

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim  
der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. S. Michel)

Wertigkeit der Real-time Elastographie in der Diagnostik des  
Prostatakarzinoms

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Peter Martin Nowak

aus  
Karlsruhe  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Alexandre E. Pelzer

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>2</b>
1.1 Herausforderungen in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	2
1.2 Stellenwert der transrektalen Prostatastanzbiopsie.....	3
1.3 Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	4
1.4 Grundlagen der Real-time Elastographie .....	6
1.5 Die dominante intraprostatiche Läsion und fokale Therapie .....	8
1.6 Datenlage der Real-time Elastographie.....	9
1.7 Zielsetzung und Fragestellungen.....	10
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1 Studiendesign .....	12
2.2 Zeitraum der Datenerhebung .....	12
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.4 Abbruchkriterien .....	13
2.5 Ethikantrag und Einverständniserklärung .....	13
2.6 Elastographie-Gerät, -Sonde und Stanzbiopsienadeln.....	13
2.7 Ablauf der Studie von der Rekrutierung bis zur Operation .....	14
2.8 Histopathologische Aufarbeitung der Biopsate und Organpräparate.....	15
2.9 Statistik.....	17
2.10 Qualitätsmanagement und Komplikationen .....	18
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>20</b>
3.1 Allgemeine Daten im Überblick .....	20
3.1.1 Das Patientenkollektiv .....	20
3.1.2 Die Elastographie-gestützte und konventionelle Prostatastanzbiopsie	21
3.1.3 Das Prostatektomiepräparat.....	23

3.2	Die Elastographie als bildgebendes Verfahren.....	24
3.2.1	Detektion von Prostatakarzinom-Arealen .....	24
3.2.2	Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient .....	25
3.2.3	Detektion einzelner Areale der dominanten intraprostatatischen Läsion .....	26
3.2.4	Detektion der dominanten intraprostatatischen Läsion eines Patienten .....	27
3.3	Vergleich der unterschiedlichen Biopsieverfahren.....	28
3.3.1	Detektionsraten pro Prostatastanze .....	28
3.3.2	Detektion von Prostatakarzinom-Arealen .....	29
3.3.3	Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient .....	31
3.3.4	Detektion der dominanten intraprostatatischen Läsion eines Patienten .....	33
3.4	Qualitätsmanagement und Komplikationen .....	34
4	DISKUSSION .....	36
4.1	Überblick der wichtigsten Ergebnisse.....	36
4.2	Bewertung der Real-time Elastographie als bildgebende Methode .....	37
4.3	Vergleich der Biopsieverfahren bei der Detektion von Prostatakarzinomen .....	39
4.4	Vergleich der Biopsieverfahren bei der Detektion der dominanten intraprostatatischen Läsion.....	41
4.5	Bewertung der Abhängigkeit der RTE-Biopsie vom Prostatavolumen.....	43
4.6	Bewertung der Komplikationsrate im Rahmen der Studie .....	44
4.7	Methodische Aspekte - Stärken und Schwächen der Studie .....	44
4.8	Schlussfolgerungen .....	46
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	49
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	51
7	ANHANG - BEFUNDUNGSBOGEN ELASTOGRAPHIE .....	57
8	LEBENS LAUF .....	58
9	DANKSAGUNG .....	59

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>B-Bild</b>	brightness modulation-Bild / Graustufen-Ultraschall
<b>BPH</b>	benigne Prostatahyperplasie
<b>DIL</b>	dominante intraprostatische Läsion
<b>DIL n</b>	Anzahl der an der DIL beteiligten Areale
<b>ext.</b>	extern
<b>HIFU</b>	hochintensiver, fokussierter Ultraschall
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KOMBI-Biopsie</b>	kombinierte Biopsie (Elastographie- und Ultraschall-gestützt)
<b>ml</b>	Milliliter
<b>n</b>	Anzahl
<b>neg.</b>	negativ
<b>ng</b>	Nanogramm
<b>NPV</b>	negative predictive value / negativer Vorhersagewert
<b>PC</b>	Prostatakarzinom
<b>PC n</b>	Anzahl der Prostatakarzinom-befallenen Areale
<b>pos.</b>	positiv
<b>PPV</b>	positive predictive value / positiver Vorhersagewert
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>PV</b>	Prostatavolumen
<b>RARP</b>	roboter-assistierte radikale Prostatektomie
<b>RP</b>	radikale Prostatektomie
<b>RRP</b>	retropubische radikale Prostatektomie
<b>RTE</b>	Real-time Elastographie / Echtzeit-Elastographie
<b>RTE-Biopsie</b>	Real-time Elastographie-gestützte Prostatastanzbiopsie
<b>SD</b>	standard deviation / Standardabweichung
<b>Temp.</b>	Temperatur
<b>TRUS</b>	Transrektaler Ultraschall
<b>TRUS-Biopsie</b>	transrektale Ultraschall-gestützte Prostatastanzbiopsie
<b>TZ</b>	Transitionalzone

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Herausforderungen in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Der Stellenwert des Prostatakarzinoms in Deutschland und den westlichen Industrienationen ist unverändert hoch. Es ist seit vielen Jahren die Tumorentität mit der höchsten Inzidenz bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland mit zuletzt erfassten 57 370 Neuerkrankungen im Jahr 2014. Darüber hinaus ist hierzulande – anders als die mediale Darstellung oft glauben lässt – die Mortalität die zweithöchste unter den Tumorerkrankungen (Kaatsch et al., 2017). Weltweit zeigen sich vergleichbare Zahlen, wobei das Prostatakarzinom die zweithöchste Inzidenz unter den männlichen Tumorerkrankungen und die fünfhöchste Mortalität aufweist (Rawla, 2019).

Angesichts der absehbaren demographischen Entwicklung in Deutschland mit steigender Lebenserwartung und dem Altern der geburtenstarken mittleren Jahrgänge der 1980er Jahre ist eine deutliche Verschiebung der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sehr wahrscheinlich (Pöttsch and Rößger, 2015). Unter Berücksichtigung der altersabhängigen Zunahme der Prävalenz des Prostatakarzinoms wird deutlich, dass in Bezug auf die hohe gesamtgesellschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung auf lange Sicht keine Veränderungen zu erwarten sind (Bell et al., 2015).

Die primäre Diagnostik des Prostatakarzinoms beinhaltet die digital-rektale, palpatorische Untersuchung der Prostata sowie eine Blutentnahme mit Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen). Sollte die digital-rektale Untersuchung einen karzinomsuspekten Befund ergeben, der PSA-Wert wiederholt über dem Schwellenwert von 4 ng/ml liegen oder auffällig stark ansteigen, so besteht die Indikation zur Prostatabiopsie. Erst mit dem histologischen Gewebefund der Prostatabiopsie ist der zweifelsfreie Nachweis eines Prostatakarzinoms möglich (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 2019).

Dieser unkompliziert wirkende diagnostische Pfad birgt jedoch zahlreiche Ungenauigkeiten. Die digital-rektale Untersuchung unterliegt der subjektiven Bewertung und Erfahrung des jeweiligen Untersuchers und beschränkt sich auf den dorsal gelegenen Teil der Prostata, wobei suspekt erscheinende, harte Knoten auch gutartigen Veränderungen wie zum Beispiel einer benignen Prostatahyperplasie

(BPH) oder Kalzifikationen entsprechen können (Sumura et al., 2007). So werden in bis zu 80% der Fälle Prostatakarzinome durch die digital-rektale Untersuchung nicht detektiert (Sedelaar et al., 2001).

Mit dem Beginn der flächendeckenden Nutzung des PSA-Tests seit den späten 1980er Jahren konnte ein deutlicher Anstieg von durchgeführten Prostatabiopsien verzeichnet werden (Nelson et al., 2007). Dies ging einher mit einer durchschnittlich früheren Detektion von Prostatakarzinomen sowie einer Verschiebung weg von lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren hin zu frühen, organbegrenzten und damit kurativ behandelbaren Tumorstadien (Shariat et al., 2008). Allerdings führt das PSA auf Grund seiner geringen Spezifität zu einer Reihe von falsch-positiven Testergebnissen und damit unnötigerweise durchgeführten Biopsien bei Patienten mit einer BPH oder entzündlichen Veränderungen der Prostata (Levine et al., 1998). Daneben entstand mit der Verbreitung des PSA-Tests auch das unerwünschte Phänomen der Überdiagnose und Übertherapie von Karzinomen, die mutmaßlich keiner Behandlung bedurft hätten, mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen wie Inkontinenz oder erektiler Dysfunktion (Ilic et al., 2013).

### **1.2 Stellenwert der transrektalen Prostatastanzbiopsie**

Wurde die Indikation zur Prostatabiopsie gestellt, so stellt derzeit leitliniengemäß die Technik der transrektalen, Ultraschall-gestützten Prostatastanzbiopsie (TRUS-Biopsie) mit 10-12 Gewebezylindern den Goldstandard dar (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 2019). Hierbei eignet sich der transrektale Ultraschall (TRUS) insbesondere zur Lokalisation und Volumetrie der Prostata sowie zur Steuerung der Biopsienadel (Salomon et al., 2009).

Die Unterscheidung von malignem und benignem Prostatagewebe ist auf der Grundlage des Graustufen-Ultraschalls bisher nicht möglich. Daraus folgt, dass die transrektale Prostatastanzbiopsie ungezielt als sogenannte systematische oder randomisierte Biopsie erfolgt, indem die unterschiedlichen anatomischen Areale der Prostata symmetrisch verteilt – je nach Biopsieschema in verschiedener Anzahl – biopsiert werden (Presti, 2007). Versuche, hypoechogene Läsionen der Prostata zuverlässig evidenzbasiert mit dem histologischen Befund eines Prostatakarzinoms zu korrelieren, scheiterten. So wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein hypoechogener Befund der Prostata einem Prostatakarzinom entspricht, zwischen 17% und 57% angegeben (Rifkin, 1998, Bartsch et al., 1982, Rifkin et al., 1991, Spencer et al., 1994,

Weaver et al., 1991). Nach Shinohara und Kollegen imponierten Prostatakarzinome gar in 39% der Fälle isoechogen, sodass keinerlei Abgrenzung zum umgebenden Gewebe möglich war (Shinohara et al., 1989).

Ebenso bewegen sich in Screeningpopulationen die Angaben zu Detektionsraten der transrektalen, Ultraschall-gestützten Stanzbiopsie (TRUS-Biopsie) der Prostata in einem unbefriedigenden Bereich zwischen 34% und 42% bei 11 bzw. 12 Gewebezylindern (Babaian et al., 2000; Gore et al., 2001). Dies bedeutet für die Mehrzahl der Patienten, mit dem weiter im Raum stehenden Verdacht eines Prostatakarzinoms ohne histologischen Nachweis leben und sich gegebenenfalls Wiederholungsbiopsien unterziehen zu müssen. Auch eine sogenannte primäre Sättigungsbiopsie mit Erhöhung der Anzahl der Biopsate auf 24 Proben pro Patient zeigte keine signifikante Steigerung der Detektionsrate (Jones et al., 2006).

### **1.3 Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Angesichts des verbesserungswürdigen Standards der randomisiert durchgeführten, transrektalen Prostatabiopsie (TRUS-Biopsie) ist die gezielte Markierung und Biopsie malignitätsverdächtiger Areale der Prostata zur Verbesserung der Treffsicherheit und damit zur Vermeidung überflüssiger Gewebeproben ein vordringliches Ziel in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.

Hierzu stehen mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall, der Real-time Elastographie (RTE), dem Histoscanning, der multiparametrischen MRT und weiteren Verfahren zahlreiche bildgebende Modalitäten zur Verfügung, auf die im Folgenden jeweils kurz eingegangen werden soll. Technik und Stellenwert der RTE als Hauptgegenstand dieser Dissertation werden dabei in späteren Kapiteln beleuchtet.

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall stellt hypervaskularisierte Bereiche der Prostata mithilfe eines zuvor intravenös injizierten Kontrastmittels aus sogenannten Microbubbles dar, die das Dopplersignal in Bereichen höherer Gefäßdichte, wie zum Beispiel in Prostatakarzinomen, verstärken (Pallwein et al., 2008a). Die größte Studie mit  $n = 345$  Patienten konnte allerdings keinen signifikanten Vorteil in der Gesamtpopulation bezüglich der Sensitivität bei der Detektion von Prostatakarzinomen feststellen (Colleselli et al., 2007). Derzeit besteht daher angesichts der heterogenen Studienergebnisse keine Empfehlung für die kontrastmittelverstärkte Sonographie in



der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 2019).

Beim Histoscanning erfolgt die Analyse eines 3D-Hintergrund-Datensatzes von transrektalen Ultraschallbildern durch ein computerbasiertes System und daraufhin die zeitverzögerte Wiedergabe der Bilder zur Identifikation suspekter Läsionen. Ein möglicher Vorteil dieser Methode ist die Untersucherunabhängigkeit der computerbasierten Analyse (Walz et al., 2013). Eine prospektiv angelegte Studie zeigte im Vergleich mit einer randomisierten, systematischen Biopsie eine deutlich geringere Detektionsrate von Prostatakarzinomen (38,1% vs. 62,5%), ebenso eine geringe Sensitivität und Spezifität von 63% bzw. 53% bei der Detektion von Tumorfoci >0,2 ml in Prostataktomiepräparaten (Javed et al., 2014). Auch das Histoscanning wird in der S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms für die Primärdiagnostik nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 2019).

Die bisher aussichtsreichsten Ergebnisse in der Diagnostik des Prostatakarzinoms liefert die multiparametrische MRT. Sie besteht aus je einer T1- und T2-gewichteten Sequenz, einer diffusionsgewichteten und einer kontrastmittelverstärkten Sequenz (Franiel et al., 2017). Zur Vereinheitlichung der untersucherabhängigen Befundung werden die einzelnen Sequenzen nach dem sogenannten PI-RADS-Scoring System (Prostate Imaging and Reporting and Data System), seit 2014 in seiner zweiten Version, beurteilt (Barentsz et al., 2016). Auf diese Weise konnte in einem Review von Wegelin und Kollegen in Bezug auf klinisch signifikante Prostatakarzinome eine gesteigerte Detektionsrate der MRT-gestützten gegenüber der systematischen Prostatastanzbiopsie belegt werden. Gleichzeitig wurden weniger insignifikante Prostatakarzinome detektiert (Wegelin et al., 2017). Dementsprechend besteht laut S3-Leitlinie für die Anwendung der multiparametrischen MRT nicht nur eine „Kann“-Empfehlung in der Primärdiagnostik, sondern sogar eine „Sollte“-Empfehlung nach negativer systematischer Biopsie bei fortbestehendem Karzinomverdacht (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 2019).

Da die multiparametrische MRT jedoch weiterhin relativ teuer und nur als Fremdleistung durch einen beauftragten Radiologen zu erbringen ist, erscheint die Etablierung einer günstigeren, auch im ambulanten Setting breit verfügbaren und

durch den Urologen selbst durchführbaren bildgebenden Modalität zur Durchführung gezielter Prostatastanzbiopsien erstrebenswert (Braeckman et al., 2008).

### 1.4 Grundlagen der Real-time Elastographie (RTE)

Als simultan mit dem transrektalen Ultraschall verwendbare, bildgebende Modalität ist die Real-time Elastographie (RTE) in den Fokus zahlreicher Forschungsarbeiten zur Diagnostik des Prostatakarzinoms gerückt.

Das Verfahren der RTE ermöglicht eine Beurteilung der Gewebeelastizität und deren grafische Darstellung in Echtzeit. Dem zugrunde liegt die Überlegung, dass maligne Gewebe durch ihre erhöhte Zelldichte eine größere Härte oder in anderen Worten eine geringere Elastizität aufweisen (Krouskop et al., 1998).

Technisch wird durch freie, intermittierende Kompression eines Körpergewebes mit einer Ultraschallsonde eine Verschiebung benachbarter Ultraschallechos induziert. Aus dem Umfang dieser Verschiebung in der untersuchten Region wird dann unmittelbar ein Profil erstellt, das durch die Umrechnung in eine Farbskala Rückschlüsse auf die Elastizität des untersuchten Gewebes zulässt (Frey, 2003). Dabei entstehen mehr als 30 RTE-Bilder pro Sekunde in Form eines gut kontrastierten Falschfarbenbildes (s. Abb. 1, Salomon et al., 2009), in dem Gelb- und Rot-Töne weicheres Gewebe, Grün-Töne Gewebe mittlerer Härte und Blau-Töne harte Gewebe darstellen (Eggert et al., 2010).

Der Bildschirm des Untersuchers erscheint zweigeteilt mit dem klassischen Graustufen-Bild des Ultraschalls auf der einen und einem Mischbild aus Graustufen-Ultraschall- und RTE-Bild auf der anderen Seite.

Dies dient der Erkennung von beispielsweise Verkalkungen, die als blaue, scheinbar suspekte Läsion im RTE-Bild imponieren, jedoch im B-Bild (brightness modulation-/ Graustufen-Bild) des Ultraschalls als echoreiche Struktur mit nachfolgender Schallauslöschung identifiziert werden können. Am Bildschirmrand befindet sich zudem eine Anzeige der aktuellen Kompressionsstärke des Untersuchers von 1-5 mit einem Zielwert von 3-4, was eine bessere Reproduzierbarkeit der Untersuchung fördern und das standardisierte Erlernen der Methode erleichtern soll (Salomon et al., 2009; Pallwein et al., 2007b).

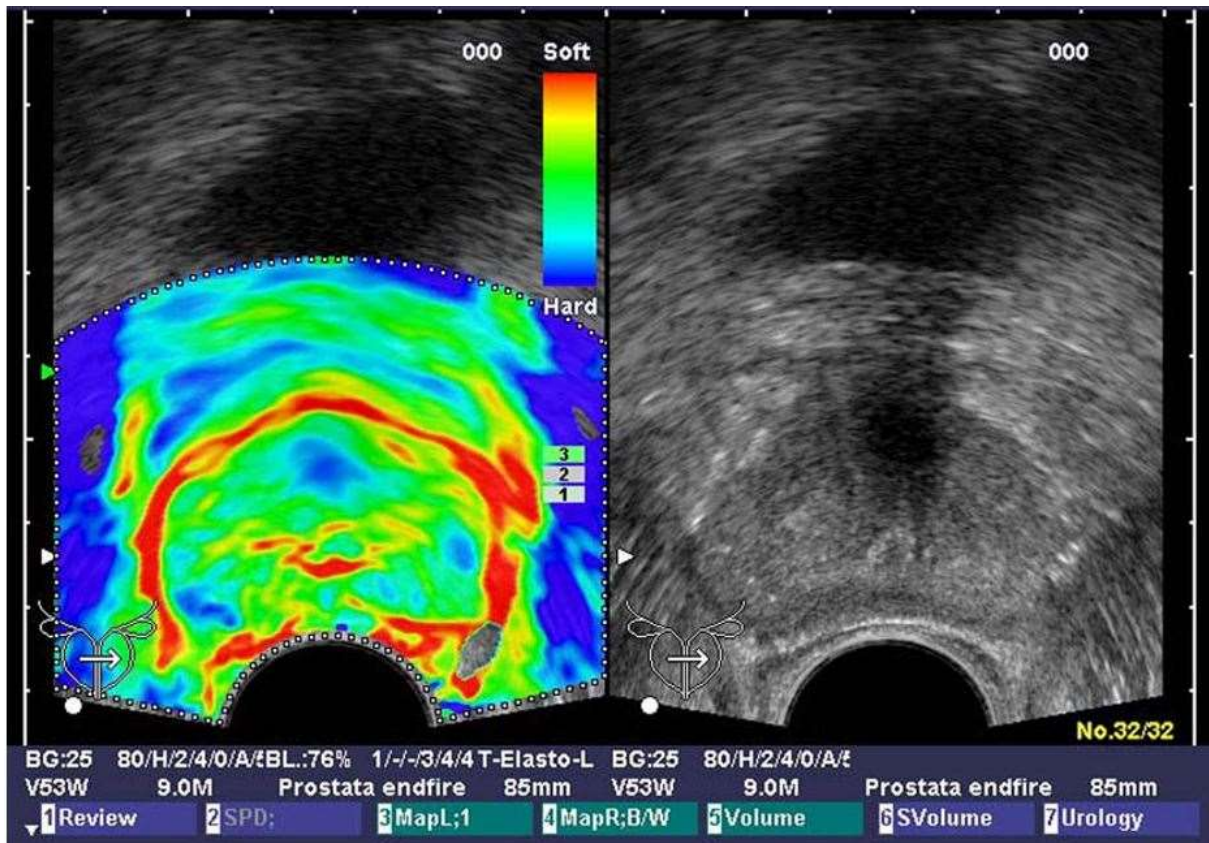


Abb. 1: Bildschirm bei der RTE-Untersuchung (nach Salomon et al., 2009, © Springer Medizin Verlag 2009)

Zur Beurteilung verdächtiger Läsionen in RTE-Bildern werden in den meisten Arbeiten drei wiederkehrende Kriterien herangezogen. Hierbei bewertet der Untersucher eine Läsion im RTE-Bild als suspekt, wenn sie erstens als harte Läsion angezeigt wird (bei der neueren Gerätegeneration blau), zweitens reproduzierbar ist und drittens mit keiner benignen Läsion korreliert werden kann (König et al., 2005). Später wurde auch eine Mindestgröße suspekter Läsionen von 5 mm postuliert (Salomon et al., 2009).

