

Aus der
Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Detektion von Adenokarzinomen der Prostata mittels
transperinealer
robotisch-assistierter Fusionsbiopsie**

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

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

vorgelegt von

Wächter, Annabelle Christine Ruth

2023

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Kruck
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Bongers

Tag der Disputation: 08.11.2023

Widmung

In tiefer Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.
Dr. med. Klaus und Ute Christel Wächter

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	4
<i>I. Einleitung</i>	5
1. Epidemiologie	5
2. Anatomie und Zonierung	6
3. Prostatakarzinom, Präkanzerosen und Einteilung	7
4. Histologische Subtypen und Lokalisationen	7
5. Grading, Gleasonscore, Grade Group und Risikostratifizierung	8
6. Diagnostik	10
6.1 Digital rektale Untersuchung	10
6.2 PSA-Test	10
6.3 Transrektaler Ultraschall.....	13
6.4 Multiparametrisches MRT und PI-RADS Version 2	13
6.5 Biopsie.....	16
6.5.1 TRUS-gestützte systematische Biopsien.....	16
6.5.2 gezielte Biopsien	18
6.5.2.1 In-Bore-Bx	18
6.5.2.2 Kognitive Fusionsbiopsie.....	20
6.5.2.3 MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie	21
6.5.2.4 Robotisch-assistierte US/MRT-Fusionsbiopsie	22
6.5.2.5 Vergleiche zwischen gezielten, bildgebungsunterstützten Biopsieverfahren	22
7. Ausgewählte Therapieoptionen	25
7.1 Aktive Surveillance	25
7.2 Radikale Prostatektomie.....	26
8. Eigene Fragestellung	28
<i>II. Patienten und Methoden</i>	29
1. Patientenkollektiv	29
2. Datenerhebung	29
2.1 Allgemeine Daten.....	29
2.2 Daten der Bildgebung	30
2.3 Daten der Biopsie	30
2.4 Daten des weiteren Therapieverlaufs	32
3. Durchführung der Fusionsbiopsien	32
3.1. Ablauf des Eingriffs	32
4. Statistische Auswertung	34
<i>III Ergebnisse</i>	35
1. Deskription allgemeiner Patientencharakteristika	35
1.1 Alter zum Zeitpunkt der Biopsie.....	35

1.2	Maximaler PSA-Wert in ng/ml vor der Biopsie	35
1.3	Prostatavolumen in ml.....	36
1.4	PSA-Density (PSA-Wert ng/ml / Prostatavolumen ml).....	36
1.5	Vorbiopsien	36
1.6	Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika.....	37
2.	Allgemeine Deskription MRT-Daten.....	38
2.1	PI-RADS-Score.....	38
2.2	MRT in domo	39
2.3	Zeitabstand zwischen MRT und Biopsie	39
2.4	Lokalisation der karzinomverdächtigen Areale im MRT	40
2.5	Anteriore Zone	41
3.	Biopsie	42
3.1	Karzinomdetektion	42
3.2	Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen.....	42
3.3	Anzahl der durchgeführten und positiven Stenzen	42
3.4	Risikostratifikation nach D'Amico	43
3.5	Maximale Grade Group (ISUP-Klassifikation).....	43
3.6	Tumorumfängen in mm ³ und Tumorumfang/Prostatavolumen in %.....	43
3.7	Brieflich dokumentierte Komplikationen.....	44
3.8	Radikale Prostatektomie (RPX)	44
3.9	Korrektur der ISUP-Grade Group nach RPX.....	44
3.10	Korrektur der Risikostratifikation nach D'Amico nach RPX	45
3.11	Zusammenfassung der Biopsie	46
4.	Vergleiche der allgemeinen Patientencharakteristika	47
4.1	Vergleich der Karzinomdetektion in verschiedenen Altersgruppen	47
4.2	Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Level.....	48
4.3	Vergleich der Karzinomdetektion bei vorbiopsierten vs. nicht-vorbiopsierten Patienten.....	49
4.4	Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen Prostatavolumen	50
4.5	Verhältnis Volumen einer Prostatastanz zum Volumen der Prostata.....	50
4.6	Zusammenfassung des Vergleichs allgemeiner Patientencharakteristika bei der Karzinomdetektion	51
5.	Vergleich der Charakteristika der Bildgebung.....	52
5.1	Vergleich der Karzinomdetektion „MRT in domo“ versus „MRT ex domo“ ..	52
5.2	Vergleich unterschiedlicher Zeitabstände zwischen MRT und BX bei Vorliegen eines PC, bzw. csPC	52
5.3	Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PI-RADS-Scores.....	53
5.4	Vergleich der Grade Group Verteilung entsprechend dem PI-RADS-Score	54
5.5	Lokalisation karzinomhaltiger Stenzen.....	55
5.6	PC und csPC der anterioren Zone	59
5.7	Zusammenfassung der Charakteristika der Bildgebung.....	60
6.	Vergleich der Target Biopsien (RA-TB) und systematische Biopsien (RA-SB)	61
6.1	Karzinomdetektion in RA-TB und RA-SB	61
6.2	Höchste Grade Group (ISUP) in RA-TB und RA-SB	62

6.3 Risikostratifikation in RA-TB und RA-SB und Änderung der Risikostratifikation nach RPX bei Karzinomen in RA-TB und RA-SB	63
6.4. Lokalisierung der positiven Läsionen mit Anteilen eines PC in RA-TB und RA-SB	64
6.5 Lokalisation bei csPC in RA-TB und RA-SB	66
6.6 Detektion anteriorer PC und csPC in RA-TB und RA-SB	68
6.7 Zusammenfassung aus RA-TB und RA-SB	69
IV Diskussion	70
1. Detektionsraten und allgemeine Patientencharakteristika	71
1.1 Detektionsrate an PC und csPC	71
1.2 Alter	72
1.3 PSA-Werte und PSA-Density	73
1.4 Vorbiopsien	74
1.5 Volumen der Prostata	75
2. Bildgebung	77
2.1 PI-RADS	77
2.2 Zeitabstand MRT/BX	78
2.3 MRT in domo/ex domo	78
2.4 Lokalisation der PC	79
2.5 Anteriore PC	80
3. Targetbiopsie (RA-TB) und Systematische Biopsien (RA-SB)	82
3.1 Detektionsrate der RA-TB und RA-SB	82
3.2 Ausschließlich und nicht in RA-TB / RA-SB detektierte PC	83
3.3 Klinisch nicht-signifikante Karzinome in RA-TB / RA-SB	85
3.4 Grade Group und Risikostratifizierung in RA-TB und RA-SB	85
3.5 Änderung der Risikostratifikation nach RPX in RA-TB und RA-SB	86
4. Software-Fusion: Rigide vs. elastisch	88
5. Transrektale (TRB) vs. Transperineale (TPB) Biopsie	89
6. Fazit	92
7. Kritik am Studiendesign	93
Zusammenfassung	95
Tabellenverzeichnis	96
Abbildungsverzeichnis	97
Literaturverzeichnis	98
Erklärung zum Eigenanteil	110
Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Bx	Biopsie
RPX	Radikale Prostatektomie
PC	Prostatakarzinom
csPC	Klinisch signifikantes Prostatakarzinom
not csPC	Klinisch nicht-signifikantes Prostatakarzinom
RA-TB	Robotisch-assistierte Targetbiopsie
RA-SB	Robotisch-assistierte systematische Biopsie
SB	Systematische Biopsie/ Sättigungsbiopsie
FB	MRT/TRUS-Fusionsbiopsie
CB	Kognitive Biopsie
TRUS-Bx	Transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie
TRB	Transrektale Biopsie
TPB	Transperineale Biopsie
TRUS	Transrektaler Ultraschall
DRU	Digital rektale Untersuchung
PZ	Periphere Zone
PZa	Anteriore Periphere Zone
PZpl	Posterolaterale Periphere Zone
PZpm	Posteromediale Periphere Zone
TZ	Transitionalzone
TZa	Anteriore Transitionalzone
TZP	Posteriore Transitionalzone
CZ	Zentrale Zone
AS	Anteriore Zone, anteriores Stroma
PSAD	PSA-Density

I. Einleitung

1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist laut des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts das häufigste Karzinom des Mannes in den Industrieländern. Einer Schätzung zur Folge erkrankten 2017 ca. 62.230 Männer neu, bei einer 5-Jahres-Prävalenz von 250.668 Erkrankten und einer 5-Jahres-Morbidität von 14.318 (Robert-Koch-Institut, 2019). Gleichzeitig wird im Fall des Prostatakarzinoms vom Entwicklungsstatus eines Landes unabhängig die stärkste Krebszunahme verzeichnet (Dy et al., 2017). Durchschnittlich ist jeder 8. Mann betroffen. Der wichtigste Risikofaktor ist das Alter. So liegt im Alter von 35 Lebensjahren das Erkrankungsrisiko eines Mannes bei <0,1%, im Alter von 65 Lebensjahren bereits bei 5,4%. Das Lebenszeitrisko zu Erkranken beträgt 11,9 %. Das relative 5-Jahres Überleben lag 2016 bei 91 Prozent, was unter anderem darauf zurückzuführen sei, dass die Mehrheit der Tumore im Stadium T1 und T2 diagnostiziert werden konnten. So wurden im Jahr 2015 nur 13.900 Sterbefälle gemeldet mit einem mittleren Sterbealter von 79 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2019, Barnes et al., 2016, Krebs in Deutschland, 2016). Neben dem Risikofaktor des Alters kann eine positive Familienanamnese das Lebenszeitrisko an einem Prostatakarzinom zu erkranken deutlich erhöhen. Bei erkrankten Verwandten ersten Grades kann das relative Risiko um 2,5- bis 4,3 % erhöht sein. Eine hohe genetische Übereinstimmung zu betroffenen Familienmitgliedern, ein jüngeres Erkrankungsalter und familiäre Häufung erhöhen das Erkrankungsrisiko. (Zeegers et al., 2003, Robert-Koch-Institut, 2019, Johns and Houlston, 2003). Desweiteren verzeichnete das Robert Koch Institut auch regionale Unterschiede, die höchste Inzidenz zeigte sich in den USA (124,8/100.000), hier insbesondere unter Schwarzafrikanern (185,4/100.000), während die Inzidenz in Europa einem Nord-Süd-Gefälle zu unterliegen scheint. Weitere diskutierte Risikofaktoren sind Nikotin- oder Alkoholabusus, Ernährungsgewohnheiten, männliche Geschlechtshormone z.B. Testosteron, chronische Entzündungen und Geschlechtskrankheiten (Krebs in Deutschland, 2016). Das Prostatakarzinom ist demnach aufgrund seiner Häufigkeit eine Erkrankung, von sozialer, politischer und wirtschaftlicher Brisanz, im Hinblick auf die Belastung des Gesundheitssystems, der Alterung der Gesellschaft und dem Einzelschicksal der Betroffenen.

2. Anatomie und Zonierung

Die Prostata drüse, aus dem Griechischen abgeleitet von „prostate“, „der Vorsteher“, also die Vorsteherdrüse, ist neben den paarigen Vesiculae seminalis (Bläschendrüsen) und den paarigen Glandulae bulbourethralis (Cowpersche Drüsen) eine akzessorische Drüse des männlichen Genitaltrakts, welche als exokrine Drüse ein saures Sekret (pH 6,4) produziert, das das Ejakulat verflüssigt und die Beweglichkeit der Spermatozoen unterstützt. Ihre Größe wird in der Literatur mit der Größe einer Marone verglichen und ihr durchschnittliches juveniles Idealgewicht mit ca. 20-30 Gramm angegeben. Unterteilen kann man die Vorsteherdrüse in Basis, Mitte und Apex, wobei die Basis der Blase und der kaudale Apex dem Diaphragma urogenitale zugewandt ist, also dem Musculus transversus perinei profundus anliegt. Ventral steht sie in bindegewebiger Verbindung zur Symphyse (Aumüller et al., 2010). Durch die gänzlich extraperitoneale Lage und die dorsalseitige Angrenzung an das Rektum, kann sie, durch jenes, als derbe Struktur getastet werden. Durchzogen wird die Vorsteherdrüse von der Pars prostatica der Harnröhre in einem bauchseitig offenen Winkel von 140 Grad; etwa mittig befindet sich der Colliculus seminalis (Verumontanum), wo der paarige Ductus ejaculatorius in der gemeinsamen Endstrecke der Urethra aufgeht (Schünke et al., 2012). Im Allgemeinen wird die Prostata von einer derben Organkapsel umgeben mit fibrösen und muskulären Faseranteilen. Diese Kapsel ist jedoch apikal zum Sphincter urethrae sowie basal zur Harnblase hin unterbrochen. Ventral wird sie überzogen vom viszeralen Blatt der Fascia diaphragmatis pelvis superior, deren parietales Blatt nach lateral hin auf den Musculus levator ani umschlägt. Dorsolateral findet sich die neurovaskulären Bündel, die mit Blut-/Lymphgefäßen und Nerven zur erektilen und kontinenten Funktion des männlichen Genitals durch Innervation des Musculus sphincter urethrae beitragen (Ayala et al., 1989, Manski, 2018). Ferner der rein anatomischen Beschreibung teilte Mc Neal 1981 die Prostata, heute klinisch weiterhin verwendet, in vier Zonen mit unterschiedlichem Gewebsanteil zur Gesamtmasse ein.

Die im Folgenden aufgeführten Prozentangaben geben den durchschnittlichen prozentualen Anteil des Gewebes am Ganzen an (McNeal, 1981):

- Periphere Zone (PZ), Außenzone (75%)
- Zentrale Zone (CZ), Innenzone (25%)
- Transitionale Zone (TZ), periurethrale Mantelzone oder Übergangszone (5-10%)
- Anteriore Zone (AS), Anteriores fibromuskuläres Stroma, ohne drüsigen Anteil (5%)

3. Prostatakarzinom, Präkanzerosen und Einteilung

Wie viele andere Karzinome weist auch das Prostatakarzinom Vorläuferläsionen, so genannte Präkanzerosen auf. Diese Präkanzerosen nennt man „prostatistisch intraepitheliale Neoplasien“, kurz PIN, es wird unterschieden in „low grade“ und „high grade“ PINs. Wobei eine low grade PIN, häufig im histologischen Material nach Transurethraler Resektion der Prostata (TURP) zu finden ist und wenig klinische Relevanz hat, während die high grade PIN stets in Folgebiopsien abzuklären sind (Bostwick et al., 2004, Schlesinger et al., 2005). Eine high grade PIN zeichnet sich entsprechend üblichen Malignitätsfaktoren durch das Vorhandensein von hyperchromen, entrundeten Zellkernen mit einem Nukleolenanteil über 10% aus. Es kommt zum sogenannten „tufting pattern“, kribriformen, mikropapillären oder flachen Formationen Per definitionem existiert in einer Präkanzerose, also auch einer high grade PIN, jedoch weder Basalzellverlust, noch eine Durchbrechung der Basalmembran und folglich keine Invasion oder PSA-Anstieg (Schlesinger et al., 2005, Bostwick et al., 2004).

4. Histologische Subtypen und Lokalisationen

Man kann verschiedene histologische Subtypen beim Prostatakarzinom differenzieren, überblicksartig seien folgende erwähnt:

Über 90% aller malignen Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, wesentlich seltener treten Transitionalzellkarzinome auf (etwa 1-4%), gefolgt von Neuroendokrinen Karzinomen (1-2%), selten kommen adenoide Basalzelltumore und sarkomatoide Karzinome vor. Sehr selten sind Plattenepithelkarzinom, sowie muzinöse Karzinome zu detektieren. Die folgende Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Detektion von Adenokarzinomen. Die meisten Prostatakarzinome finden sich in der Peripheren Zone, ca. 70-90%. In der TZ sind es ca. 24% hier vor allem an der Grenze zwischen peripherer und transitionaler Zone. Während nur ca. 5%, der diagnostizierten Tumore in den zentralen Zone der Prostata zu finden sind (Bostwick et al., 1992, Kastendieck, 1987, McNeal et al., 1988). Etwa 83% der Karzinome treten multifokal auf (Wise et al., 2002).

5. Grading, Gleasonscore, Grade Group und Risikostratifizierung

Der Gleasonscore ist der, das histologische Grading eines Adenokarzinoms der Prostata beschreibende Summenscorewert. Er wurde 1966 von D. F. Gleason entwickelt und beschreibt aufgrund des histopathologischen Entartungsmuster in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung die Abweichung der Architektur der Drüse und graduiert somit die Malignität des Gewebes. Mit steigender Entdifferenzierung der Drüsenarchitektur steigt der Gleasonwert von Grad 1-5 an (Gleason, 1992, Humphrey, 2004).

Tabelle 1: Gleason Grad (Gleason, 1992)

Gleason Grad	Beschreibung
Grad 1	Gut differenziert. Sehr ähnliche Drüsenarchitektur.
Grad 2	Drüsen verkleinert, Gewebsverband loser.
Grad 3	Mäßig differenziert. Kleine, unregelmäßige Drüsen, diffuse Stromainfiltration.
Grad 4	Schlecht differenziert. Mikroazinäre, kribriforme, papilläre Strukturen in bandförmiger infiltrativer Reihung
Grad 5	Undifferenziert, anaplastisch. Zentrale Nekrose, Infiltrationen in Reste ursprünglichen Drüsengewebes.

Der Gleasonscore korreliert eng mit dem Tumorstadium, dem PSA-Wert und Nodalstatus, sowie der Überlebenszeit (Dindo et al.). Es handelt sich um einen Summenscore, der sich in der Biopsie aus dem vorherrschenden und dem am schlechtesten differenzierten Architekturmuster zusammen setzt (Epstein et al., 2016). Im Resektat nach radikaler Prostatektomie wird der vorherrschende und zweithäufigste Gleason-Grad addiert (Epstein et al., 2005). Bostwick beschrieb bereits Ende der 90er Jahre in einer Studie, die Limitation des Gleasongradings. In der Stanzbiopsie seien 33-45% untergraduiert und 4-32% übergraduiert im Vergleich zum totalen Resektat (Bostwick et al., 1994). Eine der entscheidendsten Modifikationen um das gefährliche Undergrading künftig zu reduzieren wurde 2005 durch die Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma eingeführt. Da in einer Stanze selten die Gesamtheit der veränderten Läsion erfasst werden kann, somit kaum eine sichere Aussage zur Randbildung getroffen werden kann, sollten ab 2005 Gleason Scores von 1 und 2 bei Stanzbiopsien äußerst selten vergeben werden, dadurch ist ein Gleasonscore von 3+3 der geringste Wert einer veränderten Läsion (Epstein et al., 2005, Harris and Lohr, 2002).

Heute wird der Gleason Score in der Literatur durch das 2014 vorgeschlagene Graduierungssystem der ISUP (International Society of Urological Pathology) der Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma ersetzt. Hierbei wurden basierend auf Daten des Johns Hopkins Hospital fünf prognostische Gruppen präsentiert (Epstein et al., 2016).

Tabelle 2: Gleason und Grade Group (Epstein et al., 2016)

Prognostic Grade Group ISUP	Gleason Summenscore
1	3+3, 3+2, 2+3, 2+2
2	3+4
3	4+3
4	4+4, 3+5, 5+3
5	5+4, 4+5, 5+5

Dieses neue Graduierungssystem bringt zwei formale Vorteile ein. Zum einen bildet sich der prognostische Unterschied eines Gleason 3+4 zu einem Gleason 4+3 Karzinom deutlicher ab (Gruppe 2 zu Gruppe 3), zum anderen verdeutlicht es Patienten verständlicher, dass ein Gleason 3+3 Karzinom mit niedrigen, statt mittlerem Risiken einhergeht.

Die Risikostratifizierung der Prostatakarzinome kann nach dem D'Amico Risk Score subgruppiert werden in „low risk“, „intermediate risk“ und „high risk“ Karzinome. Hierzu werden der PSA-Wert und der Gleason Score verwendet und T-Kategorie des TNM-Stadiums. Die Risikostratifizierung gibt das Rezidivrisiko an und kann so Anhaltspunkt für die Radikalität der nötigen Behandlung sein (D'Amico et al., 1998).

Tabelle 3: Risikostratifizierung nach D'Amico Risk Score (D'Amico et al., 1998, D'Amico et al., 2003)

Risikogruppe	PSA ng/ml	Gleason-Score	10Jahres Mortalität nach RPX (%)
Low Risk	<10	6	1
Intermediate Risk	10-20	7	4
High Risk	>20	>7	11

Die Risikostratifizierung nach D'Amico stellt nur eine Möglichkeit der Einschätzung da; weitere wichtige Risikofaktoren sind u.a. die PSA-Velocity, der Prozentsatz der befallenen Stenzen (Manski, 2018).

6. Diagnostik

6.1 Digital rektale Untersuchung

Bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) wird das Rektum vorsichtig mit dem Finger palpiert und Auffälligkeiten in Apex/Mitte/Basis und links/mitte/rechts unterschieden. Bei einem physiologischen Tastbefund sollte sich die Prostata glatt, prall-elastisch und maronengroß und druckindolent darstellen. Jede Unebenheit oder Asymmetrie gilt als Auffälligkeit und sollte dokumentiert und in Zusammenschau mit anderen Untersuchungen weiter abgeklärt werden. Seit 1971 gehört diese Untersuchung zum Standard der Früherkennung in Deutschland und komplementiert die körperliche Untersuchung. Zwischen 10-15% der Karzinome bei einem PSA von $< 4\text{ng/ml}$ werden alleine durch die DRU gefunden (Carvalho et al., 1999).

Obgleich diese Detektionsrate nicht besonders hoch zu sein scheint, muss vor allem der hohe positive prädiktive Wert der Methode erwähnt werden, da die gefundenen Karzinome meist klinisch signifikant sind (Ellis et al., 1994, Carvalho et al., 1999). Doch darin liegt sowohl Legitimation als auch Limitation der Methode, denn 40-70% der suspekten Tastbefunde sind organüberschreitende Karzinome und versagen somit oft einen kurativen Ansatz in der Therapie (Gasser, 2011). In der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wurde der Empfehlungsgrad für eine DRU modifiziert, eine DRU kann bei Männern, die eine Früherkennungsuntersuchung wünschen zusätzlich durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zur Primärdiagnostik hingegen soll eine DRU laut Leitlinie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

6.2 PSA-Test

Die Vorsteherdrüse produziert physiologisch das Enzym „prostataspezifisches Antigen“, kurz PSA (oder auch genannt „Semenogelase“ oder „Kallikrein 3“), welches durch die Durchblutung der Prostata in geringen Mengen in den systemischen Blutkreislauf gelangt. Dieses Enzym dient also primär als Organmarker, und ist somit Organmanipulationen und Organveränderungen unterworfen.

Beispielsweise kann eine Stimulation der Prostata durch Geschlechtsverkehr, Radfahren oder eine stattgefunden Biopsie die Menge des sich im Blut befindlichen PSA ebenso erhöhen, wie Gewebeveränderungen bei Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie oder einem Prostatakarzinom (Yuan et al., 1992). Der PSA-Wert im Serum ist zu 30% vom Volumen der Prostata, zu 5% vom Alter des Mannes abhängig (Oesterling et al., 1993). Daher sollte jeder PSA-Anstieg stets volumen- und altersabhängig und unter Ausschluss möglicher Bias interpretiert werden (Richardson and Oesterling, 1997). Ein erhöhter PSA-Wert ist daher sehr multikausal erklärbar. Einzig nach radikaler Prostatektomie gilt der PSA-Wert als Tumormarker und nicht mehr als Organmarker. Dennoch konnten seit der Erfindung des PSA-Tests 1981 durch Nadji et al in Studien gezeigt werden, dass ein PSA-Wert von >4 ng/ml mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms korreliert (Partin et al., 1993, Lin et al., 2008, Wirth and Frohmüller, 1992). Jedoch musste auch verzeichnet werden, dass bei klinisch diagnostiziertem Prostatakarzinom (PC) in bis zu 35% der Fälle der PSA Wert auch < 4 ng/ml sein kann. Laut dem Prostate Cancer Prevention Trials musste sogar in 15% der Fälle bei Patienten selbst mit einem PSA-Wert < 4 ng/ml und einem negativen Tastbefund in der DRU in der Stanzbiopsie ein Malignom verzeichnet werden (Kawachi et al., 2007, Thompson et al., 2004). Laut Bangma et al. ist davon auszugehen, dass innerhalb der Screenigpopulation ungefähr die Hälfte der gefundenen Karzinome insignifikant sind, beispielsweise Low-risk-Karzinome nach D'Amico ohne wesentliches Metastasierungsrisiko, sodass die Anwendung eines PSA-Screenings vor dem Hintergrund der Möglichkeit einer Überdiagnostik und daraus folgender Übertherapie bei klinisch niemals in Erscheinung getretenen Karzinomen, mit den Folgen und Nebenwirkungen der Diagnostik und Therapie (wie beispielsweise schmerzhafte Biopsien bis zu drohender Inkontinenz und Impotenz nach radikaler OP oder Bestrahlung) und der psychologischen Belastung einer Krebsdiagnose, klar abzuwägen sei (Bangma et al., 2007).

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt heute bei Anlass gründlich über Früherkennungsuntersuchungen aufzuklären unter Berücksichtigung des Risikos einer Überdiagnose und Übertherapie.

Im Sinne eines personenbezogenen, opportunistischen Ansatzes wird empfohlen bei Wunsch und Anlass einen quantitative PSA-Test durchzuführen, welcher um eine DRU ergänzt werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren korreliert werden. Intervalle von Folgeuntersuchungen sollten sich am PSA-Wert und dem Patientenalter orientieren, wenn die Biopsieindikation nicht gegeben ist. Ab 45 Lebensjahren mit einer Lebenserwartung über 10 Jahre ist für einen PSA-Wert $< 1\text{ng/ml}$ ein Folgeuntersuchung in 4 Jahren möglich, bei einem PSA-Wert von $1\text{-}2\text{ng/ml}$ wird ein 2-Jahresintervall angestrebt und bei einem PSA-Wert $> 2\text{ ng/ml}$ eine jährliche Kontrolle empfohlen. Keine Folgeuntersuchung wird Männern empfohlen, die älter als 70 Jahre sind und einen PSA-Wert $< 1\text{ng/ml}$ aufweisen (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Jedoch verweist die Leitlinie auch darauf, dass es heute noch heterogene Interpretationen ohne einheitlichen Konsens über PSA-gestützte Früherkennungsstudien zum PC gibt auf Basis fünf großer randomisierter kontrollierter Studien (ERSPC, PLCO, Québec, Stockholm, Norrköping) von diverser methodischer Güte (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) konnte eine Verringerung der prostatakarzinomspezifischen Sterberate von 20% zeigen (Schröder et al., 2009). Im Folgenden konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Reduktion der prostatakrebspezifischen Mortalität von der Teilnahme am Screening, der Compliance für die Biopsie und der Häufigkeit des Screenings abhängt (Hugosson et al., 2019). Bei der amerikanischen PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) zeigte sich keine Verringerung der prostatakarzinombedingten Sterblichkeit. Jedoch stellte sich bei dieser Studie eine 86% Nichteinhaltung der Kontrollgruppe hinsichtlich der PSA-Test-Abstinenz heraus (Pinsky et al., 2017). Eine weitere Nutzung des PSA-Wertes liegt in der Ermittlung der PSA-Density, diese berechnet sich aus dem PSA-Wert (ng/ml) / Prostatavolumen (ml) (Goel et al.). Nordström et al. konnte 2018 zeigen, dass die PSA-Density in ihrer Studie mit der Detektion von csPC assoziiert war (Nordström et al., 2018). Andere Autoren fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem volumenabhängigen Parameter der PSA-Density und der Detektionswahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms (Benson et al., 1992, Mischinger et al., 2018).

6.3 Transrektaler Ultraschall

Der Transrektale Ultraschall (TRUS) kann Hinweise auf ein Prostatakarzinom geben, auch wenn die Sensitivität und Spezifität der verdächtigen echoarmen, hyperperfundierten Areale gering ist, da auch eine Prostatitis oder Benigne Prostatahyperplasie (BPH) sich sonographisch als echoarm darstellen kann. Hauptsächlich wird er unterstützend bei Biopsieverfahren eingesetzt (Loch et al., 2007). Laut einer Studie von Seitz et al. kann durch die Verwendung eines Kontrastmittelunterstützten CEUS (contrast-enhanced transrectal ultrasound) die Sensitivität von 45 % ohne Kontrastmittel auf 71% gesteigert werden, Jedoch ist diese Untersuchung nicht in der klinischen Routine empfohlen (Seitz et al., 2011). Laut Leitlinie kann der TRUS unter geltenden Qualitätsanforderungen ergänzend bei der primären Diagnostik eingesetzt werden. Eine kontrastverstärkte Sonographie sollte nicht eingesetzt werden. Als einfache Bildgebung kann mittels eines TRUS eine Volumetrie der Prostata erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

6.4 Multiparametrisches MRT und PI-RADS Version 2

Multiparametrische Magnetresonanztomographien der Prostata (mpMRT) sind heute üblicherweise standardisiert. Der Ausdruck multiparametrisch bezeichnet hierbei üblich drei Sequenzen, die in Zusammenschau mittels des PI-RADS Version 2.1 (Prostata imaging-Reporting and Data System) Scores befundet werden. Dieser ging durch einer Kooperation der amerikanischen American College of Radiology (ACR) und European Society of Urogenital Radiology (ESUR) aus der inzwischen veralteten Version 1 von 2012 hervor, welcher 2014 und 2019 überarbeitet wurde (Hötter and Donati, 2021). Es werden folgende Sequenzen gefordert: Die anatomisch-morphologisch sehr genau auflösende T2-Wichtung, die funktionellen diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) und nach Kontrastmittelgabe die „Dynamic-contrast- enhancement“ Sequenz (DCE). Die Protonen-MR-Spektroskopie (H1-MRS) findet seit der Version 2, im Gegensatz keine Verwendung mehr. (Hötter and Donati, 2021). Zu erwähnen sei, dass gerade die T2-Aufnahmen eine hohe Sensitivität aufweisen, während die funktionellen Aufnahmen die Spezifität erhöhen (Röthke et al., 2013).

Der PI-RADS-Score an sich ist eine Rangfolge von 1-5 und gibt Auskunft darüber wie wahrscheinlich oder unwahrscheinlich das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Karzinoms in einer gefundenen, verdächtigen Läsion ist (Franiel et al., 2015).

Tabelle 4: PI-RADS V2 (Prostata imaging-Reporting and Data System) Scores (Franiel et al., 2015)

PI-RADS	Definition
1	Höchstwahrscheinlich benigne
2	Wahrscheinlich benigne
3	Unklarer Befund
4	Wahrscheinlich maligne
5	Hochwahrscheinlich maligne

Zusätzlich zum Scorewert soll in der systematischen Befundung die Lokalisation der Läsion anhand einer Sektorenkarte angegeben werden. In der Version 1 des PI-RADS-Befundungsschema wurde ein 27-Zonen Schema als Optimum deklariert, die Mindestanforderung lag bei 16-Zonen. In der Version 2 wurde dies zu einem 36-Zonenschema (36 Regionen für die Prostata, 2 für die Samenbläschen und 1 für den Sphincter externus urethrae) präzisiert (Barrett et al., 2015). Das Originalpaper enthielt keine bildliche Darstellung der Prostatazonen, dies wurde die in Anlehnung an Dickinson et al. (Dickinson et al.) für die neue Version als Diagramm ergänzt. Abhängig von der Lokalisation der Areale werden die Sequenzen unterschiedlich gewichtet. In der Peripheren Zone (PZ) ist vor allem die DWI von Bedeutung, während in der Transitionalzone die T2-Aufnahme richtungsweisend ist. Die DCE spielt eine sekundäre Rolle und erlangt hauptsächlich bei der genaueren Einordnung einer Läsion Entscheidungsgewalt: Wenn eine Läsion in der PZ gelegen ist und in der DWI als PI-RADS 3 klassifiziert wurde, und in dieser Läsion nach KM-Gabe ein „fokaler Anstieg der Signalintensität“ (Barrett et al., 2015) beobachtet werden kann, muss die betreffende Läsion als PI-RADS 4 angesehen werden.

Generell unterscheidet sich PI-RADS 4 von 5 nur durch den Durchmesser, welcher bei jeder Läsion angegeben werden sollte. Ist der maximale Durchmesser eines hochverdächtigen Areals $\geq 1,5$ cm, so ist dieses als PI-RADS 5 zu werten. Folglich fällt ein maximaler Durchmesser $<1,5$ cm in die Kategorie PI-RADS 4 (Barrett et al., 2015).

