

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel)

Evaluierung relevanter Einflussfaktoren auf die Tumordetektion mittels  
Software-basierter MRT/TRUS-Fusionsbiopsie unter besonderer  
Berücksichtigung der Erfahrung des Untersuchers

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

vorgelegt von  
Henning Conrad Haumann

aus  
Soest  
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Philipp Nuhn

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	I
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Prostatakarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	1
1.1.2 Manifestationsformen .....	2
1.1.3 Diagnostisches Vorgehen.....	4
1.1.4 Therapieoptionen.....	6
1.2 Multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata.....	7
1.3 Prostatabiopsie.....	9
1.3.1 Grundlagen.....	9
1.3.2 Systematische Biopsie.....	11
1.3.3 Gezielte Biopsie.....	13
1.3.4 Systematische und gezielte Biopsie im Vergleich.....	15
1.3.5 Einflussfaktoren auf die Tumordetektion.....	16
1.3.6 Artemis™ Biopsiesystem .....	17
1.4 Fragestellung.....	19
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>21</b>
2.1 Studiendesign.....	21
2.1.1 Patientenkohorte.....	21
2.2 Ablauf der multiparametrischen Magnetresonanztomografie .....	22

2.3	MRT/TRUS Fusionsbiopsie .....	24
2.3.1	Ablauf der Fusionsbiopsie .....	24
2.3.2	Anwender und Einführungsphase .....	25
2.4	Histopathologische Begutachtung .....	26
2.5	Daten und Analyse .....	26
2.5.1	Datensammlung.....	26
2.5.2	Statistische Analyse.....	27
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
3.1	Patientencharakteristika .....	30
3.1.1	Demographische Daten .....	30
3.1.2	Ergebnisse der Voruntersuchungen .....	30
3.1.3	Analyse der mpMRT - Befunde .....	31
3.2	Ergebnisse der MRT/TRUS - Fusionsbiopsien .....	32
3.2.1	Detektionsraten.....	32
3.2.2	Korrelation der Tumordetektion mit dem Gleason - Score.....	33
3.3	Einflussfaktoren auf die Tumordetektion .....	35
3.3.1	Untersucherabhängige Einflussfaktoren .....	35
3.3.2	Weitere Einflussfaktoren.....	38
3.3.3	Multivariate Analyse der signifikanten Einflussfaktoren .....	46
3.4	Biopsiedauer .....	47
3.5	Komplikationsraten .....	50
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>51</b>
4.1	Diskussion der Studienkohorte .....	51
4.2	Diskussion der Tumordetektionsraten .....	53

4.3	Diskussion der Einflussfaktoren auf die Detektion.....	56
4.3.1	Diskussion des Einflusses von Untersuchererfahrung.....	56
4.3.2	Diskussion weiterer Einflussfaktoren .....	59
4.4	Limitationen und Ausblick.....	61
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
7	PUBLIKATIONEN.....	78
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	79
9	TABELLENVERZEICHNIS .....	80
10	LEBENS LAUF .....	81
11	DANKSAGUNG.....	82

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DCE	dynamic contrast-enhanced (Dynamisch Kontrastmittel - gestützte Magnetresonanzaufnahme)
DRU	Digital rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging (Diffusions - gewichtete Magnetresonanzaufnahme)
EBRT	External Beam Radiation Therapy (Externe Strahlentherapie)
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MRT/TRUS	Magnetresonanztomografie/ transrektaler Ultraschall
PI-RADS	Prostate Imaging - Reporting and Data System (internationales System zur Befundung von Prostataaufnahmen)
PSA	Prostata – spezifisches Antigen
RR	Relatives Risiko
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (Krebsregister des National Cancer Institute/USA)
START	Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (Standards zur Berichterstattung von MRT – gezielten Biopsiestudien)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
T2WI	T2 - weighted imaging (T2 - gewichtete Magnetresonanzaufnahme)

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Prostatakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen seit vielen Jahren die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland.[1]

Wie bei den meisten Krebserkrankungen ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms durch demographische Effekte und verbesserte diagnostische Maßnahmen stetig gestiegen. Das Robert-Koch-Institut und ähnlich das US-amerikanische National Cancer Institute im Surveillance, Epidemiology and End Results-Programm (SEER) nehmen an, dass bei 12,8 % der männlichen Bevölkerung (einer von acht Männern) Prostatakrebs diagnostiziert wird und 3,3 % der Männer (einer von 30) hieran versterben.[2-4]

Demnach ist die Relevanz der Erkrankung gesundheitspolitisch sowie sozio-ökonomisch unumstritten.

Im Wesentlichen geht man von drei etablierten Risikofaktoren für Prostatakrebs aus: dem Alter, der Familienanamnese und der ethnischen Zugehörigkeit.[5]

Die Erkrankungshäufigkeit nimmt deutlich mit dem Alter zu. Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom nur sehr selten in Erscheinung. Während 35-jährige Männer ein Risiko von weniger als 0,1 % haben, innerhalb der folgenden zehn Lebensjahre zu erkranken, liegt dieses Erkrankungsrisiko bei 75-jährigen mit 5,4 % wesentlich höher.[4] Das Prostatakarzinom ist somit eine Erkrankung des älteren Mannes und fällt durch Deutschlands aktuelle demographische Entwicklung zusätzlich ins Gewicht.

Ein zweiter bedeutender Risikofaktor des Prostatakarzinoms ist neben dem fortgeschrittenen Alter auch die familiäre Häufung dieser Krebserkrankung. Das Risiko erhöht sich signifikant mit der Anzahl der positiv diagnostizierten Familienangehörigen im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung. Bei Männern mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades liegt das relative Risiko (RR) bereits bei 2,46 und steigt bei vier erkrankten Verwandten ersten Grades auf 7,65.[6]

In Zwillingsstudien konnte auch ein um 50 % erhöhtes Risiko für monozygote gegenüber dizygoten Zwillingen festgestellt werden.[7,8]

Als dritter Risikofaktor spiegelt sich die ethnische Zugehörigkeit in der Inzidenz des Tumors wider. Die afroamerikanische Bevölkerung in den USA ist signifikant häufiger von Prostatakrebs betroffen als weiße Bevölkerungsgruppen.[9]

Diese Risikoverteilungen unterstützten die These der genetischen Disposition des Prostatakarzinoms. Aktuelle Studien legen derzeit eine hohe Tumorerogenität des Prostatakarzinoms nahe, der eine Vielzahl verschiedener genetischer Alterationen zu Grunde liegt, die teils Prostata-tumor-spezifisch und teils von anderen Tumorentitäten bekannt sind.[10,11] Neben Einzelgenmutationen lassen sich bei Prostata-tumoren häufig eine Reihe von verschiedenen Modifikationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen auffinden, wie Fusionsgene, Genamplifikationen oder epigenetische Veränderungen. Zusätzlich scheint es Unterschiede zwischen Primärtumoren und metastasierten Tumoren zu geben.[12]

### 1.1.2 Manifestationsformen

Das Prostatakarzinom ist eine sehr heterogen auftretende Erkrankung. Es gibt Formen, die durch ein sehr aggressives und invasives Wachstum auffallen, bis hin zu sehr langsam wachsenden Karzinomen, die mitunter klinisch nie in Erscheinung treten. Durch diesen Unterschied in der Aggressivität des Prostatakarzinoms erklären sich die verschiedenen Manifestationsformen, in denen das Karzinom beim Patienten diagnostiziert wird.

Das manifeste Karzinom wird auf Grund eines klinischen Beschwerdebildes oder auffälligen PSA-Tests und/oder Palpationsbefunden diagnostiziert.

In Abgrenzung hiervon wird das okkulte Karzinom erst durch eine Metastasierung auffällig und bei der Primärfokussuche diagnostiziert.

Wenn ein Prostatakarzinom nur zufällig zum Beispiel im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) gefunden wird, spricht man von einem inzidentellen Karzinom.

Das latente Karzinom ist symptomlos und wird zu Lebzeiten des Patienten nicht diagnostiziert. Erst bei einer Obduktion wird das Karzinom nachträglich festgestellt.

Das Vorliegen von inzidentellen oder auch latenten Karzinomen zeigt, dass das Prostatakarzinom häufig keine messbaren Auswirkungen auf das Wohlbefinden oder Überleben des Patienten hat.



Demnach ist die Fragestellung der klinischen Signifikanz eines diagnostizierten Prostatatumors, also ob der Tumor in Form von Beschwerden oder Lebensverkürzung für den Patienten relevant ist oder wird, besonders entscheidend. Unter einem nicht-signifikanten Karzinom versteht man einen klinisch unauffälligen, kleinen, lokal begrenzten und hochdifferenzierten (low-grade) Tumor, der sich sehr wahrscheinlich auch unbehandelt nicht zu einem signifikanten Karzinom entwickeln wird.[13]

Ploussard et al. beschreiben, dass die sichere Unterscheidung von nicht-signifikanten und signifikanten Tumoren eines der großen Ziele der Urologie in den nächsten Jahren sein sollte.[13] Somit könne die Überdiagnose und Übertherapie von nicht-signifikanten Prostatakarzinomen, die auf 50 % geschätzt wurde, gesenkt werden.[13,14] Im Einzelfall würde ein Patient mit einem nicht-signifikanten Tumor, der sein Leben nicht beeinflussen wird, dem Risiko unnötiger Interventionen entgehen und darüber hinaus können grundsätzlich betrachtet erhebliche gesundheitsökonomische Kosten eingespart werden.

Problematisch ist allerdings die genaue Definition von „klinischer Signifikanz“ eines Tumors. In der Literatur finden mehrere Definitionen Anwendung. Epstein et al. etablierten erstmals 1994 Kriterien, um bei Patienten mit Niedrigrisiko-Karzinom nicht-signifikante von signifikanten Tumoren zu unterscheiden. Es werden bei den Epstein-Kriterien das PSA-Level, das pathologische Tumorigradung mittels Gleason-Score, sowie die Menge und die Ausdehnung der infiltrierten Stenzen beurteilt.[15,16] In aktuellen Publikationen existieren allerdings weiterhin parallel unterschiedliche Grenzwerte zur Beurteilung der Signifikanz. Einige Studien differenzieren die klinische Signifikanz zwischen einem Gleason-Score von 7a (3+4) und 7b (4+3) und beziehen als weiteres Kriterium den Tumordinfiltrationsanteil von > 6 mm ein.[17] Andere Studien legen einen Gleason - Score von  $\geq 7$  (3+4 und 4+3) und einen Tumordinfiltrationsanteil von > 3 mm als Grenzwert fest und betrachten zusätzlich noch die Anzahl tumorpositiver Stenzen.[18] Die Übersichtsarbeit von Wegelin et al. zeigte zusammenfassend die unterschiedlichen genutzten Kriterien. Ein Gleason-Score von größer gleich 7 (3+4 und 4+3) als Signifikanzkriterium fand überwiegend Verwendung.[19] Die Artemis-Fusionsbiopsiestudie von Sonn et al. demonstriert, dass mit dieser Definition ähnlich viele signifikante Tumore wie mit den Epstein-Kriterien gefunden werden.[20] Die Berechnung und Einordnung des Gleason-Scores wird im Kapitel 1.3 genauer erläutert.

### 1.1.3 Diagnostisches Vorgehen

Durch das häufige Auftreten des Prostatakarzinoms werden die Früherkennung des Tumors und hiermit einhergehende Überlebensvorteile für die Patienten viel diskutiert. Die etablierten Früherkennungsuntersuchungen sind der Blutserumwert des Prostata-spezifischen Antigens, sowie die digital rektale Untersuchung der Prostata.[21]

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Protease, die in hohen Konzentrationen im Prostataepithel produziert und in die Samenflüssigkeit abgegeben wird. Bei gesunder Prostata gelangen nur geringe Mengen des PSA in die Blutzirkulation. Im Falle einer Prostataerkrankung erhöht sich der Anteil des PSA im Serum allerdings, sodass er als diagnostischer Marker eines Prostatakarzinoms verwendet werden kann.[22] Das PSA ist aber nur spezifisch für Prostatagewebe und nicht für ein Prostatakarzinom. Neben malignen können also auch benigne Prozesse wie die benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitiden zu PSA-Erhöhungen führen und sollten immer differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Bei der zweiten wichtigen Früherkennungsmaßnahme, der digital rektalen Untersuchung (DRU), können auffällige Veränderungen und Unregelmäßigkeiten in der peripheren Zone der Prostata getastet werden. Nach Flanigan et al. liegt der positive prädiktive Wert einer auffälligen DRU bei 21,4 %. Eine auffällige DRU in Kombination mit erhöhten PSA-Werten über 4 µg/ml hebt den positiven prädiktiven Wert demnach auf 48,5 %.[23]

In einer Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien konnten Ilic et al. zwar erhöhte Detektionsraten des Karzinoms durch Screening-Untersuchungen feststellen, allerdings keine signifikante Mortalitätssenkung.[21] In aktuellen Übersichtsarbeiten wiederum wird ein möglicher Effekt von PSA-basierten Screeningmethoden auf die Reduzierung der Mortalität erwähnt, allerdings in Verbindung mit falsch-negativen Biopsieergebnissen, Überdiagnosen und vermehrten Biopsiekomplikationen. Zusätzlich wurde gezeigt, dass das Therapieverfahren (operativ oder nicht-operativ) eines Tumors, der mittels Screening detektiert wurde, keine entscheidenden Überlebensvorteile liefert.[24] Die Vorteile eines Screenings sind demnach weiterhin nicht gesichert und müssen mit den Nachteilen und Risiken der Überdiagnose und Übertherapie abgewogen werden. Demnach empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom nur ein Screening für Männer, die über Vor- und Nachteile aufgeklärt wurden und die Untersuchungen immer noch

wünschen, beziehungsweise für Männer, die eine hohe Risikokonstellation aufweisen.[1,25]

Weitere diagnostische Möglichkeiten stellen bildgebende Verfahren dar. Etabliert sind der transrektale Ultraschall und die multiparametrische MRT der Prostata.

Beim transrektalen Ultraschall (TRUS) werden einerseits die Prostatagröße und -abgrenzungen bestimmt und andererseits kann durch die von Lee et al. beschriebene Malignitätskriterien ein Verdacht auf eine fokale, bösartige Veränderung des Prostatagewebes gestellt werden. Der positive prädiktive Wert der TRUS lag bei voll erfüllten Malignitätskriterien demnach bei 80 %.[26] Allerdings können Prostatatumore im TRUS variabel und unauffällig erscheinen, was das Potential dieses Verfahren deutlich limitiert.[27] Eine aktuelle Übersichtsarbeit kommt beispielsweise zu dem Ergebnis, dass die einfache TRUS-Bildgebung tumorverdächtige Läsionen mit einer Detektionsrate von nur 23 - 29 % nicht aussagekräftig erkennen kann.[28]

Anwendung findet der TRUS meist direkt im Zusammenhang mit der Gewebeprobeentnahme aus der Prostata. Die Prostatabiopsie soll laut Leitlinie immer unter TRUS-Kontrolle ablaufen und ist das entscheidende Mittel, um einen Tumorverdacht zu bestätigen und das Grading eines möglichen Tumors zu ermöglichen.[1] Hierzu werden dem Patienten systematisch Gewebestanzungen aus der peripheren Zone rechts und links entnommen und diese histologisch untersucht.[29] Die Prostatabiopsie und ihre Technik werden in einem folgenden Kapitel genauer erläutert.

Eine Magnetresonanztomographie der Prostata als zusätzliches bildmorphologisches Verfahren kann laut aktuellen Leitlinien ebenfalls vor einer Biopsie durchgeführt werden.[1] Genutzt wird heutzutage die multiparametrische MRT (mpMRT), die aus der morphologischen und T2-gewichteten MRT und zwei funktionellen (Diffusionsgewichteten und dynamisch, kontrastmittelunterstützt) MRT-Bildgebungen besteht.[30] Mit dieser Untersuchung können auffällige, malignitätsverdächtige Läsionen visualisiert und klassifiziert werden, sodass aus diesen Läsionen dann im Sinne einer „target biopsy“ gezielt Proben gewonnen werden können. (siehe Kapitel 1.3.3)

#### 1.1.4 Therapieoptionen

Wie ein Prostatakarzinom bestmöglich therapiert wird, hängt maßgeblich von der Ausdehnung des Karzinoms in der Prostata Drüse und einer möglichen Ausbreitung auf weitere Organe ab.

Grundsätzlich wird zwischen lokalisierten und metastasierten Prostatakarzinomen unterschieden. Letztere differenzieren sich weitergehend in lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Tumore.

Diese Zuordnung wird durch das klinische Staging erreicht, das neben dem Ergebnis der Stanzbiopsie-Untersuchung, dem PSA-Wert und der DRU abhängig von der Indikation auch bildgebende Verfahren berücksichtigt.[1]

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wächst ausschließlich innerhalb der Prostata kapsel und kann prinzipiell kurativ behandelt werden. Liegt ein gering ausgeprägtes Erkrankungsstadium entsprechend der Leitlinienkriterien (PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, Gleason-Score  $\leq 6$ , Tumorstadium von cT1 und cT2a,  $\leq 2$  tumorpositive Stenzen aus zehn bis zwölf Stenzen,  $\leq 50$  % Tumor pro Stanze) vor, besteht grundsätzlich die Möglichkeit den Prostatatumor aktiv mittels regelmäßiger PSA- und Tastuntersuchung sowie Re-Biopsie im Intervall zu überwachen.[1,31] Dieses Konzept nennt sich „Active Surveillance“ und ist eine Alternative zu sofortigen kurativen Therapieverfahren. Kurative Therapiemethoden sind die operative, radikale Prostatektomie oder die Strahlentherapie als External Beam Radiation Therapy (EBRT) oder mittels Jod-Seed-Implantation als sogenannte Brachytherapie. Seit einigen Jahren etablieren sich weitere fokale Therapieverfahren zur gezielten Therapie des Tumorherdes, die das umliegende Prostatagewebe schonen.[32] Besonders der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) verspricht gute onkologische Ergebnisse und findet im Rahmen von prospektiven Studien Anwendung.[1]

Patienten, die mutmaßlich eine Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren haben, sollte das „Watchfull Waiting“ als langfristig beobachtendes und symptomorientiertes, nicht-kuratives Konzept, angeboten werden.[1]

Ein über die Grenzen der Prostata wachsender oder in die regionalen Lymphknoten metastasierender Tumor ist ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, das vorzugsweise mittels Prostatektomie oder Strahlentherapie sofort therapiert werden sollte. Gegebenenfalls können adjuvante Hormon- oder Strahlentherapien angeschlossen werden.[1]

Metastasierte Prostatakarzinome sind in der Mehrzahl nur palliativ behandelbar. Verwendung finden hierbei Chemo- und Hormontherapien.[1]

## 1.2 Multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata

Die ständigen Fortschritte und die zunehmende Verfügbarkeit der medizinischen Bildgebung, besonders im Bereich der Magnetresonanztomografie (MRT), haben auch die Diagnostik des Prostatakarzinoms grundlegend verändert.

Zahlreiche Studien haben die Prostata-MRT in den letzten Jahren umfassend untersucht und validiert, sodass es heute in mehreren Behandlungsschritten des Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle spielt.

Einen besonderen Stellenwert hat die Prostata-MRT bei der gezielten Prostatabiopsie. Durch die MRT können tumorverdächtige Läsionen in der Prostata verbessert dargestellt und gezielt biopsiert werden (siehe Kapitel 1.3.3)

Weitere Einsatzmöglichkeiten der MRT sind das Staging und die Rezidivdiagnostik eines Prostatakarzinoms, sowie die Überwachung der Active Surveillance.[33,34]

Grundsätzlich wird heutzutage eine multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata durchgeführt. Dieses besteht aus drei verschiedenen MRT-Sequenzen. Jede dieser Sequenzen bietet unterschiedliche morphologische und funktionelle Informationen über das Gewebe, die in Zusammenschau die Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Karzinoms ermöglichen.[30,34]

Die T2-gewichtete Sequenz (T2-weighted Imaging; T2WI) bietet die besten Möglichkeiten zur morphologischen Begutachtung des Drüsengewebes und seiner Ausdehnung. Ein schwaches T2-Signal (Hypointensität) ist karzinomverdächtig. Die Spezifität dieser Sequenz liegt laut Fusco et al. bei 60%.[35] Falsch positive Befunde sind demnach relativ häufig und können bei Prostatitiden, Atrophie, Vernarbungen, Hyperplasien oder auch Blutungen nach Biopsien entstehen.[36] Dennoch ist die T2WI besonders aussagekräftig bei der Beurteilung der Transitionalzone der Prostata.[37,38]

Die Diffusionsrate von Wassermolekülen im Gewebe kann mittels diffusionsgewichteter Aufnahmetechniken (Diffusion-weighted imaging; DWI) festgestellt werden. Aufgrund einer höheren Zelldichte und zytoplasmatischer Veränderungen kommt es beim Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Grad der

malignen Zellentartung zu einer Verminderung der Wasserdiffusion.[30] Solche Diffusionsrestriktionen sind also Hinweise auf eine maligne Zellveränderung und stellen sich im apparent diffusion coefficient -Bild (ADC map) hypointens zum übrigen Gewebe dar. Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen DWI und der Höhe des Gleason-Scores, also dem Entartungsgrad, nachgewiesen werden.[39] DWI ist die wichtigste Sequenz zur Tumordetektion und Tumorcharakterisierung in den peripheren Zonen der Prostata, in der die meisten Karzinome entstehen.[34,37,38]

Des Weiteren werden dynamische, kontrastmittelunterstützte Sequenzen (dynamic contrast-enhanced; DCE) verwendet. Hierbei werden fettsupprimierte T1-gewichtete Bilder unter Kontrastmittelgabe in kurzen Abständen angefertigt, um so die Kontrastmittelverteilung und -dynamik in der Prostata zu beurteilen. Im Allgemeinen wird bei entarteten Arealen ein schnelles Einschwemmen und rasches Auswaschen von Kontrastmittel erwartet. Trotz einiger Diskussionen über den tatsächlichen Benefit von den DCE-Sequenzen, ist es weiterhin als Bestandteil der mpMRT empfohlen.[34,37,38,40]

Für die Kombination aus allen drei Sequenzen ergibt sich laut Fusco eine Sensitivität und Spezifität von 81 % und 84 %.[35] Ahmed et al. konnten in der PROMIS-Studie eine Sensitivität der mpMRT für die Detektion eines signifikanten Tumors von 93 % und einen negativ prädiktiven Wert von 89 % feststellen, bei einer Spezifität von 41 %. Laut Monni et al. werden bis zu 90 % der Tumore, die später in Prostatektomiepräparaten in der Drüse nachgewiesen wurden, von der mpMRT richtig erkannt.[41] Die Studien bestätigten den diagnostischen Wert des Verfahrens und brachten damit die mpMRT als Triagierungstest vor Erstbiopsie von Männern mit Risikofaktoren in die aktuelle Diskussion.[17]

Das American College of Radiology und die European Society of Urogenital Radiology haben zur weltweiten Standardisierung und Vergleichbarkeit der Befundung der mpMRT der Prostata ein Scoring-System, das Prostate Imaging - Reporting and Data System (PI-RADS) etabliert.[37] Hiernach können suspektae intraprostatiche Läsionen in fünf verschiedene Kategorien (PI-RADS 1 - PI-RADS 5) eingeteilt werden, die mit der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines signifikanten Prostatakarzinoms einhergehen. Der Einordnung in die Kategorien liegen die Charakteristika aus den drei beschriebenen MRT - Sequenzen zu Grunde. PI-RADS 1 Läsionen haben eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein klinisch signifikanter Tumor vorliegt. Im

Gegensatz dazu liegt bei PI-RADS 5 Läsionen eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für einen signifikanten Tumor vor.[38]

Tabelle 1: PI-RADS Klassifikation - Version 2

<b>Diagnostische Aussage</b>	
<b>PI-RADS 1</b>	Vorhandensein eines klinisch signifikanten Tumors ist höchst unwahrscheinlich
<b>PI-RADS 2</b>	Vorhandensein eines klinisch signifikanten Tumors ist unwahrscheinlich
<b>PI-RADS 3</b>	Vorhandensein eines klinisch signifikanten Tumors ist nicht eindeutig
<b>PI-RADS 4</b>	Vorhandensein eines klinisch signifikanten Tumors ist wahrscheinlich
<b>PI-RADS 5</b>	Vorhandensein eines klinisch signifikanten Tumors ist höchst wahrscheinlich

PI-RADS 4 und 5 Läsionen sollten allein wegen ihrer bildmorphologischen Auffälligkeiten gezielt bioptisch untersucht werden. Beim Vorliegen von PI-RADS 3 Läsionen kann in Abhängigkeit von weiteren Untersuchungsbefunden aus DRU, Labor oder TRUS eine Biopsie sinnvoll sein.[38]

Die Anwendung der mpMRT ermöglicht somit tumorverdächtige Läsionen zu benennen und zu charakterisieren. Um den Tumorverdacht aus der mpMRT zu bestätigen oder auszuschließen, sollten die gefundenen Läsionen biopsiert und histologisch untersucht werden. Die klassische Biopsietechnik kann die Läsionen allerdings zufallsbedingt verfehlen, sodass gezielte Prostatabiopsie-Methoden notwendig werden.