Die Arbeitsgruppe um Pallwein beschrieb eine abnehmende Genauigkeit des RTE-Bildes mit zunehmender Eindringtiefe, das heißt bei erhöhtem Prostatavolumen im Rahmen einer BPH. Hierbei kommt es zu Artefakten, die eine Befundinterpretation erschweren (Pallwein et al., 2007a).

Die methodischen Vorteile der RTE sind vielfältig. Sie ist jederzeit sofort verfügbar und kann durch den Urologen selbst durchgeführt, unmittelbar interpretiert und beliebig oft wiederholt werden. Die Untersuchung dauert dabei nur wenige Minuten und ist nach etwa 30 Patienten erlernbar (Heinzelbecker et al., 2014). Anders als bei manchen konkurrierenden Verfahren kann in derselben Sitzung eine Biopsie der Prostata erfolgen. Die RTE ist zudem nicht invasiv, benötigt kein Kontrastmittel und verwendet

keine ionisierende Strahlung. Kontraindikationen, wie bei der MRT bestimmte Schrittmacher oder Prothesen, spielen keine Rolle.

### **1.5 Die dominante intraprostatiche Läsion und fokale Therapie**

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome, ca. 70%, tritt multifokal auf. Dies konnte in Großflächenschnitten von Prostatektomiepräparaten nachgewiesen werden (Cheng et al., 2005). Während Mc Neal bereits 1992 die Hypothese vertrat, die biologische Aggressivität von Prostatakarzinomen gehe unmittelbar mit einem steigenden Tumolvolumen einher, so deuten neuere Arbeiten zusätzlich darauf hin, dass nur ein einziger Tumorfokus, oft als Index tumor oder dominante intraprostatiche Läsion bezeichnet, Metastasierungspotential hat und damit prognosebestimmend ist (Mc Neal, 1992; Liu et al., 2009; Haffner et al., 2013). Vor dem Hintergrund der bekanntermaßen hohen Komplikationsraten hinsichtlich der Kontinenz und Potenz durch eine radikale Therapie von Prostatakarzinomen durch Operation oder Bestrahlung entwickelte sich in den vergangenen Jahren daher ein gesteigertes Interesse für die sogenannte fokale Therapie von Prostatakarzinomen (Resnick et al., 2013). Diese kann beispielsweise mittels hochintensivem, fokussiertem Ultraschall (HIFU) oder Kryotherapie erfolgen und beinhaltet im Kern eine gezielte Behandlung einzelner Tumorherde oder der tumortragenden Hälfte der Prostata unter Schonung des nicht befallenen Prostatagewebes. Auf diese Weise soll ein bestmöglicher Kompromiss erzielt werden aus maximaler Tumorkontrolle und der Erhaltung von angrenzenden Strukturen wie Schließmuskel und Gefäß-Nerven-Bündel. Trotz erster guter funktioneller Ergebnisse bleibt dieser Therapieansatz jedoch auf Grund noch fehlender onkologischer Langzeitergebnisse experimentell (Ganzer et al., 2017).

Eine erfolgreiche Durchführung der fokalen Therapie hängt maßgeblich von der korrekten bildgebenden Identifikation der dominanten intraprostatichen Läsion ab. Leider konnte die bisher einzige Studie, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit der RTE für die Identifikation der dominanten intraprostatichen Läsion befasste, keine signifikante Verbesserung gegenüber einer randomisierten Prostatabiopsie belegen (Walz et al., 2011). Dementsprechend befand eine Konsensus-Konferenz einer interdisziplinären Expertengruppe über die Bildgebung und fokale Therapie des Prostatakarzinoms, dass für innovative, ultraschallgestützte Bildgebungsmethoden wie die RTE bei der Verwendung im Rahmen der fokalen Therapie derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (Smeenge et al., 2012).

Angesichts dieser nur minimal vorhandenen Datenlage in Bezug auf die diagnostischen Parameter der RTE bei der Detektion dominanter intraprostatischer Läsionen erscheint es daher auf Grund der genannten methodischen Vorteile der RTE wünschenswert, weitere prospektive Daten in diesem Bereich zu erheben.

### **1.6 Datenlage der Real-time Elastographie (RTE)**

Nachdem bei der Erstbeschreibung der Prinzipien der Elastographie anhand von Experimenten mit Speckscheiben gezeigt werden konnte, dass erste Ergebnisse aus Schwammmodellen auch auf biologische Gewebe übertragbar waren, wurde die weitere Anwendung der Elastographie im Bereich mehrerer potenzieller Zielorgane, darunter Brust, Leber und Prostata durch die Autoren in Aussicht gestellt (Ophir et al., 1991).

In der Folge konnte in ex vivo Experimenten an Prostatagewebe gezeigt werden, dass Prostatakarzinome eine signifikant niedrigere Elastizität aufweisen als benignes Prostatagewebe (Krouskop et al., 1998).

2002 wurde erstmals die Prostataelastographie bei 100 Patienten in vivo untersucht. Hierbei ergab sich für die Sensitivität bei der Detektion von Prostatakarzinomen ein Wert von 51%, die Spezifität lag bei 83%. Diese Werte waren in etwa vergleichbar zum transrektalen Ultraschall (TRUS) mit 54% bzw. 73% (Cochlin et al., 2002).

In einer Arbeit mit 404 Patienten, die eine gezielte 6-fach TRUS-Biopsie der Prostata nach vorheriger Untersuchung mittels Real-time Elastographie (RTE) erhielten, wurde für die RTE bei der Detektion von Prostatakarzinomen eine Sensitivität von 84,1% errechnet, allerdings, wie auch schon in der zuvor erwähnten Arbeit, mit der konventionellen TRUS-Biopsie als Referenzstandard (König et al., 2005).

Im Gegensatz dazu konnte mithilfe von Prostatektomiepräparaten als Referenzstandard an 109 Patienten die Sensitivität und Spezifität der RTE für die Detektion von Prostatakarzinomen mit 75,4% bzw. 76,6% angegeben werden. Der positiv prädiktive Wert lag hier gar bei 87,8% (Salomon et al., 2008).

Eine weitere Arbeit zeigte anhand einer Screeningpopulation von 492 Patienten, dass die RTE mit einer Sensitivität und Spezifität von 86% bzw. 72% Prostatakarzinome detektieren kann, jedoch hier erneut mit der TRUS-Biopsie als Referenzstandard (Pallwein et al., 2008b).

Wang und Kollegen zeigten bei einer Patientenkohorte (n = 108) mit erhöhtem PSA oder suspekter DRU in einer prospektiv angelegten Studie, dass die Detektionsrate

von Prostatakarzinomen bei einer systematischen, transperinealen Prostatabiopsie durch 2-3 Stenzen einer transrektalen RTE-gestützten Biopsie von 35,2% auf 49,1% signifikant ( $p = 0,039$ ) angehoben werden kann (Wang et al., 2015).

In einer aktuellen Metaanalyse unter Einschluss von fünf Kohorten- und zwei randomisierten, kontrollierten Studien wurde außerdem dargelegt, dass die RTE-gestützte Prostatabiopsie allein die systematische Biopsie nicht ersetzen kann, jedoch eine Kombinationsbiopsie zu den besten Detektionsraten führt (Tu et al., 2018).

### 1.7 Zielsetzung und Fragestellungen

Unter Berücksichtigung der gesichteten Literatur war es das wesentliche Ziel dieser Arbeit, eine prospektiv randomisierte Studie zu initiieren, die mithilfe von Prostatektomiepräparaten als Referenzstandard nicht nur die RTE als bildgebendes Verfahren bewerten, sondern auch einen direkten Vergleich zwischen dem aktuellen Goldstandard der TRUS-Biopsie und der RTE-Biopsie ermöglichen sollte.

Anhand der erhobenen Daten sollte daraufhin in einem zweiten Schritt entschieden werden, inwiefern diese als Single-Center-Studie geführte Arbeit auch auf eine größer angelegte, gegebenenfalls multizentrische Studie ausgeweitet werden könnte.

In diesem Zusammenhang ergaben sich folgende Hauptfragestellungen:

1. Wie zuverlässig kann die Real-time Elastographie (RTE) als bildgebende Methode Prostatakarzinome und benignes Prostatagewebe differenzieren?
2. Ist die Treffsicherheit bei der Detektion von Prostatakarzinomen mit der alleinigen RTE-Biopsie oder in Kombination mit der TRUS-Biopsie (KOMBI-Biopsie) höher als mit der alleinigen TRUS-Biopsie?

Wie zuvor dargestellt, liegt auf Grund des zunehmenden Interesses am Konzept der fokalen Therapie und auf Grund des Postulats einer dominanten, potenziell prognosebestimmenden, intraprostatichen Läsion (DIL) ein weiteres Augenmerk dieser Studie auf der Identifikation solcher Läsionen. In der vorliegenden Arbeit wird hierbei der größte zusammenhängende Tumorherd eines Patienten als DIL bezeichnet.

Daher kommt als weitere Fragestellung hinzu:

3. Ist die Treffsicherheit bei der Detektion der DIL eines Patienten mit der alleinigen RTE-Biopsie oder in der KOMBI-Biopsie höher als mit der alleinigen TRUS-Biopsie?

Darüber hinaus wurde ergänzend die folgende Fragestellung bearbeitet:

4. Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Treffsicherheit der RTE-Biopsie und dem Prostatavolumen als leicht zu bestimmendem primärdiagnostischem Parameter?

Zur internen Qualitätssicherung und Gewährleistung der Patientensicherheit im Rahmen der Studie wurde zudem die folgende Fragestellung untersucht:

5. Setzt das angewandte Biopsieprotokoll die in unserer Studie untersuchten Patienten nicht vertretbaren Komplikationen aus, die eine vorzeitige Beendigung der Studie notwendig machen?

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine klinische, prospektiv randomisierte, kontrollierte und einfach verblindete Diagnosestudie.

Die Studie vergleicht die konventionelle transrektal durchgeführte 10-fach-Stanzbiopsie der Prostata (TRUS-Biopsie) mit der Real-time Elastographie-gestützten Biopsie suspekter Areale (RTE-Biopsie) und der Kombination der beiden Methoden (KOMBI-Biopsie).

### **2.2 Zeitraum der Datenerhebung**

Die Aufnahme der ersten Patienten in die Studie erfolgte im Februar 2010. Insgesamt beteiligten sich 33 Patienten an der Studie. Die Rekrutierung neuer Patienten wurde im September 2011 beendet.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden Patienten mit stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom eingeschlossen, die zur operativen Therapie mittels offen retropubischer bzw. roboter-assistierter radikaler Prostatovesikulektomie (da Vinci ®) in die Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim eingewiesen wurden.

Patienten mit einer Vorbehandlung des Prostatakarzinoms durch perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie oder Hormonbehandlung wurden nicht zur Studie zugelassen. Dies erfolgte, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch therapiebedingte Veränderungen der Beschaffenheit des Prostatagewebes auszuschließen.

Zudem wurden Patienten mit einem im transrektalen Ultraschall (TRUS) gemessenen und anschließend gemittelten Prostatavolumen von mehr als 100 ccm ebenso wie Patienten mit Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata von der Studie ausgeschlossen.



### **2.4 Abbruchkriterien**

Ein Abbruch der Studie oder aber die unverzügliche Einleitung präventiver Gegenmaßnahmen war für den Fall vermehrter, potenziell studienbedingter Blutungs- oder Infektkomplikationen vorgesehen.

### **2.5 Ethikantrag und Einverständniserklärung**

Der „Antrag zur Beurteilung eines Forschungsvorhabens“ wurde am 21.07.2009 bei der Medizinischen Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim an der Universität Heidelberg gestellt. Dabei wurde unter anderem die Übereinstimmung des Vorhabens mit der Deklaration von Helsinki 1964 in der revidierten Fassung von 1996 versichert. Die Genehmigung der Studie erfolgte im Anschluss durch die Kommission (Aktenzeichen 2009-305N-MA).

Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen der stationären Aufnahme mindestens 24 Stunden präoperativ über die radikale Prostatovesikulektomie sowie über die Real-time Elastographie (RTE) als bildgebende Modalität, die Problemstellung, den Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt. Dabei wurde verdeutlicht, dass die Teilnahme an der Studie keinen direkten Nutzen für die Probanden selbst hat.

Ebenso wurden die Patienten über Datenschutz und -verarbeitung aufgeklärt und schließlich eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch Unterschrift im Sinne eines „informed consent“ eingeholt.

### **2.6 Ultraschall-/RTE-Gerät, -Sonde und Stanzbiopsienadeln**

Sowohl für den TRUS als auch für die RTE wurde ein kombiniertes Ultraschall- und RTE-Gerät der zweiten Generation (EUB-7500HV, Hitachi Medical Systems) verwendet. Als Ultraschall-Sonde diente in beiden Fällen die Endfire-Sonde EUP-V53W (5.0 – 10.0 MHz). Die Erzeugung der RTE-Bilder erfolgte durch freie, intermittierende, manuelle Kompression des Prostatagewebes über die Ultraschall-Sonde im TRUS-Modus des RTE-Gerätes.

Für die Stanzbiopsien kamen bei allen Patienten Biopsienadeln mit einem Durchmesser von 18 Gauge (1,2 mm) und einer Länge von 250 mm zur Anwendung.

### 2.7 Ablauf der Studie von der Rekrutierung bis zur Operation

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitungen jedes Patienten wurde neben der Durchführung der obligatorischen Aufklärungen bei Aufnahme ein aktueller PSA-Wert bestimmt. Unter antibiotischem Schutz mit einem am Vortag der Operation angesetzten Fluorochinolon wurde unmittelbar präoperativ eine Intubationsnarkose eingeleitet und der Patient in Steinschnittlage gelagert.

Alle Patienten wurden den beiden Biopsie-Gruppen A (n = 20) und B (n = 13) durch Randomisierung mit einem Zufallsgenerator zugeordnet, um Strukturgleichheit zu erzielen und somit ein Selektionsbias zu vermeiden.

Nach digital-rektaler Untersuchung erfolgten die jeweiligen Biopsieschemata nach Gruppenzugehörigkeit.

Gruppe A erhielt eine RTE-gestützte Prostatastanzbiopsie (RTE-Biopsie) mit anschließender konventioneller systematischer, transrektaler, Ultraschall-gestützter Prostatastanzbiopsie (TRUS-Biopsie). In der Gruppe B wurde nur die RTE-Biopsie durchgeführt. Den Untersuchern beider Biopsiemethoden waren die klinisch-pathologischen Daten der Patienten nicht bekannt.

Bei der RTE-Biopsie wurde die Ultraschallsonde transrektal eingeführt und das Prostatavolumen im B-Bild (brightness modulation- / Graustufen-Bild) des TRUS-Modus ermittelt. Anschließend wurde die Prostata im RTE-Modus durchmustert und nach den Kriterien der Arbeitsgruppe um König ein bis drei Prostatakarzinom-suspekte Areale identifiziert. Diese Kriterien beinhalteten die Selektion von Arealen, die sich zum einen reproduzierbar blau (hart) darstellten und zum anderen nicht deckungsgleich mit benignen Läsionen wie beispielsweise Prostataverkalkungen sein sollten (König et al., 2005).

Hier erfolgte die RTE-Biopsie mit grundsätzlich jeweils zwei Stanzbiopsaten pro Prostatakarzinom-suspektem Areal, sodass ein Patient maximal 6-mal RTE-gestützt biopsiert wurde. Bei insgesamt fünf Prostatakarzinom-suspekten Arealen im Gesamtkollektiv wurde jedoch abweichend davon nur ein Stanzbiopsat gewonnen. Die Probengläschen der RTE-Biopsie wurden mit dem Zusatz „Elasto“ gekennzeichnet. Nach der RTE-Biopsie wurden in einem Befundbogen (s. Anhang) bildgebende Befunde der RTE und biopsierte Prostataareale eingezeichnet. Außerdem wurde die

dominante intraprostatiche Läsion (DIL) als größter zusammenhängender, in der RTE suspekter Befund markiert.

Die RTE-Biopsie wurde bei allen Patienten vom gleichen Untersucher durchgeführt, der in dieser Studie auf eine Erfahrung aus mehreren hundert RTE-Untersuchungen zurückgriff. Bei der RTE-Biopsie war dem Untersucher die Gruppenzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

Die TRUS-Biopsie wurde von wechselnden Untersuchern und dabei stets von einem anderen Untersucher als bei der RTE-Biopsie vorgenommen. Die Vorbefunde der RTE-Biopsie waren diesen Untersuchern nicht bekannt. Im Graustufen-Bild des transrektalen Ultraschalls wurde zunächst auf die gleiche Weise wie vor der RTE-Biopsie das Prostatavolumen gemessen. Danach wurde die Prostata standardisiert im Sinne einer erweiterten Sextantenbiopsie jeweils beidseits in der peripheren Zone apikal, apex-nahe, mittig und basal sowie in der Transitionalzone (TZ) biopsiert (Presti, 2007). Somit wurden mit dieser Technik insgesamt zehn Stanzbiopsate pro Patient gewonnen.

Erhielt ein Patient zunächst die RTE-Biopsie und direkt im Anschluss eine TRUS-Biopsie, so wurde dies als kombinierte Biopsie (KOMBI-Biopsie) bezeichnet.

Im Anschluss wurde die radikale retropubische bzw. da Vinci®-roboter-assistierte Prostatovesikulektomie durchgeführt.

### **2.8 Histopathologische Aufarbeitung der Biopsate und Organpräparate**

Alle Präparate der RTE-Biopsie, TRUS-Biopsie und der Operation wurden zur Auswertung an das Pathologische Institut der Universitätsmedizin Mannheim übergeben. Der auswertende Pathologe hatte keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Ebenso wenig kannte er die vom RTE-Untersucher erhobenen bildgebenden Befunde. Das TNM-Stadium des Organpräparates der Operation und der Gleason-Score des Organpräparates sowie der Stanzbiopsate wurde standardisiert nach der aktuellen Fassung der TNM-Klassifikation maligner Tumoren und nach den Beschlüssen der Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology bestimmt (Gospodarowicz, 2009; Epstein et al., 2005).

Die histopathologischen Befunde der Großflächenschnitte des Organpräparates wurden in einem zweiten Durchgang durch den Doktoranden unter direkter Supervision des Pathologen analog der Unterteilung der Prostata bei der Biopsie den jeweiligen Prostata-Arealen (apikal / apex-nahe / mittig / basal / Transitionalzone) mit Seitenangabe (rechts bzw. links) zugeordnet. Auch hier waren dem Doktoranden bildgebende Befunde aus der RTE oder dem TRUS nicht bekannt.