Tabelle 5: Zusammensetzung des PI-RADS-Scores in der Peripheren Zone (Barrett et al., 2015)

DWI Dominante Sequenz	DCE	T2	Gesamt PI-RADS
1	Jeder	Jeder	1
2	Jeder	Jeder	2
3	-	Jeder	3
3	+	Jeder	4
4	Jeder	Jeder	4
5	Jeder	Jeder	5

Tabelle 6: Zusammensetzung des PI-RADS-Scores in der Transitionalzone (Barrett et al., 2015)

T2 Dominante Sequenz	DWI	DCE	Gesamt PI-RADS
1	Jeder	Jeder	1
2	Jeder	Jeder	2
3	≤ 4	Jeder	3
3	5	Jeder	4
4	Jeder	Jeder	4
5	Jeder	Jeder	5

Der große Vorteil der einheitlichen Bedingungen des Prostata-MRT, liegen in der deutlich erhöhten diagnostischen Präzision, bei gleichzeitig weniger falsch positiven Ergebnissen, was dem prostatakarzinomtypischen Problem der Überdiagnose laut Franiel et al. entgegenwirken kann (Franiel et al., 2015). Auch kann besonders im Vergleich zur ersten Version die Interreader-Variabilität, also die Variabilität der Befundungen desselben Bildes durch zwei Radiologen, deutlich verbessert werden (Franiel, 2015, Barrett et al., 2015, Mottet et al., 2017, Röthke et al., 2013, Weinreb et al., 2016, Franiel et al., 2015). Eine systematische Metaanalyse von Moldovan et al. ergab einen mittleren negativen Vorhersagewert der Prostata-MRT von 82% für PC, 88% für csPC (Moldovan et al., 2017).

2017 präsentierten Hash Ahmed et al. die Studie PROMIS: „Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study“, eine gepaarte, prospektive, multizentrischen Kohortenstudie, die die diagnostische Vorhersage der standardisierten präbiopsischen mpMRT mit dem Goldstandard der TRUS-Biopsie verglich, in dem bei 576 von 760 Patienten nach einer mpMRT eine TRUS-Bx sowie bei allen Biopsierten als Referenzstandart eine TPM (transperineale Mapping-Biopsie mit systematischen Stanzungen alle 5 mm) durchgeführt wurde.

Bei der Erkennung von csPC (unter der Definition eines csPC als Gleason 4+3) war die Sensitivität der mpMRT signifikant höher als die der TRUS-Bx (mpMRT 93% zu TRUS-Bx 48%, $p < 0,001$), während die TRUS-Bx spezifischer war (mpMRT 41%, TRUS-Bx 96%). Daraus wurde geschlussfolgert, dass die mpMRT als Triage-Test die Anzahl der Biopsien um 27% reduzieren und die Detektion von insignifikanten Karzinomen um 5% senken könnte (Ahmed et al., 2017). Auch die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt zur Primärdiagnose eines Prostatakarzinoms die Durchführung eines mpMRT sowie vor einer Re-Biopsie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

6.5 Biopsie

Man unterscheidet zwischen gezielten und systematischen Biopsien. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine Stanzbiopsie, diese soll unter transrektaler sonographischer Kontrolle erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Palpatorisch in DRU auffällige Areale sollen zusätzlich gezielt biopsiert werden, ebenso sollen in der Bildgebung auffällige karzinomsuspekte Areale zusätzlich gezielt biopsiert werden (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Weiterhin empfiehlt die Leitlinie bei biopsienaiven Patienten eine Kombination mpMRT-gestützter, gezielter und systematischer Biopsien. Ferner sollte bei einem unauffälligem mpMRT eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

6.5.1 TRUS-gestützte systematische Biopsien

Zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms oder der histologischen Abklärung von suspekten Befunden, wie ein wiederholt erhöhter $PSA \geq 4 \text{ ng/ml}$ oder ein auffälliger Tastbefund in der DRU, ist die Stanzbiopsie mittels transrektalem Ultraschall die Standarduntersuchung (Mottet et al., 2017).

Üblicherweise werden nach gründlicher Aufklärung und im Einverständnis mit dem Patienten nach Erhalt einer Antibiotikaphylaxe und unter lokal Anästhesie, wie beispielsweise ein periprostatischer Block, mit einer Hohlnadel 10-12 Gewebszylinder entnommen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) (Eichler et al., 2006) (Bootsma et al., 2008, Hergan et al., 2007). Eine Erhöhung der Stanzenanzahl führte laut de la Taille et al. nur zu einer marginalen Verbesserung der Detektionsraten (de la Taille et al., 2003). Die Biopsienadel entspricht einer 18-Gauge-Nadel. Die Prostata wird axial und sagittal dargestellt, wobei die axiale Schichtführung zur Probeentnahme verwendet wird (Stenzl et al., 2009). Ferner sollte die Biopsie nach einem festen Schema möglichst systematisch alle Abschnitte des Organs abdecken, d.h. es sollten Zylinder aus der Basis, Mitte und dem Apex entnommen werden (Eichler et al., 2006). Die genaue Lokalisationsangabe sollte bei der pathologischen Befundung bekannt sein und eine Segmentierung der Präparate vermieden werden (Wullich et al., 2007). Aufgrund der Sonderstellung der peripheren Zone bei der Karzinomentstehung sei gerade bei der Erstbiopsie selbige besonders abzudecken (Patel et al., 2007, Wullich et al., 2007).

Als invasiver Eingriff reicht das Spektrum der Komplikationen von Blutungen, Infektionen (akute Zystitis oder Prostatitis, selten Sepsis) bis zum seltenen Harnverhalt. Die Infektionsrate liegt ca bei 2% (Challacombe et al., 2011, Raaijmakers et al., 2002). Blutungen treten meist in Form von selbstlimitierender transrektaler Blutungen, Hämaturie oder Hämatospermie auf (Berger et al., 2004). In seltenen Fällen treten in den ersten 30 min stärkere Blutungen auf, die durch Kompression gestillt werden müssen (Challacombe et al., 2011). Harnverhaltgefährdet sind besonders Patienten, die unter einer vorbestehenden auf über 50ml vergrößerten Prostata oder vorbestehenden Miktionsstörungen leiden. Laut Berger et. al liegt die Gesamtwahrscheinlichkeit aller Patienten iatrogen durch die Biopsie einen Harnverhalt zu riskieren bei <1% (Berger et al., 2004).

Die alleinig transrektale, ultraschall gestützte systematische Biopsie hat eine geringe Sensitivität, laut Ahmed et al. liegt sie vergleichbar mit anderen Quellen ca. bei 48% (Ahmed et al., 2017).

Dies führt zu einer Unterrepräsentation von klinisch signifikanten Karzinomen. Weiterhin besteht aufgrund der unzureichenden Genauigkeit, besonders innerhalb der anterioren Zone die Gefahr einer möglichen Höherstufung des histologischen Gradings, Upgrading. Laut Bjurlin et al. käme es nach RPX in bis zu 40% zu einem Upgrading (Bjurlin and Taneja, 2014).

Die gezielte Biosie wird heute auch von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, im Rahmen der TRUS-Biopsie lassen sich durch eine Kombination von Morphologien laut Lee et al. der positive prädiktive Wert einer gezielten TRUS-Biopsie zur rein systematischen Biopsie von 52% auf 83% steigern (Lee et al., 2009, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Als Malignitätskriterien werden eine „verstärkte Durchblutung, unregelmäßige Begrenzung, nodulare oder Cluster-Auffälligkeiten sowie eine auffällige Ausdehnung an der Außenseite der peripheren Zone“ empfohlen (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Lee et al., 2009).

6.5.2 gezielte Biopsien

Gezielte Biopsien können heute als In-Bore-Biopsie (MRGB), mittels kognitiver Fusion (CB) oder mittels MRT/Ultraschall-softwarebasierte Fusionsbiopsie (FB) durchgeführt werden. Allen MRT-basierten Verfahren ist gemeinsam, dass vor der Biopsie ein multiparametrisches MRT (mpMRT) erfolgt und nach aktuellen PI-RADS-Kriterien befundet werden soll.

6.5.2.1 In-Bore-Bx

Bei der In-Bore oder in Gantry-Biopsie (MRBG) liegt der Patient während der gesamten Prozedur im Magnetresonanztomographen. Das Verfahren ermöglicht gezielte Probeentnahmen aus verdächtigen Läsionen. Hierbei stehen der Möglichkeit der direkten Punktion unter visueller Nadelkontrolle eine limitierte Stanzenanzahl, hohe Kosten und eine aufwendige Lernkurve gegenüber.

Die PRECISION Studie des University College London zeigte die Überlegenheit der allein MRT-gezielten Biopsie (MRGB) bei der Detektion von csPC (38%) gegenüber der klassischen TRUS-Biopsie (TRUS-Bx) (26%) ($P=0,005$). Neben der Mehrdetektion signifikanter Prostatakarzinome (csPC), wurde in der MRT-Gruppe auch eine Minderdetektion nicht-signifikanter Prostatakarzinome (not csPC) beobachtet (MRGB: 9% vs. TRUS-Bx: 22%). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Höhe des PI-RADS-Scores und der Karzinomwahrscheinlichkeit verzeichnet werden (Kasivisvanathan et al., 2018). 2010 veröffentlichten Hambrock et al. Detektionsraten von 92,5% PC mittels MRGB (Hambrock et al., 2010), auch zeigten sie dass die In-Bore-Biopsie in großen Teilen den exakten Gleason Score ermittelte und folglich zu weniger „undergrading“ als die TRUS-Biopsie führe (Hambrock et al., 2012). Eine Überlegenheit der MRGB konnten Schoots et al. 2015 in einer Metaanalyse nicht bestätigen, in ihrer Übersichtsarbeit zu 16 Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen MRGB und der TRUS-Biopsien für die Gesamtdetektionsrate, jedoch eine relativ höhere Empfindlichkeit für die Detektion von csPC durch MRGB (Schoots et al., 2015).

Dem steht eine große Zahl Studien gegenüber, die eine signifikante Verbesserung der Detektionsrate von PC und vorallem klinisch signifikanten Prostatakarzinomen durch die In-Bore-Biopsie aufzeigten. So berichteten Kaufmann et al. 2015, dass MRGB im Vergleich zur TRUS-Biopsie in einer Kohorte negativ vorbiopsierter Patienten einen Vorteil in der Erkennung von csPC lieferte (Kaufmann et al., 2015). Pokorny et al. verglichen 2014 die Detektion von PC mittels TRUS-Biopsie versus MRGB. Es zeigte sich, dass durch die MRGB mehr PC gefunden wurden (70% vs. 57%) mit einem geringeren Anteil von Low Risk Karzinomen (6% vs. 37%). Die Studiengruppe schlussfolgerte, dass MRGB 17% mehr Intermediate Risk PC und High Risk PC detektierte und 89% weniger Low Risk Karzinome (Pokorny et al., 2014). Röthke et al. konnten 2012 durch MRGB 52% PC diagnostizieren, davon 81% csPC (Röthke et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Hoeks et al. erreicht, diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass durch eine MRGB bei zuvor negativer TRUS-Biopsie und erhöhtem PSA-Wert, die Detektion für ein PC bei 41% lag, davon 87% csPC (Hoeks et al., 2012).

Eine Metaanalyse von 43 Studien, mit anteilig 11 Studien von Wegelin et al. zur MRGB, konnte keinen signifikanten Unterschied der Detektionsraten nachweisen, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend, dass durch die MRGB mehr csPC, sowie weniger klinisch nicht-signifikante PC gefunden werden konnten (Wegelin et al., 2017).

Auch wenn die Datenlage bisher eine leichte Überlegenheit der MRGB bei der Erkennung von csPC suggeriert, ist dieses Verfahren für den klinischen Alltag kosten und zeitaufwändig. Desweiteren werden üblicherweise bei der MRGB keine systematischen Biopsien in der gleichen Sitzung durchgeführt, sondern lediglich die Zielläsion punktiert (Mischinger et al., 2018). Die systematische Biopsie ist jedoch bei noch bioptisch naiven Patient bedeutsam, da die systematische Biopsie ohne auffällige Zielläsion nach Filson et al. immerhin bei 16% der Patienten zu einem csPC führte (Filson et al., 2016). Auch die S3 Leitlinie empfiehlt zusätzliche systematische Biopsien (van Hove et al., 2014, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021), da gezielte wie ungezielte Biopsien etwa 20% der Karzinome nicht detektieren und die Kombination der Methoden die beste Detektionsrate erziele (Wegelin et al., 2017).

6.5.2.2 Kognitive Fusionsbiopsie

Der hochtechnisierten In-Bore Biopsie steht die kognitive Fusion (CB) gegenüber. Sie besticht durch Kostengünstigkeit. Ohne Anschaffungskosten von Software oder Hardware sind gezielte Biopsien auf Grundlage der Zusatzinformation aus der Bildgebung möglich. Diese fusioniert der Operateur in seiner Kognition mit der aktuellen Sonographie, um so gezielt zu biopsieren. Ihr Nachteil liegt in der Untersuchervariabilität, was eine erhebliche Lernkurve bedingt, wie Erbin et al zeigten (Oberlin et al., 2016). Puech et al. versuchten 2013 die Hypothese der vermehrten Ungenauigkeit bei rein gedanklicher Fusion zu entkräften. In ihrer Studie konnte kein Unterschied zwischen gedanklicher (47% PC) und softwarebasierter Fusion (53% PC) gezeigt werden (Puech et al., 2013).

Studien, die die diagnostische Überlegenheit der kognitiven Fusionsbiopsie (CB) gegenüber der TRUS-Biopsie (TRUS-Bx) beweisen wollten, finden sich beispielsweise bei Sciarra et al sowie Park et al. mit Detektionsraten an PC von 45% vs. 24,4% für die CB vs. TRUS-Bx (Sciarra et al.), bzw. 29,5% vs. 9,8% PC bei CB vs. TRUS-Bx (Park et al.) (Park et al., 2011, Sciarra et al., 2010). Haffner et al. kamen 2011 zu dem Ergebnis, dass ausschließlich gezielte kognitive Fusion unter Umständen mehr als 30% der Patienten Probeexzisionen erspart hätte und die Anzahl klinisch nicht-signifikanter PC um 13% gesenkt werden könne (Haffner et al., 2011).

6.5.2.3 MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie

MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien (FB) stellen eine interessante Schnittstelle zweier bildgebender Verfahren da. Eine multiparametrische durchgeführte Prostata-Magnetresonanztomographie wird mit einem transrektalen Ultraschall mittels einer Software in Echtzeit fusioniert. Man unterscheidet hierbei zwischen der sogenannten „rigiden“ und „elastischen“ Fusion; bei Ersterer werden MRT- und Ultraschall-Bild unverändert überlagert, bei Letzterer wird softwarebasiert die MRT-Kontur an die Kontur des transrektalen Ultraschalls angeglichen, dies soll zu einer Verringerung des Fehlmessungsfehler von <5mm auf <1-2 mm führen (Logan et al., 2014). Die Kosten divergierten je nach System zwischen 60.000 und 165.000 Euro, einige Systeme verfügen über ein integriertes Sonographiegerät, andere sind mit verschiedenen Ultraschallgeräten kombinierbar. Auch die Schallkopfführung divergiert zwischen robotisch, semirobotisch bis hin zu freihändigen Führungen. Der Zugangsweg zur Prostata kann je nach System transrektal oder perineal oder auf beide Arten erfolgen (Franz et al., 2017).

Herausgestellt wurde vor allem die verkürzte Lernkurve der transperinealen Biopsie durch die bei einigen Systemen mögliche robotische Unterstützung und die erhöhte Präzision der zielgerichteten Stanzen (Ho et al., 2011, Calio et al., 2017). Gaziev et al berichten, dass nach einem Lernprozess von 2 Jahren die Detektionsrate für PC von 42% sogar auf 81% gesteigert werden konnte (Gaziev et al., 2016). Die Hersteller software-basierter Fusionssysteme die Akkuratheit einer MRT-gestützten Biopsie bei gleichzeitigem Komfort einer TRUS-gestützten Biopsie.

Darüber hinaus können gezielte und systematische Biopsien in einer Sitzung entnommen werden. Valerio et al. fassten die Spannweite der Ergebnissen zu Fusionsbiopsien in ihrer Metaanalyse zu 15 Studien zusammen, hier zeigten sie eine Überlegenheit der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit durchschnittlichen Erkennungsraten von csPC von 33,3% (13,2%-50%) im Vergleich zu 23,6% (4,8-52%) bei den Standard-TRUS-Bx auf. Gemittelt wurden diese Ergebnisse mit weniger Stanzten (9,2 vs. 37,1 Stanzten) erzielt (Valerio et al., 2015). Bezüglich der Gesamtdetektionsrate berichteten u.a. Hambrock et al. jedoch auch über höhere Raten durch die TRUS-Biopsie, folglich über eine Mehrdetektion klinisch nicht-signifikanter PC (PC: FB=43,4% (14,3-59%) vs. TRUS-Bx=50,5% (23,3-82,1%)) (Hambrock et al., 2010).

6.5.2.4 Robotisch-assistierte US/MRT-Fusionsbiopsie

Über transperineale robotisch assistierte Biopsien mittels des iSR'obot Mona Lisa Systems berichtete Ho et al. bereits 2011 (Ho et al., 2011). Der erste Bericht der Tübinger Forschung zu softwarebasierter elastischer MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem iSR'obot Mona Lisa Systems stammt von Kaufmann et al. (Kaufmann et al., 2017). Hier lag die Erkennungsrate für ein PC in den verdächtigen Läsionen, ROI (Region of Interest), bei 62%, davon waren 85% csPC. Im weiteren Verlauf der Studienreihe der Tübinger Studie konnten Mischinger et al. eine Detektionsrate an PC von 61% mit anteilig 85% csPC aufzeigen (Mischinger et al., 2018). Diese Arbeit beleuchtet im Folgenden die Detektion von Karzinomen durch die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem iSR'obot Mona Lisa in einer größeren Kohorte.

6.5.2.5 Vergleiche zwischen gezielten, bildgebungsunterstützten Biopsieverfahren

Die Studienlage zu Vergleichen zwischen den gezielten bildgebungsunterstützten Biopsieverfahren (In-Bore-Biopsie, TRUS-Biopsie, Kognitive Biopsie, MRT/TRUS-Fusionsbiopsien) ist manigfaltig.

Es existiert eine große Anzahl an Vergleichsstudien mit einer Vielzahl unterschiedlicher Protokolle, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Übliche Endpunkte der Studien sind eine möglichst hohe Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome, präzise Histologie (wenig Upgrading), Reduktion der Überdiagnose klinisch insignifikanter Karzinome, möglichst geringe Stanzenzahl (Drost et al., 2020). Einige Autoren untersuchen die Überlegenheit kognitiver Fusion (CB) gegenüber der softwarebasierten-MRT/US-Fusion (FB), wie beispielsweise bei Pepe et al.. Hier wurde eine kognitive transperineale CB, transrektale FB einer transperinealen ultraschallgeführten Templatebiopsie (Template) gegenübergestellt. Zwar zeigte sich die Überlegenheit der Templatebiopsie in der Detektion von csPC, insgesamt jedoch wurden von 30% csPC, 98% durch die Template, 93% transperinealer CB und nur 78% durch die FB detektiert (Pepe et al., 2017). Auch bei Wysock et al. konnte mittels des Artemis MRT/TRUS-Fusionsystems keine Überlegenheit der MRT/US-Fusionsbiopsie (FB) gegenüber der kognitiven Biopsie (CP) (PC: FB:32% vs CB 26,7%; csPC: FB: 20,3% vs. CB: 15,1%) gezeigt werden. Allerdings konnte eine Tendenz zu einer höheren Gesamterkennungsrate für PC mittels FB detektiert werden (Wysock et al., 2014). Oderda et al. sowie Oberlin et al. konnten zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied in der Gesamtdetektion von PC zu Gunsten der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (FB) gegenüber der kognitiven Biopsie (CB) gab. Ihre Detektionsraten lagen bei 64% PC (Oderda et al.), bzw. 48% PC (Oberlin et al.) für die FB, gegenüber 40% PC (Oderda et al.), bzw. 34% PC (Oberlin et al.) für die CB (Oberlin et al., 2016, Oderda et al., 2016). Venderink et al. zeigten im direkten Vergleich zwischen Fusionsbiopsie (FB) und In-Bore Biopsie (MRGB) keine signifikanten Unterschiede in der Detektion von csPC (49% zu 61%) (Venderink et al., 2017).

In einer anderen Arbeit verglichen Kaufmann et al. die kognitive Fusion (CB), robotische MRT/TRUS- Fusion (RA-TB) und In-Bore-Methode (MRGB) mit dem Ergebnis, dass RA-TB und MRGB ähnliche Gesamterkennungsraten detektierten 52,42% zu 51,11% jedoch die MRGB mehr csPC nachwies (Kaufmann et al., 2018a). Zur besseren klinischen Abschätzung, welche Methode für welchen Patienten geeignete sei, entwickelten Kaufmann et al. ein präbioptisches Nomogramm basierend auf PSA, Vorbiopsien und PI-RADS zur präbioptischen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit positiver Biopsieergebnisse.

Die Diagnoserate der Gesamtkohorte lag bei 54% für PC und bei 44% für csPC. Mittels kognitiver Fusion (CB-TB) wurden 44% PC gefunden vs. mittels softwarebasierter MRT/TRUS-Fusions Biopsie (FB) 58% PC ($p=0,02$), davon wurden mittels CB-TB 85 % csPC, mittels FB 80% csPC ($p=0,55$). Bei der FB zeigte sich eine höhere Prostatakarzinomdetektionswahrscheinlichkeit als bei der CB (Kaufmann et al., 2018b). Lee et al. konnten aufzeigen, dass die Detektionsraten sich bei kognitiven Targeting unsignifikant von Softwarefusionsverfahren unterschied, sondern vorallem die Lage der Läsionen bedeutsam war, so wurden beim kognitiven Mapping 11% mehr Karzinome an der Prostatabasis detektiert (Lee et al., 2016). Dagegen zeigten Puech et al. eine leichte Überlegenheit der software-assistierten Fusionsbiopsie (FB) zur kognitiven Fusion (CB), (PC: FB 53% vs. CB: 47%), zusätzlich zeigte sich in der Studie kein Unterschied der Detektionsrate in den verschiedenen Lokalisationen der Läsionen oder der Größe, die Subgruppen waren posteriore, anteriore oder kleine Läsionen (Puech et al., 2013). In der bereits erwähnten Metaanalyse von Wegelin et al. wurde neben den Aussagen zur In-Bore-Biopsie, kein signifikanter Unterschied zwischen zwischen MRT-TRUS-Fusionsbiopsien und kognitiven Biopsien in der Gesamtkrebserkennungsrate gezeigt ($P=0,62$) (Wegelin et al., 2017). 2020 verglich Patel et al. kognitiver Fusion (CB) und gezielter robotisch-assistierte MRT/US-Fusion (RA-TB), hierbei lag sowohl die Gesamterkennungsrate für PC (RA-TB: 47,2% PC vs. CB:12,8% PC), als auch die Rate an csPC bei der RA-TB deutlich höher als bei der CB. (RA-TB: 32,1 % csPC vs. CB: 10,2% csPC) (Patel et al., 2020). Gayet et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass Diagnoseraten von 36-43% PC mittels gezielter MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (FB), bzw. 29-37% PC mittels systematischer Biopsien erzielt wurden Die Studiengruppe fand keinen Unterschied der Gesamtkarzinomdetektionsrate zwischen MRT/TRUS-Fusionsbiopsien und systematischen Biopsien, jedoch eine tendenziell höhere Detektionsrate für csPC (Gayet et al., 2016) bei FB. Die gleiche Aussage wurde auch in der Metaanalysen von Valerio et al. und van Hove et al. gezeigt (Valerio et al., 2015, van Hove et al., 2014). Welche Art der Biopsie die effizienteste ist, kann bis heute nicht abschließend geklärt werden. Letzlich scheint der Biopsieerfolg multikausal aus u.a. Anwendererfahrung mit einem System und den technischen Möglichkeiten des jeweiligen Zentrums bedingt. Die Diversität der Studienlage und Nichtvereinheitlichung der Biopsie erschweren die Vergleiche.

7. Ausgewählte Therapieoptionen

Zur Therapie des Prostatakarzinoms steht eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Wahl der Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten ist dabei von folgenden Faktoren abhängig: Prognose (gestützt auf das klinische Stadium, PSA-Wert, Gleasonscore und Anzahl der positiven Zylinder einer Stanzbiopsie), das biologische Alter, Nebenerkrankungen, Erfahrung des behandelnden Urologen und Wunsch des Patienten. Man unterscheidet eine kurative (heilende) von einer palliativen (ummantelnden) Therapie. Therapieoptionen sind die Radikale Prostatektomie, Active Surveillance, Strahlentherapie, Brachytherapie, Hormontherapie und Chemotherapie (Stenzl et al., 2009). Patienten sollten über alle für sie sinnvollen Optionen umfassend aufgeklärt werden, um für sich unter Inanspruchnahme einer multidisziplinären Beratung eine sinnvolle und mündige Entscheidung treffen zu können (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Im Folgenden werden ausgewählte Therapieoptionen beim lokoregionären begrenzten Prostatakarzinom in der nicht metastasierten Situation vorgestellt.

7.1 Aktive Surveillance

Die Behandlungsstrategie der Active Surveillance (deutsch: aktive Überwachung) beschreibt einen Behandlungsplan der „verzögerten Behandlung“ (Stenzl et al., 2009), es wird ein kurativer Behandlungsansatz verfolgt, bei dem eine konkrete Therapie erst verzögert in Abhängigkeit von PSA-Entwicklung und Rebiopsien begonnen wird. Diese Strategie kann bei Low-Risk Tumoren zum Einsatz kommen, die wenig Anhalt für einen Tumorprogress geben. Albertsen et al. zeigten 1998, dass Patienten mit gut differenzierten PC ein 20-Jahres-Überleben von 80-90% aufwiesen (Albertsen et al., 1998). Heute gelten die Grade Group 1, das TNM-Stadium maximal T2a, der PSA-Wert <10 ng/ml sowie eine Lebenserwartung >10 Jahre als akzeptierte Prognosefaktoren (Klotz). Kritisch zu hinterfragen ist die Active Surveillance vor dem Hintergrund der Multilokalität von PC bis zu 85% (Stenzl et al., 2009), einem möglichen Upgrading der Grade Group nach RPX, sowie der psychischen Belastung.

Daher ist eine gründliche Aufklärung des Patienten und ein genaues Abwägen von Therapiefolgen (beispielsweise Frakturen durch Knochendichteminderung bei Hormontherapie (Daniell, 1997), Inkontinenz und Impotenz nach RPX) sowie die Vorstellung des Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz von höchster Wichtigkeit (Stenzl et al., 2009).

7.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPX) ist eine kurative Behandlungsmöglichkeit, bei einem örtlich begrenzten Prostatakarzinom (unter Vorbehalt von Ausnahmen) bis Stadium T1b, T1c und T2 bei Patienten, deren Lebenserwartung mindestens 10 Jahre beträgt (Stenzl et al., 2009, Villers et al., 2003). Um eine R0-Resektion zu erreichen, also einen gänzlich tumorfreien Resektionsrand, sollten neben der Prostata, beide Samenblasen, die Ampulla ductus deferentis und ein Sicherheitssaum von umliegenden Gewebe reseziert werden (Bianco Jr et al., 2005). Der Eingriff kann offen, entweder suprapubisch, auch retropubisch genannt, über einen Unterbauchlängsschnitt oder perineal, also über den Damm, erfolgen (Boccon-Gibod et al., 1998). Der retropubische Zugangsweg hat den Vorteil, dass er eine Lymphadenektomie einzeitig erlaubt, bei wahrscheinlich genauerer Nervenschonung. Es sind laparoskopische Vorgehen möglich, entweder als laparoskopische radikale Prostatektomie über den Bauchraum oder durch einen endoskopisch extraperitonealen Zugangsweg (Philip et al., 2005). Die Nachteile der laparoskopischen Verfahren liegen in der längeren OP-Dauer, längeren Lernkurve der Operateure und geringerer Nervenschonung und sollten daher nur Prostatkarzinomzentren vorbehalten sein (Stenzl et al., 2009). Die laparoskopischen Operationen können optional auch robotisch-assistiert durchgeführt werden (Gandaglia et al., 2014). Beispielsweise mit dem Da-Vinci-System der Firma Intuitive Surgical. Der Vorteil dieses Verfahrens gründet sich in den Freiheitsgraden der in den Patienten eingebrachten Instrumente, die der natürlichen Handbewegung gleichen. Wie bei den konventionellen Laparoskopieverfahren, können transperitoneale, bzw extraperitoneale Zugangswege gewählt werden.

Der extraperitoneale Zugangsweg verspricht hierbei geringere Kopftieflagerung, raschere Rekonvaleszenz und weniger Fälle mit postoperativen Subileusbeschwerden (Berryhill Jr et al., 2008). Der massivste Nachteil des Verfahrens liegt in den immensen Kosten der Anschaffung (1.300.000-1.600.000 Euro) sowie des Jahresunterhalts (100.000 Euro) und den Kosten pro Operation (1000 Euro) (Stenzl et al., 2009).

Generell drohende Komplikationen der radikalen Prostatektomie sind: Verlust der Kontinenz und Potenz durch Schädigung der Innervation. Leichte Stressinkontinenz musste von Whitmore et al. bei 4-50% der operierten Patienten verzeichnet werden, eine schwere Inkontinenz noch in 0-15% der Fälle (Whitmore Jr et al., 1991). Andere Quellen berichten, dass eine nervenschonender Vorgehensweise in ca. 50-80% der Fälle möglich sei (Adolfsson et al., 1992, McCullough, 2001, Whitmore Jr et al., 1991). Nach einer RPX wird das Resektat histologisch untersucht und das endgültige Grading durch Addition des häufigsten und zweithäufigsten Verteilungsmuster nach Gleason bestimmt, welches die Grade Group definiert (Deutsche Krebsgesellschaft and Deutsche Krebshilfe).

8. Eigene Fragestellung

Diese Arbeit untersucht die Detektion von Adenokarzinomen der Prostata mittels robotisch-assistierter Biopsie unter Verwendung des „iSR’bot Mona Lisa“-Systems. Erstmals werden Forschungsergebnisse zur robotisch-assistierten Fusionsbiopsie in einer größeren Patientenkohorte analysiert. Insbesondere wird die Frage diskutiert, wie hoch die Detektionsraten von Prostatakarzinomen (PC) und klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPC) in einer größeren Patientenkohorte ausfallen.

Desweiteren wird untersucht, inwiefern allgemeine Patientencharakteristika (Patientenalter, PSA-Wert, Volumen der Prostata oder Status der Vorbiopsien) oder Charakteristika der Bildgebung (Ort der Durchführung des mpMRT, Zeitabstand zwischen MRT und Biopsie, Lokalisation MRT-auffälliger, verdächtiger Läsionen, PI-RADS-Score der Läsionen) zu einem signifikanten Unterschied der Detektionsrate von Prostatakarzinomen (PC), klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPC) und klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinomen (not csPC) mittels der robotisch-assistierten MRT/TRUS-Fusionbiopsie führen. Dies wird in den Kontext der Literatur zu MRT/TRUS-Fusionsbiopsie bei Prostatabiopsien eingebettet.

Darüberhinaus wird ausgewertet, inwieweit sich die **zielgerichtete** robotisch-assistierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie, also die Targetbiopsie (**RA-TB**) von der **systematischen** robotisch-assistierten MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (**RA-SB**) in der Detektionsgenauigkeit von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPC) unterscheidet.

Heute existiert eine Vielzahl an technischen Möglichkeiten Männern mit Verdacht auf ein Karzinom der Prostata eine Gewebeprobe zur histologischen Sicherung und Diagnosestellung zu entnehmen. Die Studienlage ist ebenfalls manigfaltig. Diese Arbeit setzt sich mit der Karzinomdetektion einer hochtechnisierten, fortschrittlichen Methode auseinander, die eine Brücke schlagen könnte zwischen dem Goldstandard der ultraschallgestützten Prostatabiopsie und modernster Robotik.

II. Patienten und Methoden

1. Patientenkollektiv

Diese Studie, genehmigt durch die Ethikkommission (397/2012R), ist eine retrospektive Betrachtung von 423 Patienten, die zwischen 2014-2017 an der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) eine transperineale robotisch assistierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie erhielten. Einschlusskriterien waren ein erhöhter oder persistierend erhöhter PSA-Wert bei noch nicht biopsierten oder bereits negativ biopsierten Patienten, deren präoperatives multiparametrisches MRT eine nach PI-RADS V2 befundene verdächtige Läsion zeigte. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Läsion im MRT objektiviert werden konnte.

2. Datenerhebung

Es wurden bei allen Patienten anhand der Biopsieprotokolle und Biopsiescreenshots, histologischen Befunden, Radiologiebefunden, MRT-Bildern und Entlassbriefen Daten gesammelt und verglichen. Auf die Details dieser Auswertung wird im Folgenden eingegangen.

2.1 Allgemeine Daten

Von insgesamt 414 Patienten wurde das Geburtsdatum, die Patientenidentifikationsnummer, die Anzahl der Vorbiopsien, der PSA-Wert zum Biopsiezeitpunkt, das Prostatavolumen und die PSA-Density (PSA/Volumen der Prostata) erhoben. Acht Patienten wurden aufgrund unvollständiger Datendokumentation ausgeschlossen.

2.2 Daten der Bildgebung

Die multiparametrischen Prostata-MRT der Patienten wurden unter folgenden Kriterien ausgewertet: MRT-Typus, Datum des MRTs, zeitlicher Abstand zwischen MRT und Biopsie, Ort der Durchführung des mpMRT (am UKT oder extern).