### 1.3 Prostatabiopsie

Die Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Begutachtung ist die Grundlage zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms. Gewebeproben aus der Prostata werden in aller Regel durch standardisierte Biopsie-Untersuchungen gewonnen, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### 1.3.1 Grundlagen

Die Indikationsstellung für eine Probeentnahme aus der Prostata sollte genau diskutiert werden und den PSA-Verlauf, die DRU, die Bildgebung, das Patientenalter, die Komorbiditäten und therapeutischen Konsequenzen berücksichtigen.[42] Eine

individuelle Abschätzung des Prostatakrebsrisikos eines Patienten kann schließlich unnötige Biopsien verringern.[43] Eine Prostatabiopsie soll nach geltender Leitlinie beim Vorliegen einer der folgenden Punkte durchgeführt werden: PSA -Wert  $\geq 4$  ng/ml bei Erstkonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, tumorsuspektes Ergebnis der digital rektalen Tastuntersuchung oder auffälliger PSA-Anstieg ohne Wechsel des Testverfahrens.[1]

Ist die Indikation gestellt, sollten Proben mittels einer Stanzbiopsie gewonnen werden. Hierbei werden mit einer Nadel Gewebezyylinder von 1 bis 2 cm Länge aus der Drüse entnommen. Dies geschieht unter Ultraschall-gestützter Navigation mit dem TRUS.[44] Die TRUS-Schallköpfe verwenden hierfür Biopsieaufsätze. Bei dieser Technik ist, neben der Größenbestimmung, die Begutachtung der genauen Lokalisation und der genauen Abgrenzung der Drüse besonders vorteilhaft, sodass die Stanznadel sicher innerhalb der Drüse platziert und eine valide Gewebeprobe entnommen werden kann.

Zwei verschiedene Zugangswege der Biopsienadel zur Prostata finden Anwendung. Einerseits transperineal und andererseits transrektal. Beide Verfahren sind in Bezug auf Detektions- und Komplikationsrate als vergleichbar zu betrachten. Auch wenn die Infektionsraten durch die perineale Biopsietechnik wegen des sterilen Punktionsortes vermutlich geringer ist, findet der transrektale Zugang wegen der einfacheren Durchführung und Verfügbarkeit ohne die Notwendigkeit einer Intubationsnarkose vermehrte Verwendung.[45,46]

80 % der Prostatakarzinome befinden sich in der peripheren Zone, also den posterioren, posterolateralen und lateralen Anteilen der Drüse. Diese befinden sich anatomisch in direkter Nachbarschaft zum Rektum und können demnach gut von rektal eingesehen und erreicht werden. Es wird empfohlen, insgesamt zehn bis zwölf Stanzen standardisiert aus der peripheren Zone zu entnehmen.[29] Darüber hinaus sollten noch gezielte Stanzen aus sonographisch auffälligen Arealen entnommen werden.

Um das Schmerzempfinden des Patienten zu vermindern, sollte die Biopsie in infiltrativer, lokaler Anästhesie oder Analgosedierung stattfinden.[47] Zusätzlich soll die Biopsie zur Vermeidung schwerwiegender postinterventioneller Infektionen unter antibiotischer Prophylaxe durchgeführt werden.[48]

Nach Entnahme der Stanzbiopsien aus der Prostata werden diese in separaten Gefäßen für die jeweilige Entnahmelokalisation in Fixierlösung eingebettet und zur



pathologischen Aufarbeitung gesendet. Somit ist es möglich, pathologische Gewebeeränderungen einer genauen Lokalisation in der Drüse zuzuordnen.[44,49] In der pathologischen Auswertung wird im Sinne der Gleason-Klassifikation die Form und Anordnung des Prostatadrüsengewebes beurteilt. Es werden fünf Gleason-Muster (Gleason 1 - Gleason 5) unterschieden, die auch innerhalb einer Biopsiestanze parallel auftreten können. Das Gleason 1 -Muster ist am geringsten entartet und ein Gleason 5 -Muster am stärksten. Die Berechnung des Gleason-Scores einer Stanze erfolgt durch die Addition des häufigsten Gleason-Musters mit dem am weitesten entartetem Gleason-Muster. Ein Gleason-Score von sechs oder kleiner entspricht einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom und Werte ab acht dem Hochrisiko-Prostatakarzinom.[50]

Der Gleason-Score entscheidet mit über die Einordnung der klinischen Signifikanz eines Tumors und der notwendigen Therapieform.[51]

Typische Komplikationen der Stanzbiopsie sind die Hämatospermie (37,4 % der Patienten) und die Hämaturie am Eingriffstag (14,5 % der Patienten). Alle anderen Komplikationen wie rektaler Blutabgang (2,9 %), Prostatitis (1 %), Fieber (0,8 %), Epididymitis (0,7 %) oder Harnverhalt (0,2 %) sind wesentlich seltener.[44]

### 1.3.2 Systematische Biopsie

Vor der Probeentnahme aus der Prostata kann durch die gängigen diagnostischen Mittel wie DRU oder TRUS nur selten sicher festgestellt werden, in welchen Abschnitten der Drüse sich ein Tumor befindet. Häufig sogar gibt es keinen sicheren Anhalt zur potentiellen Lokalisation eines Tumors, sodass eine Biopsie praktisch „blind“ durchgeführt wird. Es besteht demnach die Gefahr einen Tumor durch eine Biopsie nicht zu entdecken. Um dieses Risiko zu minimieren, folgt die Untersuchung einem festgelegten Schema.

Die Prostatadrüse wird dabei in Sektoren unterteilt. In der Regel werden sechs Sektoren unterschieden. Der Apex, die Mitte und die Basis, jeweils des rechten und linken Prostatalappens. Aus jedem Sektor werden bei der sogenannten Sextantenbiopsie zwei Stenzen entnommen, eine aus dem medialen Anteil und die andere aus dem lateralen Anteil.[29] Hierdurch wird erreicht, dass zum einen aus allen Abschnitten der peripheren Zone Gewebe entnommen und zum anderen die Abstände

zwischen den Stanzproben nicht zu groß werden. Ein großer Tumor, der im Vorfeld nicht lokalisierbar war, kann so mit hoher Wahrscheinlichkeit detektiert werden.

Eichler et al. beschreiben 2006, dass die Detektionsrate mit der Anzahl der entnommenen Stanzen steigt. Eine Anzahl von zehn bis zwölf Stanzzylinder stellte hierbei den optimalen Kompromiss aus hoher Detektion und geringer Komplikationsrate dar und wird daher in den Leitlinien empfohlen.[1,29]

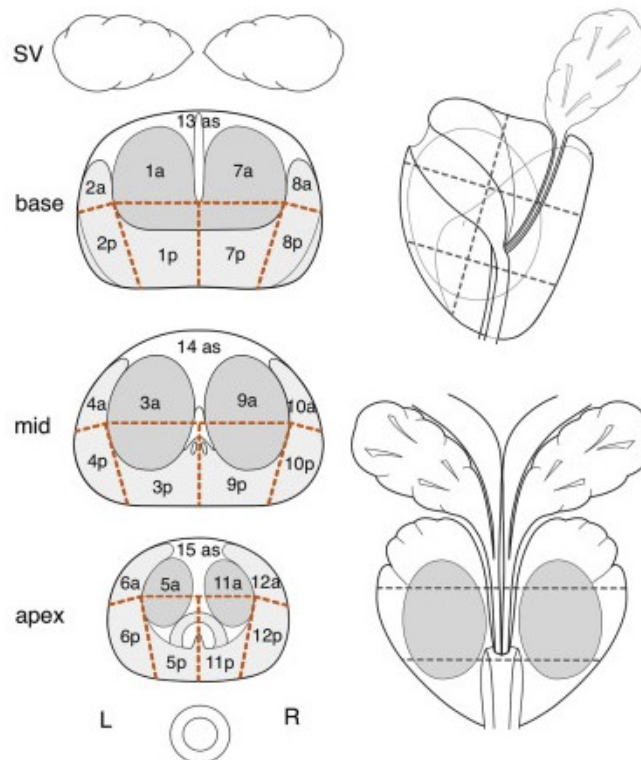


Abbildung 1: Sektoren der Prostata nach PI-RADS

Schematische Zeichnung der Prostata mit insgesamt 27 Sektoren. Drei zentrale anteriore Stroma (as) - Sektoren. Zwölf posteriore (p) und zwölf anteriore (a) Sektoren der Prostata - mediolobär und lateral, jeweils in Basis, Mitte und Apex. Aus den in rot markierten Zonen (periphere Zone) werden die systematischen Biopsiestanzen entnommen. © Dickinson et al. mit Erlaubnis von Elsevier [52]

Die diagnostische Wertigkeit der systematischen Biopsie unterliegt allerdings Limitationen.[34,36] Falsch negative Untersuchungsergebnisse sind bei unzureichender Verteilung der Stanzen oder bei zu geringer Anzahl an Stanzzylindern möglich. Kleine Tumore oder Tumore in der Transitionalzone oder anterioren Zone können leichter verfehlt werden.[53,54] Außerdem besteht das Risiko, dass durch die ungezielte Biopsieentnahme vermehrt nicht - signifikante Tumore entdeckt werden oder signifikante Tumore nur im Randbereich ihrer Ausdehnung biopsiert und dadurch als nicht - signifikant fehlinterpretiert werden.

Neben der beschriebenen Methode mit zehn bis zwölf Stanzzyclindern gibt es weitere systematische Biopsie - Schemata wie Sättigungsbiopsien. Bei der Sättigungsbiopsie werden deutlich mehr Gewebestanzungen aus allen Teilen der Prostata entnommen, um die Abstände zwischen den Stanzen zu verringern und so die gesamte Prostata histopathologisch abbilden zu können. Ergebnisse aus diversen Übersichtsarbeiten zeigen, dass die Sättigungsbiopsien ( $\geq 18$  Stanzen) höhere Tumordetektionsraten bei Männern mit niedrigem PSA - Level ( $< 10$  ng/ml), größerem Prostatavolumen ( $\geq 40$  ml), geringerer PSA - Dichte ( $< 0,25$  ng/ml pro Gramm) oder negativer Vorbiopsie erreichen kann.[55,56] Im Hinblick auf die potentielle Erhöhungen der Komplikationsraten (Harnverhalte) oder der Detektionsraten nicht-signifikanter Karzinome wird die Sättigungsbiopsie in den Leitlinien nicht empfohlen. [57]

Nichtsdestotrotz ist die Diskussion über das optimale Biopsieverfahren oder die optimale Stanzprobenanzahl weiterhin ein wichtiger Forschungsgegenstand.[34,58]

### 1.3.3 Gezielte Biopsie

Die gezielte Biopsie von palpatorisch auffälligen oder TRUS-auffälligen Arealen ist leicht in die Durchführung der Untersuchung zu integrieren und ist technisch unkompliziert. Die mpMRT-auffälligen Areale zielgenau zu biopsieren ist im Gegensatz dazu deutlich komplexer. Im Wesentlichen kann dies durch drei verschiedene Methoden der Bildfusion erfolgen.[34,36] Einerseits besteht die Möglichkeit der in-bore Biopsie, andererseits der kognitiven MRT/TRUS-Fusionsbiopsie, sowie der Software-basierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

Die in-bore Biopsie wird direkt im Magnetresonanztomograph durchgeführt. Tumorverdächtige Areale werden in der MRT dargestellt und anschließend mit der Biopsienadel transperineal oder transrektal punktiert. Die korrekte Positionierung der Nadel wird dann mit einer erneuten MRT-Sequenz bestätigt. Diese Methode bietet eine hohe Treffgenauigkeit. Die Sensitivität, ein signifikantes Prostatakarzinom zu detektieren, wird mit bis zu 92 % beschrieben.[19] Nachteile der in-bore Biopsie sind der höhere zeitliche und ökonomische Aufwand. Zudem ist die Durchführung einer zusätzlichen, systematischen Biopsie in derselben Sitzung aufgrund des limitierten Platzangebots im Magnetresonanztomograph und der erhöhten Sicherheitsansprüche durch das Magnetfeld sehr aufwendig.[59] Nicht sichtbare Tumore in der MRT können daher übersehen werden.

Die kognitive Fusionsbiopsie basiert nicht auf zusätzlichem, technischem Equipment, sondern auf den räumlichen Kenntnissen und der anatomischen Orientierungsfähigkeit des Untersuchers. Dieser sichtet zuerst die MRT - Läsionen und deren genaue Lokalisation in der Prostata, um im Anschluss eine TRUS-gesteuerte Biopsie durchzuführen. Hierbei werden die MRT-auffälligen Läsionen anhand anatomischer Landmarken im TRUS biopsiert. Die Methode ist damit stark untersucherabhängig. Weiterhin scheint die Größe der Läsion ein beeinflussender Faktor zu sein. Kleine Läsionen (<1,5 ml) sind seltener positiv für ein Karzinom als bei anderen gezielten Biopsiemethoden.[60] Nichtsdestotrotz sind die Gesamtdetektionsraten für klinisch signifikante Karzinome mit einer Sensitivität von 86 % gut und unterscheiden sich nur geringfügig von den anderen Methoden.[19]

Die Weiterentwicklung der kognitiven Fusion ist die Software - basierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Der Transfer der MRT-Läsion ins Echtzeit-TRUS-Bild wird dementsprechend nicht durch den Untersucher gewährleistet, sondern Computergestützt berechnet. Seit 2002 wurden verschiedene Software-Plattformen zur Fusion von MRT und TRUS entwickelt. Bei allen wird im Vorfeld eine MRT der Prostata mit markierten tumorverdächtigen Zonen angefertigt. Bei dem sich anschließenden TRUS werden die beiden Bildmodalitäten dann übereinandergelegt. Dies geschieht indem markante Strukturen wie die Prostatakapsel, die durch beide Bildgebungsverfahren gut abgrenzbar sind, markiert werden. Durch die Ko-Registrierung dieser Punkte ist es möglich, eine komplette drei-dimensionale Rekonstruktion der Prostata inklusive der tumorsuspekten Areale zu berechnen.

Die Bildfusion kann rigide oder elastisch erfolgen. Eine rigide Bildfusion stützt sich auf die tatsächlich aufgenommenen Bilder beider Verfahren und verändert diese nicht. Deformierungen oder Größenabweichungen zwischen beiden Bildmodalitäten werden nicht aneinander angepasst, sodass die Bildfusion häufig keine gleich großen und gleich geformten Prostataaufnahmen vergleichen kann. Das kann zu Schwierigkeiten bei der Auswahl der genauen Biopsieposition führen. Die elastische Bildfusion wiederum staucht oder zerrt die Bilddaten virtuell so, dass eine exakt übereinanderliegende Rekonstruktion entsteht, in der eine exakte Nadelpositionierung möglich scheint.[59]

Mit Hilfe der Prostata-Rekonstruktion können im Echtzeit-Ultraschall die tumorverdächtigen Läsionen gezielt biopsiert werden.[59] Auch wenn die eigentliche Fusion der Bilder durch die Software umgesetzt wird, wählt der Untersucher die

markanten Strukturen zur Ko-Registrierung aus. Somit sind die Untersucher maßgeblich für die Bildfusion verantwortlich, was ihre Entscheidungen zu potenziellen Fehlerquellen werden lässt.[59] Ebenso kann zwar zu Anfang der Umgang mit zusätzlich benötigtem Equipment bei einigen Plattformen eine Herausforderung darstellen, dennoch ist der technische Aufwand insgesamt als gering einzustufen.

Die präzise Lokalisation der Gewebeentnahme wird registriert, sodass der Untersucher ein unmittelbares Feedback zur Positionierung der Biopsienadel erhält. Die Position einer Biopsienadel, beziehungsweise der Ultraschallsonde, kann auf verschiedene Arten nachvollzogen werden. Einerseits kann diese mittels Sensoren an der TRUS-Sonde elektromagnetisch von extern registriert werden. Andererseits kann die TRUS-Sonde auf einen mechanischen Arm aufgesetzt werden, der mittels Drehwinkelgebern, sogenannten Encodern, die genau Position des Arms und damit der Nadel im Raum nachvollziehen kann. Das Software-basierte MRT/TRUS-Fusionsverfahren ist damit potentiell besser reproduzierbar. Zusätzlich können Bilddokumentationen konsekutiver Biopsien miteinander verglichen werden.[34] Zusammenfassend ist die Detektionssensitivität für klinisch signifikante Karzinome ähnlich hoch wie beim in-bore Verfahren und liegt bei 89 %. [19]

Welches gezielte Biopsie-Verfahren die größten Vorteile aufweist, ist noch nicht endgültig geklärt. Wegelin et al. beschreiben, dass in keinem der drei Techniken ein signifikanter Unterschied in der Detektion von klinisch relevanten Prostatakarzinomen auszumachen ist. Weiter zu untersuchen ist, ob die Tumorgöße oder -lokalisierung einen Unterschied hervorbringen kann.[19] Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren ergeben sich bisher aus den bereits genannten ökonomischen und zeitlichen Aspekten, sowie der Reproduzierbarkeit und Möglichkeit der Integration in den klinischen Alltag.

### 1.3.4 Systematische und gezielte Biopsie im Vergleich

Viele Studien haben der letzten Jahre widmen sich dem Vergleich von systematischer und gezielter Prostatabiopsie. Sie rücken besonders die Tumordetektionsraten der einzelnen Verfahren bzw. ihrer Kombination in den Vordergrund.

Siddiqui et al. konnten 2015 zeigen, dass die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie zwar keinen Vorteil in der Gesamtdetektionsrate von Prostatakarzinomen im Gegensatz zur systematischen Biopsie hat, aber 30 % mehr Hochrisiko- und 17 % weniger

Niedrigrisikotumore findet. [61,62] Dieses Ergebnis wurde mehrfach und zuletzt durch die randomisiert, kontrollierte PRECISION-Studie bestätigt.[63-66] Obwohl sie sich nicht auf eine einheitliche Definition von „klinischer Signifikanz“ beziehen, bekräftigen mehrere Übersichtsarbeiten die Aussage, dass mehr klinisch signifikante Tumore und weniger nicht-signifikante Tumore durch gezielte Biopsien im Vergleich zu systematischen Biopsien gefunden werden.[19,61,67-69] Demnach können gezielte Biopsien die Überdiagnose und Übertherapie von nicht-signifikanten Prostatakarzinomen vermeiden und gleichzeitig Patienten mit signifikanten Tumoren besser detektieren. Aus diesen Ergebnissen resultiert die aktuelle Debatte, ob allein die gezielte Prostatabiopsie zur Tumordetektion ausreicht. Dabei spielen die diagnostische Genauigkeit der mpMRT, sowie der Fusionsbiopsie eine entscheidende Rolle. Delongchamps et al. beschrieben, dass, verglichen mit histopathologischen Untersuchungen von Prostatektomie-Präparaten, die mpMRT 10 % der Karzinome übersieht. Die Fusionsbiopsie verfehlte weitere 6 % ihrer Ziele. Insgesamt werden damit 4 % der klinisch signifikanten Tumore übersehen.[70] Andere Studien bestätigen dies mit zum Teil noch höheren Raten bis zu 16 % übersehener klinisch signifikanter Karzinome.[71] Zusätzlich zur eingeschränkten Sensitivität der Bildgebung und Biopsie scheinen aber auch andere Faktoren relevante Einflussgrößen für das Biopsieergebnis zu sein (siehe Kapitel 1.3.5).

Zusammenfassend betrachtet, gibt es noch einen relevanten Anteil an klinisch signifikanten Tumoren, die nur durch die systematische Biopsie gefunden werden. Viele Studien legen deshalb die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie nahe.[61,69,71]

### 1.3.5 Einflussfaktoren auf die Tumordetektion

Das entscheidende Qualitätsmerkmal zur Evaluation eines Biopsieverfahrens ist die Tumordetektionsrate. Der Tumornachweis per se ist allerdings eine Messgröße, die zusätzlich von verschiedenen individuellen Faktoren beeinflusst werden kann. Diese Faktoren müssen beim Vergleich von Detektionsraten berücksichtigt werden.

Neben den in Kapitel 1.1 genannten Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom wie dem Alter des Patienten oder genetischer Prädisposition korrelieren weitere individuelle Parameter wie der PSA-Wert oder der Tastbefund mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms.[72-74]

Auch existieren Hinweise darauf, dass die systematische zwölfmalige Biopsie bei großen Prostatavolumina von  $\geq 40$  ml niedrigere Detektionsraten erzielt als Sättigungsbiopsien oder gezielte Biopsien.[55,56]

Darüber hinaus ist die bildmorphologische Klassifikation suspekter Läsionen mit dem tatsächlichen Vorliegen von Karzinomen assoziiert. Es konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass die Detektionsraten mit der Höhe des PI-RADS-Scores korrelierten. Beispielsweise werden in einer aktuellen retrospektiven Studie eine Detektionsrate von 15 % bei PI-RADS 1 -Läsionen und 86 % bei Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 5 beschrieben.[75] Mehrere aktuelle Übersichtsarbeiten bestätigen die Validität und Reliabilität des PI-RADS-Scoring-Systems.[76,77] Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Interpretation der mpMRT Herausforderungen an den Radiologen stellt und einem Trainingseffekt unterliegt.[78-82] Akin et al. zeigen, dass sich die Interpretationsgenauigkeit einer Prostata-MRT nach einer intensiven Schulung deutlich verbessert.[83] Weitergehend verbesserten sich die Tumordetektionsraten mit der Erfahrung der befundenden Radiologen. Beispielsweise verdoppelte die gewonnene Erfahrung in der MRT-Interpretation zweier Radiologen die Tumordetektion mittels transperinealer Biopsie über einen Zweijahreszeitraum.[78] Rosenkrantz et al. stellen eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der MRT-Interpretation bei den ersten 40 befundeten Untersuchungen fest.[80]

Zudem liegen Hinweise vor, dass es eine deutliche untersucherabhängige Variabilität in der pathologischen Begutachtung gibt und die Erfahrung des Pathologen die Sensitivität der histopathologischen Untersuchung von Prostataproben verbessern kann.[84,85]

Analog dazu beschäftigten sich bereits mehrere Studien mit der Frage, ob die Erfahrung des Operateurs im Umgang mit der Fusionsbiopsie ein relevanter Faktor für das Biopsieergebnis ist.[86-88] Die Tumordetektion durch die systematische Biopsie scheinen nicht entscheidend von untersucherabhängigen Faktoren beeinflusst zu werden [92,93].

### 1.3.6 Artemis™ Biopsiesystem

Eines der Software-basierten MRT/TRUS Fusions-Plattformen ist das Artemis™ System (Eigen, Kalifornien, USA). Es wurde 2008 entwickelt und besteht aus einem

mechanischen Tracking Arm, an dem die Ultraschallsonde mit Biopsieaufsatz angeschlossen wird, sowie einem Monitor und einer Videoprozessor-Einheit.[89] Zur besseren Verarbeitung der MRT-Bilder wurde eine eigene Software, ProFuse™ (Eigen, Kalifornien, USA), entwickelt. Hiermit kann die Kompatibilität zum TRUS-Bild vereinfacht werden.



Abbildung 2: Artemis™ Biopsiesystem

Artemis™ Biopsiesystem der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim. © Niklas Westhoff

Der Tracking Arm kann über Gelenkverbindungen Rotationsbewegungen ausüben, die mittels Positionssensoren (Encodern) registriert werden. Die Position und Ausrichtung einer an dem Arm montierten TRUS-Sonde und der hiermit durchgeführten Gewebeprobeentnahme wird damit elektronisch erfasst. Durch den Ultraschallscan der Prostata wird eine 3D-Rekonstruktion der Prostata erzeugt, in der der Schallkopf durch den semi-robotischen Arm navigiert werden kann.[90] Anschließend erfolgt zunächst die rigide und dann elastische Fusion mit der transversalen T2WI-Sequenz.



Danach ist eine gezielte Biopsie der tumorverdächtigen Läsionen möglich. Zusätzlich wird mittels eines Oberflächen-Algorithmus ein Schema für die systematische zwölf-fach-Biopsie erzeugt. Der Tracking Arm ist in jeder Stellung fixierbar, sodass Abweichungen, die während der Biopsie in Freihand-Technik möglich sind, deutlich verringert werden.

Allerdings ist die Biopsie mit dem Artemis™ System durch die Freiheitsgrade des mechanischen Arms begrenzt. Außerdem sind die manuell durchzuführenden Rotationen des Armes und der Umgang mit der Fusionssoftware für neue Nutzer unbekannt und erfordern eine Eingewöhnung.[59]

Seit 2014 wird das System für alle Fusionsbiopsien in der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim verwendet. Die Biopsien wurden bis 2017 ausschließlich transrektal durchgeführt. Seitdem besteht zusätzlich die technische Erweiterung zur transperinealen Anwendung.