Es wurden Prostatakarzinom-befallene Areale und die an der dominanten intraprostatistischen Läsion (DIL) beteiligten Areale identifiziert. Als DIL wurde der größte zusammenhängende Prostatakarzinom-Befund in den Großflächenschnitten bezeichnet. Hierzu lag zum Zeitpunkt der Erhebung der histopathologischen Befunde keine standardisierte Methode zur Bestimmung einer DIL in der Literatur vor. Es wurden daher Großflächenschnitte benachbarter Prostata-Areale verglichen und morphologisch eindeutig übereinstimmende Läsionen dieser Areale als gemeinsam zur DIL gehörig gewertet (s. Abb. 2).

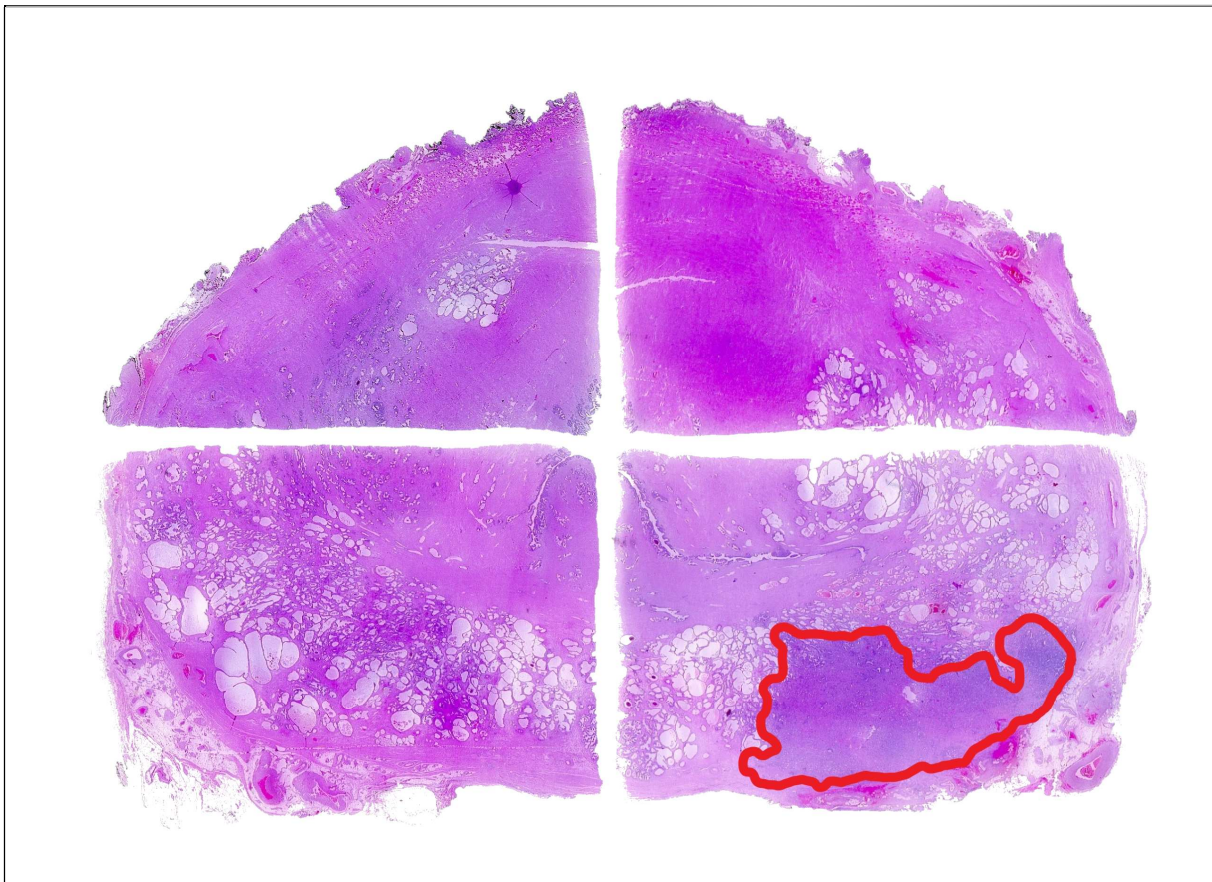


Abb. 2: Großflächenschnitt der Prostata mit markiertem Prostatakarzinom (rot)

### 2.9 Statistik

Für die Berechnungen aller statistischen Werte wurde das Programm SAS (release 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

Die klinisch-pathologischen Daten der Patienten wurden als Häufigkeiten mit Prozentangaben oder als Mittelwerte mit Standardabweichungen, Minima und Maxima wiedergegeben.

Zur Beurteilung der Güte der RTE als rein bildgebendes Verfahren wurden getrennt Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert bei der Identifikation von Prostatakarzinom-befallenen Arealen und an der DIL beteiligten Arealen berechnet. Die gleichen Berechnungen wurden für die Fragen angestellt, ob mindestens ein Prostatakarzinom-befallenes Areal bzw. mindestens ein an der DIL beteiligtes Areal pro Patient durch die RTE-Bilder erkannt wurden. In diesem Zusammenhang wurde außerdem geprüft, inwiefern jeweils die Sensitivität bzw. Spezifität in den genannten Kategorien signifikant mit der Anzahl der Prostatakarzinom-befallenen Areale (PC n), der Anzahl der an der DIL beteiligten Areale (DIL n) und dem gemessenen Prostatavolumen (PV) zusammenhängt. Hierfür wurde der Wilcoxon Two-Sample Test verwendet.

Um die drei unterschiedlichen Biopsieverfahren (RTE-/ TRUS-/ KOMBI-Biopsie) besser bewerten und untereinander direkt vergleichen zu können, wurde abweichend von der ursprünglichen Gruppeneinteilung in A (RTE-Biopsie und anschließende TRUS-Biopsie) und B (nur RTE-Biopsie) im Folgenden eine fiktive Unterteilung des Patientenkollektivs in drei Subgruppen angenommen.

Die erste Subgruppe wurde durch alle Patienten gebildet, die die RTE-Biopsie erhielten (alle Patienten der Gruppen A und B). Für manche Vergleichsrechnungen wurden jedoch zu Gunsten der besseren Vergleichbarkeit der Biopsieverfahren Patienten aus der Gruppe B nicht berücksichtigt, da diese ausschließlich die RTE-Biopsie erhielten.

Zusätzlich wurden fiktiv Patienten mit TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie in je eine Subgruppe eingeordnet, obwohl das Kollektiv dieser beiden imaginären Subgruppen identisch ist, da TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie jeweils nur bei Patienten der Gruppe A stattfanden.

Auch bei der Bewertung der RTE-Biopsie, TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie wurden für die Detektionsraten pro Stanze sowie die ermittelte Sensitivität und Spezifität unter Verwendung des Wilcoxon Two-Sample Tests signifikante Zusammenhänge mit der Anzahl der Prostatakarzinom-befallenen Areale (PC n), der Anzahl der an der DIL beteiligten Areale (DIL n) und dem gemessenen Prostatavolumen (PV) untersucht.

Die Detektionsraten der einzelnen Biopsieverfahren pro Stanze wurden prozentual errechnet.

Ferner wurden zur Beurteilung der Güte der einzelnen Biopsieverfahren bei der Detektion von Prostatakarzinom-befallenen Arealen für die RTE-Biopsie, TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie jeweils Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert bestimmt.

Zum Vergleich von RTE-Biopsie und TRUS-Biopsie bzw. RTE-Biopsie und KOMBI-Biopsie wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Wurden dessen Voraussetzungen nicht erfüllt, kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie wurden mittels McNemar-Test verglichen.

Die Güte der Biopsieverfahren bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals bzw. mindestens eines an der DIL beteiligten Areals pro Patient wurde ebenfalls durch Berechnung von Sensitivität und Spezifität sowie durch den Vergleich der Verfahren untereinander untersucht. Hierbei wurde der McNemar-Test verwendet.

Die 95%-Konfidenzintervalle aller berechneten Werte wurden ebenfalls bestimmt.

Alle angegebenen p-Werte sind als zweiseitig anzusehen. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

### **2.10 Qualitätsmanagement und Komplikationen**

Im Rahmen einer internen Qualitätsüberprüfung wurde nach  $n = 17$  Patienten eine erste Erhebung durchgeführt, bei der die intra- und postoperativen Komplikationen von Studienteilnehmern beleuchtet wurden. Diese wurden den Komplikationen von 17 konsekutiven anderen Patienten der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim gegenübergestellt, die im selben Zeitraum außerhalb der Studie eine offene radikale retropubische Prostatovesikulektomie oder roboter-assistierte radikale Prostatovesikulektomie erhielten.

Nach Abschluss der Rekrutierung für die Studie wurde diese Erhebung wiederholt und die Vergleichsgruppe auf 33 Patienten erweitert.

Zum einen wurde in Operationsberichten nach intraoperativ erschwerten Bedingungen bei der Präparation und sonstigen Auffälligkeiten im Sinne eines abnormen Operationsverlaufs gesucht. Zum anderen dienten Arztbriefe, Patientenverlaufskurven und weitere in der Akte vorliegende Dokumente als Quellen für Angaben von postoperativem Fieber, transfusionspflichtigen Blutungen, perianalem Blutabgang, Lymphozelen, Wundheilungsstörungen und prolongierter Makrohämaturie.

Die Komplikationen wurden in der absoluten und prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens erfasst und die beiden Patientengruppen im Vergleich zueinander bewertet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Allgemeine Daten im Überblick

##### 3.1.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 20 Patienten in Gruppe A und 13 Patienten in Gruppe B. Die Asymmetrie der Patientenzahlen in den beiden Gruppen ergab sich nach der Beendigung der Patientenrekrutierung im September 2011 auf Grund der eingangs gewählten Randomisierungstechnik mit dem Zufallsgenerator. Der Altersdurchschnitt betrug 63 Jahre (Minimum 47 Jahre – Maximum 73 Jahre; Standardabweichung [SD]  $\pm 7$  Jahre). Der mittlere PSA-Wert bei Aufnahme lag bei 9,6 ng/ml (1,6 – 25,9; SD  $\pm 5,8$ ), das Prostatavolumen im Mittel bei 45 ml (22 – 99; SD  $\pm 19$ ). Bei den vor der stationären Aufnahme meist extern durchgeführten Prostatastanzbiopsien, die zur Diagnose und Indikationsstellung der radikalen Prostatovesikulektomie geführt hatten, wurden pro Patient durchschnittlich 12 Prostatastanzen gewonnen (6 – 21; SD  $\pm 3$ ), wobei ein Mittelwert von 4 Prostatakarzinom-positiven Stanzen (1 – 11; SD  $\pm 3$ ) bei einem gemittelten Gleason-Score von 6 (6 – 8; SD  $\pm 1$ ) erzielt wurde. Die Verteilung dieser Werte auf die beiden Gruppen dieser Studie wird in Tabelle 1 dargestellt.

Insgesamt ergaben sich in Bezug auf die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p-Werte von 0,30 bis 0,66).

Tab. 1: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs (n = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; PV = Prostatavolumen; Stanzen ext. = Anzahl extern entnommener Prostatastanzen; PC+ ext. = Anzahl Prostatakarzinom-positiver externer Prostatastanzen; Gleason ext. = Gleason-Score in extern entnommenen Prostatastanzen)

	GRUPPE A (n=20)			GRUPPE B (n=13)		
	Mittelwert	Range	SD	Mittelwert	Range	SD
Alter (Jahre)	64	51 – 73	$\pm 6$	62	47 – 73	$\pm 8$
PSA (ng/ml)	10,1	3,9 – 25,9	$\pm 6,6$	8,8	1,6 – 19,3	$\pm 4,5$
PV (ml)	47	24 – 99	$\pm 21$	43	22 – 77	$\pm 15$
Stanzen ext.	13	10 – 21	$\pm 3$	12	6 – 15	$\pm 3$
PC+ ext.	5	1 – 11	$\pm 3$	4	1 – 10	$\pm 3$
Gleason ext.	6	6 – 8	$\pm 1$	7	6 – 8	$\pm 1$



### 3.1.2 Die Elastographie-gestützte und konventionelle Prostatastanzbiopsie

Bei der RTE-Biopsie betrug die durchschnittliche Dauer der Durchführung im Gesamtkollektiv 7,4 Minuten (3 – 12; SD  $\pm$ 1,9). Insgesamt wurden 123 Stenzen im Rahmen dieser Biopsie-Modalität entnommen, was einer mittleren Anzahl von 4 Stenzen pro Patient entsprach (2 – 6; SD  $\pm$ 1). Von diesen erbrachten im Schnitt 2 Stenzen den Nachweis eines Prostatakarzinoms (0 – 5; SD  $\pm$ 2). Die in Summe 60 Prostatakarzinom-positiven Stenzen (26 rechts / 34 links) verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Prostataareale: 17 apikal (entspricht 28%; 5 rechts / 12 links), 16 apexnahe (27%; 9 / 7), 16 mittig (27%; 6 / 10), 11 basal (18%; 6 / 5) sowie 0 in der Transitionalzone (TZ), wobei in letzterem Prostata-Areal keine Prostatakarzinom-suspekten und damit biopsiewürdigen bildgebenden Befunde in der RTE erhoben wurden. Der Gleason-Score der erhaltenen Prostatakarzinom-positiven Stenzen aus der RTE-Biopsie betrug im Mittel 7 (6 – 9; SD  $\pm$ 1).

Die genannten Daten der RTE-Biopsie werden geteilt für die beiden Gruppen A und B in Tabelle 2 dargestellt und in Tabelle 3 den entsprechenden Werten für die TRUS-Biopsie, die nur in Gruppe A eingesetzt wurde, gegenübergestellt.

Tab. 2: Deskriptive Statistik der Elastographie-gestützten Prostatastanzbiopsie (n = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; min = Minuten; Stenzen = Anzahl entnommener Prostatastanz; PC+ = Anzahl Prostatakarzinom-positiver Prostatastanz; Gleason = Gleason-Score)

	GRUPPE A (n=20)			GRUPPE B (n=13)		
	Mittelwert	Range	SD	Mittelwert	Range	SD
Dauer (min)	7,3	5 – 10	$\pm$ 1,7	7,7	3 – 12	$\pm$ 2,3
Stenzen	4	2 – 6	$\pm$ 1	4	2 – 6	$\pm$ 1
PC+	2	0 – 5	$\pm$ 2	2	0 – 4	$\pm$ 1
Gleason	7	6 – 9	$\pm$ 1	7	6 – 9	$\pm$ 1

Tab. 3: Vergleich deskriptiver Daten von Elastographie-gestützter und konventioneller Ultraschall-gestützter Prostatastanzbiopsie (n = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; Stenzen = Anzahl entnommener Prostatastanz; PC+ = Anzahl Prostatakarzinom-positiver Prostatastanz; Gleason = Gleason-Score)

	RTE-Biopsie (n=33)			TRUS-Biopsie (n=20)		
	Mittelwert	Range	SD	Mittelwert	Range	SD
Dauer (min)	7,4	3 – 12	$\pm$ 1,9	8,6	5 – 15	$\pm$ 2,6
Stenzen	4	2 – 6	$\pm$ 1	10	10 – 10	$\pm$ 0
PC+	2	0 – 5	$\pm$ 2	3	0 – 10	$\pm$ 3
Gleason	7	6 – 9	$\pm$ 1	7	6 – 9	$\pm$ 1

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Biopsiebefunde aus RTE-Biopsie und TRUS-Biopsie auf die einzelnen Prostata-Areale. Den 123 entnommenen Prostatastanzen der RTE-Biopsie stehen 200 Stanzen der TRUS-Biopsie (je 100 Stanzen beidseits) gegenüber, von denen wie schon bei der RTE-Biopsie ebenfalls 60 Stanzen Prostatakarzinom-positiv waren (24 rechts / 36 links).

Zudem ist anzumerken, dass bei insgesamt 9 Patienten keine der Stanzen der RTE-Biopsie Prostatakarzinom-positiv war. Von diesen 9 Patienten erhielten 7 Patienten als Teilnehmer der Gruppe A auch eine TRUS-Biopsie. Bei ihnen war in 6 von diesen 7 Fällen mindestens eine Prostatastanze Prostatakarzinom-positiv.

Umgekehrt war bei 3 Patienten, bei denen eine TRUS-Biopsie vorgenommen wurde, keine dieser Stanzen Prostatakarzinom-positiv. Zwei dieser Patienten hatten hier in der RTE-Biopsie jeweils eine Prostatakarzinom-positive Prostatastanze.

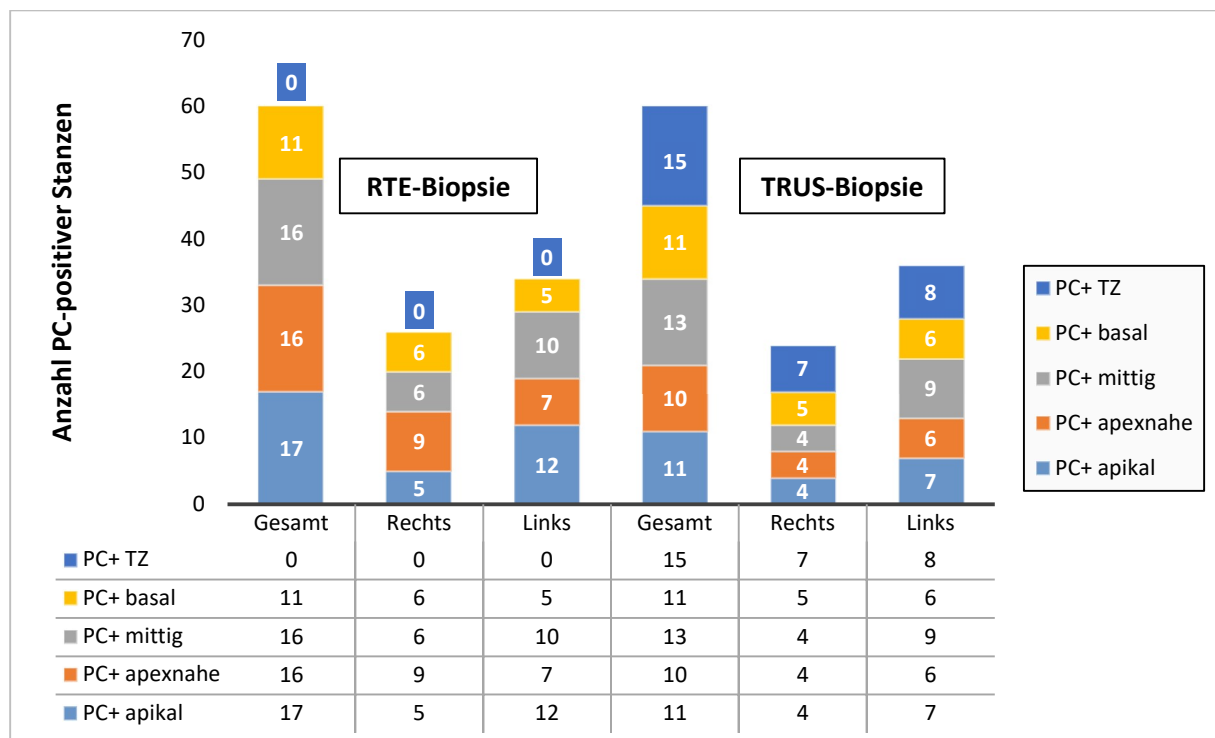


Abb. 3: Verteilung der Biopsiebefunde aus Elastographie-gestützter und konventioneller Prostatastanzenbiopsie auf die einzelnen Prostata-Areale (PC+ = Anzahl Prostatakarzinom-positiver Prostatastanzen; TZ = Transitionalzone).