Weiterhin wurde überprüft, welche Sequenzen durchgeführt wurden, und ob diese zu dem Standard eines multiparametrischen MRT (mindestens eine T2-Sequenz, DWI, ADC und DCE) passten. Alle mpMRT, die in der Radiologie des UKTs durchgeführt worden waren, sind von spezialisierten Uroradiologen befundet worden. Bei den extern durchgeführten MRT wurde der schriftliche Befundbericht nach PI-RADS V2 verwendet. Es wurde die Anzahl der verdächtigen Areale, der PI-RADS-Score nach PI-RADS V2, sowie falls möglich der größte Durchmesser der einzelnen Läsionen festgehalten. Im letzten Schritt wurde, soweit aus den Daten ersichtlich, die angegeben Lokalisation entsprechend dem 36 Zonen-Schema angegeben. Hierbei wurde zwischen linker und rechter Seite unterschieden und die Prostata dann in axialer Ebene in Apex, Mid und Base eingeteilt. Anschließend wurden die Prostatae entsprechend der Zonierung der Prostata in CZ, PZ, TZ und AZ, sowie anterior und posterior eingeteilt. Daraus ergaben sich 36 Zonen für die Prostata, 2 Zonen für die Samenbläschen und 1 Zone für den Sphinkter externus der Urethra.

2.3 Daten der Biopsie

Bei jedem Patienten wurde die Gesamtanzahl der Stenzen anhand der Bilddokumentation der Biobotsoftware erfasst und diese weiter differenziert in die Anzahl der Stenzen im Target und die Anzahl der Stenzen, die nicht im Target durchgeführt wurden, also die Stenzen der systematischen Biopsie. Nun folgte in Korrelation mit dem Pathologiebericht die Erfassung der positiven Stenzen, also der Stenzen, die pathologisch veränderte Histologie enthielten. Auch hier wurde die Gesamtzahl der positiven Stenzen und die Differenzierung zwischen positiven Targetstzenzen und Nicht-Targetstzenzen vollzogen. Wo die Stzenzenzuteilung nicht eindeutig dokumentiert war, wurde anhand der originalen MRT-Bilder und der Bilddokumentation des Biobotssystems die Zuordnung der getätigten Stzenzen im Targetbereich und auserhalb des Targetbereichs nachvollzogen.

Sofern die geschätzten Tumervolumina durch die Biobotssoftware erfasst wurde, wurden diese vermerkt. Bei jeder positiven Stanze wurde die ISUP Grade Group notiert. Anhand dieser Daten wurde einerseits der jeweils höchste Gleasonwert in der RA-TB und der RA-SB ermittelt und andererseits die detektierten Karzinome in klinisch signifikante Karzinome (csPC) und nicht-signifikante Karzinome (not csPC) eingeteilt. Klinische Signifikanz wurde definiert als mindestens Grade Group 2. Klinisch nicht-signifikante Karzinome wurden definiert als Grade Group 1. In weiterer Zusammenschau von Grade Group und PSA-Wert konnten die gefundenen Karzinome entsprechend des D'Amico Risk Score in „Low Risk“, „Intermediate Risk“ und „High Risk“ Karzinome subgruppiert werden.

Neben der systematischen Erfassung der Pathologien wurde auch die Komplikationsrate entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation im 30 Tageverlauf nach der Biopsie vermerkt.

Tabelle 7: Übersicht über die Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al., 2004b)

Grad	Untergrade	Definition
Grad I		Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie.
Grad II		Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen.
Grad III		Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf.
	IIIa	Ohne Vollnarkose
	IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV		Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich Komplikationen des Zentralen Nervensystems wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive Transitorischen ischämischen Attaken (TIA)), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen.
	IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
	IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V		Tod des Patienten

2.4 Daten des weiteren Therapieverlaufs

Das primäre weitere Procedere, also die Konsequenz des Biopsieergebnisses, wurde soweit bekannt, bei allen Patienten nachvollzogen. Wenn in den getätigten Prostatastanzen ein Karzinom gefunden wurde und sich der Patient zur radikalen Prostatektomie (RPX) am UKT entschied, wurde das Datum dokumentiert und ob die radikale Prostatektomie „offen“ oder „robotisch assistiert laparoskopisch“ mittels des DaVinci-Robotik-Systems durchgeführt wurde. Die genaue Histologie des Reskts wurde vermerkt, sowie ein mögliches Upgrading, bzw. Downgrading der Grade Group und der Risikostratifikation. Unter besonderer Berücksichtigung, ob es durch die möglicherweise veränderte Grade Group zu einem Upgrading in die Hochrisikogruppe kam. Fand keine RPX statt, so wurden die Durchführung einer Radiatio, Hormontherapie oder Teilnahme an der Active Surveillance vermerkt.

3. Durchführung der Fusionsbiopsien

Die Entnahme der Proben, folglich die Durchführung der Biopsie oblag den Urologen des Universitätsklinikums Tübingen und war nicht Gegenstand dieser Arbeit, wird zur Vollständigkeit jedoch erläutert.

3.1. Ablauf des Eingriffs

Patienten mit bestehender Indikation zur Prostatabiopsie, bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom oder unter aktiver Überwachung bei bekanntem Prostatakarzinom wurden seit 2014 an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikum Tübingen in der Loretoklinik mittels des robotisch-assistierten Biobotverfahrens biopsiert. Hierzu wurde anfänglich jede im MRT gefundene Läsion durch das hausinterne prostataspezialisierte Radiologieteam um Prof. S. Kaufmann beurteilt und bewertet. Im segmentierten mpMRT-Datensatz wurde die Kontur der Prostata semiautomatisch eingezeichnet und die verdächtige Läsionen von radiologischer Seite händisch entsprechend ihrer Ausdehnung als ‚region of interest‘ (ROI) in einer axialen T2-gewichteten Aufnahme markiert und in ein dreidimensionales Modell überführt (Urofusion™, Biobot Surgical, Singapur).

Im späteren Erhebungszeitraum wurden die verdächtigen Areale in der urologischen Morgenkonferenz abteilungsintern durch einen Radiologen demonstriert und die Einzeichnung und Softwareanwendung von urologischen Assistenzärzten durchgeführt. Der Eingriff geschah ausschließlich unter Allgemeinanästhesie, um die notwendige Bewegungseinschränkung gewährleisten zu können. Die Patienten erhielten standardisiert eine Antibiotikaphylaxe. Nach der Lagerung in Steinschnittlage, wurde das Perineum und der Genitalbereich des Patienten nach üblichem chirurgischen Hygieneverfahren steril abgewaschen und der Patient um das Biopsiefeld herum steril abgedeckt. Dem folgte das Einlesen der vorbereiteten mpMRT-Daten sowie die Erstellung eines dreidimensionalen Prostatamodells. Hier wurden die suspekten MRT-Läsionen entsprechend des Befundes eingezeichnet. Es folgte die digital rektale Untersuchung zum Ausschluss akuter Darmpathologien. Nach diesen Vorbereitungen wurde die Mehrfrequenz-Ultraschallsonde (BK 8848, BK Medical, Peabody, MA) mit einer, mit gelgefüllten Rektalhülle ummantelt und transrektal unter Visualisierung eingeführt, um Bewegungsartefakte zu verringern. Es wurde ein Pro Focus 2202, BK Medical, Peabody, MA Ultraschallgerät verwendet. Wenn auch hier keine Auffälligkeiten zu verzeichnen waren, wurde langsam unter sonographischer Kontrolle das Sonographiesystem bis zum Abgang der Samenbläschen vorgeschoben. Von dieser Stelle aus erfolgte ebenfalls die Generierung eines dreidimensionalen Prostatamodells diesmal auf der Grundlage der Ultraschalldaten. Der Rohdatensatz beinhaltet transversal digitalisierte Bilder mit einer Schichtdicke von 0,5 mm. Im nächsten Schritt folgt die mpMRT-TRUS-Fusion der beiden Modelle durch einen nicht starren, elastischen Algorithmus des UroBiopsie (Biobot Surgical) um mögliche Organdeformitäten zu kompensieren. Die T2-gewichteten mpMRT-Bilder wurden mit den digitalisierten TRUS-Bildern fusioniert. Basierend auf dem Volumen der Prostata und der verdächtigen Läsion wurden gezielte Biopsien (RA-TB) und randzonenbetonte systematische Biopsien (RA-SB) außerhalb der Zielläsionen automatisch geplant. Die Nadelrichtung, Penetrationstiefe und Biopsieposition wurden durch das robotische System determiniert. Die eigentlichen Stanzungen wurden dann semimanuell über einen Biopsiearm unter sterilen Bedingungen mit einer 18-Gauge-Biopsienadel (3K-Corazor™, Uromed Ltd., Oststeinbek, Deutschland) und einer Kernlänge von 22mm gestanzt.

Hierbei wurde jede Stanze aufgeteilt nach rechten und linkem Prostatalappen einzig über zwei Punktionsstellen, jeweils eine rechts und links paramedian des perinealen Raphes, entnommen. Die Position der Nadel wurde durch den Urologen anhand von Echtzeitultraschallbildern in verschiedenen Ebenen kontrolliert. Zuerst wurden die gezielten Stanzen (Targetstanzen) gestanzt, welche nach Entnahme separiert in Formalin konserviert und aufbewahrt wurden. Die genaue Entnahmeposition jeder Probe wurde in einem drei dimensional Biopsieprotokoll (x/y/z-Ebene) exakt vermerkt. Anschließend an die Targetbiopsien erfolgten die Saturationsbiopsien, also die Sättigungsbiopsien mit je nach patientenbedingter Notwendigkeit variabler Stanzenanzahl, wobei die Anzahl dieser Sättigungsbiopsien wieder von der Größe der Prostata abhing. Nach den Probeentnahmen und der nötigen fünfminütigen Kompression der zwei Einstichstellen, sowie dem Ausschluss von Blutungen und Hämatombildung, wurden die Einstichstellen mit einem sterilen Verband bedeckt. Die entnommenen Proben wurden von zwei spezialisierten Uropathologen befundet. Postinterventionell wurden biopsieassoziierte Komplikationen, die binnen eines Zeitraum von dreißig Tagen in einem stationären oder ambulanten Arztbrief vermerkt wurden, erfasst.

4. Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in Tabellen des Programms Microsoft Excel für Mac (Version 15.28 (161115), Maryland, USA) gelistet. Die statistische Auswertung wurde mittels des Programmpakets SPSS Statistics 25.0 (IBM, IBM SPSS Statistics for Mac, Version 25.0 2017) erstellt, es wurden Schemata der deskriptiven Statistik und univariate Untersuchungen angewendet zur Erstellung von Tabellen. Zusammenhänge zwischen verschiedenen kategorialen Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Test, Exaktem Fischer Test und der Anovaanalyse untersucht. Als Signifikanzniveau wurde im Folgenden der Wert 0,05 verwendet. Bei Aufkommen eines P-Wertes größer als 0,05 galt das Signifikanzniveau als verfehlt. Als „hochsignifikant“ wurden gemäß der gängigen Praxis Ergebnisse $p < 0,01$ gewertet, als signifikant alle Ergebnisse $0,01 < p < 0,05$. Die graphischen Illustration der Daten erfolgte gleichfalls wieder mit Microsoft Excel für Mac (Version 15.28 (161115), Maryland, USA).

III Ergebnisse

1. Deskription allgemeiner Patientencharakteristika

1.1 Alter zum Zeitpunkt der Biopsie

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv die Daten von 423 Patienten betrachtet. 414 Patienten konnten ausgewertet werden. Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Biopsie lag bei 66 Jahren, Standardabweichung (SD) 7,67, Interquartilsabstand (IQR) 60-72. Jünger als 60 Jahre waren 112 Patienten (27%), 61-70 Jahre 175 Patienten (42%) und älter als 70 Jahre 127 Patienten (31%).

Tabelle 8: Altersverteilung in Jahren

Altersspanne in Jahren	N (%)
≤60	112 (27)
61 – 70	175 (42)
≥ 71	127 (31)
Gesamt	414 (100)

1.2 Maximaler PSA-Wert in ng/ml vor der Biopsie

Bei 413 Patienten konnte ein erhöhter PSA-Wert verzeichnet werden. Ein Wert fehlte. Im Mittel wurde ein PSA-Wert von 9,6ng/ml gemessen, SD 6,1. Der minimale Wert lag bei 1ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 53ng/ml. Bei 283 Patienten (69%) lag der PSA-Wert zwischen 0ng/ml und 10 ng/ml, bei 103 Patienten (25%) war der PSA-Wert größer 10 ng/ml bis 20ng/ml, bei 27 Patienten (7%) größer als 20 ng/ml. Bei 27 Patienten lag der PSA-Wert unter 4ng/ml (7%).

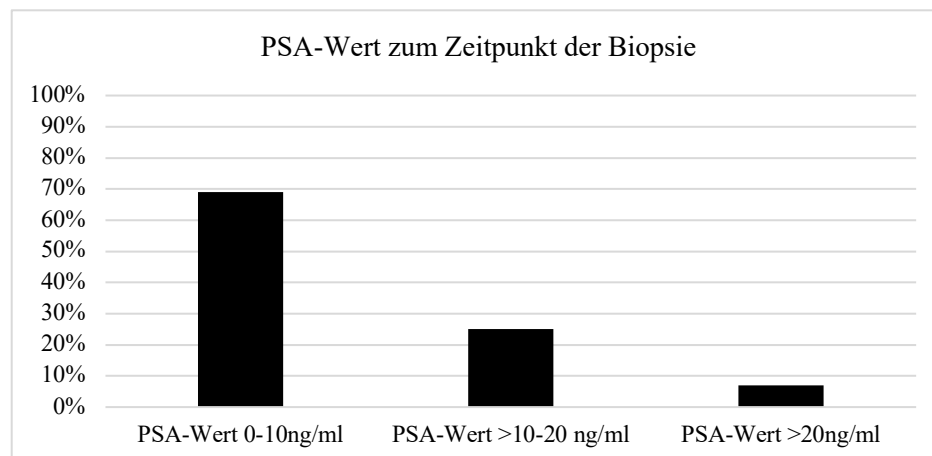


Abbildung 1: PSA-Werte zum Zeitpunkt der Biopsie in ng/ml

1.3 Prostataavolumen in ml

Bei insgesamt 404 Patienten konnte das Prostataavolumen ermittelt werden. 10 Werte fehlten. In der erfassten Gesamtkohorte lag das durchschnittliche Prostataavolumen bei 44ml, SD 24,11. Das Volumenminimum lag bei 9, das Maximum bei 229.

Tabelle 9: Prostataavolumen in ml

Prostataavolumen	N %
< 40	210 (52)
≥40	194 (48)
gesamt	404
fehlend	10

Davon lag bei 210 Patienten (52%) das Volumen unter 40ml, 194 Patienten (48%) wiesen ein Prostataavolumen \geq 40ml auf.

1.4 PSA-Density (PSA-Wert ng/ml / Prostataavolumen ml)

Die PSA-Density, PSA-Dichte, ist ein errechneter Wert aus dem PSA-Wert (ng/ml) und dem Prostataavolumen (ml). Dieser Quotient konnte für 394 Patienten bestimmt werden, die Anzahl der fehlenden Werte betrug 20. Die PSA-Dichte des gesamten Patientenkollektivs liegt im Mittel bei 0,26ng/ml², SD 0,20. Das Minimum lag bei 0,01 das Maximum bei 1,52.

1.5 Vorbiopsien

Bei 413 Patienten ließ sich anamnestisch der Status der Vorbiopsien erheben, ein Wert fehlte. 159 Patienten (39%) hatten bereits mindestens eine Biopsie erhalten. 254 (62%) waren biopsie-naiv. Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Vorbiopsien im Patientenkollektiv.

Tabelle 10: Anzahl der Vorbiopsien

Anzahl Vorbiopsien	N (%)
0	254 (62)
1	94 (23)
2	49 (12)
3	11 (3)
4	3 (0.7)
5	1 (0.2)
6	1 (0.2)
fehlend	1
gesamt	413 (100)

1.6 Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika

Tabelle 11: Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika

	Alter in Jahren	PSA in ng/ml	PSA Density in ng/ml²	Prostata- volumen in ml	Vorbiopsien N
Gesamt (N)	414	413	399	403	414
Fehlend (N)	0	1	15	11	0
Mittelwert	65.9	9.6	0.6	44	0.6
Std.-Abweichung	7.67	6.10	0.20	24.11	0.92
Minimum	46	1	0	9	0
Maximum	83	53	1.5	229	6

2. Allgemeine Deskription MRT-Daten

2.1 PI-RADS-Score

Bei 392 Patienten der Gesamtkohorte konnte die Verteilung der PI-RADS-Scores des multiparametrisches MRT nachvollzogen werden. 22 Werte fehlten. Davon wurden bei 323 Patienten (82%) mindestens ein PI-RADS-Score von 3 verzeichnet.

4 Patienten wiesen einen PI-RADS-Score von 1 auf (1%), 65 Patienten (17%) einen PI-RADS-Score von 2, 81 Patienten (20%) konnte ein Score von 3 zugeordnet werden. PI-RADS 4 lag in 193 Fällen vor (49%), PI-RADS 5 in 49 Fällen (13%).

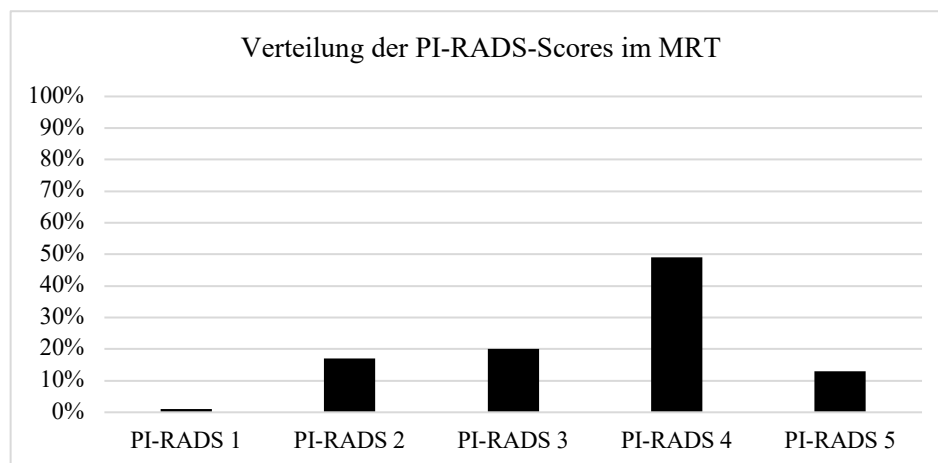


Abbildung 1: Verteilung der PI-RADS-Scores

Der mediane PI-RADS-Score der Gesamtkohorte lag bei 4, SD 0,95, Interquartilsabstand (IQR) 3-4. Bei 82% aller Patienten, die ein mpMRT erhielten lag der PI-RADS-Score bei ≥ 3 .

2.2 MRT in domo

208 (52%) der MRTs wurden am UKT durchgeführt, bei 194 Patienten (48%) lag ein MRT aus einem externen Haus vor.

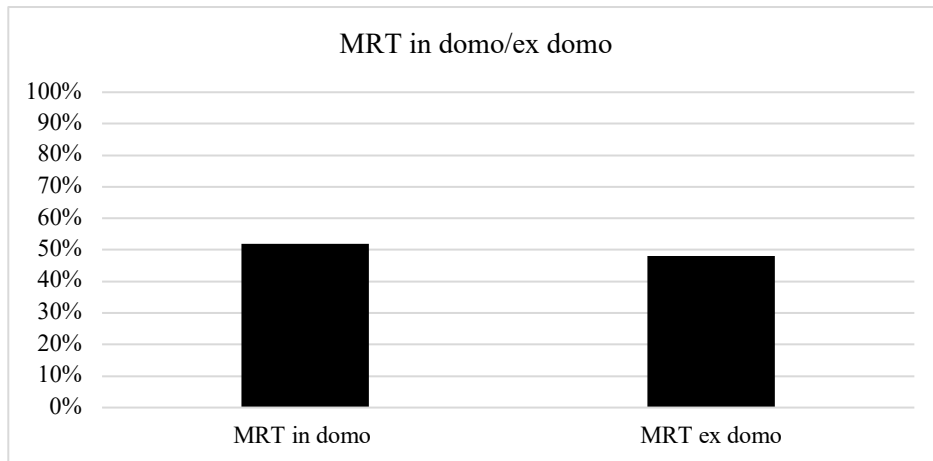


Abbildung 2: MRT in domo/ ex domo

2.3 Zeitabstand zwischen MRT und Biopsie

Im Gesamtkollektiv der Patienten betrug der Zeitabstand zwischen MRT und Biopsie in Tagen median 33 Tage, SD 127,29, IQR 16-60. Die größte gefundene Latenz zwischen MRT und Biopsie lag bei 1909 Tagen. Bei 12 Patienten konnte der zeitliche Abstand zwischen MRT und Biopsie nicht mehr nachvollzogen werden. Bei 187 Patienten (47%) betrug der Zeitabstand weniger als 30 Tage, bei 215 Patienten (54%) mehr als 30 Tage.

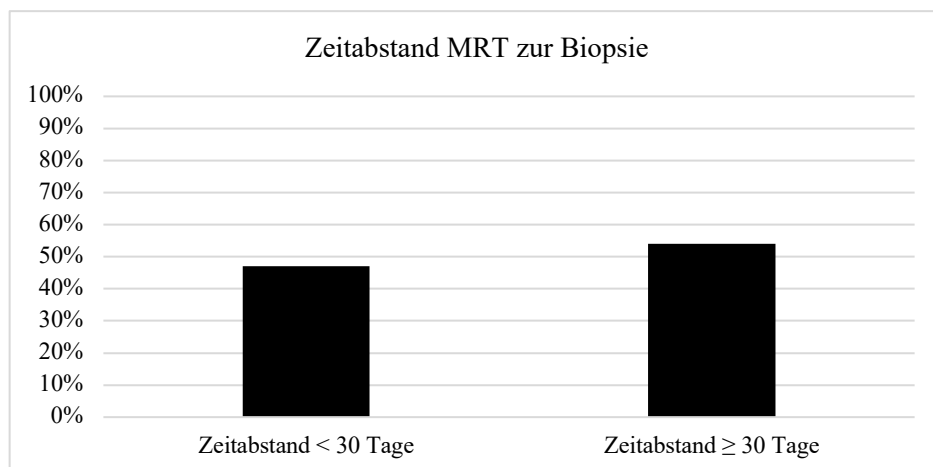


Abbildung 3: Zeitabstand MRT-Bx <30/≥30 Tage

2.4 Lokalisation der karzinomverdächtigen Areale im MRT

Es wurden die im MRT karzinomverdächtigen Areale entsprechend der Zonierung der Prostata dokumentiert. Die verdächtigen Areale wurden nach betroffener Seite der Prostata und Prostataregion ausgewertet. Ausschliesslich die rechte Seite der Prostata war bei 165 Patienten (44%) betroffen, nur die linke Seite bei 143 Patienten (38%). Beidseitige Verdachtsläsionen wurden bei 67 Patienten (18%) detektiert.

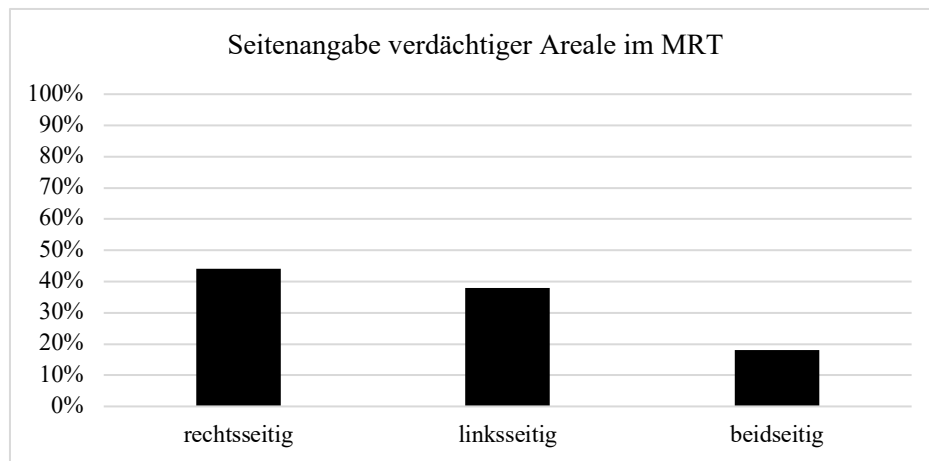


Abbildung 4: Seitenangabe der verdächtigen Areale im MRT

Entsprechend den Abschnitten der Prostata Basis/Mitte/Apex wurden die verdächtigen Zielläsionen des MRTs ausgewertet. Diese befanden sich in 33% an der Prostatabasis (n=221). 42% der Läsionen (n=227) befanden sich im mittleren Prostataabschnitt und 25% der Läsionen in der Apexregion (n=168).

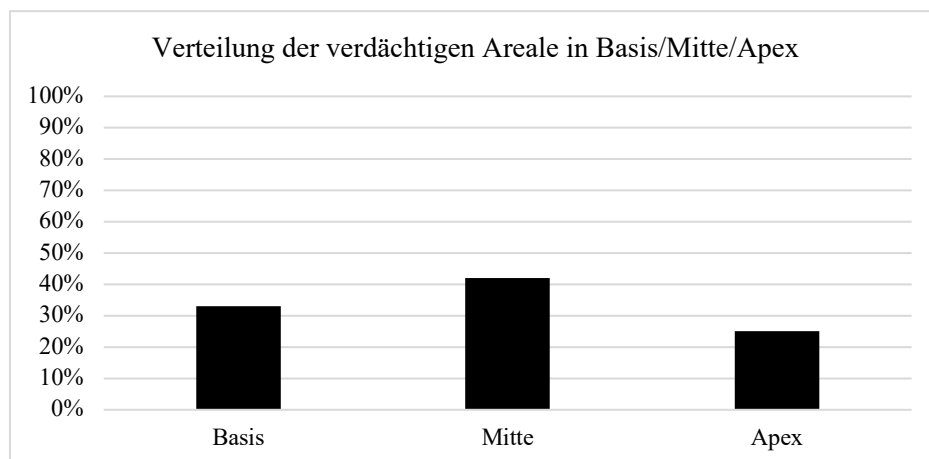


Abbildung 5: Verteilung der verdächtigen Areale im MRT in Base/Mid/Apex

Entsprechend der Einteilung in PZ, TZ, CZ und AS kumulierten sich verdächtige Areale in der PZ auf 59% (n = 394), in der TZ auf 27% (n= 177), in der CZ auf 8% (n= 56) und 6% der verdächtigen Areale konnten der AS (n = 39) zugeordnet werden.

Tabelle 12: Verteilung in Zonen

Zone	N (%)
PZ	394 (59)
TZ	177 (27)
CZ	56 (8)
AS	39 (6)

Tabelle 13: Exakte Zonenangabe der Areale

Abschnitt	Zone	N (%)
Basis	PZpl	72 (11)
	PZa	20 (3)
	TZp	27 (4)
	Tza	35 (5)
	CZ	56 (8)
	AS	11 (2)
Mitte	PZpl	84 (13)
	PZpm	80 (12)
	Pza	28 (4)
	TZp	31 (5)
	Tza	41 (6)
	AS	13 (2)
Apex	PZpl	47 (7)
	PZpm	34 (5)
	Pza	29 (4)
	TZp	19 (3)
	Tza	24 (4)
	AS	15 (2)
Gesamt		665 (100)

2.5 Anteriore Zone

Die Anteriore Zone wurde definiert als Pza, Tza, AS. Hier konnten retrospektiv insgesamt 216 verdächtige Areale (32%) im MRT dokumentiert werden.

Tabelle 14: Anteriore Zone

Anteriore Zone	N Areale (%)
Pza, Tza, AS	216 (32)

3. Biopsie

3.1 Karzinomdetektion

In der gesamten Patientenkohorte (n=414) konnte in 59% der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (n=246). Bei 168 Patienten (41%) wurde kein Prostatakarzinom gefunden.

Tabelle 15: Anzahl der Prostatakarzinome

PC	N (% von Gesamtpatientenkollektiv)
Kein Prostatakarzinom	168 (41)
Prostatakarzinom	246 (59)
Gesamt	414 (100)

3.2 Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen

Von den 246 detektierten Prostatakarzinomen waren 193 Karzinome (78%) mit einem Grade Group >1 als klinisch signifikant zu werten. 53 gefundene Karzinome (22%) waren mit Grade Group 1 klinisch nicht-signifikant.

Tabelle 16: Anzahl der csPC

csPC	N (% Gesamtkarzinomen)
Grade Group 1	53 (22)
Grade Group >1	193 (78)
Gesamt	246 (100)

3.3 Anzahl der durchgeführten und positiven Stanzen

In der Gesamtkohorte (RA-TB und RA-SB) wurden median 18 Stanzen entnommen (SD 2,43, IQR 18-19). Im gesamten Patientenkollektiv war median 1 Stanze positiv (SD 3,73, IQR 0-5). Bei 179 Patienten waren mehr als 2 Stanzen positiv.

Tabelle 17: Übersicht durchgeführte und positive Stanzen

Lageparameter	Durchgeführte Stanzen	Positive Stanzen
N	7428	1227
Median	18	1
SD	2.43	3.73
IQR	18-19	0-5

3.4 Risikostratifikation nach D'Amico

Von den 246 Karzinomen konnten 40 Low Risk Karzinome (16% aller PC), 124 Intermediate Risk Karzinome (50%) und 82 High Risk Karzinome (33%) durch die Biopsie detektiert werden.

Tabelle 18: Risikostratifikation nach D'Amico aus gesamter Bx

Risikostratifikation	N (%)
Low Risk	40 (16)
Intermediate Risk	124 (50)
High Risk	82 (33)
gesamt	246 (100)

3.5 Maximale Grade Group (ISUP-Klassifikation)

Die maximale Grade Group jeder Biopsie aus der Gesamtkohorte wurde untersucht. Grade Group 1 wurde bei 53 Patienten (13%) detektiert, Grade Group 2 bei 73 Patienten (18%), Grade Group 3 bei 42 (10%), Grade Group 4 bei 47 (11%), Grade Group 5 bei 31 Fällen (7 %).

Tabelle 19: Maximale Grade Group der Biopsie nach der ISUP-Klassifikation

ISUP-Klassifikation	N (%)
benigne	168 (41)
1	53 (13)
2	73 (18)
3	42 (10)
4	47 (11)
5	31 (7)
Gesamt	414 (100)

Der Median der Grade-Group-Verteilung lag bei Median 2,0, SD 1,33, IQR 2-4.

3.6 Tumorumfängen in mm^3 und Tumorumfang/Prostatavolumen in %

Bei 239 Patienten konnte das Tumorumfang ermittelt werden. 175 Werte fehlen. Hier wurde ein Mittelwert von 871,92 mm^3 verzeichnet, SD 1831,81. Minimum 0,06 mm^3 , Maximum 20146,50 mm^3 . Der Mittelwert des Verhältnisses zwischen Tumorumfang und Prostatavolumen betrug 0,03, SD 0,06, Minimum <0,01, Maximum 0,75.

3.7 Brieflich dokumentierte Komplikationen

Bei 8 Patienten (1,9%) traten nach der Biopsie Komplikationen auf. 98% der Patienten (n=406) konnten komplikationslos entlassen werden. Davon trat in einem Fall Dysurie mit einmaliger Hämaturie auf, bei jeweils 3 Patienten ein Hämatom, bzw. ein vorübergehender Harnverhalt. Insgesamt wurde eine schwere Komplikation mit Rektumperforation und Peritonitis dokumentiert.

Tabelle 20: Komplikationen Clavien Dindio

Komplikation	N	Clavien Dindo
Keine Komplikation	406	-
Dysurie mit Hämaturie	1	I
Hämatom	3	I
Vorübergehender Harnverhalt	3	I
Perforation mit Peritonitis	1	IV
gesamt	414	

3.8 Radikale Prostatektomie (RPX)

Bei 112 Patienten (27%) wurde eine radikale Prostatektomie (RPX) am UKT durchgeführt. Hierbei entschieden sich 51 Patienten (46%) für ein offenes Operationsverfahren, 61 Patienten (54%) für eine robotisch-assistierte Operation mittels des Da-Vinci-Robotiksystems.

Tabelle 21: Radikale Prostatektomie

RPX	N (% Gesamtpatientenkollektiv)
RPX	112 (27)
Offen	51 (46)
Davinci	61 (54)

3.9 Korrektur der ISUP-Grade Group nach RPX

In 61 Fällen (54%) stimmte der Grade Group der Biopsie mit dem Grade Group des Resektats nach RPX überein, in 46% (n=51) änderte sich die Grade Group durch die histologische Begutachtung des Resektats.

Hierbei musste in 17 Fällen ein Upgrading verzeichnet werden (15%). In 34 Fällen (30%) wurde in der Biopsie eine höhere Grade Group ermittelt als letztlich im Resektat nachgewiesen. Es musste folglich ein Downgrading der Grade Group verzeichnet werden.