### 1.4 Fragestellung

Die systematische zehn- bis zwölf-fache Stanzbiopsie zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ist eine der am häufigsten durchgeführten urologischen Eingriffe.[1,91] Zusätzlich zu dieser Standarddiagnostik hat sich mit der gezielten MRT-fusionierten Biopsie nun ein vielversprechendes Verfahren zur optimierten Erkennung von Prostatakarzinomen etabliert. Insbesondere kognitive und Software-basierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsien finden zunehmend klinische Anwendung. Die Ansprüche an diese neuen Biopsietechniken beinhalten neben präzisen Detektionsergebnissen eine komplikationsarme, standardisierte und reproduzierbare Durchführbarkeit. Zu berücksichtigen ist hierbei aber, dass die Anwendung dieser Fusionsverfahren zeit- und kostenintensiver als die systematische Biopsie ist. Eine Bewertung der Vor- und Nachteile beider Verfahren im direkten Vergleich ist daher für einen flächendeckenden klinischen Einsatz von hoher Relevanz.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert der MRT/TRUS-fusionierten Prostatabiopsie in der Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms mit der Software-basierten Biopsieplattform Artemis™ (Eigen, Kalifornien, USA) und deren Eignung zur klinischen Implementierung zu evaluieren.

Im Vordergrund steht der Vergleich der Tumordetektionsraten durch die systematische und gezielte Biopsie. Diese stellen ein objektives Maß für die diagnostische Präzision dar. Einen besonderen Stellenwert soll hierbei die Detektion für den Patienten relevanter klinisch signifikanter Prostatakarzinome haben.

Zusätzlich soll untersucht werden, ob die Qualität der gezielten Biopsie suspekter MRT-Läsionen durch patientenabhängige Faktoren wie dem Alter, PSA-Wert, klinischen Stadium, Prostatavolumen, Vorbiopsiestatus, PI-RADS-Score und Tumolvolumen im MRT beeinflusst wird. Als wesentlicher weiterer Faktor für das Biopsieresultat ist außerdem die Erfahrung des Untersuchers anzunehmen. Da der Eingriff multiple Schritte von Lokalisation der Läsion, Bildfusion bis hin zur eigentlichen Biopsie beinhaltet, sind zusätzliche Fehlerquellen gegenüber der systematischen Biopsie möglich. Ein Schwerpunkt der Analyse ist daher die Abhängigkeit der Tumordetektionsrate von der Lernkurve eines Untersuchers, definiert als Verbesserung der Detektionsraten und Biopsiedauer mit zunehmender Anzahl durchgeführter Biopsien.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Mit der Einführung des Artemis™ Systems wurde eine prospektive Datenbank angelegt. Diese enthält umfassende relevante Daten zu allen Patienten, die in der Klinik für Urologie eine Biopsie mit dem System erhalten haben. Die Datenerfassung begann mit dem ersten Patienten, der mit dem neuen System biopsiert wurde. Die Datenbank ist Grundlage dieser Studie. Es handelt sich um eine monozentrisch, retrospektive Datenanalyse.

#### 2.1.1 Patientenkohorte

Von November 2014 bis März 2016 erhielten insgesamt 239 Männer eine Fusionsbiopsie mit dem Artemis™ System.

Bei allen Patienten wurde im Vorfeld eine mpMRT der Prostata angefertigt. Voraussetzung für die Durchführung der MRT-Aufnahmen ergaben sich aus den zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Leitlinienempfehlungen.[94] Einerseits sollte eine Re-Biopsie bei negativer Vorbiopsie und weiterhin bestehendem Tumorverdacht (erhöhter PSA-Wert oder suspekter Tastbefund) durchgeführt werden. Andererseits wurde eine Re-Biopsie bei bestätigtem Tumor unter Active Surveillance -Therapie oder zur Planung vor fokaler Tumorthherapie durchgeführt. Ebenso wurde bei bisher nicht biopsierten Patienten (Biopsie-naiv) mit Tumorverdacht aufgrund einer auffälligen DRU oder eines auffälligen PSA-Tests bei ausdrücklichem Patientenwunsch eine MRT-Untersuchung vorgenommen. Extern durchgeführte MRT-Aufnahmen nach Indikationsstellung durch den niedergelassenen Urologen wurden ebenfalls eingeschlossen.

Voraussetzung für den Einschluss zur Analyse war bei allen Patienten der Nachweis von mindestens einer tumorverdächtigen Läsion in der mpMRT. Neben der gezielten Biopsie erfolgte zusätzlich bei jedem Patienten eine systematische zwölffache Stanzbiopsie mit der Artemis™ Plattform.

Es wurden insgesamt 29 Patienten aus der Studiengruppe ausgeschlossen.

Zwei der 239 Patienten erhielten eine Kontrollbiopsie zwölf Monate nach fokaler Tumorthherapie. Neue Läsionen im oder außerhalb des Behandlungsareals wurden bei

diesen beiden Patienten im Kontroll-MRT nicht gefunden. Dementsprechend wurden die fokal therapierten Areale, aber keine neuen tumorverdächtigen Läsionen biopsiert. Die Datensätze dieser Patienten wurden demnach nicht in der Analyse berücksichtigt. Außerdem wurden weitere 27 Patienten ausgeschlossen, deren Läsionen nicht nach PI-RADS -Score eingeordnet, sondern nur als „verdächtig“ beschrieben wurden. Insgesamt wurden damit 210 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

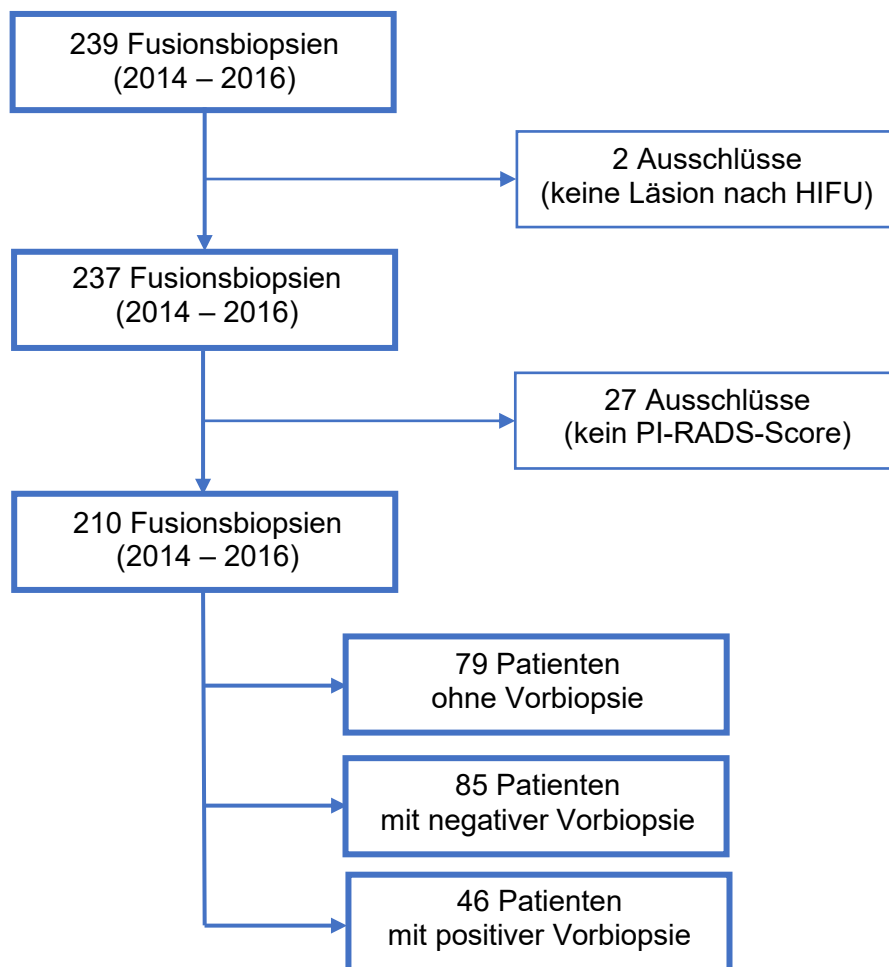


Abbildung 3: Entstehung der Studienkohorte

## 2.2 Ablauf der multiparametrischen Magnetresonanztomografie

Alle 210 eingeschlossenen Patienten erhielten im Vorfeld der gezielten Prostatastanzbiopsie eine mpMRT, um auffällige Läsionen in der Prostata zu finden und zu beschreiben. Diese wurden überwiegend durch das Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt.

Zusätzlich gingen MRT-Untersuchungen externer radiologischer Institute in die Analyse ein.

Insgesamt 151 mpMRT-Aufnahmen wurden vom Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim angefertigt und befundet. Hierfür wurden mit einem Magnetom Skyra oder Magnetom Trio (beide: Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) jeweils mit Feldstärken von 3 Tesla entsprechend der Definition der multiparametrischen MRT folgende Sequenzen in transversalen, koronaren und sagittalen Ebenen aufgenommen:

- T2 - gewichtete Aufnahmen
- Diffusionsgewichtete Aufnahmen (b-Werte von 50, 400, 800, 2000 s/mm<sup>2</sup>)
- Dynamisch kontrastmittelunterstützte Aufnahmen

Endorektalspulen wurden bei keiner Aufnahme verwendet.

Die übrigen 59 MRT-Untersuchungen erfolgten durch externe radiologische Institute. Es wurde vorausgesetzt, dass diese Aufnahmen die drei Sequenzen der mpMRT beinhalteten. In einem schriftlichen Bericht musste eine Befundung anhand des PI-RADS-Systems nachvollziehbar sein.

Die Befundung jeder mpMRT erfolgte im hiesigen Institut durch zwei verschiedene Radiologen. Mindestens einer der beiden war Fach- oder Oberarzt für Radiologie mit mehr als vier Jahren Erfahrung in der Prostata-MRT-Bildgebung. Insgesamt waren 18 verschiedene Radiologen an den Befundungen beteiligt. Neben der umfassenden Befundung der Prostata (Volumen, Ausdehnung, Kapsel) und der Nachbarstrukturen (Samenbläschen, regionale Lymphknoten) wurden auffällige Läsionen einzeln und in allen Sequenzen anhand der PI-RADS-Klassifikation beschrieben. Dies umfasste ebenso Angaben zur exakten Lokalisation einer Läsion in der Drüse und zur Maximalausdehnung der Läsion. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der MRT-Diagnostik fanden PI-RADS-Version 1 oder 2 Verwendung. Die Umstellung erfolgte im Januar 2016, sodass 46 Patienten anhand der PI-RADS - Version 2 beurteilt wurden.

Für den Fall, dass in einer Prostatadrüse mehrere tumorverdächtige Läsionen vorlagen, erhielt jede dieser Läsion einen individuellen PI-RADS-Score. Die Läsion mit dem höchsten PI-RADS-Score wurde entsprechend den Konsensusempfehlungen im Folgenden als Indexläsion bezeichnet.[38,95]

Wenn die externe mpMRT und der schriftliche Befund nicht sicher konkordant waren, wurden die externen Bilder von Uroradiologen der Universitätsklinik zusätzlich begutachtet.

## 2.3 MRT/TRUS Fusionsbiopsie

### 2.3.1 Ablauf der Fusionsbiopsie

Nach der mpMRT-Untersuchung erfolgte in der Klinik für Urologie die MRT/TRUS Fusionsbiopsie zur gezielten und systematischen Gewebeprobeentnahme aus der Prostata. Wie bereits ausgeführt, wurde bei all diesen Biopsien das Artemis™ System verwendet.

Nahezu alle Patienten erhielten während der Untersuchung eine Intubationsnarkose. Sieben Patienten hatten Kontraindikationen gegen die Allgemeinanästhesie oder lehnten diese im Vorfeld ab, sodass alternativ eine Analgosedierung oder Lokalanästhesie mit Injektion von 10 ml Scandicain 1 % in den Prostata-Samenblasen-Winkel angewendet wurde. Um die transrektale Biopsie standardisiert durchzuführen, wurden die Patienten in Linksseitenlage positioniert. Präoperativ wurde von jedem Patienten eine Urinkultur angelegt. Nach Ausschluss eines signifikanten Harnwegsinfektes erhielten die Patienten einmalig eine intravenöse Antibiose, gemäß damaliger Leitlinienempfehlung meist Fluorchinolone der Gruppe 2 und 3 (Ciprofloxacin, Levofloxacin) als perioperative Prophylaxe. Wurden Bakterien in relevanter Menge in der Urinkultur nachgewiesen, wurde die eingesetzte perioperative Antibiose der Resistenztestung angepasst, sodass alternativ auch Cephalosporine (Cefuroxim) und Betalaktam-Antibiotika mit Betalaktamase-Inhibitoren (Ampicillin mit Sulbaktam) verabreicht wurden.

Für die Fusionsbiopsie wurde ein HI VISION Avius -Ultraschallgerät (HITACHI Medical Systems, Japan) verwendet. Im Vorfeld wurden die Prostatabegrenzung und die verdächtigen Läsionen im MRT-Bild mit Hilfe der ProFuse™ Software markiert. Anschließend stellte der Urologe über den mechanischen Arm des Artemis™ Systems die komplette Prostata sonographisch dar und konturierte die Prostatabegrenzungen im TRUS-Model. Zuletzt fand die Fusion der beiden Bildmodalitäten statt. Diese verlief erst rigide und dann elastisch, um Verformungen während der Prozedur auszugleichen.

Hierdurch konnte eine Rekonstruktion der Prostata berechnet werden, in der ein Softwarealgorithmus die optimale Position der systematischen Biopsiestanzen berechnete und Positionen für gezielte Biopsiestanzen vorschlug. Zusätzlich wurde das Prostatavolumen sonographisch bestimmt.

Zuerst wurden die gezielten, dann die systematischen Stenzen jeweils vom gleichen Untersucher entnommen.

Jede auffällige Läsion wurde mindestens einmal gezielt biopsiert. In Abhängigkeit von der Größe einer Läsion entnahm der Urologe auch mehrere Stenzen, um ausreichend Gewebe für die histopathologische Begutachtung zu gewinnen und das verdächtige Areal möglichst vollständig zu erfassen. Die systematische Biopsie erfolgte in zwölfmal Stanzentechnik und wurde ebenfalls mit dem Artemis™ System durchgeführt. Die gesamte Untersuchung wurde vom Artemis™ System registriert und für eine spätere Wiederverwendung zur Tumorlokalisierung oder für Re-Biopsien und fokale Therapien gespeichert. Dabei wurden Informationen zu Entnahmelokalisationen, den genauen Zeitpunkten von Beginn und Ende der Untersuchung, sowie der Entnahme der Stanzzyylinder gesammelt.

Nach der Biopsie wurden die Patienten klinisch überwacht und konnten bei komplikationslosem Verlauf am Eingriffstag oder Folgetag die Klinik verlassen. Leichte unmittelbar postoperative Komplikationen wie perianaler Blutabgang oder Hämaturie erforderten keine weiteren Therapien. Schwerere Komplikationen wie Harnverhalt, Prostatitis oder Urosepsis wurden stationär behandelt.

Bei den 210 eingeschlossenen Patienten kam es insgesamt fünf Mal zu technischen Problemen bei der Bildfusion. Drei dieser Biopsien konnten durch eine erneute Bildfusion uneingeschränkt fortgeführt werden. Bei zwei Fällen traten nur bei der systematischen Probenentnahme Störungen auf, die eine freihändige Fortführung notwendig machten.

### 2.3.2 Anwender und Einführungsphase

Um das Artemis™ System und seine Anwendung kennenzulernen, wurden die Einführung des Geräts vom Hersteller begleitet. Alle Anwender wurden in mehreren Schritten angeleitet. Nach Demonstrationen und Instruktionen von erfahrenem Schulungspersonal übte zunächst jeder Nutzer die einzelnen Schritte der Fusionsbiopsie mit dem Gerät in einem Trainingsmodus und anschließend auch an einem Prostataphantom. Weitergehend wurden die ersten zehn Fusionsbiopsien an Patienten durch das Schulungspersonal und im späteren Verlauf von bereits erfahrenen Anwendern beaufsichtigt.

Von Beginn an wurde die Nutzung des Gerätes von Anwendern mit unterschiedlichem Ausbildungsstand durchgeführt. Alle Untersucher arbeiteten hierbei erstmalig mit dem Artemis™ System und erarbeiteten sich im Verlauf persönliche Erfahrungswerte im Umgang mit dem System. Insgesamt nutzten neun erfahrene Fach- beziehungsweise Oberärzte und 13 urologische Assistenzärzte, die sich mindestens im zweiten Jahr der Ausbildung befanden, in Supervision von Fachärzten das Gerät gleichermaßen. Nach zwei bis drei supervidierten Biopsiedurchführungen konnte sowohl Fach- als auch Assistenzärzte die Prozeduren eigenständig durchführen. Auch wenn letztere weiterhin von erfahrenen Kollegen beaufsichtigt wurden, benötigte es keines aktiven Eingreifens mehr.

## 2.4 Histopathologische Begutachtung

Um eine hohe Qualität und Zuordnung der Gewebeproben zu spezifischen Lokalisationen zu gewährleisten, wurde jede Biopsiestanze separat eingebettet und histopathologisch ausgewertet. Erfahrene Pathologen der Universitätsmedizin Mannheim evaluierten die Gewebeproben und ordneten Tumorbefunde dem Gleason-Muster zu. Man erhielt damit Informationen über die genaue Lokalisation und Anzahl der tumorpositiven Stanzes, das Grading mittels Gleason-Score und den Tumordinfiltrationsanteil pro Stanzesylinder. Die Angaben wurden für jeden systematisch und gezielt entnommenen Stanzesylinder einzeln gemacht.

## 2.5 Daten und Analyse

### 2.5.1 Datensammlung

Bei dem Aufbau der Datenbank wurden maßgeblich die START-Kriterien von Moore et al. genutzt.[96]

Grundsätzlich wurden Patientendaten, Informationen zur MRT und Biopsiedurchführung, sowie histopathologische Daten dokumentiert.

Neben demographischen Angaben wie Alter und Körpermaßen, wurden Informationen zu Prostata-spezifischen Vorerkrankungen gesammelt. Dabei waren Vorwerte des PSA-Tests, Ergebnisse der DRU, Ergebnisse von vorherigen Prostatabiopsien und bisher durchgeführte Therapien von Interesse. Weitergehend wurde die angewendete MRT-Technik mit ihren Ergebnissen dokumentiert, besonders im Hinblick auf die



Lokalisation, Größe und den PI-RADS-Score der tumorverdächtigen Läsion. Die Daten zur Prostatabiopsie enthielten das TRUS-bestimmte Prostatavolumen, die Anzahl entnommener Stenzen, die Entnahmelokalisationen und histopathologischen Ergebnisse (Gleason-Score und Infiltrationsanteil), sowie Untersucher- und Ausbildungsstatus, die Biopsiedauer und Komplikationen.

Die Daten wurden aus klinikinternen und externen Vorbefunden, sowie bei Planungstreffen und während des Aufenthalts zur MRT-Diagnostik oder Biopsiedurchführung durch Ärzte der Klinik erhoben und später zusammengetragen. Für die genaue Dokumentation der Biopsiedauer wurden die aufgezeichneten Daten des Artemis™ Biopsiesystems verwendet. Der Biopsieablauf wurde in zwei Phasen (Planungs - und Biopsiephase) unterteilt. Die Planungsphase vom Start der Sitzung bis zur ersten Biopsieentnahme beinhaltete den TRUS, die Bildfusion, sowie die Biopsieplanung. Die Biopsiephase begann mit dem ersten gezielt entnommenen Stanzzyylinder und endete mit dem letzten systematisch entnommenen Stanzzyylinder. Ein Tumornachweis in einem Stanzzyylinder war ausreichend, um die gezielte oder systematische Biopsie als „tumorpositiv“ zu definieren. Als klinisch signifikanter Tumor wurde das Vorliegen eines Gleason - Score  $\geq 3 + 4$  (insgesamt 7), entsprechend der am häufigsten angewendeten Definition, festgelegt.

## 2.5.2 Statistische Analyse

Zur Beschreibung und Einordnung der Patientenkohorte wurden demographische Daten und diagnostische Ergebnisse deskriptiv ausgewertet.

Zentraler Bestandteil dieser Arbeit war es die Tumordetektionsraten der systematischen und gezielten Biopsie zu berechnen. Hierbei wurden auch die Detektionsraten klinisch signifikanter Tumore genauer verglichen. Die Detektionsraten durch die gezielte Biopsie wurden sowohl auf Grundlage der Biopsie, als auch pro Läsion ausgewertet.

Es wurde zusätzlich evaluiert, welche Faktoren das Detektionsergebnis in dieser Studie beeinflusst haben. Hierbei wurde zwischen untersucherabhängigen und untersucherunabhängigen Faktoren unterschieden. Als zentraler untersucherabhängiger Einfluss wurde die Erfahrung des Untersuchers definiert. Diese kann unterteilt werden in die allgemeine Berufserfahrung des Untersuchers, sowie die spezifische Erfahrung mit der Fusionsbiopsie.

Bei vielen interventionellen und operativen Prozeduren gilt, dass die Häufigkeit, mit der ein Untersucher eine bestimmte Tätigkeit durchführt, das Ergebnis dieser Tätigkeit verbessern kann. So wurde angenommen, dass der Umgang mit einem neuen Biopsiesystem zuerst erlernt und trainiert werden muss, bis ein persönlicher Erfahrungswert aufgebaut ist und die Biopsie mit optimaler Präzision durchgeführt werden kann. Folglich wurde der Trainingseffekt im Umgang mit dem neu eingesetzten Artemis™ Biopsiesystem untersucht.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Berufserfahrung und damit eine höhere Anzahl im Vorfeld durchgeführter systematischer Biopsien, sowie ein möglicherweise besseres anatomisches und technisches Verständnis Einfluss auf die gezielte Biopsie nehmen könnte. Um den Faktor der Berufserfahrung in dieser Studie abzubilden, wurde der Facharztstatus als „hohe Berufserfahrung“ und der Weiterbildungsstatus als „geringe Berufserfahrung“ gewertet.

Um einen Trainingseffekt genauer herauszuarbeiten, wurden Untersucher mit mindestens zehn durchgeführten Prostatabiopsien im Studienzeitraum herausgesucht. Es ergab sich eine Gruppe von 165 Biopsien, die von sechs Untersuchern durchgeführt wurden. Jede konsekutiv durchgeführte Biopsie eines Untersuchers wurde als zusätzlicher Erfahrungswert gewertet. In der Gruppe von 165 Biopsien wurde die rekursive Partitionierung angewendet, um den Erfahrungswert, der eine optimale Unterscheidung zwischen hoher und niedriger Detektion verspricht, als Grenzwert festzulegen. Die Gruppen von Biopsien über und unterhalb dieses Grenzwertes wurden hinsichtlich weiterer Biopsie-bezogener Charakteristika verglichen.

Zu den untersucherunabhängigen Faktoren zählten anamnestische und diagnostische Angaben wie der PI-RADS-Score und Läsionsdurchmesser, PSA-Wert, Prostatavolumen, Tastuntersuchung, Vorbiopsie-Status und das Alter.

Die Detektionsraten wurden jeweils in Abhängigkeit von den genannten Faktoren mit Hilfe des Pearson's Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher qualitativ ausgewertet. Signifikante Ergebnisse lieferten Hinweise, welche der analysierten Variablen Einfluss auf den Tumornachweis mittels Artemis™ Biopsie genommen haben könnten. Diese wurden weitergehend in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell auf ihre Unabhängigkeit geprüft.

Um den Effekt des Trainings noch auf eine weitere Weise zu prüfen, wurden die Biopsiedauer im Verlauf der Studiendurchführung analysiert und unter Anwendung des t-Tests und des Rangkorrelationskoeffizienten verglichen.

Biopsie bedingte Komplikationen wurden in Korrelation mit dem Erfahrungsstand des Untersuchers verglichen.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  definiert.

Die statistischen Analysen wurden mit JMP Version 13.0.0 (SAS Institute Inc., USA) durchgeführt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### 3.1.1 Demographische Daten

Das mediane Patientenalter bei den 210 eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Fusionsbiopsie betrug 66,6 Jahre. Der jüngste Patient war 45,2 und der älteste Patient 83,6 Jahre alt.