### 3.1.3 Das Prostatektomiepräparat

Das durchschnittliche Gewicht der Prostatektomiepräparate betrug 62 g (32 – 150; SD ±24). Der Gleason-Score wurde im Mittel mit 7 (6 – 9; SD ±1) angegeben. Die weiteren Angaben zu T-Stadium, N-Stadium sowie Residualtumor in den beiden Gruppen A und B finden sich in Tabelle 4.

Prozentual betrachtet hatten im gesamten Kollektiv 58% der Patienten ein pT2-Prostatakarzinom, hingegen 42% ein pT3-Prostatakarzinom. Weiterhin hatten 6% Lymphknotenmetastasen und bei 21% der Patienten fand sich im Organpräparat ein Residualtumor. Hierbei unterschieden sich die Gruppen A und B im Hinblick auf die genannten Parameter jeweils nicht signifikant (p-Werte zwischen 0,65 und 0,78).

Die 207 Prostatakarzinom-positiven Areale (103 rechts / 104 links) verteilten sich auf 40 apikale (entspricht 19%; 19 rechts / 21 links), 48 apexnahe (23%; 24 / 24), 49 mittig gelegene (24%; 24 / 25) und 41 basale (20%; 21 / 20) Areale sowie 29 Areale in der Transitionalzone (14%; 15 / 14).

Korrespondierend hierzu befanden sich unter den 121 (55 / 66) an der dominanten intraprostatischen Läsion (DIL) beteiligten Arealen 21 apikal (17%; 9 / 12), 29 apexnahe (24%; 12 / 17), 30 mittig (25%; 14 / 16), 23 basal (19%; 10 / 13) und 18 in der Transitionalzone (15%; 10 / 8).

In Abbildung 4 wird die prozentuale Verteilung der Prostatakarzinom-positiven Areale (Abb. 4A) und die Verteilung derjenigen Areale aufgeführt, die an der DIL beteiligt waren (Abb. 4B). Die Unterschiede zwischen den Verteilungen sind nicht signifikant (p = 0,99).

Tab. 4: Häufigkeiten der T-Stadien, N-Stadien und Residualtumoren in den Prostatektomiepräparaten des gesamten Kollektivs sowie der Gruppen A und B (n = Anzahl der Patienten; Gr. = Gruppe)

	pT2 (a/b/c)	pT3 (a/b)	pN0 (NX)	pN1	R0	R1
Gesamt (n = 33)	19 (5/0/14)	14 (7/7)	28 (3)	2	26	7
Gr. A (n = 20)	12 (3/0/9)	8 (4/4)	18 (0)	2	15	5
Gr. B (n = 13)	7 (2/0/5)	6 (3/3)	10 (3)	0	11	2

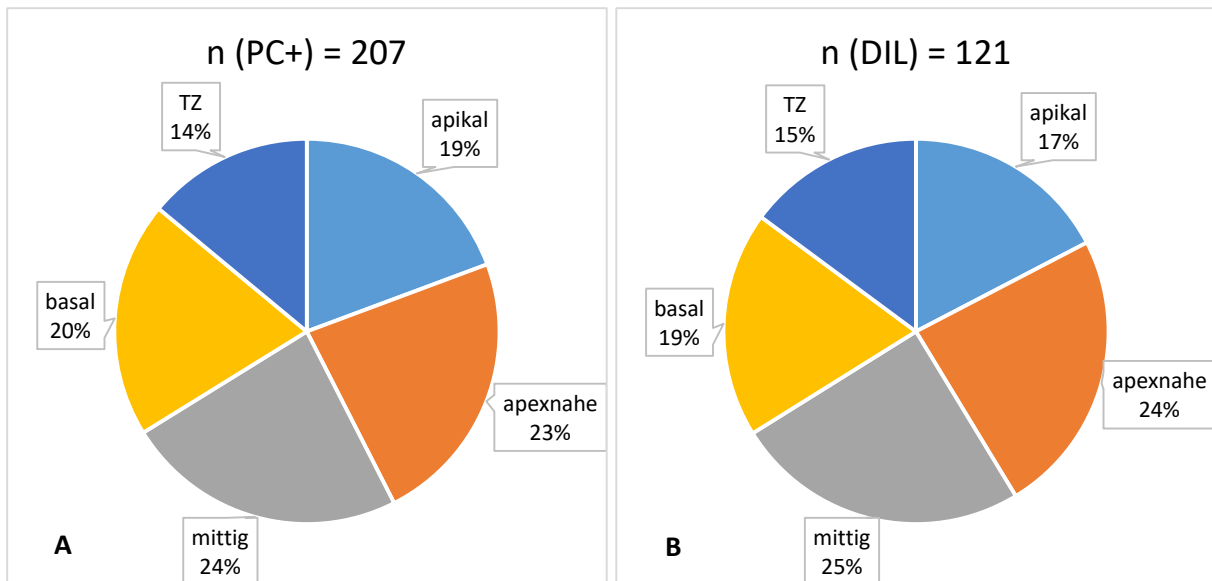


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der Prostatakarzinom-positiven Areale (A, links) und der an der DIL beteiligten Areale (B, rechts) in den Prostatektomiepräparaten ( $n$  PC+ = Anzahl Prostatakarzinom-positiver Prostataareale;  $n$  DIL = Anzahl der an der dominanten intraprostatatischen Läsion beteiligten Areale; TZ = Transitionalzone).

### 3.2 Die Elastographie als bildgebendes Verfahren

#### 3.2.1 Detektion von Prostatakarzinom-Arealen

Die Güte der RTE als bildgebendes Verfahren bei der Detektion von Prostatakarzinom-positiven Arealen wird in Abbildung 5 und Tabelle 5 dargestellt.

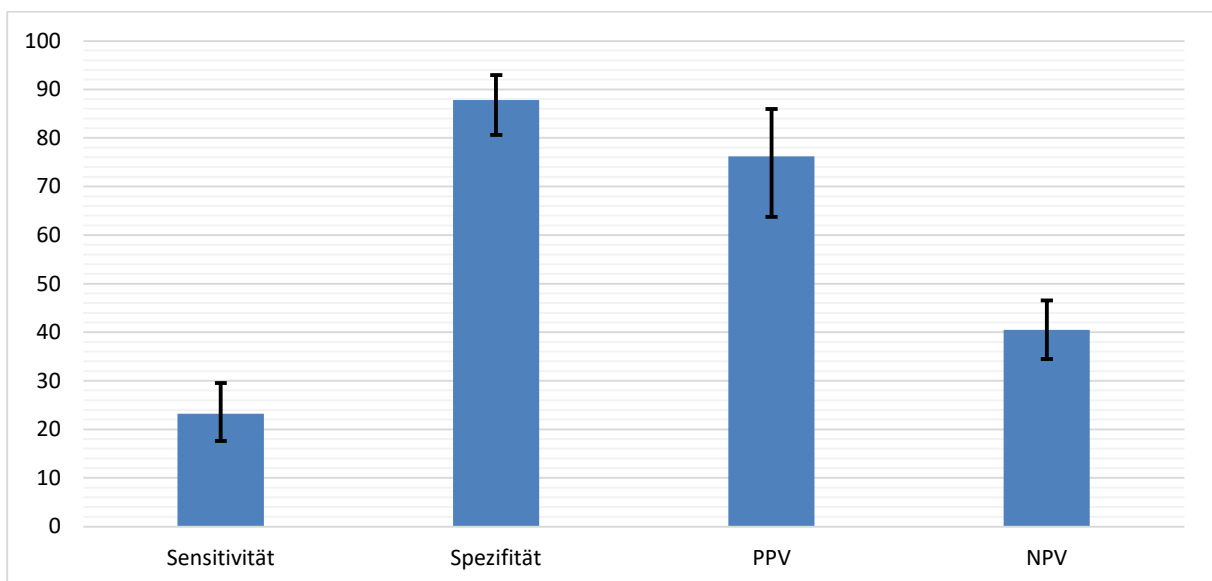


Abb. 5: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion von Prostatakarzinom-Arealen (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; Angaben in Prozent).

Tab. 5: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion von Prostatakarzinom-Arealen (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert).

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Angaben in %	23,2	87,8	76,2	40,5
95% Konfidenzintervall	17,6 – 29,5	80,7 – 93,0	63,8 – 86,0	34,5 – 46,6

Dabei zeigte die Sensitivität jeweils keinen signifikanten Zusammenhang mit der Tumorgroße (= Anzahl der Prostatakarzinom-positiven Areale eines Patienten;  $p = 0,18$ ), der DIL-Größe (= Anzahl der an der DIL eines Patienten beteiligten Prostata-Areale;  $p = 0,94$ ) oder dem PV ( $p = 0,59$ ). Jedoch hing die Spezifität jeweils signifikant mit der Tumorgroße ( $p = 0,01$ ), der DIL-Größe ( $p = 0,01$ ) sowie einem abnehmenden Prostatavolumen zusammen ( $p = 0,04$ ).

### 3.2.2 Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der RTE bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-positiven Areals pro Patient werden in Tabelle 6 sowie Abbildung 6 aufgeführt.

Hierbei gab es sowohl bei der Sensitivität als auch der Spezifität jeweils signifikante Zusammenhänge mit der Tumorgroße (jeweils  $p < 0,01$ ) als auch mit der DIL-Größe (jeweils  $p < 0,01$ ). Eine signifikante Abhängigkeit der Sensitivität oder Spezifität vom gemessenen Prostatavolumen konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,61$  bzw.  $p = 0,47$ ).

Tab. 6: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert).

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Angaben in %	87,9	69,7	87,9	3,0
95% Konfidenzintervall	71,8 – 96,6	51,3 – 84,4	71,8 – 96,6	0,1 – 15,8

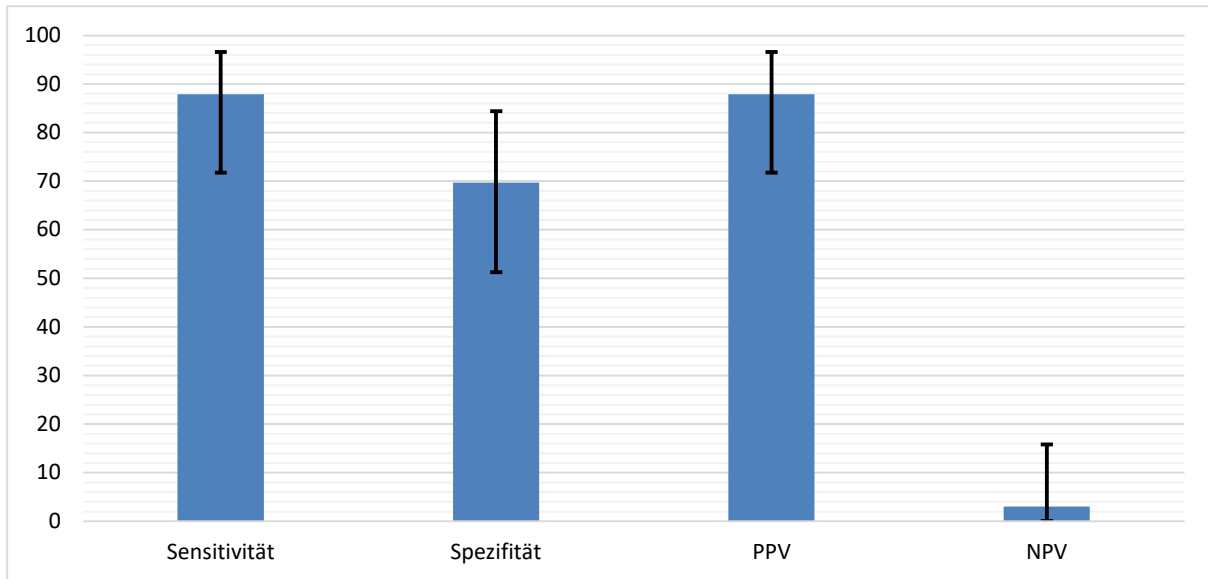


Abb. 6: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; Angaben in Prozent).

### 3.2.3 Detektion einzelner Areale der dominanten intraprostatatischen Läsion

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der RTE bei der Detektion von den jeweiligen Arealen der DIL eines Patienten werden in Tabelle 7 aufgeführt und Abbildung 7 grafisch dargestellt.

Im Rahmen dieser Kategorie konnten keine signifikanten Abhängigkeiten vorgefunden werden. Im Einzelnen lagen die p-Werte für die Zusammenhänge der Sensitivität mit der Tumorgröße, der DIL-Größe sowie dem Prostatavolumen bei 0,15 bzw. 0,21 und 0,26. Die entsprechenden p-Werte beim Zusammenhang der Spezifität mit den genannten Größen lagen bei 0,18 bzw. 0,07 sowie 0,08.

Tab. 7: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion einzelner Areale der dominanten intraprostatatischen Läsion eines Patienten (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert).

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Angaben in %	29,4	86,7	55,6	68,5
95% Konfidenzintervall	21,4 – 38,5	81,4 – 91,0	42,5 – 68,1	62,6 – 74,1

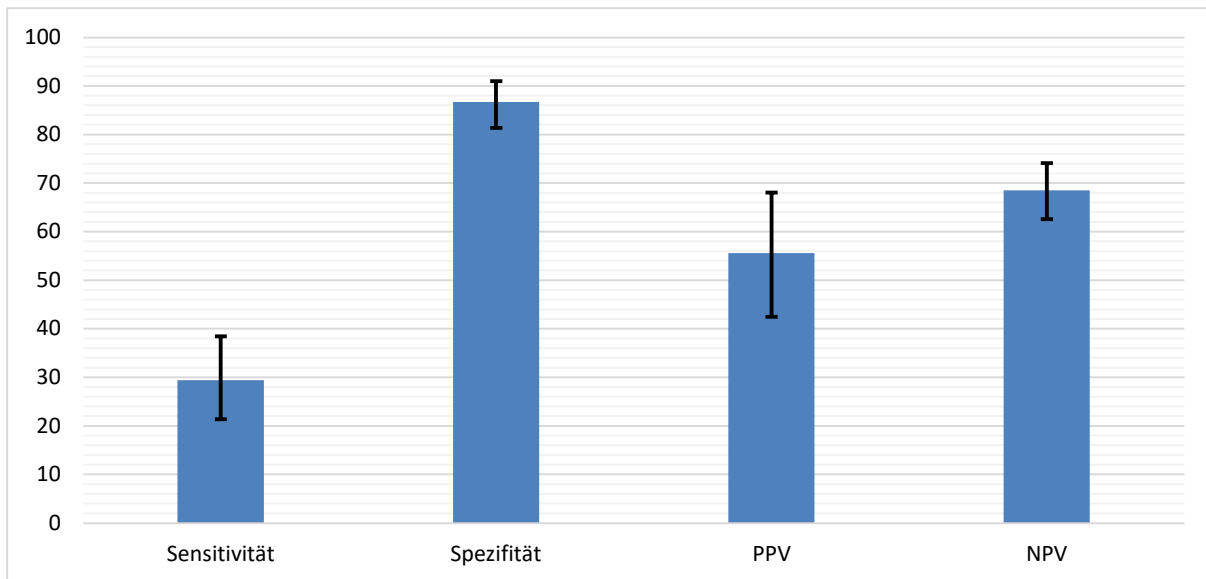


Abb. 7: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion einzelner Areale der dominanten intraprostatischen Läsion eines Patienten (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; Angaben in Prozent).

### 3.2.4 Detektion der dominanten intraprostatischen Läsion eines Patienten

Bei der Detektion mindestens eines Anteils der DIL pro Patient durch die RTE zeigen sich Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wie in Tabelle 8 und Abbildung 8 aufgeführt.

Hierbei hing die Sensitivität nicht signifikant mit der Tumorgröße ( $p = 0,07$ ) und dem Prostatavolumen ( $p = 0,38$ ), jedoch deutlich signifikant mit der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ) zusammen. Die Spezifität zeigte eine signifikante Abhängigkeit sowohl von der Tumor- ( $p = 0,01$ ) als auch der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ), hingegen wiederum nicht vom gemessenen Prostatavolumen ( $p = 0,50$ ).

Tab. 8: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion mindestens eines Anteils der dominanten intraprostatischen Läsion eines Patienten (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert).

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Angaben in %	78,8	42,4	57,8	66,7
95% Konfidenzintervall	61,1 – 91,0	25,5 – 60,8	42,2 – 72,3	43,0 – 85,4

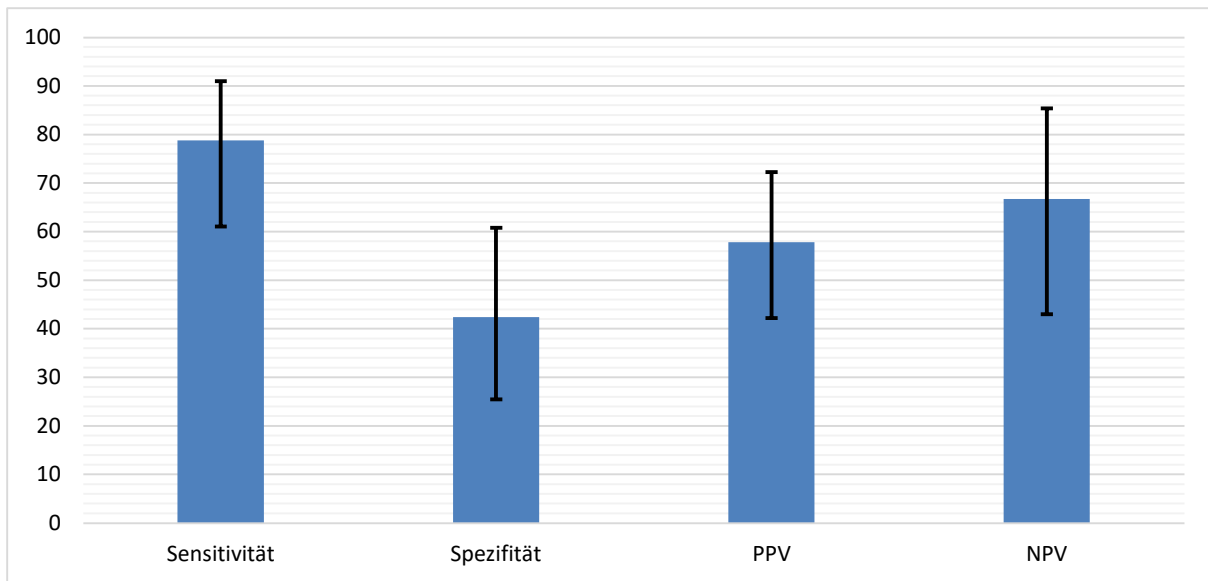


Abb. 8: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Elastographie bei der Detektion mindestens eines Anteils der dominanten intraprostatatischen Läsion eines Patienten (PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; Angaben in Prozent).

### 3.3 Vergleich der unterschiedlichen Biopsieverfahren

#### 3.3.1 Detektionsraten pro Prostatastanz

Als Detektionsrate der TRUS-Biopsie, RTE-Biopsie und KOMBI-Biopsie wurde der Anteil von Prostatakarzinom-positiven Stanzan an der Gesamtzahl der durchgeführten Stanzan der jeweiligen Methode berechnet und in Tabelle 9 sowie Abbildung 9 vergleichend dargestellt.

Die Daten für die RTE-Biopsie speisen sich hierbei aus den Gruppen A und B (n = 123 Biopsate in 63 Prostatakarzinom-suspekten Arealen von allen 33 Patienten), für die TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie jedoch nur aus der Gruppe A (n = 10 biopsierte Areal x 20 Patienten = 200 Biopsate bei TRUS-Biopsie, zusätzlich 70 RTE-Biopsate in Gruppe A bei der KOMBI-Biopsie), da nur hier die TRUS-Biopsie durchgeführt wurde.

