahrscheinlich benigne	3-4
II	wahrscheinlich benigne	5-6
III	unklarer Befund	7-9
IV	wahrscheinlich maligne	10-12
V	höchstwahrscheinlich maligne	13-15

Abbildung 1: PI-RADS v1

1.4.4.4 PI-RADS Version 2

Seit Dezember 2014 gibt es eine zweite Version der PI-RADS Klassifikation [36]. Im Gegensatz zur vorherigen ersten Version, in der die T2-gewichtete Bildgebung mit mindestens zwei der folgenden funktionalen MRT- Methoden, bestehend aus der DWI-MRT und der DCE-MRT, zu einem Summenscore zusammengerechnet wurden, gibt es je nach Region der Läsion eine Leitmodalität. Je nach Läsionsort gibt es eine bestimmte Leitmodalität, die den PI-RADS Score maßgeblich bestimmt. Zum lokalen Staging, der Kapselbeurteilung sowie der Samenblaseninfiltration wird weiterhin die T2-gewichtete MRT verwendet. Führend für den PI-RADS Score ist die T2-gewichtete Bildgebung aber nur noch in der Transitionalzone. Bei einem Score von 3 in der T2-gewichteten MRT kann durch eine stark auffällige Diffusions-Restriktion in der DWI-MRT mit dem Wert 4 oder 5, der Gesamtscore auf 4 hochgestuft werden. Signalabsenkungen der T2-gewichteten MRT in der peripheren Zone der Prostata können sowohl der Grund benigner Geschehen wie Prostatitis, Atrophie, Hämorrhagien oder Narben durch vorangegangener Biopsie, als auch Ausdruck einer malignen Ursache sein. Auf Grund dieser geringen Spezifität wird diese Modalität nicht mehr primär für die Beurteilung der peripheren Zone verwendet [30].

Um einen Score von 5 in der T2-gewichteten MRT zu vergeben, ist nicht mehr wie noch in der ersten Version ein Kapsleinbruch oder ein extraprostatitisches Wachstum nötig. Ab einem Diameter der Läsion von 1,5 cm erhält diese einen Score von 5.

Die DWI-MRT ist die Leitmodalität für die periphere Zone. Ein Score von 3 in der DWI-MRT in einer Läsion der peripheren Zone wird durch ein positives Kontrastmittel-Enhancement zu einem Score von 4. Mit der neuen Version wird nur noch zwischen einem auffälligen positiven und einem normalen negativem DCE-MRT unterschieden.

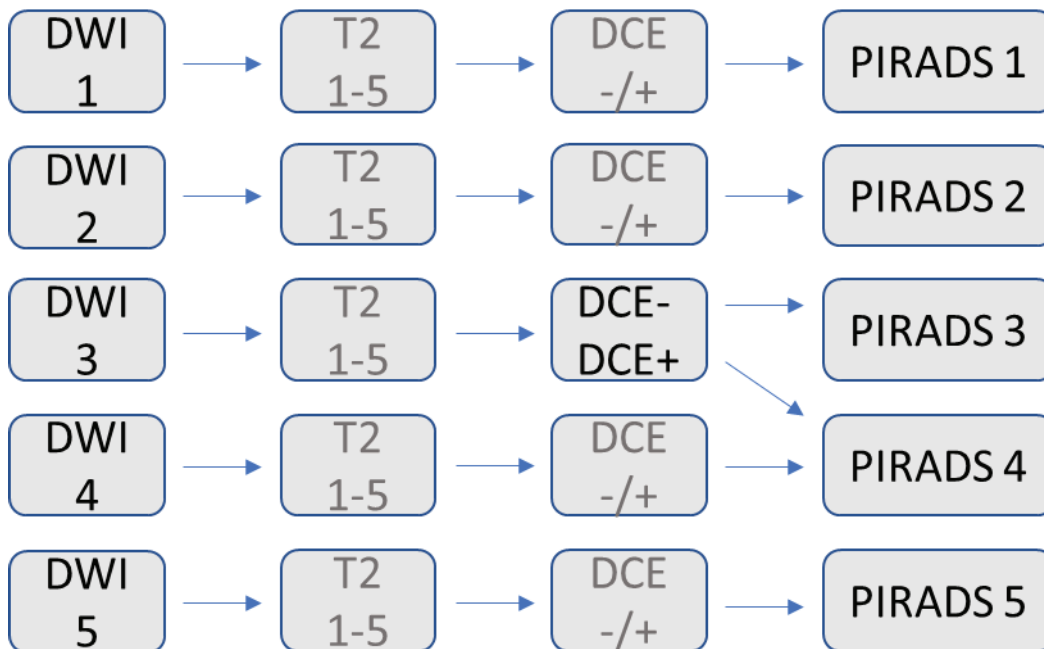


Abbildung 2: Beurteilung des PI-RADS-Scores bei Läsion der peripheren Zone

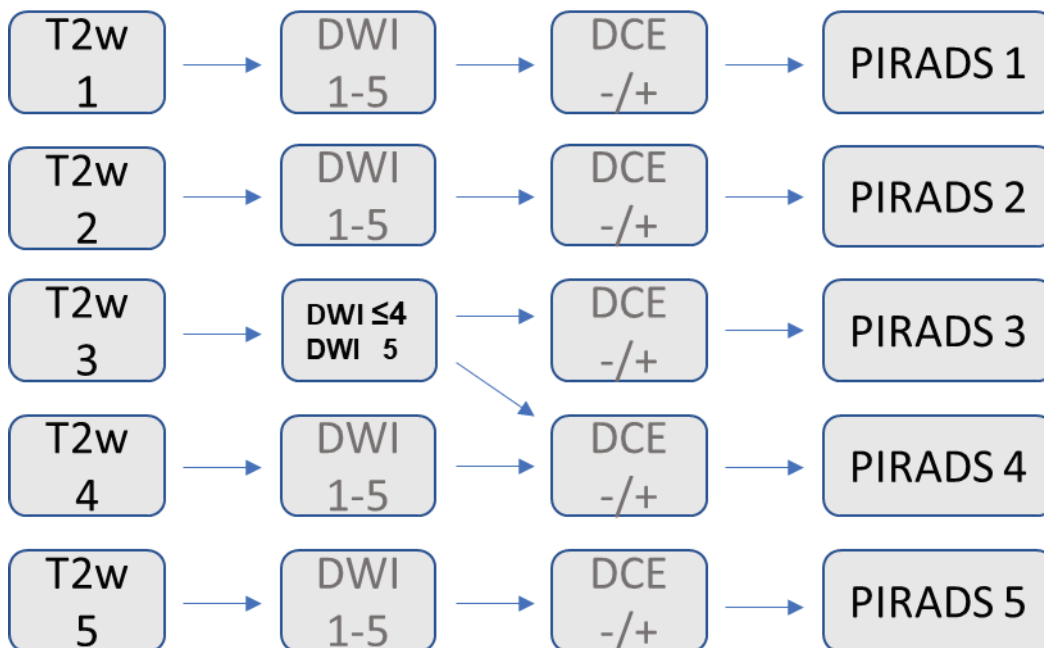


Abbildung 3: Beurteilung des PI-RADS-Scores bei Läsion der zentralen Zone

1.5 Biopsie

Die Prostatabiopsie ist die einzige Methode für den Nachweis eines Prostatakarzinoms. Heutiger Standard bei der Erstbiopsie ist, wie schon zuvor beschrieben, die transrektal-sonografisch kontrollierte Methode. In der Regel sollen 10 bis 12 Stanzzyylinder entnommen werden [37]. Die Operation sollte unter Antibiotikashutz und lokal infiltrativer Anästhesie erfolgen [38, 39].

Das Staging des Prostatakarzinoms erfolgt mit dem Tumor-Node-Metastasis (TNM)-System der internationalen Union gegen Krebs (UICC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Einteilung gibt genaueren Aufschluss über die Ausdehnung des Primärtumors.

Zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung sind die DRU, Biopsiebefunde sowie vorangegangene bildgebende Verfahren wie MRT und TRUS zugelassen. DRU und TRUS sind für das Staging als gleichwertig anzusehen [40]. Die endorektale MRT ist den beiden anderen Methoden mit einer Sensitivität und Spezifität von 71% und 74% jedoch überlegen [41, 42].

TNM		Bedeutung
T-Wert	Tumorausdehnung	
T0	Kein Primärtumor gefunden	
T1	Kleiner nicht tastbarer, bildgebend nicht sichtbarer Tumor T1a: Tumor <5% des entnommenen Gewebes als Zufallsbefund T1b: Tumor >5% des entnommenen Gewebes als Zufallsbefund T1c: Tumornachweis durch Nadelbiopsie	
T2	Tumor auf Prostata beschränkt T2a: weniger als die Hälfte eines Prostatalappens befallen T2b: mehr als die Hälfte eines Prostatalappens befallen T2c: beide Prostatalappen betroffen	
T3	Tumor auch außerhalb der Prostata T3a: ein- oder beidseitiger Kapseldurchbruch T3b: Kapseldurchbruch und Infiltration der Samenblase	
T4	Tumor infiltriert auch andere angrenzende Strukturen (Rektum, Harnblasenhals, Sphinkter externus, Beckenboden)	
N-Wert	Regionale Lymphknoten	
N0	keine regionale Lymphknotenmetastasierung	
N1	Metastasierung regionaler Lymphknoten	
M-Wert	Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen M1a: Metastasen in nicht regionalen Lymphknoten M1b: Knochenmetastasen M1c: andere Fernmetastasen	

Abbildung 4: Staging Prostatakarzinom

Zur Risikobeurteilung eines Rezidivs wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom (bis einschließlich Stadium T2c) in drei Risikogruppen eingeteilt [43]:

Risikogruppe	PSA-Wert	Gleason-Wert	Tumorstadium
Niedrig (wenn alle erfüllt)	≤ 10ng/ml	≤ 6	≤ cT2a
Intermediär (min. einer erfüllt)	> 10 – 20ng/ml	7	cT2b
Hoch (min. einer erfüllt)	> 20ng/ml	≥ 8	cT2c

Abbildung 5: Risikobeurteilung eines Rezidivs

Des Weiteren kann ein Prostatakarzinom noch in das klinisch signifikante und nicht-signifikante PCa eingeteilt werden. Die Einteilung bezieht sich auf die Beurteilung, ob eine Intervention für den Patienten bei seiner Ausprägung des Tumors indiziert ist. In der Literatur gibt es verschiedene Studien, die versucht haben, Grenzwerte zu finden, um genau diese Unterscheidung treffen zu können. Die erste Studie zu diesem Thema erstellten Epstein et al. Als Kriterien wurden ein klinisches Tumorstadium T1c, PSA-Dichte $<0,5\text{ng/ml}$, keine histologische Gleasonstruktur mit einem Score von 4 oder 5, sowie weniger als 3 positive Stenzen und in allen weniger als 50% Tumorgewebe pro Stanze verwendet [44]. Auch von D' Amico et al. gibt es eine Definition, die ein Tumorstadium $\leq T2a$, einen histologischen Befund ohne Gleason 4- oder 5- Struktur sowie einem PSA-Wert $<10\text{ng/ml}$ für die Einteilung heranziehen [45].

1.6 Histologie und Grading

Das Grading wird mit Hilfe des Gleason-Scores zur histologischen Beurteilung des Tumors bestimmt. Es ist wichtig um Aussagen zur Aggressivität des Tumors sowie zur fortschreitenden Entwicklung zu treffen. Aus einer Biopsie werden histologisch die zwei häufigsten Gewebeendifferenzierungen bestimmt und mit einem Wert von 1 bis 5 skaliert, wobei 1 die beste und 5 die schlechteste Differenzierung beschreibt. Die Summe der beiden Werte ergibt den Gleason-Score. Gibt es nur ein vorherrschendes Muster, so wird der Wert verdoppelt. Somit ergeben sich Gleason-Scores zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5). Gleason-Scores von 2 bis 4 sollten jedoch generell nicht in Stanzbiopsien diagnostiziert werden, sodass der niedrigste zu diagnostizierende Score bei $3+2=5$ liegt [46].

Patienten mit einem Gleason-Score von 5-6 haben eine sehr gute Prognose bezüglich eines Rezidivs. Nach 5 bzw. 10 Jahren sind 98.7% bzw. 92.4% tumorfrei. Ab einem Gleason-Score von 7 und einer Gleason-4-Komponente verschlechtert sich jedoch die Prognose [47]. Die Wahrscheinlichkeiten für Rezidivfreiheit nach 5 bzw. 10 Jahren nach einem Gleason 8-9 Tumor liegen bei 59.1% und 34.9% [47]. G1 entspricht einem Gleason-Score ≤ 6 , G2 einem Gleason-Score = 7 und G3 einem Gleason-Score ≥ 8 .

Diese Festlegung basiert auf den Ergebnissen der International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference im Jahre 2005 [48, 49].

Beim kleinen atypischen Drüsenproliferat handelt sich es um ein kleines suspektes Drüsenareal, welches jedoch noch keine definitive Karzinomdiagnose zulässt. Eine zeitnahe Rebiopsie wird hier empfohlen. In 42-48% wird später ein Karzinom gefunden [50, 51].

Die hochgradige prostatistische intraepitheliale Neoplasie beschreibt eine Vorstufe des Prostatakarzinoms mit einem erhöhten Risiko für den Übergang in ein solches. Eine Kontrolle des PSA-Verlaufs sowie eine Rebiopsie im Abstand von 6 Monaten wird empfohlen, da sich bei etwa 50% der Patienten im Mittel von 7,5 Monaten die Diagnose eines Karzinoms manifestiert [52, 53].

1.7 Klinik des Prostatakarzinoms

Frühe Stadien des Prostatakarzinoms sind in der Regel symptomlos. Aufgrund dieser Tatsache empfiehlt es sich nicht, die Screening Methoden an klinischen Beschwerden des Patienten auszurichten. Im lokal begrenzten Stadium treten Symptome selten auf und können dem Prostatakarzinom nicht sicher zugeordnet werden. Auffälligkeiten wie erhöhte Restharmengen, Schmerzen beim Wasserlassen und häufigere kleine Abgaben von Urin treten erst in späteren Stadien und bei Urethra-nahen Lokalisationen des Tumors in der Periurethralzone auf. Diese Symptome treten jedoch vor allem auch bei der benignen Prostatahyperplasie auf. Knochenschmerzen können einen Hinweis auf ein bereits metastasiertes Karzinom liefern. Auf Symptome wird vor allem bei Patienten mit einem lokal begrenzten Befund geachtet, bei denen keine kurative Therapie durchgeführt wird, wenn aufgrund von Alter und Komorbidität nicht davon auszugehen ist, dass sie hiervon profitieren würden. Dieses Vorgehen der symptomorientierten Behandlung wird mit dem Begriff des Watchful Waitings bezeichnet.

1.8 Therapie

1.8.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Tumoren, die lokal nur auf die Prostata begrenzt und nicht metastasiert sind (N0 M0) werden in der Regel kurativ therapiert, mit dem Ziel der Heilung von dem Tumor. Dazu zählen die Active Surveillance, die fokalen Therapien, die radikale Prostatektomie und die Bestrahlung. Für die Therapieplanung sowie die Wahl der richtigen Therapiemethode ist die Diagnostik sehr wichtig. Durch den heutzutage häufigeren Einsatz der mp-MRT kann die Tumorlokalisation besser beurteilt werden. Die Kenntnis über die Tumor- und Prostataanatomie ist Grundlage für die gezielte Bestrahlung und die fokalen Therapiemöglichkeiten. Vor allem durch das massive PSA-Screening der letzten Jahre und die daraus vielen low-risk diagnostizierten Tumoren haben die Active Surveillance und die fokale Therapie ihren Stellenwert gefunden.

1.8.1.1 Active Surveillance

Die aktive Surveillance (aktives Abwarten) ist eine kurative Therapieoption. Das Fortschreiten des Tumors wird hierbei so lange überwacht bis eine Entfernung gerechtfertigt ist oder der Patient dies wünscht. Diese Art der Therapie basiert auf dem Schutz vor zu frühen Therapiemaßnahmen, die eventuell nicht nötig gewesen wären. Da nicht jeder Patient mit einem Prostatakarzinom tumorbedingte Einschränkungen der Lebensqualität hat oder daran versterben wird, hat diese Therapie einen hohen Stellenwert im Bereich des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Abzugrenzen von der Active Surveillance ist das Watchful Waiting, einer palliativen Behandlung, bei der die Lebenserwartung unter 10 Jahren liegt. Diese befasst sich mit der Behandlung von Symptomen, die durch den Tumor auftreten. Voraussetzung für die Active Surveillance sind:

- $PSA \leq 10\text{ng/ml}$
- Gleason ≤ 6
- Tumorstadium cT1, cT2a
- ≤ 2 positive Stenzen bei 10-12 entnommen Stenzen
- $\leq 50\%$ Tumormasse pro positiver Stanze [10]

Durch anfangs dreimonatige und später halbjährliche PSA-Wert Bestimmung und DRU sowie eine Biopsie alle 12 bis 18 Monate wird der Tumor kontrolliert.

Wenn die Kriterien für die Active Surveillance oder der PSA-Wert sich in weniger als drei Jahren verdoppeln, sollte zu einem Ende der Therapieform geraten werden. Bei einer Verdoppelungszeit von weniger als 3 Jahren besteht ein 8,5fach höheres Risiko für die Notwendigkeit einer definitiven Therapie [54]. Im Rahmen von Studien kann bei einem Gleason-Score von 7a eine aktive Überwachung in Erwägung gezogen werden [54-57].

1.8.1.2 Fokale Therapie

Die fokale Therapie hat das Ziel nur lokal die Tumorzellen zu vernichten bei gleichzeitigem Belassen der restlichen Drüse. Aus diesem Grund ist die bildgebende Diagnostik für dieses Verfahren von besonders hohem Stellenwert, um zuvor eine genaue Kenntnis über die Lokalisation des Tumors innerhalb der Prostata zu erhalten. Durch dieses Verfahren kann mehr gesundes Gewebe geschont und gleichzeitig der Erhalt des neurovaskulären Bündels gesichert werden. Es kommt zu einem besseren Erhalt der Sexual- und Harnfunktion im Vergleich zu radikalen Therapieoptionen [58]. Diese Form der Therapie eignet sich jedoch nur für eine bestimmte Gruppe der Erkrankten. Sie ist in der aktuellen S3-Leitlinie bisher nur als experimentelles Therapieverfahren zugelassen [22]. Besonders unifokale Low- und Intermediate-Risk-Tumoren lassen sich mit dieser Therapie behandeln. Da jedoch bei bis zu 90% der Erkrankten das Prostatakarzinom multifokal auftritt, kommt die fokale Therapie nur bei sehr wenigen Patienten in Betracht [59]. Um die Patienten für diese Therapieoption auszuwählen, sollte zuvor ein mp-MRT gemacht und alle suspekten Läsionen gezielt biopsiert werden, um eine Aussage über das Grading des Tumors treffen zu können [60].

Zu den fokalen Therapiemethoden zählen die Brachytherapie, die Cryotherapie, High-intensive focused ultrasound (HIFU), CyberKnife® Robotic Radiosurgery System technology (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA), Laserablation, photodynamische Therapie und die irreversible Elektroporation.

1.8.1.2.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie bezeichnet die Implantation einer Strahlenquelle über eine Hohlnadel in das suspekte Areal der Prostata. Dabei werden zwei Formen unterschieden. Bei der Low-Dose-Brachytherapie wird die Strahlenquelle dauerhaft implantiert. Als radioaktives Nukleoid eignen sich Iod 125 oder Palladium 103 [61, 62]. Der Anwendungsbereich liegt beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil (PSA < 10ng/ml, Gleason-Score <7, Tumorstadium <T2a). Sie kann als Zusatztherapie jedoch auch bei höheren Risikoprofilen angewendet werden [43]. Bei der High-Dose-Brachytherapie handelt es sich um eine kurzzeitige Applikation einer Strahlenquelle in der Prostata durch Afterloadingtechnik.

1.8.1.3 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie ist eine weitere primäre kurative Therapieoption bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die Durchführung ist in allen Risikogruppen möglich. Mit Hilfe eines Linearbeschleunigers wird die Prostata über 4-7 Strahlenfelder dreidimensional geplant konformal bestrahlt. Umliegende Organe wie Rektum oder Blase können hierdurch weitgehend ausgespart werden [63]. Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom sollten mit einer Gesamtdosis zwischen 74 Gy bis 80 Gy bei einer Fraktionierung von 1,8 – 2,0 Gy pro Tagesdosis bestrahlt werden. Der Vorteil einer Dosisescalation zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zur genannten Strahlendosis konnte in mehreren Studien signifikant belegt werden [64-66].

Es konnte gezeigt werden, dass das biochemisch rezidivfreie Überleben über 5 Jahre und über 7 Jahre für die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie mit 72 und mehr Gray gleich ist [64].

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine etablierte Bestrahlungsform, die es ermöglicht, die maximale Strahlendosis auf die Prostata zu beschränken. Der Bereich, der bestrahlt werden soll, wird zuvor am CT geplant. So kann das umliegende Gewebe noch besser geschont werden. Die bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT) nutzt simultan zur Bestrahlung CT-Bilder, um auf Lageveränderung der Prostata während der Bestrahlung direkt zu

reagieren und die Dosis und Strahlenlokalisierung anpassen zu können. Nach der aktuellen Leitlinie soll die perkutane Strahlentherapie bildunterstützt (IGRT) durchgeführt werden [22].

1.8.1.4 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie reduziert die Sterberate durch das Prostatakarzinom sowie das Risiko für eine Fernmetastasierung und ist daher der Goldstandard für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1b – T2 N0 M0), bei einem PSA unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Wenn man davon ausgeht, dass es sich um einen High-Risk-Tumor handelt, der aggressiv wächst, ist dieser Behauptung nichts entgegenzusetzen [10, 67].

Da es aber auch langsam wachsende Low-Risk-Tumoren gibt, liegt das Problem der radikalen Prostatektomie jedoch vielmehr in der Entscheidung für oder gegen die Methode beziehungsweise für oder gegen eine konservative Therapie. Die entscheidende Frage hierbei ist, ob der Patient von dem Eingriff überhaupt werden profitieren können wird oder ob die Erkrankung zu Lebzeiten gar nicht symptomatisch werden wird. Mit Beginn des PSA-Screenings kam diese Frage verstärkt auf, da hierdurch viele Low-Risk Tumor diagnostiziert wurden und die Patienten vor der Entscheidung standen, ob die radikale Prostatektomie die richtige Wahl der Therapie sei.

Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist eine Resektion mit mikroskopisch freien Tumorrändern (R0). Bei einem nicht tumorfreien Rand (R1) konnte ein erhöhtes Risiko für eine spätere Metastasierung gefunden werden [68]. Um einen Erkrankten vor dem Tod zu bewahren (Number needed to treat) liegt die Zahl bei den Patienten über 65 Jahren bei 15, darunter bei 7 [67, 69].

Es gibt verschiedene Verfahren zur Prostatektomie: die offene, laparoskopische und die roboterassistierte Prostatektomie. Große Unterschiede bezüglich der Komplikationen zwischen der laparoskopischen und der offenen Prostatektomie gibt es nicht. Blutverlust und Transfusionen sind bei der laparoskopischen Vorgehensweise geringer und seltener. Auch ist die Krankenhaus- und Katheterverweildauer kürzer, jedoch ist die Operationszeit hierbei länger.

Rezidiv-freies Überleben sowie Kontinenz- und Potenserhalt sind für beide Verfahren annähernd gleich [70]. Eine Studie von 2017 kam zu dem Ergebnis, dass keines der Verfahren bezüglich Rezidivraten sowie Sexual- und Harnfunktionsverlusten einem anderen überlegen sei [71].

Eine nervenerhaltende Chirurgie, bei der das neurovaskuläre Nervenbündel auf der Prostata geschont wird, kann den meisten Patienten angeboten werden. Wichtig hierbei ist eine gute Kenntnis der Lokalisation und Ausbreitung des Tumors. Ein Ausschlusskriterium für diese Methode ist ein extrakapsuläres Wachstum beziehungsweise ein cT2c- oder cT3-Tumor. Aus diesem Grund ist die mp-MRT nicht nur in der Diagnostik des Prostatakarzinoms wichtig, sondern bestimmt auch die Planung der chirurgischen Therapie mit.