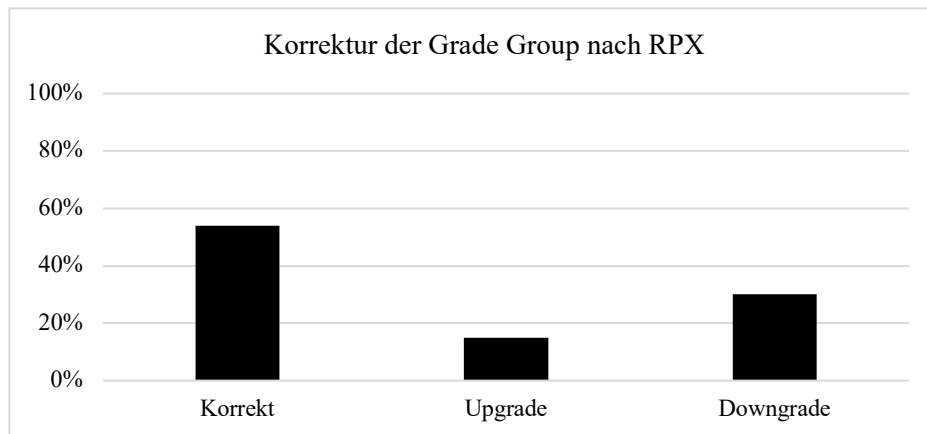


Abbildung 6: Korrektur der Grade Group nach RPX

3.10 Korrektur der Risikostratifikation nach D'Amico nach RPX

Die Risikostratifikation der Biopsie bestätigte sich bei 82 Patienten (73%), die sich einer RPX unterzogen hatten. Bei 30 Patienten (27%) änderte sich durch die Begutachtung des Resektats die Risikostratifikation, der in der Biopsie gefundenen Karzinome. Bei 6 Patienten (5%) zeigte sich ein Upgrading der Risikostratifikation, in 3 Fällen (3%) musste durch dieses Upgrading das gefundene Karzinom zu den high risk Karzinomen gezählt werden. Bei 24 Patienten (21%) erfolgte ein Downgrading.

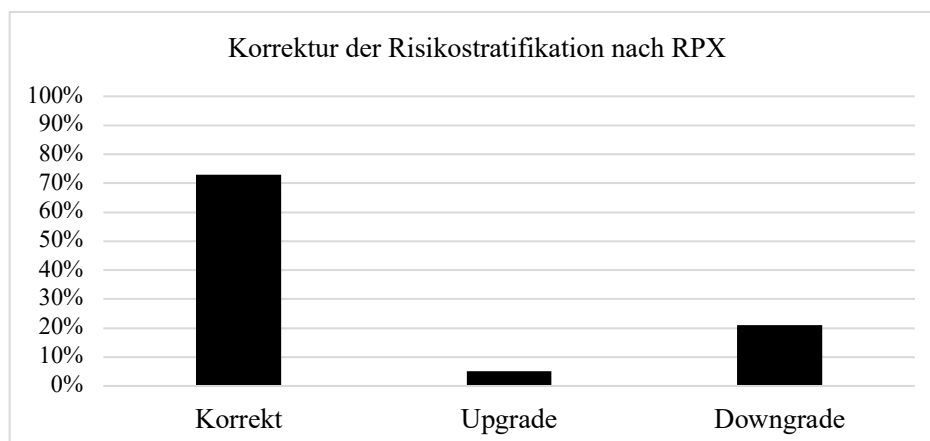


Abbildung 7: Korrektur der Risikostratifikation nach RPX

3.11 Zusammenfassung der Biopsie

Tabelle 22: Zusammenfassung Biopsie Outcome

Zusammenfassung Biopsie Outcome	N (%)
Rate an Prostatakarzinomen	246/414 (59)
Rate an klinisch sigifikanten Prostatakarzinomen (Grade Group 2)	193/414 (47)
Maximale Grade Group gesamt, Median (SD;IQR)	1 (1,68; 0-3)
Low risk Prostatakarzinome (Gleason <7 und PSA <10ng/mL)	40 (16)
Intermediate risk Prostatakarzinome (Gleason 7 or PSA-Level 10-20ng/mL)	124 (50)
High risk Prostatakarzinome (Gleason >7 or PSA-Level >20 ng/mL)	82 (33)
RPX	112 (27)
Offen	51 (46)
Davinci	61 (54)
Komplikationen	8 (1.9)
Korrekte Grade Group	61 (54)
Änderung Grade Group	51 (46)
Grade Group upgrading	17 (15)
Grade Group downgrading	34 (30)
Korrekte Risikostratifikation	82 (73)
Änderung Risikostratifikation	30 (27)
Risikostratifikation upgrading	6 (5)
Risikostratifikation upgrading to high risk	3 (3)
Risikostratifikation downgrading	24 (21)

4. Vergleiche der allgemeinen Patientencharakteristika

4.1 Vergleich der Karzinomdetektion in verschiedenen Altersgruppen

Die Altersverteilung wurde bei Patienten mit einem PC, mit einem csPC und klinisch nicht-signifikantem PC betrachtet. Patienten ohne ein PC in der Biopsie hatten ein medianes Alter von 62 Jahren, SD 7,77; IQR 58-70 Jahre. Patienten mit einem PC hatten ein medianes Alter von 68 Jahren, SD 7,12, IQR 62-73 Jahre. Patienten mit einem csPC hatten ein medianes Alter von 68 Jahren, SD 7,28, IQR 63-64. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Detektionsrate für PC und csPC (PC: $p < 0,001$; csPC: $p < 0,001$). Die folgende Tabelle zeigt die Altersverteilung in den verschiedenen Subgruppen.

Tabelle 23: Vergleich der Karzinomdetektion in verschiedenen Altersgruppen

Prostatakarzinom	Alter ≤ 60 J N (%)	Alter 61-70J N (%)	Alter > 70 J N (%)	P-Wert
PC	45 (40)	110 (63)	91 (72)	$< 0,001$
csPC	33 (29)	83 (47)	77 (60)	$< 0,001$
Not csPC	12 (11)	27 (15)	14 (11)	0.312
Gesamt	112 (100)	175 (100)	127 (100)	

In der Kohorte der Patienten ≤ 60 Jahre konnte in 40% ($n=45$) ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden, in 29% ($n=33$) ein csPC. Die größte Kohorte stellt die Gruppe der 61-70 Jährigen mit einer Gesamtzahl von 175 Patienten; hiervon konnte bei 110 Patienten ein Karzinom nachgewiesen werden, (63% aller Patienten dieser Altersgruppe), bei 47% ($n=83$) fand sich ein csPC. Bei den > 70 jährigen Patienten wurde in 72% ($n=91$) ein PC nachgewiesen, in 60% ($n=77$) ein csPC. Die Klinisch nicht-signifikanten Prostatakarziome unterschieden sich zwischen den Altersgruppen wenig. Bei Patienten ≤ 60 Jahre trat in 11% ($n=12$) ein klinisch nicht-signifikantes PC auf, bei Patienten der Altersgruppe 61-70 Jahren in 15% ($n=14$) und bei Patienten > 70 Jahren in 11% ($n=14$).

Mit steigendem Alter wurden mehr PC ($p < 0,001$) und csPC ($p < 0,001$) nachgewiesen, jedoch nicht mehr klinisch nicht-signifikante PC ($p=0,312$).

4.2 Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Level

Bei der Gesamtkohorte aller Patienten zeigte sich ein medianer PSA-Wert von 8,1 (SD 6,01; IQR 5,9-11,5), in der Kohorte der Patienten mit einem PC lag der mediane PSA-Wert bei 7,8 (SD 6,4; IQR 5,8-11,2) bei Patienten mit einem csPC bei 8,0 (SD 6,91; IQR 6-12). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des PSA-Werts zwischen Patienten mit einem PC ($p=0,427$), bzw. einem csPC ($p=0,233$). Weiterhin wurde untersucht inwiefern sich die Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Gruppen unterschied.

Tabelle 24: Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Level 1

Karzinomdetektion	PSA 0-10ng/ml N (%)	PSA >10-20ng/ml N (%)	PSA >20ng/ml N(%)	P-Wert
PC	170 (60)	59 (57)	16 (60)	0.932
csPC	130 (46)	49 (48)	14 (52)	0.597
Not csPC	40 (14)	10 (10)	3 (11)	0.360
gesamt N	283 (100)	103 (100)	27 (100)	
fehlend	1	1	0	

Bei 283 Patienten (69% aller Patienten) lag der PSA-Wert zwischen 0-10 ng/ml. Hier wurden 60% ($n=170$) PC, 46% ($n=130$) csPC und 14% klinisch nicht-signifikante PC detektiert. In der PSA-Wert-Gruppe >10- 20ng/ml hatten von 103 Patienten (25% aller Patienten) 57% ($n=59$) ein PC, 48% ($n=49$) ein csPC und 10% ($n=10$) ein klinisch nicht-signifikantes PC. Bei 27 Patienten (7% aller Patienten) mit einem PSA-Wert von >20ng/ml hatten 60% der Patienten ($n=16$) ein PC, 52% ($n=14$) ein csPC und 11% ($n=3$) ein klinisch nicht-signifikantes PC. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den PSA-Gruppen. 7% aller Patienten ($n=27$) hatten einen PSA-Wert <4ng/ml. 387 Patienten (93%) einen PSA-Wert \geq 4ng/ml. In der Gruppe PSA <4ng/ml zeigte sich in 48% ein PC, in 26% ein csPC und in 22% ein klinisch nicht-signifikantes PC. Von allen detektierten PC wurden in 6% PC und in 4% csPC bei Patienten mit einem PSA-Wert < 4ng/ml detektiert. Ausschliesslich bei Vorliegen eines csPC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PSA-Gruppen ($p=0,048$).

Tabelle 25: Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Level 2

PC	13 (6)	233 (95)	0,294
csPC	7 (4)	186 (96)	0,048
Not csPC	6 (11)	47 (89)	0,158

4.3 Vergleich der Karzinomdetektion bei vorbiopsierten vs. nicht-vorbiopsierten Patienten

254 Patienten (62%) wiesen keine Vorbiopsien auf. 159 Patienten (38%) waren bereits vorbiopsiert. Bei Patienten ohne Vorbiopsie konnten 63% PC detektiert werden (n=160). 51% csPC (n=129) und 12% klinisch nicht-signifikante PC (n=31). Bei Patienten mit Vorbiopsie wurden nur 54% PC detektiert (n=86), 40% csPC (n=64) und 14% klinisch nicht-signifikante PC (n=22). Somit wurden prozentual mehr PC und csPC sowie weniger klinisch nicht-signifikante PC bei biopsienativen Patienten detektiert. Es zeigte sich jedoch nur ein statistisch signifikanter Unterschied der Detektionsrate von csPC zwischen vorbiopsierten und biopsienativen Patienten.

Tabelle 26: Vergleich allgemeiner Patientencharakteristika und Karzinomedetektion in Abhängigkeit des Status vorangegangener Biopsien

Patientencharakteristika	ohne Vorbiopsie	mit Vorbiopsien	P-Wert
Anzahl (%)	254 (62)	159 (38)	
Alter in Jahren, Mittelwert, (SD)	66 (8)	66 (7)	0.707
PSA ng/mL, Median (IQR)	7,5 (6-11)	9 (7-13)	0.695
Prostatavolumen mL, Median (IQR)	37 (27-51)	42 (31-58)	0.093
PC, N (%)	160/254 (63)	86/ 159 (54)	0.084
csPC (ISUP \geq 2), N (% v)	129//254 (51)	64 / 159 (40)	0.04
Not csPC (ISUP =1) N (%)	31/254 (12)	22/159 (14)	0.619
Anteriores PC, N (%)	40/254 (16)	29/159 (18)	0,467
Anteriores csPC, N (%)	28/254 (11)	19/159 (12)	0,750

Bei der Verteilung der anterioren PC zeigte sich, dass bei vorbiopsierten Patienten in 18% (n=29) ein anteriores PC detektiert wurde, in 12% (n=19) ein anteriores csPC. Bei den biopsienativen Patienten konnte in 16% (n=40) ein PC diagnostiziert werden, in 11% (n=28) ein csPC. Es zeigte sich kein Unterschied der Detektionsrate von anterioren PC oder csPC zwischen den Kohorten (p=0,46, p=0,75). Die allgemeinen Patientencharakteristika, Alter, PSA und Prostatavolumen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Vorbiopsien.

4.4 Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen Prostatavolumen

210 Patienten wiesen ein Prostatavolumen von < 40ml auf. 194 Patienten hatten ein Prostatavolumen von \geq 40ml. Bei einem Prostatavolumen < 40ml konnten 78% PC (n=163) und 64% (n=135) csPC diagnostiziert werden. Bei einem Volumen der Prostata \geq 40ml konnten 39% PC (n=76) und 27% csPC (n=52) detektiert werden. Bei einem Volumen < 40ml wurden mehr PC und csPC detektiert. Zwischen den Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Klinisch nicht-signifikante PC konnten in 13% (n=28) bei einem Prostatavolumen < 40ml und in 12% (n=24) bei einem Volumen \geq 40ml detektiert werden. Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p=0,774$).

Tabelle 27: Karzinomdetektion bei verschiedenen Prostatavolumina

Karzinomdetektion	Volumen <40 ml N (%)	Volumen \geq 40 ml N (%)	P-Werte
PC	163 (78)	76 (39)	< 0.001
csPC	135 (64)	52 (27)	< 0.001
not cs PC	28 (13)	24 (12)	0.774
Gesamt	210 (100)	194 (100)	

4.5 Verhältnis Volumen einer Prostatastanze zum Volumen der Prostata

Das Verhältnis des Volumens einer Prostatastanze ($r^2\pi \times l$) zum Volumen der Prostata bei Vorliegen eines PC, bzw. Vorliegen eines csPC wurde gebildet. Zur Berechnung des Volumens einer Stanze wurde eine durchschnittliche Kernlänge von 22mm bei einem Innendurchmesser einer 18Gauge Nadel von 0,838mm verwendet.

$$\frac{\text{Volumen Stanze}}{\text{Volumen Prostata}} \times 100\%$$

Bei Patienten ohne PC ergab sich ein Verhältnis von 0,36%, bei Patienten mit PC ein Verhältnis von 0,54% und bei Patienten mit einem csPC ein Verhältnis von 0,56%.

4.6 Zusammenfassung des Vergleichs allgemeiner Patientencharakteristika bei der Karzinomdetektion

Tabelle 28: Zusammenfassung Vergleich allgemeiner Patientencharakteristika bei der Karzinomdetektion

Patienten Charakteristika	Kein Krebs	PC gesamt	P-Wert
Alter, Jahre Median (SD; IQR)	62 (7.76; 58-70)	68 (7.12; 62-73)	0.001
PSA Level, ng/mL Median (SD; IQR)	8.5 (6.19; 6.0-11.6)	7.8 (6.4; 5.8-11.2)	0.427
PSAD, ng/mL/mL Median (SD; IQR)	0.16 (0.12; 0.11-0.23)	0.23 (0.23;0.15-0.36)	< 0.001
Prostatavolumen, mL Median (SD; IQR)	50 (28.8; 36-69)	32.9 (16.0; 26-43)	< 0.001
Vorbiopsierte N%	159 (38.3)	86 (35.0)	0.084

Patienten Charakteristika	Totale Kohorte	csPC	P-Wert
Alter, Jahre Median (SD; IQR)	66 (7.67;60-72)	68 (7.3; 63-74)	< 0.001
PSA Level, ng/mL Median (SD; IQR)	8.10 (6.01; 5.9-11.5)	8 (6.91; 6-12)	0.233
PSAD, ng/mL/mL Median (SD; IQR)	0.19 (0.2; 0.14-0.3)	0.24 (0.24;0.17-0.41)	< 0.001
Prostatavolumen, mL Median (SD; IQR)	38.85 (24.11;5.9-11.5)	31.6 (14.7; 25-40)	< 0.001
Vorbiopsierte N%	159 (38.3)	64 (40.3)	0.040

5. Vergleich der Charakteristika der Bildgebung

5.1 Vergleich der Karzinomdetektion „MRT in domo“ versus „MRT ex domo“

Es wurde betrachtet, ob es Unterschiede in der Karzinomdetektion bezüglich der Standorte gab, an dem das präbiopische mpMRT durchgeführt wurde. Es wurde zwischen dem Universitätsklinikum Tübingen (UKT), also „in domo“, gegenüber externen MRT, „ex domo“ unterschieden. Bei den in der Biopsie gefundenen PC stammte die Mehrheit der MRT nicht aus der Radiologie des UKT, folglich „MRT ex domo“ zu 52,5% versus „MRT in domo“ zu 47,5%.

Tabelle 29: Vergleich der Karzinomdetektion bei MRT in domo vs ex domo

Karzinomdetektion	In domo, N (%)	Ex domo, N (%)	P-Wert
PC	114 (55)	126 (65)	0.038
csPC	85 (41)	104 (54)	0.011
Not csPC	29 (14)	22 (11)	0.439
Gesamt	208 (100)	194 (100)	

Bei der Kohorte der „in-domo durchgeführten MRT“ zeigten sich in 55% ein PC, in 41% ein csPC und in 14% ein klinisch nicht-signifikantes PC. Bei der „ex domo“-Kohorte konnte in 65% ein PC detektiert werden, in 54% ein csPC und in 11% ein klinisch nicht-signifikante PC. Die externe MRT Kohorte zeigte somit mehr PC und csPC, weniger klinisch nicht-signifikante PC. Diese Unterschiede für das Vorliegen eines PC oder csPC sind statistisch signifikant. (PC:p=0,038, csPC: p=0,011). Bei Vorliegen eines klinisch nicht-signifikanten PC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (P=0,439).

5.2 Vergleich unterschiedlicher Zeitabstände zwischen MRT und BX bei Vorliegen eines PC, bzw. csPC

Es wurde die Variable des Zeitabstands zwischen dem mpMRT und der Biopsie bei Patienten mit einem PC, bzw. einem csPC verglichen. Die Gruppe der Karzinompatienten wies einen mittleren Zeitabstand von 54 Tagen auf. Bei der Gruppe ohne PC lag dieser bei 77 Tagen. Es gab keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0,135).

Tabelle 30: Vergleich der Lageparameter Zeitspanne MRT zur Bx bei Vorliegen eines PC

Zeit MRT zu Bx in Tagen	Gesamte Bx	Kein PC	PC	Cs PC
N	402	162	238	188
Mittelwert	63	77	54	51
SD	127.3	177.0	76.7	73.0
P-Wert			0.135	0.05

Der Zeitabstand zwischen MRT und Biopsie unterschied sich auch zwischen den Gruppen der klinisch signifikanten PC (51 Tage) und klinisch nicht-signifikanten PC (68 Tage). Der P-Wert entspricht exakt dem Signifikanzniveau ($p=0,05$), bei jedoch sehr großen Standardabweichungen, sodass eine statistische Signifikanz fraglich bleibt.

5.3 Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PI-RADS-Scores

Es wurde die Verteilung unterschiedlicher PI-RADS-Scores betrachtet. Bei 69 Patienten wiesen die Läsionen im präbiptischen MRT einen PI-RADS-Score < 3 aus. In dieser Gruppe zeigte sich in 19% ($n=13$) ein PC, in 81% ($n=56$) kein PC, in 7% ($n=5$) ein csPC und in 13% ($n=9$) ein klinisch nicht-signifikantes PC. 323 Patienten wiesen in den Läsionen im präbiptischen MRT einen PI-RADS-Score von ≥ 3 auf, hier zeigte sich in 69% ein PC, in 56% ein csPC und in 13% ein klinisch nicht-signifikantes PC. In 31% war in dieser Gruppe kein PC zu finden. Die Gesamtzahl an Karzinomen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der PI-RADS-Verteilung. Es wurden bei PI-RADS 1 und 2 signifikant weniger PC, csPC jedoch nicht signifikant mehr klinisch nicht-signifikante PC detektiert als bei PI-RADS 3-5.

Tabelle 31: Vergleich der Karzinomdetektion bei PI-RADS $<\geq 3$

Karzinomdetektion	PI-RADS < 3 , N (%)	PI-RADS ≥ 3 , N (%)	P-Wert
Kein PC	56 (81)	101 (31)	
PC	13 (19)	222 (69)	< 0.001
CsPC	5 (7)	181 (56)	< 0.001
Not csPC	9 (13)	41 (13)	0.937
Gesamte Bx	69 (100)	323 (100)	

Die nachfolgende Tabelle gibt die detaillierte Auflistung der Karzinomdetektionen bei den verschiedenen PI-RADS-Scores. 22 Werte fehlen.

Tabelle 32: Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PI-RADS-Scores

Karzinomdetektion	PI-RADS 1 N (%)	PI-RADS 2 N (%)	PI-RADS 3 N (%)	PI-RADS 4 N (%)	PI-RADS 5 N (%)	P-Wert
Kein PC	3 (75)	53 (82)	45 (56)	49 (25)	7 (14)	
PC	1 (25)	12 (18)	36 (44)	144 (75)	42 (86)	< 0.001
csPC	1 (25)	4 (6)	21 (26)	121 (63)	39 (80)	<0.001
Not csPC	0 (0)	8 (12)	15 (18)	23 (12)	3 (6)	0,206
gesamt	4 (100)	65 (100)	81 (100)	193 (100)	49 (100)	

Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei PI-RADS 1 nur ein PC gefunden wurde, dieses war klinisch signifikant. Bei einem PI-RADS-Score von 2 konnte in 18% ein PC, in 6% ein csPC PC detektiert werden. 44% der Patienten mit PI-RADS 3 wiesen ein PC auf, 26% ein csPC. Bei einem PI-RADS-Score von 4 erfolgte in 75% der Fälle eine Karzinomdetektion, 63% der csPC und 12% der klinisch nicht-signifikanten PC. Während ein PI-RADS 5 als hochgradiger Malignitätshinweis in 86% bzw. 80% bei PC, bzw. csPC verzeichnet wurde. Der Unterschied zwischen den PI-RADS-Gruppen war statistisch signifikant bei Vorliegen eines PC ($p < 0,001$), bzw. csPC ($p < 0,001$) jedoch nicht in der Gruppe der klinisch nicht-signifikanten PC ($p = 0,206$).

5.4 Vergleich der Grade Group Verteilung entsprechend dem PI-RADS-Score

Die folgende Tabelle listet die Verteilung der Grade Groups der Biopsie entsprechen der PI-RADS-Scores des präbiopsischen MRT auf. 20 Werte fehlen.

Tabelle 33: Verteilung der Grade Group und PI-RADS-Scores

Grade Group	PI-RADS 1 N (%)	PI-RADS 2 N (%)	PI-RADS 3 N (%)	PI-RADS 4 N (%)	PI-RADS 5 N (%)
Grade Group 1	0 (0)	9 (70)	15 (42)	23 (16)	3 (7)
Grade Group 2	0 (0)	2 (15)	14 (39)	45 (31)	10 (24)
Grade Group 3	0 (0)	0 (0)	3 (8)	26 (18)	12 (29)
Grade Group 4	0 (0)	0 (0)	1 (3)	37 (26)	8 (19)
Grade Group 5	1 (0)	2 (15)	3 (8)	13 (9)	9 (21)
gesamt	1 (100)	13 (100)	36 (100)	144 (100)	42 (100)

Eine MRT-Läsion mit einem PI-RADS-Score von 1 detektierte eine Grade Group 5. Bei einem PI-RADS-Score von 2 zeigten sich in 70% eine Grade Group von 1, in 15% ein PC der Grade Group 2, sowie in 15% ein Tumor der Grade Group 5. Im MRT als PI-RADS 3 beschriebene Läsionen ergaben in der Biopsie in 42% eine Grade Group 1, in 39% eine Grade Group 2, in 8% eine Grade Group 3, in 3% eine Grade Group 4 und in 8% eine Grade Group 5. PI-RADS 4 Läsionen im MRT korrelierten in der Biopsie in 16%, bzw. 31% mit der Grade Group 1, bzw. Grade Group 2, in 18% mit Grade Group 3, in 26% mit der Grade Group 4 und in 9% mit der Grade Group 5. Hochgradig Malignomverdächtige Läsionen, die im MRT als PI-RADS 5 klassifiziert wurden erwiesen sich in der Biopsie in 7% als Grade Group 1, in 24% als Grade Group 2, in 29% eine Grade Group 3, in 19% eine Grade Group 4 und in 21% eine Grade Group 5. PI-RADS 3-5 waren mit einer höheren Grade Group korreliert ($P < 0.001$).

5.5 Lokalisation karzinomhaltiger Stanzen

50% der karzinomhaltigen Stanzen waren rechtsseitig, 34% linksseitig und 17% beidseits lokalisiert. Bei den klinisch signifikanten Karzinomen war die Mehrheit der karzinomhaltigen Stanzen mit 51,1% rechtsseitig lokalisiert, während linksseitig 31% und beidseitig 18% lokalisiert waren. Bei den klinisch nicht-signifikanten Karzinomen war die Seitenverteilung links- und rechtsseitig ausgeglichener mit je 44% und 12% beidseits.

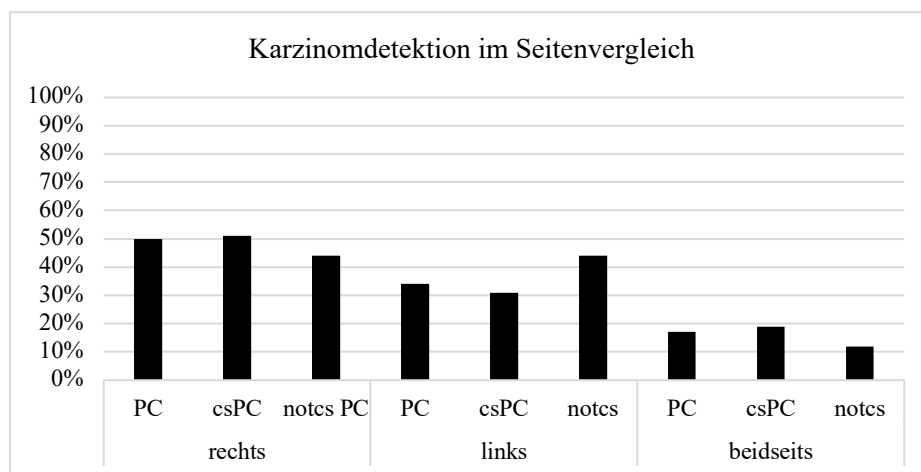


Abbildung 8: Vergleich der Karzinomdetektion im Seitenvergleich

Es zeigte sich, dass Stanzeln mit Anteilen eines PC, bzw. csPC zu 32%, bzw. 32 in der Basis der Prostata zu finden waren. Der mittlere Abschnitt der Prostata wies in 42%, bzw. 43% maligne Anteile eines PC, bzw. csPC auf. Die malignen Stanzeln in der Apexregion machten 26% der PC und 25% der csPC aus.

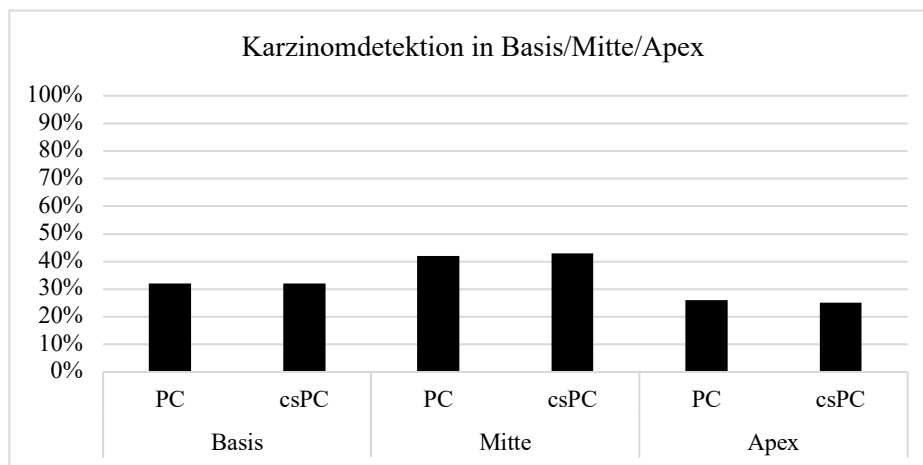


Abbildung 9: Detektion von PC und csPC in Basis/Mitte/Apex

Von 666 verdächtigen Arealen im mpMRT, die biopsiert wurden, wurden in dieser Studie Karzinomanteile in 54% (n=358) in den Stanzeln detektiert, davon waren 80% klinisch signifikant (n=287) und 20% klinisch nicht-signifikant (n=71). Es wurde untersucht in welcher Zone der Prostata sich die Stanzeln mit Anteilen eines csPC befanden. 63% der positiven Stanzeln mit Anteilen eines csPC lagen in der peripheren Zone. 23% in der TZ, 7% in der CZ und 7% in der AS.

Tabelle 34: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata 1

Zone	Lokalisationen verdächtiger Areale im MRT N (%)	Lokalisationen positiver Stanzeln mit Anteilen eines csPC N(%)
PZ	394 (59)	180 (63)
TZ	177 (27)	67 (23)
CZ	56 (8)	21 (7)
AZ	39 (6)	19 (7)
Gesamt	666 (100)	287 (100)

Die Periphere Zone wurde weiter untergliedert in posterolaterale, posteromediale und anteriore periphere Zone. Die Transitionalzone in ihren anterioren und posterioren Anteil.

Tabelle 35: Läsionen entsprechend der Zonierung 2

Zone	Lokalisationen der verdächtigen Areale im MRT N (%)	Lokalisationen positiver Stenzen mit Anteilen eines csPC in der Biopsie N (%)
PZpl	203 (30)	98 (34)
PZpm	114 (17)	50 (17)
PZa	77 (12)	32 (11)
TZp	77 (12)	24 (8)
TZa	100 (15)	43 (15)
CZ	56 (8)	21 (7)
AS	39 (6)	19 (7)
gesamt	666 (100)	287 (100)

Es zeigte sich, dass 34% der csPC in der posterolateralen Zone, 17% in der posteromedialen Zone und 11% in der anterioren peripheren Zone detektiert wurden. In der Transitionalzone lagen 23 % der Läsionen mit Anteilen eines csPC, in der zentralen Zone 7% und anterioren Zone 7 % der positiven Läsionen.

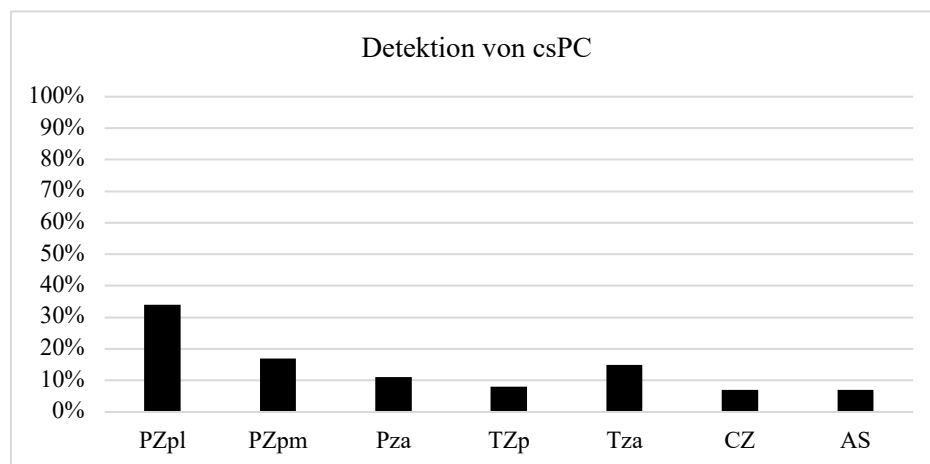


Abbildung 10: Detektion von csPC in den Regionen der Prostata

In der untenstehenden Tabelle wurden die Areale mit karzinomhaltigen Anteilen der Prostata entsprechend der Zonierung der Prostata unterteilt in ihre einzelnen Regionen aufgelistet.

Tabelle 36: Lokalisationen der Läsion in der Biopsie mit Anteilen eines PC, bzw. csPC

Lokalisation nach Barrett	Verdächtige Areale im MRT N (%)	Lokalisationen positiver Stenzen mit Anteilen eines PC N (%)	Lokalisationen positiver Stenzen mit Anteilen eines csPC N(%)
Basis			
PZpl	72 (11)	44 (12)	32 (11)
PZa	20 (3)	9 (3)	9 (3)
TZp	27 (4)	9 (3)	9 (3)
TZa	35 (5)	16 (5)	14 (5)
CZ	56 (8)	28 (8)	21 (7)
AS	11 (82)	8 (2)	6 (2)
Mitte			
PZpl	84 (13)	52 (15)	43 (15)
PZpm	80 (12)	44 (12)	36 (13)
PZa	28 (4)	12 (3)	12 (4)
TZp	31 (5)	12 (3)	9 (3)
TZa	41 (6)	22 (6)	17 (6)
AS	13 (2)	9 (3)	6 (2)
Apex			
PZpl	47 (7)	28 (8)	23 (8)
PZpm	34 (5)	18 (5)	14 (5)
PZa	29 (4)	13 (4)	11 (4)
TZp	19 (3)	10 (3)	6 (2)
TZa	24 (4)	15 (4)	12 (4)
AS	15 (2)	9 (3)	7 (2)
gesamt	666 (100)	358 (100)	287 (100)
Gesamt %	100	53.8%	43.1%

5.6 PC und csPC der anterioren Zone

In der anterioren Zone der Prostata (PZa, TZa und AS) lagen 32% (n= 216) der im MRT gefundenen auffälligen Areale. Hiervon zeigte sich in den entnommenen Stanzen in 52% (n=113) Anteile eines anterioren PC und in 44% der Stanzen (n=94) Anteile eines csPC. Folglich enthielten 83% (94/113) der anterioren Stanzen Anteile eines csPC. Insgesamt fanden sich 69 PC in der anterioren Zone und 47 csPC. 24% aller csPC dieser Studie und 28% aller PC wurden in der anterioren Zone detektiert. Nicht-signifikante PC wurden in 22 Fällen detektiert, 32% aller anterioren PC. 41,5% aller klinisch nicht-signifikanten PC.