Von den 210 eingeschlossenen Patienten wurden 131 Patienten (62,3 %) bereits im Vorfeld mindestens einmal biopsiert. Bei 46 Patienten, also 35,1 % der vorbiopsierten Patienten, wurde zuvor ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Diese Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Fusionsbiopsie unter Active Surveillance oder in Planung einer fokalen Tumorthherapie. Bei den restlichen 85 Patienten (64,9 % der vorbiopsierten Patienten) wurde kein Prostatakarzinom nachgewiesen. 79 Patienten (37,6 %) haben mit der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie erstmalig eine Gewebeprobeentnahme aus der Prostata durchführen lassen.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Parameter	n = 210 Patienten	
Alter, Jahre (Median, Verteilung)	66,6	(45,2 – 83,6)
PSA, ng/ml (Median, Verteilung)	8,3	(0,7 – 170)
Prostatavolumen, cm <sup>3</sup> (Median, Verteilung)	40	(10 – 118)
Suspekte DRU (n, %)	43	(23,3)
Biopsiestatus (n, %)		
Keine Vorbiopsie	79	(37,6)
Negative Vorbiopsie	85	(40,5)
Positive Vorbiopsie	46	(21,9)

##### 3.1.2 Ergebnisse der Voruntersuchungen

Der mediane PSA-Wert bei Biopsiedurchführung betrug 8,3 ng/ml (min. 0,7 ng/ml, max. 170 ng/ml). 85,2 % der Patienten hatten einen erhöhten PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml. 35,7 % der Patienten hatten einen PSA-Wert von über 10 ng/ml.

Eine suspekta digital rektale Tastuntersuchung zeigte sich bei 43 Patienten (20,4 %).

Bei 30 Patienten lag sowohl eine auffällige DRU als auch ein auffälliger PSA-Wert über 4 ng/ml vor.

Das Prostatavolumen wurde während der Fusionsbiopsie transrektal sonographisch ausgemessen und betrug im Median 40 ml (10 ml - 118 ml).

Tabelle 3: MRT – Daten

Parameter	n = 260 Läsionen	
MRT – Läsionen (Median, Verteilung)		
Läsionen pro Patient	1	(1 - 3)
Max. Durchmesser der Indexläsion, mm	12	(5 - 45)
PI-RADS Läsionen (n, %)		
PI-RADS < 3	20	(7,7)
PI-RADS 3	90	(34,6)
PI-RADS 4	85	(32,7)
PI-RADS 5	66	(25,4)

### 3.1.3 Analyse der mpMRT - Befunde

Die mpMRT zeigte bei den 210 Patienten insgesamt 260 auffällige Läsionen. Es lag im Median eine Läsion pro Patient vor (1 - 3).

Alle auffälligen Läsionen wurden anhand des PI-RADS-Score klassifiziert. Mit 34,6 % wurden die meisten Läsionen als PI-RADS 3 klassifiziert. Es lagen 84 (32,3 %) PI-RADS 4 Läsionen und 66 (25,4 %) PI-RADS 5 Läsionen vor. Insgesamt wurden PI-RADS 4 und 5 -Läsionen, die mit der größten Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Prostatakarzinom enthalten, mit 57,5 % am häufigsten detektiert. PI-RADS-Scores unter 3, also Läsionen mit wahrscheinlich benignem Befund, wurden bei 7,7 % der Läsionen festgestellt.

Die Größe der MRT-Indexläsionen wurde über den maximalen Durchmesser in Millimetern angegeben. Im Median betrug der maximale Läsionsdurchmesser 12 mm (5 mm - 45 mm).

### 3.2 Ergebnisse der MRT/TRUS - Fusionsbiopsien

Insgesamt neun Urologen mit Facharztstatus führten 157 der Fusionsbiopsien durch. Die weiteren 53 Fusionsbiopsien wurden von insgesamt 13 verschiedenen urologischen Assistenzärzten durchgeführt.

Neben den zwölf systematischen Stanzzyllindern wurden pro Läsion zwischen einer und sechs gezielte Stanzzyylinder entnommen (im Median zwei Stanzzyylinder).

#### 3.2.1 Detektionsraten

Es wurde bei insgesamt 135 Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Tumordetektionsrate für die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie betrug demnach 64,3 %.

Betrachtet man die beiden Methoden separat, detektierte die systematische Biopsie 127 Prostata Tumore und erreicht somit eine Detektionsrate von 60 %. Die gezielte Biopsie allein detektierte bei 47,1 % der Patienten (n = 99) einen Tumor. Die systematische Biopsie wies damit 28 Tumore mehr nach. Insgesamt wurden bei 105 von 260 tumorverdächtigen Läsionen ein Tumor durch die gezielte Biopsie nachgewiesen, entsprechend einer Detektionsrate auf Läsionsebene von 40,4 %.

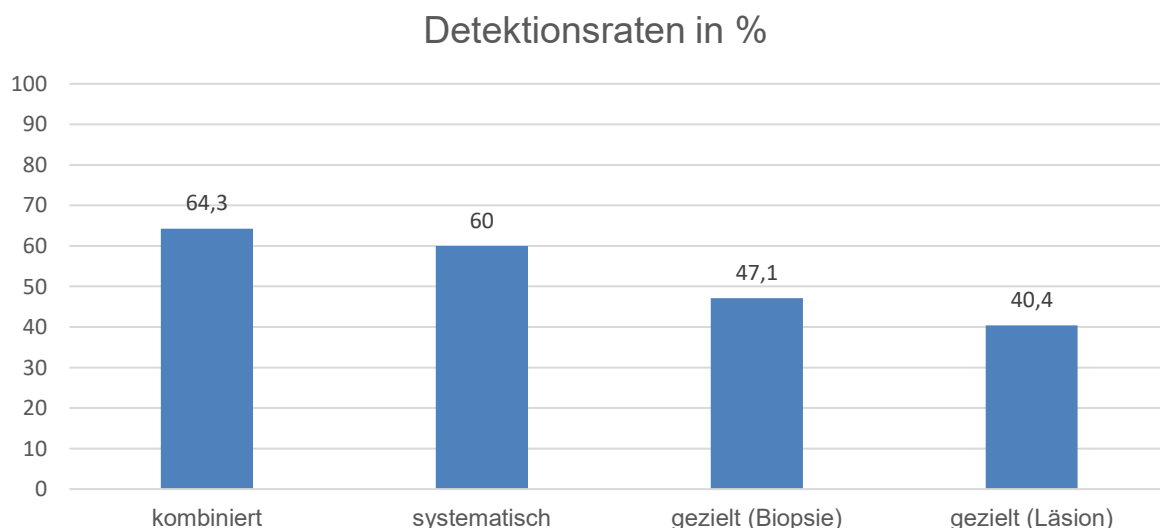


Abbildung 4: Detektionsraten nach Biopsiemethode

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden (in %): kombiniert = systematische + gezielte Biopsie; systematisch = systematische zwölfmal Biopsie; gezielte Biopsie (Biopsie) = auf Biopsieebene; gezielte Biopsie (Läsion) = auf Läsionsebene.

### 3.2.2 Korrelation der Tumordetektion mit dem Gleason-Score

Da der Gleason-Score ein entscheidendes Kriterium für die Beurteilung der klinischen Signifikanz darstellt, wurden die Detektionsraten im Bezug auf diesen genauer ausgewertet.

Die systematische zwölffach Biopsie detektierte mehr Niedrigrisiko-Karzinome mit einem Gleason-Score von 6 als die gezielte Biopsie (n = 54 vs. 30). In der Intermediärrisiko-Gruppe (Gleason - Score 7) wurden durch beide Verfahren ähnlich viele Tumore entdeckt. Die gezielte Biopsiemethode entdeckte 61 Gleason 7 -Tumore (Gleason 7a (3+4), n = 34; Gleason 7b (4+3), n = 27), wohingegen die systematische Biopsie 63 Tumore dieser Gruppe (Gleason 7a, n = 31 und Gleason 7b, n = 32) detektierte. Es fanden sich zehn Hochrisiko-Tumore (Gleason  $\geq$  8) durch die systematische Biopsie und 8 durch die gezielte Biopsie.

Tabelle 4: Detektionsraten nach Biopsietechnik und Gleason-Score

	<b>Gleason 6</b>	<b>Gleason 7 A</b>	<b>Gleason 7 B</b>	<b>Gleason <math>\geq</math> 8</b>
<b>Systematisch</b>	54/135 (40 %)	31/135 (23 %)	32/135 (23,7 %)	10/135 (7,4 %)
<b>Gezielt</b>	30/135 (22,2 %)	34/135 (25,2 %)	27/135 (20 %)	8/135 (5,9 %)

Mit der Definition von „klinischer Signifikanz“ dieser Studie (Gleason - Score  $\geq$  7) ist festzustellen, dass die systematische Biopsie insgesamt vier klinisch signifikante Prostatakarzinome mehr detektiert hat als die gezielte Biopsie. Durch die systematische Methode wurden auch 24 klinisch nicht-signifikante und damit für den Patienten potentiell indolente Prostatakarzinome mehr gefunden.

Abbildung 6 stellt die prozentuale Verteilung der signifikanten und nicht-signifikanten Tumornachweise bezogen auf die Anzahl aller diagnostizierten Tumore dar. Beide Verfahren haben ähnlich viele signifikante Tumore detektiert (Differenz: 3 %), die gezielte Biopsiemethode aber deutlich weniger nicht-signifikante Tumore nachgewiesen (Differenz 17,8 %).

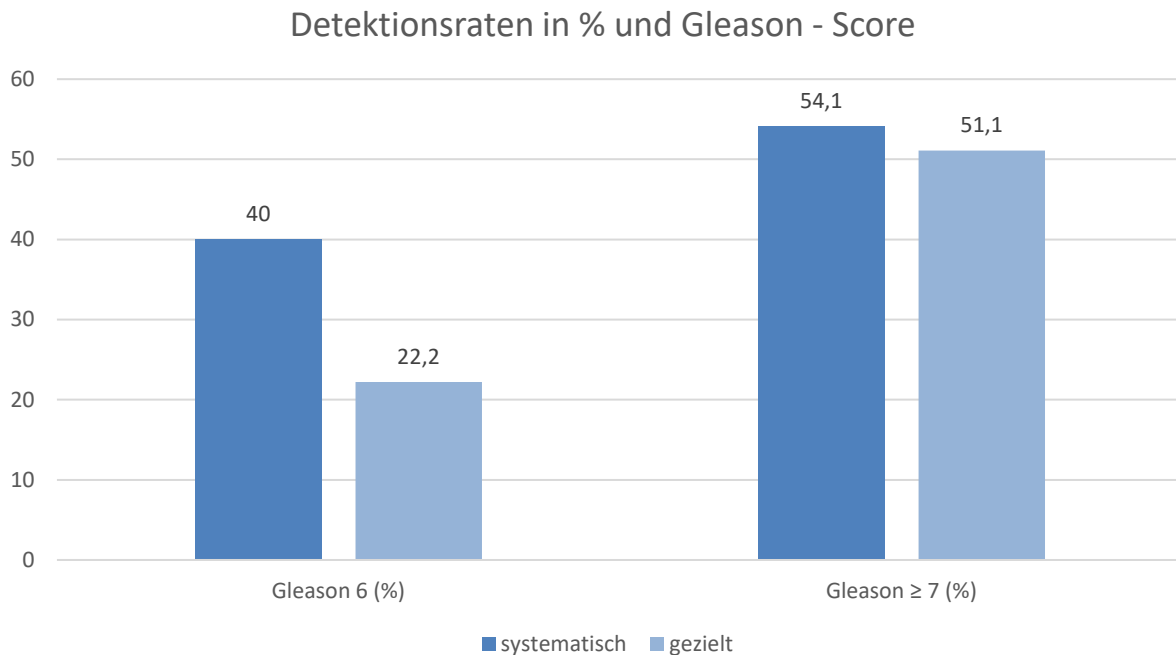


Abbildung 5: Detektionsraten und Gleason-Score

Tumordetektionsraten der beiden Biopsiemethoden (in %) nach Gleason-Score bezogen auf alle detektierten Tumore (n=135).

Die gezielte Biopsiemethode verfehlte insgesamt 37 Prostatakarzinome, die durch die systematische Biopsie detektiert wurden. 73 % der Tumore waren Niedrigrisiko-Tumore (n = 27 von 37). Es wurden demnach zehn (37 %) klinisch signifikante Tumore durch die gezielte Biopsie nicht detektiert.

Im Gegensatz dazu wurden insgesamt zehn Prostatakarzinome durch die systematische Biopsie übersehen. Hiervon konnten sieben (70%) als klinisch signifikante Karzinome und drei (30 %) als nicht - signifikante Tumore eingestuft werden.

Beide Verfahren verpassten also insgesamt ähnlich viele klinisch signifikante Tumore (systematisch vs. gezielt: 7 vs. 10) wie Abbildung 7 veranschaulicht.



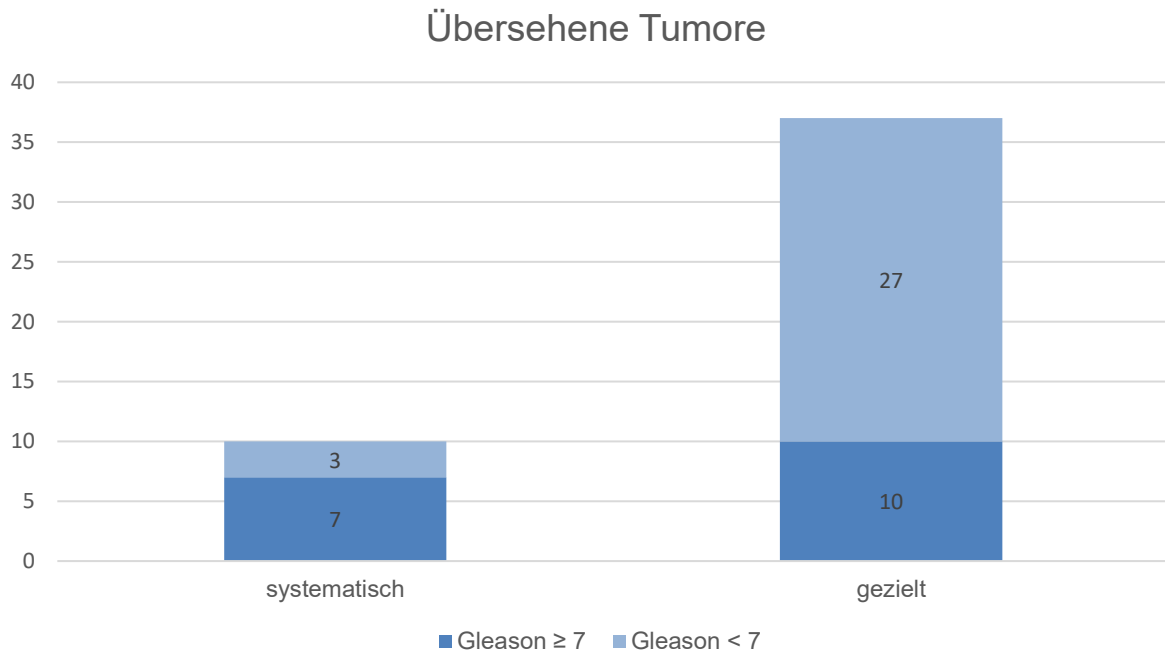


Abbildung 6: Übersehene signifikante und nicht-signifikante Tumore

Anzahl der Tumore, die von den verschiedenen Biopsiemethoden übersehen wurden, nach Gleason-Score.

Um einen zusätzlichen klinisch signifikanten Tumor nur mit der systematischen Biopsie zu detektieren, wurden also fast drei (Verhältnis: 1 zu 2,7) zusätzliche klinisch nicht-signifikante Tumore entdeckt. Bei den gezielten Biopsien betrug dieses Verhältnis 1 zu 0,43.

### 3.3 Einflussfaktoren auf die Tumordetektion

#### 3.3.1 Untersucherabhängige Einflussfaktoren

##### 3.3.1.1 Biopsieerfahrung

In der Gruppe von 165 Biopsien, bei denen die Untersucher während des Erhebungszeitraumes mindestens zehn Artemis™ Prostatabiopsien durchgeführt hatten ( $n = 6$ ), wurden 135 Biopsien von vier Fachärzten und 30 Biopsien von zwei Assistenzärzten durchgeführt. Insgesamt wurden 204 MRT-Läsionen biopsiert.

Die rekursive Partitionierung bezogen auf die Tumordetektion der gezielten Prostatabiopsie zeigte einen Erfahrungswert von acht durchgeführten Biopsien pro Untersucher. Dieser Wert stellt die notwendige Biopsieerfahrung dar, um signifikant höhere Tumordetektionsraten zu erreichen. Wenn also ein Untersucher mindestens acht Artemis™ Biopsien durchgeführt hatte, lag die Tumordetektionsrate durch die

gezielte Biopsiemethode signifikant höher als bei den ersten sieben Biopsien desselben Untersuchers. Auf Läsionsebene detektierten die Untersucher bei ihren ersten sieben Biopsien aus 63 Läsionen 14 Tumore (23 %) und in den folgenden Biopsien mit höherer Erfahrung ( $\geq 8$  Biopsien) 70 Tumore aus 143 gezielten Biopsien (49 %) ( $p = < 0,001$ ). Der Erfahrungswert von acht Biopsien bestätigte sich jeweils bei alleiniger Betrachtung der 135 Biopsien durch die vier urologischen Fachärzte und der 30 Biopsien durch die beiden urologischen Assistenzärzte. Bei den Fachärzten ergaben sich Detektionsraten von 21,1 % bei geringer Erfahrung und 48 % bei hoher Erfahrung ( $p = 0,003$ ). Die Detektionsrate auf Läsionsebene bei den Assistenzärzten erhöhte sich zwar deutlich mit der höheren Erfahrung von 26,1 % auf 56,3 %, war allerdings bei geringen Biopsiezahlen statistisch nicht signifikant ( $p = 0,057$ ).

Tabelle 5: Detektionsraten der gezielten Biopsie nach Biopsieerfahrung

	geringe Erfahrung	hohe Erfahrung	p - Wert
<b>Gesamt</b>	14/63 (23 %)	70/143 (49 %)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Fachärzte</b>	8/38 (21,1 %)	61/127 (48 %)	<b>0,003</b>
<b>Assistenzärzte</b>	6/23 (26,1 %)	9/16 (56,3 %)	0,057

Tumordetektion der gezielten Biopsie auf Läsionsebene mit geringer und hoher Erfahrung (Erfahrungsgrenzwert  $\geq 8$  durchgeführte Biopsien).

Um den Erfahrungswert von acht Biopsien zu validieren und andere Einflüsse auf die unterschiedlichen Detektionsraten der beiden Biopsiegruppen (unter - und oberhalb des Erfahrungswertes) auszuschließen, wurden die Gruppen in Bezug auf andere Einflussgrößen verglichen (in Tabelle 6 dargestellt).

Diesbezüglich wurden das Alter, der PSA-Wert, der Tastbefund, das Prostatavolumen, der Status einer Vorbiopsie, der PI-RADS-Score und der maximaler Läsionsdurchmesser untersucht. Es zeigte sich bei keinem dieser Faktoren ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Biopsiegruppen. Lediglich in der Gruppe „hohe Erfahrung“ wurden mehr Biopsien durch Fachärzte durchgeführt ( $p = 0,005$ ).

Tabelle 6: Vergleich der Biopsiegruppen „geringe Erfahrung“ und „hohe Erfahrung“

	<b>geringe Erfahrung</b> <b>(n = 42)</b>	<b>hohe Erfahrung</b> <b>(n = 123)</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Alter ≥ 70 Jahre</b>	13 (31 %)	52 (42,3 %)	0,195
<b>PSA ≥ 10 ng/ml</b>	10 (23,8 %)	44 (35,8 %)	0,185
<b>DRU suspekt</b>	10 (23,8 %)	19 (15,5 %)	0,243
<b>Prostatavolumen ≥ 40 ml</b>	17 (40,5 %)	48 (39 %)	0,857
<b>Positive Vorbiopsie</b>	7 (16,7 %)	30 (24,4 %)	0,393
<b>Negative Vorbiopsie</b>	16 (38,1 %)	52 (42,3 %)	0,718
<b>PI-RADS 4/5</b>	40 (65,5 %)	99 (69,2 %)	0,625
<b>Max. Läsionsdurchmesser ≥ 10 mm</b>	14 (33,3 %)	57 (46,4 %)	0,153
<b>Facharztstatus</b>	28 (66,7 %)	107 (87 %)	<b>0,005</b>

Vergleich der klinischen, Bildgebungs- und Biopsieparameter der Biopsiegruppen „geringe Erfahrung“ und „hoher Erfahrung“ (nach Erfahrungswert von  $\geq 8$  durchgeführten Biopsien).

### 3.3.1.2 Urologischer Ausbildungsstand

Um den Einfluss des Ausbildungsstatus auf die Tumordetektionsraten zu analysieren, wurden zwei Gruppen von Untersuchern unterschieden:

- Urologen mit abgeschlossener Facharztausbildung (Fachärzte für Urologie)
- Urologen in Facharztweiterbildung (urologische Assistenzärzte)

Die urologischen Fachärzte detektierten zwar mehr Tumore als die urologischen Assistenzärzte (Gesamtdetektionsrate: 66,2 % vs. 58,5 %;  $p = 0,309$ ), jedoch war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7: Detektionsraten nach Ausbildungsstand

	<b>Fachärzte</b>	<b>Assistenzärzte</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Kombiniert</b>	104/157 (66,2 %)	31/53 (58,5 %)	0,309
<b>Systematisch</b>	98/157 (62,4 %)	28/53 (52,8 %)	0,218
<b>Gezielt</b>	72/157 (45,9 %)	27/53 (50,9 %)	0,522

Die Detektionsunterschiede sowohl bei der systematischen als auch bei der gezielten Biopsie waren in Bezug auf den Ausbildungsstand ebenfalls nicht signifikant. Durch die systematische Prostatabiopsie lag die Detektionsrate durch Fachärzte bei 62,4 % und bei 52,8 % durch Assistenzärzte ( $p = 0,218$ ). Die Tumordetektionsrate des gezielten Verfahrens durch Assistenzärzte lag mit 50,9 % nicht signifikant höher als

die Rate von 45,9 % durch Fachärzte ( $p = 0,522$ ). Auf Läsionsebene sind die Tumordetektionsraten von Assistenz - und Fachärzten nahezu identisch. Hierbei detektierten die Assistenzärzte 40,3 % (27 aus 67), die Fachärzte 40,4 % (78 aus 193) Tumore.

### 3.3.2 Weitere Einflussfaktoren

Im Folgendem werden die Detektionsraten unter Berücksichtigung weiterer potenzieller Einflussfaktoren (Alter, PSA-Wert, DRU-Ergebnis, Status der Vorbiopsie, Prostatavolumen, PI-RADS-Score, maximaler Durchmesser der Indexläsion) beschrieben.

#### 3.3.2.1 Alter bei Diagnosestellung

Ein hohes Alter ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Dementsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit einen Tumor durch eine Biopsie zu detektieren mit zunehmendem Alter.[4]

In der Studienkohorte waren 49 Patienten unter 60 Jahre alt, 81 Patienten hatten ein Alter zwischen 60 und 70 Jahren und 80 Patienten waren 70 Jahre und älter. In Abhängigkeit des Patientenalters ergaben sich folgende Detektionsraten.

Tabelle 8: Detektionsraten nach Alter

	< 60	60 - 69,99	≥ 70	p - Wert
<b>Kombiniert</b>	55,1 %	58 %	76,3	<b>0,017</b>
<b>Systematisch</b>	53,1 %	54,3 %	70 %	0,067
<b>Gezielt</b>	40,8 %	40,7 %	57,5 %	0,062

Die Gesamtdetektion war statistisch signifikant höher mit zunehmendem Alter. Bei der systematischen und gezielten Biopsie allein korrelierten die drei Altersgruppen nicht signifikant mit der Tumordetektion.

Zwischen Patienten, die unter oder über 70 Jahre sind, fällt der Unterschied der Tumornachweisrate deutlicher aus.

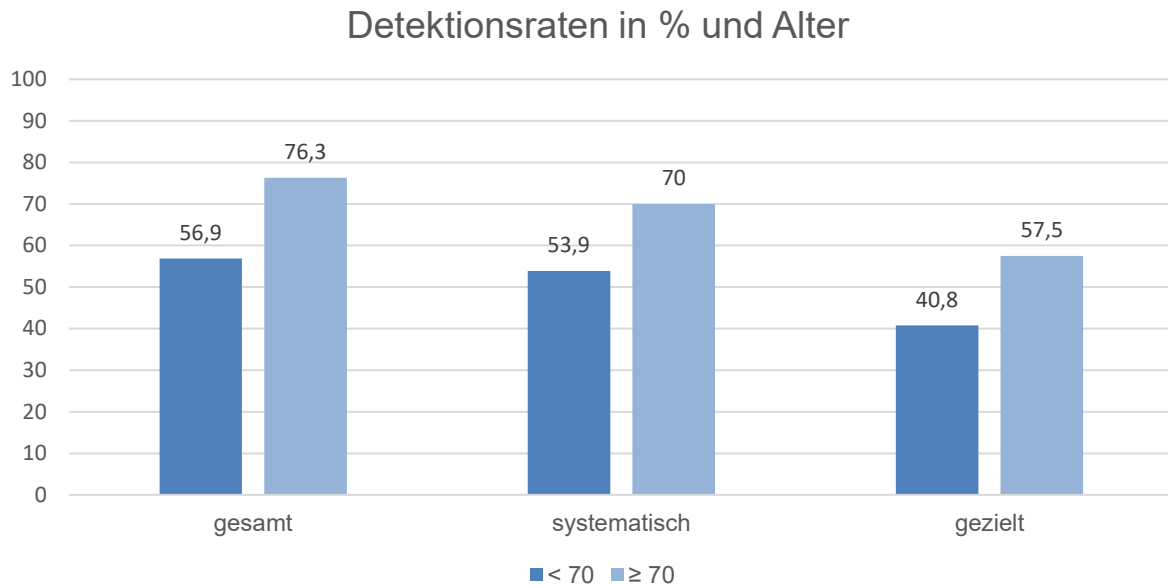


Abbildung 7: Detektionsrate und Alter

Tumordetektionsraten (in %) der verschiedenen Biopsietechniken nach dem Patientenalter von  $\geq 70$  Jahren.