1.8.2 Therapie des rezidierten/metastasierten Prostatakarzinoms

In der Therapie des rezidierten und metastasierten Prostatakarzinoms hat sich zuletzt das PSMA (Prostata spezifische Membranantigen) PET/CT als diagnostisch wichtige bildgebende Methode zur Therapieplanung etabliert. Das PSMA findet sich vor allem auf Tumorzellen sowie auf Metastasen des Prostatakarzinoms und bietet somit eine Differenzierung zu gesundem Gewebe. Damit bietet diese Methode sehr gute Voraussetzungen zum Staging beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Im Vergleich zeigt das Staging mittels konventionellem CT eine relativ geringe Sensitivität [72]. Roach et al. zeigten den deutlichen Benefit dieser Untersuchung vor allem bei rezidierten Karzinomen, die bereits prostatektomiert oder bestrahlt wurden [73]. Die Untersuchung führt vermehrt zu einer Empfehlung zur Bestrahlung von metastasierten Lymphknoten, die mittels konventionellen CT- oder MRT-Staginguntersuchungen nicht entdeckt wurden [73].

1.8.2.1 Hormonablativ Therapie

Die hormonablativ Therapie hat das Ziel, das Wachstum der Prostata und des Karzinoms zu stoppen. Diese Form hat keine kurative Intention. Durch medikamentöses Senken des Testosteronspiegels, was labortechnisch einer Orchiektomie gleichkommt, wird das Wachstum der Prostata gehemmt.

Da die Testosteronproduktion fast ausschließlich im Hoden stattfindet, eignen sich vor allem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, die in der Hypothalamusregion für die Hormonregulation verantwortlich sind. Antiandrogene sind eine weitere Möglichkeit, die Aufnahme oder Wirkung von Testosteron durch Konkurrenz am Rezeptor zu hemmen. Bei vollständiger Blockade besteht noch die Möglichkeit der Hemmung der Nebenniere mit Ketokonazol. Diese Therapieform führt nachgewiesen zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben [74]. Da die Regression der Erkrankung weitere Komplikationen wie pathologische Frakturen möglicherweise verhindert werden können [75], wird diese Therapie im metastasierten Stadium dringend empfohlen und ist einer symptomatischen Therapie vorzuziehen [10].

1.9 Fragestellung

In der Vergangenheit haben sich aufgrund der Nachteile der ungezielten TRUS-Biopsie und des Einsatzes der mp-MRT verschiedene gezielte Methoden, die nachfolgend ausführlich beschrieben werden, zur Prostatabiopsie etabliert. Diese wurden zunächst in die klinische Routine bei primär negativ biopsierten Patienten mit weiterbestehendem Karzinomverdacht eingesetzt. Eine Reihe von Studien haben bereits Vorteile dieser gezielten Methoden im Vergleich zur ungezielten TRUS-Biopsie aufzeigen können [76]. Im Folgenden erscheint es plausibel, auch die gezielten Methoden in einer Studie miteinander zu vergleichen. Zielsetzung der Arbeit ist es, die Unterschiede dreier verschiedener gezielter MRT-Bild gestützter Biopsieverfahren (RA-TB, MR-GB und COG-TB) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms bei zuvor negativ biopsierten Patienten zu vergleichen. Als wichtigste Vergleichsmarker zählten hier die Detektionsraten unter den drei Verfahren für das Prostatakarzinom allgemein sowie für das klinisch signifikante Prostatakarzinom. Mit in Betracht gezogen werden müssen neben der Detektionsrate allerdings auch die positiven und negativen Eigenschaften der einzelnen Methoden. Die kostengünstigste Methode der gezielten Biopsie ist sicherlich die COG-TB, da diese mit geringerem technischen Aufwand durchgeführt wird. Es bleibt zu untersuchen, welche Resultate sich mit dieser Methode erzielen lassen. Die RA-TB hat sicherlich eine steilere Lernkurve, da die

Fusion von Sonographie und MRT durch den Roboter übernommen wird und dieser die Zielführung der Biopsie übernimmt. Offen ist die Frage, ob diese Methode genauere Ergebnisse erzielt und so den zeitlichen und finanziellen Mehraufwand rechtfertigt. Ähnlich wie für die RA-TB verhält es sich auch für die MR-GB. Diese Methode ist sehr zeitaufwendig und erfordert eine komplexe Untersuchung, die eine umfassende Erfahrung des Untersuchers voraussetzt. Es werden nur gezielte Proben entnommen. Zusätzliche Sättigungsbiopsien wie bei den anderen Methoden entfallen. Es gilt daher auch zu untersuchen, ob hierdurch eventuell Nachteile oder Vorteile entstehen können. Auch die Frage nach einer mp-MRT vor der Erstbiopsie bei Patienten mit Prostatakarzinomverdacht ist in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus gerückt. Dieser Untersuchung in der klinischen Routine würde einen erheblichen zeitlichen und finanziellen Mehraufwand bedeuten und auch eventuell die derzeitige Verfügbarkeit der mp-MRT-Diagnostik an die Grenzen der Belastbarkeit bringen. Es ist damit umso wichtiger herauszufinden, welche Methode in der Diagnostik des Prostatakarzinoms dem Patienten einen Mehrwert bietet, indem sie möglichst nur klinisch signifikante Prostatakarzinome entdecken hilft. Durch eine höhere diagnostische Genauigkeit könnten somit in der Folge einerseits Ressourcen, aber auch Komplikationen durch unnötige Folgebiopsien eingespart werden. Die vorliegende Arbeit soll einen wichtigen Beitrag leisten, das Überdiagnostizieren und Überbehandeln des Prostatakarzinoms zu reduzieren, was heutzutage eine zentrale Bedeutung beim Prostatakarzinom hat. Somit ist die zentrale Frage dieser Arbeit, ob es eine unter den drei Biopsiemethoden (RA-TB, MR-GB und COG-TB) eine gibt, die den anderen im Rahmen der Diagnostik von Patienten mit negativer Vorbiopsie überlegen ist.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektive

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Insgesamt wurde im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2016 für 156 Patienten mit steigenden oder dauerhaft erhöhten PSA-Werten und primär negativer Biopsie zuerst eine multiparametrische MRT durchgeführt. Anschließend erfolgte bei 38 Patienten die kognitive TRUS-Biopsie (COG-TB), bei 45 Patienten die MRT-gesteuerte Biopsie (MR-GB) und bei 73 Patienten die roboterassistierte Biopsie (RA-GB) durchgeführt.

Einschlusskriterien für die Studie waren Patienten mit einem Alter unter 75 Jahren, die eine definierte Läsion im multiparametrischen MRT aufwiesen, sowie Patienten, die zuvor eine negative 12-Stanzen TRUS-Biopsie erhalten hatten.

Ausschlusskriterien waren ein palpabler Tumor in der digital rektalen Untersuchung sowie eine Kapselüberschreitung des Tumors in der multiparametrischen MRT. Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine MRT Untersuchung aufwiesen, wie zum Beispiel eine Kontrastmittelallergie, Nierenversagen oder Harnwegsinfektion wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 MRT PI-RADS Reading

Die Auswertung aller multiparametrischen MRT wurden unter Aufsicht von PD Dr. Sascha Kaufmann, Facharzt für Radiologie, durchgeführt. Anschließend wurden alle Bilder nochmals durch einen weiteren fachärztlich geprüften Radiologen Prof. Dr. Konstantin Nikolaou kontrollierend bewertet. Alle Untersuchungen wurden nach dem Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) v2 bewertet und analysiert [77]. Die MRT-Untersuchung aller Patienten wurde an dem 3-T MR Scanner (Magnetom Skyra Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Wie zuvor beschrieben wurden die T2-gewichtete Sequenz (T2), die diffusionsgewichtete Sequenz

(DWI) sowie die Kontrastmittel-gestützte Sequenz bei jedem Patienten durchgeführt.

Zur Volumenmessung der Prostata wurde die maximale Ausdehnung von anterior bis posterior und der transversale Durchmesser in der axialen Ebene verwendet sowie die maximale longitudinale Ausdehnung in der Sagittalebene. Näherungsweise wurde dann über die Formel (Länge*Breite*Höhe:0,52) das Prostatavolumen bestimmt. Die Messungen wurden in der T2-gewichteten Sequenz durchgeführt.

2.2.1.1 T2-gewichtete Sequenz (T2)

Verdächtige Läsionen für ein signifikantes Prostatakarzinom in der T2-gewichteten Sequenz stellen sich vor allem als hypointens in Vergleich zum umliegenden gesunden Gewebe dar. Es muss jedoch zwischen Läsionen in der peripheren und transitionalen Zone unterschieden werden, da diese mitunter unterschiedliche Charakteristika aufweisen. Für die periphere Zone gibt es einen Score von 1 bei einem gleichmäßig verteilten hyperintensiven Signal im direkten Vergleich zur transitionalen Zone, entsprechend einem Normalbefund. Einen Score von 2 Punkten gibt es für lineare oder keilförmige, leicht hypointense Läsionen in der peripheren Zone. Ein Score von 3 Punkten wird für eine durchweg heterogene Signalverteilung oder eine rundliche nicht-umschriebenmäßig signalgeminderte Läsion vergeben. 4 Punkte ergeben sich für eine umschriebene Läsion, die sich homogen signalgemindert darstellt mit einem Durchmesser kleiner 1,5cm. 5 Punkte gibt es für eine Läsion mit einem Durchmesser größer 1,5cm mit den Kriterien für einen Score von 4 Punkten [77].

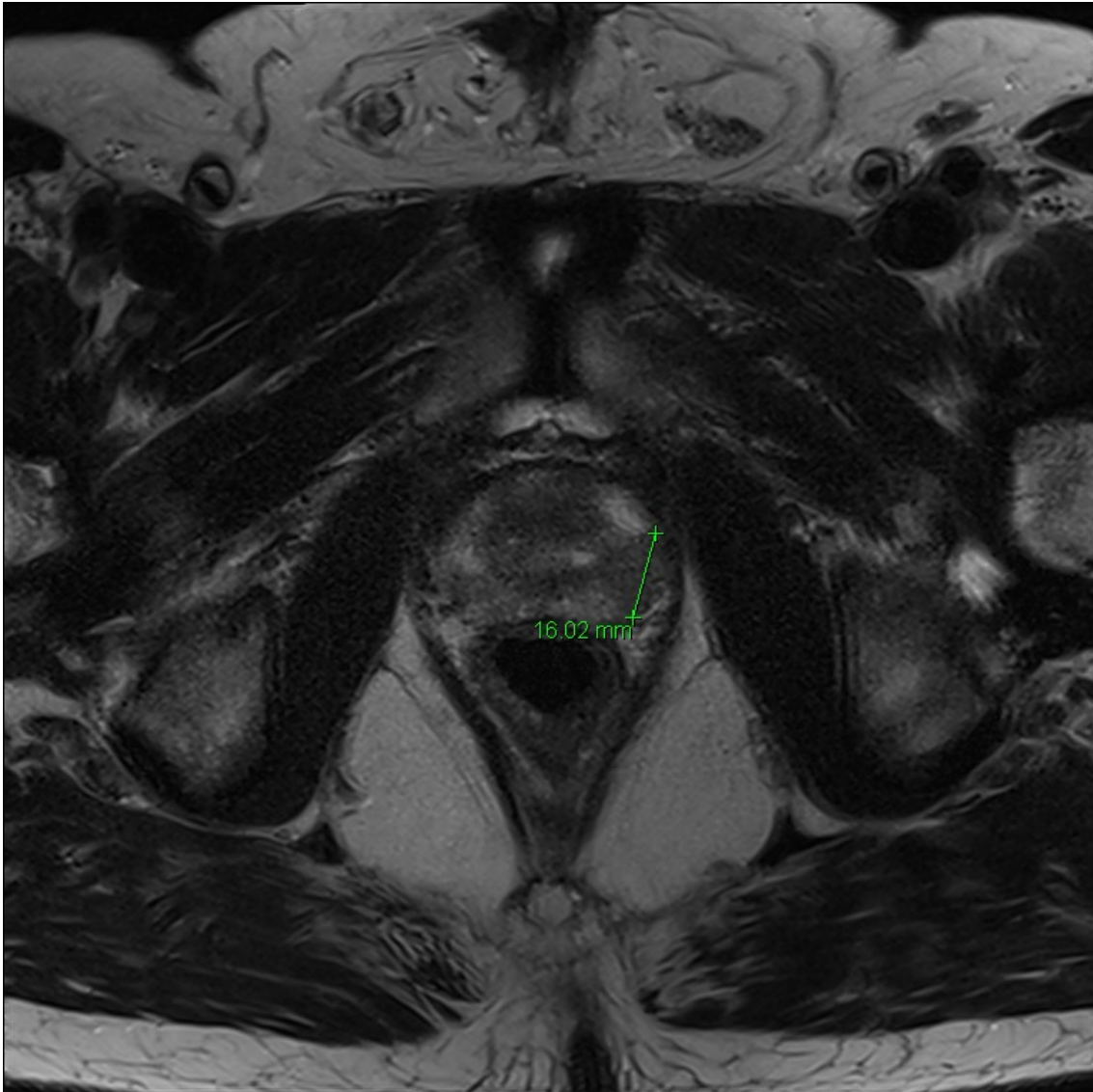


Abbildung 6: T2 gewichtetes MRT-Bild axial

In der T2 gewichteten Sequenz ist ein PI-RADS 5 Tumor in der peripheren Zone links mit einem Diameter von etwa 16mm zu sehen. Die Läsion stellt sich hypointens im Vergleich zur umliegenden peripheren Zone der Prostata dar.

Läsionen der Transitionalzone stellen sich in der T2-gewichteten Sequenz anders dar und haben somit andere Kriterien für ihre Klassifikation. 1 Punkt gibt es für den Normalbefund mit einer homogen verteilten Signalintensität. Umschriebene abgekapselte hypointense oder heterogen Areale bekommen einen Score von 2 Punkten.

3 Punkte erhalten jene Läsionen, die sich nicht mit den Kriterien für die Scores von 2,4 oder 5 Punkten klassifizieren lassen. 4 Punkte erhalten linsenförmige nicht umschriebene Läsionen mit einer homogenen Hypointensität und einer Größe kleiner 1,5cm. Ein Durchmesser größer gleich 1,5cm erhält einen Score von 5 Punkten [77]. Die bei der benignen Prostatahyperplasie entstehenden knotigen Veränderungen in der transitionalen Zone der Prostata erschweren häufig die Beurteilung dieser Zone. BPH-Knoten können das Aussehen von malignen Prozessen imitieren und sich in der T2-gewichteten Sequenz sehr ähnlich darstellen.

2.2.1.2 Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) und ADC

Zur Klassifikation einer Läsion in der diffusionsgewichteten Sequenz werden insgesamt 2 Sequenzen pro Bild bewertet. Hierzu zählen die ADC-Map (Area under the curve) und die Sequenz mit hohen b-Werten. Läsionen stellen sich in der peripheren und transitionalen Zone ähnlich dar, sodass dieselben Kriterien verwendet werden. Ein Punktwert von 1 wird für keine sichtbaren Abweichungen in der ADC-Map sowie in der Sequenz mit hohen b-Werten vergeben. 2 Punkte werden für undeutliche, schwammige hypointense Areale in der ADC-Map vergeben. Für umschriebene leicht hypointense Areale in der ADC-Map, die sich bei hohen b-Werten leicht- bis mittelgradig hyperintens darstellen, wird ein Score von 3 Punkten gegeben. Umschriebene deutlich hypointense Areale in der ADC-Map mit gleichzeitig stark hyperintenser Signalanhebung in der Sequenz mit hohen b-Werten erhalten 4 Punkte, solange die Läsion weniger als 1,5cm misst. Größere Läsionen mit derselben Darstellung bekommen einen Score von 5 Punkten [77].

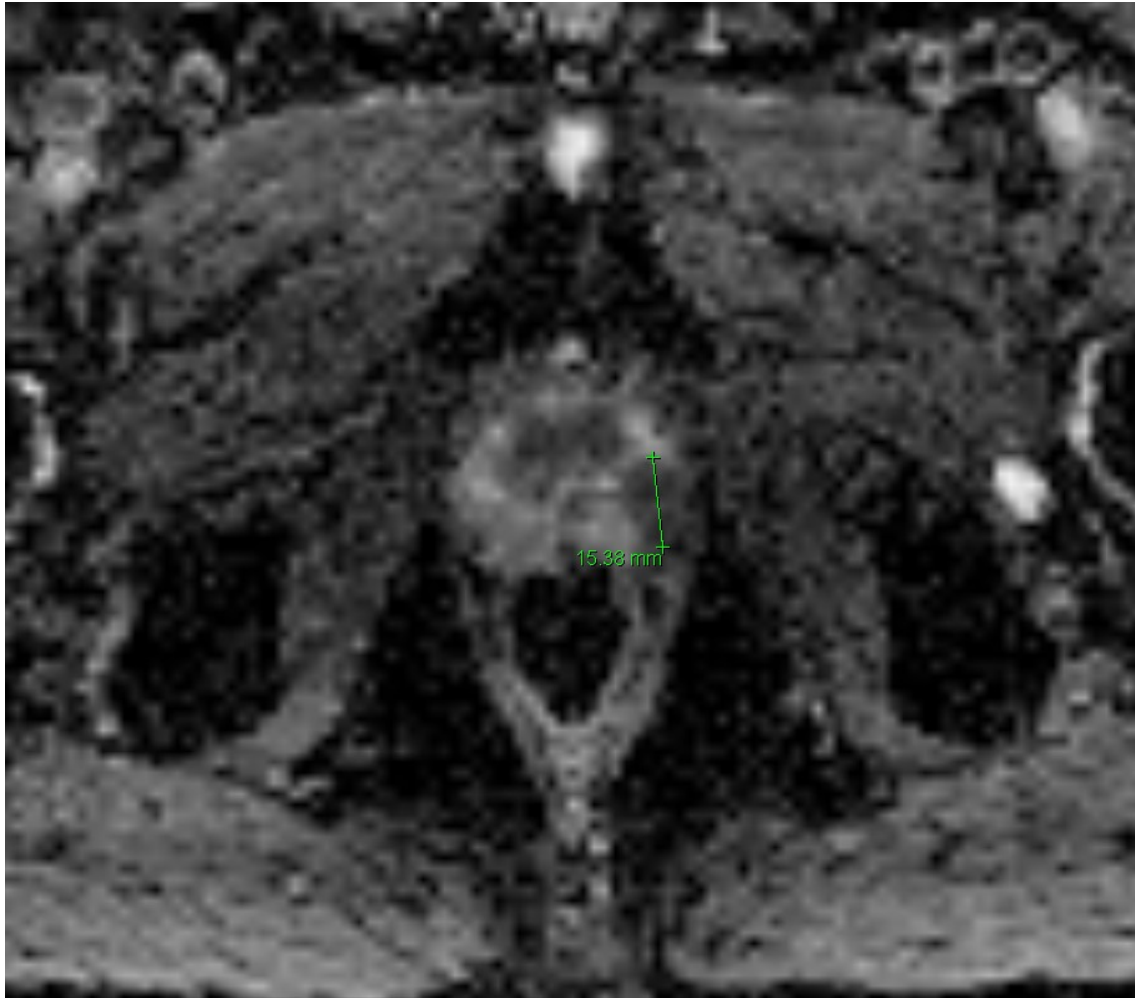


Abbildung 7: ADC-Map aus multiparametrischer MRT axial

Die ADC-Map zeigt einen PI-RADS 5 Tumor in der peripheren Zone links mit einem Diameter von über 15mm. Die Läsion stellt sich gut abgrenzbar hypointens zum umliegenden Prostatagewebe dar. Mit einem Diameter von über 15 mm erreicht der Befund damit einen Score von 5 Punkten für die DWI. Da sich die Läsion in der peripheren Zone befindet, entspricht es einem PI-RADS 5.

2.2.1.3 Kontrastmittelgestützte Sequenz (DCE)

Für die kontrastmittelgestützte Sequenz werden mehrere T1-gewichtete Sequenzen jeweils vor, während und nach Gadolinium-basierter Kontrastmittelgabe aufgenommen. Da das Prostatakarzinom häufig ein im Vergleich zum umliegenden Gewebe schnelleres Anfluten von Kontrastmittel zeigt, bietet diese Sequenz einen weiteren Hinweis für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms.

Insgesamt ist jedoch das Kontrastmittelverhalten beim Prostatakarzinom sehr variabel, sodass die Ergebnisse in der Kontrastmittel-gestützten Sequenz nicht immer als eindeutig zu bewerten sind. Besonders die Wash-out Kinetik zeigt eine sehr unterschiedliche Kinetik und reicht vom frühen Abfall bis zu einem langen Verbleib. Auffällige Befunde in der Kontrastmitteldynamik müssen immer mit der Bewertung der T2- und DWI-Sequenz verglichen werden, ob es sich um denselben auffälligen Herd handelt. Bei der Bewertung der Sequenz wird nach PI-RADS v2 lediglich in positives oder negatives Kontrastmittelverhalten unterteilt. Eine Punktevergabe wie in der T2- und DWI-gewichteten Sequenz entfällt. Somit kann die Sequenz nur zu einem upgrading des Gesamt-PI-RADS-Scores beitragen [77].

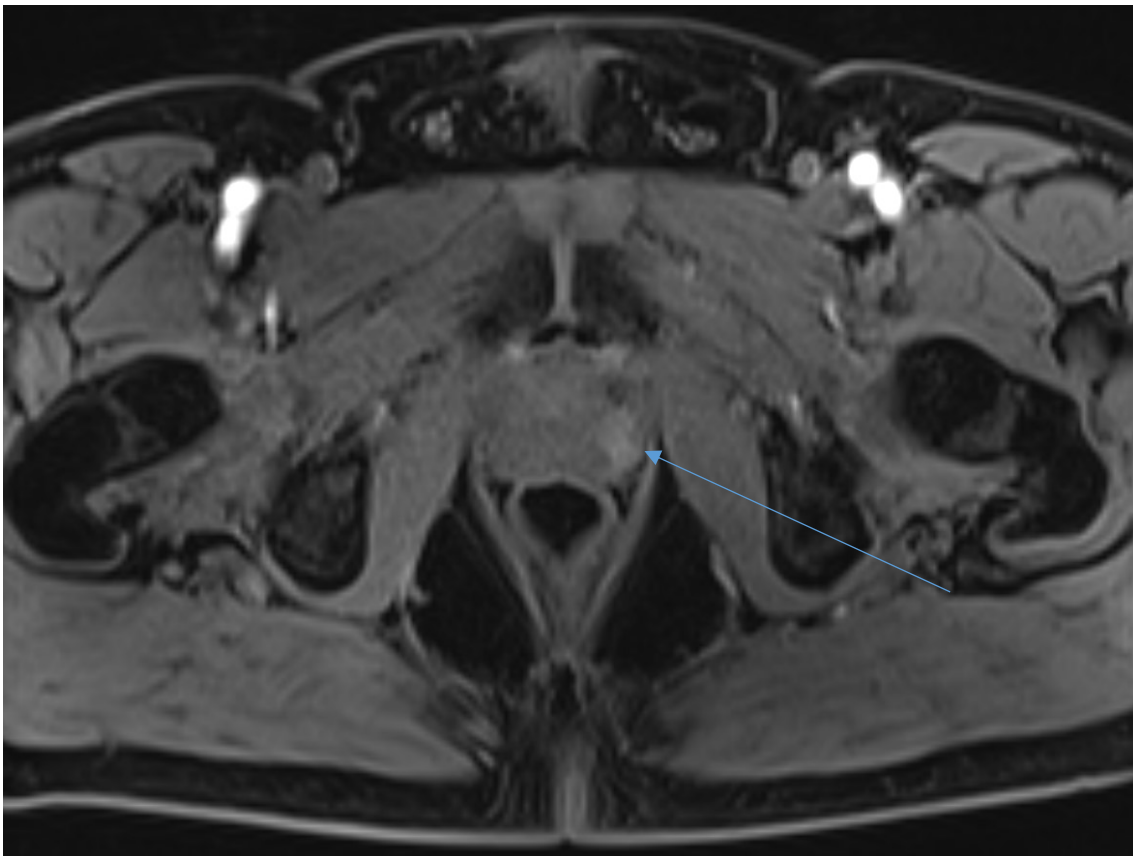


Abbildung 8: Kontrastmittelgestützte Sequenz der multiparametrischen MRT

In der kontrastmittelgestützten Sequenz ist ein PI-RADS 5 Tumor in peripherer Zone links nach Kenntnis der anderen beiden Sequenzen zu sehen. Die Läsion zeigt ein vermehrtes Kontrastmittel-Enhancement in der frühen Phase.

Bei einem DWI Score von 3 würde dieser Befund zu einem upgrading auf PI-RADS 4 führen. Da dieser Befund allerdings in der DWI einen Score von 5 aufweist, hat die DCE in diesem Fall keinen Einfluss auf den PI-RADS-Score.