Tabelle 37: Positive Stanzen in der Anterioren Zone bei PC

PZa, Tza, AS	Anteriore MRT-Läsionen N%	Positive Stanzen mit einem PC N%	anteriore Anteile Positive Stanzen mit einem csPC N%
N	216	113 (52)	94 (44)

Tabelle 38: Anteriore PC

PZa, Tza, AS	Anteriore PC	Anteriore csPC	Anteriore not csPC
N	69	47	22
% an anterioren Karzinomen	100	68	32
% an Karzinomen gesamt	28	24	42

5.7 Zusammenfassung der Charakteristika der Bildgebung

Tabelle 39: Zusammenfassung Charakteristika der Bildgebung

Charakteristika der Bildgebung	Gesamte Bx	PC	csPC	Kein PC
PI-RADS-Score, Median (SD; IQR)	4 (0.944; 3-4)	4 (0.763; 4-4)	4 (0.677; 4-4)	3 (0.953;2-4)
PI-RADS <3 N	69	14	5	53
PI-RADS ≥3 N	323	222	181	101
PI-RADS 4&5 N	242	186	160	56
MRT in domo N, (mean, SD)	208 (0.52; 0.5)	114 (0.48; 0.5)	85 (0.45; 0.499)	94 (0.58; 0.495)
Zeit MRT zu Bx, Tage, mean (SD)	63.29 (127.29)	54.87 (76.82)	50.65 (72.71)	76.50 (177.03)
Anteriore Karzinome N (%)		69 (28.0)	47 (24.4)	

6. Vergleich der Target Biopsien (RA-TB) und systematische Biopsien (RA-SB)

6.1 Karzinomdetektion in RA-TB und RA-SB

180 PC wurden in den Targetstanzen detektiert (73% aller PC), davon waren 153 Prostatakarzinome klinisch signifikant (79 % aller csPC). 27 klinisch nicht-signifikanten PC wurden in den Targetstanzen detektiert (51 % aller klinisch nicht-signifikanten PC). 200 PC (81% aller PC) wurden in den systematischen Stanzen gefunden, davon waren 162 csPC (84 % aller csPC) klinisch signifikant. Es wurden 38 klinisch nicht-signifikante PC in der RA-SB detektiert (72% aller klinisch nicht-signifikanten PC). 20% mehr als in der RA-TB. In 142/246 Fällen (58%) wurde ein PC durch die Kombination aus RA-TB und RA-SB detektiert.

Tabelle 40: Karzinomdetektion in RA-TB und RA-SB

Prostatakarzinome	RA-TB N (%)	RA-SB N (%)
PC	180 (73)	200 (81)
Cs PC	153 (79)	162 (84)
Not-csPC	27 (51)	38 (72)
Nur PC	46/246 (19)	66/246 (27)
Nur csPC	31/193 (16)	40/193 (21)
Nur not csPC	15/53 (28)	26/53 (49)
Positive Stanzen	592	652

Nur in den Target Biopsien wurden 46 Karzinome (19 % aller Karzinome) gefunden. Bei diesen waren keine malignen Zellen in den systematischen Biopsien zu finden. Davon waren 67% (n=31/46) Karzinome klinisch signifikant, 16% aller csPC. N=15 klinisch nicht-signifikante PC wurden **nur** in RA-TB detektiert, 28% aller klinisch nicht-signifikanten PC. **Nur** in RA-SB wurden 49% aller klinisch nicht-signifikanten PC detektiert (26/53), 27% aller PC (n=66/246) und 21% aller csPC (n=40/193). Von den **nur** in der RA-SB detektierten PC waren 61% csPC (n= 40/66). **Nicht** in der RA-TB detektiert wurden 27% der PC, bzw. 21% der csPC und 49% der klinisch nicht-signifikanten PC. **Nicht** in der RA-SB detektiert wurden 19% der PC, 16% der csPC und 28% der klinisch nicht-signifikanten PC. Somit verpasste die RA-TB mehr PC, csPC. Es wurden jedoch auch weniger klinisch nicht-signifikante PC mittels RA-TB detektiert.

Tabelle 41: Nicht-detektierte PC in RA-TB und RA-SB

Prostatakarzinome	Verpasste in RA-TB N (%)	Verpasst in RA-SB N (%)
PC	66/246 (27)	46/246 (19)
csPC	40/193 (21)	31/193 (16)
Not csPC	26/53 (49)	15/53 (28)

6.2 Höchste Grade Group (ISUP) in RA-TB und RA-SB

Es wurden das histologische Grading der in der RA-TB und RA-SB gefundenen PC ausgewertet. Der Median der Grad Group Verteilung betrug in der RA-TB 2, (SD 1,62; IQR 1-3) in der RA-SB 2 (SD 1,56; IQR: 1-3).

Tabelle 42: Lageparameter der Grade Group Verteilung in RA-TB und RA-SB

Lageparameter	Grade Group gesamt (RA-TB+RA-SB)	Grade Group RA-TB	Grade Group RA-SB
Median	2.00	2.00	2.00
SD	1.33	1.62	1.56
IQR	2-4	1-3	1-3
Dominant Grade Group	75/246 (30%)	72/246 (29%)	99/246 (40%)

Die höchste Grade Group (dominante Grade Group) wurde in der RA-TB in 29% (n= 72/246) in der RA-SB in 40% (n= 99/246) detektiert. In 30% der Fälle wurde die höchste Grade Group sowohl in RA-TB als auch RA-SB detektiert (n=75/246). In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeitsverteilung der maximalen Grade Group dargestellt.

Tabelle 43: Verteilung der maximalen Grade Group in RA-TB und RA-SB 1

Grade Group	Gesamte Bx N (%)	in RA-TB (N%)	in RA-SB N (%)
Grade group I	53 (100)	39 (74)	56 (106)
Grade group II	73 (100)	57 (78)	59 (81)
Grade group III	42 (100)	30 (71)	30 (71)
Grade group IV	47 (100)	35 (74)	32 (68)
Grade group V	31 (100)	19 (62)	23 (74)
gesamt	246 (100)	180 (73)	200 (81)

Die korrekte Grade Group konnte in der RA-TB in 73% und der RA-SB in 81% korrekt abgebildet werden.

Tabelle 44: Verteilung der maximalen Grade Group in RA-TB und RA-SB 2

Grade Group	Höchste Grade Group in RA-TB + RA-SB, N (%)	Höchste Grade Group in RA-TB, N(%)	Höchste Grade Group in RA-SB, N(%)
ISUP Grade Group 1	53 (100)	39 (74)	56 (106)
ISUP Grade Group ≥ 2	193 (100)	141 (73)	144 (75)

In RA-TB wären bei alleiniger Anwendung 74% der Grade Group 1 PC gefunden worden, in der RA-SB 106%. Klinisch signifikante PC hätten sich bei alleiniger Auswertung der RA-TB in 73% gezeigt, in der RA-SB in 75%. Die RA-TB detektierte weniger klinisch nicht-signifikante PC, jedoch auch weniger csPC.

6.3 Risikostratifikation in RA-TB und RA-SB und Änderung der Risikostratifikation nach RPX bei Karzinomen in RA-TB und RA-SB

Durch die RA-TB konnten 58% Low Risk Karzinome (n= 23/40), 69% Intermediate Risk Karzinome (n= 85/124) und 88% High Risk Karzinome (n= 72/82) detektiert werden. Durch die RA-SB wurden 78% Low Risk Karzinome (n= 31/40), 81% Intermediate Risk Karzinome (n= 101 /124) und 83% High Risk Karzinome (n=68/82) detektiert. Die RA-SB detektierte anteilig mehr Low Risk und Intermediate Risk Karzinome, jedoch weniger High Risk Karzinome.

Tabelle 45: Risikostratifikation in RA-TB und RA-SB

Risikostratifikation	Gesamte Bx N (%)	in RA-TB N (%)	in RA-SB % N (%)
Low Risk PC	40 (100)	23 (58)	31 (78)
Intermediate Risk PC	124 (100)	85 (69)	101 (81)
High Risk PC	82 (100)	72 (88)	68 (83)
Gesamt	246 (100)	180 (73)	203 (81)

Nach Radikaler Prostatektomie konnte in 57% der PC (n=64) die mittels der RA-TB erzielte Risikostratifikation bestätigt werden, die mittels der RA-SB erzielte Risikostratifikation konnte in 60% der PC (n=67) bestätigt werden.

Tabelle 46: Änderung der Risikostratifikation nach RPX bei Karzinomen aus RA-TB und RA-SB

Änderung Riskstratifikation nach RPX	RA-TB N (%)	RA-SB N(%)
korrekt	64 (57)	67 (60)
Änderung	48 (43)	45 (40)
upgrading	26 (23)	23 (21)
downgrading	22 (20)	22 (20)
Upgrading to high risk	3 (3)	3 (3)
gesamt	112 (100)	112 (100)

In 43% der Fälle (n=48) änderte sich nach RPX durch eine Änderung der ISUP-Klassifikation die Risikostratifikation. In 23% musste nach RPX die Risikostratifikation nur aus der RA-TB hochgestuft werden (n=26), in 21% (n=23) aus der RA-SB. Durch die RA-SB wurden 60% der Karzinome richtig klassifiziert (n=67), bei 40% der PC (n=45) änderte sich nach RPX die Klassifikation. 21% der PC aus der RA-SB musste höhergestuft werden (n=23), 20% mussten herabgestuft werden (n=22).

6.4. Lokalisierung der positiven Läsionen mit Anteilen eines PC in RA-TB und RA-SB

Die Lokalisierung der positiven Läsionen in der RA-TB und RA-SB wurden getrennt analysiert, die untenstehende Tabelle gibt eine Übersicht:

Tabelle 47: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata bei PC in RA-TB und RA-SB

Lokalisation PC gesamt	RA-TB positiv N (%)	RA-SB positiv N (%)	Mehr positiv Target (T) oder Systemisch (S)	Nur in RA-TB positiv N (%)	Nur in RA-SB positiv N (%)	Mehr positiv Target (T) oder Systemisch (S)
Basis						
PZpl	35 (12.3)	37 (13.7)	S	7 (8.0)	9 (12.3)	S
PZa	8 (2.8)	7 (2.6)	T	3 (3.4)	1 (1.4)	T
CZ	16 (5.6)	23 (8.5)	S	4 (4.5)	12 (16.4)	S
TZa	15 (5.2)	12 (4.4)	T	3 (3.4)	1 (1.4)	T
TZp	9 (3.2)	5 (1.9)	T	3 (3.4)	0	T
AS	7 (2.5)	5 (1.9)	T	2 (2.3)	1 (1.4)	T
Mitte						
PZpl	35 (12.3)	45 (16.7)	S	7 (8.0)	16 (21.9)	S
PZpm	34 (11.9)	37 (13.7)	S	6 (6.8)	10 (13.7)	S
PZa	10 (3.5)	8 (3.0)	T	5 (5.7)	2 (2.7)	T
TZa	19 (6.7)	16 (6.0)	T	6 (6.8)	3 (4.1)	T
TZp	9 (3.2)	8 (3.0)	T	4 (4.5)	3 (4.1)	T
AS	8 (2.8)	6 (2.2)	T	3 (3.4)	1 (1.4)	T
Apex						
PZpl	23 (8.0)	18 (6.7)	T	10 (11.4)	5 (6.8)	T
PZpm	14 (4.9)	13 (4.8)	T	6 (6.8)	4 (5.7)	T
PZa	13 (4.6)	7 (2.6)	T	7 (8.0)	0	T
TZa	13 (4.6)	10 (3.7)	T	5 (5.7)	2 (2.7)	T
TZp	7 (2.5)	7 (2.6)	T/S	3 (3.4)	3	T/S
AS	9 (3.2)	5 (1.9)	T	4 (4.5)	0	T
gesamt	284 (100)	269 (100)		88 (100)	73 (100)	

Es zeigte sich, dass die RA-TB in den meisten Regionen der Prostata mehr positive Läsionen detektierte als die RA-SB. Eine Ausnahme hiervon stellten an der Basis der Prostata die posteriorlaterale Zone und die Zentralen Zone, in der Mitte der Prostata die posterolateral und posteriomedial Zone dar, in diesen Bereichen verifizierten die RA-SB mehr PC als die RA-TB. Darüberhinaus ist auffällig, dass diese Zonen die höchste positive Stanzenanzahl enthielten.

Die nachfolgende Abbildung visualisiert, in Anlehnung an übliche Darstellungen der Prostata wie bei Mischinger et al. und Dickinson et al. zu finden, die Mehrdetektion von PC durch die RA-TB und RA-SB.

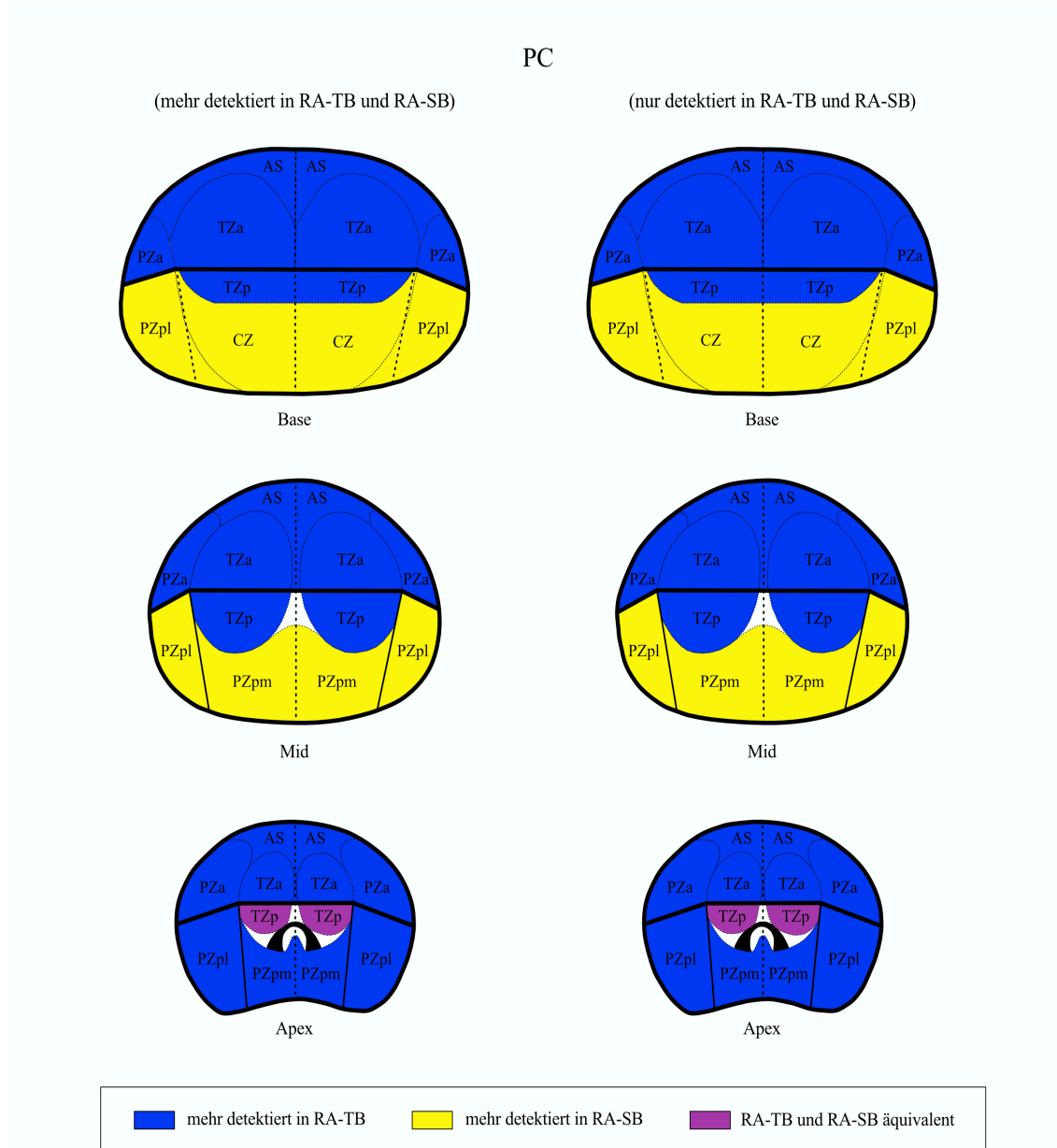


Abbildung 11: Verteilung der PC in RA-TB und RA-SB und Verteilung der PC nur in RA-TB und RA-SB

6.5 Lokalisation bei csPC in RA-TB und RA-SB

Es wurde verglichen, in welchen Regionen die zielgerichteten Stanzen (RA-TB), bzw. die systematischen Stanzen (RA-SB) Anteile eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms enthielten.

Tabelle 48: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata bei csPC in RA-TB und RA-SB

Lokalisation csPC gesamt	RA-TB positiv N (%)	RA-SB positiv N (%)	Mehr positiv Target (T) oder Systemisch (S)	Nur in RA-TB positiv N (%)	Nur in RA-SB positiv N (%)	Mehr positiv Target (T) oder Systemisch (S)
PZpl	29 (12.0)	28 (12.5)	T	4 (6.8)	3 (6.4)	T
PZa	8 (3.3)	7 (3.1)	T	2 (3.4)	1 (2.1)	T
CZ	13 (5.4)	18 (8.1)	S	2 (3.4)	8 (17.0)	S
TZa	13 (5.4)	10 (4.4)	T	3 (5.1)	1 (2.1)	T
TZp	9 (3.7)	5 (2.2)	T	3 (5.1)	0	T
AS	5 (2.1)	4 (1.8)	T	2 (3.4)	1 (2.1)	T
Mitte						
PZpl	31 (12.9)	38 (17.0)	S	4 (6.8)	12 (25.5)	S
PZpm	30 (12.4)	32 (14.3)	S	4 (6.8)	6 (12.8)	S
PZa	10 (4.1)	8 (3.6)	T	4 (6.8)	2 (4.3)	T
TZp	7 (2.9)	6 (2.7)	T	3 (5.1)	2 (4.3)	T
TZa	14 (5.8)	13 (5.8)	T	4 (6.8)	3 (6.4)	T
AS	5 (2.1)	4 (1.8)	T	2 (3.4)	1 (2.1)	T
Apex						
PZpl	21 (8.7)	15 (6.7)	T	7 (11.8)	2 (4.3)	T
PZpm	12 (5.0)	11 (4.9)	T	3 (5.1)	2 (4.3)	T
PZa	11 (4.6)	7 (3.1)	T	4 (6.8)	0	T
TZp	5 (2.1)	5 (2.2)	T/S	1 (1.7)	1 (2.1)	T/S
TZa	10 (4.1)	9 (4.0)	T	3 (5.1)	2 (4.3)	T
AS	7 (2.9)	3 (1.3)	T	4 (6.8)	0	T
gesamt	240 (100)	223 (100)		59 (100)	47 (100)	

Bei der Betrachtung ausschließlich klinisch signifikanter PC zeigte sich, dass die RA-TB in fast allen Regionen mehr positive Stanzen detektierte als die RA-SB, jedoch wurden auch hier in der zentrale Zone an der Prostatabasis und in der Mitte der Prostata in der posteriorlateralen und posteromedialen Zone mehr positive Stanzen durch die RA-SB detektiert.

Die nachfolgende Abbildung visualisiert in gleicher Art die Mehrdetektion von csPC durch die RA-TB und RA-SB.

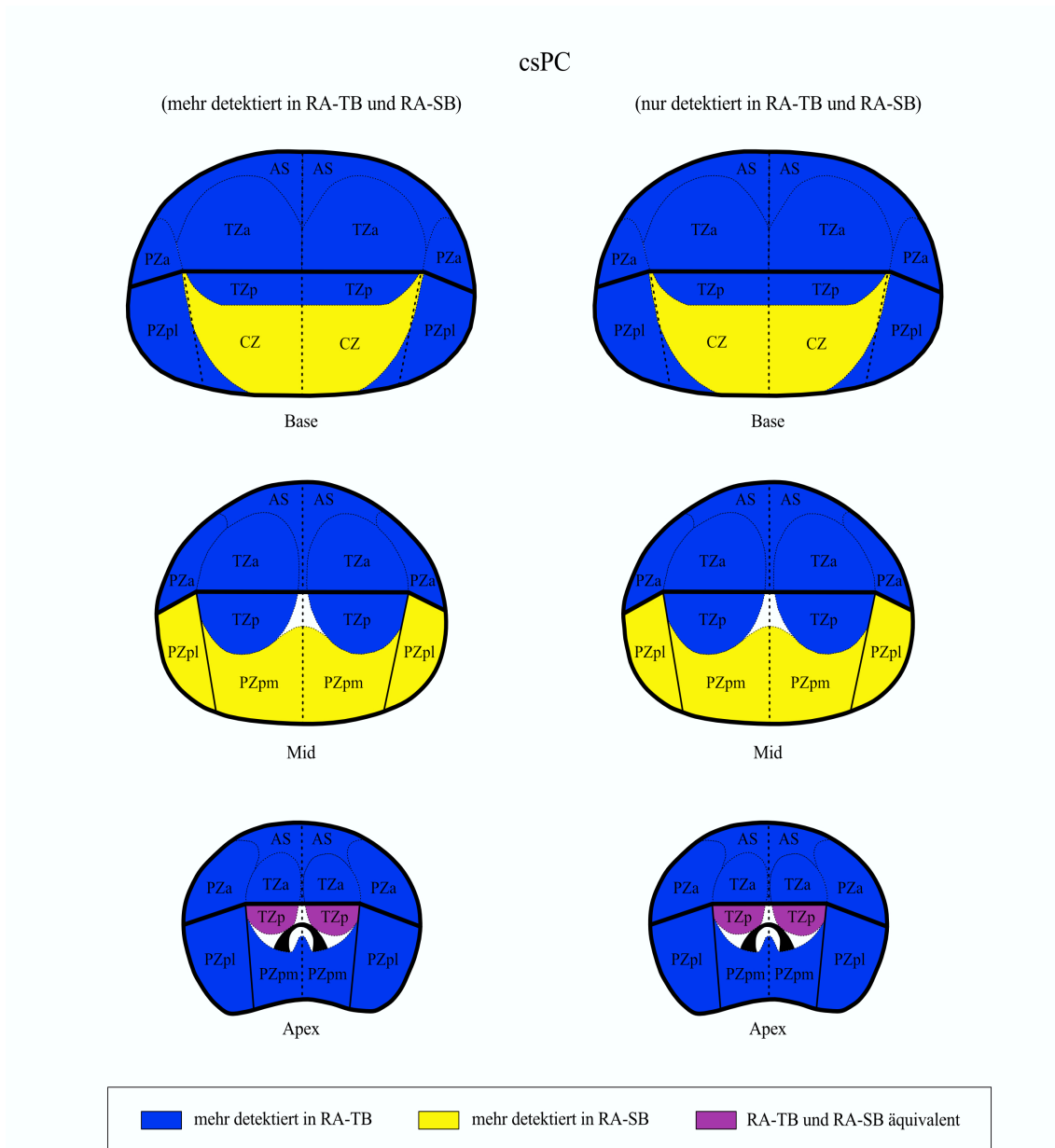


Abbildung 12: Verteilung der csPC in RA-TB und RA-SB und Verteilung der csPC nur in RA-TB und RA-SB

6.6 Detektion anteriorer PC und csPC in RA-TB und RA-SB

90% der anterioren positiven Stenzen konnten in der RA-TB gewonnen werden (n=102/113), 67% in der RA-SB (n=76/113). 30% der positiven anterioren Stenzen konnten **nur** in der RA-TB (n= 35/113) und 10% (n=11/113) **nur** in der RA-SB detektiert werden.

In der RA-TB konnten 88% aller positiven Stenzen mit Anteilen eines **csPC** detektiert werden (n=83/94), in der RA-SB 69% (n=65/94). **Nur** in der RA-TB konnten lediglich 30% (n=28/94) der positiven Läsionen mit Anteilen eines csPC gefunden werden, **nur** in der RA-SB 12% (n=11/94).

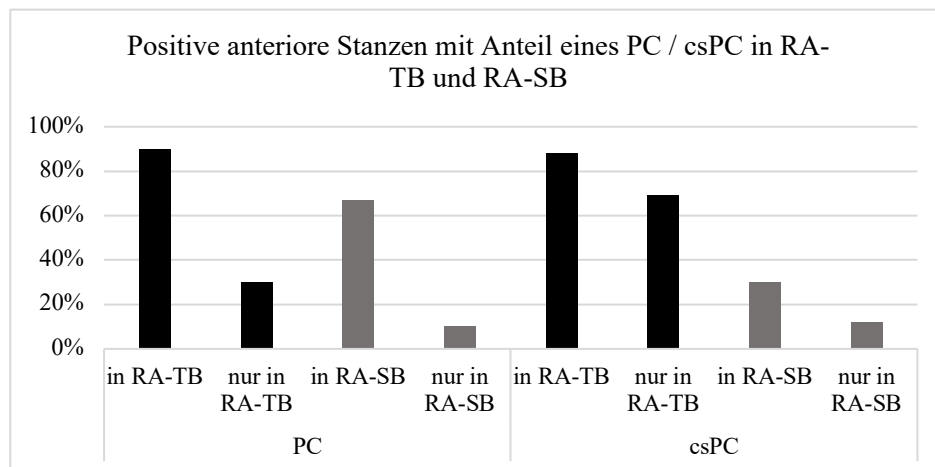


Abbildung 13: Anteriore Läsionen mit Anteil eines PC/csPC in RA-TB und RA-SB, bzw. nur in RA-TB und RA-SB

10% (11/113) der positiven anterioren Stenzen mit Anteilen eines PC wurden **nicht** in der RA-TB detektiert. 33% (37/113) **nicht** in der RA-SB. Von den positiven anterioren Stenzen mit Anteilen eines csPC wurden 12% (11/94) **nicht** durch die RA-TB gefunden, 31% (29/94) **nicht** durch die RA-SB.

6.7 Zusammenfassung aus RA-TB und RA-SB

Tabelle 49: Zusammenfassung des Outcomes aus RA-TB und RA-SB

Biopsieteil	Biopsieoutcome	N (%)
RA-SB	PC	200 (81)
	csPC	162 (84)
	Not csPC	38 (72)
	Nur in RA-SB detektierte PC	66 (27)
	Nur in RA-SB detektierte csPC	40 (21)
	Nur in RA-SB detektierte not csPC	26 (49)
	Nicht gefundene PC	46 (19)
	Nicht gefundene csPC	31 (16)
	Nicht gefundene not csPC	15 (28)
	Anzahl der Krebsstanzen	652
	Low Risk Karzinom	31 (78)
	Intermediate Risk Karzinom	101 (83)
	High Risk Karzinom	68 (83)
	Korrekte Risikostratifikation nach RPX	67 (60)
	Upgrading der Risikostratifikation	23 (21)
	Downgrading der Risikostratifikation	22 (20)
	Anteriore Stanzen mit Anteilen eines PC	76 (67)
	Anteriore Stanzen mit Anteilen eines csPC	65 (69)
	Nur in der RA-SB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines PC	11 (10)
	Nur in der RA-SB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines csPC	11 (12)
	Nicht in der RA-SB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines PC	37 (33)
	Nicht in der RA-SB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines csPC	29 (31)
RA-TB	PC	180 (73)
	csPC	153 (79)
	Not csPC	27 (60)
	Nur in RA-TB detektierten PC	46 (19)
	Nur in RA-TB detektierten csPC	31 (16)
	Nur in RA-TB detektierten not csPC	15 (28)
	Nicht gefundene PC	66 (27)
	Nicht gefundene csPC	40 (21)
	Nicht gefundene not csPC	26 (49)
	Anzahl der Krebsstanzen	592
	Low Risk Karzinom	23 (58)
	Intermediate Risk Karzinom	85 (69)
	High Risk Karzinom	72 (88)
	Korrekte Risikostratifikation nach RPX	64 (57)
	Upgrading der Risikostratifikation	26 (23)
	Downgrading der Risikostratifikation	22 (20)
	Anteriore Stanzen mit Anteilen eines PC	102 (90)
	Anteriore Stanzen mit Anteilen eines csPC	83 (88)
	Nur in der RA-TB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines PC	35 (30)
	Nur in der RA-TB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines csPC	28 (30)
	Nicht in der RA-TB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines PC	11 (10)
	Nicht in der RA-TB detektierte ant. Stanzen mit Anteilen eines csPC	11 (12)

IV Diskussion

In der onkologischen Versorgung weltweit nimmt das Karzinom der Prostata eine zentrale Rolle ein, sein Stellenwert ist unabdingbar, die Diagnostik und Erkennung von Prostatakarzinomen durch die Biopsie der Prostata somit essentiell. Derzeit divergieren die Meinungen und Möglichkeiten zur optimalen Durchführungen einer Prostatabiopsie in den Details deutlich. Es wird über Art und Schema der Biopsie bei verschiedenen Patientengruppen, die Durchführung einer mpMRT, die Stichroute (transrektal vs. transperineal), die Gabe einer Antibiose und Verwendung einer Analgesie debattiert (Davis et al., 2015). Vor diesem Hintergrund und nicht zuletzt seit der PROMIS-Studie, die die Vorteile eines präbiopischen MRT verdeutlichte, werden gezielte Biopsien empfohlen.

Bisher existieren viele Strategien und Lösungsansätze für gezielte, bildgebungsgestützte Biopsien, jedoch sind diese stark von der Anwenderkompetenz abhängig, zeitaufwendig oder teuer und können so derzeit, wie Mischinger et al. beschrieben, hauptsächlich in Zentren angeboten werden (Mischinger et al., 2018). Vor diesem Kontext postulierte die Arbeitsgruppe die Hypothese, dass die Einführung eines robotisch-assistierten Systems, wie dem hier vorliegenden iSR'obot Mona Lisa, eine suffiziente Chance sein könnte, künftig gerade die Lern- oder Erfahrungskurve im Umgang mit bildunterstützten gezielten Biopsien zu verkürzen (Mischinger et al., 2018). 2011 präsentierten Ho et al. bereits Daten bezüglich robotisch-assistierten (RA) transperinealen Biopsien (Ho et al., 2011). Über Fusionsbiopsien mittels des iSR'obot Mona Lisa Systems berichteten Arbeitsgruppen der Universität Tübingen seit 2017 (Kaufmann et al., 2017).

1. Detektionsraten und allgemeine Patientencharakteristika

1.1 Detektionsrate an PC und csPC

In dieser Arbeit konnte in 59% ein PC gefunden werden (n=246/414), bei 41% aller Patienten konnte kein PC detektiert werden (n=168/414). 78% (n=193/246) der detektierten Prostatakarzinome waren klinisch signifikant, 22 % der Karzinome waren klinisch nicht-signifikant (n=53/246).

Die Untersuchung zeigte die Methode im klinischen Alltag in einer größer werdenden Stichprobe. Während die Kohorte bei Kaufmann et al. aus 55 Patienten bestand, waren es bei Mischinger bereits 202 Patienten. Nun eine Kohorte aus 414 Patienten. Es zeigte sich dass mit größerer Stichprobe die Detektionsrate abnahm. Im Vergleich mit der Literatur zu robotisch-assistierten MRT/US-Fusionsbiopsien zeigten sich jedoch in unserer Studie ähnliche, tendenziell höhere Detektionszahlen an PC.

So konnte die Studiengruppe um Kroenig et al. 50% PC mittels gezielter robotisch-assistierter MRT/TRUS-Fusionsbiopsien (RA-TB) detektieren, 44% der csPC (Kroenig et al., 2016). Miah et al präsentierten 2019 in ihrer Studie zur robotisch-assistierten Fusionsbiopsien Detektionsraten von 51% csPC (Miah et al., 2020). Sonn et al. detektierte insgesamt in 34% der Fälle ein PC, 72% davon csPC (Sonn et al., 2014). Hier zeigte sich eine leicht größere Erkennungsrate für PC durch die systematische Biopsie (SB) als durch die gezielte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (FB) (SB=27% vs. FB=24%), mit Anteilen eines csPC von 31-72% je nach Definition klinischer Signifikanz, hiervon wurden fünf verschiedene Definitionen differenziert. Jedoch wurden nach jeder Definition durch die gezielte Biopsie mehr csPC und weniger klinisch nicht-signifikante PC gefunden (Sonn et al., 2014). Baco et al. zeigten die Gleichwertigkeit zwischen 2-Stanzen MRT/TRUS-Fusionsbiopsien (FB) und einer systematischen Biopsie (SB) mit 12 Stanzen ((FB: PC=59% vs. SB: PC=54%); (FB: csPC=44% vs. SB: csPC=49%)) (Baco et al., 2016). Pinto et al. unterstrichen bei einer Gesamtdetektionsrate von 54% die Effizienz der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, in dem sie mittels Fusionsbiopsie klinisch signifikant mehr positive Stanzen durch eine geringere Anzahl an Stanzen (5,8 Stanzen vs. 12 Stanzen) detektierten als durch die TRUS-Biopsie ($p < 0,0001$) (Pinto et al., 2011).

