

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Diakonie Klinikum Stuttgart

Urologische Klinik

**Zugangswege bei der MRT/US-Fusionsbiopsie der
Prostata - Klinischer und onkologischer Stellenwert**

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

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

vorgelegt von

Holzappel, Denis Nikolaus Constantin

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schwentner

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Amend

Tag der Disputation: 27.11.2025

Antonia

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	XI
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms	2
1.2.1 Blutwerte.....	2
1.2.2 Manuelle Untersuchungen.....	5
1.2.3 Sonographie	6
1.2.4 Magnetresonanztomographie	9
1.2.5 Biopsie.....	15
1.2.6 Einteilung des Prostatakarzinoms	26
1.2.7 Studienlage.....	28
1.3 Therapie des Prostatakarzinoms.....	29
1.3.1 Konservative Therapie.....	29
1.3.2 Operative Therapie	30
1.4 Zielsetzung.....	32
1.4.1 Fragestellungen.....	32
1.4.2 Hypothesen	33
2 Material und Methoden.....	34
2.1 Untersuchungsdurchführung	34
2.2 Studiendesign	34
2.3 Patientenkollektiv	34
2.3.1 Einschlusskriterien.....	34

2.3.2	Ausschlusskriterien.....	35
2.4	Erhebung und Instrumente.....	37
2.5	Parameter	37
2.6	Datenmanagement und -schutz	39
2.7	Ethische Aspekte	40
2.8	Statistische Analysen	40
2.8.1	Deskriptive Statistik	41
2.8.2	Inferenzstatistik.....	41
3	Ergebnisse.....	44
3.1	Stichprobe	44
3.1.1	Lebensalter.....	44
3.1.2	Basis-Charakteristika.....	45
3.2	Analyse präbiopischer Parameter	46
3.2.1	Prostata-spezifisches Antigen.....	46
3.2.2	Prostata-volumen und -volumenquotient	48
3.2.3	Prostata-volumen und PSA.....	49
3.2.4	Digital rektale Untersuchung.....	50
3.2.5	PI-RADS	51
3.2.6	Vorherige Biopsien und Befunde	51
3.3	Ergebnisse bezüglich des Nachweises von PCa in der Biopsie.....	52
3.3.1	PSA	53
3.3.2	Prostata-volumen und -volumenquotient	54
3.3.3	DRU.....	55
3.3.4	PI-RADS	56
3.3.5	Multivariate Modellprüfungen.....	57