Tab. 9: Detektionsraten der TRUS-Biopsie, der RTE-Biopsie und der KOMBI-Biopsie im Vergleich (n = Anzahl der durchgeführten Prostatastanzbiopsien)

	TRUS-Biopsie	RTE-Biopsie	KOMBI-Biopsie
n	200	123	270
Detektionsrate in %	30,0	48,8	33,7



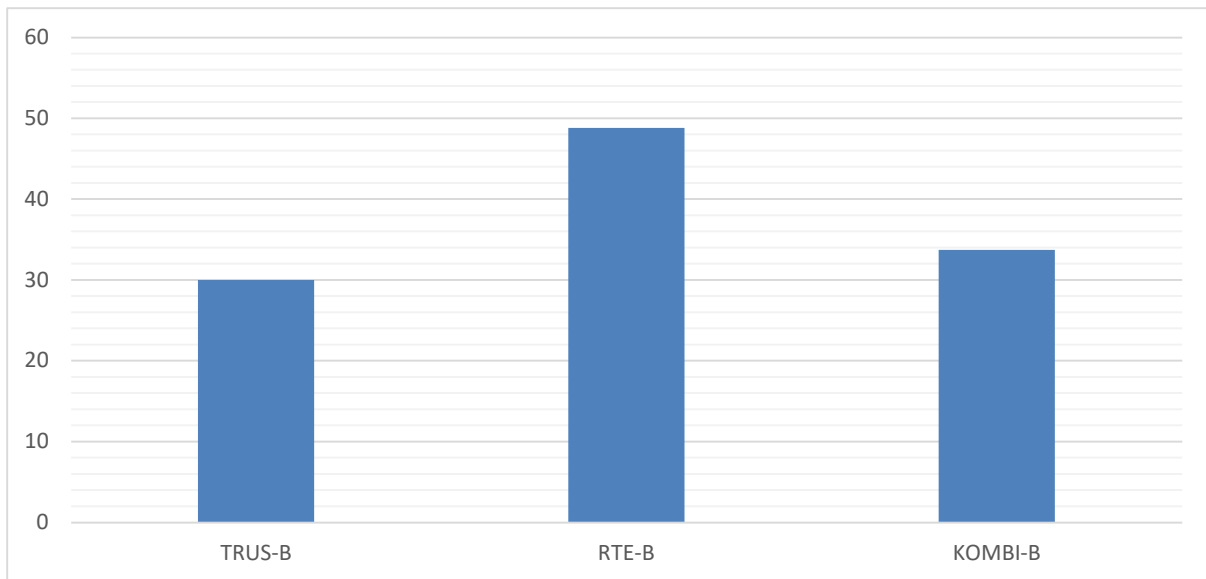


Abb. 9: Detektionsraten in Prozent der TRUS-Biopsie, der RTE-Biopsie und der KOMBI-Biopsie im Vergleich (TRUS-B = TRUS-Biopsie; RTE-B = RTE-Biopsie; KOMBI-B = KOMBI-Biopsie).

Bei der TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Prostatavolumen ( $p = 0,35$  bzw.  $p = 0,93$ ), jedoch war dieser durchaus mit der Tumorgröße (jeweils  $p < 0,01$ ) und DIL-Größe festzustellen (jeweils  $p < 0,01$ ).

Für die RTE-Biopsie hing die Detektionsrate signifikant mit der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ) und einem abnehmenden Prostatavolumen ( $p = 0,04$ ) sowie knapp nicht signifikant mit der Tumorgröße zusammen ( $p = 0,05$ ).

### 3.3.2 Detektion von Prostatakarzinom-Arealen

Um die Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte der drei Biopsieverfahren bei der Detektion von Prostatakarzinom-befallenen Arealen vergleichend auszuwerten, wurden diese Gütekriterien innerhalb derselben Stichprobe aus den Patienten der Gruppe A ( $n = 20$  Patienten) bestimmt. In die Berechnung gingen damit für die TRUS-Biopsie und die KOMBI-Biopsie erneut 200 biopsierte Prostata-Areale ein (10 Areale x 20 Patienten), für die RTE-Biopsie gingen jedoch nur die 36 Prostatakarzinom-suspekten Areale aus Gruppe A in die Berechnung ein.

Tabelle 10 und Abbildung 10 zeigen die auf diese Weise erhaltenen Resultate.

Tab. 10: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle bei der Detektion von Prostatakarzinom-Arealen in Prozent für die TRUS-Biopsie, die RTE-Biopsie und die KOMBI-Biopsie im Vergleich (KI = Konfidenzintervall; PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert).

	TRUS-Biopsie		RTE-Biopsie		KOMBI-Biopsie	
	%	95%-KI	%	95%-KI	%	95%-KI
Sensitivität	42,4	33,6 – 51,6	68,0	46,5 – 85,1	48,8	39,8 – 57,9
Spezifität	90,7	81,7 – 96,2	90,9	58,7 – 99,8	89,3	80,1 – 95,3
PPV	88,3	77,4 – 95,2	94,4	72,7 – 99,9	88,4	78,4 – 94,9
NPV	48,6	40,0 – 57,2	55,6	30,8 – 78,5	51,2	42,3 – 60,0

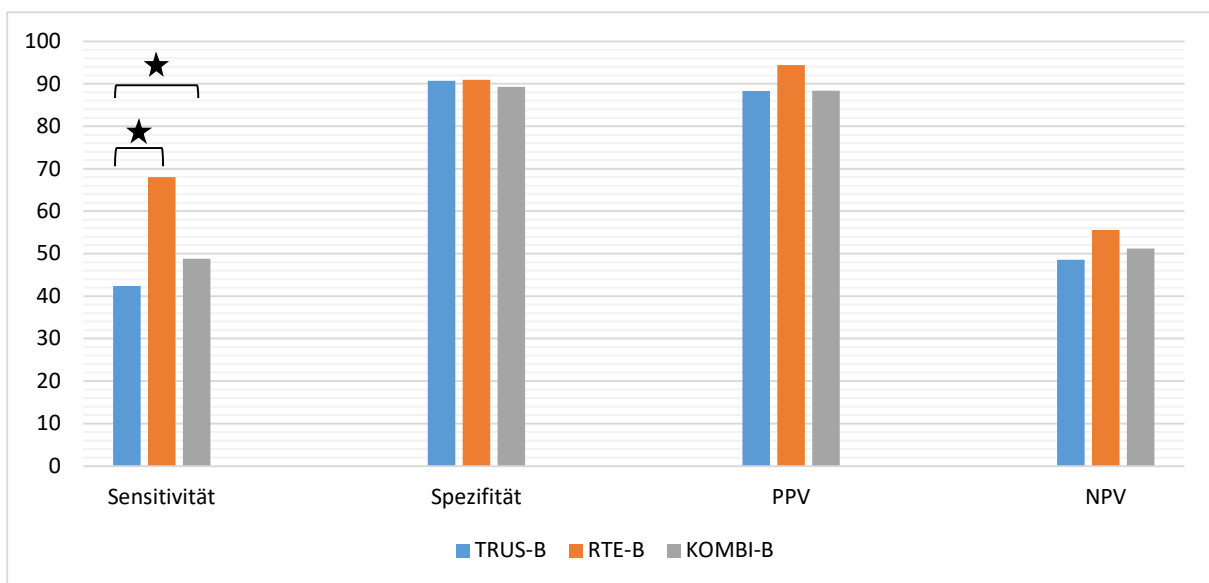


Abb. 10: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte in Prozent bei der Detektion von Prostatakarzinom-Arealen für die systematische TRUS-Biopsie, die RTE-gestützte Biopsie und die kombinierte Biopsie im Vergleich (TRUS-B = TRUS-Biopsie; RTE-B = RTE-Biopsie; KOMBI-B = KOMBI-Biopsie; PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; Symbol Stern = signifikanter Unterschied).

Die Sensitivität der RTE-Biopsie bei der Detektion von Prostatakarzinom-positiven Arealen war signifikant höher als bei der TRUS-Biopsie ( $p = 0,02$ ). Auch im Vergleich zur KOMBI-Biopsie zeigt sich bei der RTE-Biopsie ein Trend zu einer höheren Sensitivität, jedoch wird hier kein Signifikanzniveau erreicht ( $p = 0,08$ ). Ebenso war die TRUS-Biopsie in ihrer Sensitivität der KOMBI-Biopsie signifikant unterlegen ( $p < 0,01$ ). In der Spezifität der drei Biopsiemodalitäten zeigte sich nahezu kein Unterschied.

### 3.3.3 Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient

Im Rahmen der vergleichenden Bewertung der Biopsiemethoden bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-positiven Areals pro Patient zeigten sich prozentuale Werte für Sensitivität und Spezifität wie in Tabelle 11 und Abbildung 11 aufgeführt. Für die TRUS-Biopsie und die KOMBI-Biopsie wurden wiederum alle Patienten der Gruppe A (n = 20) zur Berechnungsgrundlage, für die RTE-Biopsie zusätzlich die Patienten der Gruppe B (n = 33).

Tab. 11: Sensitivität und Spezifität in Prozent sowie 95%-Konfidenzintervalle bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient für die TRUS-Biopsie, die RTE-Biopsie und die KOMBI-Biopsie im Vergleich (KI = Konfidenzintervall).

	TRUS-Biopsie		RTE-Biopsie		KOMBI-Biopsie	
	%	95%-KI	%	95%-KI	%	95%-KI
Sensitivität	80,0	56,3 – 94,3	66,7	48,2 – 82,0	85,0	62,1 – 96,8
Spezifität	65,0	40,8 – 84,6	90,9	75,7 – 98,1	60,0	36,1 – 80,9

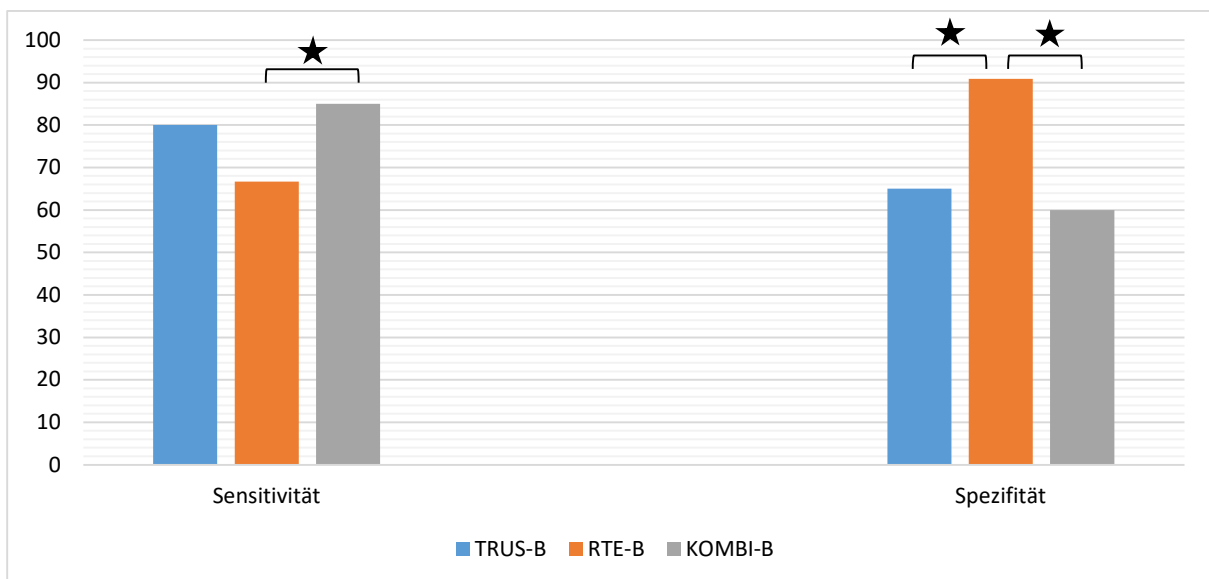


Abb. 11: Sensitivität und Spezifität in Prozent bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient für die TRUS-Biopsie, die RTE-Biopsie und die KOMBI-Biopsie im Vergleich (TRUS-B = TRUS-Biopsie; RTE-B = RTE-Biopsie; KOMBI-B = KOMBI-Biopsie; Symbol Stern = signifikanter Unterschied).

Im Vergleich der Biopsieverfahren wurden signifikante Unterschiede evident zwischen der RTE-Biopsie und KOMBI-Biopsie sowohl in Bezug auf die Sensitivität als auch auf die Spezifität ( $p = 0,03$  bzw.  $p < 0,01$ ). Weiterhin war die RTE-Biopsie der TRUS-Biopsie in Bezug auf die Spezifität signifikant überlegen ( $p = 0,03$ ).

Daraus ergibt sich ebenfalls, dass zwischen einer TRUS-Biopsie und einer KOMBI-Biopsie im vorliegenden Kollektiv kein Unterschied gefunden wurde in Bezug auf Sensitivität oder Spezifität. Somit bringen bei einer TRUS-Biopsie zusätzliche Elastographie-gestützte Stanzbiopsien keinen höheren Nutzen, wenn es nur darum geht, mindestens einen Prostatakarzinom-Herd pro Patient zu detektieren.

Die Sensitivität der RTE-Biopsie in dieser Rubrik zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ) sowie mit einem abnehmenden Prostataavolumen ( $p = 0,02$ ).

Der signifikante Zusammenhang der Sensitivität der RTE-Biopsie bei der Detektion von Prostatakarzinomen mit einem abnehmenden Prostataavolumen wird nochmals in Abbildung 12 in einem Box-Whisker-Plot veranschaulicht, da dies auch eine der Fragestellungen dieser Arbeit darstellt.

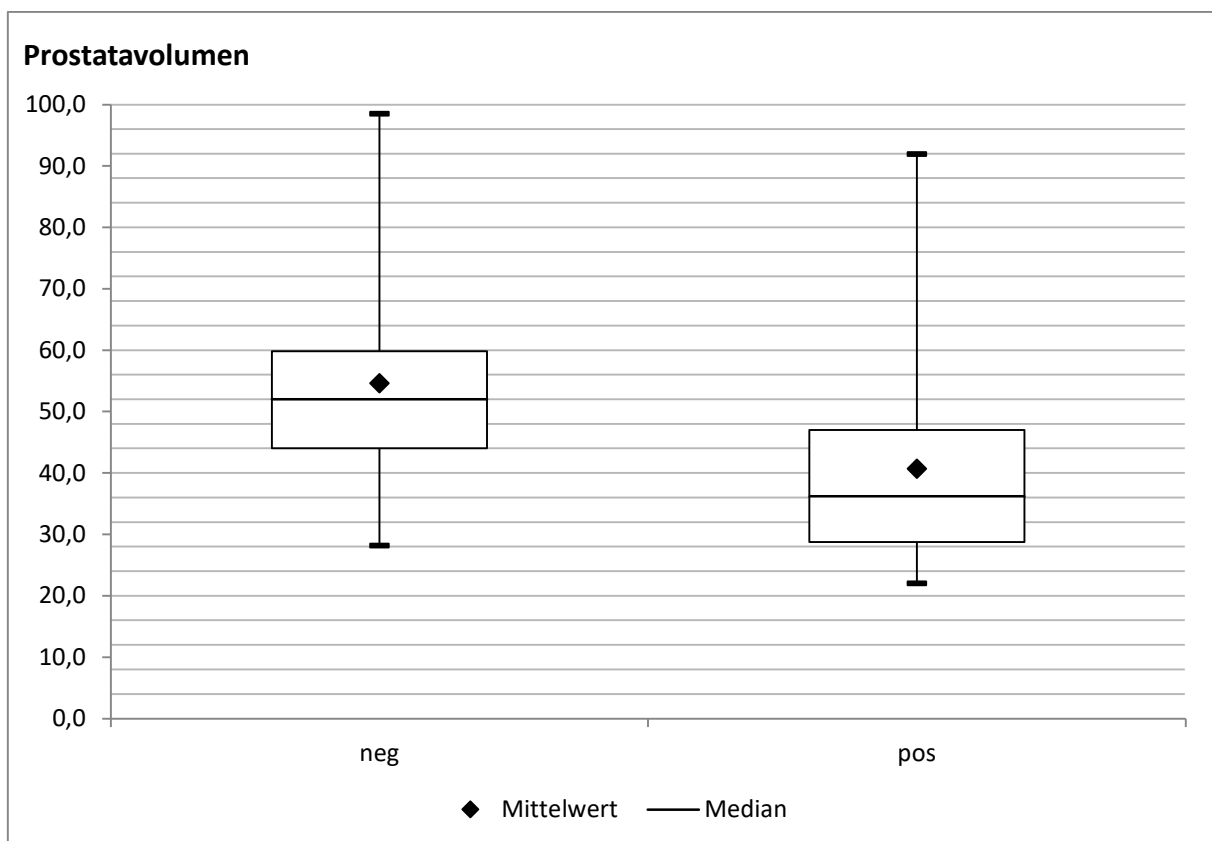


Abb. 12: Box-Whisker-Plot der gemessenen Prostataavolumina bei Patienten mit negativem (neg) bzw. mindestens einem Prostatakarzinom-positiven (pos) Biopsiebefund in der Elastographie-gestützten Biopsie

Des Weiteren wurde ein signifikanter Zusammenhang der Spezifität der RTE-Biopsie mit der Tumorgöße gefunden ( $p = 0,03$ ).

Bei der TRUS-Biopsie sowie der KOMBI-Biopsie ergab sich jeweils eine signifikante Abhängigkeit der Sensitivität von der Tumorgöße (jeweils  $p < 0,01$ ). Im Falle der KOMBI-Biopsie hing die Sensitivität außerdem signifikant mit der DIL-Größe zusammen ( $p = 0,04$ ).

### 3.3.4 Detektion der dominanten intraprostatistischen Läsion eines Patienten

Die Werte der konkurrierenden Biopsieverfahren für die Güte bei der Detektion von mindestens einem Prostata-Areal, das an der DIL beteiligt ist, werden in Abbildung 13 und Tabelle 12 aufgezeigt.

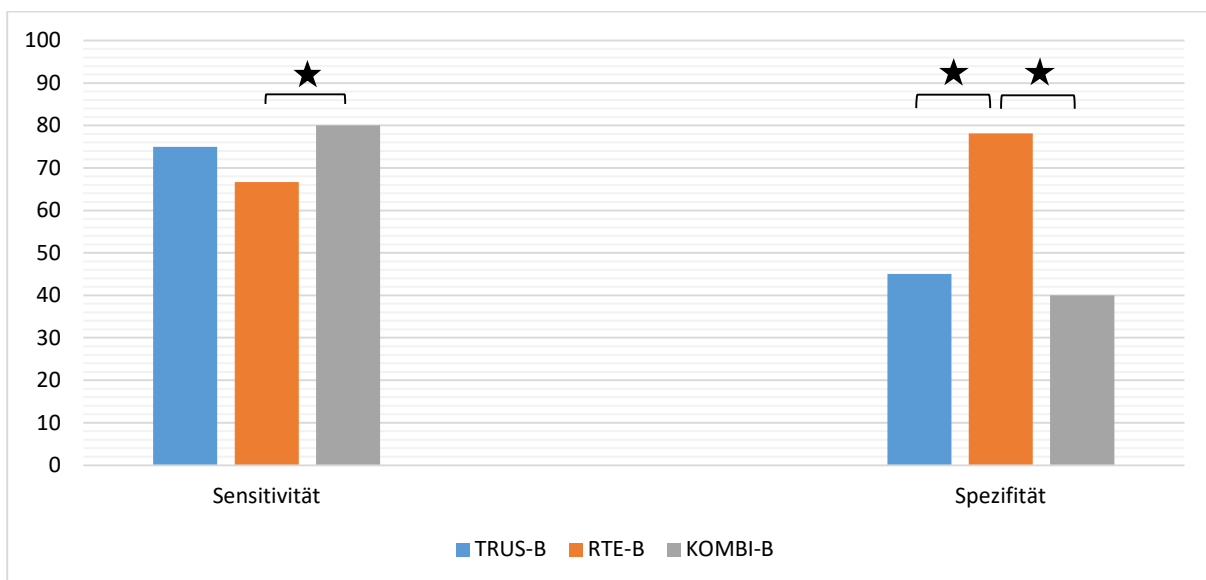


Abb. 13: Sensitivität und Spezifität in Prozent bei der Detektion mindestens eines Anteils der dominanten intraprostatistischen Läsion eines Patienten für die TRUS-Biopsie, die RTE-Biopsie und die KOMBI-Biopsie im Vergleich (TRUS-B = TRUS-Biopsie; RTE-B = RTE-Biopsie; KOMBI-B = KOMBI-Biopsie; Symbol Stern = signifikanter Unterschied).