Miyagawa et al. fanden mittels MRT/Ultraschallfusionsbiopsien in 61% PC. Durch die gezielten Biopsien wurden 32% positive Stenzen erzielt, durch die Standardbiopsie lediglich 9%. Der Unterschied war statistisch signifikant. ($p < 0,01$) (Miyagawa et al., 2010). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Hadaschik et al. die in 59% PC fanden und durch die gezielten Stenzen mittels MRT/TRUS-Fusionsbiopsie eine Positivitätsrate der getätigten Stenzen von ca 25% detektierten im Vergleich zu ca. 9% bei Standardbiopsie (Hadaschik et al., 2011).

1.2 Alter

Das Prostatakarzinom ist ein Erkrankung des reiferen Mannes, so lag in dieser Studie das mittlere Alter aller biopsierter Patienten bei durchschnittlich 66 Jahren (SD 7,67). In den vorliegenden Daten wurde die Patientenkohorte nicht nach dem prädiktiven Faktor des Alters selektiert. Im Gegensatz zu anderen Studien wie beispielsweise der PLCO-Studie wurden auch Patienten über 75 Jahre eingeschlossen (Andriole et al., 2009). Die Altersverteilung der 414 aufeinanderfolgenden eingeschlossenen Patienten spiegelt folglich das Patientenspektrum der Urologie Tübingen wieder. In der nach Altersgruppen sortierten Auswertung wurde auffällig, dass sich bei Patienten unter dem 60. Lebensjahr in 40% ein PC, in 29% ein csPC zeigte. Bei den 61- bis 70-Jährigen ($n=175$) zeigte sich in 63% ein PC, in 47 % ein csPC und bei Patienten über 70 Jahre in 72% ein PC, in 60% ein csPC.

Zwischen den definierten Altersgruppen konnte ein signifikanter Unterschied für das Vorliegen eines PC ($p < 0,001$) und das Vorliegen eines csPC ($p < 0,001$) gefunden werden. Bei Menschen höheren Alters wurden folglich mittels transperinealer robotisch-assistierter Fusionsbiopsie signifikant mehr PC und csPC detektiert. Jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bei der Detektion von klinisch nicht-signifikanten PC ($p=0,312$). Hier lag die Detektionsrate bei Patienten unter 60 Jahren bei 11%, bei Patienten der Gruppe 60-71Jahre bei 15% und bei Patienten über 70 Jahre bei 11%. Dies deckt sich mit Berichten aus der Literatur. So fanden Mischinger et al. in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, ebenfalls wurden bei älteren Menschen mehr PC detektiert.

Das mediane Alter der PC-Kohorte lag bei 69 Jahren (SD 7,1), das mediane Alter der Patienten ohne Karzinom bei 62 Jahren (SD 7,6) ($p < 0,001$) (Mischinger et al., 2018). Eine andere Arbeitsgruppe um Miah et al. zeigten ein mittleres Alter der biopsierten Patienten ebenfalls um 64,24 Jahre (SD 6,97) (Miah et al., 2020). In unserer Studie lag das mediane Alter bei Patienten mit einem PC bei 68 Jahren (SD 7,12), bei Patienten mit einem csPC bei 68 Jahren (SD 7,28) und bei Patienten ohne PC bei 62 Jahren (SD 7,77).

1.3 PSA-Werte und PSA-Density

Der mittlere PSA-Wert aller biopsierten Patienten lag in dieser Studie bei 8,1 (SD 6,1). Bei nachweislichem PC lag der mittlere PSA-Wert bei 7,8 (SD 6,4), bei Patienten mit csPC bei 8,0 (SD 6,91) und bei Patienten ohne ein PC in der Biopsie bei 8,5 (SD 6,19). Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede des PSA-Werts bei Patienten mit einem PC ($p = 0,427$), bzw. bei Patienten mit einem csPC ($p = 0,233$). Dies korreliert mit den durchschnittlichen PSA-Werte bei Mischinger et al. auch hier lag der PSA-Wert aller Patienten bei 8 (SD 5,8), bei Patienten mit einem PC bei 8 (SD 6,2) und bei negativer Biopsie bei 8,5 (SD 5,0) ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,86$) (Mischinger et al., 2018). Die Forschungsergebnisse von Mischinger et al. konnten somit in einer größeren Kohorte bestätigt werden. Verschiedene Studien zeigten, dass ein PSA-Wert zwischen 4-10ng/dl mit einer erhöhten Prostatakarzinomwahrscheinlichkeit korrelierte (Kawachi et al., 2007, Lin et al., 2008, Partin et al., 1993, Thompson et al., 2004, Wirth and Frohmüller, 1992). Die meisten Studien zur Diagnostik des PC schließen heute Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 4 ng/dl ein. In unserer Studie lag der PSA bei 7% aller Patienten unter 4ng/ml, bei 93% ≥ 4 ng/ml. Bei Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 4 ng/ml wurden in 48% PC detektiert in 26% csPC. In dieser Kohorte ($n=27$) wurden bei einem PSA-Wert ≤ 4 ng/ml 6% aller PC und 4% aller csPC detektiert. In der Literatur zeigt sich deutlich höhere Karzinomdetektionsraten bei PSA < 4 ng/ml. Wirth et al., und Partin et al., zeigten, dass Patienten in ihrer Studie in 28,8%, bzw. 35% der Fälle zum Zeitpunkt der Karzinomdetektion PSA-Werte < 4 ng/dl aufzeigten (Partin et al., 1993, Wirth and Frohmüller, 1992). Auch Pepe et al. gelangten aufgrund ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass 25-30% der gefundenen PC bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml auftreten (Pepe et al., 2006).

Bei der PSA-Density zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Karzinomdetektion von PC und csPC (PC: $p < 0,001$; csPC: $p < 0,001$). Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom lag diese median bei 0,23 ng/ml/ml, bei Patienten ohne Prostatakarzinom bei 0,16 ng/ml/ml und bei Patienten mit csPC bei 0,24 ng/ml/ml. Bei Nordström et al. lag die PSA-Density bei Patienten mit einem csPC bei 0,1ng/ml/ml auch diese Studiengruppe konnte einen signifikanten Unterschied in der Karzinomdetektion zeigen und postulierten hieraus eine PSA-Density von $\leq 0,07$ ng/ml/ml als Schwellenwert zur Biopsieentscheidung. Dieser Wert liegt deutlich unter den PSA-Density-Werten der Patienten, die in unserer Studie kein PC aufwiesen (Nordström et al., 2018). Auch bei Mischinger et al korrelierte die PSA-Density mit dem Vorliegen eines csPC (csPC: $p < 0,001$), hier hatten Patienten ohne PC eine mediane PSA-Density von 0,17 ng/ml/ml, Patienten mit einem csPC eine PSA-Density von 0,24ng/ml/ml (Mischinger et al., 2018).

1.4 Vorbiopsien

In dieser Studie wurden 159 Männer mit Vorbiopsien in ihrer Patientengeschichte und 254 Männer ohne vorangegangene Biopsien biopsiert. In der Gruppe ohne vorangegangene Biopsie wurden 63% PC (160/254) detektiert. Bei bereits vorbiopsierten Patienten konnten 54% der PC (n=86/159) gefunden werden. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,084$). Weiterhin wurden bei Patienten ohne Vorbiopsien 51% csPC detektiert (n=129/254), bei Patienten mit Vorbiopsien waren es 40% csPC (n=64/159). Hier zeigte sich ein statistisch knapp signifikanter Unterschied der Detektionsrate ($p= 0,04$).

Im Gegensatz dazu konnten Mischinger et al und Kasivisvanathan et al. keinen Unterschied in den Detektionsraten zwischen vorbiopsierten und bioptisch nativen Patienten finden (Kasivisvanathan et al., 2018, Mischinger et al., 2018). Auch Siddiqui et al. fanden in ihrer Vergleichsstudie zwischen MRT-TRUS-Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie keinen signifikanten Unterschied bei der Verteilung in Low Risk PC, Intermediate Risk PC und High Risk PC zwischen vorbiopsierten und bioptisch naiven Patienten ($p=0,52$) (Siddiqui et al., 2015).

Ebenso belegten Roethke et al. keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Vorbiopsien und der Wahrscheinlichkeit eines positiven Biopsieergebnisses (Röthke et al., 2012). Anders fand die Arbeitsgruppe von Cool et al. heraus, dass Fusionsbiopsien in der Rebiopsie bei Patienten mit einer ASAP (Atypical small acinar proliferation suspicious) eine größere Bedeutung haben könnte als bei der Erstbiopsie (Cool et al., 2016). Zwar zeigte sich in diesen Daten ein statistischer Unterschied, jedoch kein hochsignifikantes Ergebnis, der P-Wert lag lediglich formal unterhalb des Signifikanzniveaus und in einer betrachteten Subgruppe, sodass dies kritisch zu hinterfragen ist. Aus der Literatur gehen wenig, bis keine Unterschiede in den Detektionsrate von PC zwischen erst- und rebiopsierten Patienten hervor, sodass in dieser Arbeit von einer Überbewertung der formalen statistischen Signifikanz Abstand genommen wird. Bei Siddiqui et al. zeigte sich in der weiteren Untersuchung allgemeiner Patientencharakteristika, dass Patienten ohne Vorbiopsien einen niedrigeren PSA-Wert (Median 5,3 vs. 7,1 ng/ml mit Vorbiopsien), weniger anteriore Läsionen (34% vs. 47%) und ein kleineres Prostatavolumen (42 vs. 52qmm) hatten (Siddiqui et al., 2015). Auch in dieser Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit Erstbiopsien einen niedrigeren PSA-Wert zum Zeitpunkt der Biopsie aufwiesen (PSA 7,5ng/ml vs. 9ng/ml) sowie ein geringeres Prostatavolumen (37ml vs. 42ml). Jedoch zeigten sich in diesen Daten anders als bei Siddiqui et al. und bezüglich des Prostatavolumens auch im Gegensatz zu Mischinger et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mischinger et al., 2018, Siddiqui et al., 2015).

1.5 Volumen der Prostata

Das mediane Prostatavolumen bei Patienten ohne PC lag bei 50 ml (SD 28,8), bei Patienten mit PC bei 33ml (SD 16,0) und bei Patienten mit csPC bei 32 ml (SD 14,7). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden (PC: $p < 0,001$; csPC: $p < 0,001$). Zur detaillierteren Analyse wurden Volumengruppen gebildet, bei 210 Patienten lag das Prostatavolumen unter 40ml, hier konnte in 78% ein PC, in 64% ein csPC detektiert werden.

Bei 194 Patienten wurde ein Prostatavolumen $\geq 40\text{ml}$ verzeichnet, hier wurde in 39% ein PC, in 27% ein csPC detektiert. Auch zwischen den Prostatavolumengruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Detektionsraten von PC und csPC gefunden werden (PC: $p < 0,001$; csPC: $p < 0,001$). Da mit der Größe der Prostata auch der Anteil an benigner Prostatahyperplasie steigt, sinkt folglich das Verhältnis zwischen Organgröße und Volumen der Stanze. Interessanterweise korrelierte in der Vorarbeit von Kaufmann et al. (Kaufmann et al., 2017) an allgemeinen Patientencharakteristika einzig das Prostatavolumen mit der Detektionsrate an PC ($V \geq 40\text{ml}$: $n=22$ PC vs. $V < 40\text{ml}$: $n=12$ PC; $p=0,01$). Bei Mischinger et al. korrelierte ebenfalls ein kleineres Prostatavolumen (Median $31,2\text{ml}$, SD $14,5$) mit einem PC, im Gegensatz zu Patienten ohne PC mit einem medianen Prostatavolumen von $46,7\text{ml}$ (SD $25,5$) ($p < 0,001$) (Mischinger et al., 2018). Röhke et al. vermerkten 2012 in ihrer Studie zur MRT-gezielten Biopsie an 100 Patienten, dass das mittlere Prostatavolumen mit $46,7\text{ml}$, deutlich vergrößert war (Röhke et al., 2012). Bei Patel et al. korrelierte nur das Prostatavolumen signifikant mit der Erkennungsrate klinisch signifikanter Karzinome (Patel et al., 2020). Weiterhin betrachteten Kaufmann et al. das Gewebeverhältnis zwischen Volumen einer Stanze und dem Volumen der Prostata. Es wurde davon ausgegangen, dass bei der verwendeten 18 Gauge-Nadel mit einem Innendurchmesser von $0,838\text{mm}$ und 22mm Kernlänge jede Stanze ein Volumen von $0,18\text{ccm}$ habe, was einem Gewebeverhältnis Stanze zu Prostata bei Patienten ohne Karzinomnachweis von $0,3\%$ und bei Patienten mit einem PC von $0,5\%$ entsprach (Kaufmann et al., 2017). Angelehnt an das Volumen einer Stanze aufgrund der gleichen Verwendung von 18 Gauge Nadeln und 22mm Kernlängen konnten die Zahlen in der großen Kohorte bestätigen. Auch hier lag das Verhältnis von Stanze zu Prostatavolumen bei Patienten ohne Krebs bei $0,36\%$, mit Krebs bei $0,54\%$, bei Patienten mit klinisch signifikanten Karzinomen bei $0,56\%$.

2. Bildgebung

2.1 PI-RADS

Einige Studien zu gezielten Biopsien schlossen hauptsächlich Patienten mit Läsionen ein, denen ein PI-RADS-Score von 4, bzw. 5 im mpMRT zugeordnet werden konnte. D.h. Läsionen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorlag (Gayet et al., 2016, Valerio et al., 2015, Wegelin et al., 2017). Im Gegensatz dazu öffnete Kaufmann et al. (Kaufmann et al., 2017) und Mischinger et al. (Mischinger et al., 2018) die Einschlusskriterien der Patientenauswahl. Es wurden nicht nur Patienten eingeschlossen mit einem bestimmten PI-RADS-Score-Schwellenwert. Dabei stellte sich heraus, dass nur PI-RADS ≥ 3 mit dem Vorliegen eines csPC korrelierte (Mischinger et al., 2018), in der Vorarbeit von Kaufmann et al. (Kaufmann et al., 2017) lag der Mittelwert des PI-RADS-Summscores nach PI-RADS Version 1 in der Gruppe der PC bei 8,5 +/- 2,7 in der Gruppe ohne PC bei 6,0 +/- 1,5 und somit signifikant höher bei Patienten mit PC (p=0,002).

Wie erwartet korrelierte die Höhe des PI-RADS-Scores auch in unserer Studie mit der Wahrscheinlichkeit, dass in der Biopsie ein Prostatakarzinom, bzw. ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gefunden werden konnte. Bei einem PI-RADS-Score von 1 und 2 wurden 6% (14/246) der PC detektiert und 3% (5/193) der csPC. Bei PI-RADS-Scores ≥ 3 wurden 90% (222/246) der PC detektiert, 94% (181/193) der csPC. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant bei der Detektion von PC (p<0,001) und csPC (p<0,001), jedoch nicht bei der Detektion von nicht-signifikanten PC (p=0,937). Der Zusammenhang zwischen einem erhöhtem PI-RADS-Score und einer hohen Karzinomdetektion deckt sich mit der Literatur (Drost et al., 2020, Kasivisvanathan et al., 2018, Ahmed et al., 2017). Korreliert man die einzelnen Läsionen im MRT entsprechend ihres verzeichneten PI-RADS-Scores mit der Grade Group des histologischen Gradings, so zeigt sich, wie zu erwarten war, dass höhere PI-RADS-Score (PI-RADS 3,4,5) mit höherer Grade Group einhergehen. Die Korrelation war signifikant (p<0,001).

2.2 Zeitabstand MRT/BX

Es wurden die Zeitabstände zwischen MRT und Biopsie betrachtet, diese lagen bei den allen Patienten ohne Karzinomnachweis im Mittel bei 77 Tagen (SD 76,7), bei den Patienten mit Karzinomnachweis bei 54 Tagen (SD 177), es zeigte sich jedoch obschon eines deutlicher Unterschieds der Mittelwerte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,135$). Ebenso konnte in der zeitlichen Latenz zwischen MRT und Biopsie bei Patienten mit csPC (51 Tage; SD 73) und insignifikanten PC (68 Tage; SD 89) kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden ($p=0,05$). Dies lässt sich auf die sehr großen Standardabweichungen zurückführen. Aufgrund der geringeren Tumorverdopplungszeit des Prostatakarzinoms, laut Hulan 3-4 Jahre (Hulan, 2000), könnte postuliert werden, dass die Zeit zwischen MRT und Biopsie keinen Einfluss auf die Diagnostik hat. Darüberhinaus fanden sich in der Literatur bezüglich den Zeitabständen zwischen den Untersuchungen wenig vergleichbare Daten. Die Unterschiede der Mittelwerte könnten durch die Vermutung erklärbar sein, dass Patienten mit höherem Karzinomverdacht im MRT rascher zur Biopsie vorstellig wurden, hierzu liegen jedoch keine Daten vor.

2.3 MRT in domo/ex domo

Es wurde analysiert, ob der Ort, an dem das präbiopische mpMRT durchgeführt wurde zu Unterschieden der Detektionsraten führte. Bei 53% der Patienten wurde das mpMRT am UKT durchgeführt ($n=208$) bei 48% der Patienten ($n=194$) lag ein extern MRT vor. Es zeigten sich bei der „externen MRT“-Kohorte in der späteren Biopsie in 65% ein PC, in 54% ein csPC, bei Patienten der „internen MRT-Kohorte“ zeigte sich in dagegen nach der Biopsie nur in 55% ein PC und nur in 41% ein csPC. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. (PC: $p=0,038$, csPC: $p=0,011$). Darüberhinaus wurden 14% der klinisch nicht-signifikanten PC in der internen Kohorte detektiert, lediglich 11% in der externen Kohorte. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($P=0,439$). Die externen mpMRTs entsprachen wie die internen mpMRTs den geforderten Standards, alle internen durchgeführten MRT-Untersuchungen wurden von spezialisierten Radiologen mit Erfahrung in der Prostatabefundung befundet.

Alle MRT-Untersuchungen wurden nach aktuellen PI-RADS-Standards befundet, in beiden Gruppen wurde auf eine lückenlose Dokumentation geachtet. Somit ist ein methodischer Fehler nicht vordergründig. Ein Schlüsselfaktor als möglicher Erklärungsansatz könnte die mutmaßlich größere Selektion der Zuweiser sein, also die Folge der möglicherweise strengeren Selektion der Patienten. Es lässt sich postulieren, dass Patienten mit höherem Malignomverdacht einer mpMRT gerade außerhalb der universitären Versorgung überhaupt erst zugeführt wurden oder, dass Patienten innerhalb des universitären Rahmens früher einem MRT zugeführt wurden. Derzeit liegen keine Daten vor, die diese Hypothesen stützen würden.

2.4 Lokalisation der PC

Die Lokalisationen der Areale, in denen sich ein PC bestätigte wurden ausgewertet. 50% der karzinomhaltigen Stenzen waren rechtsseitig, 34% linksseitig und 17% beidseits lokalisiert. Bei den klinisch signifikanten Karzinomen war die Mehrheit der karzinomhaltigen Stenzen mit 51% rechtsseitig lokalisiert, während linksseitig 31% und 18% beidseitig lokalisiert waren. Bei den klinisch nicht-signifikanten Karzinomen war die Seitenverteilung links- und rechtsseitig ausgeglichen 44% zu 44%, 12% beidseits. Entsprechend der Regionen der Prostata zeigte sich, dass die malignen Anteile zu 32 % und 42 % in der Basis und Mitte der Prostata zu finden waren. Die malignen Stenzen in der Apexregion machten ca. 26% der der PC, bzw. 25% der csPC aus. In der Vorarbeit von Mischinger et al. waren 68% aller csPC in der peripheren Zone zu finden, 17% der csPC in der anterioren Zone. Weiterhin wurde beschrieben, dass die RA-TB die meisten PC in der posterolateralen PZ des mittleren Abschnitts und der rechten Basis der Prostata detektierte (Mischinger et al., 2018). Im Gegensatz dazu lagen in dieser Studie nur ca. 63% der malignen Läsionen mit Anteilen eines csPC in der peripheren Zone, davon je 34% in der posterolaterale PZ und 17% in der posteromedialen PZ und ca 11% in der anterioren PZ. Insgesamt konnte in 23% der bestätigten Läsionen in der Transitionalzone Anteile eines csPC nachgewiesen werden.

Dies scheint vor dem Hintergrund, dass Patel et al. 2011 auf die Schwierigkeiten der Detektion von Prostatakarzinomen in der Transitionalzone hinwies, trotz Erhöhung von Templatebiopsien auf 58 Stenzen pro Patient, bei einer Erhöhung der Karzinomdetektion der TZ um nur 1,1%, ein solides Ergebnis (Patel et al., 2011).

2.5 Anteriore PC

Als anteriores PC wird ein Malignom definiert, das sich überwiegend in den inferioren und anteromedialen Bereichen der Transitionalzone sowie den Vorderhörnernern der peripheren Zone befindet und damit in Bereichen, die einer TRUS-Biopsie schwer zugänglich sind (Bouyé et al., 2009, Chen et al., 2000, Duffield et al., 2009, Haffner et al., 2011, Lawrentschuk et al., 2010, Patel and Jones, 2009, Presti Jr, 2009). Laut Lawrentschuk et al. seien anteriore PC bei der DRU oft nicht tastbar und könnten selbst bei bekannter Lage durch die TRUS-Biopsie nicht sicher detektiert werden (Lawrentschuk et al., 2010). Gewöhnlich wird die anteriore Prostata durch einige Stenzen in der Transitionalzone abgedeckt und sei somit durch die Biopsie unterpräsentiert (Presti Jr, 2009). Jedoch konnten Studien zeigen, dass von allen PC anteriore PC anteilig bis zu 21% ausmachen (Bott et al., 2002). Bei Verdacht auf ein anteriores PC wurden früher aufwendige Biopsieprotokolle wie perinealen Templatebiopsien oder mehrfachen Sättigungsbiopsien durchgeführt, die laut Literatur Detektionsraten von 13,5-41% zeigten (Novara et al., 2010, Scattoni et al., 2007).

Durch die Möglichkeit der mpMRT können besonders diese in der herkömmlichen Diagnostik unterpräsentierten Areale, heute zuverlässiger gescreent werden (Dickinson et al., 2011, Puech et al., 2009). In vorherigen Berichten der Tübinger Forschung zu robotisch-assistierten Fusionsbiopsien wurden 17% anteriore PC gefunden. Jedoch waren 90% der PC in der anterioren Zone klinisch signifikante PC (Mischinger et al., 2018). In unserer Studie lagen insgesamt 32% der im MRT gefundenen auffälligen Indexläsionen in der anterioren Zone. Hiervon zeigte sich in 52% der verdächtigen Areale Anteile eines PC, davon waren 83% als klinisch signifikant zu werten.

Diese einzelnen positiven Stenzen konnten letztlich 69 PC in der anterioren Zone der Prostata (PZa,TZ und AS) zugeordnet werden, 28% aller PC. Davon waren 68% csPC und 32% klinisch nicht-signifikante PC.

Unsere Erkennungsquote liegt somit unter der von Siddiqui et al. 2015 erreichten, da diese Forschungsgruppe besonders durch gezielte Biopsien 44% der Karzinome in der anterioren Zone detektierte (Siddiqui et al., 2015). Andere Autoren fanden geringere PC-Raten in der anterioren Zone, somit lassen sich diese hier vorliegenden Ergebnisse gut in den Kontext der Literatur einbetten. Bott et al. verzeichneten 2002 Detektionsraten an anterioren PC von 21% (Bott et al., 2002). Die Arbeitsgruppe um Ouzzane et al. präsentierten 2011 eine Studie zur Detektion von anterioren Läsionen der Prostata mittels mpMRT und gezielten kognitiven Biopsien, darin wurde eine Erkennungsrate an PC der anterioren Zone von 19% beschrieben (Ouzzane et al., 2011). 2017 zeigten Pepe et. al eine Karzinomsdetektionsrate in der anterioren Zone von bis zu 26,7%. Weiterhin zeigte die Arbeitsgruppe, dass transperineale gezielte Biopsien eine deutlich höhere Raten an anterioren PC detektierten als transrektale zielgerichteten Biopsien. Dies legt die Vermutung nahe, dass der transperineale Zugangsweg bei der robotisch-assistierten Fusionsbiopsie die solide Positivitätsrate der anterioren Läsionen bedingt (Siddiqui et al., 2015, Pepe et al., 2017). Interessant ist die Erkenntnis von Duffield et al., die in einer Studie mit systematischen Templatebiopsien zeigten, dass anteriore PC nach dem Wechsel von Active Surveillance zur RPX oft unterschätzt wurden (Duffield et al., 2009). Vor diesem Kontext, scheint gerade eine gute Detektionsquote in anteriorer Lage von klinischem Interesse.

Von n=113 positiven anterioren Stenzen konnten 90% der positiven Stenzen mit Anteilen eines PC (88% mit Anteilen eines csPC) in der der RA-TB detektiert werden (vs. 67% in der RA-SB mit Anteilen eines PC, bzw. 69% Anteil eines csPC). 30% der positiven Stenzen konnten nur in der RA-TB (vs. 10% nur in der RA-SB) detektiert werden mit anteilig 30% bzw. 12% csPC-Anteil durch alleinige Detektion eines Operators. Dies bestätigt die Literatur, dass die gezielten Stenzen mehr PC in der anterioren Zone detektierte als die ungezielte Biopsie und diese zu höheren Anteilen klinisch signifikant sind.

3. Targetbiopsie (RA-TB) und Systematische Biopsien (RA-SB)

3.1 Detektionsrate der RA-TB und RA-SB

Im ersten Bericht der Tübinger Studiengruppe zu robotisch-assistierten Fusionsbiopsien konnte Kaufmann et. al. 2017 zeigen, dass die Detektionsrate an PC nur durch die robotisch-assistierten zielgerichteten Targetbiopsie (RA-TB) bei 85% lag, zusätzlich angefertigten robotisch-assistierten systematische Biopsien außerhalb der Zielläsionen (RA-SB) konnten nur ein zusätzliches klinisch signifikantes Prostatakarzinom detektieren (Kaufmann et al., 2017). In der Folgestudie aus Tübingen wurde gezeigt, dass in einer größeren Stichprobe mittels der RA-SB 81% aller PC detektiert wurden, davon 82% csPC, während mittels der RA-TB lediglich 77% aller gefundenen Prostatakarzinome gefunden wurden sowie 80% der csPC (Mischinger et al., 2018).

In dieser Studie zeichnete sich dieser Trend noch deutlicher ab. 73% der PC wurden mittels RA-TB detektiert, 79% csPC, während 81% der PC mittels RA-SB gefunden wurden sowie 84% aller klinisch signifikanter PC. Die höhere Erkennungsrate von Prostatakarzinomen sowie klinisch signifikanten PC durch die RA-SB lässt sich, wie schon von Mischinger et al. postuliert, wahrscheinlich auf den größeren Anteil an PC in der peripheren Zone zurückführen, die der Standardbiopsieort der RA-SB ist. Unsere Ergebnisse würden diese Hypothese stützen (Mischinger et al., 2018).

Kroenig et al. konnten keinen Vorteil bei der zielgerichteten Biopsie (RA-TB) erkennen, da hier nur 50% der PC und nur 44% der csPC durch die RA-TB detektiert wurden, während es bei der systematischen Biopsie (RA-SB) 60% der PC und 50% csPC waren. Durch die RA-SB wurde zusätzlich 3,9% der PC detektiert, während die RA-TB 0% PC zusätzlich detektierte (Kroenig et al., 2016). Auch Radke et al. fanden dagegen keinen Unterschied in der Erkennungsrate von klinisch signifikanten Karzinomen zwischen gezielten Biopsien und ungezielten Biopsien ($p=0,711$), insgesamt detektierte nur die systematische Biopsie mehr PC (26% vs. 14%) als die gezielte Biopsie. Den Vorteil der gezielten Biopsie sah die Studiengruppe in der Effizienz und der Verringerung von Gleason 6 Tumoren. (Heute Grade Group 1) (Radtke et al., 2015).

Miah et al detektierten 2019 mittels robotisch-assistierten Fusionsbiopsien Detektionsraten von 40% mittels der RA-TB detektiert, während es bei der RA-SB nur 10% waren, die RA-SB detektierte jedoch 8% klinisch nicht-signifikante Karzinome (Miah et al., 2020). Die Arbeitsgruppe um Patel et al., die ebenfalls mit robotischer transperinealer Fusionsbiopsie forschten, detektierten 2020 mittels RA-TB 47% der Prostatakarzinome und 32% der klinisch signifikanten PC. Zwar stellte die Arbeitsgruppe deutlich den Vorteil der RA-TB heraus verglichen mit den kognitiv getätigten Biopsien (PC: 12,8%, csPC 10,3%), jedoch lagen sowohl die Fallzahlen als auch die Detektionsraten deutlich unter allen Ergebnissen der Tübinger Studiengruppe (Patel et al., 2020).

3.2 Ausschließlich und nicht in RA-TB / RA-SB detektierte PC

Ausschließlich durch die RA-TB wurden 19% aller PC gefunden. Bei diesen waren keine malignen Zellen in der RA-SB zu finden, von den klinisch signifikanten Karzinomen wurden 16 % nur durch die RA-TB detektiert. Nur durch die systematischen Biopsie wurden 27% aller PC, 21 % aller csPC diagnostiziert. In vorausgegangenen Studien zeigten Mischinger et al., dass bei der Gesamtdetektion von PC 19% nur durch die RA-TB und 23% nur durch die RA-SB erfasst wurden. Die hier vorliegenden Zahlen sind also mit den vorangegangenen Daten vergleichbar (Mischinger et al., 2018), jedoch wurden bei größerer Kohorte mehr PC durch die RA-SB detektiert.

Niedrigere Karzinomraten durch reine RA-TB präsentierten Kroenig et al. 2016. Diese Studiengruppe konnte nur durch die RA-TB kein zusätzliches PC detektieren, während nur durch die RA-SB 3,9% der PC gefunden wurden (Kroenig et al., 2016). Miah et al. detektierten 2020 nur in der RA-TB 40% csPC, nur in der RA-SB 10% (Miah et al., 2020). In weiterer Übereinstimmung mit Mischinger et al. wurden die Mehrheit der PC (58%) in dieser Studie nur durch die Kombination beider Techniken erfasst, 59% bei Mischinger et al. (Mischinger et al., 2018).

Der Trend, dass die Mehrheit der Karzinome nur durch die Kombination aus gezielten und ungezielten Stenzen gewonnen werden findet sich in der Literatur unter anderem auch bei Siddiqui et al.. Durch die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie konnte die Arbeitsgruppe 22% weitere PC detektieren (N=103), davon 83% Low Risk Karzinome, 12% Intermediate Risk Karzinome und 5% High Risk Karzinome. Die Übereinstimmung zwischen gezielter und Standardbiopsie lag bei 69% (n=690 Männer) (Siddiqui et al., 2015).

Weiterhin wurde betrachtet inwieweit die RA-TB oder RA-SB Prostatakarzinome verpasste. Wurden durch die RA-TB bei Kaufmann et al. lediglich fünf PC übersehen (vier Low Risk PC und ein Intermediate Risk PC) (Kaufmann et al., 2017), so lag 2017 bei Mischinger et al. die Rate der nicht gefundenen csPC mittels RA-TB bei 17%. Diese Karzinome wurden nur durch die RA-SB detektiert. Umgekehrt übersah die RA-SB 15% csPC (Mischinger et al., 2018). Die Rate aller nicht in der RA-TB detektierten Karzinome lag in dieser Studie bei 27% (n=66), die Rate der mittels RA-TB nicht detektierten csPC bei 21% (n=40). In der RA-SB wurden lediglich 19% aller PC (n=46), 16% aller csPC (n=31) nicht detektiert. Es zeigt sich retrospektiv einen prozentualen Anstieg nicht detektierter Karzinome bei größer werdender Kohorte. Radtke et al. präsentierten ähnliche Zahlen, hier wurden durch MRT/TRUS-Fusionsbiopsie 13% der csPC und durch die systematische Biopsie 21% der csPC nicht detektiert (Radtke et al., 2015). Valerio et al. präsentierten 2015 in ihrer Metanalyse Prozentzahlen zwischen 5-16% an csPC, (durchschnittlich 9%), die durch die Systematische Biopsie nicht detektiert wurden. Im Vergleich mit der Literatur wurden durch die RA-SB in unserer Studie eine vergleichbar hohe Rate an PC übersehen (Valerio et al., 2015). Jedoch wurden mehr PC durch die RA-TB nicht detektiert.