Alle gefundenen Läsionen wurden in der Axialen und der Sagittalen im größten Durchmesser nach der Ellipsoid-Formel ($\text{Länge} \cdot \text{Breite} \cdot \text{Höhe} \cdot 0,52$) näherungsweise bestimmt. Für Läsionen in der peripheren Zone wurde die Bilder der ADC-Map verwendet, wohingegen Läsionen in der Transitionalzone in der T2-gewichteten Sequenz ausgemessen wurden. Bei mehreren gleichzeitigen Läsionen in der Prostata wurde immer diejenige mit der größten Ausdehnung klassifiziert.

2.2.2 Kognitive Fusionsbiopsie (COG-TB)

Die COG-TB ist unter den drei Methoden die kostengünstigste. Anders als bei der nachfolgend erklärten direkten MRT (in-bore) gestützten Biopsie (MR-GB) muss bei der COG-TB das mp-MRT nur einmal zur Diagnostik eingesetzt werden. Zudem wurde für die Biopsie selbst zunächst der gleiche Aufbau wie für die herkömmliche ungezielte TRUS-Biopsie verwendet, jedoch mit der vorherigen Kenntnis über die vermeintliche Lage der Läsion aus der mp-MRT. Somit ist diese Methode auch nur möglich bei zuvor durchgeführten und durch einen Radiologen befundeten MRT. Der Untersucher versucht durch Kenntnis der Position des suspekten Areals aus der MRT das Areal transrektal ultraschall-gesteuert zu biopsieren. Der Eingriff findet unter Antibiotikaschutz mit Gyrasehemmern und lokaler Infiltrationsanästhesie statt, um das Infektionsrisiko und Schmerzen zu senken. Neben den gezielten Biopsien mit mindestens zwei Stanzen pro Läsion wurden auch noch Sättigungsbiopsien der gesamten Prostata durchgeführt.

2.2.3 Roboter-assistierte Fusionsbiopsie (RA-TB)

Die Biobot-Biopsie ist eine gezielte Prostatabiopsie-Methode zum Nachweis eines Prostatakarzinoms. Hierbei werden die Vorteile der guten örtlichen Auflösung der MRT und die der genauen Zielführung der transrektalen Sonografie durch Fusion der Bilder ergänzend genutzt. Mindestens einen Tag vor der geplanten Biopsie werden mittels der multiparametrischen MRT, bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla mit Endorektalspule, die zu einer detailreicheren Auflösung führt, suspektere Areale in der Prostata detektiert. Bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla kann auf eine Endorektalspule verzichtet werden, da sie bei höherer Feldstärke keinen Vorteil mehr bietet [78]. Die Biopsie wird über lediglich zwei perineale Einstichstellen durchgeführt. Dabei durchläuft jeder Stanzenkanal, einer Seite der Prostata diesen einen Punkt, sodass es pro Prostataseite nur einen Einstichpunkt gibt. Die Stichkanäle bilden nach Einstich somit die Form eines Kegels pro Seite. Die Biopsie findet in Vollnarkose statt um Bewegungen des Patienten während der Operation zu vermeiden. Der Patient wird in Steinschnittlage gelagert. Die Hoden werden nach anterior mit Klebefolie fixiert, um einen freien und sauberen Arbeitsbereich in der perinealen Region zu gewährleisten. Das Perineum wird steril abgewaschen. Die Ultraschallkopfsonde wird mit Gleitgel in einer passenden Plexiglashülle eingeführt. Diese ermöglicht es später den Schallkopf so zu bewegen, dass keine Manipulation an der Prostata entsteht. Dabei ist darauf zu achten, dass der Druck des Schallkopfes hierbei keine Veränderung der Lage der Prostata herbeiführt, die nach der Bildfusion zu einer ungenauen Lokalisationsbestimmung führen könnte. Der ganze Roboterarm, der die Ultraschallsonde in der Plexiglashülle sowie die Führung für den Stanzenkanal enthält, wird steril verpackt. Es verbleibt eine kleine Öffnung zum Einführen der Biopsienadel. Anschließend wird die Plexiglashülle mit der Ultraschallsonde in das Rektum des Patienten eingeführt. Die Prostata wird nun schichtweise mit dem Ultraschallkopf abgescannt und es entstehen geschichtete 2D-Bilder der Prostata. Der Computer erstellt anschließend einen Vorschlag für die Bestimmung der Grenzen der Prostata, die durch den Untersucher noch verändert werden können (Abbildung 9).

Auf dem Bildschirm des Biobotgerätes können diese über ein Touchpad bearbeitet werden. Der Computer errechnet aus den 2D-Bildern mit den markierten Grenzen anschließend ein 3D Modell der Prostata (Abbildung 10). Die auf den Computer des Biopsiegerätes geladenen MRT-Bilder werden in ähnlicher Weise bearbeitet. Es werden die Prostatagrenzen markiert, dass auch hier ein 3D-Modell mit der extra markierten Läsion entsteht. Es erfolgt die Bildfusion der 3D-Modelle von MRT und Ultraschall (Abbildung 11). Somit kann auch im Ultraschallbild die Lokalisation der im MRT gefundenen Läsion bestimmt werden. Der Computer entwirft danach Vorschläge für die Positionen der Biopsien, die durch den Untersucher angepasst werden (Abbildung 12). Die geplanten Stenzen können anschließend auch im 3D-Modell beurteilt werden. Dieses Bild dient zusätzlich zur Dokumentation der durchgeführten Stenzen (Abbildung 13). Es wird eine spezielle, schräg geschliffene Biopsienadel verwendet, die zu einer geringeren Gewebeschädigung führt. Wurde eine Stanze erfolgreich durchgeführt, fährt der Roboterarm automatisch in die Position für die nächste Stanze, bis alle Stenzen entnommen sind. In der Regel werden zu den gezielten Biopsien noch nicht-gezielte Biopsien, die in der restlichen peripheren Zone verteilt werden, hinzugefügt, sodass insgesamt in der Regel 16-22 Stenzen entnommen werden. Durch das dauerhaft laufende Ultraschallbild kann während jeder einzelnen Stanze überprüft werden, ob diese das ausgewählte Ziel richtig getroffen hat. Dadurch hat der Untersucher eine präzise Kontrolle, ob mit der Nadel auch der Bereich getroffen wurde, den er zuvor für die Biopsie geplant hatte. Um die Einstichtiefe mit der Biopsienadel kontrollieren zu können, gibt es einen Stopper am Biopsiarm, der die richtige Tiefe vorgibt. Nach jeder Probenentnahme wird diese auf ein beschriftetes Papier für die Pathologie gegeben und danach zur histologischen Beurteilung weitergeschickt. Ein 3D-Modell von Prostata mit Entnahmezylinder wurde während der Biopsie erstellt, um nachträglich jede einzelne Stanze dem Biopsiematerial aus der histologischen Untersuchung zuzuordnen zu können.

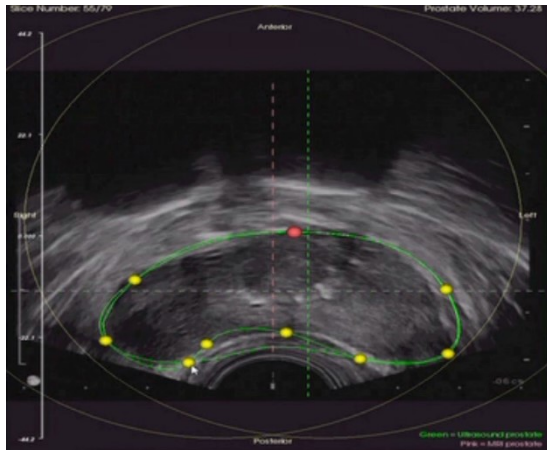


Abbildung 9: Bestimmung der Grenzen im Ultraschallbild

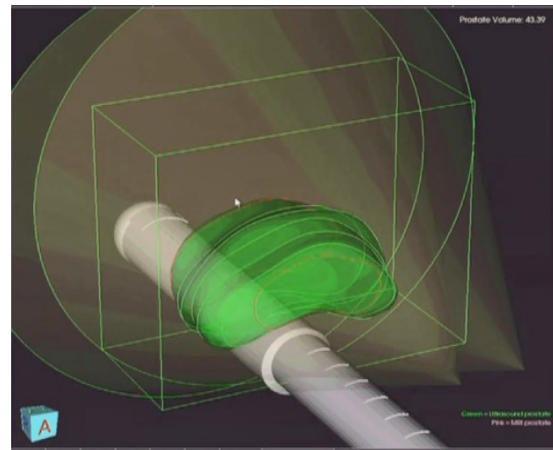


Abbildung 10: aus Ultraschallbildern errechnetes 3D-Modell

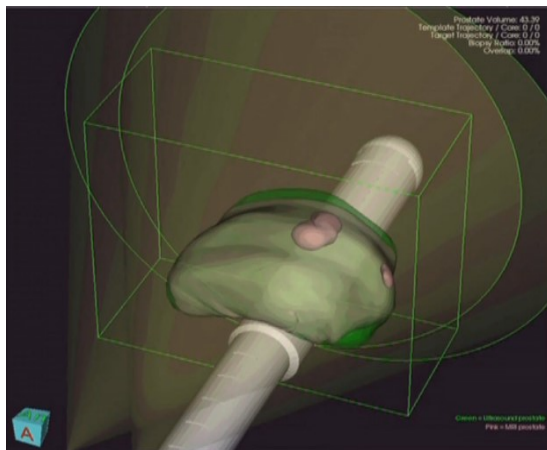


Abbildung 11: Fusion beider 3D-Modelle mit Läsionen

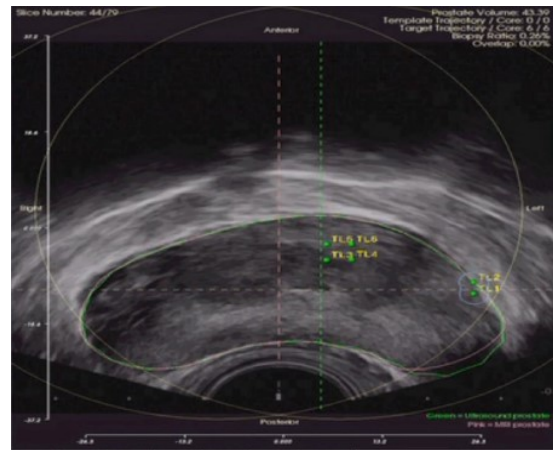


Abbildung 12: Vorschlag für gezielte Stanzen durch den Computer

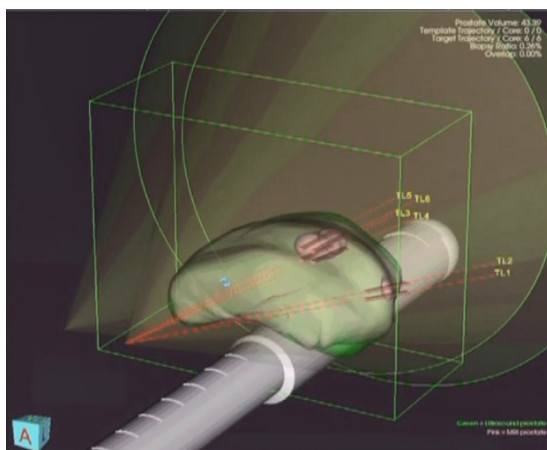


Abbildung 13: geplante Stanzen im 3D-Modell

2.2.4 Direkte MRT (in-bore) gestützte Biopsie (MR-GB)

Durch die Vorteile der mp-MRT, die das Prostatakarzinom besser darstellt als alle Bildgebungen zuvor, ergab sich die Möglichkeit, bei Verdacht auf einen Tumor nun gezielt zu biopsieren. Die In-Bore-Biopsie-Methode etablierte sich, nachdem die diagnostischen Möglichkeiten der mp-MRT zur Darstellung des Prostatakarzinoms entdeckt wurden. Der Eingriff findet ohne Vollnarkose oder Spinalanästhesie statt, da lediglich 2-4 gezielte Stanzzyylinder über den Enddarm entnommen werden, was durch die deutlich kürzere Strecke, verglichen mit dem perinealen Zugang, kaum Schmerzen verursacht. Es findet jedoch eine lokale Betäubung mit InstillaGel® statt, das rektal appliziert wird. Die Biopsie wird mit einem 3,0 Tesla MRT ohne Endrektalspule durchgeführt, um die Bilder parallel zum Positionieren der Biopsienadel zur Verfügung zu haben. Über den rektalen Zugang wird eine Führungshülse MRT-gesteuert positioniert. Über diese wird die Biopsienadel eingeführt. Der Eingriff dauert etwa 20-40 Minuten. Nachteil dieser Prozedur ist der hohe zeitliche und finanzielle Aufwand, vor allem weil für diese Methode die MRT-Bildgebung in zwei Sitzungen benötigt wird: zuerst für die Identifizierung einer Läsion und darauffolgend auch für die Biopsie selbst.



Abbildung 14: Direkte MRT-gestützte Biopsie

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

In dieser Arbeit wurden insgesamt 156 Patienten ausgewählt. 73 Patienten wurden Roboter-assistiert (RA-TB), 45 MRT-gesteuert (MR-GB) und 38 kognitiv (COG-TB) biopsiert.

3.1.1 Altersverteilung

Es wurde die Altersverteilung in den drei verschiedenen Gruppen untersucht, um zu überprüfen, ob die Gruppen vergleichbar sind oder aufgrund einer Inhomogenität Unterschiede dieses Parameters bestehen. Da, wie in der Einleitung beschrieben, das Alter als wichtiger Risikoparameter für das Auftreten eines Prostatakarzinoms gilt, ist die Homogenität dieses Parameters unter den Gruppen wichtig.

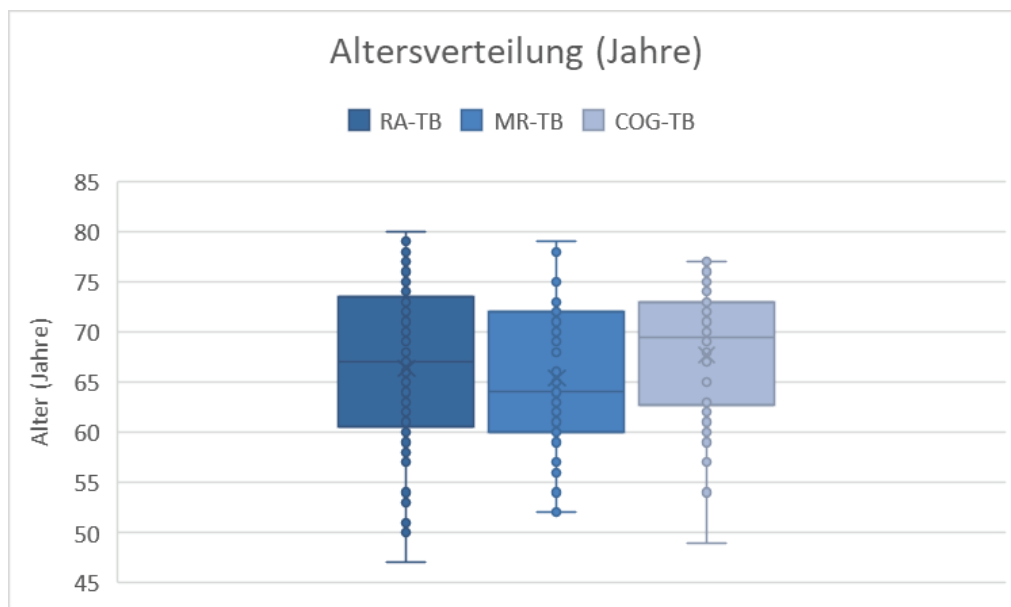


Abbildung 15: Boxplot zur Altersverteilung in Jahren zwischen allen drei Gruppen

Die Altersverteilung von allen 156 eingeschlossenen Patienten lag im Median bei 67 Jahren (Quartilsabstand 61 – 72 Jahre). Für die Roboter-assistierte Biopsie lag der Median ebenso bei 67 Jahren (Quartilsabstand 61 – 73 Jahre), die MRT-gesteuerte Biopsie hingegen bei 64 Jahren (Quartilsabstand 60 – 72 Jahre) und die kognitiv-gesteuerte Biopsie bei 69 Jahren (Quartilsabstand 63 – 73 Jahre).

Es ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied der Altersverteilung unter den drei Gruppen ($p=0.30$, Kruskal-Wallis Test) [79].

3.1.2 PSA-Wert-Verteilung

Wie das Alter ist auch der PSA-Wert ein Einflussfaktor beim Prostatakarzinom. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, wurde die Verteilung der PSA-Werte untersucht und auf Homogenität geprüft.

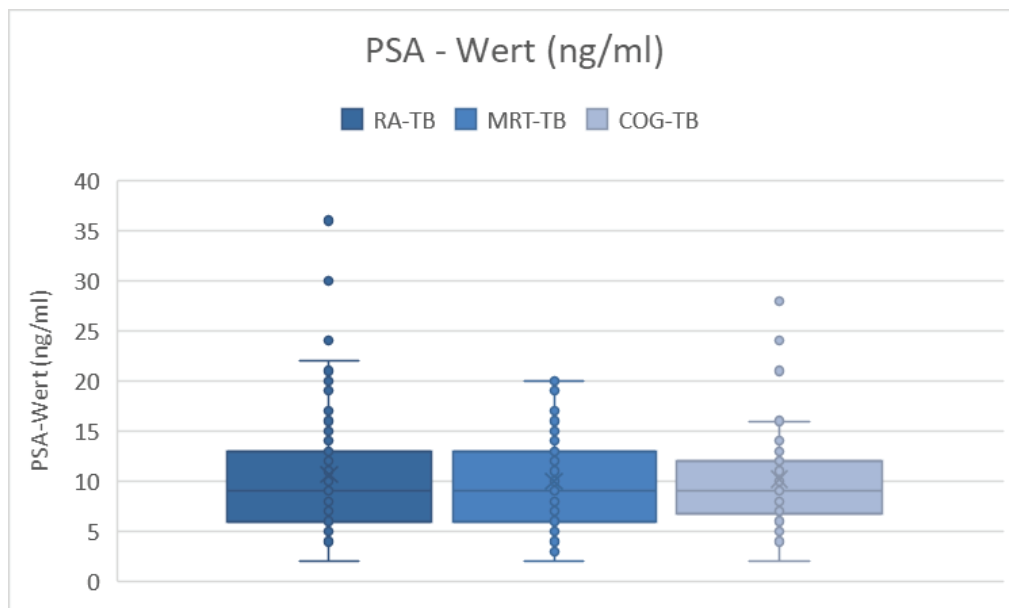


Abbildung 16: Boxplot zur PSA-Wert-Verteilung unter allen drei Gruppen in ng/ml

Die PSA-Werte aus den drei Gruppen lagen für alle bei 9 ng/ml (Quartilsabstand 6,0 ng/ml – 13,0 ng/ml für RA-TB, 6,0 ng/ml – 13,0 ng/ml für MR-TB und 7,0 ng/ml – 12,0 ng/ml für COG-TB). Es konnte hierfür kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden ($p=0,95$, Kruskal-Wallis Test) [79].

3.1.3 Prostatavolumen-Verteilung

Des Weiteren wurde das Prostatavolumen aller Patienten bestimmt. Dieser Parameter ist ebenfalls, wie in der Einleitung beschrieben, eine wichtige Größe in Bezug auf das Prostatakarzinom. Zur Vergleichbarkeit der Gruppen wurde auch diese Größe auf Homogenität geprüft.

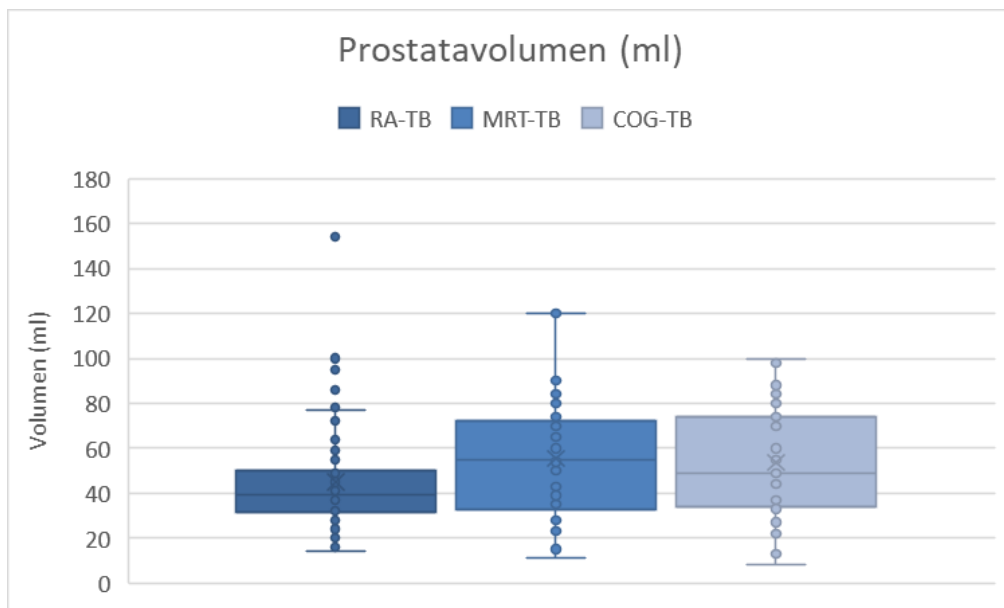


Abbildung 17: Boxplot zur Prostatavolumen-Verteilung unter allen Gruppen in ml

Der Median der Prostatavolumina lag für die RA-TB bei 39 ml (Quartilsabstand 31,5 ml – 50 ml), für die MR-TB bei 55 ml (Quartilsabstand 33 ml – 72 ml) und für die COG-TB bei 49 ml (Quartilsabstand 34 ml – 74 ml). Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen ($p=0,02$, Kruskal-Wallis Test). Im Vergleich der Paare untereinander ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der RA-TB und der MRT-TB ($p=0,016$, Kruskal-Wallis-Test) sowie der COG-TB ($p=0,045$, Kruskal-Wallis-Test). Zwischen der Gruppe der MRT-TB und der COG-TB gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,76$, Kruskal-Wallis-Test).

3.1.4 PSA-Dichte-Verteilung

Als errechneter Wert aus PSA-Wert und Prostatavolumen wurde auch die PSA-Dichte unter den Gruppen auf Homogenität untersucht, um eine valide Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

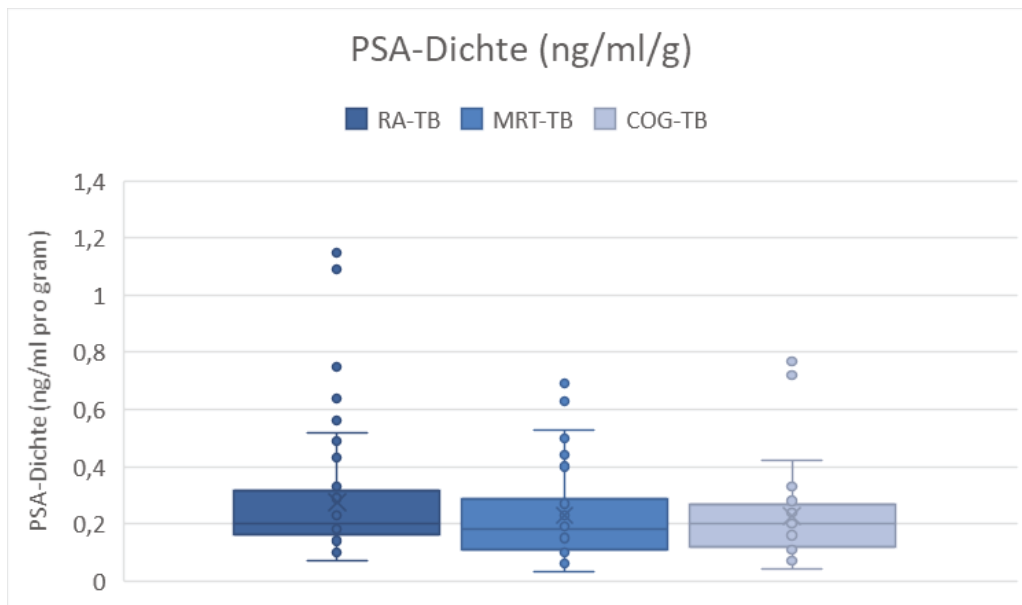


Abbildung 18: Boxplot zur PSA-Dichte-Verteilung unter allen Gruppen in ng/ml/g. Der Median der PSA Dichte lag für die RA-TB bei 0,20 ng/ml/g (Quartilsabstand 0,16 ng/ml/g – 0,31 ng/ml/g), für die MR-TB bei 0,18 ng/ml/g (Quartilsabstand 0,11 ng/ml/g – 0,28 ng/ml/g) und für die COG-TB bei 0,20 ng/ml/g (Quartilsabstand 0,12 ng/ml/g – 0,27 ng/ml/g). Es ergibt sich hieraus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,13$, Kruskal-Wallis Test) [79].