Tab. 12: Sensitivität und Spezifität in Prozent sowie 95%-Konfidenzintervalle bei der Detektion mindestens eines Anteils der dominanten intraprostatistischen Läsion eines Patienten für die TRUS-Biopsie, die RTE-Biopsie und die KOMBI-Biopsie im Vergleich (KI = Konfidenzintervall).

	TRUS-Biopsie		RTE-Biopsie		KOMBI-Biopsie	
	%	95%-KI	%	95%-KI	%	95%-KI
Sensitivität	75,0	50,9 – 91,3	66,7	48,2 – 82,0	80,0	56,3 – 94,3
Spezifität	45,0	23,1 – 68,5	78,1	60,0 – 90,7	40,0	19,1 – 64,0

Die RTE-Biopsie ist signifikant spezifischer als die TRUS-Biopsie in dieser Kategorie ( $p = 0,01$ ), während sich in der Sensitivität kein relevanter Unterschied ( $p = 0,18$ ) zeigt.

Außerdem ist die RTE-Biopsie der KOMBI-Biopsie bei der Sensitivität signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ), während sie bei der Spezifität erneut überlegen ist ( $p < 0,01$ ). TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie unterscheiden sich weder bei der Sensitivität noch bei der Spezifität bedeutsam (jeweils  $p = 0,32$ ).

Signifikante Zusammenhänge ergaben sich in der TRUS-Biopsie zwischen der Sensitivität und der DIL-Größe ( $p = 0,03$ ), in der RTE-Biopsie zwischen der Sensitivität und der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ) sowie einem abnehmenden Prostatavolumen ( $p = 0,02$ ) und in der KOMBI-Biopsie ebenfalls zwischen der Sensitivität und der DIL-Größe ( $p < 0,01$ ) bzw. einem abnehmenden Prostatavolumen ( $p = 0,03$ ).

### 3.4 Qualitätsmanagement und Komplikationen

Die deskriptiven Daten der internen Qualitätsüberprüfung zur Erfassung von Komplikationen im Zusammenhang mit der Studie sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tab. 13: Deskriptive Daten der Patienten innerhalb und außerhalb der Studie, deren Komplikationen im Rahmen des stationären Aufenthalts zur radikalen Prostatovesikulektomie erfasst wurden (RARP = Anzahl der Patienten mit roboter-assistierter radikaler Prostatovesikulektomie; RRP = Anzahl der Patienten mit retropubischer radikaler Prostatovesikulektomie; Krankenhausaufenthalt = durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts; n = Anzahl).

	Studienteilnehmer (n = 33)	Vergleichsgruppe (n = 33)
Durchschnittsalter	63 Jahre (47 – 73; $\pm 7$ )	67 Jahre (51 – 78; $\pm 7$ )
Krankenhausaufenthalt	10 Tage (6 – 23; $\pm 3$ )	9 Tage (5 – 17; $\pm 2$ )
RARP	22	27
RRP	11	6

Intraoperativ ergaben sich sowohl bei der Gruppe der Studienteilnehmer als auch in der Vergleichsgruppe keine Komplikationen außer in den Operationsberichten vermerkten Schwierigkeiten bei der Präparation im Bereich der Prostata und Samenbläschen. Dies war in der Gruppe der Studienteilnehmer neunmal, in der Vergleichsgruppe zehnmal der Fall.

Die Verteilung der absoluten und prozentualen Angaben zu postoperativen Komplikationen in beiden Gruppen wird in Tabelle 14 aufgelistet.

Tab. 14: Postoperative Komplikationen nach radikaler Prostatovesikulektomie absolut und in Prozent für Studienteilnehmer und die Vergleichsgruppe (Temp. = Temperatur; n = Anzahl).

	Studienteilnehmer (n = 33)	Vergleichsgruppe (n = 33)
Wundheilungsstörung	1 (3%)	0 (0%)
Nachblutung (+ Transfusion)	1 (3%)	2 (6%)
Perianaler Blutabgang	1 (3%)	0 (0%)
Prolongierte Makrohämaturie	1 (3%)	2 (6%)
Lymphozele	0 (0%)	1 (3%)
Subfebrile Temp. (> 37,5 °C)	5 (15%)	2 (6%)
Fieber (> 38,0 °C)	3 (9%)	1 (3%)

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Überblick der wichtigsten Ergebnisse

Bevor eine systematische, ausführliche Analyse der eingangs genannten Fragestellungen erfolgt, sollen an dieser Stelle die hierfür wesentlichen Resultate aufgeführt werden.

Bei den Ergebnissen, die die RTE als rein bildgebende Methode betreffen, zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der Detektion von Prostatakarzinomen bzw. der Detektion der DIL eines Patienten. In erstgenannter Kategorie überzeugt die RTE mit hoher Sensitivität sowie PPV (je 87,9%), die DIL wird jedoch nur mit geringerer Sensitivität (78,8%) und PPV (57,8%) mittels RTE detektiert. Letzteres wäre vor dem Hintergrund der Betrachtung der DIL als prognosebestimmendem Prostatakarzinomherd von besonderer Bedeutung.

Auch bei der bioptischen Detektion von Prostatakarzinomen ergibt sich ein heterogenes Bild. Während bei der Betrachtung der Detektion von einzelnen Prostatakarzinom-Arealen die RTE-Biopsie mit der höchsten Sensitivität (68%) gegenüber der KOMBI-Biopsie (48,8%) und TRUS-Biopsie (42,4%) auffällt, zeigt sich bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Herdes pro Patient, dass die RTE-Biopsie bei 9 von 33 Patienten das Prostatakarzinom verfehlt, das in den meisten Fällen durch die TRUS-Biopsie jedoch nachgewiesen werden kann. Letztlich zeigt sich die KOMBI-Biopsie hier signifikant sensitiver als die RTE-Biopsie (85% vs. 66,7%), nicht jedoch im Vergleich zur TRUS-Biopsie (80%), sodass durch die RTE-Biopsie kein Mehrwert entsteht.

Analog zu den vorgenannten Verhältnissen zeigt sich die Sensitivität bei der bioptischen Detektion der DIL durch die KOMBI- (80%), TRUS- (75%) und RTE-Biopsie (66,7%). Es zeigt sich der gleiche signifikante Unterschied zwischen KOMBI- und RTE-Biopsie, der beim Vergleich dieser beiden Verfahren zur TRUS-Biopsie nicht nachgewiesen wird. Somit kann auch in dieser Kategorie aus einer RTE-Biopsie kein zusätzlicher Nutzen abgeleitet werden.

Ein geringeres Prostatavolumen erwies sich dabei sowohl in der Sensitivität der Detektion von Prostatakarzinomen als auch der DIL als signifikanter Einflussfaktor, der für Urologen leicht zu selektieren ist.

Im Folgenden soll nun auf die einzelnen Fragestellungen dieser Studie gesondert eingegangen und die hier umrissenen Ergebnisse bewertet und vertieft werden.



### 4.2 Bewertung der Real-time Elastographie (RTE) als bildgebende Methode

Bei der Detektion von einzelnen Prostatakarzinom-positiven Arealen durch die RTE fällt auf, dass dies mit einer hohen Spezifität von 87,8% und einem verglichen mit dem konventionellen, transrektalen Graustufen-Ultraschall (TRUS) hohen positiven Vorhersagewert von 76,2% geschieht. Der positiv prädiktive Wert TRUS-suspekter hypoechogener Läsionen war bislang je nach Studie nur mit 17% bis 57% angegeben worden (Rifkin, 1998, Bartsch et al., 1982, Rifkin et al., 1991, Spencer et al., 1994, Weaver et al., 1991).

Demzufolge werden nur knapp über 10% aller Prostata-Areale mit der RTE fälschlicherweise als karzinomsuspekt beurteilt und umgekehrt zeigte das Prostatektomiepräparat in der vorliegenden Arbeit bei 3 von 4 RTE-suspekt markierten Arealen tatsächlich ein Prostatakarzinom.

Die zunächst niedrig erscheinende Sensitivität von 23% erklärt sich durch die Vorgabe, dass nur bis zu 3 einzelne Areale durch den Untersucher als RTE-suspekt bezeichnet und damit zur Biopsie ausgesucht werden durften (von insgesamt bis zu 10 Prostatakarzinom-befallenen Arealen pro Patient), sodass ohne diese Beschränkung auch eine höhere Sensitivität zu erwarten gewesen wäre.

Die Studien, die ebenfalls die RTE als bildgebendes Verfahren mit dem Referenzstandard eines Prostatektomiepräparates verglichen, zeigten eine zur vorliegenden Arbeit ähnlich hohe Spezifität bei der Detektion einzelner Prostatakarzinom-Areale mit 76,7% (Salomon et al., 2008), 89,5% (Zhu et al., 2014) und 92% (Pallwein et al., 2007b). Auch der positive Vorhersagewert wird in der Literatur mit 87,8% (Salomon et al., 2008) und 80,0% (Pallwein et al., 2007b) vergleichbar hoch angegeben.

Ging es um die Detektion zumindest eines einzigen Prostatakarzinom-Areals pro Patient mit der RTE als Bildgebung, so wurde in der vorliegenden Studie nicht nur ein hoher positiv prädiktiver Wert (87,9%), sondern auch eine hohe Sensitivität mit ebenfalls 87,9% erzielt. Die Spezifität fiel demgegenüber in dieser Kategorie auf 69,7%.

Dies bedeutet für knapp ein Drittel aller Patienten, dass auch im karzinomfreien Anteil der Prostata karzinomsuspekte Läsionen gemäß RTE-Bildgebung vorlagen. Der hier geschilderte Umstand ist am ehesten der Tatsache geschuldet, dass eine Vielfalt an benignen Gewebefunden ein suspekt erscheinendes RTE-Bild hervorruft, wie zum

Beispiel fibrotische, atrophische oder auch chronisch inflammatorische Gewebeeränderungen (Junker et al., 2014a).

Vergleicht man diese Ergebnisse erneut mit der Literatur, die den Referenzstandard des Prostatektomiepräparates verwendet, stellt man bei der Sensitivität in Bezug auf die Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-befallenen Areals erneut ähnliche Werte fest. Pallwein et al. (2007b) beziffern die Sensitivität hierbei gar auf 100%, bei Rausch et al. (2012) beträgt sie 92%, bei Zhu et al. (2014) 94,6%. Bemerkenswert bleibt hier, dass bei den letzten beiden Studien die Sensitivität hierbei dem klassischen transrektalen Ultraschall signifikant überlegen war.

Dennoch muss einschränkend erwähnt werden, dass die hohe Sensitivität bei der Detektion mindestens eines Prostatakarzinomherdes pro Patient bei bereits vorbekanntem Prostatakarzinom einem gewissen Bias unterliegt.

Für die Spezifität in dieser Kategorie liegen keine vergleichbaren Studien vor.

Betrachtet man nun die Detektion mindestens eines Anteils der dominanten intraprostatischen Läsion (DIL), so fällt auf, dass die Werte für Sensitivität (78,8%) und Spezifität (42,4%) sowie der positive Vorhersagewert mit 57,8% deutlich unter den Angaben für die Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-Areals pro Patient liegen. Die Differenz entsteht hierbei bei multifokalen Prostatakarzinomen durch die Detektion von Tumoranteilen, die nicht Teil der DIL sind.

Auch die Arbeitsgruppe um Walz (2011) untersuchte diese Fragestellung und bezifferte die Spezifität mit 43,3% sowie den positiven Vorhersagewert mit 54,1% fast identisch zur vorliegenden Studie.

Allein die Sensitivität fiel mit 58,8% bei Walz et al. (2011) um exakt 20% niedriger aus als in dieser Arbeit. Dieser Umstand lässt sich gegebenenfalls damit erklären, dass die Sensitivität bei der Detektion mindestens eines DIL-Areals in unserer Arbeit signifikant mit der Größe der DIL zusammenhing. Da wir die Größe der DIL durch die Anzahl der von der DIL befallenen Areale angaben und die Arbeitsgruppe um Walz (2011) in Kubikzentimetern, lässt sich dies nicht ohne Weiteres vergleichen. Jedoch zeigt sich ein bemerkenswerter Unterschied in der Verteilung der T-Stadien in den Prostatektomiepräparaten, wo Walz et al. bei nahezu identischem Kollektiv (n = 32 Patienten) mit 26 pT2 und nur 6 pT3 Stadien überwiegend organbegrenzte Tumoren untersuchten, während in unserem Kollektiv bei 19 pT2-Tumoren ganze 14

Patienten ein pT3-Prostatakarzinom hatten. Dies erklärt möglicherweise die bei uns deutlich höhere Sensitivität bei der Detektion mindestens eines DIL-Areals pro Patient.

Aus der Diskussion der Ergebnisse der RTE-Bildgebung in der vorliegenden Arbeit folgt daher zusammenfassend für die erste Fragestellung, wie zuverlässig die RTE Prostatakarzinome und benignes Prostatagewebe differenzieren kann, dass die Detektion mindestens eines Prostatakarzinom-befallenen Areals pro Patient mit hoher Sensitivität und insbesondere deutlich höherem positivem Vorhersagewert als beim konventionellen transrektalen Ultraschall gelingt.

Die Güteparameter für die Detektion der dominanten intraprostatatischen Läsion (DIL) bleiben jedoch dahinter zurück. Eine verlässliche Detektion der DIL erfolgt unter den aktuellen technischen Voraussetzungen mit der RTE daher nicht in einem zufriedenstellenden Ausmaß. Die Detektion der DIL ist jedoch für die Festlegung der Therapie des einzelnen Patienten im Allgemeinen und bei Erwägung einer fokalen Therapiemethode im Besonderen von maßgeblicher Bedeutung. Es muss daher wie schon von der Arbeitsgruppe um Walz (2011) gefolgert werden, dass die RTE allein diese wichtige Aussage nicht treffen kann. Die Empfehlung einer Konsensus-Konferenz gegen die Verwendung der RTE bei der fokalen Therapie kann durch die vorliegenden Daten daher bekräftigt werden (Smeenge et al., 2012).

### **4.3 Vergleich der Biopsieverfahren bei der Detektion von Prostatakarzinomen**

Bei der Beurteilung der RTE-Biopsie, TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie in Bezug auf die Fähigkeit, Prostatakarzinom-befallene Areale von Arealen mit benignem Prostatagewebe zu unterscheiden, ist bemerkenswert, dass die einzigen signifikanten Unterschiede bei der Sensitivität auftreten. Hier sind sowohl die RTE-Biopsie mit 68% als auch die KOMBI-Biopsie mit 48,8% der TRUS-Biopsie (42,4%) signifikant überlegen. Vergleicht man die Sensitivität der RTE-Biopsie mit der KOMBI-Biopsie, wird knapp das Signifikanzniveau verfehlt.

Bei allen genannten Biopsiemethoden liegen die Spezifität und der positiv prädiktive Wert in dieser Kategorie hoch bei etwa 90% mit jeweils minimalen, aber nicht signifikanten Vorteilen für die RTE-Biopsie. Lediglich der negative Vorhersagewert bewegt sich zwischen 48,6% für die TRUS-Biopsie und 55,6% für die RTE-Biopsie, wiederum ohne signifikante Differenz.

Das bedeutet, dass auch die RTE-Biopsie in dieser Kategorie zwar die sensitivste Methode darstellt, aber dennoch knapp ein Drittel aller Karzinom-befallenen Areale nicht detektiert.

Obwohl einige Studien vorliegen, die die RTE und TRUS als bildgebende Methoden anhand der Referenzstandards TRUS-Biopsie bzw. Prostatektomiepräparat untersuchen, ist es eine Besonderheit dieser Arbeit, dass die RTE-, TRUS- und KOMBI-Biopsie als Biopsiemethoden bei der Detektion einzelner Prostatakarzinom-Areale verglichen werden.

War das Hauptinteresse, mindestens ein Prostatakarzinom-Areal eines jeweiligen Patienten mit einer der Biopsiemethoden zu detektieren, so erwies sich in der vorliegenden Arbeit die KOMBI-Biopsie als besonders sensitiv (85%). Hierbei übertraf sie die RTE-Biopsie (66,7%) signifikant. Die TRUS-Biopsie lag mit einer Sensitivität von 80% dazwischen, ohne sich in diesem Punkt signifikant von den anderen beiden Methoden zu unterscheiden.

Bei der Spezifität war die RTE-Biopsie mit 90,9% jeweils der TRUS-Biopsie (65,0%) und der KOMBI-Biopsie (60,0%) signifikant überlegen.

Trotz der hohen Spezifität der RTE-Biopsie verfehlte dieses Verfahren das Prostatakarzinom bei insgesamt 9 von 33 Patienten. Von diesen neun Patienten waren 7 Teil der Gruppe A und wurden hier in 6 Fällen korrekt durch die TRUS-Biopsie detektiert. Dieser Umstand beschreibt, warum hier bei der Sensitivität ein signifikanter Unterschied zwischen KOMBI-Biopsie und RTE-Biopsie besteht.

Boehm et al. (2016) untersuchten die KOMBI-Biopsie und die TRUS-Biopsie, die hier in ähnlicher Weise durchgeführt wurden, unter anderem im Hinblick auf die Detektion von Prostatakarzinomen, die auf Grund ihrer histologischen Kriterien einer Hochrisiko-Gruppe zuzurechnen sind. Hierbei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der KOMBI-Biopsie gegenüber der TRUS-Biopsie in Bezug auf die Sensitivität (94% vs. 63%). Bei den Patienten, die dieser Hochrisiko-Gruppe nicht zugeordnet wurden, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In Bezug auf die zweite Fragestellung, der Treffsicherheit der drei Biopsiemethoden bei der Detektion von Prostatakarzinomen, lässt sich daher konstatieren, dass die Sensitivität sowohl bei der RTE- als auch bei der KOMBI-Biopsie signifikant höher liegt als bei der TRUS-Biopsie, wenn jedes Prostata-Areal getrennt betrachtet wird.

Letztlich muss dennoch kritisch betrachtet werden, dass etwa ein Drittel der Patienten trotz vor der Studie bekanntem Prostatakarzinom in der RTE-Biopsie ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms blieb.

Damit ist die Sensitivität bei der Detektion pro Patient betrachtet in der KOMBI-Biopsie zwar am höchsten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur TRUS-Biopsie. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die zusätzlich zur TRUS-Biopsie durchgeführten (bis zu) vier Stenzen der RTE-Biopsie keinen diagnostischen Mehrwert erbrachten. Aus der entgegengesetzten Perspektive konnte bei denjenigen Patienten, deren Prostatakarzinom durch die RTE-Biopsie nicht detektiert wurde, in der Mehrzahl der Fälle durch die randomisierten Stenzen der TRUS-Biopsie das Karzinom diagnostiziert werden, was sich in der signifikant höheren Sensitivität der KOMBI-Biopsie gegenüber der RTE-Biopsie in dieser Kategorie niederschlägt.

Auf der Grundlage unserer Daten kann daher trotz der höheren Spezifität der RTE-Biopsie keine Empfehlung für eine zusätzliche RTE-Biopsie zur Detektion eines Prostatakarzinoms ausgesprochen werden.