3.4	Ergebnisse bezüglich des Nachweises weiterer pathologischer Befunde außer PCa in der Biopsie.....	61
3.4.1	Prostatitis, ASAP und HG-PIN.....	61
3.4.2	Zusammenhang zwischen präbiptischen Parametern und Prostatitis.....	62
3.5	Biopsieparameter.....	64
3.5.1	Nachweis von PCa in Biopsiezylindern.....	64
3.5.2	Gleason-Score und ISUP.....	66
3.5.3	Zusammenhang zwischen präbiptischen Parametern und Malignität.....	69
3.5.4	Zonen.....	70
3.6	Komplikationen.....	76
3.6.1	Auftreten von Komplikationen.....	76
3.6.2	Versorgung der Komplikationen.....	78
3.7	Parameter der Therapie des PCa.....	81
3.7.1	Tumorstadien und ISUP-Gruppeneinteilung.....	83
4	Diskussion.....	86
4.1	Limitationen.....	93
4.2	Ausblick.....	93
4.3	Conclusio.....	94
5	Zusammenfassung.....	95
5.1	Abstract.....	97
6	Literaturverzeichnis.....	99
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	113
	Danksagung.....	114
	Curriculum vitae.....	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	PI-RADS v2.1 zonale Anatomie der Prostata, <i>American College of Radiology Committee on PI-RADS</i> (Turkbey et al., 2019) ..	14
Abbildung 2:	TRUS-Schallkopf Koelis® Trinity mit perinealer Nadelführung (<i>Mini-Grid</i>)	19
Abbildung 3:	TRUS-Schallkopf Hitachi® Preirus mit Biopsienadel	20
Abbildung 4:	Fusionsbiopsie-System Hitachi® Preirus	22
Abbildung 5:	Flussdiagramm zur Ermittlung des Stichprobenumfangs des Patientenkollektivs	36
Abbildung 6:	Altersstruktur (mit Median) der Patienten zum Biopsiezeitpunkt (n = 1168)	44
Abbildung 7:	Verteilung des PSA-Werts (mit Median) in Abhängigkeit der vier Biopsiemodi	47
Abbildung 8:	Bivariates Streudiagramm für die Beziehung zwischen Prostatavolumen und PSA-Wert bezüglich der vier Biopsiemodi mit quadratischer Regressionsfunktion (n = 1144).....	50
Abbildung 9:	Verteilung des PSA-Werts (mit Median) bezüglich PCa.....	53
Abbildung 10:	Verteilung des Prostatavolumens (mit Median) bezüglich PCa (n = 1144)	54
Abbildung 11:	Anteilswerte von PCa (%) bezüglich der PI-RADS-Scorestufen mit polynomialer Trendlinie (n = 856).....	57
Abbildung 12:	Verteilungsform des Prostatavolumenquotienten vor und nach log ₁₀ -Transformation (n = 831).....	58
Abbildung 13:	ROC-AUC-Analysen für PI-RADS (n = 856) und Prostatavolumenquotient (log ₁₀) (n = 821) zum diagnostischen Beitrag zum Nachweis von PCa.....	59
Abbildung 14:	Verteilung von PSA, Prostatavolumen sowie Prostatavolumenquotient (mit Median) bezüglich Prostatitis...	64
Abbildung 15:	Anteilswerte von in domo durchgeführten Prostatektomien (%) bei PCa bezüglich der ISUP-Gruppeneinteilung des Biopsats mit polynomialer Trendlinie (n = 825).....	82

Abbildung 16: Häufigkeiten und Anteilswerte der TNM-Stadien nach
Prostatektomie (n = 440)..... 84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studienrelevante Parameter mit Einheit und Metrik sowie Skalierung	37
Tabelle 2:	Kennwerte des Lebensalters zum Zeitpunkt der Biopsie (n = 1178)	45
Tabelle 3:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) von Biopsieart sowie Zugangsweg	45
Tabelle 4:	Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Biopsiemodi	46
Tabelle 5:	Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Zugangswege	47
Tabelle 6:	Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Biopsiearten	48
Tabelle 7:	Kennwerte des Prostatavolumens (cm ³) sowie des Prostatavolumenquotients bezüglich der Biopsiemodi	48
Tabelle 8:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozentage) der Ergebnisse der DRU bezüglich der Biopsiemodi (n = 1132)	50
Tabelle 9:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) der MRT-Befunde gemäß PI-RADS-Klassifikation (n = 856)	51
Tabelle 10:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozentage) der Befunde bezüglich der Anzahl der vorherigen Biopsien (n = 202)	52
Tabelle 11:	Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich PCa	53
Tabelle 12:	Kennwerte des Prostatavolumens (cm ³) bezüglich PCa	54
Tabelle 13:	Kennwerte des Prostatavolumenquotienten bezüglich PCa	55
Tabelle 14:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) von PCa bezüglich des DRU-Befunds	55
Tabelle 15:	Modellzusammenfassung für das Kriterium PCa	56
Tabelle 16:	Häufigkeiten zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität für PI-RADS zur Prognose eines PCa	56
Tabelle 17:	Wahrscheinlichkeit für PCa bezüglich der PI-RADS-Scorestufen	57
Tabelle 18:	Kennwerte des Prostatavolumenquotienten vor und nach log ₁₀ -Transformation	58