Die Gesamtdetektionsrate bei Patienten über 70 Jahren lag mit 76,3 % deutlich höher als die der unter 70-jährigen Patienten mit 56,9 % ( $p = 0,005$ ). Das Ergebnis bestätigt sich ebenso in den Detektionsraten der systematischen und gezielten Biopsie. Durch die systematische Biopsie konnte bei den Patienten über 70 Jahren zu 70 % einen Prostatatumor nachgewiesen werden, wohingegen bei unter 70 Jahre alten Patienten zu 53,9 % Tumore gefunden wurden ( $p = 0,02$ ). Bei der gezielten Biopsie ergaben sich Detektionsraten von 57,5 % ( $> 70$  Jahre) zu 47,8 % ( $< 70$  Jahre) ( $p = 0,018$ ).

Bei beiden Biopsiemethoden führte das höhere Lebensalter von über 70 Jahren zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Tumordetektion.

### 3.3.2.2 PSA - Wert

Von 31 Patienten mit einem PSA-Wert von  $< 4$  ng/ml wurde bei 19 Patienten ein Tumor gefunden (61,3 %). Bei Patienten mit auffälligem PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml wurde in 64,8 % der Fälle ein Prostatakarzinom entdeckt (116 aus 179). Um weiter zu differenzieren, wurden die Patienten in drei Gruppen (PSA  $< 4$  ng/ml; PSA 4 - 9,99 ng/ml; PSA  $\geq 10$  ng/ml) eingeteilt. Bei Patienten aus Gruppe 2 mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ergab sich eine Detektionsrate von 61,5 % und damit bei 64 aus 104 Patienten ein Tumornachweis. Lag der PSA-Wert über 10 ng/ml erhöhte sich die Tumordetektionsrate leicht auf 69,3 % (52 Tumornachweise aus 75 Biopsien).

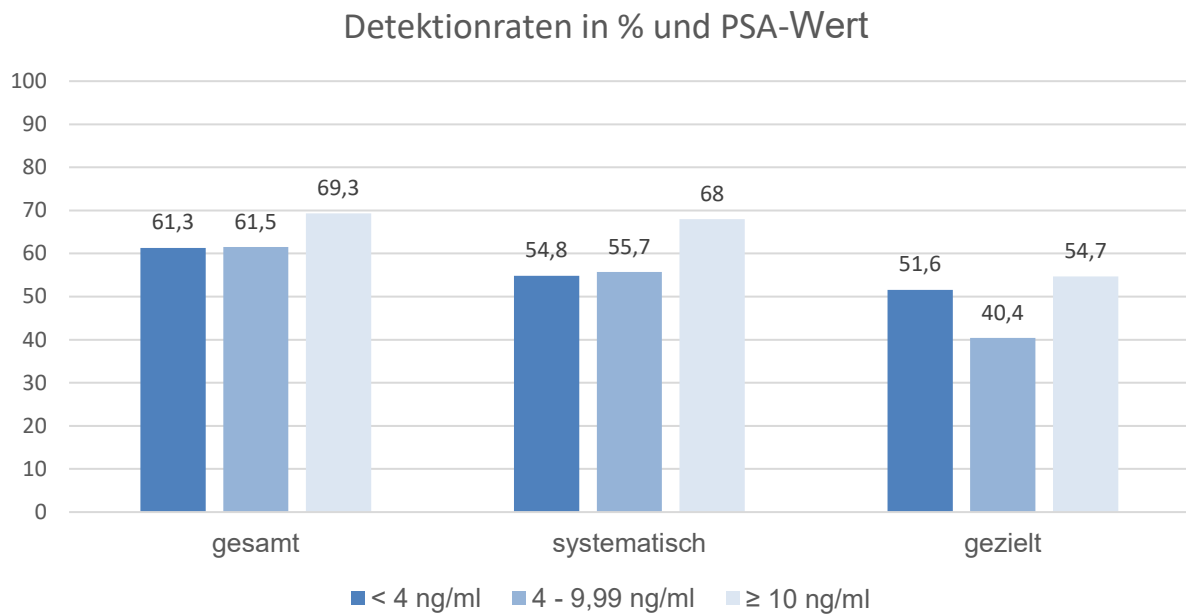


Abbildung 8: Detektionsraten und PSA - Wert

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden (in %) nach PSA-Werten von < 4 ng/ml, 4 - 9,99 ng/ml und  $\geq 10$  ng/ml.

Zwar stieg die Tumordetektionsrate leicht mit zunehmendem PSA-Wert, aber es konnte keine statistische Korrelation gefunden werden ( $p = 0,523$ ). Auch die Betrachtung der Detektionsraten durch die systematische oder gezielte Biopsie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei PSA-Gruppen (Systematische Biopsie:  $p = 0,210$ ; gezielte Biopsie:  $p = 0,145$ ).

Werden Patientengruppen mit einem PSA-Wert von  $\geq 10$  ng/ml und < 10 ng/ml verglichen, bleiben die Ergebnisse nicht signifikant, wie in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Detektionsraten nach PSA - Werten

	PSA < 10 ng/ml	PSA $\geq 10$ ng/ml	p - Wert
<b>Kombiniert</b>	61,5 %	69,3 %	0,253
<b>Systematisch</b>	55,6 %	68 %	0,078
<b>Gezielt</b>	43 %	54,7 %	0,102

In dieser Studiengruppe korrelierte die Höhe der PSA-Werte nicht signifikant mit den Detektionsraten.

### 3.3.2.3 Digital rektaler Tastbefund

Bei 43 Patienten (20,4 %) war die digital rektale Tastuntersuchung auffällig. Bei diesen Patienten wurden dann bei 97,7 % durch eine Biopsie (42 von 43 Patienten) ein Tumor entdeckt. Der DRU-Befund machte einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) aus. Bei der systematischen Biopsie lag bei 38 von 43 der Patienten mit auffälligem DRU-Befund (88,4 %) ein Tumornachweis vor ( $p < 0,001$ ). Durch die gezielte Biopsie wurden bei 79,1 % der Patienten (34 von 43) ein Tumor detektiert ( $p < 0,001$ ). Bei der gezielten Biopsiemethode erhöhte sich die Tumordetektion etwas deutlicher als bei der systematischen Methode (+ 40,2 % und + 35,7%).

Tabelle 10: Detektionsraten nach DRU

	Suspekte DRU	Normale DRU	p – Wert
<b>Kombiniert</b>	97,7 %	55,7 %	< 0,001
<b>Systematisch</b>	88,4 %	52,7 %	< 0,001
<b>Gezielt</b>	79,1 %	38,9 %	< 0,001

Ein tumorverdächtiger DRU-Befund korrelierte unabhängig von der Biopsiemethode hochsignifikant mit der Tumordetektion.

### 3.3.2.4 Status der Vorbiopsie

131 Patienten der Studienkohorte erhielten bereits im Vorfeld eine Prostatabiopsie. Um zu untersuchen, ob sich die Detektionsraten in Abhängigkeit von bereits stattgefundenen Vorbiopsien unterscheiden, wurden die drei Gruppen positive Vorbiopsie (n = 46), negative Vorbiopsie (n = 85) und keine Vorbiopsie (n = 79) verglichen. Die Daten sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 11: Detektion nach Vorbiopsie - Status

	Vorbiopsiestatus			p - Wert
	Positiv	Negativ	Keine	
<b>Kombiniert</b>	58,7 %	67,1 %	64,6 %	0,633
<b>Systematisch</b>	58,7 %	60 %	60 %	0,975
<b>Gezielt</b>	39,1 %	51,8%	47,1 %	0,384

Bei Patienten, die im Vorfeld schon tumorpositiv biopsiert wurden, wurde in der Wiederholungsbiopsie seltener ein Tumor gefunden (58,7 %) als bei Patienten mit negativer Vorbiopsie (67,1 %). Dieser Unterschied von 8,4 % war in der statistischen Analyse nicht signifikant ( $p = 0,633$ ). Insgesamt betrachtet, fand sich in allen drei Gruppen keine signifikante Korrelation zwischen der Tumornachweisrate und dem Status der Vorbiopsie.

### 3.3.2.5 Prostatavolumen

Von den 126 Patienten deren Prostata kleiner als  $40 \text{ cm}^3$  war, lag bei 70,6 % (89 Patienten) ein Prostataumor vor, wohingegen bei 54,8 % der 84 Patienten mit größeren Drüsen Tumore nachgewiesen werden konnten ( $p = 0,019$ ). Ebenso korrelierte das Prostatavolumen mit den Detektionsraten der systematischen Biopsie. Die Tumordetektion lag bei kleinen Prostatavolumina ( $< 40 \text{ cm}^3$ ) höher als bei größeren Prostataadrüsen (67,5 % vs. 48,8 %;  $p = 0,007$ ).

Mittels gezielter Biopsie wurden bei 64 von 126 Patienten (50,8 %) mit kleinem Prostatavolumen ( $< 40 \text{ cm}^3$ ) und 41,7 % der Patienten mit größerem Prostatavolumen ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Die Differenz der beiden Detektionsraten war mit 9,1 % zwar deutlich, insgesamt betrachtet aber statistisch nicht signifikant ( $p = 0,187$ ).

Tabelle 12: Detektionsraten nach Prostatavolumen

	Prostatavolumen $< 40 \text{ cm}^3$	Prostatavolumen $\geq 40 \text{ cm}^3$	p - Wert
<b>Kombiniert</b>	70,6 %	54,8 %	<b>0,019</b>
<b>Systematisch</b>	67,5 %	48,8 %	<b>0,007</b>
<b>Gezielt</b>	50,8 %	41,7 %	0,187

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden und Prostatavolumina von  $40 \text{ cm}^3$ .

### 3.3.2.6 PI-RADS-Score

Die Tumordetektionsraten erhöhten sich deutlich mit aufsteigendem Gleason-Score. Wenn eine PI-RADS 5 -Läsion beschrieben wurde, erhöhte sich die Gesamtdetektionsrate (systematische und gezielte Biopsie) auf 89,8 %. Bei PI-RADS 4 Läsionen lag die Rate bei 69,4 %. Patienten mit einer PI-RADS 3 -Indexläsion wurde zu 42,2 % ein Tumor nachgewiesen. Zu 33,3 % wurden Tumore bei PI-RADS-Läsionen



unter 3 gefunden. Die Detektionsraten korrelieren signifikant mit dem PI-RADS-Score der Indexläsion ( $p = < 0,001$ ).

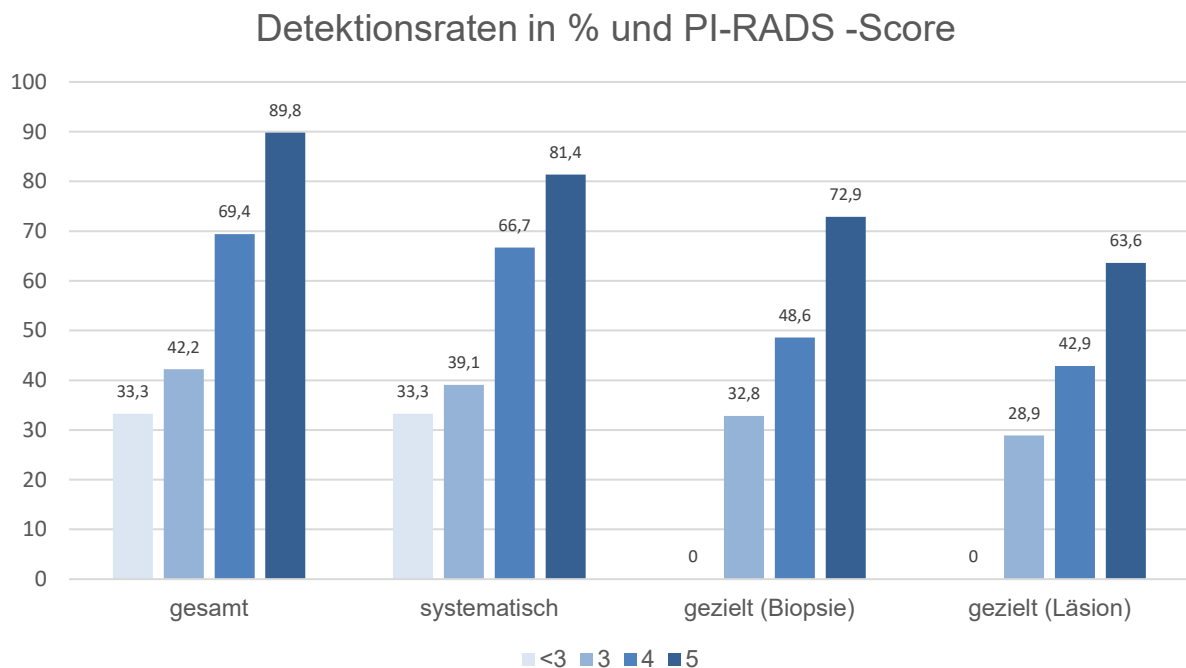


Abbildung 9: Detektionsraten und PI-RADS -Score

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsietechniken (in %) nach PI-RADS - Score von < 3, 3, 4, 5.

Auch in Bezug auf die unterschiedlichen Biopsiemethoden zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Höhe des PI-RADS-Scores und der Tumordetektionsrate. Wie Abbildung 10 demonstriert, stieg die Tumordetektionsrate der systematischen Biopsie von 33,3 % bei PI-RADS < 3 über 39,1 % (PI-RADS 3) und 66,7 % (PI-RADS 4) auf 81,4 % bei PI-RADS 5 -Läsionen an ( $p = < 0,001$ ). Die Detektionsraten der gezielten Biopsie erhöhten sich ebenfalls sukzessive mit steigendem PI-RADS-Score bis auf 72,9 % bei PI-RADS 5 -Läsionen ( $p = < 0,001$ ).

In dieser Studienkohorte ergab das Vorliegen von hoch verdächtigen MRT-Indexläsionen (PI-RADS 4 und 5) eine Gesamtdetektionsrate (systematische und gezielte Biopsie) von 78,6 %. Im Gegensatz dazu wurde bei Läsionen mit PI-RADS-Scores von  $\leq 3$  nur zu 40,5 % Tumore nachgewiesen ( $p = < 0,001$ ). Bei der systematischen Biopsiemethode lag dieses Verhältnis der Detektion zwischen hochverdächtigen Läsionen und weniger verdächtigen Läsionen bei 73,3 % zu 38 % ( $p = < 0,001$ ) und bei der gezielten Methode bei 59,5 % zu 26,6 % ( $p = 0,003$ ).

Tabelle 13: Detektionsraten nach PI-RADS-Score

	<b>Kombiniert</b>		<b>Systematisch</b>		<b>Gezielt (Biopsie)</b>		<b>Gezielt (Läsion)</b>	
<b>PI-RADS &lt; 3</b>	5/15	(33,3 %)	5/15	(33,3 %)	0/15	(0 %)	0/20	(0 %)
<b>PI-RADS 3</b>	27/64	(42,2 %)	25/64	(39,1 %)	21/64	(32,8 %)	26/90	(28,9 %)
<b>PI-RADS 4</b>	50/72	(69,4 %)	48/72	(66,7 %)	35/72	(48,6 %)	36/84	(42,9 %)
<b>PI-RADS 5</b>	53/59	(89,8 %)	48/59	(81,4 %)	43/59	(72,9 %)	42/66	(63,6 %)

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsiemethoden absolut und in Prozent nach PI-RADS-Score von < 3, 3, 4, 5.

Die systematische Biopsiemethode detektierte jeweils bei allen PI-RADS-Gruppen mehr Tumore. Lagen hochverdächtige Indexläsionen (PI-RADS 4 oder 5) vor, so detektierte die systematische Biopsie 18 Tumore mehr. Bei PI-RADS 3 -Indexläsionen war diese Differenz mit 4 Tumoren am geringsten. Die gezielte Biopsie erbrachte bei am ehesten benignen MRT -Läsionen (PI-RADS < 3) keinen Tumornachweis, wohingegen die systematische Biopsie 5 Tumore nachwies.

Von den 69 klinisch signifikanten Tumoren, die mittels gezielter Biopsie detektiert wurden, lag bei 59 dieser Fälle (85,5 %) eine PI-RADS-Indexläsion von 4 oder 5 vor. Andersherum betrachtet, ergaben sich aus 150 PI-RADS 4 und 5 -Läsionen 58 Nachweise von signifikanten Tumoren (38,7 %) durch die gezielte Biopsie. Je höher der PI-RADS-Score lag, desto häufiger wurden signifikante Tumore gefunden. Aus 66 PI-RADS 5 -Läsionen wurden zu 51,5 % signifikante Tumore und nur zu 12,1 % nicht signifikante Tumore gezielt nachgewiesen. Wenn eine PI-RADS 4 -Läsion vorlag, wurde zu 28,5 % ein signifikantes und zu 14,3 % ein nicht signifikantes Karzinom entdeckt. Waren die MRT -Läsionen im Vorfeld fraglich auffällig (PI-RADS 3) wurden aus 90 Biopsien nur 14 signifikante Tumore gezielt detektiert (15,6 %). PI-RADS < 3 -Läsionen ergaben keinen Tumornachweis. Die Korrelation von PI-RADS-Score und Detektionsraten klinisch signifikanter Tumore durch die gezielte Biopsie ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und in Abbildung 11 dargestellt.

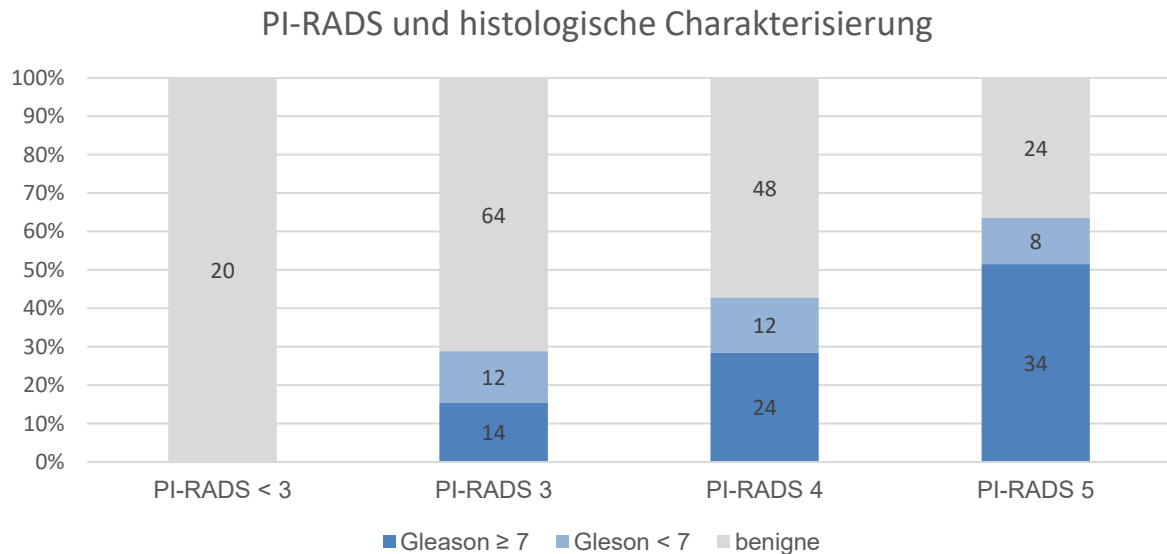


Abbildung 10: PI-RADS und histologische Charakterisierung

Anzahl der PI-RADS-Läsionen nach histologischer Charakterisierung auf Läsionsebene.

### 3.3.2.7 Größe der MRT - Läsion

Wenn die Indexläsion der Patienten einen maximalen Durchmesser von mehr als 10 mm hatte, lag die Tumordetektionsrate bei 72,2 %, bei kleineren Läsionen bei 57,5 % ( $p = 0,027$ ). Bei der systematischen Biopsie wurden 67 % ( $\geq 10$  mm) gegenüber 54 % ( $< 10$  mm) Prostatatumore detektiert ( $p = 0,055$ ).

Hingegen führte eine Indexläsion von  $> 10$  mm Durchmesser zu einem signifikant höheren Tumornachweis durch die gezielte Prostatabiopsie. Hierbei lag die Tumordetektionsrate bei 57,7 % ( $\geq 10$  mm) gegenüber 38,1 % ( $< 10$  mm) ( $p = 0,004$ ).

Tabelle 14: Detektionsraten nach Größe der MRT-Läsion

	MRT-Läsion $\geq 10$ mm	MRT-Läsion $< 10$ mm	p - Wert
<b>Kombiniert</b>	72,2 %	57,5 %	<b>0,027</b>
<b>Systematisch</b>	67 %	54 %	0,055
<b>Gezielt</b>	57,5 %	38,1 %	<b>0,004</b>

Tumordetektionsraten der verschiedenen Biopsietechniken nach maximalem Durchmesser der MRT-Indexläsion in mm.

In der folgenden Tabelle 15 wurden die Ergebnisse der bivariaten Analysen zusammengefasst. Es konnten so fünf verschiedene Einflussfaktoren auf die Detektion mittels gezielter Prostatabiopsie auffindig gemacht werden.

Tabelle 15: Bivariate Analysen der untersuchten Einflussgrößen

	<b>RR</b>	<b>95 % KI</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Alter <math>\geq</math> 70 Jahre</b>	1,97	(1,12 – 3,46)	<b>0,019</b>
<b>PSA <math>\geq</math> 10 ng/ml</b>	1,64	(0,91 – 2,96)	0,102
<b>DRU suspekt</b>	4,4	(1,97 – 9,81)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Prostatavolumen <math>\geq</math> 40 ml</b>	0,67	(0,37 – 1,21)	0,187
<b>Positive Vorbiopsie</b>	0,83	(0,42 – 1,65)	0,6
<b>Negative Vorbiopsie</b>	1,69	(0,96 – 2,98)	0,071
<b>PI-RADS 4/5</b>	2,63	(1,38 – 5,01)	<b>0,003</b>
<b>Max. Läsionsdurchmesser <math>\geq</math> 10 mm</b>	2,38	(1,32 – 4,3)	<b>0,001</b>
<b>Facharztstatus</b>	1,15	(0,56 – 2,35)	0,702
<b>Biopsieerfahrung <math>\geq</math> 8</b>	3,22	(1,63 – 6,36)	<b>&lt; 0,001</b>

Bivariate Analysen: Relatives Risiko (RR), 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Wert der untersuchten Einflussgrößen bezogen auf den Tumornachweis durch die gezielte Biopsie.

### 3.3.3 Multivariate Analyse der signifikanten Einflussfaktoren

Durch bivariate Analysen konnten einige signifikante Einflussfaktoren für die Tumordetektion mittels gezielter Biopsie ermittelt werden. Um zu untersuchen, ob diese gefundenen Korrelationen unabhängig voneinander vorliegen und die Faktoren sich gegenseitig beeinflussen, wurden diese gemeinsam in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell analysiert.

Tabelle 16: Multivariate Analyse der potentiellen Einflussgrößen

	<b>RR</b>	<b>95 % KI</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Alter <math>\geq</math> 70 Jahre</b>	1,75	(0,97 – 3,14)	0,063
<b>DRU suspekt</b>	6,53	(3,02 – 14,11)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PI-RADS 4/5</b>	2,16	(1,16 – 4,03)	<b>0,015</b>
<b>Max. Läsionsdurchmesser <math>\geq</math> 10 mm</b>	2,7	(1,51 – 4,83)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Biopsieerfahrung <math>\geq</math> 8</b>	2,75	(1,48 – 5,09)	<b>0,001</b>

Multivariates logistisches Regressionsmodell: Relatives Risiko (RR), 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Wert der potenziellen Einflussgrößen bezogen auf den Tumornachweis durch die gezielte Biopsie.

Es zeigte sich, dass vier der untersuchten Einflussgrößen, suspekter DRU-Befund, PI-RADS 4 oder 5 -Läsion, Läsionsdurchmesser von  $\geq 10$  mm und die Biopsieerfahrung von  $\geq 8$  durchgeführten Biopsien unabhängige Faktoren für die Tumordetektion durch die gezielte Biopsie waren.