In Übereinstimmung mit der der Literatur wurde bestätigt, dass die Kombination aus RA-TB und RA-SB zur besten Detektionsrate führt (de Gorski et al., 2015, Rouvière et al., 2019, Ahdoot et al., 2020, Siddiqui et al., 2015, Filson et al., 2016).

3.3 Klinisch nicht-signifikante Karzinome in RA-TB / RA-SB

Insgesamt wurden 53 klinisch nicht-signifikante PC (Grade Group 1) gefunden, 21% aller PC, davon 51% in der RA-TB (n=27) und 72% in der RA-SB (n=38). Somit detektierte die RA-TB weniger klinisch nicht-signifikante PC als die RA-SB. Dieser Trend findet sich auch bei Mischinger et al., hier wurden durch die RA-SB 78% der klinisch nicht-signifikante PC detektiert, durch die RA-TB nur 61% (Mischinger et al., 2018). Patel et al. fanden mittels RA-TB 15% klinisch nicht-signifikante PC, was deutlich geringere Rate darstellt als in den hier vorliegenden Daten (Patel et al., 2020).

Nur durch die RA-TB wurden 28% (n=15) und nur durch die RA-SB 49% (n=24) der klinisch nicht-signifikanten PC detektiert. Die höhere Rate der nur durch die systematische Biopsie gefunden klinisch nicht-signifikanten Karzinome wird durch die Literatur bestätigt. So fanden beispielsweise auch Radtke et al. 44% aller klinisch nicht-signifikanten PC durch systematische Biopsien. Folglich schlussfolgerten sie, dass die Überdiagnose klinisch nicht-signifikanter PC durch die TB um 44% gesenkt würde (Radtke et al., 2015). Auch Drost et al. fanden in einer Metaanalyse höhere Detektionsraten von klinisch nicht-signifikanten PC durch systematische Biopsien (Drost et al., 2020).

3.4 Grade Group und Risikostratifizierung in RA-TB und RA-SB

Durch die Biopsie konnte in dieser Studie in 13% (n=53) die Grade Group 1, in 18% (n=73) die Grade Group 2, in 10% (n=42) die Grade Group 3, in 11% (n=47) die Grade Group 4 und in 7% (n=31) die Grade Group 5 detektiert werden. Dies konnte in der RA-TB in 73% und der RA-SB in 81% korrekt abgebildet werden. Die Höchste Grade Group konnte in 29% durch die RA-TB und in 40% durch die RA-SB detektiert werden. In 30% zeigte sich die höchste Grade Group Score in RA-TB und RA-SB gleichermaßen. Weiterhin wurde aus den Ergebnissen der Biopsie die Risikostratifizierung evaluiert. Hierbei wurden 40 Low Risk Karzinome, 124 Intermediate Risk PC und 82 High Risk ermittelt.

58% der Low Risk Karzinome, 69% der Intermediate Risk Karzinome und 88% der High Risk Karzinome wurden mittels RA-TB detektiert, während die RA-SB 78% der Low Risk Karzinome, 81% aller Intermediate Risk Karzinome und 83% der High Risk Karzinome diagnostizierte. Es zeigte sich dass die RA-TB die Risikostratifikation in der High Risk Gruppe präziser diagnostizierte als die RA-SB. Bei Kroenig et al. konnten durch die zielgerichteten Stanzen ebenfalls mehr Karzinome der Grade Group 4 und 5 gefunden werden als durch die RA-SB, jedoch zeigte sich bei den Karzinomen niedrigerer Grade Group kein Unterschied zwischen den Gruppen (Kroenig et al., 2016). Mischinger et al. detektierten 39% mehr Low Risk PC durch die RA-SB, während in dieser Studie lediglich 20% mehr Low Risk PC durch die RA-SB diagnostiziert wurden und 4% mehr High Risk Karzinome (Mischinger et al., 2018). Im Vergleich dazu konnten Siddiqui et al. durch zielgerichtete Stanzen 30% mehr High Risk PC und 17% weniger Low Risk PC detektieren, während in 69% eine Übereinstimmung zwischen zielgerichteten und systematischen Biopsien vorlag (Siddiqui et al., 2015).

3.5 Änderung der Risikostratifikation nach RPX in RA-TB und RA-SB

In unserer Studie entschieden sich 112 Patienten für eine RPX. Entsprechend der pathologischen Auswertung konnte die Risikostratifikation reevaluiert werden. Nach der RPX bestätigte sich die Risikostratifikation in Low, Intermediate und High Risk Karzinome für die Gesamtbiose in 73% der Fälle, lediglich in 5% musste ein Upgrading der Risikostratifikation verzeichnet werden. In 3% eine Änderung der Risikostratifikation in die Gruppe der High Risk PC, während in 21% ein Downgrading erfolgte. Im ersten Report der Tübinger Forschung zu mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsien anhand eines kleinen Patientenkollektivs musste bei 14% der Patienten ein Upgrade verzeichnet werden, alle anderen Patienten wurden korrekt klassifiziert (Kaufmann et al., 2017). Im direkten Vergleich erreichte Mischinger et al. 2017 mit einer korrekten Risikostratifikation in 78% (N=47), einem Upgrade in <1% (N=4) und einem Downgrade in 15% (n=9) exaktere Werte durch die Biopsie bei kleinere Fallzahl (Mischinger et al., 2018). Siddiqui et al. zeigten, dass die gezielte Biopsie eine höhere Sensitivität als die Standardbiopsie hatte (77% gezielten Biopsie vs. systematische Biopsie 53%), um mittels Biopsie das histologische Grading nach RPX korrekt vorherzusagen.

Eine Änderung des histologischen Gradings der Biopsie verglichen sie explizit nur zwischen gezielter und ungezielter Bx. Hier führte in 85% (n=857) die systematischen Biopsie zu keiner Änderung der Risikostratifizierung, während bei den Patienten mit einer Änderung der Risikostratifizierung durch die Biopsie 9% der Betroffenen vom Status der Karzinomfreiheit in die Low Risk Gruppe korrigiert werden mussten und 2% von der Low Risk Gruppe oder Intermediate Risk Gruppe in die High Risk Gruppe hochgestuft wurden (Siddiqui et al., 2015). Roethke et al. berichteten in einer Kohorte von 27 Patienten nach RPX von einer 63% Rate an Upgrading (17/27) (Röthke et al., 2012). Bei Kroenig et al. musste bei nach der gezielter Biopsie in 23% ein Upgrading erfolgen, bei der systematischen Biopsie nur in 12% (Kroenig et al., 2016). Goel et al. zeigten in einer Metaanalyse an 1215 Männern, dass in 8 eingeschlossenen Studien, die Spannweite für korrekte Bestimmung des Gradings von Biopsie und RPX sehr divergierten. Gezielte Biopsien identifizierten beim Hambrock und Porpiglia in 88%, bzw. 91% das korrekte Grading, Kavi et al. und Le et al. immerhin noch in 57%, bzw. 63%, während Arsov et. al. nur in 39% mittels TB-Bx das tatsächliche Grading nach RPX vorhersagten. Weiterhin zeigten Goel et al, dass gezielte Biopsien gemittelt in 23% der Fälle aktualisiert wurden, während die systematische Biopsien eine deutlich höhere Rate beim Upgrade von 42% aufwiesen. Bei der Downgrade Rate zeigte sich im Mittel kein Unterschied zwischen gezielter und systematischer Biopsie (Goel et al., 2020).

Tabelle 50: Upgrading/Downgrading aus Goel et al. (Goel et al., 2020)

Studie	N/RPX (%)					
	Korrekt gezielte Bx (%)	Korrekt systematische Bx (%)	Upgrade gezielte Bx (%)	Upgrading systematische Bx (%)	Downgrading gezielte Bx (%)	Downgrading systematische Bx (%)
Hambrock	30/34 (88)	35/64 (55)	4/34 (9)	28/64 (43)		
Le	31/54 (57)	27/54 (50)	17/54 (31)	21/54 (47)	6/54 (11)	6/54 (11)
Arsov	21/52 (39)	18/52 (35)	21/52 (40)	26/52 (50)	10/52 (19)	8/52 (15)
Porpiglia	118/129 (91)	63/117 (54)	10/129 (8)	46/117 (39)	1/129 (<1)	8/117 (7)
Calio			63/208 (30)	98/208 (47)		
Kavi	19/30 (63)	19/27 (70)	3/30 (10)	4/27 (15)	6/30 (20)	2/27 (7)
Zhao			12/59 (20)	24/57 (42)		

Nach der RPX bestätigte sich in unserer Studie die Detektionsgenauigkeit der Risikostratifikation durch die RA-TB in 57% (n= 64/112), die Detektionsgenauigkeit durch die RA-SB in 60% (n=67/112). Ein Upgrading musste bei der RA-TB in 23% (n= 26/112), bei der RA-SB in 21% (n= 23/112) der Fälle verzeichnet werden, ein Downgrading je in 20% (n=22/112). Die Rate an Upgrading zur High Risk Karzinomgruppe lag jeweils bei 3% (n= 3/112). Unsere Detektionsraten sind folglich mit Angaben aus der Literatur vergleichbar.

4. Software-Fusion: Rigide vs. elastisch

Bei der Fusion zweier zweizeitiger Bildgebungen wie einem präbiptischem MRT und einer TRUS-gesteuerten Biopsie ist eine exakte Überlagerung technisch entscheidend, um das angestrebte Zielvolumen oder Target zu biopsieren und somit tatsächlich das anvisierte Gewebe histologisch zu sichern, statt dem Benachbarten. Heute unterscheidet man zwei Überlagerungstechniken, die rigide, starre Fusion und die elastische Fusion, welche die Anpassung an die Prostatadeformierung während der Biopsie, beispielsweise durch Lageveränderungen, kleine Bewegungen des Patienten oder durch die Impression der Prostata während der Stanzung bezeichnet. Dies soll die Qualität der gewonnenen Proben, also die Rate an Prostatakarzinomdetektionen verbessern. Rigide Verfahren fusionieren ohne Anpassung die präbiptisch aufgenommene MRT-Kontur der Prostata mit der TRUS-Kontur.

Heute gibt es Biopsiesysteme, die eine elastische Fusion mit semirobotischer oder robotischer Fusion ermöglichen, sich jedoch durch den unterschiedlichen Zugangsweg, transrektal zu transperineal unterscheiden (Ho et al., 2011, Sonn et al., 2013). In einer kleinen Studie (n=30) konnten Delongchamps et al. keinen Unterschied zwischen elastischer Fusion und starrer Fusion zeigen (Delongchamps et al., 2013). Auch Venderink et al. verglichen 2016 in einer systematischen Metaanalyse rigide und elastische Fusionsmöglichkeiten der MRT-TRUS Biopsien. Es wurden 10 rigide fusionierende und 11 nicht-rigide fusionierende Studien eingeschlossen. Die Metaanalyse stellte keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate klinisch signifikanter PC oder der Detektionsrate aller gefundenen PC fest.

Jedoch ergab sich, dass jedes Verfahren, rigide oder starr mehr PC detektierte als die Standard-TRUS-Bx (Venderink et al., 2018). Das in dieser Studie verwendete iSR'obot MonaLisa (Biobot) fusioniert mittels eines Algorithmus ausschliesslich elastisch. So soll die Deformation der Prostata bei der TRUS, welche bei der MRT-Untersuchung nicht auftritt, ausgeglichen werden (Kroenig et al., 2016). Aufgrund des Studiendesigns liegen keine Vergleiche zu rigidem Verfahren vor.

5. Transrektale (TRB) vs. Transperineale (TPB) Biopsie

Heute gelingt der Zugang zur Prostata für eine Stanzbiopsie entweder transrektal oder transperineal. Die Frage nach dem Zugangsweg impliziert jedoch neben der diagnostischen Präzision in bestimmten Zonen der Prostata, auch die Frage nach Komplikationen wie Infektionen, Harnverhalt, Hämospemie und Hämaturie und Schmerzen. Ein wesentlicher Punkt bei transrektalen Biopsien (TRB) ist das Infektionsrisiko. Da bei jeder TRB die Darmschleimhaut durchstoßen wird, was Keime in die Blutbahn spülen kann, wird in der Regel jede transrektale Biopsie unter einer Antibiotikaphylaxe, üblicherweise mit Flurochinolonen, durchgeführt. Aufgrund zunehmender Resistenzen (teils bis zu 30%) und in der Folge einem zunehmenden Sepsisrisiko, muss unter Umständen die prophylaktische Antibiose auf die Verwendung von Carbapenemen eskaliert werden.

Unterschiedliche Studien präsentieren divergierende Zahlen zum real existierenden Infektionsrisiko. In einer großangelegten schwedischen Studie mit 51.321 transrektalen Biopsien lag laut Lundström et al. 2014 die behandlungsbedürftige Infektionsrate bei 6%, die Hospitalisierungsrate bei 1% (Lundström et al., 2014). Zagytoun et al. verzeichneten in ihrer Studie eine Infektionsrate von 2,77% nach der TRB (Leahy et al., 2015, Zaytoun et al., 2011). Kam beschrieb 2014, dass geringe Komplikationen in Folge einer Biopsie wie Hämospemie oder Hämaturie in ca. 7% auftreten (Kam et al., 2014). Ähnlich zeigten Loeb et al. eine Hospitalisierungsrate nach Prostatabiopsien von 6,9% (Loeb et al., 2011). Yacoub et al. beschrieb eine Sepsiskämie mit der Notwendigkeit einer stationären Therapie in bis zu 4% der Fälle (Yacoub et al., 2012).

Auch Bennett et al. beobachteten 2016 eine höhere Sepsis- (0,8% vs. 0,1%) und Rehospitalisationsrate (1,1% vs 0,9%) bei der TRB im Vergleich zur TPB (Bennett et al., 2016).

Bei transperinealen Biopsien ist das Infektionsrisiko geringer, da diese üblicherweise in einem sterilen Setting durchgeführt werden und der Darm nicht im Stichkanal liegt (Chang et al., 2013, Walker et al., 2016). Eine Metaanalyse von Borghesi et al. verglich 2017 die Komplikationsraten zwischen TRB und TPB, am häufigsten trat unabhängig von der Biopsietechnik eine geringe Blutung auf. Harnretention wurde vor allem bei der TPB beobachtet. Unspezifische Symptome des unteren Harntraktes und Schmerzen traten bei In-Bore-Biopsien geringer auf als bei der TRB oder der TPB, da hier die Stanzenanzahl geringer sei und nur die Zielläsion punktiert wurden. Hämospermie trat in 1,1-92,6% auf. Infektionen, Sepsis oder Hospitalisierung traten ebenfalls nach In-Bore-Biopsien seltener auf (Borghesi et al., 2017). In einer anderen Studie konnte Grummet et al. 2014 keine signifikanten Unterschiede bei weiteren Komplikationen wie Harnverhalt, Hämospermie/-urie zwischen TPB und TRP zeigen (Grummet et al., 2014).

In unserer Studie wurden ausschließlich transperineale Stanzungen durchgeführt. Alle Patienten erhielten hierbei eine Antibiotikaphylaxe. Es wurden insgesamt in 8 von 414 Fällen Komplikationen verzeichnet. Hierbei trat ein Fall von Dysurie mit einmaliger Hämaturie auf, bei jeweils 3 Patienten ein Hämatom, bzw. ein vorübergehender Harnverhalt. Diese Komplikationen konnten alle als Clavien Dindo Grad I eingestuft werden. Nur in einem Fall trat nach der Biopsie nach einer Rektumperforation durch die TRUS-Sonde eine Peritonitis auf (Clavien Dindio IV). Über diesen Fall berichteten Mischinger et al. bereits 2018 (Mischinger et al., 2018). Somit liegt die robotische-transperineale Fusionsbiopsie mit einer Komplikationsrate von 1,9% unter dem Durchschnitt und unter der Komplikationsrate von 3%, die Mischinger et al. 2018 vorwies, sowie unter den durchschnittlichen Angaben in der Literatur. Eine Erklärungsmöglichkeit für diese geringe Komplikationsrate wäre in Übereinstimmung mit Mischinger et al., dass im verwendeten robotisch assistierten System alle Stanzen über nur 2 Einstichstellen getätigt wurden, was sowohl die Infektionsgefahr, als auch den traumatischen Gewebeschaden senken könnte (Mischinger et al., 2018).

Eine andere Erklärungsmöglichkeit der niedrigen Komplikationsrate könnte die Datengewinnung sein. Es wurden nur Komplikationen vermerkt, die in elektronisch gespeicherten stationären Entlassbriefen oder Ambulanzdokumenten erwähnt wurden, eine systematische Nachuntersuchung oder eine Erhebung nach 30 Tagen wurde nicht durchgeführt, was die niedrige Anzahl an Komplikationen des Clavien Dindo Grad I erklären würde. Jedoch konnte sichergestellt werden, dass es in Zusammenhang mit der robotisch-assistierten Fusionsbiopsie zu keiner höheren Rate an schweren Komplikationen kam. Auch Patel et al. konnten zeigen, dass die robotisch-assistierte Biopsie zu weniger akuten Harnretentionen (1,9% vs. 12,8%, $p=0,03$), einer weniger verlängerten Hämaturie (7,5% vs. 38,5%, $p < 0,01$) und verkürzten Biopsiezeiten (24 min vs. 32 min, $p < 0,001$) führte (Patel et al., 2020). Interessanterweise berichteten auch Kroenig et al. von einer Rektumperforation bei der Biopsie mit dem iSR'obot™ Mona Lisa System, hier in Zusammenhang mit einer deutlich vergrößerten Prostata sowie einem Fall einer intermittierender Blutung (Kroenig et al., 2016). Miah et al. berichteten lediglich von einem Patienten, der postbiopsisch aufgrund einer Sepsis einer intravenösen antibiotischen Therapie bedurfte (Miah et al., 2020).

Ein weiterer Unterschied zwischen TPB und TRB liegt in der nötigen Anästhesie, während die TRB gewöhnlich unter Zuhilfenahme diverser Formen der Lokalanästhesie durchgeführt wird, wie einem periprostatischen Block, benötigt die robotische TPB in unserer Studie eine Allgemeinanästhesie (Mischinger et al., 2018). Intrainterventionelle Schmerzen werden somit ausgeschaltet. Höhergradige postinterventionelle Schmerzkomplikationen wurden nicht berichtet.

Einen Vorteil bei der diagnostischen Exaktheit zwischen den Methoden zu differenzieren versuchte Pepe et al 2016 (Pepe et al., 2017). Es wurden die transrektale und transperineale MRT-zielgerichtete Biopsien direkt verglichen. 200 Männer wurden erst einer mpMRT unterzogen mit anschließender transperinealen 28-34-fachen Sättigungsbiopsie. Bei denen, die in der mpMRT verdächtige Läsionen eines PI-RADS 4-5 aufwiesen, wurde zeitgleich zur Saturationsbiopsie (Referenzstandard) eine gezielte kognitiv-fusionierte transperineale Biopsie mit 4 Stenzen sowie eine transrektale softwarebasierte Biopsie durchgeführt.

Die Detektionsrate eines csPC lag so bei 30%. Jedes gefundene Karzinom war als verdächtige Läsion im mpMRT auffällig. Bei der transrektalen Softwarefusion wurden 20 Fälle übersehen, bei der kognitiven perinealen Biopsie vier Fälle. Kritik am Studiendesign wurde laut, da klinisch signifikanter Krebs als \geq Gleason 6 (Grade Group 1) definiert wurde, desweiteren wurde die transrektale Biopsie mittels einer Fusionssoftware (nicht näher konkretisiert) durchgeführt, die transperineale Biopsie kognitiv fusioniert, so könnten auch die Art der Fusion zu Unterschieden in der Detektionsgenauigkeit führten und weniger der Zugangsweg. In dieser Studie verpasste die TRB im Bereich der anterioren Zone 12 Karzinome, die transperineale Templatebiopsie dagegen lediglich eines, scheint hierbei der veränderte Zugangsweg die Diagnostik zu verbessern (Pepe et al., 2017). Eine ähnliche Aussage kristalisierte sich auch durch die Arbeiten von Emiliozzi et al., Takenaka et al. und Cerruto et al. heraus, die eine Überlegenheit der TPB in der Transitionalzone und der Apex der Prostata zeigen konnten (Cerruto et al., 2014, Emiliozzi et al., 2003, Takenaka et al., 2008). Die Frage nach dem diagnostischen Vorteil eines Zugangsweges scheint auch von der Lokalisation der erwarteten Läsion abhängig zu sein.

6. Fazit

Generell kann die derzeitige Studienlage die Antwort nach dem optimalen Zugangsweg so wenig lösen, wie die Frage nach der optimalen Biopsietechnik. Lokalisation, technischer Aufwand, Untersucherabhängigkeit, Infektionsrisiko, Anästhesie, Kosten, Komplikationen und Schmerzen sind bei der Indikationsstellung für jeden Patienten individuell abzuwägen. Doch vielleicht ermöglicht künftig besonders die Vielzahl an diagnostischen Möglichkeiten, eine personalisierte Entscheidung, die auch in der urologischen Onkologie auf die Risikokonstellationen jedes Patienten und die Stärken jeder medizinischen Einrichtung individuell reagieren kann.

7. Kritik am Studiendesign

Abschließend muss die Limitation der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden. Die klinische Signifikanz wurde hier definiert als ISUP Grade Group \geq II. (früher Gleason 3+4), welche in Anlehnung an frühere Studien entsprechend den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) der meist akzeptierteste Prognosefaktor zu sein scheint (Heidenreich et al., 2011). Auf andere Kriterien zur Definition der klinischen Signifikanz wie ein erhöhter PSA-Wert oder eine Mindestanzahl positiver Stenzen wurde verzichtet, um einerseits in der Diversität der Studienlage wenigstens eine marginale Vergleichbarkeit zu erzielen, andererseits die Abgrenzung zwischen klinischer Signifikanz und Risikostratifizierung klarer abzugrenzen. Somit entspricht jedoch die Definition der klinischen Signifikanz weder den allgemein hin anerkannten Epsteinkriterien, noch der Definition nach D'Amico.

Weiterhin besteht die Limitation der vorliegenden Arbeit in der Singularität des Zentrums. Es liegt eine retrospektive Single-Center-Studie vor. Das urologische Team der Universität Tübingen biopsierte alle Patienten selbst, Vergleiche können nur anhand der Literatur gezogen werden. Es wurde kein Vergleich zwischen Zugangswegen oder Möglichkeiten der zielgerichteten Biopsie gezogen. Auch konnten die Patienten nicht randomisiert werden, da sowohl die Patienten, als auch die durchführenden Urologen sich aktiv für die robotisch-assistierte Fusionsbiopsie entschieden. Es wurden 414 aufeinanderfolgende Patienten eingebracht, ohne dass eine Sortierung nach weiteren prädiktiven Faktoren vorgenommen wurde. Eingeschleust wurden Patienten jedes Alters und jeder Anzahl an Vorbiopsien. Desweiteren ist es nicht Gegenstand dieser Arbeit standartisiert im Langzeitverlauf zu beobachten, in wie weit biopsisch negative Patienten wirklich karzinomfrei blieben. Auch könnte die absolute gesicherte Diagnose des Nichtvorliegens eines Prostatakarzinoms trotz negativer Biopsie nur im Resektat nach RPX gestellt werden, doch jeden vermeindlich gesunden Patienten aus akademischen Interesse zu operieren wäre zweifelsfrei unethisch. Die Güte der universitären Uropathologie wurde während der Gesamtzeit nicht vom Studiendesign anzweifelt oder überprüft. Es war keine Zweitbefundung der Stenzen oder Resektate vorgesehen.

Ein wahrscheinlich im Vorliegenden auch zu vernachlässigender Faktor, da nach Burchardt et al. die Exaktheit des Gleason-Scores bei der Befundung, besonders bei kleinen Tumoren, von der Erfahrung und Menge der wöchentlich befundeten Geweben abhängt (Burchardt et al., 2008) und die universitäre Pathologie beide Kriterien erfüllt. Andere Schnittstellen bei der Datenerhebung sind kritischer zu betrachten, es kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht garantiert werden, ob alle externen mpMRT-Untersuchungen nur ausschliesslich von spezialisierten Uroradiologen ausgewertet wurden. Weiterhin etablierte sich im Verlauf der Studie, dass die Zielläsionen im mpMRT nicht mehr nur von radiologischer Seite händisch in die 3D-Modelle der Prostata eingezeichnet wurden, im späteren Verlauf übernahmen diese Aufgaben die Assistenzärzte der Urologie. Die Markierungen wurden am Abend eingetragen, nachdem bei der ärztlichen Morgenbesprechung ein Radiologe die Bilder demonstrierte. Ob und in wie weit dieser Wechsel im Procedere relevant ist, ist ebenfalls nicht untersucht worden. Sollte es jedoch Einfluss haben, dann eher zum somit unterschlagenen Gunsten der Methode. Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass die niedrige Komplikationsrate, besonders von Clavien Dindo Grad I Komplikationen, nicht durch eine systematische Nachuntersuchung oder Befragung der Patienten ermittelt wurde, sondern anhand der in elektronischen Entlassbriefen und Ambulanzdokumenten erwähnten Komplikationen erhoben wurde, da dies nicht Endpunkt dieser Arbeit war.

Zusammenfassung

Diese Single-Center Studie untersucht retrospektiv die Detektion von Adenokarzinomen der Prostata (PC) mittels einer robotischen, elastischen, transperinealen mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie mit dem iSR'obot Mona Lisa-System. Es wurden 414 Patienten ausgewertet und 59% PC (n=246) detektiert, davon 78% klinisch signifikante PC (csPC) (n=193) und 22% klinisch nicht-signifikante PC (n=53).

Klinisch signifikante Karzinome (csPC) wurden als Grade Group ≥ 2 definiert. Höhere PI-RADS-Scores im mpMRT waren mit einer höheren Grade Group in der Biopsie assoziiert. Die höchste Detektionsrate konnte nur durch die Anwendung zielgerichteter und systematischer Biopsien gewährleistet werden. Signifikante Unterschiede bei der Detektion von PC und csPC zeigten sich mit höherem Alter der Patienten, Prostatavolumen $<40\text{ccm}$, einer höheren PSA-Dichte, PI-RADS-Score ≥ 3 und einer externen MRT-Untersuchung. Die meisten Tumore fanden sich rechtsseitig, in der Mitte und Basis der Prostata in der peripheren Zone. In der anterioren Zone wurden 28% der PC detektiert, welche in 68% klinisch signifikant waren.

Die zielgerichtete Biopsie (RA-TB) detektierte nur 73% der PC mit anteilig 79% der csPC, die systematische Biopsie (RA-SB) dagegen 81% der PC mit anteilig 84% csPC. Die systematische Biopsie (RA-SB) konnte 19% der PC, 16% der csPC und 28% der klinisch nicht-signifikanten PC nicht diagnostizieren. Die Komplikationsrate war mit 1,9% gering.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass derzeit keine optimale Biopsietechnik existiert. Daher sollte bei jedem Patienten die Wahl der Biopsiemethode individuell erfolgen. Inwiefern sich in Zukunft eine einheitliche Biopsiemethode durchsetzen wird, werden künftige Studien zeigen müssen. Anwenderorientiertheit, eine flache Lernkurve sowie ein hohes Maß an Patientensicherheit steht immensen Kosten durch Hardware, Software und der Notwendigkeit eines OP-Settings gegenüber. Für die Etablierung der untersuchten robotisch-assistierten Technik in einer niedergelassenen Einzelpraxis, fern eines universitären Zentrums, wäre dies aktuell nur bedingt umsetzbar. Trotzdem werden sich auch hier technisch-assistierte, gezielte Biopsieverfahren in Zukunft durchsetzen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason Grad (Gleason, 1992).....	8
Tabelle 2: Gleason und Grade Group	9
Tabelle 3: Risikostratifizierung nach D'Amico Risk Score (D'Amico et al., 1998, D'Amico et al., 2003) .	9
Tabelle 4: PI-RADS V2 (Prostata imaging-Reporting and Data System) Scores (Franiel et al., 2015).....	14
Tabelle 5: Zusammensetzung des PI-RADS-Scores in der Peripheren Zone (Barrett et al., 2015)	15
Tabelle 6: Zusammensetzung des PI-RADS-Scores in der Transitionalzone (Barrett et al., 2015).....	15
Tabelle 7: Übersicht über die Clavien-Dindo-Klassifikation	31
Tabelle 8: Altersverteilung in Jahren	35
Tabelle 9: Prostatavolumen in ml	36
Tabelle 10: Anzahl der Vorbiopsien	36
Tabelle 11: Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika	37
Tabelle 12: Verteilung in Zonen	41
Tabelle 13: Exakte Zonenangabe der Areale	41
Tabelle 14: Anteriore Zone	41
Tabelle 15: Anzahl der Prosatakarzinome	42
Tabelle 16: Anzahl der csPC.....	42
Tabelle 17: Übersicht durchgeführte und positive Stanzen	42
Tabelle 18: Risikostratifizierung nach D'Amico aus gesamter Bx.....	43
Tabelle 19: Maximale Grade Group der Biopsie nach der ISUP-Klassifikation	43
Tabelle 20: Komplikationen Clavien Dindio	44
Tabelle 21: Radikale Prostatektomie	44
Tabelle 22: Zusammenfassung Biopsie Outcome.....	46
Tabelle 23: Vergleich der Karzinomdetektion in verschiedenen Altersgruppen	47
Tabelle 25: Karzinomdetektion bei verschiedenen PSA-Level 2	48
Tabelle 26: Vergleich allgemeiner Patientencharakteristika und Karzinomedetektion in Abhängigkeit des Status vorangegangener Biopsien	49
Tabelle 27: Karzinomdetektion bei verschiedenen Prostatavolumina	50
Tabelle 28: Zusammenfassung Vergleich allgemeiner Patientencharakteristika bei der Karzinomedetektion	51
Tabelle 29: Vergleich der Karzinomdetektion bei MRT in domo vs ex domo.....	52
Tabelle 30: Vergleich der Lageparameter Zeitspanne MRT zur Bx bei Vorliegen eines PC.....	53
Tabelle 31: Vergleich der Karzinomdetektion bei PI-RADS $</\geq 3$	53
Tabelle 32: Vergleich der Karzinomdetektion bei verschiedenen PI-RADS-Scores.....	54
Tabelle 33: Verteilung der Grade Group und PI-RADS-Scores.....	54
Tabelle 34: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata 1	56
Tabelle 35: Läsionen entsprechend der Zonierung 2	57
Tabelle 36: Lokalisationen der Läsion in der Biopsie mit Anteilen eines PC, bzw. csPC	58
Tabelle 37: Positive Stanzen in der Anterioren Zone bei PC	59
Tabelle 38: Anteriore PC	59
Tabelle 39: Zusammenfassung Charakteristika der Bildgebung	60
Tabelle 40: Karzinomdetektion in RA-TB und RA-SB.....	61
Tabelle 41: Nicht-detektierte PC in RA-TB und RA-SB.....	61
Tabelle 42: Lageparameter der Grade Group Verteilung in RA-TB und RA-SB.....	62
Tabelle 43: Verteilung der maximalen Grade Group in RA-TB und RA-SB 1.....	62
Tabelle 44: Verteilung der maximalen Grade Group in RA-TB und RA-SB 2.....	62
Tabelle 45: Risikostratifizierung in RA-TB und RA-SB.....	63
Tabelle 46: Änderung der Risikostratifizierung nach RPX bei Karzinomen aus RA-TB und RA-SB	63
Tabelle 47: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata bei PC in RA-TB und RA-SB	64
Tabelle 48: Läsionen entsprechend der Zonierung der Prostata bei csPC in RA-TB und RA-SB	66
Tabelle 49: Zusammenfassung des Outcomes aus RA-TB und RA-SB	69
Tabelle 50: Upgrading/Downgrading aus Goel et al. (Goel et al., 2020)	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PSA-Werte zum Zeitpunkt der Biopsie in ng/ml.....	35
Abbildung 2: Verteilung der PI-RADS-Scores.....	38
Abbildung 3: MRT in domo/ ex domo.....	39
Abbildung 4: Zeitabstand MRT-Bx <30/≥30 Tage.....	39
Abbildung 5: Seitenangabe der verdächtigen Areale im MRT.....	40
Abbildung 6: Verteilung der verdächtigen Areale im MRT in Base/Mid/Apex.....	40
Abbildung 7: Korrektur der Grade Group nach RPX.....	45
Abbildung 8: Korrektur der Risikostratifikation nach RPX.....	45
Abbildung 9: Vergleich der Karzinomdetektion im Seitenvergleich.....	55
Abbildung 10: Detektion von PC und csPC in Basis/Mitte/Apex.....	56
Abbildung 11: Detektion von csPC in den Regionen der Prostata.....	57
Abbildung 12: Verteilung der PC in RA-TB und RA-SB und Verteilung der PC nur in RA-TB und RA-SB.....	65
Abbildung 13: Verteilung der csPC in RA-TB und RA-SB und Verteilung der csPC nur in RA-TB und RA-SB.....	67
Abbildung 14: Anteriore Läsionen mit Anteil eines PC/csPC in RA-TB und RA-SB, bzw. nur in RA-TB und RA-SB.....	68

Literaturverzeichnis

- Adolfsson, J, Carstensen, J & Löwhagen, T 1992. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *British journal of urology*, 69, 183-187.
- Ahdoot, M, Wilbur, AR, Reese, SE, Lebastchi, AH, Mehralivand, S, Gomella, PT, Bloom, J, Gurram, S, Siddiqui, M, Pinsky, P, Parnes, H, Linehan, WM, Merino, M, Choyke, PL, Shih, JH, Turkbey, B, Wood, BJ & Pinto, PA 2020. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 382, 917-928.
- Ahmed, HU, El-Shater Bosaily, A, Brown, LC, Gabe, R, Kaplan, R, Parmar, MK, Collaco-Moraes, Y, Ward, K, Hindley, RG, Freeman, A, Kirkham, AP, Oldroyd, R, Parker, C & Emberton, M 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389, 815-822.
- Albertsen, PC, Hanley, JA, Gleason, DF & Barry, MJ 1998. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 975-980.
- Andriole, GL, Crawford, ED, Grubb III, RL, Buys, SS, Chia, D, Church, TR, Fouad, MN, Gelmann, EP, Kvale, PA & Reding, DJ 2009. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*, 360, 1310-1319.
- Aumüller, G, Aust, G, Doll, A, Engele, J, Kirsch, J, Mense, S, Reißig, D, Salvetter, J, Schmidt, W, Schmitz, F, Schulte, E, Spanel-Borowski, K, Wolff, W, Wurzinger, L & Zilch, H 2010. Duale Reihe - Anatomie Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Ayala, AG, Ro, JY, Babaian, R, Troncso, P & Grignon, DJ 1989. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 13, 21-7.
- Baco, E, Rud, E, Eri, LM, Moen, G, Vlatkovic, L, Svindland, A, Eggesbø, HB & Ukimura, O 2016. 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. *European urology*, 69, 149-156.
- Bangma, C, Roemeling, S & Schröder, F 2007. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World journal of urology*, 25, 3-9.
- Barnes, B, Kraywinkel, K, Nowossadeck, E, Schönfeld, I, Starker, A, Wienecke, A & Wolf, U 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut.
- Barrett, T, Turkbey, B & Choyke, PL 2015. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clinical radiology*, 70, 1165-1176.
- Bennett, H, Roberts, M, Doi, S & Gardiner, R 2016. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiology & Infection*, 144, 1784-1791.
- Benson, MC, Whang, IS, Pantuck, A, Ring, K, Kaplan, SA, Olsson, CA & Cooner, WH 1992. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*, 147, 815-816.
- Berger, AP, Gozzi, C, Steiner, H, Frauscher, F, Varkarakis, J, Rogatsch, H, Bartsch, G & Horninger, W 2004. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *The Journal of urology*, 171, 1478-1481.