Tabelle 19:	Koeffizienten der ROC-AUC-Analysen für PI-RADS und Prostatavolumenquotient (log10) für ihren diagnostischen Beitrag zum Nachweis von PCa.....	60
Tabelle 20:	Koeffizienten der Modellprüfung für das Kriterium PCa (n = 831)	60
Tabelle 21:	Klassifizierungsmatrix für das Kriterium PCa (n = 831).....	61
Tabelle 22:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) zur Verteilung von Prostatitis, ASAP und HG-PIN in Abhängigkeit von PCa .	62
Tabelle 23:	Kennwerte der präbiptischen Parameter in Abhängigkeit von Prostatitis	63
Tabelle 24:	Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Biopsiemodi	65
Tabelle 25:	Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Biopsiearten.....	66
Tabelle 26:	Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Zugangswege	66
Tabelle 27:	Häufigkeiten und Anteilswerte des Gleason-Scores und der entsprechenden ISUP-Gruppen im Patientenkollektiv (n = 825)	67
Tabelle 28:	Kennwerte der ISUP-Gruppen bezüglich der vier Biopsiemodi	67
Tabelle 29:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) zur Übereinstimmung der Patho-Befunde bezüglich Biopsieart....	68
Tabelle 30:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) zur Übereinstimmung der Patho-Befunde bezüglich Biopsieart explizit bei Gleason-Score 7a (ISUP-Gruppe 2).....	69
Tabelle 31:	Koeffizient der Rangkorrelation für den Zusammenhang zwischen ISUP-Gruppeneinteilung und den präbiptischen Parametern sowie PI-RADS-Klassifikation.....	69
Tabelle 32:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm	71

Tabelle 33:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm.....	72
Tabelle 34:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm medial.....	72
Tabelle 35:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm medial.....	73
Tabelle 36:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm apikal.....	74
Tabelle 37:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm apikal.....	74
Tabelle 38:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in der Standardbiopsie in der Zone AS basal.....	75
Tabelle 39:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone AS basal..	75
Tabelle 40:	Häufigkeiten und Anteilswerte von 16 Komplikationsformen (n = 1178)	77
Tabelle 41:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) zur Verteilung von Komplikationen bezüglich der Zugangswege	78
Tabelle 42:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Zugangswege bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)	79
Tabelle 43:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Biopsiearten bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)	79
Tabelle 44:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) der Komplikationsformen bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)	80

Tabelle 45:	Kennwerte der ISUP-Gruppe des Biopsats sowie des Resektats nach Prostatektomie (n = 433).....	82
Tabelle 46:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozent) für die Beziehung der ISUP-Gruppeneinteilung des Biopsats sowie des Resektats (n = 433).....	83
Tabelle 47:	Häufigkeiten und Anteilswerte der Tumorstadien der Fälle mit Prostatektomie (n = 440).....	83
Tabelle 48:	Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozent) der Kombinationen aus TNM und ISUP-Gruppeneinteilung (n = 440)	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung (Akronym)	Beschreibung (<i>description</i>)
ADT	Androgendeprivationstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AUA	<i>American Urological Association</i>
ASAP	Atypische mikroazinäre Proliferation (<i>Atypical Small Acinar Proliferation</i>)
AS	Aktive Überwachung (<i>Active Surveillance</i>)
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
c*	Schwellenwert (Cut-off)
DCEI	Kontrastmittelverstärkte T1w-gewichtete MRT-Sequenz (<i>Dynamic Contrast-Enhanced MRI</i>)
df	Freiheitsgrade (<i>degrees of freedom</i>)
DRU	Digitale rektale Untersuchung
DSVGO	Datenschutz-Grundverordnung
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>)
ESUR	Europäische Gesellschaft für urogenitale Radiologie (<i>European Society of Urogenital Radiology</i>)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
HG-PIN	Hochgradige prostatistische intraepitheliale Neoplasie (<i>High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>)
hK2	Humanes Kallikrein 2
HWI	Harnwegsinfektion
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie (<i>International Society of Urological Pathology</i>)
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
KLK-3	Kallikrein 3 (<i>kallikrein-related peptidase 3</i>)
KM	Kontrastmittel
M	Mittelwert (<i>Mean</i>)
max	Maximum
Md	Median
Min	Minimum
MRS	Magnetresonanzspektroskopie