Die Tatsache, dass es sich bei der Biopsie in allen durchgeführten Methoden um ein relativ kleines Prostatakarzinom-Kollektiv mit bereits bestehender Diagnose handelt, erschwert hierbei jedoch zweifellos die Übertragbarkeit auf ein Screening-Kollektiv. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Studie, die die genannten Biopsieverfahren in vergleichbarer Weise mit dem Prostatektomiepräparat als Referenzstandard gegenüberstellt, sodass keine übereinstimmenden oder kontroversen Daten der Literatur zu entnehmen sind.

#### **4.4 Vergleich der Biopsieverfahren bei der Detektion der dominanten intraprostatistischen Läsion (DIL)**

Da Prostatakarzinome häufig multifokal auftreten (McNeal et al., 1988), verdient die Detektion der dominanten intraprostatistischen Läsion (DIL) oder auch Indexläsion, wie sie zum Teil in anderen Arbeiten genannt wird, besondere Beachtung. Ihr wird zugeschrieben, einer der bestimmenden Faktoren für den natürlichen Verlauf und die Prognose der Erkrankung zu sein (Ahmed, 2009, Stamey et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit zeigt die Detektion mindestens eines Anteils der DIL pro Patient eine Sensitivität von 80,0% im Rahmen der KOMBI-Biopsie, gefolgt von der alleinigen TRUS-Biopsie mit 75,0%, ohne signifikanten Unterschied. Die alleinige RTE-

Biopsie liegt an letzter Stelle mit einer Sensitivität von 66,7%, wobei sie der KOMBI-Biopsie hierbei erneut signifikant unterlegen ist. Zur alleinigen TRUS-Biopsie besteht kein signifikanter Unterschied.

Erneut zeigt die RTE-Biopsie in dieser Kategorie eine signifikante Überlegenheit gegenüber TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie bei der Spezifität.

Eine andere Studie, in der die bioptischen Verfahren der RTE-, TRUS- und KOMBI-Biopsie im Hinblick auf die Detektion der DIL verglichen werden, existiert nicht. Jedoch stellen Walz et al. (2011) in ihrer Arbeit fest, dass sich die Sensitivität der alleinigen TRUS-Biopsie bei der Detektion der DIL von 67,8% durch das zusätzliche Heranziehen der rein bildgebenden Informationen der RTE auf 84,9% verbessern lässt bei unveränderter Spezifität. Über die Signifikanz dieser Daten werden hierbei jedoch keine Angaben gemacht.

Für die Frage, welche Biopsiemethode die höchste Treffsicherheit bei der Detektion der DIL aufweist, kann aus den erhobenen Daten abgeleitet werden, dass sich die KOMBI-Biopsie als die sensitivste Methode in dieser Kategorie erweist mit signifikanter Überlegenheit gegenüber der RTE-Biopsie, hingegen nicht gegenüber der TRUS-Biopsie. Demzufolge ist auch unter dem Aspekt der bioptischen Detektion der DIL kein Mehrwert der RTE-Biopsie zusätzlich zur TRUS-Biopsie festzustellen.

Die beste Spezifität wird mit signifikantem Unterschied zu den anderen beiden konkurrierenden Methoden erneut durch die RTE-Biopsie erzielt.

Dass Walz et al. (2011) zu dem scheinbar gegensätzlichen Schluss kamen, die kombinierte Information aus Biopsiedaten der randomisierten TRUS-Biopsie und RTE-Bildern verbessere die Detektion der DIL, lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in der genannten Arbeit nur die bildgebende Information der RTE ohne eine sich daran anschließende, bestätigende RTE-gestützte Biopsie verwendet wurde. Des Weiteren könnte auch das durchschnittlich um 5 ml geringere Prostatavolumen im Kollektiv der Arbeitsgruppe um Walz (2011) zur besseren Aussagekraft der RTE-Bilder beigetragen haben. Auf den Einfluss des Prostatavolumens auf die Detektion von Prostatakarzinomen mit der RTE-Biopsie geht der nachfolgende Abschnitt ein.

### 4.5 Bewertung der Abhängigkeit der RTE-Biopsie vom Prostatavolumen

Die heute gängigen Ultraschallgeräte besitzen meist eine Funktion zur Volumetrie von dreidimensionalen Körpern mit der sogenannten Ellipsoidformel, sofern das vermessene Organ in zwei Ebenen nebeneinander abgebildet wird. Auch die Prostatavolumetrie wird auf diese Weise vollzogen und ist ein routinemäßiger Bestandteil der Basisdiagnostik des Urologen (Harvey et al., 2012).

Als in dieser Hinsicht breit verfügbare und leicht durchzuführende Methode bestand besonderes Interesse, die Abhängigkeit der Befunde aus der RTE-Biopsie vom Prostatavolumen mit zu untersuchen, da bereits aus der Literatur bekannt war, dass bei großen Prostatavolumina Elastizitätsartefakte, sogenannte „deep stiffness artifacts“ (Pallwein et al., 2007b), in RTE-Bildern auftreten.

Zudem berichteten Miyagawa et al. (2009) übereinstimmend, dass die Sensitivität von RTE-Bildern bei der Detektion von Prostatakarzinomen mit steigendem Prostatavolumen, insbesondere oberhalb 50 ml, abnimmt.

Auch in der vorliegenden Studie war ein signifikanter reziproker Zusammenhang erkennbar zwischen dem Prostatavolumen und der Sensitivität der RTE-Biopsie bei der Detektion von Prostatakarzinomen im Allgemeinen und der Detektion der DIL im Speziellen.

Somit ergibt sich zur Frage der Abhängigkeit der Treffsicherheit der RTE-Biopsie vom Prostatavolumen sowohl bei der Detektion von Prostatakarzinomen als auch bei der Detektion der DIL eine zunehmende Sensitivität mit abnehmendem Prostatavolumen. In unserem Patientenkollektiv ist dieser Zusammenhang jeweils signifikant. Da das Prostatavolumen einen einfach zu bestimmendem primärdiagnostischen Parameter darstellt, hilft diese Information bei der Selektion geeigneter Patienten zur RTE-Biopsie.

Dieses Erkenntnis steht nicht nur im Einklang mit den oben angegebenen Arbeiten von Pallwein et al. (2007b) und Miyagawa et al. (2009), sondern auch mit denen weiterer Arbeitsgruppen von Junker et al. (2014b) und Rausch et al. (2012), die jeweils ab einem Schwellenwert von 40 ml einen deutlichen Abfall der Sensitivität der RTE in der Detektion von Prostatakarzinomen verzeichneten.

Mit einem durchschnittlichen Prostatavolumen von 45 ml in unserem Kollektiv erscheint ein Einfluss auf die Sensitivität bei der Detektion der Prostatakarzinome wahrscheinlich.

### **4.6 Bewertung der Komplikationsrate im Rahmen der Studie**

Obwohl die transrektale Prostatastanzbiopsie allgemein als sichere Methode in Bezug auf ihre Komplikationsrate gilt, gibt es eine Reihe geringgradiger Komplikationen, die biopsierte Patienten erleiden, die jedoch selten zu einer Hospitalisation führen. Am häufigsten ist, wie in einer beispielhaften prospektiven Erhebung durch Rosario et al. (2012) dargestellt, typischerweise die Makrohämaturie, in der genannten Studie von 65,8% der Patienten angegeben. Aber auch Hämatochezie und fieberhafte Harnwegsinfekte sind relevante, in diesem Zusammenhang zu nennende Komplikationen, die sowohl bei randomisierten als auch bei gezielten, bildgebungsgesteuerten Biopsien auftreten (Borghesi et al., 2017).

Es erscheint einleuchtend, dass die Inzidenz von Komplikationen unter anderem mit einer steigenden Zahl an Stanzbiopsaten pro Patient einhergeht (Nelson et al., 2007). Aus diesem Grund sollte im Sinne der Wahrung gängiger ethischer Prinzipien sowie der Patientensicherheit auch innerhalb unseres Studienprotokolls evaluiert werden, ob es durch die ohne direkten Mehrwert für die Probanden durchgeführten 12-16 Stanzbiopsien in Gruppe A bzw. 2-6 Stanzbiopsien in Gruppe B zu einer Häufung der Komplikationen im intra- und postoperativen Verlauf der Patienten kommt.

Beim Vergleich der Studienpopulation mit 33 konsekutiven, im selben Zeitraum mittels radikaler Prostatovesikulektomie operierten Patienten, zeigte sich, dass die Vergleichsgruppe im Schnitt einen Tag kürzer – 9 statt 10 Tage – hospitalisiert war. Im Einzelnen wurden Wundheilungsstörungen, Makrohämaturie, perianaler Blutabgang, Lymphozelen und febrile Komplikationen gegenübergestellt, wobei sich zwischen der Studienpopulation und der Vergleichsgruppe wechselnd vernachlässigbare Unterschiede ergaben. Hierbei muss jedoch kritisch die geringe Patientenzahl berücksichtigt werden.

Vergleichbare Studien, die die Komplikationsrate bei Durchführung einer Prostatabiopsie mit nachfolgender Operation beleuchten, finden sich in der aktuellen Literatur leider nicht.

### **4.7 Methodische Aspekte - Stärken und Schwächen der Studie**

Der prospektive, direkte Vergleich einer RTE-gestützten Biopsie (RTE-Biopsie) mit der konventionellen Methode der randomisierten, Ultraschall-gestützten Biopsie (TRUS-Biopsie) unter Verwendung von Prostatektomiepräparaten als Referenzstandard stellt



ein Novum und gleichzeitig den größten Vorteil des gewählten Studiendesigns dar. Zuvor verglich der Großteil der Studien die RTE-Biopsie lediglich mit dem in sich selbst fehlerbehafteten Referenzstandard der TRUS-Biopsie (Aigner et al., 2010, Pallwein et al., 2008) oder bewertete nur die Güte der RTE als bildgebende Methode gegen den Goldstandard des Prostatektomiepräparates (Sumura et al., 2007, Salomon et al., 2008).

Erst die Arbeitsgruppe um Boehm (2016) verglich die unterschiedlichen Biopsiemethoden in ähnlicher Weise wie die vorliegende Arbeit mit den Präparaten einer kurze Zeit nach der Biopsie durchgeführten radikalen Prostatektomie.

Obwohl das Prostatektomiepräparat der genaueste Referenzstandard ist (Aboumarzouk et al., 2012), ist durch die Tatsache, dass der Untersucher von einem bestehenden Prostatakarzinom seines Patienten weiß, ein Bias mit möglicher Beeinflussung des Untersuchungsganges und -ergebnisses unstrittig. Dies betrifft in unserer Studie sowohl die RTE-Biopsie als auch die TRUS-Biopsie.

Des Weiteren ist die Wahl eines Prostatektomie-Kollektivs für eine Diagnosestudie insofern problematisch, als die Übertragbarkeit der erhaltenen Ergebnisse auf eine klassische Screeningpopulation nicht sicher gegeben ist.

Für die Rekrutierung einer größeren Patientenzahl erwies sich als hinderlich, dass die Patienten bereits mit einer zuvor etablierten Diagnose eines Prostatakarzinoms in die Klinik kamen, sodass die erneute Biopsie im Rahmen der vorliegenden Arbeit keinen zusätzlichen Nutzen für die Patienten darstellte. Die verhältnismäßig kleine Population schränkt unvermeidlich stellenweise die statistische Aussagekraft der Studie ein.

Zudem ergab sich auf Grund der Unterteilung der Prostata in 10 getrennte Areale, die bei Bildgebung, Biopsie und histologischer Beurteilung durch unterschiedliche Personen vorgenommen wurde, gegebenenfalls eine Unschärfe bei der Dokumentation, da diese weitgehend kognitive Einteilung nicht notwendigerweise immer deckungsgleich war. Auf dieses Problem machten bereits Brock et al. (2013) aufmerksam. Demgegenüber taten sich viele andere Arbeitsgruppen, die innerhalb der Prostata nur 6 verschiedene Areale differenzierten, möglicherweise leichter (Pallwein et al., 2007b, Zhu et al., 2014). Dies geschah dann jedoch unweigerlich auf Kosten eines niedrigeren Maßstabs zum Erreichen signifikanter Ergebnisse beim Vergleich

der RTE(-Biopsie) mit dem jeweiligen Referenzstandard. Dieser Umstand wertet im Umkehrschluss die signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weiter auf.

Die RTE als bildgebende Methode markiert außerdem eine Reihe von benignen Entitäten mit geringerer Elastizität, liefert also teils falsch-positive Ergebnisse auf der Suche nach karzinomsuspekten Befunden. Dazu gehören die benigne Prostatahyperplasie, fibrosierte oder kalzifizierte Prostataanteile sowie chronisch inflammatorisches und atrophisches Prostatagewebe (Junker et al., 2014a). Daneben sind multiple, sehr kleine Tumoren oder einzelne, die gesamte Prostata einnehmende Tumoren ohne größere, fokale Elastizitätsunterschiede schwer mittels RTE zu detektieren (Dudea et al., 2011).

Da die RTE-Bilder mithilfe von freihändiger Kompression des Prostatagewebes durch die transrektale Ultraschall-Sonde erzeugt werden, ist eine Untersucherabhängigkeit dieses Verfahrens zu einem gewissen Grad gegeben (Kamoi et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten vom selben erfahrenen Untersucher mit der RTE beurteilt. Dies stellt einerseits ein Qualitätsmerkmal der Studie dar, verhindert gleichzeitig jedoch die Beurteilung der Untersucherabhängigkeit der erhobenen Befunde.

### **4.8 Schlussfolgerungen**

In der Zusammenschau ergibt sich für die Wertigkeit der Real-time Elastographie (RTE) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ein zweigeteiltes Bild.

Als bildgebende Methode stellt die RTE einen deutlichen Fortschritt gegenüber dem transrektalen Ultraschall (TRUS) dar. Beide verbinden zwar zahlreiche methodische Vorteile gegenüber anderen Bildgebungsverfahren, wie beispielsweise die Möglichkeit für den Urologen, die Prostatadiagnostik zügig und unter Einbeziehung einer Biopsie selbst durchzuführen. Jedoch übertrifft die RTE die aus der Literatur bekannten, wenig zufriedenstellenden Ergebnisse des TRUS hier bei weitem in Bezug auf die Sensitivität und die prädiktiven Eigenschaften bei der Visualisierung von Prostatakarzinomen.

Andererseits fällt negativ auf, dass trotz vorher bekanntem Prostatakarzinom bei allen Studienteilnehmern beinahe jeder dritte Patient mit einer alleinigen RTE-Biopsie falsch-negativ, das heißt ohne den Nachweis seines Prostatakarzinoms, beurteilt

worden wäre. Hier kommt erschwerend hinzu, dass ein Großteil dieser Patienten durch die konventionelle TRUS-Biopsie korrekt mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms klassifiziert wurde.

Dies führte dazu, dass die KOMBI-Biopsie als sensitivste Methode bei der Detektion von Prostatakarzinomen und der dominanten intraprostatistischen Läsion (DIL) in beiden Kategorien der RTE-Biopsie signifikant überlegen war.

Da sich die KOMBI-Biopsie von der RTE-Biopsie nur durch die zusätzlichen TRUS-Stanzen unterscheidet, muss anhand unserer Daten gefolgert werden, dass eben jene TRUS-Stanzen den signifikanten Vorteil der KOMBI-Biopsie gegenüber der RTE-Biopsie ausgemacht haben.

Umgekehrt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen KOMBI-Biopsie und TRUS-Biopsie weder in der Sensitivität der Detektion von Prostatakarzinomen noch bei der Detektion der DIL festgestellt werden. Betrachtet man daher nun die RTE-Stanzen als einzigen Unterschied zwischen TRUS-Biopsie und KOMBI-Biopsie, stellen eben jene RTE-Stanzen in unserem Kollektiv keinen Mehrwert für die Detektion von Prostatakarzinomen oder der DIL eines Patienten dar.

Unter diesen Umständen muss konstatiert werden, dass eine Empfehlung für die routinemäßige Diagnostik des Prostatakarzinoms weder für die RTE-Biopsie allein noch in Kombination mit der TRUS-Biopsie ausgesprochen werden kann. Ebenso konnte eine Fortführung und Ausweitung der Studie in ein multizentrisches Setting nicht befürwortet werden.

Vor diesem Hintergrund ist weiterhin die multiparametrische MRT mit ihrer deutlich umfangreicheren Datengrundlage insbesondere bei der Re-Biopsie die Empfehlung der Wahl, hält aber zunehmend auch Einzug im Rahmen der primären Prostatastanzbiopsie. So ist die Kombination aus MRT-Fusions-Biopsie und TRUS-Biopsie als Kann-Empfehlung für die Primärbioptie und als Soll-Empfehlung für die Re-Biopsie in der S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom verankert. Eine noch breitere Anwendung wird lediglich durch die hohen Kosten der multiparametrischen MRT, die in vielen Fällen von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet wird, und ihre noch nicht flächendeckende Verfügbarkeit verhindert.

An dieser Stelle könnte eine kostengünstigere Lösung wie die RTE mit ihren methodischen Vorteilen der unmittelbaren Verfügbarkeit beim Urologen und der beliebig häufigen Anwendbarkeit durch den Urologen selbst eine brauchbare Alternative darstellen. Unter Berücksichtigung des Prostatavolumens als einfachem, primär diagnostisch bestimmbar Parameter könnten geeignete Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für einen zusätzlichen Nutzen aus der RTE-Anwendung in einem solchen Setting selektiert werden.

Für neuere Anwendungsgebiete wie die fokale Therapie des Prostatakarzinoms sind die absolut zuverlässige Identifikation der häufig multifokal gelegenen Prostatakarzinomherde sowie deren Ausdehnung und jeweiliger Malignitätsgrad mit Angabe des Gleason-Scores von fundamentaler Bedeutung. Diesen hohen Anforderungen konnte die RTE im Rahmen der vorliegenden Studie nicht gerecht werden, was sich mit der Einschätzung aus der bisher vorhandenen Literatur deckt.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

Der diagnostische Pfad des Prostatakarzinoms mit der wenig sensitiven digital-rektalen Untersuchung und der Bestimmung des unspezifischen PSA-Werts im Serum führt zu einer großen Zahl unnötiger Biopsien. Diese erfolgen zudem systematisch ungezielt (randomisiert), da der hierbei verwendete transrektale Ultraschall gut- und bösartiges Gewebe nur mangelhaft unterscheiden kann.

Die Real-time Elastographie der Prostata ermöglicht die grafische Darstellung der Gewebeelastizität in Echtzeit. Ihre Anwendung fußt auf der Annahme, dass maligne Gewebe eine höhere Zelldichte und damit eine geringere Elastizität aufweisen. Technisch erzeugt eine freihändige Kompression der Prostata mit dem Ultraschallkopf ein Falschfarbenbild von rot (weicherer Gewebe) bis blau (härteres Gewebe).

Ziel dieser Studie war es, erstmals eine prospektiv randomisierte Studie zu initiieren, die nicht nur die Präparate aus radikalen Prostatektomien als Goldstandard verwendet, um die Güte der Elastographie in der Bildgebung des Prostatakarzinoms zu beurteilen, sondern die auch drei verschiedene Biopsieverfahren (transrektale Ultraschall-gestützte Biopsie, Elastographie-gestützte Biopsie und deren Kombination) vergleicht.

Hierzu wurden zwischen Februar 2010 bis September 2011 insgesamt 33 Patienten mit stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom in zwei Gruppen randomisiert. Direkt vor radikaler Prostatektomie erfolgte für die Gruppe A die Elastographie-gestützte Prostatabiopsie gefolgt von der konventionellen transrektalen Ultraschall-gestützten Biopsie. Gruppe B erhielt nur die Elastographie-gestützte Biopsie.

Bei der Elastographie-gestützten Biopsie wurden bis zu drei suspekten Prostataarealen je zweimal biopsiert. Außerdem wurde die größte suspekten Läsion als dominante intraprostatistische Läsion definiert. Im Rahmen der transrektalen, Ultraschall-gestützten Prostatabiopsie wurden systematisch zehn Gewebestanden entnommen.

Nach der anschließenden radikalen Prostatektomie folgte die histologische Beurteilung der Stanzbiopsate und Organpräparate.