- Berryhill Jr, R, Jhaveri, J, Yadav, R, Leung, R, Rao, S, El-Hakim, A & Tewari, A 2008. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology*, 72, 15-23.
- Bianco Jr, FJ, Scardino, PT & Eastham, JA 2005. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*, 66, 83-94.
- Bjurlin, MA & Taneja, SS 2014. Standards for prostate biopsy. *Current opinion in urology*, 24, 155.
- Boccon-Gibod, L, Ravery, V, Vordos, D, Toubanc, MT & Delmas, V 1998. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *The Journal of urology*, 160, 1383-1385.
- Bootsma, AJ, Pes, MPL, Geerlings, SE & Goossens, A 2008. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European urology*, 54, 1270-1286.
- Borghesi, M, Ahmed, H, Nam, R, Schaeffer, E, Schiavina, R, Taneja, S, Weidner, W & Loeb, S 2017. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *European urology*, 71, 353-365.
- Bostwick, DG, Cooner, WH, Denis, L, Jones, GW, Scardino, PT & Murphy, GP 1992. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer*, 70, 291-301.
- Bostwick, DG, Liu, L, Braver, MK & Qian, J 2004. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol*, 6, 171-9.
- Bostwick, DG, Myers, RP & Oesterling, JE. Staging of prostate cancer. *Seminars in surgical oncology*, 1994. Wiley Online Library, 60-72.
- Bott, S, Young, M, Kellett, M, Parkinson, M & Database, CttUHTRP 2002. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU international*, 89, 886-889.
- Bouyé, S, Potiron, E, Puech, P, Leroy, X, Lemaitre, L & Villers, A 2009. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*, 69, 105-113.
- Burchardt, M, Engers, R, Müller, M, Burchardt, T, Willers, R, Epstein, J, Ackermann, R, Gabbert, H, De La Taille, A & Rubin, M 2008. Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 134, 1071-1078.
- Calio, B, Sidana, A, Sugano, D, Gaur, S, Jain, A, Maruf, M, Xu, S, Yan, P, Kruecker, J & Merino, M 2017. Changes in prostate cancer detection rate of MRI-TRUS fusion vs systematic biopsy over time: evidence of a learning curve. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 20, 436-441.
- Carvalho, GF, Smith, DS, Mager, DE, Ramos, C & Catalona, WJ 1999. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 161, 835-9.
- Cerruto, MA, Vianello, F, D’Elia, C, Artibani, W & Novella, G 2014. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 86, 284-287.
- Challacombe, B, Dasgupta, P, Patel, U, Amoroso, P & Kirby, R 2011. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy. *BJU Int*, 108, 1233-4.

- Chang, DT, Challacombe, B & Lawrentschuk, N 2013. Transperineal biopsy of the prostate—is this the future? *Nature Reviews Urology*, 10, 690-702.
- Chen, ME, Johnston, DA, Tang, K, Babaian, RJ & Troncoso, P 2000. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*, 89, 1800-1809.
- Cool, DW, Romagnoli, C, Izawa, JI, Chin, J, Gardi, L, Tessier, D, Mercado, A, Mandel, J, Ward, AD & Fenster, A 2016. Comparison of prostate MRI-3D transrectal ultrasound fusion biopsy for first-time and repeat biopsy patients with previous atypical small acinar proliferation. *Canadian Urological Association Journal*, 10, 342.
- D'Amico, AV, Moul, J, Carroll, PR, Sun, L, Lubeck, D & Chen, MH 2003. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 21, 2163-72.
- D'Amico, AV, Whittington, R, Malkowicz, SB, Schultz, D, Blank, K, Broderick, GA, Tomaszewski, JE, Renshaw, AA, Kaplan, I, Beard, CJ & Wein, A 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280, 969-74.
- Daniell, HW 1997. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*, 157, 439-444.
- Davis, P, Paul, E & Grummet, J 2015. Current practice of prostate biopsy in Australia and New Zealand: a survey. *Urology annals*, 7, 315.
- de Gorski, A, Rouprêt, M, Peyronnet, B, Le Cossec, C, Granger, B, Comperat, E, Cussenot, O, Renard-Penna, R & Mozer, P 2015. Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinically significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates. *The Journal of urology*, 194, 669-673.
- de la Taille, A, Antiphon, P, Salomon, L, Cherfan, M, Porcher, R, Hoznek, A, Saint, F, Vordos, D, Cicco, A, Yiou, R, Zafrani, ES, Chopin, D & Abbou, CC 2003. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*, 61, 1181-6.
- Delongchamps, NB, Peyromaure, M, Schull, A, Beuvon, F, Bouazza, N, Flam, T, Zerbib, M, Muradyan, N, Legman, P & Cornud, F 2013. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *The Journal of urology*, 189, 493-499.
- Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Krebshilfe 2021. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) AWMF Registernummer:043/022OL*.
- Dickinson, L, Ahmed, HU, Allen, C, Barentsz, JO, Carey, B, Futterer, JJ, Heijmink, SW, Hoskin, PJ, Kirkham, A & Padhani, AR 2011. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology*, 59, 477-494.
- Dindo, D, Demartines, N & Clavien, P-A 2004a. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 240, 205-213.
- Dindo, D, Demartines, N & Clavien, P-A 2004b. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240, 205.
- Drost, F-JH, Osses, D, Nieboer, D, Bangma, CH, Steyerberg, EW, Roobol, MJ & Schoots, IG 2020. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted

- biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *European urology*, 77, 78-94.
- Duffield, AS, Lee, TK, Miyamoto, H, Carter, HB & Epstein, JI 2009. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *The Journal of urology*, 182, 2274-2279.
- Dy, GW, Gore, JL, Forouzanfar, MH, Naghavi, M & Fitzmaurice, C 2017. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *European urology*, 71, 437-446.
- Eichler, K, Hempel, S, Wilby, J, Myers, L, Bachmann, LM & Kleijnen, J 2006. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*, 175, 1605-1612.
- Ellis, WJ, Chetner, MP, Preston, SD & Brawer, MK 1994. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*, 152, 1520-5.
- Emiliozzi, P, Corsetti, A, Tassi, B, Federico, G, Martini, M & Pansadoro, V 2003. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology*, 61, 961-966.
- Epstein, JI, Allsbrook, WC, Jr., Amin, MB & Egevad, LL 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29, 1228-42.
- Epstein, JI, Egevad, L, Amin, MB, Delahunt, B, Srigley, JR & Humphrey, PA 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40, 244-52.
- Filson, CP, Natarajan, S, Margolis, DJ, Huang, J, Lieu, P, Dorey, FJ, Reiter, RE & Marks, LS 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*, 122, 884-892.
- Franiel, T 2015. PI-RADS-Klassifikation. *Urologisch*.
- Franiel, T, Asbach, P, Teichgräber, U, Hamm, B & Foller, S 2015. Prostate Imaging – An Update. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 187, 751-759.
- Franz, T, von Hardenberg, J, Blana, A, Cash, H, Baumunk, D, Salomon, G, Hadaschik, B, Henkel, T, Herrmann, J, Kahmann, F, Kohrmann, KU, Kollermann, J, Kruck, S, Liehr, UB, Machtens, S, Peters, I, Radtke, JP, Roosen, A, Schlemmer, HP, Sentker, L, Wendler, JJ, Witzsch, U, Stolzenburg, JU, Schostak, M & Ganzer, R 2017. [MRI/TRUS fusion-guided prostate biopsy : Value in the context of focal therapy]. *Urologe A*, 56, 208-216.
- Gandaglia, G, Sammon, JD, Chang, SL, Choueiri, TK, Hu, JC, Karakiewicz, PI, Kibel, AS, Kim, SP, Konijeti, R & Montorsi, F 2014. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 1419-1426.
- Gasser, T 2011. *Basiswissen Urologie* Berlin Heidelberg, Springer Verlag.
- Gayet, M, van der Aa, A, Beerlage, HP, Schrier, BP, Mulders, P & Wijkstra, H 2016. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int*, 117, 392-400.

- Gaziev, G, Wadhwa, K, Barrett, T, Koo, BC, Gallagher, FA, Serrao, E, Frey, J, Seidenader, J, Carmona, L & Warren, A 2016. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU international*, 117, 80-86.
- Gleason, DF 1992. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*, 23, 273-279.
- Goel, S, Shoag, JE, Gross, MD, Al Awamlh, BAH, Robinson, B, Khani, F, Nelson, BB, Margolis, DJ & Hu, JC 2020. Concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology in the era of targeted biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology oncology*, 3, 10-20.
- Grummet, JP, Weerakoon, M, Huang, S, Lawrentschuk, N, Frydenberg, M, Moon, DA, O'Reilly, M & Murphy, D 2014. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU international*, 114, 384-388.
- Hadaschik, BA, Kuru, TH, Tulea, C, Rieker, P, Popeneciu, IV, Simpfendorfer, T, Huber, J, Zogal, P, Teber, D & Pahernik, S 2011. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *The Journal of urology*, 186, 2214-2220.
- Haffner, J, Lemaitre, L, Puech, P, Haber, GP, Leroy, X, Jones, JS & Villers, A 2011. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*, 108, E171-E178.
- Hambrock, T, Hoeks, C, Hulsbergen-Van De Kaa, C, Scheenen, T, Fütterer, J, Bouwense, S, Van Oort, I, Schröder, F, Huisman, H & Barentsz, J 2012. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *European urology*, 61, 177-184.
- Hambrock, T, Somford, DM, Hoeks, C, Bouwense, SA, Huisman, H, Yakar, D, van Oort, IM, Witjes, JA, Fütterer, JJ & Barentsz, JO 2010. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *The Journal of urology*, 183, 520-528.
- Harris, R & Lohr, KN 2002. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 137, 917-929.
- Heidenreich, A, Bellmunt, J, Bolla, M, Joniau, S, Mason, M, Matveev, V, Mottet, N, Schmid, H-P, van der Kwast, T & Wiegel, T 2011. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology*, 59, 61-71.
- Hergan, L, Kashefi, C & Parsons, JK 2007. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*, 69, 520-525.
- Ho, H, Yuen, J, Mohan, P, Lim, E & Cheng, C 2011. Robotic transperineal prostate biopsy: pilot clinical study. *Urology*, 78, 1203-1208.
- Hoeks, CM, Schouten, MG, Bomers, JG, Hoogendoorn, SP, Hulsbergen-van de Kaa, CA, Hambrock, T, Vergunst, H, Sedelaar, JM, Fütterer, JJ & Barentsz, JO 2012. 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. *European urology*, 62, 902-909.
- Hötker, A & Donati, OF 2021. PI-RADS 2.1 and structured reporting of magnetic resonance imaging of the prostate. *Der Radiologe*, 61, 802-809.

- Hugosson, J, Roobol, MJ, Månsson, M, Tammela, TLJ, Zappa, M, Nelen, V, Kwiatkowski, M, Lujan, M, Carlsson, SV, Talala, KM, Lilja, H, Denis, LJ, Recker, F, Paez, A, Puliti, D, Villers, A, Rebillard, X, Kilpeläinen, TP, Stenman, UH, Godtman, RA, Stinesen Kollberg, K, Moss, SM, Kujala, P, Taari, K, Huber, A, van der Kwast, T, Heijnsdijk, EA, Bangma, C, De Koning, HJ, Schröder, FH & Auvinen, A 2019. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 76, 43-51.
- Huland, H. 2000. *Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom* [Online]. [Accessed 23.11.2021 33/2000].
- Humphrey, PA 2004. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 17, 292-306.
- Johns, LE & Houlston, RS 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91, 789-94.
- Kam, SC, Choi, SM, Yoon, S, Choi, JH, Lee, SH, Hwa, JS, Chung, KH & Hyun, JS 2014. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. *Korean journal of urology*, 55, 732-736.
- Kasivisvanathan, V, Rannikko, AS, Borghi, M, Panebianco, V, Mynderse, LA, Vaarala, MH, Briganti, A, Budäus, L, HELLAWELL, G & Hindley, RG 2018. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 378, 1767-1777.
- Kastendieck, H. *Klinisches versus inzidenten Prostatakarzinom: Pathomorphologische Aspekte als Therapiegrundlage*. 1987 Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 1-19.
- Kaufmann, S, Kruck, S, Kramer, U, Gatidis, S, Stenzl, A, Roethke, M, Scharpf, M & Schilling, D 2015. Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in patients with previous negative prostate biopsies. *Urologia internationalis*, 94, 319-325.
- Kaufmann, S, Mischinger, J, Amend, B, Rausch, S, Adam, M, Scharpf, M, Fend, F, Kramer, U, Notohamiprodjo, M, Nikolaou, K, Stenzl, A, Bedke, J & Kruck, S 2017. First report of robot-assisted transperineal fusion versus off-target biopsy in patients undergoing repeat prostate biopsy. *World J Urol*, 35, 1023-1029.
- Kaufmann, S, Russo, GI, Bamberg, F, Lowe, L, Morgia, G, Nikolaou, K, Stenzl, A, Kruck, S & Bedke, J 2018a. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol*, 36, 761-768.
- Kaufmann, S, Russo, GI, Thaïss, W, Notohamiprodjo, M, Bamberg, F, Bedke, J, Morgia, G, Nikolaou, K, Stenzl, A & Kruck, S 2018b. Cognitive versus software-assisted registration: development of a new nomogram predicting prostate cancer at MRI-targeted biopsies. *Clinical genitourinary cancer*, 16, e953-e960.
- Kawachi, MH, Bahnson, RR, Barry, M, Carroll, PR, Carter, HB, Catalona, WJ, Epstein, JI, Etzioni, RB, Hemstreet, GP & Howe, RJ 2007. Prostate cancer early detection. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 5, 714-736.
- Klotz, L. *Active surveillance for favorable risk prostate cancer: what are the results, and how safe is it?* Seminars in radiation oncology, 2008. Elsevier, 2-6.
- Krebs in Deutschland. 2016. *Krebs in Deutschland* [Online]. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch-Institut,. [Accessed 26.11.2021 2021].

- Kroenig, M, Schaal, K, Benndorf, M, Soschynski, M, Lenz, P, Krauss, T, Drendel, V, Kayser, G, Kurz, P & Werner, M 2016. 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 research international*, 2016.
- Lawrentschuk, N, Haider, MA, Daljeet, N, Evans, A, Toi, A, Finelli, A, Trachtenberg, J, Zlotta, A & Fleshner, N 2010. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU international*, 105, 1231-1236.
- Leahy, OR, O'Reilly, M, Dyer, DR, Phillips, D & Grummet, JP 2015. Transrectal ultrasound-guided biopsy sepsis and the rise in carbapenem antibiotic use. *ANZ journal of surgery*, 85, 931-935.
- Lee, DJ, Recabal, P, Sjoberg, DD, Thong, A, Lee, JK, Eastham, JA, Scardino, PT, Vargas, HA, Coleman, J & Ehdiaie, B 2016. Comparative effectiveness of targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging ultrasound fusion software and visual targeting: a prospective study. *The Journal of urology*, 196, 697-702.
- Lee, HY, Lee, HJ, Byun, SS, Lee, SE, Hong, SK & Kim, SH 2009. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*, 10, 244-51.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2021. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF
- Lin, K, Lipsitz, R, Miller, T & Janakiraman, S 2008. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 149, 192-199.
- Loch, AC, Bannowsky, A, Baeurle, L, Grabski, B, König, B, Flier, G, Schmitz-Krause, O, Paul, U & Loch, T 2007. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. *World journal of urology*, 25, 361-366.
- Loeb, S, Carter, HB, Berndt, SI, Ricker, W & Schaeffer, EM 2011. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology*, 186, 1830-1834.
- Logan, JK, Rais-Bahrami, S, Turkbey, B, Gomella, A, Amalou, H, Choyke, PL, Wood, BJ & Pinto, PA 2014. Current status of MRI and ultrasound fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU international*, 114, 641.
- Lundström, K-J, Drevin, L, Carlsson, S, Garmo, H, Loeb, S, Stattin, P & Bill-Axelsson, A 2014. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*, 192, 1116-1122.
- Manski, D. 2018. *Prostata: Anatomie und Physiologie* [Online]. [Accessed 23.05.2018].
- McCullough, AR 2001. Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America*, 28, 613-627.
- McNeal, JE 1981. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 2, 35-49.
- McNeal, JE, Redwine, EA, Freiha, FS & Stamey, TA 1988. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*, 12, 897-906.

- Miah, S, Servian, P, Patel, A, Lovegrove, C, Skelton, L, Shah, TT, Eldred-Evans, D, Arya, M, Tam, H & Ahmed, HU 2020. A prospective analysis of robotic targeted MRI-US fusion prostate biopsy using the centroid targeting approach. *Journal of robotic surgery*, 14, 69-74.
- Mischinger, J, Kaufmann, S, Russo, GI, Harland, N, Rausch, S, Amend, B, Scharpf, M, Loewe, L, Todenhoefer, T & Notohamiprodjo, M 2018. Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy. *BJU international*, 121, 791-798.
- Miyagawa, T, Ishikawa, S, Kimura, T, Suetomi, T, Tsutsumi, M, Irie, T, Kondoh, M & Mitake, T 2010. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *International journal of urology*, 17, 855-860.
- Moldovan, PC, Van den Broeck, T, Sylvester, R, Marconi, L, Bellmunt, J, van den Bergh, RC, Bolla, M, Briers, E, Cumberbatch, MG & Fossati, N 2017. 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. *European urology*, 72, 250-266.
- Mottet, N, Bellmunt, J, Bolla, M, Briers, E, Cumberbatch, MG, De Santis, M, Fossati, N, Gross, T, Henry, AM & Joniau, S 2017. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 71, 618-629.
- Nordström, T, Akre, O, Aly, M, Grönberg, H & Eklund, M 2018. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 21, 57-63.
- Novara, G, Boscolo-Berto, R, Lamon, C, Fracalanza, S, Gardiman, M, Artibani, W & Ficarra, V 2010. Detection rate and factors predictive the presence of prostate cancer in patients undergoing ultrasonography-guided transperineal saturation biopsies of the prostate. *BJU international*, 105, 1242-1246.
- Oberlin, DT, Casalino, DD, Miller, FH, Matulewicz, RS, Perry, KT, Nadler, RB, Kundu, S, Catalona, WJ & Meeks, JJ 2016. Diagnostic Value of Guided Biopsies: Fusion and Cognitive-registration Magnetic Resonance Imaging Versus Conventional Ultrasound Biopsy of the Prostate. *Urology*, 92, 75-9.
- Oderda, M, Faletti, R, Battisti, G, Dalmaso, E, Falcone, M, Marra, G, Palazzetti, A, Zitella, A, Bergamasco, L & Gandini, G 2016. Prostate cancer detection rate with Koelis fusion biopsies versus cognitive biopsies: a comparative study. *Urologia internationalis*, 97, 230-237.
- Oesterling, JE, Jacobsen, SJ, Chute, CG, Guess, HA, Girman, CJ, Panser, LA & Lieber, MM 1993. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 270, 860-4.
- Ouzzane, A, Puech, P, Lemaitre, L, Leroy, X, Nevoux, P, Betrouni, N, Haber, G-P & Villers, A 2011. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology*, 78, 1356-1362.
- Park, BK, Park, JW, Park, SY, Kim, CK, Lee, HM, Jeon, SS, Seo, SI, Jeong, BC & Choi, HY 2011. 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. *American Journal of Roentgenology*, 197, W876-W881.
- Partin, AW, Yoo, J, Carter, HB, Pearson, JD, Chan, DW, Epstein, JI & Walsh, PC 1993. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 150, 110-114.

- Patel, A, Jones, J, Zhou, M, Schoenfield, L & Magi-Galluzzi, C 2007. Parasagittal biopsies are more important as part of an initial biopsy strategy than as part of a repeat biopsy strategy: observations from a unique population. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 10, 352-355.
- Patel, AR & Jones, JS 2009. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Current opinion in urology*, 19, 232-237.
- Patel, MI, Muter, S, Vladica, P & Gillatt, D 2020. Robotic-assisted magnetic resonance imaging ultrasound fusion results in higher significant cancer detection compared to cognitive prostate targeting in biopsy naive men. *Translational Andrology and Urology*, 9, 601.
- Patel, V, Merrick, GS, Allen, ZA, Andreini, H, Taubenslag, W, Singh, S, Butler, WM, Adamovich, E & Bittner, N 2011. The incidence of transition zone prostate cancer diagnosed by transperineal template-guided mapping biopsy: implications for treatment planning. *Urology*, 77, 1148-1152.
- Pepe, P, Garufi, A, Priolo, G & Pennisi, M 2017. Transperineal versus transrectal MRI/TRUS fusion targeted biopsy: detection rate of clinically significant prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer*, 15, e33-e36.
- Pepe, P, Panella, P, D'Arrigo, L, Savoca, F, Pennisi, M & Aragona, F 2006. Should Men with Serum Prostate-Specific Antigen ≤ 4 ng/ml and Normal Digital Rectal Examination Undergo a Prostate Biopsy? *Oncology*, 70, 81-89.
- Philip, J, Dutta Roy, S, Ballal, M, Foster, CS & Javlé, P 2005. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU international*, 95, 969-971.
- Pinsky, PF, Prorok, PC, Yu, K, Kramer, BS, Black, A, Gohagan, JK, Crawford, ED, Grubb, RL & Andriole, GL 2017. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*, 123, 592-599.
- Pinto, PA, Chung, PH, Rastinehad, AR, Baccala, AA, Kruecker, J, Benjamin, CJ, Xu, S, Yan, P, Kadoury, S & Chua, C 2011. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *The Journal of urology*, 186, 1281-1285.
- Pokorny, MR, De Rooij, M, Duncan, E, Schröder, FH, Parkinson, R, Barentsz, JO & Thompson, LC 2014. 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. *European urology*, 66, 22-29.
- Presti Jr, JC. Repeat prostate biopsy—when, where, and how. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2009. Elsevier, 312-314.
- Puech, P, Potiron, E, Lemaitre, L, Leroy, X, Haber, G-P, Crouzet, S, Kamoi, K & Villers, A 2009. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*, 74, 1094-1099.
- Puech, P, Rouvière, O, Renard-Penna, R, Villers, A, Devos, P, Colombel, M, Bitker, M-O, Leroy, X, Mège-Lechevallier, F & Comperat, E 2013. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology*, 268, 461-469.
- Raaijmakers, R, Kirkels, WJ, Roobol, MJ, Wildhagen, MF & Schröder, FH 2002. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*, 60, 826-830.

- Radtke, JP, Kuru, TH, Boxler, S, Alt, CD, Popeneciu, IV, Huettenbrink, C, Klein, T, Steinemann, S, Bergstraesser, C & Roethke, M 2015. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *The Journal of urology*, 193, 87-94.
- Richardson, TD & Oesterling, JE 1997. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urologic Clinics*, 24, 339-351.
- Robert-Koch-Institut. 2019. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten* [Online]. [Accessed 20.11.2021 2021].
- Röthke, M, Anastasiadis, A, Lichy, M, Werner, M, Wagner, P, Kruck, S, Claussen, CD, Stenzl, A, Schlemmer, H-P & Schilling, D 2012. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World journal of urology*, 30, 213-218.
- Röthke, M, Blondin, D, Schlemmer, H-P & Franiel, T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2013. © Georg Thieme Verlag KG, 253-261.
- Rouvière, O, Puech, P, Renard-Penna, R, Claudon, M, Roy, C, Mège-Lechevallier, F, Decaussin-Petrucci, M, Dubreuil-Chambardel, M, Magaud, L, Remontet, L, Ruffion, A, Colombel, M, Crouzet, S, Schott, AM, Lemaitre, L, Rabilloud, M & Grenier, N 2019. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 20, 100-109.
- Scattoni, V, Zlotta, A, Montironi, R, Schulman, C, Rigatti, P & Montorsi, F 2007. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*, 52, 1309-1322.
- Schlesinger, C, Bostwick, DG & Iczkowski, KA 2005. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol*, 29, 1201-7.
- Schoots, IG, Roobol, MJ, Nieboer, D, Bangma, CH, Steyerberg, EW & Hunink, MM 2015. 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. *European urology*, 68, 438-450.
- Schröder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Ciatto, S, Nelen, V, Kwiatkowski, M, Lujan, M, Lilja, H & Zappa, M 2009. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England journal of medicine*, 360, 1320-1328.
- Schünke, M, Schulte, E & Schuhmacher, U 2012. *Prometheus - LernAtlas der Anatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- Sciarra, A, Panebianco, V, Ciccariello, M, Salciccia, S, Cattarino, S, Lisi, D, Gentilucci, A, Alfarone, A, Bernardo, S & Passariello, R 2010. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clinical cancer research*, 16, 1875-1883.
- Seitz, M, Gratzke, C, Schlenker, B, Buchner, A, Karl, A, Roosen, A, Singer, BB, Bastian, PJ, Ergün, S & Stief, CG. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2011. Elsevier, 295-301.

- Siddiqui, MM, Rais-Bahrami, S, Turkbey, B, George, AK, Rothwax, J, Shakir, N, Okoro, C, Raskolnikov, D, Parnes, HL & Linehan, WM 2015. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*, 313, 390-397.
- Sonn, GA, Chang, E, Natarajan, S, Margolis, DJ, Macairan, M, Lieu, P, Huang, J, Dorey, FJ, Reiter, RE & Marks, LS 2014. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *European urology*, 65, 809-815.
- Sonn, GA, Natarajan, S, Margolis, DJ, MacAiran, M, Lieu, P, Huang, J, Dorey, FJ & Marks, LS 2013. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *The Journal of urology*, 189, 86-92.
- Stenzl, A, Pelzer, AE & Bischoff, s 2009. *Prostatakarzinom : Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Tübingen, Südwestdeutsches Tumorzentrum.
- Takenaka, A, Hara, R, Ishimura, T, Fujii, T, Jo, Y, Nagai, A & Fujisawa, M 2008. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 11, 134-138.
- Thompson, IM, Pauler, DK, Goodman, PJ, Tangen, CM, Lucia, MS, Parnes, HL, Minasian, LM, Ford, LG, Lippman, SM & Crawford, ED 2004. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350, 2239-2246.
- Valerio, M, Donaldson, I, Emberton, M, Ehdaie, B, Hadaschik, BA, Marks, LS, Mozer, P, Rastinehad, AR & Ahmed, HU 2015. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *European urology*, 68, 8-19.
- van Hove, A, Savoie, P-H, Maurin, C, Brunelle, S, Gravis, G, Salem, N & Walz, J 2014. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World journal of urology*, 32, 847-858.
- Venderink, W, de Rooij, M, Sedelaar, JM, Huisman, HJ & Fütterer, JJ 2018. Elastic versus rigid image registration in magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology focus*, 4, 219-227.
- Venderink, W, van der Leest, M, van Luijckelaar, A, van de Ven, WJ, Fütterer, JJ, Sedelaar, JM & Huisman, HJ 2017. 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 journal of urology*, 35, 1849-1855.
- Villers, A, Pommier, P, Bataillard, A, Fervers, B, Bachaud, J, Berger, N, Bertrand, A, Bouvier, R, Brune, D & Daver, A 2003. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *British journal of cancer*, 89, S50-S58.
- Walker, JT, Singla, N & Roehrborn, CG 2016. Reducing infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a systematic review. *Reviews in urology*, 18, 73.
- Wegelin, O, van Melick, HH, Hooft, L, Bosch, JR, Reitsma, HB, Barentsz, JO & Somford, DM 2017. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies:

- a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *European urology*, 71, 517-531.
- Weinreb, JC, Barentsz, JO, Choyke, PL, Cornud, F, Haider, MA, Macura, KJ, Margolis, D, Schnall, MD, Shtern, F & Tempany, CM 2016. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*, 69, 16-40.
- Whitmore Jr, WF, Warner, JA & Thompson Jr, IM 1991. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer*, 67, 1091-1096.
- Wirth, MP & Frohmüller, HGW 1992. Prostate-Specific Antigen and Prostatic Acid Phosphatase in the Detection of Early Prostate Cancer and in the Prediction of Regional Lymph Node Métastases. *European Urology*, 21, 263-268.
- Wise, AM, Stamey, TA, McNeal, JE & Clayton, JL 2002. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*, 60, 264-269.
- Wullich, B, Füssel, S & Grobholz, R 2007. Optimierte Standards der Prostatastanzbiopsie. *Der Urologe*, 46, 675-684.
- Wysock, JS, Rosenkrantz, AB, Huang, WC, Stifelman, MD, Lepor, H, Deng, F-M, Melamed, J & Taneja, SS 2014. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging–ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *European urology*, 66, 343-351.
- Yacoub, JH, Verma, S, Moulton, JS, Eggener, S & Oto, A 2012. Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques. *Radiographics*, 32, 819-837.
- Yuan, JJ, Coplen, DE, Petros, JA, Figenschau, RS, Ratliff, TL, Smith, DS & Catalona, WJ 1992. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *The Journal of urology*, 147, 810-814.
- Zaytoun, OM, Vargo, EH, Rajan, R, Berglund, R, Gordon, S & Jones, JS 2011. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology*, 77, 1035-1041.
- Zeegers, MP, Jellema, A & Ostrer, H 2003. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.

Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Stephan Kruck, Klinik für Urologie.

Die wissenschaftlichen Themen und die Fragestellung wurden eigenständig etabliert und bearbeitet. Die Mitbetreuung lag bei Dr. med. Niklas Harland.

Teile der Daten zur robotischen Biopsie wurden in Teilaspekten durch einen zweiten Doktoranden genutzt (Dr. med. Lorenz Löwe).

Die Statistische Auswertung erfolgte eigenständig und in Rücksprache mit Dr. med. Niklas Harland.

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

München, den 22.02.2023

Annabelle Wächter

Danksagung

Herrn Prof. Dr. S. Kruck danke ich für die Bereitstellung des Themas, seine umfassende Betreuung, sowie für die Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Dr. med. N. Harland danke ich für die Mitbetreuung und Hilfestellung bei allen Fragen.

Herrn Prof. Dr. I. Tsauro danke ich für die Vergabe der Dissertation und die Unterstützung seitens des Lehrstuhls.

Tobias und Juliane danke ich für die akribische Korrektur der Orthographie und Interpunktion. Cajetan danke ich für seine IT-Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen 12 und 13.

Meiner Mutter danke ich für die bedingungslose Hingabe, dafür dass sie mit Fürsorge, Kraft und unendlichem Verständnis für den Erhalt der physischen und psychischen Ausgeglichenheit Sorge trug.

Meinem Vater, der mir stets pragmatisches Vorbild an Leistungsfähigkeit ist, danke ich für seine immense Unterstützung und seinen Beistand.