MRT (<i>MRI</i>)	Magnetresonanztomographie (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
bpMRT	Biparametrische MRT
mpMRT	Multiparametrische MRT
N, n	Stichprobenumfang, Fallzahl (<i>number</i>)
OG	Obere Grenze
OR	<i>Odds Ratio</i>
<i>p</i>	Signifikanzbeurteilung (<i>probability</i>)
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PCa	Prostatakarzinom
PHI	<i>Prostate Health Index</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
cPSA	Komplexiertes prostata-spezifisches Antigen
fPSA	Freies prostata-spezifisches Antigen
inPSA	Inaktives, intaktes prostata-spezifisches Antigen
pPSA, proPSA	<i>Proenzyme Prostate Specific Antigen</i>
tPSA	Gesamtes (totales) prostata-spezifisches Antigen
PSAD	Prostata-volumenquotient (<i>PSA-Density</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
T1w	T1-gewichtete MRT-Sequenz
T2w	T2-gewichtete MRT-Sequenz
TNM	Tumor / Nodus / Metastase
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
UG	Untere Grenze
US	Ultraschall
v	Version
YI	Youden-Index
χ^2	Chi-Quadrat-Koeffizient, Prüfgröße

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt die häufigste maligne Erkrankung des Mannes dar, im Durchschnitt wird einer von sechs Männern in Europa im Laufe seines Lebens an einem PCa erkranken (Barentsz et al., 2012). Die Inzidenz in Deutschland betrug im Jahr 2019 267.730 gemeldete neu aufgetretene maligne Erkrankungen, darunter 68.589 Fälle von PCa, was einem Anteil von 25,6 % entspricht (ZfKD im RKI, 2022). Zum Vergleich stellen das Lungenkarzinom mit 13,3 % der neu aufgetretenen Fälle die zweithäufigste sowie das Darmkarzinom mit 12,2 % die dritthäufigste maligne Erkrankung dar. Bezüglich der Mortalität, bezogen auf alle Sterbefälle durch maligne Erkrankungen, nimmt das PCa im Jahr 2018 mit 12,0 % den zweiten Platz ein, nach dem Lungenkarzinom mit 22,8 % und vor dem Darmkarzinom mit 10,8 %. (ZfKD im RKI, 2022)

Das mittlere Erkrankungsalter betrug im Jahr 2018 71 Jahre, vor dem 50. Lebensjahr ist das Auftreten eines PCa selten, wobei Männer beispielsweise im Alter von 35 Jahren ein 10-Jahres-Erkrankungsrisiko von unter 0,1 % und im Alter von 75 Jahren hingegen von 5 % aufweisen (RKI und GEKID, 2021), entsprechend handelt es sich beim PCa um eine Alterserkrankung (Bott et al., 2003). Angesichts der demographischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz ansteigen werden, was sich auch bereits in der Auswertung des Krebsregisters 2023 zeigte (Ronckers et al., 2023).

Die relative Überlebensrate betrug 2017 / 2018, berechnet für das 5-Jahres-Überleben 89 % und für das 10-Jahres-Überleben 88 %. Bereits im Jahr 2014 lebten in Deutschland ca. 500.000 Männer mit einem bis zu 10 Jahre bekannt diagnostizierten PCa (RKI und GEKID, 2021). Die hohe Überlebensrate zeigt die gute Prognose bei früher Erkennung des PCa mit dadurch möglicher adäquater kurativer Therapie. Im nachfolgenden Abschnitt werden etablierte Parameter zur Früherkennung und Diagnostik dargelegt.

1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.2.1 Blutwerte

Als bedeutsamster Blutwert bezüglich der Diagnostik der Prostata und damit auch des PCa wird das prostataspezifische Antigen (PSA) genutzt. PSA, nach der genetischen Expression auch Kallikrein 3 bzw. *kallikrein-related peptidase 3* (KLK-3) genannt, ist eine Protease, die hauptsächlich vom Prostataepithel sezerniert wird. PSA gilt als spezifisch für die Prostata, ist aber nicht spezifisch für das PCa allein, da die Sekretion nicht nur in Abhängigkeit des Alters und des Prostatavolumens variiert, sondern auch durch gutartige Veränderungen der Prostata wie Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie oder durch Traumata des Perineums z. B. im Rahmen intensiver Belastung bei Fahrradfahrern gesteigert werden kann, wodurch falsch-positive Werte hervorgerufen werden können (Jiandani et al., 2015, Rogers et al., 2018). Darüber hinaus kann der PSA-Wert durch die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmern erniedrigt sein, was zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann (Cui et al., 2013).