3.1.5 Tumorvolumen-Verteilung

Da das Tumorvolumen einen Einfluss auf die Treffergenauigkeit der Biopsie haben kann, wurde auch dieser Parameter auf Homogenität unter den Gruppen untersucht, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

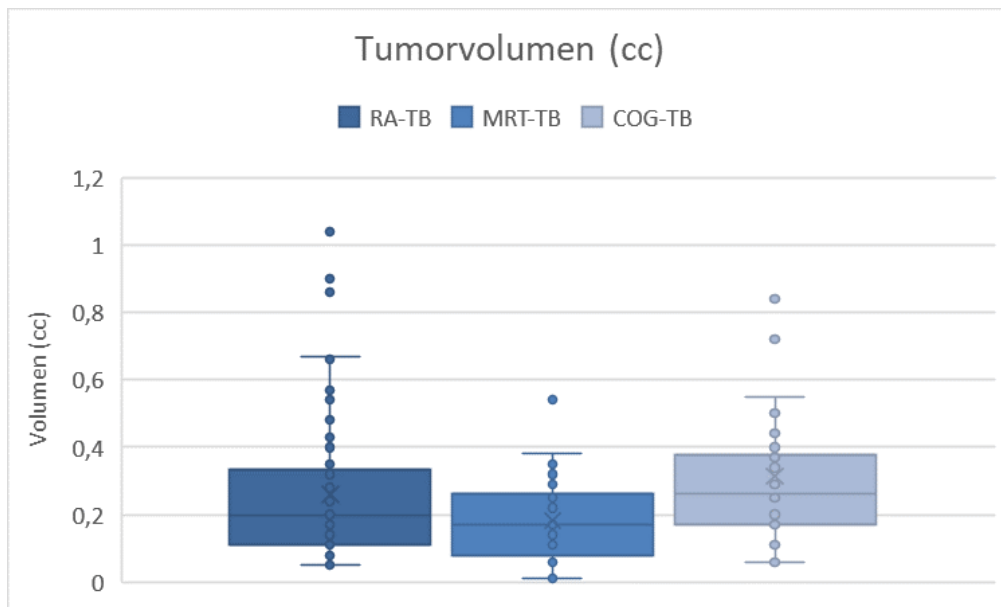


Abbildung 19: Boxplot zur Tumorvolumenverteilung unter allen Gruppen in cc

Der Median der Tumorvolumina lag für die RA-TB bei 0,2 ml (Quartilsabstand 0,11 ml – 0,335 ml), für die MR-TB bei 0,17 ml (Quartilsabstand 0,08 ml – 0,26 ml) und für die COG-TB bei 0,26 ml (Quartilsabstand 0,17 ml – 0,378 ml). Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen ($p=0,0026$, Kruskal-Wallis Test). Im einzelnen Vergleich der Paare untereinander ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der COG- TB zu der MRT-TB ($p=0,0005$, Kruskal-Wallis-Test) sowie der RA-TB ($p=0,0289$, Kruskal-Wallis-Test). Zwischen der Gruppe der MRT-TB und der RA-TB gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,1137$, Kruskal-Wallis-Test).

3.1.6 PI-RADS-Verteilung

Wie in der Einleitung beschrieben ist der PI-RADS Score eine der wichtigsten Parameter für die Erhärtung des Verdachts auf ein Prostatakarzinom. Daher erscheint es umso wichtiger, dass die Gruppen bezüglich dieses Parameters homogen verteilt sind, um die Gruppen valide vergleichen zu können.

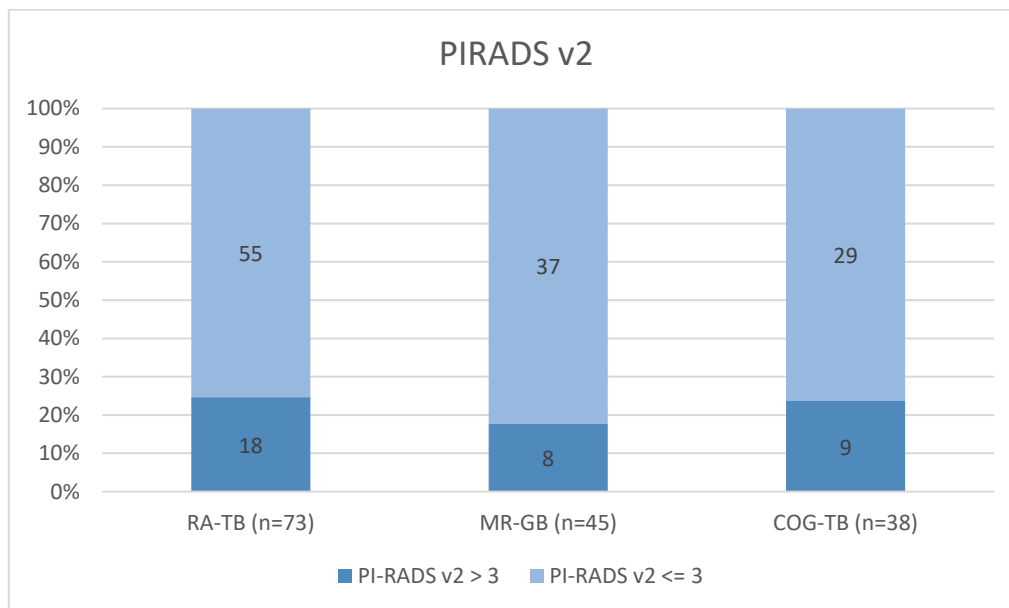


Abbildung 20: Anteil PI-RADS < 3 und PI-RADS ≥ 3 verglichen unter allen Gruppen

Die Verteilung der PI-RADS-Scores gruppiert nach Patienten mit einem Wert größer gleich 3 und kleiner 3 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.63$). In der Gruppe der RA-TB haben 18 von 73 (24,66%) Patienten einen Score von mindestens 4, in der Gruppe der MR-GB sind es 8 von 45 (17,78%) und in der Gruppe der COG-GB 9 von 38 (25,71%). Somit kann von einem homogen verteilten Patientenkollektiv unter den Gruppen ausgegangen werden [79].

3.1.7 Lokalisationsverteilung

Des Weiteren wurde die Verteilung der Läsionsorte in der Prostata unter den Gruppen auf Unterschiede untersucht, um auch hier von einem homogenen Patientenkollektiv ausgehen zu können.

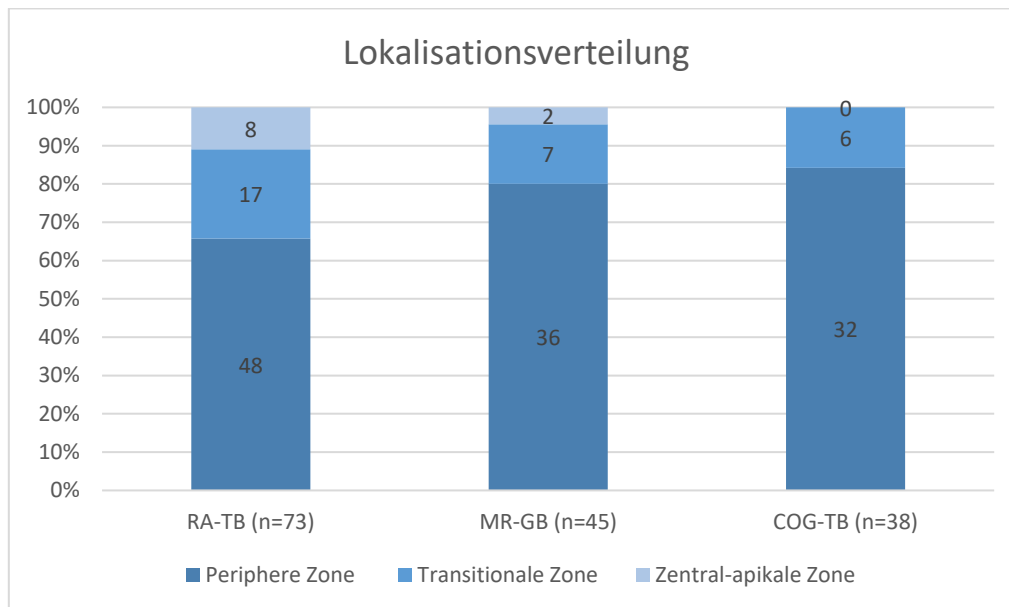


Abbildung 21: Lokalisationsverteilung der Läsionsorte nach peripherer, transitionaler und zentral-apikaler Zone unter allen Gruppen

Die Lokalisationsverteilung ergibt für alle drei untersuchten Gruppen ein Übergewicht an Läsionen in der peripheren Zone, nämlich 65,75% in der Gruppe der RA-TB, 80% in der Gruppe der MR-GB sowie 84,21% in der Gruppe der COG-TB. Es besteht kein signifikanter Unterschied am Anteil der Lokalisationsverteilung in der peripheren Zone unter den drei Gruppen ($p=0,063$, Pearson-Test). Das zweithäufigsten finden sich in allen drei Gruppen Läsionen in der transitionalen Zone, nämlich 23,29% in der Gruppe der RA-TB, 15,56% in der Gruppe der MR-GB sowie 15,79% in der Gruppe der COG-TB. Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen ($p=0,4832$, Pearson-Test). Der kleinste Anteil der Läsionen fiel auf die zentral-apikale Zone der Prostata, nämlich 10,96% in der Gruppe der RA-TB, 4,44% in der Gruppe der MR-GB, sowie 0% in der Gruppe der COG-TB [79]. Ein Signifikanzunterschied lässt sich hier nicht errechnen.

3.2 Stanzen

Auch die Gesamtanzahl aller entnommenen Stanzen wurde untersucht und unter den Gruppen verglichen, da mit einer erhöhten Stanzenanzahl pro Patient die Trefferwahrscheinlichkeit ansteigen könnte.

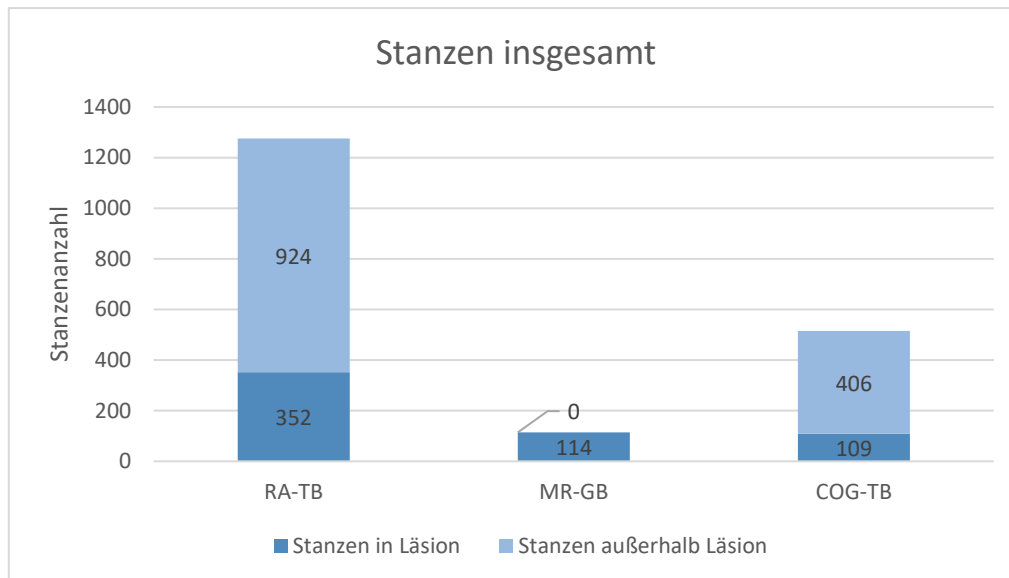


Abbildung 22: Insgesamt durchgeführte Stanzen, unterteilt nach Stanzen in der Läsion und außerhalb der Läsion (Sättigungsstanzen) in allen Gruppen

Von allen 156 Patienten wurden insgesamt 1907 Biopsie-Stanzen entnommen und histologisch untersucht. 1276 Stanzen wurden im Rahmen der RA-TB bei 73 Patienten durchgeführt, wovon 352 Stanzen gezielte waren und wie oben beschrieben durchgeführt wurden. Die übrigen 924 Stanzen wurden außerhalb der suspekten Läsion vorgenommen. 115 Stanzen wurden mit MR-GB bei 45 Patienten durchgeführt, wobei hier keine weiteren nicht gezielte Biopsien vorgenommen wurden. 515 Stanzen wurden mittels COG-TB bei 38 Patienten entnommen. Hiervon waren 109 Stanzen gezielt sowie 406 Stanzen außerhalb der vermutet suspekten Läsion entnommen worden.

Die Anzahl der Stanzen pro Patient ist in den Gruppen nicht gleichmäßig verteilt. Der Median an Stanzen pro Patient liegt für die RA-TB bei 18, für die MR-GB bei 3 und für die COG-TB bei 13. Da bei der MR-GB nur gezielte Stanzen ohne zusätzliche Sättigungsbiopsien entnommen wurden, fällt dieser Unterschied auf.

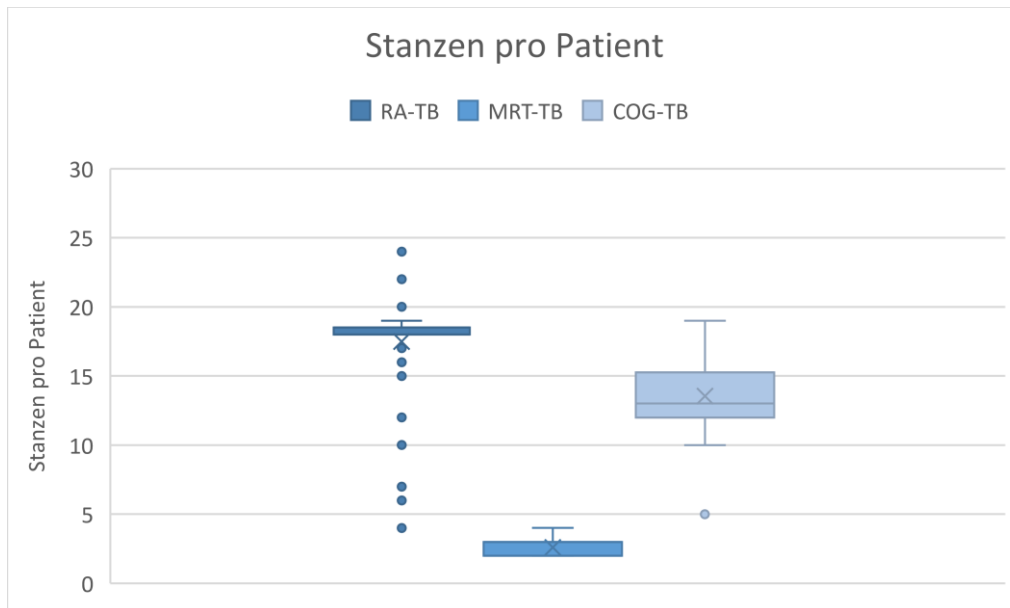


Abbildung 23: Stanzen pro Patient unterteilt in die drei Gruppen

3.3 Diagnose

Hauptziel der Untersuchung war die Bestimmung der Detektionsraten des Prostatakarzinoms in den drei verschiedenen Gruppen, um so eventuelle Unterschiede der Methoden herauszufinden.

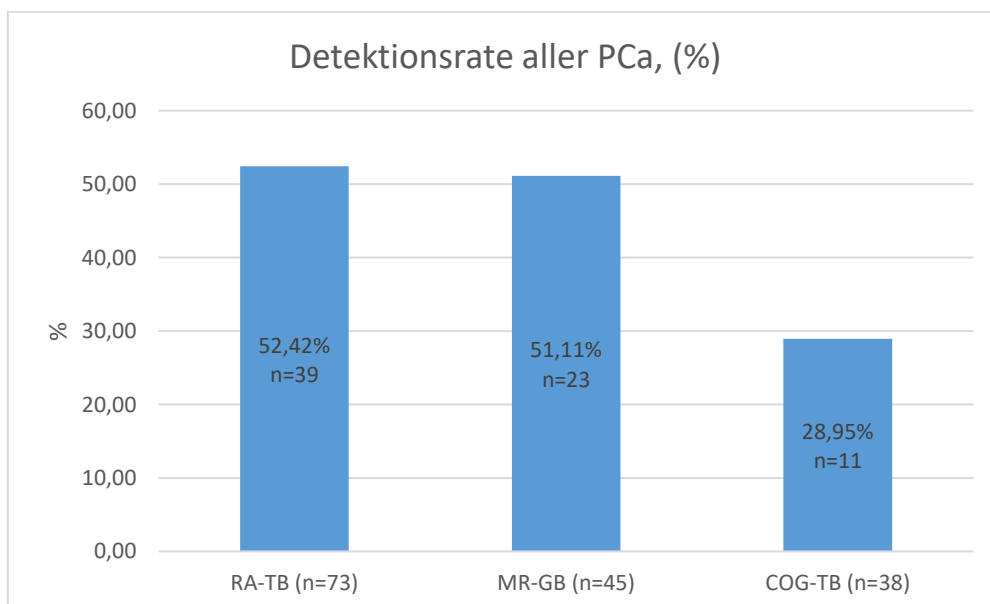


Abbildung 24: Detektionsraten für das PCa für alle drei Gruppen

Die Gesamt-diagnoserate für das Prostatakarzinom lag unter allen Patienten bei 73 von 156 (46,8%), verteilt auf die drei verschiedenen Gruppen bei 39 (52,42%) für die Roboter-assistierte Biopsie, 23 (51,11%) für die MRT-gesteuerte Biopsie und 11 (28,95%) für die kognitiv-gesteuerte Biopsie. Daraus lässt sich erkennen, dass ein signifikanter Unterschied ($p= 0.04$) in der Detektionsrate eines Prostatakarzinoms mit negativer Vorbiopsie zwischen der RA-TB und der COG-TB sowie der MR-GB und der COG-TB besteht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden überlegenen Verfahren der RA-TB und der MR-GB konnte für die allgemeine Detektionsrate jedoch nicht festgestellt werden [79].

Neben der Analyse der Detektionsraten für alle Prostatakarzinomformen war es ebenfalls wichtig, die Detektionsraten für klinisch signifikante Tumoren zu untersuchen und zu prüfen, ob ein Unterschied unter den Gruppen sichtbar wird.

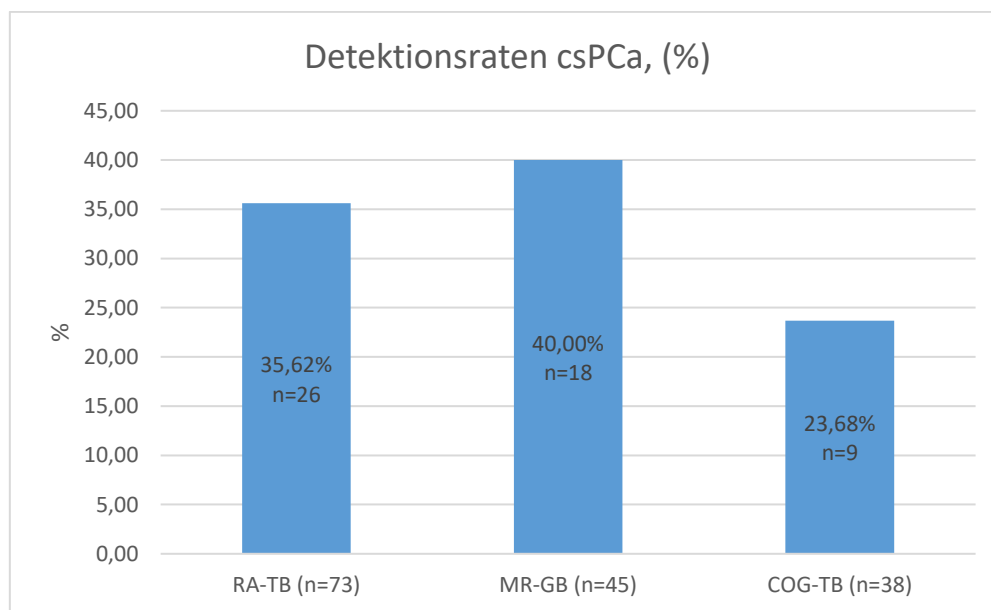


Abbildung 25: Detektionsraten für das klinisch signifikante PCa in allen drei Gruppen

Die Diagnoserate für das klinisch signifikante Prostatakarzinom (Definition siehe Einleitung) beträgt für das Gesamtkollektiv 53 von 156 (33,97%). Von den 73 Patienten, die roboterassistiert biopsiert wurden, fand sich bei 26 ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom.

Das entspricht einer Detektionsrate von 35,62%. Bei der MR-GB sind es 18 von 45 Patienten mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom (40,00%). Bei der COG-TB sind es 9 von 38 Patienten, (23,68%) [79].

Des Weiteren wurde untersucht, wie hoch der Anteil klinisch signifikanter Tumoren in den drei verschiedenen Gruppen ist, um herauszufinden, ob es eine Methode gibt, die klinisch nicht signifikante Tumoren weniger häufig entdeckt.

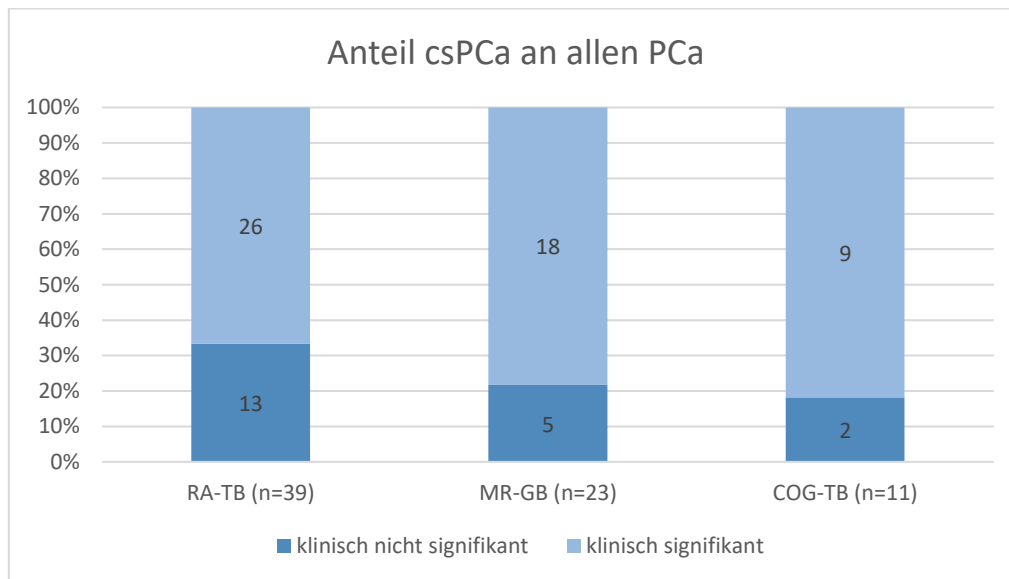
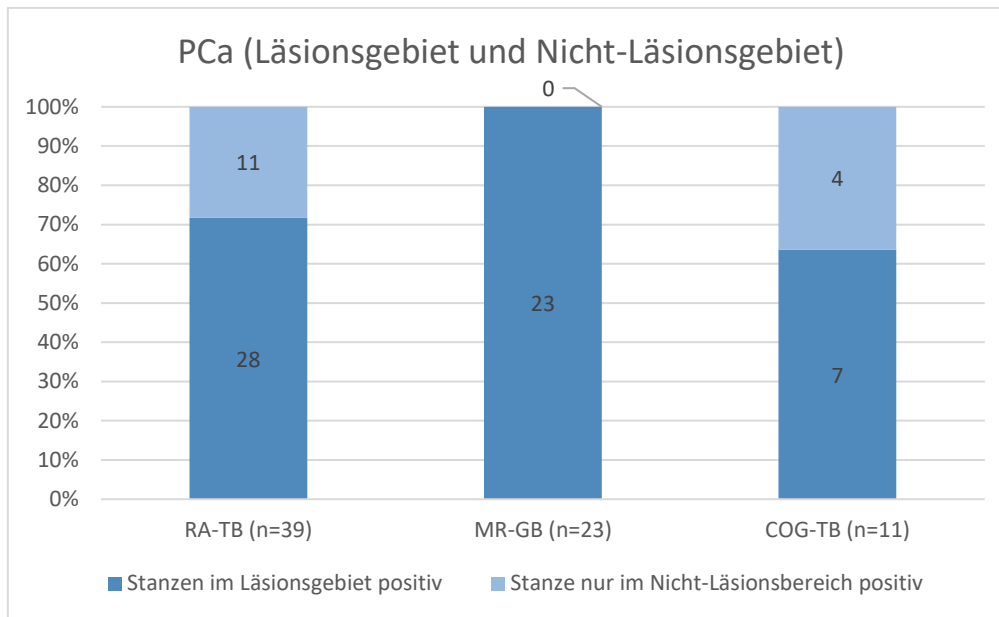


Abbildung 26: Anteil klinisch signifikanter Tumoren zu klinisch nicht-signifikanten Tumoren in allen Gruppen

Der Anteil signifikanter Tumore in der Gruppe der RA-TB liegt bei 26 von 39 Fällen (66,67%), derer der MR-GB bei 18 von 23 Fällen (78,26%) sowie für die Gruppe der COG-TB bei 9 von 11 Fällen (81,82%). Der Unterschied der Anteile verglichen unter den drei Gruppen ergibt jedoch keine Signifikanz ($p=0,4652$ Pearson-Test) [79].