Die Trainingserfahrung von  $\geq 8$  durchgeführten Biopsien ging mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos für einen Tumornachweis durch die gezielte Biopsie einher (RR 2,75; Konfidenzintervall (1,48 - 5,09)). Mit einem relativen Risiko von 6,53 (Konfidenzintervall 3,02 - 14,11) führte ein suspekter DRU-Befund signifikant häufiger zu einem Tumornachweis. Weiterhin lag das relative Risiko mit 2,16 (Konfidenzintervall: 1,16 - 4,03) bei Patienten mit einem PI-RADS-Score von  $\geq 4$  signifikant höher, genauso wie das relative Risiko von 2,7 (Konfidenzintervall: 1,51 - 4,83) bei einer maximalen Läsionsausdehnung von  $\geq 10$  mm.

Das Alter hatte mit einem relativen Risiko von 1,75 (Konfidenzintervall 0,95 - 3,14,  $p = 0,063$ ) keinen unabhängigen Einfluss auf das Detektionsergebnis.

### 3.4 Biopsiedauer

Die Dauer, in der eine Untersuchung ausgeführt wird, hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers sowie der Ausführungshäufigkeit ab.

Um die Biopsiedauer, als zusätzliche Messgröße des Trainingseffektes, in dieser Studienkohorte zu analysieren, konnte die Biopsiedauer von 179 Biopsien aus der Biopsie-Software extrahiert werden. 130 Datensätze entfallen auf Biopsien, die durch Fachärzte durchgeführt wurden, die übrigen 49 Datensätze auf die Assistenzärzte. 31 der 210 Datensätze enthielten keine vollständigen Daten zur Zeiterfassung und konnten daher in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

Die mediane Gesamtdauer betrug 17:02 Minuten mit einem Minimum von 7:04 Minuten und Maximum von 92:04 Minuten. Die Vorbereitungsdauer variierte zwischen 2:22 Minuten und 22:58 Minuten (Median: 6:54 Minuten). Die Biopsiephase dauerte im Median 9:53 Minuten (4:26 - 82:02 Minuten).

In Abbildung 12 sind die Biopsiezeiten über den Studienzeitraum nach Untersuchergruppen getrennt aufgetragen.

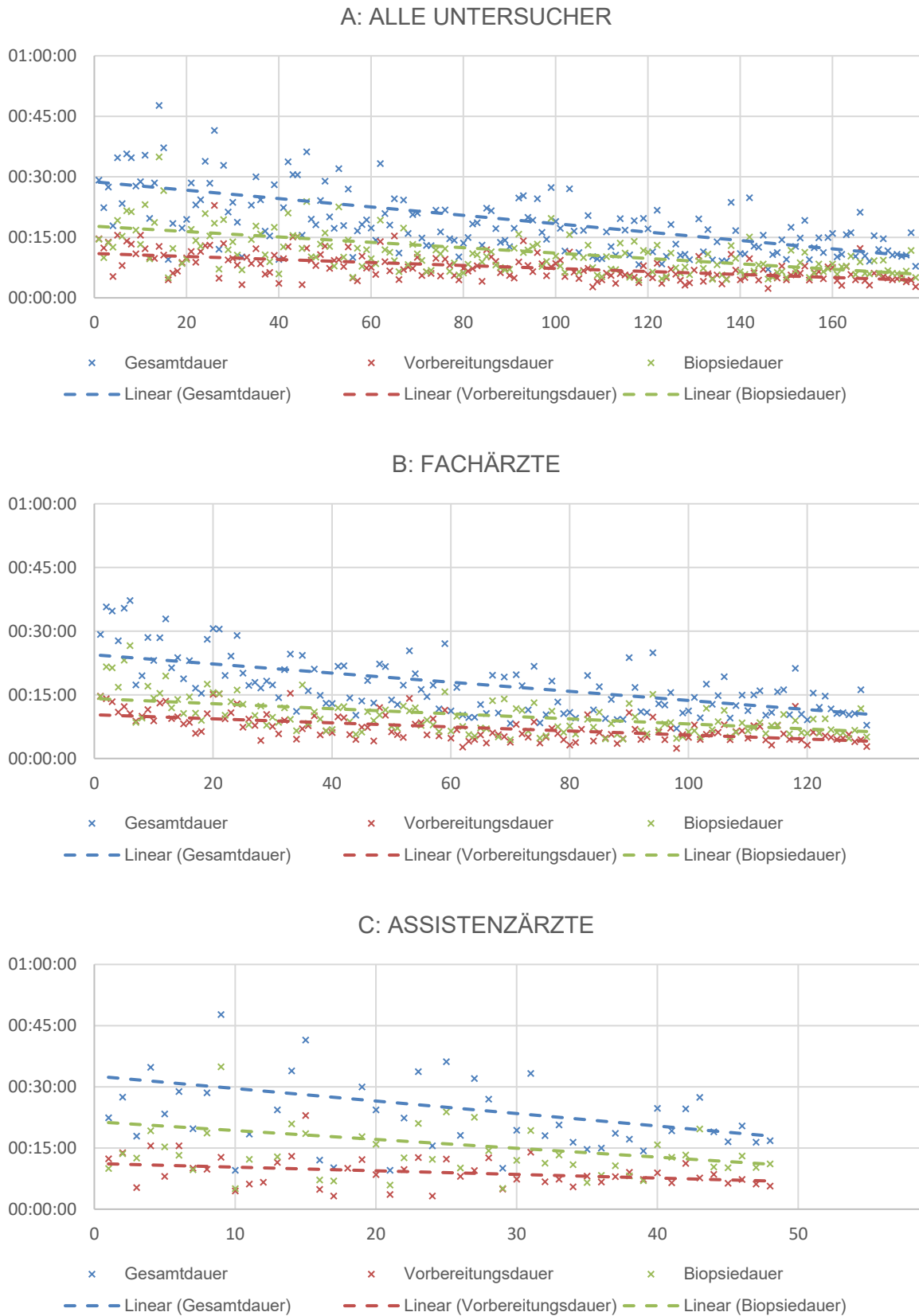


Abbildung 11: Biopsiezeiten im Verlauf

Biopsiezeiten aller Untersucher (A), aller Fachärzte (B) und aller Assistenzärzte (C). Die durchgeführten Biopsien sind nach aufsteigender Anzahl aufgeführt. (Kreuze = Einzelwerte, Linien = lineare Trendlinie)

Es lässt sich eine kontinuierliche Reduktion der Untersuchungsdauer mit zunehmender Biopsieerfahrung der Untersucher feststellen. Diese Beobachtung bestätigt sich bei allen Untersuchergruppen (alle Untersucher, Fachärzte und Assistenzärzte). Ebenso erbrachte der Rangkorrelationskoeffizient eine negative Korrelation der Biopsienummer mit der Biopsiedauer ( $r = -0,593$ ,  $p < 0,001$ ). Es ergab sich bei den ersten 20 Biopsien durch die verschiedenen Untersucher eine mediane Gesamtdauer von 28:08 Minuten. Im Gegensatz dazu lag die mediane Gesamtdauer der letzten 20 in dieser Studie erfassten Biopsien (Biopsien 160 - 179) bei 11:16 Minuten.

Betrachtet man die Untersuchungsdauer bezogen auf die beiden Biopsiegruppen mit geringer und hoher Erfahrung (ober- und unterhalb des Erfahrungswertes von acht durchgeführten Biopsien pro Untersucher), so ergibt sich ein ähnliches Resultat.

Die mediane Gesamtdauer der Biopsien war signifikant länger in der Biopsiegruppe mit geringerer Erfahrung als in der Gruppe mit höherer Erfahrung (20:06 Minuten vs. 14:45 Minuten,  $p < 0,001$ ).

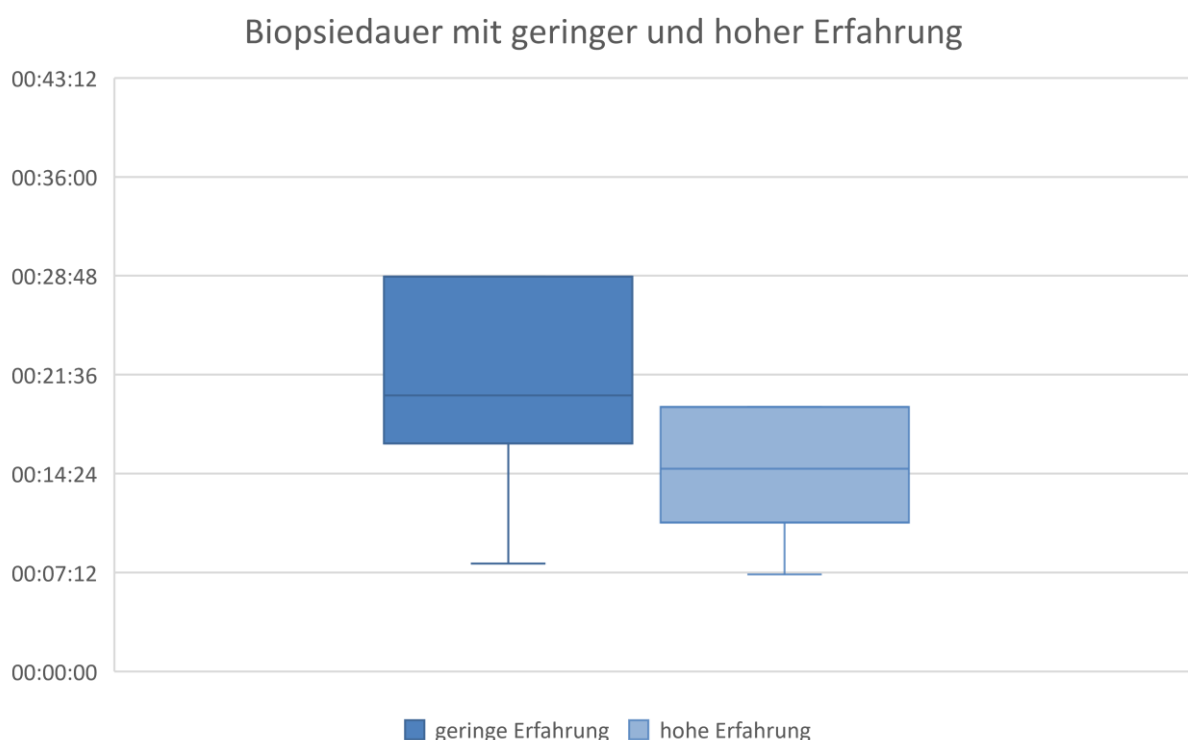


Abbildung 12: Biopsiedauer und Biopsieerfahrung

Biopsiedauer von Untersuchern mit geringer und hoher Biopsieerfahrung (Erfahrungsgrenzwert  $\geq 8$  durchgeführte Biopsien). Abgebildet sind Median, oberes und unteres Quartil, sowie der Minimalwert. Der ausreißende Maximalwert ist in der Berechnung berücksichtigt, in der Abbildung aber nicht dargestellt.

In Abbildung 13 sind die Ergebnisse in Relation zur Biopsieerfahrung dargestellt. Nach acht durchgeführten Biopsien war die mediane Dauer der gesamten Biopsieprozedur aus Planungsphase, gezielter und systematischer Biopsieentnahme mit < 15 Minuten bereits relativ kurz. Darüber hinaus nahm die Varianz der Biopsiedauer mit der größeren Erfahrung ab.

### 3.5 Komplikationsraten

Die Biopsie-bezogene Komplikationsrate lag bei 16,67 %. Insgesamt ergaben sich 35 Komplikationen bei 33 Patienten. Die häufigste Komplikation war hierbei eine milde perianale Blutung direkt nach der Biopsie (16 Patienten), gefolgt vom postoperativen Harnverhalt (zehn Patienten). Alle weiteren Komplikationen traten deutlich seltener auf. Eine Hämaturie wurde viermal berichtet. Dreimal kam es zu einer Prostatitis im Verlauf und zwei Patienten entwickelten eine Sepsis.

Bei Untersuchern mit „geringer Erfahrung“ ergaben sich insgesamt 14 Komplikationen und bei denen mit „hoher Erfahrung“ 21 Komplikationen. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,548$ ).

Tabelle 17: Biopsie - bezogene Komplikationsraten

	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
<b>Alle Komplikationen</b>	35	16,67 %
<b>Perianale Blutung</b>	16	7,62 %
<b>Harnverhalt</b>	10	4,76 %
<b>Hämaturie</b>	4	1,9 %
<b>Prostatitis</b>	3	1,43 %
<b>Sepsis</b>	2	0,95 %

Häufigkeiten und Raten von Biopsie - bezogenen Komplikationen bei 210 durchgeführte Biopsien.



## 4 DISKUSSION

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms und die Prostatabiopsie erfahren eine ständige Weiterentwicklung. Trotz der weiterhin bestehenden Empfehlung zur systematischen zehn- bis zwölffachen Biopsie in der primären Diagnostik werden gezielte Fusionsbiopsietechniken bereits in aktuellen Leitlinien berücksichtigt.[1] War der Einsatz dieser Verfahren anfangs auf die Re-Biopsie bei negativer Vorbiopsie beschränkt, erweitert sich das Einsatzspektrum mittlerweile auf die Active Surveillance sowie die fokalen Therapien und wird darüber hinaus für die primäre Diagnostik vor Erstbiopsie diskutiert.[97] Bisher konnte sich keine der unterschiedlichen Fusionsbiopsietechniken deutlich von den anderen absetzen, sodass weiterhin vielfältige technische Lösungen verfügbar sind.[59,98] Vor diesem Hintergrund sollten die Biopsiegenauigkeit der Verfahren, sowie Vor- und Nachteile weitergehend evaluiert werden. Eine objektivierbare Bewertungsmethode für die Qualität eines Verfahrens stellt die jeweilige Tumordetektionsrate dar. Um die Verlässlichkeit eines Systems festzustellen, ist es unerlässlich, die Reproduzierbarkeit dieser Detektionsraten zu bewerten. Einige aktuelle Studien stellten hier bereits Vorteile der Software-basierten Biopsieplattformen fest, allerdings lässt sich hieraus noch keine klare Empfehlung ableiten.[19,99]

Die vorliegende Arbeit evaluiert diesbezüglich die Software-basierte Fusionsbiopsie mit semi-robotischer Navigation. Neben der Bewertung der erreichten Tumordetektionsraten im Vergleich von systematischer und gezielter Biopsie, legt diese Arbeit einen besonderen Stellenwert auf die Evaluation potenzieller Einflussfaktoren, die auf die Biopsieergebnisse der gezielten Fusionsbiopsie einwirken. Um zusätzlich zu bewerten, wie effizient das System in eine große urologische Einrichtung mit vielen Untersuchern eingepasst werden kann, wurde untersucht, inwieweit Detektion und Untersuchungsdauer untersucherabhängig sind und einem Trainingseffekt unterliegen.

### 4.1 Diskussion der Studienkohorte

Für diese Studie wurden Daten der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim erhoben. Mit der Einführung des Artemis<sup>TM</sup> Fusionssystems konnten in einem 17-monatigen Zeitraum 210 Prostatabiopsien in die Studie eingeschlossen

werden. Die Studienkohorte beinhaltet die ersten an der Klinik durchgeführten Fusionsbiopsien, bei denen das System für die Untersucher noch unbekannt war und die Fusionsbiopsie noch nicht „routinemäßig“ durchgeführt wurde. Gerade bei den ersten Biopsiedurchführungen konnten die Untersucher noch nicht auf Erfahrungswerte zurückgreifen, sondern mussten den Umgang mit dem System erst erlernen. Es wurde demnach angenommen, dass sich die Erfahrungswerte mit jeder durchgeführten Biopsie kontinuierlich aufbauten. Dies ermöglichte die Evaluation, ob und ab wann die Erfahrung des Untersuchers die Tumordetektion beeinflusst.

Um die zeitliche Reihenfolge der durchgeführten Fusionsbiopsien möglichst lückenlos zu wahren, wurden alle konsekutiv durchgeführten Biopsien, bei denen eine, den Qualitätskriterien entsprechende, mpMRT vorlag (MRT-Läsion mit zugeordnetem PI-RADS-Score), erfasst. Hieraus ergab sich ein heterogenes Bild an verschiedenen Biopsieindikationen (siehe Kapitel 2.1.1). Es war demnach nicht möglich beispielsweise einzig Erstbiopsie-Patienten oder nur Re-Biopsie-Patienten einzuschließen, wie es häufig in kontrolliert randomisierten Studien zur Fusionsbiopsie üblich ist.[64,100-102] In dieser Studienkohorte wurde bei 37,6 % der Patienten erstmalig eine Prostatabiopsie durchgeführt. Dies stimmt nahezu mit den Daten einer vergleichbaren Studie von Mager et al. überein.[87] 62,4 % der Patienten erhielten eine Wiederholungsbiopsie nach negativer Vorbiopsie (40,5 %) oder positiver Vorbiopsie (21,9 %). Insgesamt ist festzustellen, dass die Kohorten in Studien zur Untersuchung der Biopsiegenauigkeit mit der gezielten Biopsie eine große Varianz in Bezug auf die Biopsieindikation aufweisen[86,99]. Die Kohorte dieser Arbeit lässt dennoch Rückschlüsse auf die Biopsieergebnisse der drei verschiedenen Indikationsstellungen zu.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 66,6 Jahre (45,2 - 83,6). Der mediane PSA-Wert zum Biopsiezeitpunkt lag in der Studienkohorte bei 8,3 ng/ml. Das Prostatavolumen wurde im Median mit 40 ml angegeben. Alle drei Ergebnisse sind mit denen anderer Studien zur Prostatabiopsie vergleichbar.[60,65,86,87,100,103,104] Bei 20,4 % der durchgeführten Biopsien ergab sich durch eine auffällige digital rektale Untersuchung der Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Dieser Anteil bestätigt sich bei ähnlichen, prospektiv angelegten Fusionsbiopsiestudien (14 % - 28 %).[64,65,104] Diese Studie identifizierte bei 210 Patienten 260 MRT-Läsionen (Median: 1 (1 - 3)). Der Median entsprach dem der Literatur.[87,99] Die Verteilung der vergebenen PI-RADS-Scores (PI-RADS 1 - 5) für die MRT-Läsionen können je nach

Studie divergieren. In den Kohorten von Otti et al. und Meng et al. sind 43,9 % beziehungsweise zirka 31 % der klassifizierten Läsionen PI-RADS < 3, wohingegen Porpiglia et al. und John et al. keine PI-RADS-Läsionen < 3 für die Fusionsbiopsie eingeschlossen haben.[88,100,105,106] Bei älteren Studien wurden mitunter alternative Scoring-Systeme mit einer Likert-Skala verwendet. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich 7,7 % PI-RADS-Läsionen < 3. PI-RADS 3-Läsionen lagen zu 34,6 %, PI-RADS 4 - und 5 -Läsionen zu 32,2 % und 25,4 % vor. Diese Verteilung entspricht nahezu der aus der Studie von Cash et al. mit 408 Studienteilnehmern (PI-RADS 2/ 3/ 4/ 5: 8 %/ 28 %/ 37 %/ 27 %) Cash et al. berücksichtigte in seiner Studie allerdings keine Patienten mit positiver Vorbiopsie, wie unter Active Surveillance -Therapie.[107] Gegebenenfalls liegen bei solchen Patienten unter Active Surveillance, also mit Niedrigrisiko-Karzinomen, geringere PI-RADS-Scores vor, was die erhöhte Anzahl von PI-RADS 3 -Läsionen in der vorliegenden Arbeit erklären könnte. Insgesamt verdeutlicht die Varianz der PI-RADS-Distribution in den Studien die Heterogenität der verschiedenen Studienpopulationen, aber auch die Variabilität der radiologischen Befundung.

Die räumliche Ausdehnung der MRT-Läsionen wurden in vergleichbaren Studien in der Regel nicht angegeben. Ansonsten existieren uneinheitliche Angaben wie das Volumen oder der maximale Durchmesser einer Läsion. Der mediane maximale Läsionsdurchmesser von 12 mm dieser Arbeit stimmt näherungsweise mit den Angaben aus der PROFUS-Studie überein.[99]

#### 4.2 Diskussion der Tumordetektionsraten

Ein zentraler Wert, an dem sich Studien über Prostatabiopsien messen lassen müssen, sind die Tumordetektionsraten. Sie dienen nicht nur dem Vergleich von etablierten und neuen Biopsietechniken, sondern sind auch Ausdruck der Risikokonstellation eines Studienkollektiv für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Sie ermöglichen damit den Vergleich von ähnlich ausgerichteten Studien.

In der Literatur zu MRT/TRUS-Fusionsbiopsien finden sich Angaben zur Gesamtdetektionsrate von Prostatakarzinomen von 34 % - 65 %.[20,63,64,100,101,103,104,107-110] Die Studien kommen jedoch in der Frage, ob die systematische oder die gezielte Fusionstherapie höhere Tumordetektionsraten erzielen, zu unterschiedlichen Antworten. Pokorny et al. zeigten bei 223 Erstbiopsien nicht nur eine Gesamtdetektionsrate von 64 %, sondern auch einen klaren

Detektionsvorteil auf Seiten der gezielten Biopsiemethode (57 % systematisch vs. 70 % gezielt).[64] Als kontrollierte Studie vergleicht die Arbeit allerdings zwei Patientengruppen (gezielte Biopsie - Gruppe vs. systematische Biopsie - Gruppe) miteinander. Dies ist ein Unterschied zum Vorgehen der vorliegenden Arbeit, in der systematische und gezielte Biopsien bei der gleichen Patientengruppe verglichen wurden. Ähnlich wie die vorliegende Arbeit ging die PROFUS-Studie von Wysock et al. vor. Die systematische Biopsie wies bei 55,2 % der Biopsien Tumore nach, wohingegen die gezielte Biopsie bei den gleichen Patienten nur 40,3 % detektierte. Auf Läsionsebene lag die Tumordetektionsrate bei 32 %.[99] Brock et al. erzielten in ihrer Studie geringere Detektionsraten, stellten allerdings ebenso einen Vorteil bei der systematischen Biopsie fest (gezielte Fusionsbiopsie: 26,4 %; systematische Biopsie: 38 %, kombiniert: 43 %).[108] Salami et al. demonstrierten in einer Kohorte von 140 Patienten zur Re-Biopsie nach negativer Vorbiopsie eine Gesamtdetektionsrate von 65 % ohne einen signifikanten Unterschied zwischen der systematischen und gezielten Biopsiemethode.[63] In zwei groß angelegten prospektiven Studien mit Kohorten von über eintausend Patienten von Siddiqui et al. und Filson et al. wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt. Die Gesamtdetektionsraten lagen bei 56,2 % (Siddiqui et al.) und 59 % (Filson et al.). Die Detektionsraten von gezielter und systematischer Biopsie lagen bei Siddiqui et al. nahezu identisch bei zirka 46 %, wobei Filson et al. wiederum vermehrt Tumore durch die systematische Biopsie detektierten (49,3 % vs. 43,6%).[62,71]

Für das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit (n = 210 Patienten) ergab sich eine Tumordetektionsrate von 64,3 %. Die systematische Stanzbiopsieentnahme mittels Artemis™ System erreichte eine Detektionsrate von 60 %. Sie detektierte damit insgesamt 27 Tumore mehr als die gezielte Fusionsbiopsie. Diese erreichte eine Detektionsrate von 47,1 % bei 210 Biopsien und 40,4 % bei 260 Läsionen. Die PROFUS-Studie, die auch mit dem Artemis™ System arbeitete, erreichte ganz etwas geringere Raten (systematisch vs. gezielt: 55,2 % vs. 40,3 %).[99]

Zusammenfassend sind die Tumordetektionsraten der vorliegenden Studie gerade im Vergleich mit den Ergebnissen der oben angesprochenen Studien, die teils unterschiedliche MRT/TRUS-Fusionsplattformen genutzt haben, hoch. Dies könnte damit erklärt werden, dass in dieser Studie auch Patienten mit positiver Vorbiopsie eingeschlossen wurden. Die Tumorprävalenz in dieser Subgruppe sollte schließlich bei nahezu 100 % liegen und es wäre zu erwarten, dass einmal gefundene Tumore in

einer Re-Biopsie erneut detektiert werden. Allerdings erreichte gerade diese Subgruppe in dieser Arbeit mit 58,7 % die geringste Detektionsrate (siehe Tabelle 11). In der Subgruppe aus Patienten mit negativer Vorbiopsie ergab sich die höchste Detektionsrate mit 67,1 %. Bei Erstbiopsie-Patienten wurde zu 64,6 % Tumore detektiert. Auch wenn diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, ist es ein unerwartetes Ergebnis.

Noch etwas fällt in der Subgruppe der Patienten mit positiver Vorbiopsie auf. Die gezielte Biopsietechnik erreichte in dieser Subgruppe geringere Detektionsraten als die systematische Technik (gezielt vs. systematisch: 39,1 % vs. 58,7 %). Dies könnte darin begründet sein, dass die Patienten aus dieser Subgruppe hauptsächlich in Active Surveillance -Therapie waren. Im Vorfeld wurden bei diesen Patienten demnach Niedrigrisiko-Karzinome nachgewiesen. Aus der Literatur ist bekannt, dass die mpMRT und gezielte Fusionsbiopsieverfahren solche klinisch nicht-signifikanten Niedrigrisiko-Tumore seltener nachweisen.[19,61,67-69,111]

Auch im gesamten Datensatz der vorliegenden Arbeit lässt sich bestätigen, dass das gezielte Verfahren weniger Niedrigrisikotumore nachweist (gezielt vs. systematisch: 30 vs. 54 detektierte Niedrigrisiko-Karzinome). Die gezielte Biopsie wies damit nur zirka halb so viele Niedrigrisiko-Tumore wie die systematische Biopsie nach.