Anschließend wurde die Elastographie als bildgebende Methode bewertet, indem ihre Sensitivität, Spezifität und positive sowie negative Vorhersagewerte bei der Detektion von Prostatakarzinomen bzw. der dominanten intraprostatistischen Läsion bestimmt wurden. In einem zweiten Schritt wurden die Biopsieverfahren verglichen in Bezug auf die Detektion von Prostatakarzinomen bzw. der dominanten intraprostatistischen Läsion.

Für die Real-time Elastographie als bildgebende Methode konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert bei der Detektion von Prostatakarzinomen mit je 87,9% wesentlich über den aus der Literatur bekannten Werten für den konventionellen transrektalen Ultraschall liegen. Versucht man hingegen Elastographie-gestützt, wie bei der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms von besonderem Interesse, die potenziell prognosebestimmende dominante intraprostatiche Läsion abzugrenzen, so erscheinen die Sensitivität von 78,8% bzw. der positiv prädiktive Wert von 57,8% unzureichend.

Im Vergleich der drei Biopsiemethoden wurde bei knapp einem Drittel der Patienten trotz vorbekanntem Prostatakarzinom durch die Elastographie-gestützte Biopsie mit 2-6 Stenzen kein Karzinom detektiert. Unter diesen Patienten fand die konventionelle randomisierte, transrektal Ultraschall-gestützte Biopsie (10 Stenzen) die Mehrzahl der Karzinome. Dies führte dazu, dass die Kombination dieser beiden Methoden hierbei signifikant sensitiver als die alleinige Elastographie-gestützte Biopsie war, ohne sich jedoch signifikant von der konventionellen Biopsie zu unterscheiden. Folglich konnte durch die durchgeführten 2-6 Stenzen der Elastographie-gestützten Biopsie kein Mehrwert gegenüber dem bisherigen Standard der konventionellen, rein Ultraschall-gestützten Biopsie für die Detektion von Prostatakarzinomen erzielt werden. Auch bei der stanzbiopsischen Detektion der dominanten intraprostatichen Läsion konnte kein Mehrwert durch zusätzliche Elastographie-gestützte Stenzen belegt werden.

Ein niedrigeres Prostatavolumen hing hierbei sowohl mit der Sensitivität bei der Detektion von Prostatakarzinomen als auch bei der Detektion der dominanten intraprostatichen Läsion signifikant zusammen. Dies führt zu der Annahme, dass sich durch noch stärkere Selektion von Patienten mit kleinem Prostatavolumen (< 40 ml) eine bessere Detektionsrate der Elastographie-gestützten Biopsie erzielen ließe.

Damit lässt sich schlussfolgern, dass im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik des Prostatakarzinoms insgesamt und für die fokale Therapie mit ihren hohen Anforderungen insbesondere keine Empfehlung für die rein Elastographie-gestützte Biopsie oder ihre Kombination mit der konventionellen Ultraschall-gestützten Biopsie ausgesprochen werden kann. Stattdessen bleibt die randomisierte Ultraschall-gestützte Biopsie in ihrer mittlerweile meist kombinierten Anwendung mit der multiparametrischen MRT der Prostata die Methode der Wahl für die primäre und die Re-Biopsie. Für selektierte Patienten mit einem geringeren Prostatavolumen <40 ml könnte jedoch die Elastographie eine kostengünstigere Alternative darstellen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Aboumarzouk, O.M., Ogston, S., Huang, Z., Evans, A., Melzer, A., Stolzenberg, J.U., and Nabi, G. (2012). Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 110, 1414-1423.

Ahmed, H.U. (2009). The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 361, 1704-1706.

Aigner, F., Pallwein, L., Junker, D., Schäfer, G., Mikuz, G., Pedross, F., Mitterberger, M.J., Jaschke, W., Halpern, E.J., and Frauscher, F. (2010). Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol* 184, 913-917.

Babaian, R.J., Toi, A., Kamoi, K., Troncoso, P., Sweet, J., Evans, R., Johnston, D., and Chen, M. (2000). A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 163, 152-157.

Barentsz, J.O., Weinreb, J.C., Verma, S., Thoeny, H.C., Tempany, C.M., Shtern, F., Padhani, A.R., Margolis, D., Macura, K.J., Haider, M.A., et al. (2016). Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 69, 41-49.

Bartsch, G., Egender, G., Hubscher, H., and Rohr, H. (1982). Sonometrics of the prostate. *J Urol* 127, 1119-1121.

Bell, K., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., and Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137, 1749-1757.

Boehm, K., Tennstedt, P., Beyer, B., Schiffmann, J., Beckmann, A., Michl, U., Beyersdorff, D., Budäus, L., Graefen, M., Karakiewicz, P.I., et al. (2016). Additional elastography-targeted biopsy improves the agreement between biopsy Gleason grade and Gleason grade at radical prostatectomy. *World J Urol* 34, 805-810.

Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R., Schaeffer, E., Schiavina R., Taneja, S., Weidner W., and Loeb, S. (2017). Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol* 71, 353-365.

Braeckman, J., Autier, P., Soviany, C., Nir, R., Nir, D., Michielsen, D., Treurnicht, K., Jarmulowicz, M., Bleiberg, H., Govindaraju, S., and Emberton, M. (2008). The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 102, 1560-1565.

Brock, M., Eggert, T., Palisaar, R.J., Roghmann, F., Braun, K., Löppenber, B., Sommerer, F., Noldus, J., and von Bodman, C. (2013). Multiparametric ultrasound of the prostate: adding contrast enhanced ultrasound to real-time elastography to detect histopathologically confirmed cancer. *J Urol* 189, 93-98.

Cheng, L., Jones, T.D., Pan, C.X., Barbarin, A., Eble, J.N., and Koch, M.O. (2005). Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0,5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol* 18, 1022-1026.

Cochlin, D.L., Ganatra, R.H., and Griffiths, D.F.R. (2002). Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 57, 1014-1020.

Colleselli, D., Bektic, J., Schaefer, G., Frauscher, F., Mitterberger, M., Brunner, A., Schwentner, C., Bartsch, G., Horninger, W., and Pelzer, A.E. (2007). The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int* 100, 1264-1267.

Dudea, S.M., Giurgiu, C.R., Dumitriu, D., Chiorean, A., Ciurea, A., Botar-Jid, C., and Coman, I. (2011). Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. *Med Ultrason* 13, 45-53.

Eggert, T., Brock, M., Noldus, J., and Ermert, H. (2010). Steigender PSA-Wert und negative Prostatabiopsie: Kann die Prostataelastographie helfen?. *Urologe A* 49, 376-380.

Epstein, J.I., Allsbrook, W.C., Amin, M.B., Egevad, L.L., Bastacky, S., López Beltrán, A., Berner, A., Billis, A., Boccon-Gibod, L., Cheng, L., et al. (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29, 1228-1242.

Franiel, T., Quentin, M., Mueller-Lisse, U.G., Schimmoeller, L., Asbach, P., Rödel, S., Willinek, W., Hueper, K., Beyersdorff, D., and Röthke, M. (2017). MRI of the Prostate: Recommendations on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo* 189, 21-28.

Frey, H. (2003). Realtime-Elastographie: Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Radiologe* 43, 850-854.

Ganzer, R., Franiel, T., Köllermann, J., Kuru, T., Baumunk, D., Blana, A., Hadaschik, B., von Hardenberg, J., Henkel, T., Köhrmann, K.U., et al. (2017). Fokale Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 56, 1335-1346.

Gore, J.L., Shariat, S.F., Miles, B.J., Kadmon, D., Jiang, N., Wheeler, T.M., and Slawin, K.M. (2001). Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 165, 1554-1559.

Gospodarowicz, M.K. (2009). Prostate. In *TNM Classification of Malignant Tumours*, L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, ed. (Singapore: Blackwell Publishing Ltd), pp. 243-248.

Haffner, M.C., Mosbrugger, T., Esopi, D.M., Fedor, H., Heaphy, C.M., Walker, D.A., Adejola, N., Gürel, M., Hicks, J., Meeker, A.K., et al. (2013). Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 123, 4918-4922.

Harvey, C.J., Pilcher, J., Richenberg, J., Patel, U., and Frauscher, F. (2012). Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol* 85, S3-S17.



Heinzelbecker, J., Weiss, C., and Pelzer, A.E. (2014). A learning curve assessment of real-time sonoelastography of the prostate. *World J Urol* 32, 317-322.

Ilic, D., Neuberger, M.M., Djulbegovic, M., and Dahm, P. (2013). Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1.

Javed, S., Chadwick, E., Edwards, A.A., Beveridge, S., Laing, R., Bott, S., Eden, C., and Langley, S. (2014). Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. *BJU Int* 114, 541-548.

Jones, J.S., Patel, A., Schoenfield, L., Rabets, J.C., Zippe, C.D., and Magi-Galluzzi, C. (2006). Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 175, 485-488.

Junker, D., De Zordo, T., Quentin, M., Ladurner, M., Bektic, J., Horninger, W., Jaschke, W., and Aigner, F. (2014a). Real-time elastography of the prostate. *Biomed Res Int*.

Junker, D., Schäfer, G., Kobel, C., Kremser, C., Bektic, J., Jaschke, W., and Aigner, F. (2014b). Comparison of real-time elastography and multiparametric MRI for prostate cancer detection: a whole-mount step-section analysis. *Am J Roentgenol* 202, W263-W269.

Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Waldeyer-Sauerland, M., Waldmann, A., Caspritz, S., Christ, M., et al. (2017). Krebs in Deutschland 2013/2014 (Robert Koch-Institut).

Kamoi, K., Okihara, K., Ochiai, A., Ukimura, O., Mizutani, Y., Kawauchi, A., and Miki, T. (2008). The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol* 34, 1025-1032.

König, K., Scheipers, U., Pesavento, A., Lorenz, A., Ermert, H., and Senge, T. (2005). Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 174, 115-117.

Krouskop, T.A., Wheeler, T.M., Kallel, F., Garra, B.S., and Hall, T. (1998). Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 20, 260-274.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 28.10.2019)

Levine, M.A., Ittman, M., Melamed, J., and Lepor, H. (1998). Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159, 471-476.

Liu, W., Laitinen, S., Khan, S., Vihinen, M., Kowalski, J., Yu, G., Chen, L., Ewing, C.M., Eisenberger, M.A., Carducci, M.A., et al. (2009). Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 15, 559-565.

McNeal, J.E., Redwine, E.A., Freiha, F.S., and Stamey, T.A. (1988). Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 12, 897-906.

McNeal, J.E. (1992). Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 23, 258-266.

Miyagawa, T., Tsutsumi, M., Matsumura, T., Kawazoe, N., Ishikawa, S., Shimokama, T., Miyanaga, N., and Akaza, H. (2009). Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 39, 394-398.

Nelson, E., Slotoroff, C., Gomella, L., and Halpern, E. (2007). Targeted biopsy of the prostate: the impact of color doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 70, 1136-1140.

Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., and Li, X. (1991). Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 13, 111-134.

Pallwein, L., Mitterberger, M., Pelzer, A., Bartsch, G., Strasser, H., Pinggera, G.M., Aigner, F., Gradl, J., Zur Nedden, D., and Frauscher, F. (2008a). Ultrasound of prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol* 18, 707-715.

Pallwein, L., Mitterberger, M., Pinggera, G., Aigner, F., Pedross, F., Gradl, J., Pelzer, A., Bartsch, G., and Frauscher, F. (2008b). Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol* 65, 304-310.

Pallwein, L., Mitterberger, M., Struve, P., Horninger, W., Aigner, F., Bartsch, G., Gradl, J., Schurich, M., Pedross, F., and Frauscher, F. (2007a). Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol* 17, 2278-2285.

Pallwein, L., Mitterberger, M., Struve, P., Pinggera, G., Horninger, W., Bartsch, G., Aigner, F., Lorenz, A., Pedross, F., and Frauscher, F. (2007b). Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 100, 42-46.

Pöttsch, O., and Rößger, F. (2015). Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Wiesbaden: Statistisches Bundesamt). Online: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausbe\\_rechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausbe_rechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?_blob=publicationFile), Stand: 10.06.2017.

Presti, J.C. (2007). Prostate biopsy: current status and limitations. *Rev Urol* 9, 93-98.

Rausch, S., Alt, W., Arps, H., Alt, B., and Kälble, T. (2012). The utility of transrectal sonoelastography in preoperative prostate cancer assessment. *Med Ultrason* 14, 182-186.

Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 10, 63-89.

Resnick, M.J., Koyama, T., Fan, K.H., Albertsen, P.C., Goodman, M., Hamilton, A.S., Hoffman, R.M., Potosky, A.L., Stanford, J.L., Stroup, A.M., et al. (2013). Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368, 436-445.

Rifkin, M.D. (1998). Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging. *World J Urol* 16, 76-80.

Rifkin, M.D., Alexander, A.A., Pisarchick, J., and Matteucci, T. (1991). Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology* 179, 41-47.

Rosario, D.J., Lane, J.A., Metcalfe, C., Donovan, J.L., Doble, A., Goodwin, L., Davis, M., Catto, J.W., Avery, K., Neal, D.E., et al. (2012). Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 344, d7894.

Salomon, G., Graefen, M., Heinzer, H., Huland, H., Pallwein, L., Aigner, F., and Frauscher, F. (2009). Die Wertigkeit der Echtzeitelastographie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 48, 628-636.

Salomon, G., Köllermann, J., Thederan, I., Chun, F.K.H., Budäus, L., Schlomm, T., Isbarn, H., Heinzer, H., Huland, H., and Graefen, M. (2008). Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 54, 1354-1362.

Sedelaar, J.P.M., Vijverberg, P.L.M., Reijke, T.M., de la Rosette, J.J.M.C.H., Kil, P.J.M., Braeckman, J.G., and Hendrikx, A.J.M. (2001). Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol* 40, 275-284.

Shariat, S.F., Scardino, P.T., and Lilja, H. (2008). Screening for prostate cancer: an update. *Can J Urol* 15: 4363-4374.

Shinohara, K., Wheeler, T.M., and Scardino, P.T. (1989). The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 142, 76-82.

Smeenge, M., Barentsz, J., Cosgrove, D., de la Rosette, J., de Reijke, T., Eggener, S., Frauscher, F., Kovacs, G., Matin, S.F., Misch, M., et al. (2012). Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 110, 942-948.

Spencer, J.A., Alexander, A.A., Gomella, L., Matteucci, T., and Goldberg, B.B. (1994). Ultrasound-guided four quadrant biopsy of the prostate: efficacy in the diagnosis of isoechoic cancer. *Clin Radiol* 49, 711-714.

- Sumura, M., Shigeno, K., Hyuga, T., Yoneda, T., Shiina, H., and Igawa, M. (2007). Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. *Int J Urol* 14, 811-816.
- Tu, X., Qiu, S., Chang, T., Jin, K., Bao, Y., Yang, L., and Wei, Q. (2018). The role of real-time elastography-targeted biopsy in the detection and diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 97, e0220.
- Walz, J., Loch, T., Salomon, G., and Wijkstra, H. (2013). Lokale Bildgebung der Prostata. *Urologe A* 52, 490-496.
- Walz, J., Marcy, M., Pianna, J.T., Brunelle, S., Gravis, G., Salem, N., and Bladou, F. (2011). Identification of the prostate cancer index lesion by real-time elastography: considerations for focal therapy of prostate cancer. *World J Urol* 29, 589-594.
- Wang, R., Chen, J.J., and Hu, B. (2015). Transrectal real-time elastography-guided transperineal prostate biopsy as an improved tool for prostate cancer diagnosis. *Int J Clin Exp Med* 8, 6522-6529.
- Weaver, R.P., Noble, M.J., and Weigel, J.W. (1991). Correlation of ultrasound guided and digitally guided directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. *J Urol* 145, 516-518.
- Wegelin, O., van Melick, H.H.E., Hooft, L., Bosch, J.L.H.R., Reitsma, H.B., Barentsz, J.O., and Somford, D.M. (2017). Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 71, 517-531.
- Zhu, Y., Chen, Y., Qi, T., Jiang, J., Qi, J., Yu, Y., Yao, X., and Guan, W. (2014). Prostate cancer detection with real-time elastography using a bi-plane transducer: comparison with step section radical prostatectomy pathology. *World J Urol* 32, 329-333.

7 ANHANG – BEFUNDUNGSBOGEN ELASTOGRAPHIE

<u>Elastographische Biopsie-Plan EVA-Studie</u>			
Name:	Geb. Dat.	tPSA:	fPSA%
Untersuchungsdatum	<u>Befunder:</u>	RPE Dat:	
<p><b>P</b> <u>Prostatakarzinomverdacht</u></p> <p>1 - 3 <u>Verdachtsgraduierung*</u></p> <p> <u>Verkalkungsareal</u></p> <p> <u>Kapselpenetration/ -invasion</u></p> <p> <u>Biopsieorte</u></p>		<p>1.) DRU nach US:</p> <p>2.) PV:</p> <p>3.) TZ:</p> <p>4.) <u>Elasto pos Areale:</u></p> <p>5.) US Zeit:</p> <p style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> <u>Periphere Zone</u>    <input type="checkbox"/> <u>Zentrale Zone</u> </p>	
Ort der dominanten intraprostatische Läsion (DIL) (Umkreisen + Beschreiben) <div style="border: 1px solid black; height: 40px; margin-top: 5px;"></div>			

\*1=unsicher, 2=wahrscheinlich positiv, 3=sicher positiv

Datum und Zeitpunkt: \_\_\_\_\_

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Nowak, Peter Martin.....  
Geburtsdatum: 06.09.1986.....  
Geburtsort: Karlsruhe.....  
Familienstand: ledig.....  
Vater: Dr. Paul Nowak.....  
Mutter: Olga Nowak.....

### SCHULISCHER WERDEGANG

09/1993 – 07/1996 Eichelgarten Grundschule Karlsruhe.....  
09/1996 – 06/2005 Max-Planck-Gymnasium Karlsruhe.....  
06/2005 Abitur.....

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2006 – 09/2008 Vorklinischer Studienabschnitt, Universität Heidelberg.....  
09/2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.....  
10/2008 – 11/2012 Klinischer Studienabschnitt, Universität Heidelberg.....  
11/2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.....

### BERUFLICHER WERDEGANG

04/2013 – 10/2019 Urologische Klinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH...  
Seit 08/2018 Facharzt für Urologie.....  
Seit 08/2018 Fellow of the European Board of Urology (FEBU).....  
Seit 10/2019 Urologische Gemeinschaftspraxis Dres. Weber/Schneider  
(Angestellter Arzt) in Karlsruhe.....

### 9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Alexandre Pelzer und Frau PD Dr. Julia Heinzlbecker gilt mein ausdrücklicher Dank für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die ausgezeichneten Möglichkeiten seiner Bearbeitung, die engmaschige Betreuung und das immer prompte, verlässliche und konstruktive Feedback in jedem Stadium dieser Arbeit, auch in der späteren Phase über die Distanz zwischen unseren Wohnorten hinweg.

Frau Prof. Dr. Christel Weiß von der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Universitätsmedizin Mannheim bin ich zu besonderem Dank verpflichtet in Verbindung mit ihrer unermüdlichen Geduld und Detailtreue bei der statistischen Beratung sowie für die immer aufschlussreichen Erläuterungen, aus denen ich Vieles lernen durfte.

Bei Herrn Prof. Dr. Marx und Prof. Dr. Ströbel vom Pathologischen Institut der Universitätsmedizin Mannheim möchte ich mich für den Zugang zum Archiv des Pathologischen Instituts bedanken sowie bei Frau Dr. Petrakopoulou für die Einführung in die histopathologische Befundung der Prostatektomiepräparate.

Nicht zuletzt möchte ich jedoch meinen Eltern und Herrn Prof. Dr. Frohneberg ein besonders großes Dankeschön aussprechen für die immerwährende Unterstützung und Motivation ungeachtet aller Höhen und Tiefen über die Jahre hinweg.