Da in der Gruppe der RA-TB und der COG-TB zu den gezielten Stanzungen im Läsionsbereich zusätzlich noch Sättigungsstanzungen durchgeführt wurden, konnten für diese beiden Methoden noch untersucht werden, bei wie vielen Patienten Stanzungen im Läsionsgebiet und bei wie vielen nur Stanzungen im Nicht-Läsionsgebiet positiv waren. Hieraus lässt sich schließen, wie viele Prostatakarzinome durch das Weglassen der Sättigungsstanzungen übersehen worden wären.



*Abbildung 27: Anteil der positiven Stanzen im Läsionsgebiet zu Stanzen **nur** im Nicht-Läsionsgebiet, verglichen unter allen Gruppen für das PCa*

Von den 39 gefundenen Karzinomen in der Gruppe der RA-TB wurden 28 mit dieser Technik im vorher bestimmten Läsionsgebiet gefunden (71,79%). 11 Karzinome wurden nur mit Stanzen außerhalb des Läsionsgebietes gefunden (28,21%). In der Gruppe der MR-GB wurden nur gezielte Stanzen entnommen. Es fand sich hier bei 23 Patienten ein Karzinom. Von den bei 11 Patienten gefundenen Karzinomen in der Gruppe der COG-TB lagen 7 (63,64%) im Läsionsbereich. Bei 4 Patienten (36,36%) befand sich lediglich ein Karzinom außerhalb der beschriebenen Läsion. Zwischen den Gruppen der RA-TB und der COG-TB besteht ein Unterschied von 8,15% in der Anzahl der Karzinome, die nur außerhalb des Läsionsgebiet gefunden wurden, der jedoch nicht signifikant ist (p 0,602, Pearson-Test).

Das Verhältnis von positiven Stanzen im Läsionsbereich zu positiven Stanzen nur im Nicht-Läsionsbereich lässt sich für das klinisch signifikante Prostatakarzinom erstellen, um eine Aussage darüber zu machen wie viele klinisch signifikante Karzinome durch das Weglassen der Sättigungsbiopsie übersehen worden wären. Da nur in den Gruppen der RA-TB und der COG-TB

Sättigungsbiopsien vorgenommen wurden, konnten nur Aussagen über diese beiden Gruppen getroffen werden.

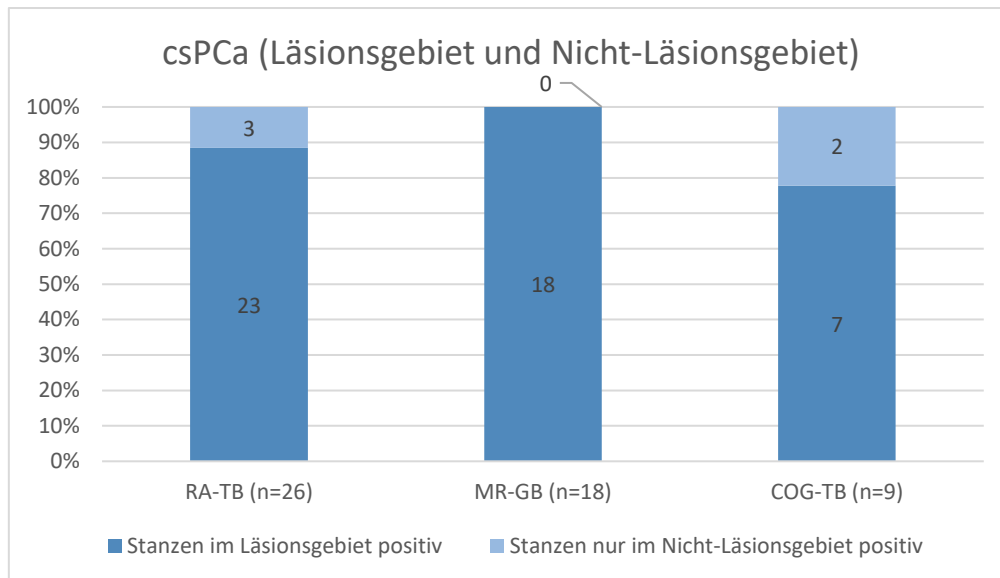


Abbildung 28: Anteil der positiven Stanzes im Läsionsgebiet zu Stanzes nur im Nicht-Läsionsgebiet verglichen unter allen Gruppen für das csPCa

Insgesamt wurde bei 53 Patienten ein signifikantes Prostatakarzinom gefunden. Auf die Gruppe der RA-TB entfielen dabei 26, die der MR-GB 18 und die der COG-TB 11 Fälle. Da in der Gruppe der MR-GB nur gezielte Stanzes entnommen wurden, gibt es keine positiven Stanzes, die sich außerhalb des Läsionsgebiet befinden. Von den RA-TB wurden 3 von 26 Fällen (11,54%) nur durch Stanzes außerhalb des Läsionsgebietes diagnostiziert. In der Gruppe der COG-TB waren es 2 von 9 (22,22%), die übersehen worden waren. Es ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der RA-TB und der COG-TB ($p=0,4299$, Pearson-Test).

3.4 Gleason-Score

Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Tumorenverteilung zu gewährleisten, wurde die Verteilung des Gleason-Scores unter den Gruppen verglichen.

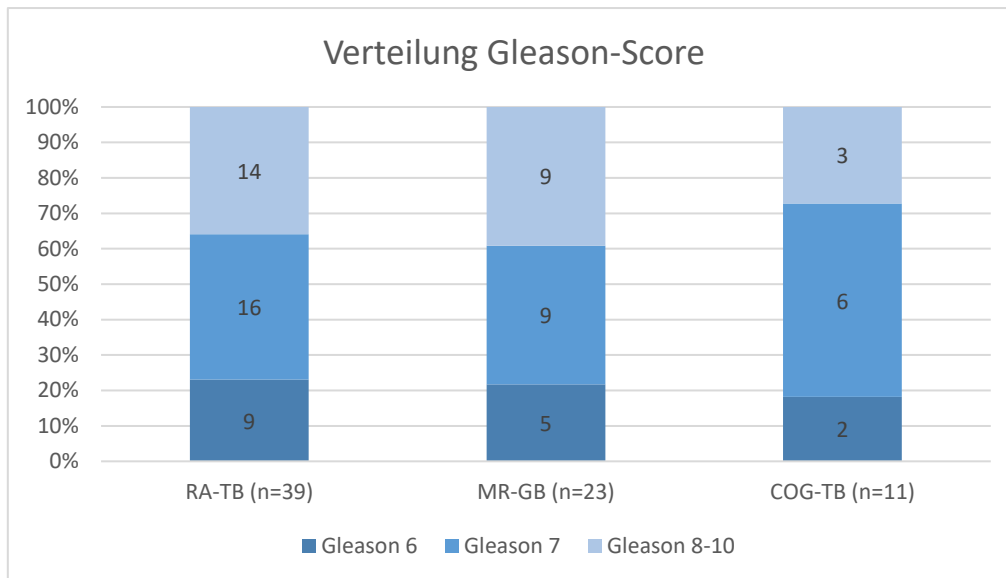


Abbildung 29: Verteilung der Gleason-Scores unter allen Gruppen

Unter den drei untersuchten Biopsieverfahren, der RA-TB, der MR-GB und der COG-TB, weist die Verteilung der verschiedenen Gleason-Scores keinen signifikanten Unterschied auf ($p=0,932$, Pearson-Test). In der Gruppe der RA-TB wurden 9 Fälle (23,08%) mit einem Gleason 6, 16 Fälle (41,03%) mit Gleason 7 und 14 Fälle (35,9%) mit Gleason 8-10 gefunden. Bei den MR-GB wurden 5 Fälle (21,74%) mit Gleason 6 sowie jeweils 9 Fälle (39,13%) mit Gleason 7 und Gleason 8-10 gefunden. In der Gruppe der COG-Tb wurden 2 Fälle (18,18%) mit Gleason 6, 6 Fälle (54,55%) mit Gleason 7 sowie 3 Fälle (27,27%) mit Gleason 8-10 gefunden. Unter den Gruppen ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Verteilung der Gleason-Scores ($p=0.31$, Fisher-Test) [79]. Somit kann von einer homogenen Gleason-Score-Verteilung unter den Gruppen ausgegangen werden.

Da wie in der Einleitung beschrieben die PI-RADS-Klassifikation einen Bezug zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Prostatakarzinoms zeigt, wurde untersucht, ob dieser Fall auch in dem Gesamtkollektiv zutrifft. Es wurde geprüft, ob mit Anstieg des Gleason-Scores ebenso verhältnismäßig höhere PI-RADS-Scores auftreten würden.

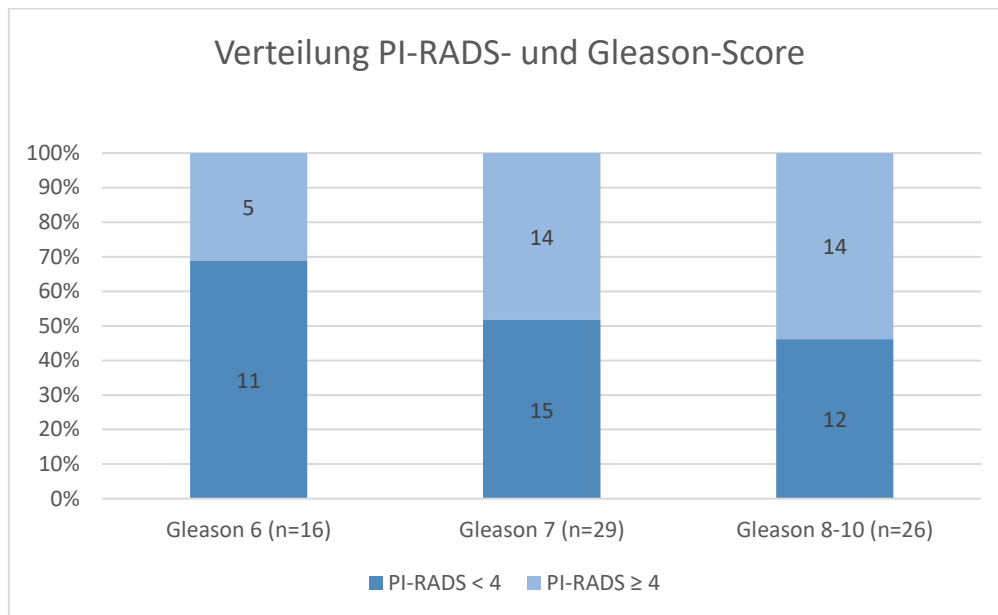


Abbildung 30: Verteilung des PI-RADS Score < 4 und ≥ 4 bezogen auf den Gleason-Score unterteilt in Gleason 6, 7 und 8-10 bei allen positiv biopsierten Patienten

Unter allen gefundenen Tumoren wurden 16 histologisch einem Gleason-Score 6 zugeordnet, 29 Fälle einem Gleason-Score 7 sowie 26 Fälle einem Gleason-Score von 8-10. In diesen Gruppen stieg der Anteil der Fälle, die zuvor im MRT mit einem PI-RADS 4 oder höher diagnostiziert worden waren. Bei den Gleason 6 Tumoren wurden zuvor 5 von 16 Fällen (31,25%) mit einem PI-RADS 4 oder höher bewertet. Bei den Gleason 7 Tumoren erhielten 14 von 29 (48,28%) einen PI-RADS von 4 oder höher. Bei den Gleason 8 bis 10 Tumoren erhielten 14 von 26 (53,85%) einen PI-RADS von 4 oder höher. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p=0,3501$, Pearson-Test).

3.5 Vergleich der drei Methoden untereinander

Ein Ziel der Arbeit war es, die unterschiedlich gezielten Methoden RA-TB, MR-GB und COG-TB bezüglich der Detektionsraten miteinander zu vergleichen. Die Methode der COG-TB wurde als Referenz benutzt, um die Methoden der RA-TB und der MR-GB daran zu messen.

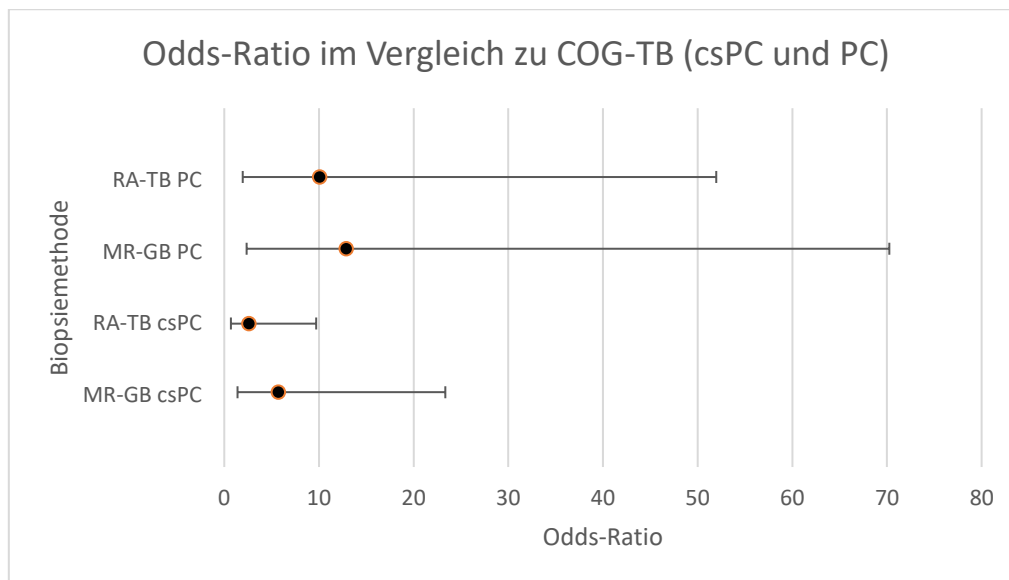


Abbildung 31: Odds-Ratio im Vergleich zu COG-TB (csPCa und PCa)

An der X-Achse ist die Odds-Ratio beschrieben. Die Y-Achse zeigt die beiden Biopsiemethoden der RA-TB und der MR-GB jeweils für das PC und das csPC. Sowohl die RA-TB mit einer Odds Ratio von 10,08 (95% CI 1,95 – 51,97; $p=0,01$) als auch die MR-GB mit einer Odds Ratio von 12,88 (95% CI 2,36 – 70,25; $p=0,01$) zeigten eine signifikant höhere Assoziation zum Prostatakarzinom als die COG-TB. Die MR-GB zeigte auch mit einer Odds Ratio von 5,72 (95% CI 1,40 – 23,35; $p=0,01$) eine signifikant höhere Assoziation zum klinisch signifikanten Prostatakarzinom. Die RA-TB zeigte mit einer Odds Ratio von 2,60 (95% CI 0,70 – 9,71; $p=0,16$) zwar eine erhöhte, jedoch nicht signifikante Assoziation zum klinisch signifikanten Prostatakarzinom [79].

3.6 Korrelationen

3.6.1 Alter und csPC

Als ein Risikofaktor für das Prostatakarzinom gilt, wie schon zuvor beschrieben, das Alter. Es wurde geprüft ob in dem Gesamtkollektiv eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms und einem Alter über 62 Jahren besteht.

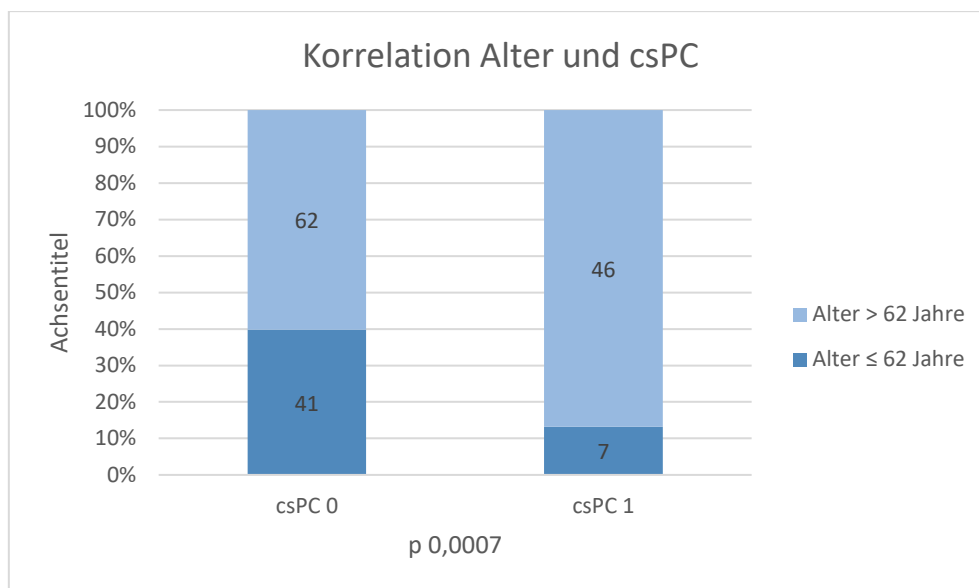


Abbildung 32: Korrelation zwischen einem Alter ≤ 62 Jahren und einem Alter > 62 mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa.

Von den 103 Patienten ohne klinisch signifikantes Prostatakarzinom waren 62 Patienten (60,19%) über 62 Jahre alt, von den 53 Patienten mit signifikantem Prostatakarzinom waren 46 Patienten (86,79%) über 62 Jahre alt. Über das gesamte Patientenkollektiv besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter von über 62 Jahren und dem Auftreten eines signifikanten Prostatakarzinoms ($p=0,0007$, Pearson-Test, Odds-Ratio: 4,35 [95% CI: 1,79 – 10,56]).

3.6.2 Tumorvolumen und csPCa

Des Weiteren wurde untersucht, ob das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms mit einem in der MRT gemessenen erhöhten Tumorvolumen korreliert.

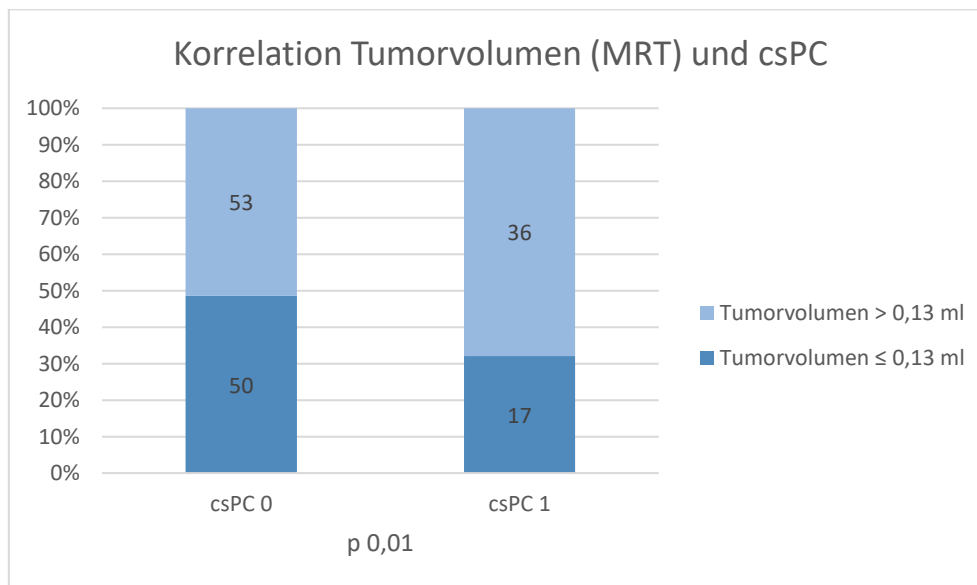


Abbildung 33: Korrelation zwischen einem Tumorvolumen > 0,13ml und ≤ 0,13ml mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa

Über das gesamte Patientenkollektiv besteht eine signifikante Korrelation zwischen aus dem MRT gemessenem Tumorvolumen über 0,13 ml und dem Auftreten eines signifikanten Prostatakarzinoms ($p=0,01$, Pearson-Test, Odds-Ratio: 2,86 [95% CI: 1,26 – 6,50]).

3.6.3 Prostataavolumen und csPCa

Um zu prüfen, ob das Prostataavolumen einen Einfluss auf das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms hat, wurden die beiden Größen Gesamtvolumen der Prostata und Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms miteinander korreliert.

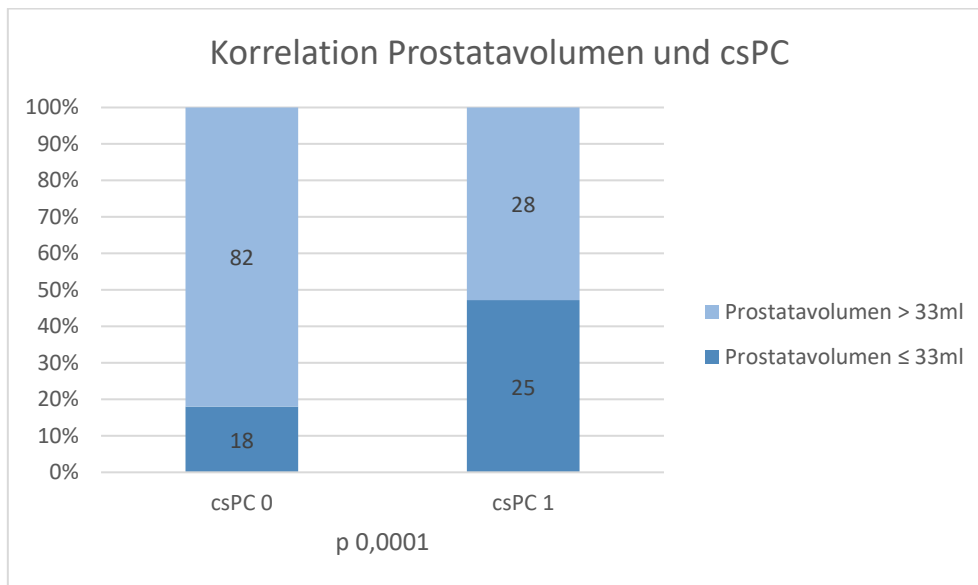


Abbildung 34: Korrelation zwischen dem Prostataavolumen > 33ml und ≤ 33ml mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCA

Zwischen den Variablen Prostataavolumen und dem Auftreten eines signifikanten Prostatakarzinoms besteht eine signifikante Korrelation ($p=0,0001$). Das Nicht-Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist in der Gruppe der Patienten mit einer Prostatagesamtgröße über 33ml signifikant höher.

3.6.4 PSA-Dichte und csPCa

Da auch die PSA-Dichte wie zuvor beschrieben einen Einfluss auf das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms hat, wurden auch diese Parameter miteinander korreliert. Untersucht wurde, ob bei einer PSA-Dichte von $>0,17\text{ng/ml/g}$ das Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms signifikant erhöht ist.