Ein etwas anderes Bild ergibt sich bei klinisch signifikanten Tumoren (Gleason  $\geq 7$ ). Hierbei wird in vielen Studien ein Detektionsvorteil der gezielten Verfahren herausgearbeitet. [19,61,67-69,111] In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich dies allerdings nicht. Die gezielte Fusionsbiopsietechnik wies sogar etwas weniger klinisch signifikante Prostatakarzinome nach als die systematische Technik. Die systematische Biopsie detektierte insgesamt vier klinisch signifikante Tumore mehr (gezielt vs. systematisch: 69 vs. 73). Nichtsdestotrotz basiert der Detektionsvorteil der systematischen Biopsie maßgeblich auf der besseren Detektion von Niedrigrisiko-Tumoren (24 zusätzliche Tumore), als auf der besseren Detektion von Intermediär- und Hochrisiko-Tumoren (4 zusätzliche Tumore).

Beim genaueren Blick auf die unterschiedlichen Detektionsraten ist zudem festzustellen, dass beide Biopsieverfahren einige Tumore übersahen, die vom jeweils anderen System gefunden wurden (siehe Abbildung 7). Die gezielte Fusionsbiopsie verfehlte in dieser Kohorte 27,4 % der Tumore, die von der systematischen Biopsie detektiert wurden (37 übersehene Tumore aus 127 systematisch detektierten Tumoren). Dieser Wert liegt etwas höher als Werte aus anderen Studien (15 % - 22

%), die jeweils unterschiedliche MRT/TRUS-Fusionsplattformen genutzt hatten. Diese Studien beschreiben 4 bis 18 % übersehene klinisch signifikante Tumore (nach Epstein-Kriterien) durch die gezielte Biopsie.[63,87,107,108] Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Hier wurden 13,2 % der klinisch signifikanten Tumore (Gleason  $\geq$  7) verfehlt. Diese Daten sind mit den Angaben aus der Literatur wegen unterschiedlicher Annahmen von klinischer Signifikanz zwar nicht direkt vergleichbar, zeigen aber dennoch die gleiche Tendenz. Auch die systematische Biopsie hat in dieser Kohorte einige Prostatakzinome im Vergleich zur gezielter Biopsie übersehen (7,4 % aller Tumore). Hierbei wurden 9,2 % der signifikanten Karzinome verfehlt. Beide Biopsieverfahren übersahen somit einen relevanten Anteil an klinisch signifikanten Tumoren.

Zusammenfassend war in dieser Studie die Kombination aus systematischer und gezielter Prostatabiopsie den einzelnen Verfahren überlegen. Dies galt sowohl beim Gesamtumornachweis als auch bei der Detektion klinisch signifikanter Karzinome. Viele aktuelle Studien kamen hier zum gleichen Ergebnis. [63,71,108,110]

#### 4.3 Diskussion der Einflussfaktoren auf die Detektion

Die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie ist eine sehr komplexe Untersuchungsmethode. Ihre Detektionsergebnisse können von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. In der aktuellen Literatur zur gezielter Fusionsbiopsie wurden bereits verschiedene Einflussfaktoren wie das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, der PSA-Wert, die PSA-Dichte, die Stärke des Malignitätsverdacht in der MRT (beispielsweise der PI-RADS-Score), das Prostatavolumen, die Läsionsgröße in der MRT oder die Untersuchererfahrung diskutiert.[20,63,71,86,99,103,112,113] Teilweise konnten diese Parameter in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Es wurden vier unabhängige Einflussfaktoren auf die Detektionsraten der gezielter Fusionsbiopsie festgestellt: die Untersuchererfahrung von  $\geq$  8 durchgeführten Artemis™ Biopsien, die PI-RADS-Läsion von 4 oder 5, der suspekter Tastbefund in der DRU, sowie der Durchmesser der MRT-Läsion von  $\geq$  10 mm.

##### 4.3.1 Diskussion des Einflusses von Untersuchererfahrung

Wie beschrieben, variieren die Tumordetektionsraten der Fusionsbiopsie in der Literatur teilweise deutlich. Neben der Nutzung unterschiedlicher Biopsiesysteme oder

heterogenen Studienpopulationen können auch die verschiedenen Erfahrungsstände der Urologen im Umgang mit den Biopsiesystemen die Detektionsunterschiede begünstigt haben. In mehreren Studien konnten solche Effekte bereits nachgewiesen werden. Die Tumordetektionsraten waren in diesen Studien mit der Einführung eines Fusionsbiopsiesystems deutlich geringer als Detektionsraten durch den selben Untersucher im Verlauf.[86-88,114] Demzufolge nehmen die Untersuchererfahrung und Trainingseffekte Einfluss auf die Tumordetektion. Ziel des Artemis™ System ist es solche Einflüsse durch Automatisierung und den semi-robotisch geführten Tracking-Arm zu minimieren. Es wurde demnach als zentrales Ziel dieser Studie untersucht, ob und inwieweit sich die Untersuchererfahrung auf die Tumordetektionsraten und Biopsiedauer mit dem Artemis™ System auswirkt.

Die Detektionsrate der gezielten Biopsie auf Läsionsebene stieg mit der Anzahl durchgeführter Prozeduren deutlich an. Wenn Urologen bereits auf eine Biopsieerfahrung von sieben Prozeduren zurückblicken konnten, entdeckten sie signifikant mehr Tumore in den darauffolgenden gezielten Biopsien. Die Tumordetektionsraten waren bei diesen Biopsien dann mehr als doppelt so hoch (geringe Erfahrung: 23,0 % vs. hohe Erfahrung: 49,0 %,  $p < 0,001$ ). Dieser Grenzwert von sieben durchgeführten Biopsien stellt keinen absoluten Wert, jedoch einen Richtwert an Untersuchererfahrung dar, der zur akkuraten und verlässlichen Tumordetektion mit dem System benötigt wird. Bei Biopsien, die von unerfahrenen Untersuchern (in dieser Studie: erste bis siebte Biopsie) durchgeführt werden, liegt demnach ein höheres Risiko vor, Tumore zu übersehen.

Um andere Einflüsse auf diesen Detektionsunterschied auszuschließen, wurden die beiden Biopsiegruppen „niedrige Erfahrung“ und „hohe Erfahrung“ miteinander verglichen. Es zeigten sich hierbei weitestgehend homogene Charakteristika beider Biopsiegruppen. Keiner der potentiell unabhängigen Einflussfaktoren war signifikant überrepräsentiert. Lediglich wurden in der Gruppe „hohe Erfahrung“ signifikant mehr Biopsien durch urologische Fachärzte durchgeführt. Dies ist nicht verwunderlich, weil die einzelnen Fachärzte deutlich mehr Biopsien durchgeführt haben als die einzelnen Assistenzärzte (135 Biopsien durch 4 Fachärzte, 30 Biopsien durch 2 Assistenzärzte). Dennoch wäre eine Verzerrung der Ergebnisse hierdurch möglich. Urologische Fachärzte verfügen schließlich über größere Erfahrung bezüglich TRUS-gesteuerter zwölfmal Biopsien und besitzen potentiell bessere anatomische Kenntnisse. Tatsächlich wiesen in dieser Kohorte die Fachärzte mehr Tumore mittels

systematischer Biopsie nach als die Assistenzärzte (62,4 % vs. 52,8 %,  $p = 0,218$ ). Dieses Ergebnis konnte sich bei der gezielten Biopsie allerdings nicht wiederholen. Auf Läsionsebene detektierten Fach- und Assistenzärzte nahezu gleich viele Tumore (40,3 % vs. 40,4 %). Auf Biopsieebene detektierten die Assistenzärzte sogar mehr Tumore (45,9 % vs. 50,9 %). Dies könnte dadurch erklärt sein, dass sich Assistenzärzte vor der Bildfusion durch Rückfragen an Kollegen oder Radiologen häufiger absichern. Allerdings konnte dies retrospektiv nicht mehr analysiert werden. Zusammenfassend nahm der Ausbildungsstand keinen Einfluss auf das Biopsieergebnis der gezielten Biopsie. Dies wird auch dadurch unterstützt, dass sich der Erfahrungswert von sieben durchgeführten Prozeduren sowohl in der Gruppe der Fach- als auch Assistenzärzte bestätigte.

Ein Zusammenhang zwischen Untersuchererfahrung und Biopsieergebnis wurde in anderen Studien methodisch unterschiedlich nachgewiesen. In einer Studie von Calio et al. mit 1528 Biopsien wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren Verbesserungen der Tumordetektion der Fusionsbiopsien nachgewiesen. Die Autoren werteten die ersten 230 Fusionsbiopsien in über zwei Jahren als Lernphase, in der die gezielte Biopsie im Vergleich zur systematischen Biopsie ähnlich viele Tumore nachwies. Dies deckt sich mit den Detektionsergebnissen der vorliegenden Arbeit. Im weiteren Studienverlauf verbesserten sich die gezielten Tumordetektionsraten bei Calio et al. weiter. Allerdings wurde während des langen Erhebungszeitraums das Fusionsbiopsiesystem gewechselt (initial ein Prototyp zu Forschungszwecken, im Verlauf UroNav, Invivo, Florida, USA), sodass eine Beeinträchtigung der Biopsieergebnisse zu erwarten ist.[86] Meng et al. führten über vier Jahre gezielte und systematische Biopsien durch und teilten ihre Studienkohorte in sieben konsekutive Biopsiegruppen mit jeweils 190 Patienten ein. Beim Vergleich der Detektionsraten von der ersten und der letzten Biopsiegruppe ergab sich eine signifikante Erhöhung von 50 % auf 76 %, bezogen auf Patienten mit PI-RADS 4 und 5 -Läsionen. Meng et al. nutzten wie in dieser Studie das Artemis™ System.[88] Mager et al. konnten über einen Vierjahreszeitraum einen Trainingseffekt bereits zwischen zwei deutlich kleineren Biopsiegruppen von 42 Patienten nachweisen. Ein Biopsie-unerfahrener Urologe führte die Biopsien mit einem rigiden Fusionssystem durch. Die Detektionsraten erhöhten sich von 33 % auf 75 % nach 42 durchgeführten Biopsien. Zusätzlich verkürzte sich die Biopsiedauer im Studienzeitraum deutlich von 45 Minuten auf 25 Minuten.[87] Die fortschreitende Erfahrung des Untersuchers kann hiermit auf



eine zweite Weise, über die Biopsiedauer, gemessen werden. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine deutliche und kontinuierliche Verkürzung der Biopsiezeiten mit zunehmender Untersuchererfahrung festgestellt werden. Benötigten die Assistenzärzte zu Beginn noch etwas mehr Zeit als die Fachärzte, glichen sich die Zeiten nach und nach an (siehe Abbildung 12). Bei den letzten 20 durchgeführten Biopsien lag die mediane Biopsiezeit nur noch bei 11:18 Minuten. Auch konnten signifikante Verkürzungen der Biopsiedauer nach Erreichen des Erfahrungswerts von sieben durchgeführten Biopsien ermittelt werden. Zunehmende Biopsieerfahrung ging damit nicht nur mit einer signifikant höheren Detektionsrate einher, sondern auch mit einer signifikanten Verkürzung der Biopsiedauer. Der technische Aufwand und die komplexere Bedienung des Artemis™ Biopsiesystems scheinen also schnell für die Untersucher erlernbar zu sein.

Die Komplikationsraten dieser Studie sind insgesamt betrachtet gering.[44] Es konnte demnach hieraus keine Korrelation mit dem Erfahrungsstand des Untersuchers abgeleitet werden.

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass ein positiver Effekt der Untersuchererfahrung auf die Detektion schon deutlich früher eintreten könnte als bisher angenommen. Dies könnte einerseits durch die semi-robotische Unterstützung des Artemis™ Systems begründet sein. Andererseits könnte in den Analysen der vergleichbaren Studien dieser frühe Effekt von Trainingserfahrung verschleiert worden sein. Schließlich versuchten diese Studien den Trainingseffekt durch die Einteilung ihrer Kohorten in chronologische Gruppen von minimal 42 Patienten (bei Mager et al.) nachzuweisen.[86-88] Effekte, die möglicherweise innerhalb der ersten Analysegruppen stattgefunden haben, könnten auf diese Weise in den Analysen unberücksichtigt geblieben sein.

#### 4.3.2 Diskussion weiterer Einflussfaktoren

Das zunehmende Lebensalter ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms.[5] Das spiegelte sich auch in der Detektion durch die Prostatabiopsie wider. In dieser Studie korrelierte ein Alter von  $\geq 70$  Jahren mit einem positiven Tumornachweis. In der multivariaten Analyse war das Alter jedoch kein unabhängiger Prädiktor für ein positives Tumorergebnis ( $p = 0,063$ ). Unabhängig davon lässt sich aus den Ergebnissen der Literatur von einer positiven Korrelation von Alter und Tumordetektion ausgehen.[4] Calio et al. zeigten beispielsweise, dass das

zunehmende Alter ein unabhängiger Prädiktor für die Detektion von klinisch signifikanten Tumoren mittels Fusionsbiopsie war.[86] Ebenso wiesen die Autoren den PSA-Wert als einen solchen unabhängigen Prädiktor aus. Auch in dieser Studiengruppe erhöhten sich die Tumordetektionsraten mit einem höheren PSA-Wert von  $\geq 10$  ng/ml deutlich (systematisch und gezielte Biopsie: + 12,4 % und + 11,7 %). Allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant ( $p = 0,078$  und  $0,102$ ) und wurde somit in weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Nichtsdestotrotz lässt dies für dieses Studienkollektiv eine Korrelation zwischen PSA-Wert und Tumornachweis vermuten. Der Verdacht für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms mittels MRT-Diagnostik wurde mittlerweile in zahlreichen Studien als einer der stärksten Prädiktoren für das Detektionsergebnis ermittelt.[20,63,71,86,99,103,112] Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann diese Aussage unterstützt werden. Ein verdächtiger PI-RADS-Score von 4 oder 5 war ein unabhängiger Einflussfaktor für einen positiven Tumornachweis in der gezielten Biopsie. Es konnte für das Studienkollektiv ebenso wie bei Cash et al. bestätigt werden, dass die Höhe des PI-RADS-Score mit der Detektion von klinisch signifikanten Tumoren assoziiert ist.[107]

Neben den bisher genannten Faktoren waren die suspekten digitalen rektalen Tastuntersuchungen und die Größe der MRT-Läsion von  $\geq 10$  mm in dieser Studie unabhängige Prädiktoren für die Tumordetektion mittels gezielter Biopsie. Beide Parameter weisen auf ein größeres Tumolvolumen hin. Große Tumore sind leichter und genauer mit der gezielten Biopsie zu identifizieren als kleinere Tumore. Dies wurde bereits in mehreren Studien belegt.[112,113,115] Allerdings ist zu erwähnen, dass nur bei 20,4 % der eingeschlossenen Patienten in dieser Studie überhaupt suspekten Tastbefunde erhoben wurden. Bei den restlichen 79,6 % der Patienten ergab sich dennoch bei 55,7 % ein Tumornachweis. Ein normaler DRU-Befund war damit kaum aussagekräftig. Es bestätigt sich demnach, dass die diagnostische Wertigkeit der DRU begrenzt und sein grundsätzlicher Einsatz beispielsweise zu Screening-Zwecken zu diskutieren ist.[21,115,116] Der Zusammenhang von MRT-Läsionsgröße und Tumordetektionsrate durch die gezielte Biopsie ist nachvollziehbar. Eine große MRT-Läsion sollte bei optimal verteilter systematischer Stanzbiopsie in der Regel aber genauso zu einer Erhöhung der Tumordetektionsraten führen. Aus den Berechnungen dieser Arbeit ergibt sich hierfür allerdings kein statistisch signifikanter Beleg ( $p = 0,055$ ). Ein Zusammenhang kann hier lediglich vermutet werden.

Der Einfluss des Prostatavolumens auf die Detektionsraten muss ebenso gesondert betrachtet werden. Bei der systematischen Biopsiemethode korreliert ein kleines Prostatavolumen signifikant mit einer höheren Tumordetektionsrate ( $p = 0,007$ ). Bei der gezielten Biopsie allerdings fiel dieser Faktor nicht signifikant ins Gewicht ( $p = 0,187$ ). Das ist insofern nachvollziehbar, als dass die Entfernung der zwölf systematisch entnommenen Stanzzyylinder zueinander in einer kleineren Prostata geringer ist. Die Stanzzyylinder erfassen damit potentiell einen größeren Bereich der Prostata und bilden eine kleine Prostatadrüse damit besser histologisch ab, sodass kleine Tumore seltener verfehlt werden. Diese Vermutung wurde 2013 in der Übersichtsarbeit von Jiang et al. bekräftigt.[55] Die gezielte Biopsie sollte diesem Einfluss durch methodische Vorteile nicht unterliegen. Der nicht signifikante Detektionsunterschied von + 9,1 % bei kleinen Prostatadrüsen ( $< 40 \text{ cm}^3$ ) bei der gezielten Biopsie könnte gegebenenfalls durch eine akkuratere Bildfusion bei kleineren Prostatadrüsen erklärt werden. Zudem wurde in aktuellen Arbeiten bereits festgehalten, dass größere Prostatavolumina die MRT/TRUS-Bildfusion und die gezielte Biopsie erschweren.[117] Insgesamt betrachtet scheint das Prostatavolumen in dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Detektion mit der gezielten Biopsie genommen zu haben.

#### 4.4 Limitationen und Ausblick

Über einen Zeitraum von 17 Monaten konnte mit über 200 Fällen eine große Kohorte für diese Arbeit generiert werden, um vergleichbare und verlässliche Ergebnisse für den Gebrauch der Artemis™ Fusionsbiopsie zu erlangen.

Limitiert wird diese Arbeit durch ihren monozentrischen und retrospektiven Studienaufbau. Besonders die Auswertung der fortschreitenden Untersuchererfahrung erforderte eine bestmögliche Beibehaltung der Biopsiechronologie im Studienzeitraum. Daher wurden Studienausschlüsse auf Patienten mit einer unvollständigen MRT-Befundung minimiert. In einigen Fällen konnten deswegen Parameter wie die Biopsiedauer rückwirkend nicht vollständig erhoben werden, sodass hier Subgruppenanalysen nötig waren. Aus diesem Grund handelt es sich auch um ein Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Biopsieindikationen.

In dieser Studie wurden die Detektionsraten der gezielten Fusionsbiopsie mit der systematischen zwölffachen Biopsie verglichen. Hieraus ergeben sich weitere

Limitationen. Erstens ist die genaue Aussage über die diagnostische Genauigkeit der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie nur bedingt möglich, weil Sättigungsbiopsien oder Prostatektomiepräparate den bestmöglichen Referenztest darstellen.[69] Die Sättigungsbiopsie ist jedoch keine Standarduntersuchung zur Prostatakarzinomdiagnostik und nur ein Teil der Patienten wurde prostatektomiert.

Zweitens wurde nicht nur die gezielte, sondern auch die systematische Biopsie unter semi-robotischer Navigation und automatisierter, möglicherweise optimierter Verteilung der systematischen Stanzzyylinder durch das Artemis™ System durchgeführt. Jeder Untersucher biopsierte im Wissen über die Lokalisation der MRT-Läsionen. Es ist denkbar, dass die Positionierung der systematischen Stanzen vor diesem Hintergrund manuell angepasst und nahe der Läsion positioniert wurde. Gegebenenfalls verbesserte dies die Detektionsrate der systematischen Biopsie so maßgeblich, dass Unterschiede zur gezielten Biopsie aufgehoben wurden.[71] Dies könnte also erklären, warum die systematische Biopsie in dieser Arbeit höhere Detektionsraten aufweist.

Zusätzlich fällt auf, dass für diese Studie die Biopsiedaten einer großen Anzahl von Urologen berücksichtigt wurden. Dies könnte die Detektionsraten beeinflusst haben.[118] Die Studie zielte allerdings darauf ab, das Fusionsbiopsiesystem in einem typischen klinischen Alltag einer großen urologischen Klinik zu bewerten. Hierbei sind ein effizienter Arbeitsablauf und Reliabilität zwischen zahlreichen Nutzern zwingend erforderlich. Zudem wurden bei der Analyse des Effektes von Untersuchererfahrung nur die sechs Urologen mit den meisten durchgeführten Biopsien im Studienzeitraum berücksichtigt. Damit unterliegt diese Studie nicht den möglichen Limitationen wie Studien, die sich nur mit der Analyse des Lerneffektes eines einzelnen Untersuchers befassen.

Letztendlich wird die Beurteilung der Lerneffekte bei der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie dadurch erschwert, dass parallele Lerneffekte von Urologen, Radiologen und auch Pathologen Einfluss auf das Biopsieergebnis nehmen.[78-85] Die vorliegende Arbeit ist, wie alle vergleichbaren Studien, darin limitiert, dass diese Einflüsse schwer voneinander zu trennen sind. Schwerpunkt dieser Analyse war die Lernkurve des Urologen. Der Einfluss der radiologischen Lernkurve wurde durch die kontinuierliche Befundung beziehungsweise Supervision der MRT-Befundung durch einen erfahrenen Radiologen verringert. Die histologische Auswertung der Gewebeproben der Prostata

wurde ebenso von mindestens einem erfahrenen Pathologen bewertet oder supervidiert.

Insgesamt konnte die vorliegende Untersuchung die bisherige Studienlage über den Vorteil der MRT/TRUS-Fusionsbiopsien in großen Teilen bestätigen. Es ergaben sich verhältnismäßig hohe Tumordetektionsraten durch die Fusionsbiopsie mittels Artemis™ System. Dies beruhte besonders auf der Kombination aus Artemis™ -gestützter systematischer und gezielter Biopsie. Zusätzlich erbrachte die gezielte Biopsie genau wie in der Literatur einen geringen Nachweis klinisch nicht signifikanter Tumore. Allerdings bestätigte sich der Vorteil der alleinigen gezielten Biopsiemethode bei der Detektion klinisch signifikanter Tumore nicht. Die systematische Biopsie war hierbei leicht überlegen und detektierte mehr signifikante Tumore. Weil aber beide Biopsiemethoden einen relevanten Anteil signifikanter Tumore übersehen haben und die Detektionsraten für die Kombination beider Biopsiemethoden am höchsten war, kann zusammenfassend unterstrichen werden, dass derzeit das kombinierte Biopsieverfahren die verlässlichste diagnostische Aussagekraft hat.

Zusätzlich bestätigt die Studie, dass verschiedene Faktoren die Detektionsrate der gezielten Biopsie beeinflussen können und entsprechend Berücksichtigung finden müssen. Neben einem auffälligen DRU-Befund, einem verdächtigen PI-RADS-Score und einer großen MRT-Läsion war die Erfahrung des Untersuchers mit der Durchführung der MRT/TRUS-Fusionsbiopsien relevant für die Tumordetektion. Schon nach einer geringen Anzahl durchgeführter Biopsien kann die Software-gestützte Fusionsbiopsie verlässlich durchgeführt werden. Dies galt gleichermaßen für Untersucher unterschiedlicher Ausbildungsstände. Das Artemis™ System ist damit insgesamt betrachtet unkompliziert und effizient in den klinischen Alltag einer urologischen Klinik zu integrieren. Nichtsdestotrotz ist eine Supervision eines unerfahrenen Untersuchers notwendig, um zu Beginn keine relevanten Prostatatumore zu übersehen.

Vergleichbare Untersuchungen, die sich mit Lerneffekten der Fusionsbiopsien beschäftigten, zeigten erst einen deutlich später einsetzenden Trainingseffekt. Es lohnt sich in zukünftigen Untersuchungen genauer zu analysieren, ob sowohl ein früher als auch ein später Lerneffekt vorliegt. Außerdem sollte verstärkt auf die Bedeutung unterschiedlicher Biopsieplattformen geachtet werden, um hier Vor- und Nachteile

einzelner Systeme besser herauszuarbeiten. Die relativ kurze Anlernphase in der vorliegenden Arbeit könnte schließlich auch methodisch, beispielsweise durch den semi-robotischen Ansatz des Artemis<sup>TM</sup> Systems begründet sein. Des Weiteren sollte in der Zukunft verglichen werden, inwieweit sich TRUS-gesteuerte von MRT/TRUS gesteuerten systematischen Biopsien unterscheiden und ob hierdurch Verbesserungen der systematischen Biopsie erreicht werden können.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die gezielte Prostatabiopsie unter Nutzung der Bildinformationen einer multiparametrischen MRT (mpMRT) versucht zielgenau und effizient Prostatakarzinome zu detektieren. Sie verspricht im Vergleich zur systematischen Sextantenbiopsie Detektionsvorteile auf Kosten von höherem technologischem und ökonomischem Aufwand. Besonders die Software-basierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie erfährt wachsenden Zuspruch.