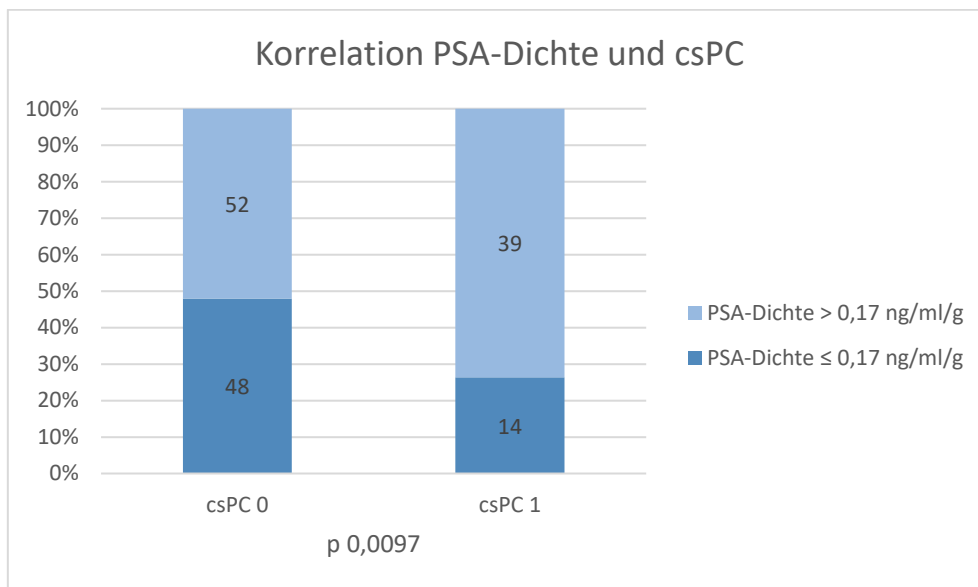


Abbildung 35: Korrelation zwischen der PSA-Dichte $> 0,17\text{ng/ml/g}$ und $\leq 0,17\text{ng/ml/g}$ mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa

Zwischen der PSA-Dichte mit einem Grenzwert von $0,17\text{ ng/ml/g}$ und dem Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms lässt sich ein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,0097$). In der Gruppe der klinisch signifikanten Prostatakarzinome ist der Anteil an Patienten mit einer PSA-Dichte von über 0.17 ng/ml/g signifikant häufiger vertreten ($73,58\%$) als in der Gruppe der klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinome ($50,89\%$).

3.6.5 Alter und PCa

Wie zuvor für das klinisch signifikante Prostatakarzinom beschrieben wurde auch der Faktor Alter mit allen aufgetretenen Prostatakarzinomen korreliert. Es wurde untersucht, ob bei einem Alter über 62 Jahren das Prostatakarzinom signifikant häufiger auftritt als bei jüngeren Patienten.

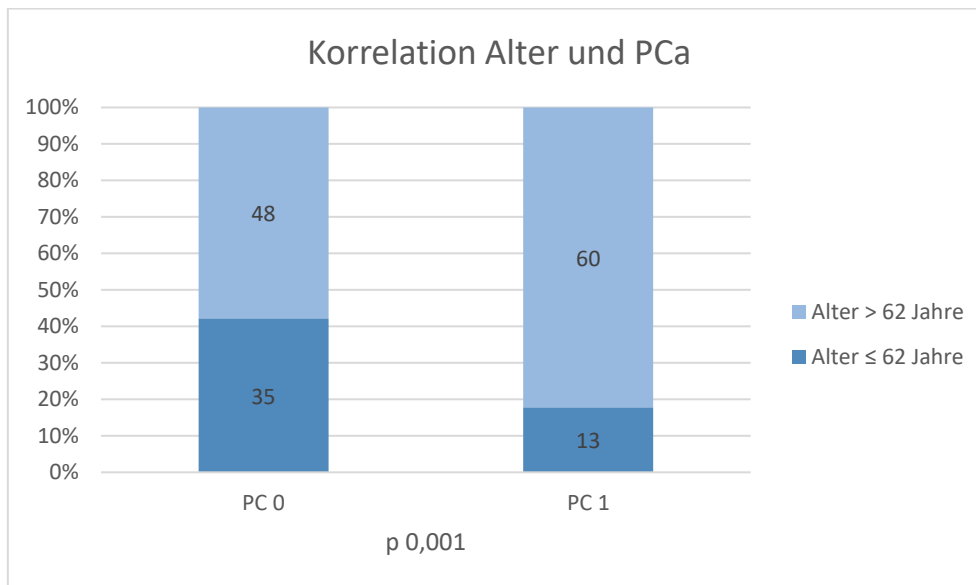


Abbildung 36: Korrelation zwischen dem Alter > 62 Jahre und ≤ 62 Jahre mit dem Auftreten eines PCa

Von den 83 Patienten ohne Prostatakarzinom waren 48 (60,19%) über 62 Jahre alt, von den 73 Patienten mit Prostatakarzinom waren 60 (82,19%) über 62 Jahre alt. Über das gesamte Patientenkollektiv bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter von über 62 Jahren und dem Auftreten eines signifikanten Prostatakarzinoms ($p=0,001$, Pearson-Test, Odds-Ratio: 3,37 [95% CI: 1,60 – 7,06]).

3.6.6 Tumorvolumen und PCa

Wie für das klinisch signifikante Prostatakarzinom wurde auch für das Auftreten eines Prostatakarzinoms allgemein untersucht, ob die Häufigkeit des Auftretens mit der in der MRT gemessenen Tumorvolumengröße einen Zusammenhang aufweist.

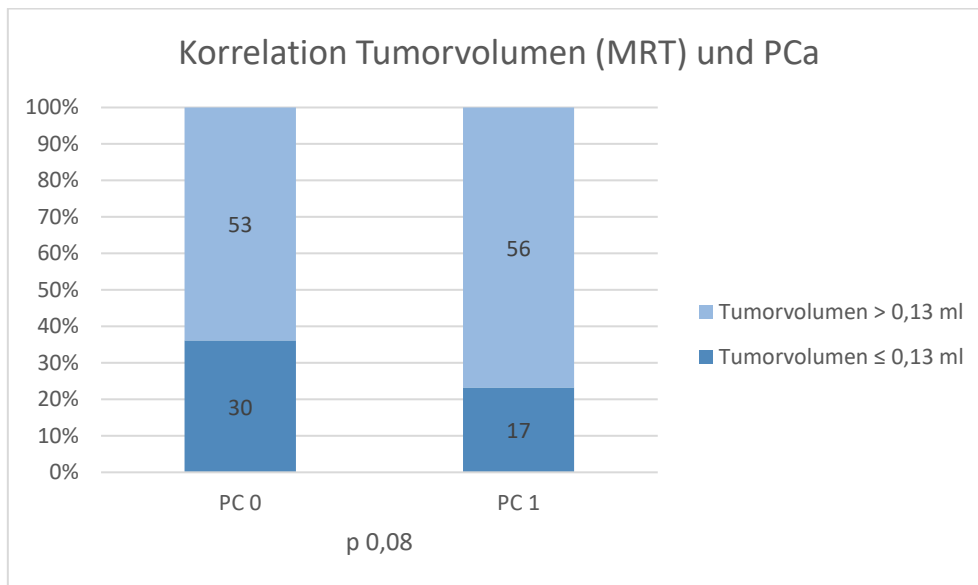


Abbildung 37: Korrelation zwischen dem Tumorvolumen > 0,13ml und ≤ 0,13ml mit dem Auftreten eines PCa

Unter allen 73 Patienten mit einem Prostatakarzinom hatten 56 (76,71%) Patienten mit einem Tumorvolumen >0,13ml, wohingegen von den 83 Patienten ohne Prostatakarzinom nur 53 von 83 (63,86%) Patienten ein gemessenes Tumorvolumen >0,13ml hatten. Über das gesamte Patientenkollektiv bestand keine signifikante Korrelation zwischen aus dem MRT gemessenem Tumorvolumen >0,13 ml und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms (p=0,0807, Pearson-Test).

3.6.7 Prostataavolumen und PCa

Da die Prostatagröße einen Einfluss auf das Auftreten eines Prostatakarzinoms haben kann, wurde untersucht, ob bei einem Prostataavolumen mit einer Grenze von 33ml ein signifikanter Unterschied zum Auftreten eines Prostatakarzinoms besteht.

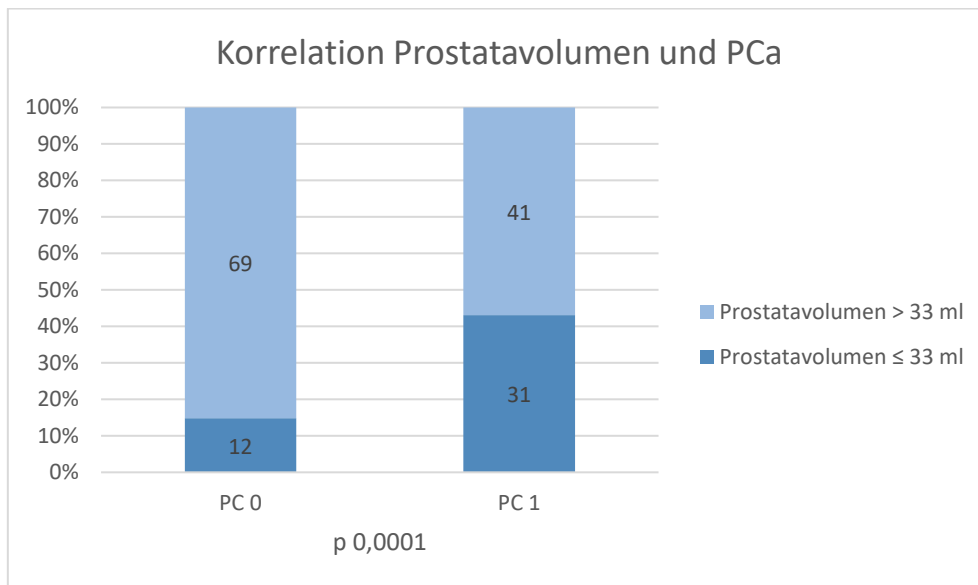


Abbildung 38: Korrelation zwischen dem Prostataavolumen > 33ml und ≤ 33ml mit dem Auftreten eines PCa

Zwischen den Variablen des Prostataavolumens mit einem Grenzwert von 33ml und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms besteht eine signifikante Korrelation ($p=0,0001$). Das Nicht-Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ist in der Gruppe der Patienten mit einer Prostatagesamtgröße über 33ml signifikant höher.

3.6.8 PSA-Dichte und PCa

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine PSA-Dichte von $>0,17\text{ng/ml/g}$ mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms korreliert.

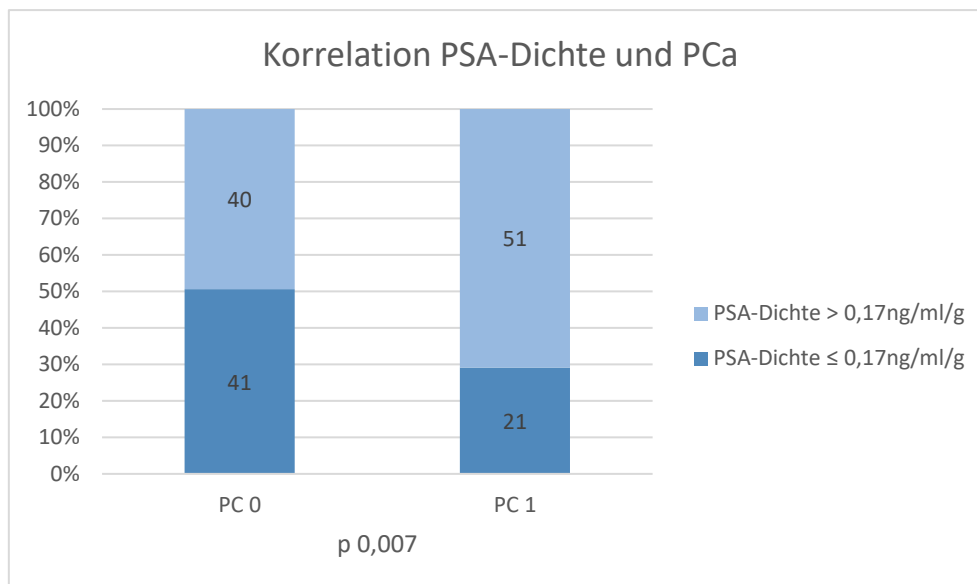


Abbildung 39: Korrelation zwischen der PSA-Dichte $> 0,17\text{ng/ml/g}$ und $\leq 0,17\text{ng/ml/g}$ mit dem Auftreten eines PCa

Zwischen der PSA-Dichte mit einem Grenzwert von $0,17\text{ ng/ml/g}$ und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0097$). In der Gruppe der Prostatakarzinome ist der Anteil an Patienten mit einer PSA-Dichte von über $0,17\text{ ng/ml/g}$ signifikant häufiger vertreten ($70,83\%$) als in der Gruppe der nicht klinisch signifikanten Prostatakarzinome ($49,38\%$).

4 Diskussion

4.1 Problematik in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Seit 2015 bis heute ist die Mortalität für das Prostatakarzinom in der europäischen Union um 7,1% gesunken. Es wird vermutet, dass dieses Ergebnis am ehesten auf die sich stetig weiterentwickelnde Früherkennung sowie auf die verbesserten Therapiemöglichkeiten zurückzuführen lässt [80].

Ein Beweis für das Bestehen eines Prostatakarzinoms wird derzeit über eine Biopsie der Prostata geliefert. Dieses diagnostische Mittel ist jedoch eine invasive Maßnahme, die mit ernsthafteren Nebenwirkungen wie Nachblutung, Infektion und Schmerzen einhergehen kann.

Durch die Möglichkeiten vieler Screening-Tests, die auch aufgrund ihrer Einfachheit und ohne direktes Risiko für den Patienten verfügbar sind, ergibt sich das folgende Dilemma. Viele Patienten unterziehen sich aufgrund auffälliger diagnostischer Befunde wie PSA-Anstiegen oder PSA-Grenzwertüberschreitung vermeidbarer Biopsien. Besonders der PSA-Wert trägt seit der Einführung in die diagnostische Leitlinie des Prostatakarzinoms erheblich zu einer Erhöhung der Diagnosen dieses Krankheitsbildes bei [81]. Folglich führt dieser Test folglich auch zu deutlich mehr Behandlungen in diesem Bereich. Es zeigte sich jedoch, dass diese Mehrbehandlung nicht nur Vorteile für die Patienten bietet, wenn insignifikante Karzinome therapiert werden, die wohlmöglich keine Auswirkung auf die Lebenszeit dieser Patienten gehabt hätten [82]. Um die Screeningmethode des PSA-Wertes zu verfeinern, wurden im Verlauf speziellere Werte basierend auf dem PSA-Wert, wie eine Unterteilung in gesamtes und freies PSA, sowie deren Quotient ermittelt. Auch eine zeitliche Komponente des PSA-Wertes im Verlauf wurde dem Screening hinzugefügt. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass sich auch durch eine Erweiterung dieses Screenings über den PSA-Wert das Problem des Überdiagnostizierens klinisch insignifikanter Prostatakarzinome nicht lösen lässt [83-85]. In jüngerer Zeit wurden zwei Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen veröffentlicht,

die sich mit den Auswirkungen des Prostatakarzinomscreenings beschäftigten. Eine europäische randomisierte prospektive Studie kam zu dem Ergebnis, dass das PSA-Screening zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit am Prostatakarzinom um bis zu 20% führt [2]. Die amerikanische PLCO-Studie, die ebenfalls die screeningbezogene Mortalität des Prostatakarzinoms untersuchte, zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit durch das PSA-Screening auf [86]. Die Diskussion zum Benefit des PSA-Screenings ist damit nicht abschließend geklärt.

In der Diagnostik auffällige Befunde wie ein erhöhter PSA-Wert können multiple Ursachen haben, die nicht durch das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms begründet oder die nur Ausdruck eines insignifikanten Prostatakarzinoms sind. Die Leitlinie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms sieht bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten eine ungezielte TRUS-Biopsie vor. Hieraus ergeben sich neben der möglichen Diagnose eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms noch zwei weitere für den Patienten ungünstige Szenarien. Das ungezielte Biopsieren birgt vor allem bei kleineren Tumorherden das Risiko, dass sie leicht verfehlt werden können. Somit kann bei einem negativen Biopsiebefund keinesfalls davon ausgegangen werden, dass kein Tumor existiert. Diese Konstellation führt in der Regel dazu, dass der Patient in der Folge bei Veränderung des PSA-Wertes erneut ungezielt biopsiert wird. Durch die mehrfachen Biopsien steigt immer auch das Risiko für Komplikationen. Eine weitere ungünstige Konstellation ergibt sich aus dem Auffinden eines für den Patienten klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinoms.

Dieser Befund führt immer wieder durch eine radikale Prostatektomie zu einer Überbehandlung des Patienten. Während das Karzinom den Patienten zu Lebzeiten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr eingeschränkt hätte, können durch die operative Therapie oder Bestrahlung Komplikationen wie Inkontinenz oder erektile Dysfunktion eintreten und die Lebensqualität des Patienten senken. Um einer dauerhaften Übertherapie von insignifikanten Tumoren entgegenzuwirken, wurde die Active Surveillance in das Leitlinienprogramm aufgenommen.

Danach werden insignifikante Tumoren nicht direkt operiert oder bestrahlt, sondern engmaschig überwacht. Dennoch bestehen auch bei der zur Überwachung notwendigen Biopsie weiterhin Risiken für Komplikationen, die durch ein Nicht-Diagnostizieren eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms nicht auftreten würden.

Aufgrund dieser Problematik hat sich die mpMRT der Prostata in den letzten Jahren als wichtiges Verfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etabliert. Mithilfe dieser Methode wird die Diagnostik nach positivem PSA-Screening und Ultraschalldiagnostik der Prostata individueller, indem ein suspekter Befund anschließend zielgerichtet biopsiert wird. Zwei überregionale Studien haben sich mit der Rolle der mpMRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms beschäftigt. Die entscheidende Frage ist, inwiefern die mpMRT dazu beitragen kann, klinisch insignifikante Prostatakarzinome als solche zu diagnostizieren und gleichzeitig möglichst alle zu behandelnden Karzinome zu entdecken.

Die prospektive PROstate MR Imaging Study (PROMIS), eine groß angelegte verblindete Studie, untersuchte mittels eines direkten Vergleichs den Unterschied zwischen der normalen TRUS-Biopsie und der MRT-gezielten transperinealen Biopsie bei zuvor nicht biopsierten Patienten. Die Genauigkeit der MRT-gezielten Methode in der Diagnostik eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms war mit einer Sensitivität von 93% zu 48% deutlich besser als die der TRUS-Biopsie. In der Studie ist ebenfalls der hohe negative Prädiktionwert der MRT-gezielten Biopsie von 89% hervorzuheben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt somit bei einem negativen MRT-Befund auch kein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vor. Bei bis zu einem von 4 Patienten könnte, ohne ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom zu übersehen, auf eine Biopsie verzichtet werden, würde primär eine MRT zur Diagnostik herangezogen [29]. Dieses Erkenntnis ist für die Diagnostik des Prostatakarzinoms wegweisend, da mit dieser Studie der Nachweis erbracht wurde, dass die MRT in der Diagnostik besser geeignet ist als alle anderen nicht-invasiven Methoden, zwischen einem klinisch signifikanten und einem nicht signifikanten Prostatakarzinom zu differenzieren.

Die MRT ist somit geeignet dem Überdiagnostizieren des nicht signifikanten Prostatakarzinoms vorzubeugen. Die Studie spricht sich als erste dafür aus, die mpMRT bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten einzusetzen, um zu entscheiden, ob für den Patienten eine Biopsie in Betracht gezogen werden sollte oder ob er aufgrund einer in der mpMRT fehlenden verdächtigen Läsion wahrscheinlich überflüssig ist. Dies könnte ein Meilenstein in der gezielten Diagnostik des Prostatakarzinoms sein zur Vermeidung einer Übertherapie beitragen.

Die verbesserte Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome durch gezielte Biopsien nach einer mpMRT wird im Folgenden durch die schon existierenden Studien belegt, wobei einschränkend zu sagen ist, dass es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um bereits vorbiopsierte Patienten handelt.

Die PRECISION-Studie (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-Guidance or Not?), eine überregionale, prospektive, randomisierte Studie, konnte zeigen, dass beim Verdacht auf ein Prostatakarzinom ein Einbinden der MRT in die Diagnostik vor der Erstbiopsie diese unabhängig davon, ob sie anschließend gezielt oder ungezielt durchgeführt wird, zunächst zu einer Abnahme der Anzahl zu biopsierender Patienten führt. Des Weiteren wurden mehr klinisch signifikante Tumoren entdeckt und weniger klinisch insignifikante Tumoren überdiagnostiziert [76]. Diese Studie unterstreicht damit den überragenden Stellenwert, den die MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms mittlerweile gewonnen hat. Besonders wichtig ist dabei die Diskriminationseigenschaft der Methode zwischen klinisch signifikantem und insignifikantem Prostatakarzinom zu unterscheiden und letzteres gar nicht erst aufzudecken. Beim heutigen Stand der Technik ermöglicht die mpMRT allerdings nur, Tumoren mit einer Größe über 0,5cm³ gut zu diagnostizieren. Bei kleineren Tumoren nimmt die Sensitivität dieses Verfahrens stark ab und liefert keine zuverlässigen Ergebnisse mehr [87].

Diese Eigenschaft der mpMRT kann im Screening des Prostatakarzinoms jedoch ebenso als Vorteil erweisen, denn kleinere, meist insignifikante Tumoren werden durch diese Methode gar nicht erst aufgedeckt und von einer ungezielten TRUS-Biopsie, die zufällig einen derartigen Befund entdecken kann, vermieden.

Das MRT-Verfahren ist eine sehr zeitintensive und der Einsatz der Technik verursacht darüber hinaus weitere, erhebliche Kosten. Eine routinemäßige Untersuchung aller Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom stellt für das Gesundheitssystem eine enorme Herausforderung dar. Dem entgegengestellt werden muss allerdings der Vorteil für all jene Patienten, die sich dank der MRT keiner unnötigen Biopsie unterziehen müssen, die wie zuvor beschrieben entweder negativ ausfällt oder einen insignifikanten Tumor entdeckt.

Aufgrund dieser Studienlage wurden vor allem die wiederholten ungezielten Biopsien ohne Zuhilfenahme der mpMRT stark in Frage gestellt und es etablierten sich mehrere gezielte Biopsiemethoden auf Basis der mpMRT.

Im ersten Schritt wurde nach Kenntnis des Ortes der Läsion mittels mpMRT versucht, wie auch schon zuvor transrektal mit dem Ultraschall die betroffene Region auffindig zu machen und ultraschall-gezielt zu biopsieren. Des Weiteren etablierte sich die Technik der in-bore Biopsie. Unter direkter MRT-Kontrolle wird hier versucht, die Läsion gezielt zu biopsieren. Da diese Technik jedoch sehr aufwendig ist, worauf später noch eingegangen wird, fand die Technik der Fusionsbiopsie eine immer häufigere Anwendung. Viele weitere Studien zeigten im Vergleich zwischen der gezielten Biopsiemethode und der herkömmlichen TRUS-Biopsie signifikante Unterschiede, die im Folgenden aufgezeigt werden.

Aufgrund der Vielzahl der Möglichkeiten, gezielt zu biopsieren, gilt es, für jeden Patienten individuell die am besten geeignete Methode herauszufinden. Dabei wird sich i.d.R. keine einzelne Technik als überlegen herausstellen. Vielmehr soll es das Ziel sein, für den einzelnen Patienten die richtige Biopsie für seine Befundkonstellation zu bestimmen, und das ist die, von der er am meisten profitiert und die für ihn persönlich das beste Ergebnis liefert.

4.2 Vergleich TRUS-Biopsie mit gezielten Biopsien

Für die Erstbiopsie bei einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom gilt seit Langem das Verfahren der systematischen TRUS-Biopsie als Standard. In der überarbeiteten S3-Leitlinie von April 2018 wird bei einer Auffälligkeit in der MRT geraten, eine gezielte Biopsie mit zusätzlicher systematischer Sättigungs-Biopsie durchzuführen. Ein eindeutiges Verfahren unter den gezielten Methoden zur Erstbiopsie konnte bislang noch nicht gefunden werden. Die routinemäßige MRT wird im Übrigen auch heute erst nach einmalig negativer Biopsie empfohlen, weshalb die Primärbioptie heute meist als systematische Biopsie durchgeführt wird [10].

Ebenso gibt es bisher kein eindeutiges bestes Verfahren für einmalig negativ Biopsierte mit PCa Verdacht. Eine häufige Konstellation sind negativ biopsierte Patienten mit dauerhaft erhöhten PSA-Werten. Mit jeder erneuten nicht-gezielten Biopsie sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Finden eines Karzinoms. Djavan et al. berichten über eine Detektionsrate von 22% für die erste, 10% für die zweite, 5% für die dritte sowie 4% für die vierte TRUS-Biopsie [88]. Das Ziel einer optimalen Biopsiemethode wird erreicht, indem sie alle klinisch signifikanten Tumoren entdecken könnte und gleichzeitig jedoch alle klinisch nicht-signifikanten Tumoren unentdeckt blieben, um eine Überbehandlung von Patienten mit nicht-signifikanten Prostatakarzinomen zu vermeiden. In der Literatur gibt es viele Studien, die bisher die verschiedenen gezielten Methoden RA-TB, MR-GB und COG-TB jeweils einzeln mit der ungezielten TRUS-Biopsie vergleichen. In der Mehrzahl kommen die Studien zu dem Ergebnis, das für die gezielten Biopsie-Methoden spricht.

Klinisch signifikante Tumoren werden durch die MRT-gezielte Biopsie zu 20% häufiger gefunden als durch TRUS-Biopsie, klinisch insignifikante Tumoren haben bei dieser Untersuchungsmethode dagegen eine deutlich niedrigere Detektionsrate [89]. In Bezug auf das Problem des Überdiagnostizierens von insignifikanten Prostatakarzinomen hilft die MRT gezielte Biopsie Läsionen vor allem zu sichern, wenn diese klinisch relevant sind.

Schoots et al. konnten zeigen, dass das MR-GB-Verfahren im Vergleich zur TRUS-Biopsie eine fast zweimal bessere Methode ist, insignifikante Tumoren nicht zu diagnostizieren [89].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die RA-TB klinisch signifikante Tumoren besser identifiziert als die ungezielte TRUS-Biopsie, und zwar mit einem Median von 33.3% zu 23.6% [90].

In ihrer Untersuchung zeigten Sonn et al. bei zuvor negativ biopsierten Patienten eine Detektionsrate von 34% an Prostatakarzinomen für die Fusionsbiopsie, davon 72% klinisch signifikant. [91].

Schoots et al. hingegen stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen MRT gezielter Biopsie und TRUS-Biopsie bezogen auf die Gesamtdiagnoserate fest [89]. Weitere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse beim Vergleich gezielter und ungezielter Biopsien [92] [93].

Mit dem Problem des Überdiagnostizierens von klinisch nicht signifikanten Tumoren und der damit verbundenen Überbehandlung befasste sich die PROMIS-Studie [29]. Diese untersuchte, ob die MRT-Untersuchung als Screening Methode geeignet ist, um unnötige ungezielte Biopsien und die damit verbundenen Risiken zu vermeiden, und befand, dass durch eine MRT der Prostata vor der ersten Biopsie die Anzahl der wirklich notwendigen Biopsien um ein Viertel reduziert und dadurch gleichzeitig die Auffindungsrate der klinisch signifikanten Prostatakarzinome im Vergleich zu den insignifikanten deutlich erhöht werden könnte [29].

Ein weiterer Punkt, der für die gezielten Methoden spricht, ist das Problem der nicht zentral entnommenen Stenzen aus einer Läsion bei der ungezielten TRUS Biopsie. Es kann so eher zu falsch niedrigen Bewertungen von Läsionen kommen, da diese häufiger nur randständig getroffen werden. Dies führt insgesamt zu mehr Low-Risk-Tumoren und damit klinisch nicht signifikanten Tumoren, die eventuell zentral biopsiert zu einem höheren Gleason geführt hätten [94].

Da im Falle der MRT-gezielten Biopsien die Läsion versucht wird zentral zu treffen, erscheint es logisch zwingend, dass diese Biopsien seltener den Rand der Läsion treffen. Dies kann somit im Vergleich mit der TRUS-Biopsie zu weniger insignifikanten Tumoren führen [89].

Zaytoun et al. zeigten, dass mit Zunahme der Biopsiestanzen, wie zum Beispiel bei einer ungezielten systematischen Sättigungsbiopsie mit über 20 Stanzen, die Auffindungsrate eines klinisch insignifikanten Tumors steigen kann. Deshalb scheint die Annahme naheliegend, dass gezielte Biopsien mit wenigen Stanzen und ohne Aufsättigung zu einer Reduktion der Detektionsrate von insignifikanten Tumoren führen können. Es muss hierbei allerdings das Risiko bedacht und abgewogen werden, eventuelle klinisch signifikante Tumore, die in der MRT nicht erkannt wurden, zu übersehen [95].

Eine Steigerung der Anzahl von Stanzen erhöht zwar die Detektionsrate für das Prostatakarzinom, geht jedoch auch mit dem vermehrten Aufdecken von klinisch insignifikanten Tumoren einher [96]. Siddiqui et al. zeigten in einer größeren Studie mit 1003 Patienten, dass die RA-TB 30% mehr High-Risk-Tumoren sowie 17% weniger Low-Risk-Tumoren entdeckte als die ungezielte Biopsie. Bei zusätzlicher systematischer Sättigungsbiopsie neben der RA-TB wurden zu 83% Low-Risk-Tumoren durch die Sättigung gefunden [97].

Die DWI (ADC-map) kann eine Aussage über die Aggressivität eines Tumors, bezogen auf dessen Gleason-Score, treffen und somit eventuell dazu beitragen, die Detektionsrate an insignifikanten Tumoren zu senken, wenn diese Läsionen gezielt biopsiert werden und auf zusätzliche Sättigungsbiopsien verzichtet wird [98]. Auch Salami et al. untersuchten den Nutzen der Sättigungsbiopsie zusätzlich zur Fusionsbiopsie bei zuvor negativ biopsierten Patienten mit anhaltendem Prostatakarzinomverdacht. Die RA-TB konnte signifikant mehr klinisch signifikante Tumoren entdecken als die zusätzliche ungezielte 12-Stanzen Biopsie mit 47,9% zu 30,7% für die RA-TB. Durch die Standard-Biopsie übersehene Tumoren waren zu 20,9% klinisch signifikant, dagegen wurden durch die RA-TB nur 3,5% der Tumoren mit einem PI-RADS Score von 4 oder höher übersehen [99].

4.2.1 Detektionsraten für die COG-TB

Für die COG-TB gibt es Studien, die diese Methode in den Vergleich zur TRUS-Biopsie setzten und auf Detektionsraten untersuchen. Die Methode ist jedoch seit dem Beginn der RA-TB etwas in deren Schatten getreten, was eventuell die etwas geringere Zahl an Studien zu dieser Methode erklärt. Es wurde zumeist zwischen einem Prostatakarzinom allgemein (PCa) und einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom (csPCa) unterschieden. Insgesamt lieferten viele der Studien ähnliche Ergebnisse bezogen auf diese Werte. Eine wichtige Unterscheidung hierbei ist noch, ob es sich um zuvor negativ biopsierte Patienten handelte oder ob diese erstmalig biopsiert wurden.

Park et al. zeigten eine Detektionsrate für die COG-TB bei zuvor nicht biopsierten Patienten von 29,5% bei insgesamt 44 Patienten [100].

Kasivisvanathan et al. konnten von 182 Patienten ohne Vorbiopsie bei 57% ein Prostatakarzinom feststellen bei einer Rate von 90,7% klinisch signifikanten Tumoren [101].

Labanaris et al. zeigten bei 170 Patienten ohne Vorbiopsie eine Detektionsrate von 56,4% [102].

Die Detektionsraten für diese Methode unterscheiden sich sehr stark in der Literatur und weichen auch deutlich von unserem Ergebnis ab. Eine wichtige Einflussgröße, die für diese Abweichungen verantwortlich sein dürfte, ist die starke Abhängigkeit vom Untersucher und dessen Erfahrung in diesem Bereich die suspekte Läsion zu treffen. Im Vergleich zur RA-TB muss der Untersucher beispielsweise die Position der Biopsienadel händisch einstellen. Diese ist nicht wie bei der RA-TB starr durch einen Roboterarm eingestellt und kann nur eindimensional bewegt werden. Des Weiteren ist die Art des Studiendesigns sehr heterogen bezüglich der Auswahl der Patienten. Es gibt Studien, die Patienten ohne Vorbiopsie untersucht haben beziehungsweise die diese Information gar nicht erfasst haben, sowie Studien, die nur primär negativ biopsierte Patienten in die Untersuchungsreihe aufgenommen haben. Letzteres führt, wie zuvor schon erwähnt, zu niedrigeren Tumordetektionsraten.

Autor	PCa	csPCa	Negative Vorbiopsie	Patientenzahl
Park et al. [100]	29,5%	keine Angabe	nein	44
Kasivisvanathan et al. [101]	57%	51,7%	nein	182
Labanaris et al. [102]	56,4%	keine Angabe	nein	170

Abbildung 40: Detektionsraten zur COG-TB in der Literatur

4.2.2 Detektionsraten für die RA-TB

Es liegt bereits eine Vielzahl an Studien vor, die die roboterassistierte Fusionsbiopsie mit der ungezielten TRUS-Biopsie verglichen haben.

Kaufmann et al. zeigten in deren erstem Bericht über die RA-TB eine Detektionsrate von 62% unter 55 Patienten bei zuvor negativ biopsierten Patienten, mit einer Rate von 85% an klinisch signifikanten Tumoren [103].

Kroenig et al. konstatierten in einer Studie über klinisch signifikante Tumoren für die RA-TB eine Detektionsrate von 44,2%. In dieser Studie war allerdings die ungezielte Biopsie mit 50% klinisch signifikanten Tumoren der RA-TB überlegen, allerdings bei einer deutlich höheren Stanzenanzahl mit einem Median von 32 Stanzen für die ungezielte Biopsie und 9 Stanzen für die RA-TB [104].

Borkowetz et al. stellten in ihrer Studie für eine Testgruppe von 195 zuvor negativ biopsierten Patienten eine signifikant höhere Detektionsrate von 44% für die RA-TB im Vergleich zu 32% durch die ungezielte TRUS-Biopsie fest. Diese Zahlen beziehen sich jedoch auf die Rate an allen gefundenen Karzinomen und nicht ausschließlich auf klinisch signifikante Prostatakarzinome. Die Rate an signifikanten Tumoren lag für die RA-TB bei 81% und für die ungezielte Biopsie bei 82% [105].

Durmus et al. konnten in einer Studie mit 32 Patienten eine Detektionsrate von von 34,3% an Prostatakarzinomen für die RA-TB nachweisen [106]. Eine Unterteilung in klinisch signifikante Tumoren gab es dabei jedoch nicht.

Junker et al. konstatierten eine Detektionsrate für die RA-TB von 53% bei 73 Patienten, die zuvor negativ biopsiert worden waren [107].

Insgesamt bewegen sich die Detektionsraten der genannten Studien zwischen 34,3% und 62% für die RA-TB.

Autor	PCa	csPCa	Negative Vorbiopsie	Patientenzahl
Kaufmann et al. [103]	62%	52,7%	ja	55
Kroenig et al. [104]	50%	44,2%	ja	52
Borkowetz et al. [105]	44%	35,6%	ja	195
Durmus et al. [106]	34,4%	keine Angabe	keine Angabe	32
Junker et al. [107]	53%	keine Angabe	ja	73
Sonn et al. [91]	34,3%	24,7%	ja	105

Abbildung 41: Detektionsraten zur RA-TB in der Literatur

Die Detektionsraten bewegen sich zwischen 34,3% und 62% für das PCa, beziehungsweise 24,7% und 52,7% für das klinisch signifikante PCa, wobei 2 Studien hierzu keine Angaben gemacht haben. Mit einer Ausnahme erheben alle Studien die Zahlen aus Patienten mit bereits negativer Vorbiopsie. Die Fälle aus unserer Studie, die mittels RA-TB untersucht wurden, zeigen bezogen auf die Detektionsraten mit 52,4% für das PCa sowie 35,6% für das klinisch signifikante PCa vergleichbare Ergebnisse.

4.2.3 Detektionsraten für die MR-GB

Auch für die MR-GB gibt es eine Reihe von Studien, die ihre Detektionsraten mit denen der TRUS-Biopsie vergleichen. Wie zuvor muss auch hier unterschieden werden, ob im Studiendesign beachtet wurde, dass nur zuvor negativ biopsierte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, was für die Vergleichbarkeit eine grundsätzliche Voraussetzung ist.

Roethke et al. zeigten für die MR-GB bei zuvor negativ biopsierten Patienten eine Detektionsrate von 52% für ein Prostatakarzinom. Davon konnten 80,8% der Prostatakarzinome als klinisch signifikant eingestuft werden [108].

Anastasiadis et al. wiesen in einer kleinen Studie mit 27 Patienten, die alle zuvor negativ biopsiert worden waren, eine Detektionsrate von 55,5% für die MR-GB nach [109].

Hambrock et al. analysierten die Detektionsrate für die MR-GB bei zuvor negativ biopsierten Patienten mit weiterhin bestehendem Prostatakarzinomverdacht. In 40 von 68 Fällen (59%) ließ sich hier ein Tumor nachweisen. 97% der Tumoren stellten sich als klinisch signifikant heraus. Es wurden jedoch nur Patienten mit einem PSA-Wert von über 4ng/ml in der Studie berücksichtigt [110].

Hoeks et al. untersuchten die Detektionsrate für die MR-GB bei 265 Patienten mit Karzinomverdacht. Bei 41% der Patientin ließ sich bei ein Prostatakarzinom finden. 87% davon waren als signifikante Prostatakarzinome zu werten [111].

Prokorny et al. verglichen die Detektionsraten von TRUS-Biopsie und MR-GB bei zuvor nicht biopsierten Patienten.

Sie konnten nachweisen, dass die mpMRI die Detektionsrate an nicht-signifikanten Tumoren senken kann. Das heißt, es mussten weniger Patienten durch den Einsatz der mpMRI biopsiert werden und die relative Rate an signifikanten Tumoren stieg im Vergleich zur TRUS-Biopsie. So lag die Detektionsrate bei 142 Patienten für die MR-GB bei 69,7% mit einer Rate von 6,1% nicht-signifikanten Tumoren [112].

Osses et al. untersuchten vergleichend die Detektionsraten der MR-GB mit der COG-TB für nicht zuvor negativ biopsierte Patienten. Die Detektionsrate für die MR-GB lag mit 65% höher als die der COG-TB mit 50%. Die Rate an klinisch signifikanten Tumoren lag für beide Verfahren bei 63% aller gefundenen Tumoren [113].

In einer Studie von Kaufmann et al. wurden in eine Testgruppe von 35 zuvor negativ biopsierte Patienten die Detektionsraten der MR-GB und der ungezielten TRUS-Biopsie miteinander verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der MR-GB mit einer Detektionsrate von 46% für ein Prostatakarzinom. Die ungezielte TRUS-Biopsie erreichte 23% [114].

Die Ergebnisse der untersuchten Studien zu den Detektionsraten der MR-GB zeigen für das PCa Schwankungen zwischen 41% und 69,7% und für das klinisch signifikante PCa zwischen 35,67% und 65,45%. Die zwei zuletzt genannten Studien von Pokorny et al [112] und Osses et al [113] berücksichtigten jedoch Patienten, die erstmalig biopsiert wurden. Dies könnte die höheren Detektionsraten der beiden Studien im Vergleich zu den anderen erklären. Werden diese zwei aus der Gesamtbetrachtung ausgeschlossen, liegen die Detektionsraten zwischen 41% und 59% für das PCa und zwischen 35,67% und 57,23% für das klinisch signifikante PCa. Die in unserer eigenen Studie gefundenen Detektionsraten mit 51,11% für das PCa und 40% für das klinisch signifikante PCa spiegeln sich in den bereits zuvor erhobenen Studiendaten wider.

Autor	PCa	csPCa	Negative Vorbiopsie	Patientenzahl
Roethke et al. [108]	52%	42%	ja	100
Anastasiadis et al. [109]	55,5%	keine Angabe	ja	27
Hambrock et al. [110]	59%	57,2%	ja	68
Hoeks et al. [111]	41%	35,7%	ja	265
Prokorny et al. [112]	69,7%	65,5%	nein	142
Kaufmann et al. [114]	46%	46%	ja	35
Osses et al. [113]	65%	41%	nein	155

Abbildung 42: Detektionsraten zur MR-GB in der Literatur

4.3 Vergleich mpMRT-gestützter Biopsieverfahren

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Vergleich der gezielten Biopsiemethoden, COG-TB, RA-TB und MR-GB befassen. Die meisten Studien untersuchten bisher den Unterschied zwischen einer gezielten Biopsiemethode und der TRUS-Biopsie.

Venderink et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Detektionsrate des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zwischen den Methoden der MR-GB und der RA-TB feststellen [115].

Die Studie The FUTURE Trail von Wegelin et al. untersuchte kürzlich ebenfalls Detektionsraten des Prostatakarzinoms und des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms aller drei zuvor genannten Methoden. Anders als in der vorliegenden Studie ergab sich bei ihnen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Methoden, weder für alle Formen des Prostatakarzinoms noch für das klinisch signifikante Prostatakarzinom [116]. Die Detektionsrate für das csPCa war bei Wegelin et al. mit 33,3% um knapp 10% höher als in unserer Studie. Um dieser Diskrepanz auf den Grund zu gehen, bedarf es größerer, zentrumsübergreifender Studien. Die kleinen Fallzahlen könnten ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

4.4 Ergebnisdiskussion

Nach bisherigem Kenntnisstand ist die hier vorliegende die erste Studie, in der drei verschiedene MRT-gesteuerte Biopsieverfahren miteinander verglichen werden.

Es kann bei den drei miteinander verglichenen Gruppen von einem homogenen Patientenkollektiv ausgegangen werden. Einflussnehmende Faktoren wie das Alter, der PSA-Wert sowie die PSA-Dichte sind unter den Gruppen gleichmäßig verteilt und weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch die PI-RADS-Scores unter den Gruppen ergeben keine signifikanten Unterschiede, was die homogene Gruppenverteilung unterstreicht.

Es zeigte sich auch in unserer Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Die Häufigkeit des Auftretens war bei Patienten über 62 Jahre lag über 4-mal so hoch wie bei Patienten jüngeren Alters (Odds-Ratio: 4,35). Diese Korrelation galt ebenfalls für die Auftretenswahrscheinlichkeit aller Prostatakarzinome, die auch nicht-signifikante Tumore miteinschließen. Es zeigte sich hier bei Patienten über 62 Jahre eine mehr als dreimal so hohe Auftretenswahrscheinlichkeit wie für jüngere Patienten (Odds-Ratio: 3,37).

Diese Korrelation ist nicht überraschend, da erwiesenermaßen die Inzidenz der Erkrankung im Alter steigt [117].

Das in der MRT gemessene Tumolvolumen von über 0,13 ml zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist bei einem Tumolvolumen über 0,13 ml fast 3-mal höher (Odds-Ratio: 2,86). Auch dieses Ergebnis erscheint mehr als plausibel, da bei größeren Läsionen im MRT, bei gleicher Strukturveränderung, die Wahrscheinlichkeit ebenfalls höher ist, dass es sich wirklich um ein Karzinom handelt. Bei größeren Läsionen steigt folgerichtig auch die Wahrscheinlichkeit, diese Läsion in der Biopsie auch wirklich zu treffen und zudem noch möglichst mittig, so dass der höchste Grad der Entartung auch bestimmt werden kann.

Die Detektionsraten für alle PCa Formen waren für RA-TB und MR-GB signifikant höher (52,42% und 51,11%) verglichen mit der für die COG-TB (28,95%). Diese Werte sind vergleichbar mit denen vorangegangener Studien, die ebenfalls Detektionsraten bei primär negativ biopsierten Patienten untersuchten. Die relativ kleine Fallzahl an Patienten, die mit der COG-TB Methode biopsiert wurden, könnte ein Einflussfaktor für die geringe Detektionsrate sein. Da diese Methode eine längere Lernkurve aufweist, wäre es auch möglich, dass sich die Detektionsrate mit steigender Fallzahl aufgrund der Erfahrungszunahme des Untersuchers erhöht. Entscheidend ist deshalb, dass es sich bei Fallzahlerhöhung stets um denselben Untersucher bzw. um dieselbe Untersucherguppe handelt, damit sich ein Lerneffekt einstellen kann. Festzuhalten ist in diesem Kontext auch, dass es sich bei der MR-GB ebenfalls um eine Methode handelt, die eine außerordentliche Expertise und Erfahrung verlangt. Jedoch ist die Detektionsrate dieser Methode mit der der RA-TB zu vergleichen.

Für die Detektion des csPCa lieferte die MR-GB die beste Rate, die sich signifikant von der COG-TB unterschied. Die Detektionsrate der RA-TB zeigte für das csPCa ebenfalls einen Unterschied im Vergleich mit der COG-TB, der jedoch nicht signifikant war.

Die Ursache dafür dürfte hauptsächlich in der Menge der Fallzahlen liegen, die aufgrund ihrer Aufteilung in 3 unterschiedlichen Gruppen noch geringer wurde. Um diesen Unterschied signifikant zu validieren, wäre es nötig, die jetzt gewonnenen Ergebnisse in einer größeren Studie zu bestätigen.

In den Gruppen der RA-TB und der COG-TB wurden zu den gezielten Stanzungen zusätzlich noch ungezielte Sättigungsstanzungen entnommen. Bei der RA-TB wurden durch diese Methode 11 von 39 Tumoren zusätzlich entdeckt, die ohne die Sättigungsbiopsie übersehen worden wären. Aus der Menge der klinisch signifikanten Tumoren waren allerdings nur 3 von 26 ohne Sättigungsbiopsie übersehen worden. In der Gruppe der COG-TB waren 4 von 11 Tumore sowie 2 von 9 an signifikante Tumoren übersehen worden. Wie schon in anderen Studien beschrieben, zeigte sich auch hier, dass durch die Sättigungsbiopsie zwar noch weitere Karzinome entdeckt werden konnten, diese jedoch meist nicht signifikant waren [97]. 8 von 11 (72,72%) der nur durch die Sättigungsbiopsie aufgefallenen Tumoren in der RA-TB waren nicht signifikant. Bei den COG-TB waren es hingegen 2 von 4 (50%). Die Unterschiede könnten jedoch auch durch die geringere Fallzahl vor allem in der COG-TB begründet sein.

4.5 Unterschiede COG-TB, MR-GB, RA-TB

Neben den unterschiedlichen Detektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden, die das hauptsächliche Ziel dieser Studie waren, gibt es noch wichtige andere Faktoren, die für oder gegen den Einsatz der jeweiligen Methode sprechen und deshalb in die Auswahl und Bewertung der jeweiligen Technik mit einbezogen werden sollten.

Die Methode der COG-TB hat den Vorteil der geringen Kosten. Da die COG-TB mit einem konventionellen Biopsiegerät durchgeführt wird, kann sie ohne zusätzliche Kosten, wie sie durch den Einsatz eines Biopsieroboters entstehen, in den klinischen Alltag eingeführt werden. Zudem ist die Prozedur weniger aufwändig und dauert dementsprechend kürzer als die beiden anderen Verfahren MR-GB und RA-TB. Als zeitersparender Vorteil kommt ebenfalls hinzu, dass für

die Prozedur nur eine lokale Anästhesie oder eine leichte Sedation nötig ist, anders als bei der RA-TB, bei der der Patient in Vollnarkose versetzt wird,

um Bewegung während der Biopsie zu verhindern. Sie setzt jedoch eine umfassende Expertise des Untersuchers voraus, um die mit der MRT beschriebene Läsion mit dem Ultraschall zu finden und sie mit der Biopsienadel zu treffen. Somit ist das Ergebnis bei dieser Methode sehr vom Untersucher und dessen Erfahrung mit der Technik abhängig. Schwierigkeiten kann es nämlich bei Läsionen mit kleinem Durchmesser geben, da sie erstens auf Grund ihrer geringen Größe schlechter zu treffen sind und sich in der Sonographie eventuell nicht darstellen lassen. Anteriore Tumoren sind durch ihre von der Nadel weit entfernte Lage in der Regel schwerer zu detektieren.

Der Vorteil der MR-GB liegt in ihrer hohen Präzision, da während der Biopsie die Nadellage im MRT kontrolliert wird und sich somit prüfen lässt, ob die Nadel sich im beschriebenen Läsionsgebiet befindet. Im Übrigen werden im Vergleich zu den anderen Verfahren im Übrigen weniger Stenzen zur Diagnostik benötigt. Nachteile dieser Technik sind die hohen Kosten sowie die im Vergleich zu den anderen Techniken lange Untersuchungsdauer. Ein weiteres Problem ist die nicht flächendeckende Verfügbarkeit dieser Methode. Zusätzlich zu der diagnostischen MRT in der ersten Sitzung, in der die Läsion beschrieben und nach PI-RADS v2 klassifiziert wird, wird auch für die Biopsie selbst eine MRT, möglichst gleicher Feldstärke, benötigt. Somit sind für eine Biopsie effektiv zwei Sitzungen in der MRT erforderlich. Bei der Häufigkeit von Prostatakarzinomen gilt es zu untersuchen, ob sich diese Methode aus rein logistischen Gründen etablieren kann. Des Weiteren besteht bei dieser Methode nicht die Möglichkeit weiterer ungezielter Sättigungsbiopsien. Auf den Nutzen dieser zusätzlichen Möglichkeit wurde jedoch zuvor schon eingegangen. Die Qualität der Untersuchung ist darüber hinaus sehr stark von der Kompetenz des Untersuchers und seiner Erfahrung auf diesem Gebiet abhängig.