In der vorliegenden Arbeit wurde die gezielte Software-basierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit dem Artemis™ Biopsiesystem mit der systematischen Biopsie vergleichend evaluiert. Neben der Einordnung der erreichten Detektionsraten, lag ein weiterer Stellenwert der Arbeit auf der Analyse von Faktoren, die das Biopsieergebnis der gezielten Biopsie beeinflussen könnten. Insbesondere wurde der Einfluss der Untersuchererfahrung auf Detektionsrate und Biopsiedauer betrachtet und damit die Möglichkeit zur Implementierung des Systems in den klinischen Alltag bewertet.

Mit der Einführung des Artemis™ Systems in der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim wurden von 2014 bis 2016 210 Patienten gezielt MRT-fusioniert und systematisch biopsiert. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Datensätze. Mit Hilfe des Pearson's Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher, sowie eines multivariaten logistischen Regressionstests wurden die Tumordetektionsraten in Bezug auf unterschiedliche Einflussfaktoren ausgewertet. Eine Evaluation des Effektes der Untersuchererfahrung erfolgte mittels Partitionstest sowie anhand der Biopsiedauer.

Die von 22 Untersuchern durchgeführten Fusionsbiopsien erbrachten Tumordetektionsraten von insgesamt von 64,3 %. Die systematische Biopsiemethode detektierte hierbei mit 60 % mehr Tumore als die gezielte Methode mit 47,1 %.

Insbesondere klinisch nicht signifikante Tumore wurden häufiger durch die systematische Biopsie gefunden. Allerdings verfehlten beide Verfahren auch klinisch signifikante Tumore (gezielt vs. systematisch: 10 vs. 7). Die Tumordetektionsraten durch die gezielte Biopsie werden signifikant vom klinischen Stadium, dem PI-RADS-Score, sowie der Größe der MRT-Läsion beeinflusst ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,015$ ;  $p < 0,001$ ).

In einer Subgruppen-Analyse der Biopsiedaten von sechs Untersuchern, die mindestens zehn Fusionsbiopsien durchgeführt haben, führte eine höhere Biopsieerfahrung ( $\geq 8$  Biopsien) zu einer höheren Tumordetektion mittels gezielter Biopsie (49 % vs. 23 %,  $p < 0,001$ ). Die Untersuchererfahrung war ein unabhängiger Einflussfaktor für die gezielte Tumordetektion ( $p = 0,001$ ). Es ergaben sich keine signifikanten Vorteile aus einem fortgeschrittenen urologischen Ausbildungsstand (Facharztstatus). Die Biopsiedauer reduzierte sich mit der Biopsieerfahrung kontinuierlich.

Die Kombination aus gezielter und systematischer Fusionsbiopsie ist den einzeln angewandten Methoden aktuell überlegen. Beide Verfahren detektieren bei alleiniger Verwendung einen relevanten Anteil an klinisch signifikanten Tumoren nicht. 13,2 % der klinisch signifikante wurden durch die gezielte Biopsie übersehen und 9,2 % durch die systematische Biopsie.

Die Korrelation der Größe der MRT-Läsion und des suspekten Tastbefundes mit höheren Tumordetektionsraten verdeutlicht, dass die gezielte Fusionsbiopsie bei größeren Tumoren einen Vorteil hat. Zusätzlich konnte der Zusammenhang von PI-RADS-Score und Tumornachweis bestätigt werden. Die Studie konnte weitergehend zeigen, dass Erfahrung bei der Nutzung eines semi-robotischen, Software-basierten Fusionsbiopsiesystem notwendig ist. Eine kurze Anlernphase mit dem System reicht allerdings aus, um schnell verlässliche Biopsieergebnisse zu erzielen. Das Artemis™ System ist damit für die Implementierung in den klinischen Alltag einer urologischen Klinik geeignet.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), 2018.
- 2 Brawley OW: Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012;30:195-200.
- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- 4 Robert Koch Institut (RKI) GdeKiDG: Krebs in Deutschland für 2013/2014, ed 11 th edition. Berlin, Robert Koch Institut (RKI), 2017.
- 5 Attard G, Parker C, Eeles RA, Schroder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, de Bono JS: Prostate cancer. *Lancet* 2016;387:70-82.
- 6 Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, Albright LA: Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398.
- 7 Gronberg H, Damber L, Damber JE: Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *The Journal of urology* 1994;152:1484-1487; discussion 1487-1489.
- 8 Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, Pukkala E, Christensen K, Adami HO, Holm NV, Nuttall E, Hansen S, Hartman M, Czene K, Harris JR, Kaprio J, Mucci LA: The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2303-2310.
- 9 Kelly SP, Rosenberg PS, Anderson WF, Andreotti G, Younes N, Cleary SD, Cook MB: Trends in the Incidence of Fatal Prostate Cancer in the United States by Race. *European urology* 2017;71:195-201.
- 10 Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JW, Culig Z, Gronberg H, Luo J, Visakorpi T, Rubin MA: The mutational landscape of prostate cancer. *European urology* 2013;64:567-576.
- 11 Barbieri CE, Tomlins SA: The prostate cancer genome: perspectives and potential. *Urologic oncology* 2014;32:53 e15-22.
- 12 Frank S, Nelson P, Vasioukhin V: Recent advances in prostate cancer research: large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair defects. *F1000Res* 2018;7
- 13 Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A, van der Kwast TH: The contemporary

- concept of significant versus insignificant prostate cancer. *European urology* 2011;60:291-303.
- 14 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, Investigators E: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
  - 15 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374.
  - 16 Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *The Journal of urology* 1998;160:2407-2411.
  - 17 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-822.
  - 18 Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, Jung JL, Bugel H, Petit J, Toledano H, Mallick S, Rouviere O, Rabilloud M, Tonoli-Catez H, Crouzet S: Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *European urology* 2017;71:267-273.
  - 19 Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM: Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *European urology* 2017;71:517-531.
  - 20 Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, Huang J, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS: Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *European urology* 2014;65:809-815.
  - 21 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004720.
  - 22 Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P: Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999;9:83-93.
  - 23 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *The Journal of urology* 2017;197:S200-S207.

- 24 Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:1914-1931.
- 25 Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW: Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319:1901-1913.
- 26 Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH: Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean journal of radiology* 2009;10:244-251.
- 27 Clements R: The role of transrectal ultrasound in diagnosing prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002;3:194-200.
- 28 Kuru TH, Futterer JJ, Schiffmann J, Porres D, Salomon G, Rastinehad AR: Transrectal Ultrasound (US), Contrast-enhanced US, Real-time Elastography, HistoScanning, Magnetic Resonance Imaging (MRI), and MRI-US Fusion Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2015;1:117-126.
- 29 Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology* 2006;175:1605-1612.
- 30 Cabarrus MC, Westphalen AC: Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate-a basic tutorial. *Translational andrology and urology* 2017;6:376-386.
- 31 Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F: Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *European urology* 2009;55:1321-1330.
- 32 Perera M, Krishnananthan N, Lindner U, Lawrentschuk N: An update on focal therapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2016;13:641-653.
- 33 de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM: Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology* 2016;70:233-245.
- 34 Radtke JP, Teber D, Hohenfellner M, Hadaschik BA: The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management. *Translational andrology and urology* 2015;4:326-341.
- 35 Fusco R, Sansone M, Granata V, Setola SV, Petrillo A: A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. *Infect Agent Cancer* 2017;12:57.
- 36 Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS: Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *The Journal of urology* 2014;192:648-658.

- 37 Radiology ACo: MR Prostate Imaging - Reporting and Data System version 2.0, American College of Radiology, 2015, 2018,
- 38 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S: PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology* 2016;69:16-40.
- 39 Nagarajan R, Margolis D, Raman S, Sheng K, King C, Reiter R, Thomas MA: Correlation of Gleason scores with diffusion-weighted imaging findings of prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:374805.
- 40 Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC, Martorana E, D'Andrea A, Malaspina CM, Orlandi A, Galassi G, Orlandi E, Scialpi P, Dragone M, Palladino D, Simeone A, Amenta M, Bianchi G: Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI? *Translational andrology and urology* 2017;6:499-509.
- 41 Monni F, Fontanella P, Grasso A, Wiklund P, Ou YC, Randazzo M, Rocco B, Montanari E, Bianchi G: Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2017;69:567-578.
- 42 Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW: Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-1104.
- 43 Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, Schroder FH: A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology* 2010;57:79-85.
- 44 N. Mottet (Chair) RCNvdB, E. Briers (Patient Representative), L. Bourke, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, S. Gillissen, A. Govorov, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel, Guidelines Associates: T. Van den Broeck MC, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, I.G. Schoots, P.M. Willemse Guidelines of the European Association of Urology (EAU), Prostate Cancer EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands., 2018.
- 45 Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A: Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008;71:191-195.
- 46 Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, Fujisawa M: A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:134-138.
- 47 Lee C, Woo HH: Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy -- a systematic review. *BJU international* 2014;113 Suppl 2:48-56.

- 48 Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A: Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European urology* 2008;54:1270-1286.
- 49 van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF, Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate C: Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003;56:336-340.
- 50 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
- 51 Schlomm T, Sauter G: Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt* 2016
- 52 Abgedruckt von Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M: Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology* 2011;59:477-494, mit Erlaubnis von Elsevier (Lizenznummer: 4535341303001)
- 53 Mygatt J, Sesterhenn I, Rosner I, Chen Y, Cullen J, Morris-Gore T, Barton J, Dobi A, Srivastava S, McLeod D, Brassell SA: Anterior tumors of the prostate: clinicopathological features and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:75-80.
- 54 Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, Emberton M, Montironi R, Presti JC, Jr., Villers A: Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU international* 2012;110:517-523.
- 55 Jiang X, Zhu S, Feng G, Zhang Z, Li C, Li H, Wang C, Xu Y: Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European urology* 2013;63:1031-1039.
- 56 Isbarn H, Briganti A, De Visschere PJ, Futterer JJ, Ghadjar P, Giannarini G, Ost P, Ploussard G, Sooriakumaran P, Surcel CI, van Oort IM, Yossepowitch O, van den Bergh RC, Prostate Cancer Working Group of the European Association of Urology Young Academic U: Systematic ultrasound-guided saturation and template biopsy of the prostate: indications and advantages of extended sampling. *Arch Esp Urol* 2015;68:296-306.
- 57 Radtke JP, Kuru TH, Bonekamp D, Freitag MT, Wolf MB, Alt CD, Hatiboglu G, Boxler S, Pahernik S, Roth W, Roethke MC, Schlemmer HP, Hohenfellner M, Hadaschik BA: Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-

- core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:283-291.
- 58 Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, Giannarini G, Kibel AS, Montironi R, Ploussard G, Roobol MJ, Scattoni V, Jones JS: Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *European urology* 2013;63:214-230.
- 59 Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Gomella A, Amalou H, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU international* 2014;114:641-652.
- 60 Osses DF, van Asten JJ, Tijsterman JD: Cognitive-Targeted versus Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy in Prostate Cancer Detection. *Curr Urol* 2018;11:182-188.
- 61 Sugano D, Sidana A, Calio B, Cobb K, Turkbey B, Pinto PA: MRI-targeted biopsy: is systematic biopsy obsolete? *Can J Urol* 2017;24:8876-8882.
- 62 Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397.
- 63 Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, Villani R, Rastinehad AR: In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international* 2015;115:562-570.
- 64 Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC: Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *European urology* 2014;66:22-29.
- 65 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budaus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM, Collaborators PSG: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-1777.
- 66 Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, Gallucci M, Tombolini V, Gentile V, Catalano C: Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urologic oncology* 2015;33:17 e11-17 e17.
- 67 Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU: Detection of Clinically Significant Prostate Cancer

- Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European urology* 2015;68:8-19.
- 68 Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PF, Wijkstra H: The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU international* 2016;117:392-400.
- 69 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG: Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology* 2015;68:438-450.
- 70 Delongchamps NB, Lefevre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F: Detection of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies--should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *The Journal of urology* 2015;193:1198-1204.
- 71 Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS: Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122:884-892.
- 72 Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA, Jr.: Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-534.
- 73 Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, Sokoll LJ, Sanda MG, Wei JT, Leach RJ, Thompson IM: Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology* 2014;83:1362-1367.
- 74 Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J: The Effect of Start and Stop Age at Screening on the Risk of Being Diagnosed with Prostate Cancer. *The Journal of urology* 2016;195:1390-1396.
- 75 Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS: The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU international* 2018
- 76 Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH: Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *European urology* 2017;72:177-188.
- 77 Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM: Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology* 2015;67:1112-1121.
- 78 Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, Frey J, Seidenader J, Carmona L, Warren A, Gnanapragasam V, Doble A, Kastner C:

- Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU international* 2016;117:80-86.
- 79 Rosenkrantz AB, Lim RP, Haghghi M, Somberg MB, Babb JS, Taneja SS: Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2013;201:W612-618.
- 80 Rosenkrantz AB, Ayoola A, Hoffman D, Khasgiwala A, Prabhu V, Smereka P, Somberg M, Taneja SS: The Learning Curve in Prostate MRI Interpretation: Self-Directed Learning Versus Continual Reader Feedback. *AJR American journal of roentgenology* 2017;208:W92-w100.
- 81 Latchamsetty KC, Borden LS, Jr., Porter CR, Lacrampe M, Vaughan M, Lin E, Conti N, Wright JL, Corman JM: Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: what is the learning curve? *Can J Urol* 2007;14:3429-3434.
- 82 Panebianco V, Giganti F, Kitzing YX, Cornud F, Campa R, De Rubeis G, Ciardi A, Catalano C, Villeirs G: An update of pitfalls in prostate mpMRI: a practical approach through the lens of PI-RADS v. 2 guidelines. *Insights Imaging* 2018;9:87-101.
- 83 Akin O, Riedl CC, Ishill NM, Moskowitz CS, Zhang J, Hricak H: Interactive dedicated training curriculum improves accuracy in the interpretation of MR imaging of prostate cancer. *Eur Radiol* 2010;20:995-1002.
- 84 Shah MD, Parwani AV, Zynger DL: Impact of the Pathologist on Prostate Biopsy Diagnosis and Immunohistochemical Stain Usage Within a Single Institution. *Am J Clin Pathol* 2017;148:494-501.
- 85 Majoros A, Szasz AM, Nyirady P, Szekely E, Riesz P, Szendroi A, Keszthelyi A, Kulka J, Romics I: The influence of expertise of the surgical pathologist to undergrading, upgrading, and understaging of prostate cancer in patients undergoing subsequent radical prostatectomy. *International urology and nephrology* 2014;46:371-377.
- 86 Calio B, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Jain A, Maruf M, Xu S, Yan P, Kruecker J, Merino M, Choyke P, Turkbey B, Wood B, Pinto P: Changes in prostate cancer detection rate of MRI-TRUS fusion vs systematic biopsy over time: evidence of a learning curve. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:436-441.
- 87 Mager R, Brandt MP, Borgmann H, Gust KM, Haferkamp A, Kurosch M: From novice to expert: analyzing the learning curve for MRI-transrectal ultrasonography fusion-guided transrectal prostate biopsy. *International urology and nephrology* 2017;49:1537-1544.
- 88 Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, Deng FM, Wysock JS, Bjurlin M, Huang WC, Lepor H, Taneja SS: The institutional learning curve for MRI-US Fusion-Targeted Prostate Biopsy: Temporal improvements in cancer detection over four years. *The Journal of urology* 2018



- 89 Natarajan S, Marks LS, Margolis DJ, Huang J, Macairan ML, Lieu P, Fenster A: Clinical application of a 3D ultrasound-guided prostate biopsy system. *Urologic oncology* 2011;29:334-342.
- 90 Bax J, Cool D, Gardi L, Knight K, Smith D, Montreuil J, Sherebrin S, Romagnoli C, Fenster A: Mechanically assisted 3D ultrasound guided prostate biopsy system. *Med Phys* 2008;35:5397-5410.
- 91 Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM: Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology* 2011;186:1830-1834.
- 92 Karam JA, Shulman MJ, Benaim EA: Impact of training level of urology residents on the detection of prostate cancer on TRUS biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:38-40.
- 93 Benchikh El Fegoun A, El Atat R, Choudat L, El Helou E, Hermieu JF, Dominique S, Hupertan V, Ravery V: The learning curve of transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: implications for training programs. *Urology* 2013;81:12-15.
- 94 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 3.1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), 2014.
- 95 Radiology ESoU: ESUR Guidelines: Prostate Imaging and Report and Data System: Version 2.
- 96 Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y, Consortium S: Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *European urology* 2013;64:544-552.
- 97 Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS: Targeted Prostate Biopsy in the Era of Active Surveillance. *Urology* 2018;112:12-19.
- 98 Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, Rosenkrantz AB: The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology* 2017;285:343-356.
- 99 Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS: A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *European urology* 2014;66:343-351.
- 100 Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, Cirillo S, Regge D, Faletti R, Passera R, Fiori C, De Luca S: Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a

- Randomized Prospective Study in Biopsy-naive Patients with Suspected Prostate Cancer. *European urology* 2017;72:282-288.
- 101 Boesen L, Norgaard N, Logager V, Balslev I, Thomsen HS: A Prospective Comparison of Selective Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion-Targeted and Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsies for Detecting Prostate Cancer in Men Undergoing Repeated Biopsies. *Urol Int* 2017;99:384-391.
- 102 Mozer P, Roupret M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, Cussenot O, Renard-Penna R: First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU international* 2015;115:50-57.
- 103 Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, Simon RM, Turkbey B, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions. *J Natl Cancer Inst* 2016;108
- 104 Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesbo HB, Ukimura O: A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *European urology* 2016;69:149-156.
- 105 Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS: The diagnostic accuracy of multiparametric MRI prior to biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU international* 2018
- 106 John S, Cooper S, Breau RH, Flood TA, Cagiannos I, Lavallee LT, Morash C, O'Sullivan J, Schieda N: Multiparametric magnetic resonance imaging - Transrectal ultrasound-guided cognitive fusion biopsy of the prostate: Clinically significant cancer detection rates stratified by the Prostate Imaging and Data Reporting System version 2 assessment category. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2018
- 107 Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, Asbach P, Haas M, Hinz S, Neymeyer J, Miller K, Gunzel K, Kempkensteffen C: The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol* 2016;34:525-532.
- 108 Brock M, Loppenberg B, Roghmann F, Pelzer A, Dickmann M, Becker W, Martin-Seidel P, Sommerer F, Schenk L, Palisaar RJ, Noldus J, von Bodman C: Impact of real-time elastography on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy in patients with prior negative prostate biopsies. *The Journal of urology* 2015;193:1191-1197.
- 109 Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, Nix J, Volkin D, Hoang A, Turkbey B, Gupta GN, Kruecker J, Linehan WM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer

- in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *The Journal of urology* 2012;188:2152-2157.
- 110 Pepe P, Garufi A, Priolo GD, Galia A, Fraggetta F, Pennisi M: Is it Time to Perform Only Magnetic Resonance Imaging Targeted Cores? Our Experience with 1,032 Men Who Underwent Prostate Biopsy. *The Journal of urology* 2018;200:774-778.
- 111 Bjurlin MA, Mendhiratta N, Wysock JS, Taneja SS: Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Central European journal of urology* 2016;69:9-18.
- 112 Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, Micali S, Iseppi A, Bonetti LR, Kaleci S, Torricelli P, Bianchi G: Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. *BJU international* 2017;120:92-103.
- 113 Faiella E, Santucci D, Greco F, Frauenfelder G, Giacobbe V, Muto G, Zobel BB, Grasso RF: Analysis of histological findings obtained combining US/mp-MRI fusion-guided biopsies with systematic US biopsies: mp-MRI role in prostate cancer detection and false negative. *Radiol Med* 2018;123:143-152.
- 114 Mendhiratta N, Rosenkrantz A, Meng XS, Huang R, Taneja S: The Impact of a Learning Curve in the Performance of Mri-Us Fusion-Targeted Prostate Biopsy: Improvements in Cancer Detection over Time. *J Urology* 2016;195:E161-E161.
- 115 Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ: Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70:1117-1120.
- 116 Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J: Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2018;16:149-154.
- 117 de Gorski A, Roupret M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, Cussenot O, Renard-Penna R, Mozer P: Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *The Journal of urology* 2015;194:669-673.
- 118 Lawrentschuk N, Toi A, Lockwood GA, Evans A, Finelli A, O'Malley M, Margolis M, Ghai S, Fleshner NE: Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology* 2009;182:2659-2663.

## 7 PUBLIKATIONEN

Westhoff N, Haumann H, Kriegmair MC, von Hardenberg J, Budjan J, Porubsky S, Michel MS, Honeck P, Ritter M: Association of training level and outcome of software-based image fusion-guided targeted prostate biopsies. World J Urol 2018 Dec 17. Doi: 10.1007/s00345-018-2605-z. [Epub ahead of print]

Westhoff N, Haumann H, Kriegmair MC, von Hardenberg J, Ritter M, Stellenwert der Lernkurve bei der Software-basierten MRT/TRUS-fusionierten Prostatabiopsie. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dresden, 2018

Westhoff N, Haumann H, Kriegmair MC, von Hardenberg J, Ritter M, Stellenwert der Lernkurve bei der Software-basierten MRT/TRUS-fusionierten Prostatabiopsie. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie, Offenburg, 2018

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Sektoren der Prostata nach PI-RADS.....	12
Abbildung 2: Artemis™ Biopsiesystem .....	18
Abbildung 3: Entstehung der Studienkohorte .....	22
Abbildung 4: Detektionsraten nach Biopsiemethode .....	32
Abbildung 5: Detektionsraten und Gleason – Score .....	34
Abbildung 6: Übersehene signifikante und nicht - signifikante Tumore .....	35
Abbildung 7: Detektionsrate und Alter .....	39
Abbildung 8: Detektionsraten und PSA - Wert.....	40
Abbildung 9: Detektionsraten und PI-RADS - Score.....	43
Abbildung 10: PI-RADS und histologische Charakterisierung .....	45
Abbildung 11: Biopsiezeiten im Verlauf .....	48
Abbildung 12: Biopsiedauer und Biopsieerfahrung.....	49

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: PI-RADS Klassifikation - Version 2 .....	9
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	30
Tabelle 3: MRT - Daten .....	31
Tabelle 4: Detektionsraten nach Biopsietechnik und Gleason – Score .....	33
Tabelle 5: Detektionsraten der gezielten Biopsie nach Biopsieerfahrung.....	36
Tabelle 6: Vergleich der Biopsiegruppen „geringe Erfahrung“ und „hohe Erfahrung“	37
Tabelle 7: Detektionsraten nach Ausbildungsstand.....	37
Tabelle 8: Detektionsraten nach Alter.....	38
Tabelle 9: Detektionsraten nach PSA - Werten .....	40
Tabelle 10: Detektionsraten nach DRU .....	41
Tabelle 11: Detektion nach Vorbiopsie - Status.....	41
Tabelle 12: Detektionsraten nach Prostatavolumen .....	42
Tabelle 13: Detektionsraten nach PI-RADS - Score .....	44
Tabelle 14: Detektionsraten nach Größe der MRT - Läsion .....	45
Tabelle 15: Bivariate Analysen der untersuchten Einflussgrößen.....	46
Tabelle 16: Multivariate Analyse der potentiellen Einflussgrößen.....	46
Tabelle 17: Biopsie - bezogene Komplikationsraten.....	50

## 10 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Henning Conrad Haumann  
Geburtsdatum: 05. Dezember 1990  
Geburtsort: Soest  
Familienstand: ledig  
Vater: Dr. Gerhard Haumann  
Mutter: Rita Haumann (geb. Hollmann)

### SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2010 Conrad- von- Soest-Gymnasium, Soest  
25.06.2010 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/12 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
An der Universität Heidelberg  
13.09.2013 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2013 – 2017 Hauptstudium  
06.04.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
2017 – 2018 Praktisches Jahr  
19.06.2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)  
21.06.2018 Approbation als Arzt  
2019 – heute Facharztweiterbildung Innere Medizin

## 11 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel, dem Direktor der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim, für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Manuel Ritter für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die kompetente und fachliche Betreuung bei dessen Durchführung. Ich wünsche ihm für den weiteren beruflichen Weg in Bonn alles Gute.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Philipp Nuhn für die freundliche Bereitschaft, die Betreuung meiner Arbeit unkompliziert und qualitativ weiterzuführen, sehr herzlich danken.

Einen außerordentlichen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Niklas Westhoff für die kontinuierliche und exzellente Betreuung und Unterstützung während der gesamten Promotionszeit aussprechen. Erst durch seine hervorragenden Ratschläge, Ideen und Anregungen ist diese Arbeit letztlich erst möglich geworden.

Ich danke all meinen Freundinnen und Freunden für die Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit meines Studiums und meiner Promotion. Die vielen Erfahrungen, Anregungen und Hinweise trugen in entscheidender Weise zur Vollendung dieser Arbeit bei.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie danken, die mir zu jeder Zeit meines Lebens mit Ihrer Unterstützung und Liebe zur Seite stehen und mir dies und Vieles mehr erst ermöglichen.