Die Vorteile der RA-TB bestehen vor allem darin, dass die Fusion der MRT-Bilder und der Sonographie von einem Computer übernommen werden. Hierdurch kann die Rate an Fehlern in diesem Bereich verringert werden.

Außerdem ist für diese Prozedur weniger Erfahrung notwendig als noch für die COG-TB, da sich der Untersucher nur eindimensional im vom Roboter ausgewählten Stanzenkanal bewegen kann. Die Genauigkeit der Biopsie ist somit nicht mehr untersucherabhängig. Nachteilig sind im Vergleich zum COG-TB jedoch erhöhte Kosten durch den Einsatz des Biopsieroboters. Des Weiteren müssen sich die Patienten dem Eingriff einer Vollnarkose unterziehen, wegen der absoluten Ruhelage. Ein weiterer Vorteil dieser Methode liegt in der guten Möglichkeit zur Dokumentation. Durch den Biopsieroboter werden alle Biopsien im 3D-Modell festgehalten. So kann zum Beispiel im Fall eines Patienten unter Active Surveillance auf die genaue Position der letzten Stanzen im Rahmen einer Kontrollbiopsie zurückgegriffen werden. Bei der Kontrolluntersuchung hat somit auch ein anderer Untersucher eine weitaus bessere Vorkenntnis, wo genau die Position der positiven Stanze der letzten Biopsie gewesen ist.

4.6 Zielsetzung moderner Prostatakarzinomdiagnostik

Das Ziel der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist es, verlässlich ein klinisch signifikantes, behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom zu diagnostizieren und nebenbei eine Abtrennung zum klinisch nicht-signifikanten Karzinom zu ziehen. Der Ansatz der gezielten Biopsien intendiert genau dies. Die mp-MRT hat gezeigt, dass sie diese Trennschärfe eher besitzt als andere diagnostische Mittel [29]. In verschiedenen Ansätzen wurde versucht, diese Vorteile auch für die Biopsie nutzen zu können. Die vorliegende Arbeit leistet mit ihrem Vergleich der drei Methoden den einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung der Frage, welche Methode sich am ehesten für die Biopsie bei primär negativ biopsierten Patienten mit weiterbestehendem Prostatakarzinomverdacht eignet. Es bedarf allerdings noch weiterer Studien größeren Umfangs, um diese Ergebnisse verifizieren zu können. Im weiteren Verlauf bleibt zu klären, ob sich die gezielten Methoden auch in der Erstbiopsie durchsetzen können, um die Diagnostik auf diesem Gebiet zu verbessern, und welche sich am besten dazu eignen.

Diese Studie zeigt, dass die RA-TB und die MR-GB signifikant bessere Detektionsraten des Prostatakarzinoms bei primär negativ biopsierten Patienten

erzielen. Wichtiger noch ist die Abgrenzung zum klinisch signifikanten Prostatakarzinom, bei dem die MR-GB der COG-TB signifikant überlegen war.

Die RA-TB war der COG-TB nicht signifikant überlegen, jedoch gehen auch hier die Detektionsraten zu Gunsten der RA-TB auseinander. Die Studie kann somit zeigen, dass zwischen den einzelnen Biopsiemethoden Unterschiede existieren, die einen Einfluss auf das Ergebnis der Biopsie haben.

4.7 Limitationen

Die Studie betreffend gibt es einige Limitationen. Insgesamt ist die Patientenzahl mit 156 eher als gering zu betrachten. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie, bei der die Gruppen nicht im Voraus randomisiert wurden. Da in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens einmalig negativ biopsiert worden waren, sind die Detektionsraten studienbedingt niedriger [118]. In dieser Studie wurden zudem nur gezielte Verfahren miteinander verglichen. Der direkte Vergleich zu ungezielt systematischen Biopsien fehlt. Lediglich in der Gruppe der RA-TB und der COG-TB wurden zusätzliche Sättigungsbiopsien durchgeführt. Ein gesamtes Kollektiv, das nur systematisch biopsiert wurde, fehlt jedoch. Somit lässt sich kein zusätzlicher Vergleich zwischen allen drei gezielten Methoden aus dieser Studie und der systematischen Biopsie ziehen.

5 Zusammenfassung

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die Gewebebiopsie zurzeit die Methode um dieses sicher zu diagnostizieren. Da die Bestimmung des Läsionsortes in der Prostata und die Zielführung der Biopsie jedoch erschwert sind, haben sich in den letzten Jahren verschiedene neue Methoden etabliert. Mit den MRT-gezielten Biopsien ist es möglich, die diagnostischen Vorteile der MRT auch für die Karzinomfeststellung zu nutzen.

Die Arbeit befasst sich mit den Unterschieden drei gezielter Biopsiemethoden (RA-TB, MR-GB und COG-TB) bei 156 zuvor negativ biopsierten Patienten mit dem Ziel eine überlegene Methode zu finden bzw. die erfolgversprechendste Methode für den einzelnen Patienten auswählen zu können.

Für alle diagnostizierten Prostatakarzinome zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Detektionsraten zwischen der COG-TB (29%) verglichen mit denen der RA-TB (52%) und der MR-GB (52%). Für die Detektionsraten des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ergab sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen der MR-GB (40%) und der COG-TB (24%). Die Detektionsrate für die RA-TB (36%) war nicht signifikant unterschiedlich zur COG-TB.

Die Arbeit zeigt, dass es unter den gezielten Biopsiemethoden bei primär negativ biopsierten Patienten Vorteile für die MR-GB und die RA-TB im Vergleich zur COG-TB bzgl. der Detektionsraten gibt. Entscheidend ist vor allem die Detektionsrate des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms, da dieses behandlungsbedürftig ist. Die verbesserte Diagnostik kann durch die höheren Detektionsraten des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms somit einen wichtigen Beitrag leisten die Entscheidung für den einzelnen Patienten individueller und besser zu treffen. Nichtsdestotrotz sind neben den Detektionsraten auch Faktoren wie Kosten, Zeitaufwand und benötigte Expertise für die Auswahl der Methode in Betracht zu ziehen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PI-RADS v1	14
Abbildung 2: Beurteilung des PI-RADS-Scores bei Läsion der peripheren Zone	15
Abbildung 3: Beurteilung des PI-RADS-Scores bei Läsion der zentralen Zone	16
Abbildung 4: Staging Prostatakarzinom	17
Abbildung 5: Risikobeurteilung eines Rezidivs	17
Abbildung 6: T2 gewichtetes MRT-Bild axial	29
Abbildung 7: ADC-Map aus multiparametrischer MRT axial	31
Abbildung 8: Kontrastmittelgestützte Sequenz der multiparametrischen MRT .	32
Abbildung 9: Bestimmung der Grenzen im Ultraschallbild.....	36
Abbildung 10: aus Ultraschallbildern errechnetes 3D-Modell	36
Abbildung 11: Fusion beider 3D- Modelle mit Läsionen	36
Abbildung 12: Vorschlag für gezielte Stenzen durch den Computer	36
Abbildung 13: geplante Stenzen im 3D-Modell.....	36
Abbildung 14: Direkte MRT-gestützte Biopsie	38
Abbildung 15: Boxplot zur Altersverteilung in Jahren zwischen allen drei Gruppen	39
Abbildung 16: Boxplot zur PSA-Wert-Verteilung unter allen drei Gruppen in ng/ml	40
Abbildung 17: Boxplot zur Prostatavolumen-Verteilung unter allen Gruppen in ml	41
Abbildung 18: Boxplot zur PSA-Dichte-Verteilung unter allen Gruppen in ng/ml/g	42
Abbildung 19: Boxplot zur Tumolvolumenverteilung unter allen Gruppen in cc	43
Abbildung 20: Anteil PI-RADS < 3 und PI-RADS ≥ 3 verglichen unter allen Gruppen	44
Abbildung 21: Lokalisationsverteilung der Läsionsorte nach peripherer, transitionaler und zentral-apikaler Zone unter allen Gruppen.....	45

Abbildung 22: Insgesamt durchgeführte Stenzen, unterteilt nach Stenzen in der Läsion und außerhalb der Läsion (Sättigungsstenzen) in allen Gruppen	46
Abbildung 23: Stenzen pro Patient unterteilt in die drei Gruppen	47
Abbildung 24: Detektionsraten für das PCa für alle drei Gruppen	47
Abbildung 25: Detektionsraten für das klinisch signifikante PCa in allen drei Gruppen	48
Abbildung 26: Anteil klinisch signifikanter Tumoren zu klinisch nicht-signifikanten Tumoren in allen Gruppen.....	49
Abbildung 27: Anteil der positiven Stenzen im Läsionsgebiet zu Stenzen nur im Nicht-Läsionsgebiet, verglichen unter allen Gruppen für das PCa	50
Abbildung 28: Anteil der positiven Stenzen im Läsionsgebiet zu Stenzen nur im Nicht-Läsionsgebiet verglichen unter allen Gruppen für das csPCa.....	51
Abbildung 29: Verteilung der Gleason-Scores unter allen Gruppen	52
Abbildung 30: Verteilung des PI-RADS Score < 4 und ≥ 4 bezogen auf den Gleason-Score unterteilt in Gleason 6, 7 und 8-10 bei allen positiv biopsierten Patienten	53
Abbildung 31: Odds-Ratio im Vergleich zu COG-TB (csPCa und PCa)	54
Abbildung 32: Korrelation zwischen einem Alter ≤ 62 Jahren und einem Alter > 62 mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa.	55
Abbildung 33: Korrelation zwischen einem Tumolvolumen $> 0,13\text{ml}$ und $\leq 0,13\text{ml}$ mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa	56
Abbildung 34: Korrelation zwischen dem Prostatavolumen $> 33\text{ml}$ und $\leq 33\text{ml}$ mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa	57
Abbildung 35: Korrelation zwischen der PSA-Dichte $> 0,17\text{ng/ml/g}$ und $\leq 0,17\text{ng/ml/g}$ mit dem Auftreten eines klinisch signifikanten PCa	58
Abbildung 36: Korrelation zwischen dem Alter > 62 Jahre und ≤ 62 Jahre mit dem Auftreten eines PCa	59
Abbildung 37: Korrelation zwischen dem Tumolvolumen $> 0,13\text{ml}$ und $\leq 0,13\text{ml}$ mit dem Auftreten eines PCa.....	60
Abbildung 38: Korrelation zwischen dem Prostatavolumen $> 33\text{ml}$ und $\leq 33\text{ml}$ mit dem Auftreten eines PCa	61

Abbildung 39: Korrelation zwischen der PSA-Dichte $> 0,17\text{ng/ml/g}$ und $\leq 0,17\text{ng/ml/g}$ mit dem Auftreten eines PCa	62
Abbildung 40: Detektionsraten zur COG-TB in der Literatur	72
Abbildung 41: Detektionsraten zur RA-TB in der Literatur	73
Abbildung 42: Detektionsraten zur MR-GB in der Literatur	76

7 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht:

Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, Loewe L, Morgia G, Nikolaou K, Stenzl A, Kruck S, Bedke J; Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy; World J Urol; 2018; 36; 761-768; [79]

Mischinger J, Kaufmann S, Russo GI, Harland N, Rausch S, Amend B, Scharpf M, Loewe L, Todenhoefer T, Notohamiprodjo M, Nikolaou K, Stenzl A, Bedke J, Kruck S; Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy; BJU Int; 2018; 121; 791-798; [119]

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Kruck danke ich für die Bereitstellung des Themas, die umfangliche Betreuung, sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Herrn PD Dr. med S. Kaufmann danke ich für die intensive Betreuung, Hilfestellung bei allen Fragen, sowie die zeitintensiven gemeinsamen MRT-Befundungen.

Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl danke ich für die Vergabe der Dissertation und die Unterstützung seitens des Lehrstuhls.

Herrn Dr. med J. Mischinger und Dr. G. Russo danke ich für die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern danke ich für die hilfreichen Motivationsschübe über die gesamte Zeit.

Meiner Freundin Mirjam danke ich für die bedingungslose Unterstützung und das Verständnis während der Arbeit.

Otmar und Uschi danke ich für die akribische Durchsicht der Arbeit.

9 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI), G.d.e.K.i. and D. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2011/2012 10. Ausgabe*. 2015.
2. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
3. Esserman, L., Y. Shieh, and I. Thompson, *Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer*. Jama, 2009. **302**(15): p. 1685-92.
4. Siesling, S., et al., *Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998*. Eur J Cancer, 2003. **39**(17): p. 2521-30.
5. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2004*. CA Cancer J Clin, 2004. **54**(1): p. 8-29.
6. Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
7. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 789-94.
8. Xu, J., et al., *Prostate Cancer Prognostic Factors Among Asian Patients Born in the US Compared to Those Born Abroad*. J Immigr Minor Health, 2015. **17**(3): p. 625-31.
9. Esposito, K., et al., *Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis*. J Endocrinol Invest, 2013. **36**(2): p. 132-9.
10. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0, 2018, AW MF Registernummer: 043/022 OL, .*
11. Lilja, H., et al., *Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50*. Cancer, 2011. **117**(6): p. 1210-9.
12. Polascik, T.J., J.E. Oesterling, and A.W. Partin, *Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 293-306.
13. Harris, R. and K.N. Lohr, *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **137**(11): p. 917-29.
14. Hugosson, J., et al., *Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(8): p. 725-32.
15. Carlsson, S., et al., *The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial*. Eur J Cancer, 2011. **47**(4): p. 545-53.

16. Steineck, G., et al., *Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting*. N Engl J Med, 2002. **347**(11): p. 790-6.
17. *Praxis der Urologie In zwei Bänden*. Vol. 3., überarbeitete und erweiterete Auflage. Dieter Jocham Kurt Miller.
18. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma*. J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(2): p. 95-101.
19. Halpern, E.J. and S.E. Strup, *Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(3): p. 623-7.
20. Kuligowska, E., et al., *Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers*. Radiology, 2001. **220**(3): p. 757-64.
21. Frauscher, F., et al., *[The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer]*. Radiologe, 2003. **43**(6): p. 455-63.
22. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0, 2018, AW MF Registernummer: 043/022 OL*.
23. Sciarra, A., et al., *Modern role of magnetic resonance and spectroscopy in the imaging of prostate cancer*. Urol Oncol, 2011. **29**(1): p. 12-20.
24. Puech, P., et al., *Detecting prostate cancer with MRI - why and how*. Diagn Interv Imaging, 2012. **93**(4): p. 268-78.
25. Tamada, T., et al., *Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(3): p. 664-70.
26. Franiel, T., et al., *Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning*. Radiology, 2011. **259**(1): p. 162-72.
27. Kitajima, K., et al., *Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(3): p. 625-31.
28. Hoeks, C.M., et al., *Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging*. Radiology, 2011. **261**(1): p. 46-66.
29. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
30. Rosenkrantz, A.B. and S.S. Taneja, *Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(1): p. 109-20.
31. Rothke, M., et al., *[PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]*. Rofo, 2013. **185**(3): p. 253-61.
32. Janus, C. and M. Lippert, *Benign prostatic hyperplasia: appearance on magnetic resonance imaging*. Urology, 1992. **40**(6): p. 539-41.

33. Vargas, H.A., et al., *Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness*. Radiology, 2011. **259**(3): p. 775-84.
34. Engelbrecht, M.R., et al., *Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2003. **229**(1): p. 248-54.
35. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
36. Muller, B.G., et al., *Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging*. Radiology, 2015. **277**(3): p. 741-50.
37. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
38. Bootsma, A.M., et al., *Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review*. Eur Urol, 2008. **54**(6): p. 1270-86.
39. Hergan, L., C. Kashefi, and J.K. Parsons, *Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis*. Urology, 2007. **69**(3): p. 520-5.
40. Smith, J.A., Jr., et al., *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 902-6.
41. Boni, R.A., et al., *[Preoperative T-staging of prostatic carcinoma: endorectal magnetic resonance tomography compared with other imaging and clinical methods]*. Rofo, 1996. **165**(2): p. 152-8.
42. Engelbrecht, M.R., et al., *Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2002. **12**(9): p. 2294-302.
43. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 969-74.
44. Epstein, J.I., et al., *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer*. Jama, 1994. **271**(5): p. 368-74.
45. Kattan, M.W., et al., *Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1792-7.
46. Epstein, J.I., *An update of the Gleason grading system*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 433-40.
47. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(3): p. 286-92.
48. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
49. Gospadarowicz MK, e.U.T.P.I.W.C., Meyer HJ., e.T.K.m.T.t.e.W.W.-V. p., and 229-33.

50. Moore, C.K., et al., *Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era.* J Urol, 2005. **173**(1): p. 70-2.
51. Borboroglu, P.G., et al., *Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy.* J Urol, 2001. **166**(3): p. 866-70.
52. Park, S., et al., *Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy.* J Urol, 2001. **165**(5): p. 1409-14.
53. Qian, J., P. Wollan, and D.G. Bostwick, *The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma.* Hum Pathol, 1997. **28**(2): p. 143-8.
54. Klotz, L., et al., *Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 126-31.
55. Klotz, L., *Active surveillance for prostate cancer: for whom?* J Clin Oncol, 2005. **23**(32): p. 8165-9.
56. Bastian, P.J., et al., *Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications.* Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1321-30.
57. Chung, M.S. and S.H. Lee, *Current status of active surveillance in prostate cancer.* Investig Clin Urol, 2016. **57**(1): p. 14-20.
58. Lindner, U., J. Trachtenberg, and N. Lawrentschuk, *Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations.* Nat Rev Urol, 2010. **7**(10): p. 562-71.
59. Wise, A.M., et al., *Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens.* Urology, 2002. **60**(2): p. 264-9.
60. Donaldson, I.A., et al., *Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting.* Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 771-7.
61. Dicker, A.P., et al., *Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of ¹⁰³Pd versus ¹²⁵I based on radiobiological effectiveness and dosimetry.* Semin Urol Oncol, 2000. **18**(2): p. 152-9.
62. Deger, S., et al., *[Brachytherapy of local prostatic carcinoma].* Urologe A, 2001. **40**(3): p. 181-4.
63. Stuschke M, B.V., Böhmer D., *Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, 2004.
64. Kupelian, P.A., et al., *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 25-33.
65. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2007. **8**(6): p. 475-87.
66. Kuban, D.A., et al., *Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 67-74.

67. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
68. Swindle, P., et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 903-7.
69. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(16): p. 1144-54.
70. Toohar, R., et al., *Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies*. J Urol, 2006. **175**(6): p. 2011-7.
71. Ilic, D., et al., *Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **9**: p. Cd009625.
72. Hovels, A.M., et al., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Clin Radiol, 2008. **63**(4): p. 387-95.
73. Roach, P.J., et al., *The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study*. J Nucl Med, 2018. **59**(1): p. 82-88.
74. Nair, B., et al., *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): p. Cd003506.
75. Loblaw, D.A., et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2927-41.
76. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
77. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.
78. Chen, H., et al., *Prostate Cancer Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging at 1.5 and 3.0 T: A Meta-Analysis*. Technol Cancer Res Treat, 2016.
79. Kaufmann, S., et al., *Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy*. World J Urol, 2018. **36**(5): p. 761-768.
80. Carioli, G., et al., *European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer*. Ann Oncol, 2020. **31**(5): p. 650-658.
81. Etzioni, R., et al., *Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(13): p. 981-90.
82. Wilt, T.J., et al., *Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer*. N Engl J Med, 2012. **367**(3): p. 203-13.
83. D'Amico, A.V., et al., *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy*. N Engl J Med, 2004. **351**(2): p. 125-35.

84. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. *Jama*, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
85. Schroder, F.H., et al., *Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics*. *Eur Urol*, 2008. **53**(3): p. 468-77.
86. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
87. Carter, H.B., et al., *Nonpalpable prostate cancer: detection with MR imaging*. *Radiology*, 1991. **178**(2): p. 523-5.
88. Djavan, B., et al., *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?* *J Urol*, 2001. **166**(5): p. 1679-83.
89. Schoots, I.G., et al., *Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis*. *Eur Urol*, 2015. **68**(3): p. 438-50.
90. Valerio, M., et al., *Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review*. *Eur Urol*, 2015. **68**(1): p. 8-19.
91. Sonn, G.A., et al., *Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen*. *Eur Urol*, 2014. **65**(4): p. 809-15.
92. Tonttila, P.P., et al., *Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial*. *Eur Urol*, 2016. **69**(3): p. 419-25.
93. Baco, E., et al., *A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy*. *Eur Urol*, 2016. **69**(1): p. 149-56.
94. Haffner, J., et al., *Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection*. *BJU Int*, 2011. **108**(8 Pt 2): p. E171-8.
95. Zaytoun, O.M., et al., *When serial prostate biopsy is recommended: most cancers detected are clinically insignificant*. *BJU Int*, 2012. **110**(7): p. 987-92.
96. Zackrisson, B., et al., *The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable*. *J Urol*, 2004. **171**(4): p. 1500-3.
97. Siddiqui, M.M., et al., *Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer*. *Jama*, 2015. **313**(4): p. 390-7.

98. Turkbey, B., et al., *Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images?* Radiology, 2011. **258**(2): p. 488-95.
99. Salami, S.S., et al., *In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy?* BJU Int, 2015. **115**(4): p. 562-70.
100. Park, B.K., et al., *Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(5): p. W876-81.
101. Kasivisvanathan, V., et al., *Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer.* J Urol, 2013. **189**(3): p. 860-6.
102. Labanaris, A.P., et al., *Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2010. **13**(1): p. 65-70.
103. Kaufmann, S., et al., *First report of robot-assisted transperineal fusion versus off-target biopsy in patients undergoing repeat prostate biopsy.* World J Urol, 2017. **35**(7): p. 1023-1029.
104. Kroenig, M., et al., *Diagnostic Accuracy of Robot-Guided, Software Based Transperineal MRI/TRUS Fusion Biopsy of the Prostate in a High Risk Population of Previously Biopsy Negative Men.* Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 2384894.
105. Borkowetz, A., et al., *Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer.* BJU Int, 2015. **116**(6): p. 873-9.
106. Durmus, T., et al., *[Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography].* Rofo, 2013. **185**(5): p. 428-33.
107. Junker, D., et al., *Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer.* Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 252939.
108. Roethke, M., et al., *MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy.* World J Urol, 2012. **30**(2): p. 213-8.
109. Anastasiadis, A.G., et al., *MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies.* Eur Urol, 2006. **50**(4): p. 738-48; discussion 748-9.
110. Hambrock, T., et al., *Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 520-7.
111. Hoeks, C.M., et al., *Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated,*

- negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers.* Eur Urol, 2012. **62**(5): p. 902-9.
112. Pokorny, M.R., et al., *Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies.* Eur Urol, 2014. **66**(1): p. 22-9.
113. Osses, D.F., J.J. van Asten, and J.D. Tijsterman, *Cognitive-Targeted versus Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy in Prostate Cancer Detection.* Curr Urol, 2018. **11**(4): p. 182-188.
114. Kaufmann, S., et al., *Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in patients with previous negative prostate biopsies.* Urol Int, 2015. **94**(3): p. 319-25.
115. Venderink, W., et al., *Retrospective comparison of direct in-bore magnetic resonance imaging (MRI)-guided biopsy and fusion-guided biopsy in patients with MRI lesions which are likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer.* World J Urol, 2017. **35**(12): p. 1849-1855.
116. Wegelin, O., et al., *The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies.* Eur Urol, 2018.
117. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). *Krebs in Deutschland für 2013/2014.* 11th ed. Berlin: RKI; 2017.
118. Moldovan, P.C., et al., *What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel.* Eur Urol, 2017. **72**(2): p. 250-266.
119. Mischinger, J., et al., *Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy.* BJU Int, 2018. **121**(5): p. 791-798.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Urologie Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stephan Kruck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Stephan Kruck, Urologie und Herrn PD Dr. Sascha Kaufmann, Radiologie.

Die Auswertung der radiologischen Untersuchung erfolgte unter Aufsicht von Herrn PD Dr. Sascha Kaufmann.

Die Statistische Auswertung erfolgt eigenständig und in Rücksprache mit Herrn Dr. Giorgio I. Russo und Herrn Prof. Dr. Stephan Kruck.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.