PSA kommt in der Blutbahn in zwei Formen vor: als an Proteaseinhibitoren gebundenes PSA (komplexiertes PSA, cPSA) und als freies PSA (fPSA), beide zusammen werden als Gesamt-PSA-Wert, auch totales PSA (tPSA) bezeichnet (Duffy, 2020). Freies PSA liegt im Serum wiederum in verschiedenen Formen vor: *proenzyme* PSA (proPSA, pPSA), benignes PSA (BPSA) und inaktives, intaktes PSA (inPSA) (Linton et al., 2003, Kahrs, 2010). Studien zeigen, dass ein geringeres Verhältnis von freiem zu totalem PSA mit einem erhöhten Risiko für PCa verbunden ist, wobei dies jedoch jeweils altersabhängig zu betrachten ist (Makarov et al., 2009, Duffy, 2020).

Aufgrund der geringen Spezifität von PSA in der Erkennung eines PCa ist seine Anwendung als ein Routine-Screening-Mittel kontrovers diskutiert. In einer Screening-Studie in Japan mit Messung des tPSA betrug bei Werten von 2–4 ng/ml die Spezifität ca. 25 %, bei 4–10 ng/ml ca. 20–35 % (Payne and Cornford, 2011, Kitagawa and Namiki, 2015). In einer Übersichtsstudie trat der Großteil der Todesfälle aufgrund eines PCa bei Patienten mit einem PSA-Wert

von > 2 ng/ml auf, während allerdings insgesamt nur ein geringer Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert von > 2 ng/ml von einem letalen Ausgang eines PCa betroffen war (Catalona, 2018).

Um die Spezifität des PSA-gestützten Screenings zu erhöhen sowie vermeidbare Prostatabiopsien zu reduzieren, wurden neue Methoden entwickelt.

Der *Prostate Health Index* (PHI) berechnet sich aus proPSA, totalem PSA und den Anteilen des freien PSA. Studien zeigten, dass der PHI bezüglich der Erkennung von PCa, auch in aggressiveren Stadien, der reinen Bestimmung des totalen und freien PSA überlegen ist (Bruzze et al., 2014). In einer Metaanalyse 2013 lag die Sensitivität des PHI bei 90 % und die Spezifität bei 31,6 % (Filella and Gimenez, 2013).

Als weitere Methode, um die Spezifität des PSA-Werts in der Früherkennung von PCa zu erhöhen, ist der 4K-Score anzuführen. Dieser errechnet sich aus den Werten des totalen PSA, freien PSA, intakten PSA sowie des humanen Kallikrein 2 (hK2) in Abhängigkeit von Patientenalter, Ergebnis der digital rektalen Untersuchung und Biopsie-Befund. Studien zeigten, dass der 4K-Score bei der Früherkennung von PCa (inklusive fortgeschrittener Stadien) eine ähnliche Wirksamkeit wie PHI und eine höhere Validität als die Bestimmung von totalem PSA und freiem PSA aufweist. (Duffy, 2020)

Um die Spezifität des PSA-Werts, insbesondere bei Vergrößerung der Prostata im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie, zu verbessern, wurde der Prostatavolumenquotient, auch als Prostatadichte (PSAD) bezeichnet, entwickelt. Dieser errechnet sich aus: $tPSA \text{ (ng/ml)} / \text{Prostatavolumen (ml)}$, wobei höhere Werte (> 0,10 – 0,15) auf ein Ungleichgewicht zwischen PSA-Produktion und Prostatavolumen hinweisen. (Nordstrom et al., 2018)

Weitere Biomarker zur Früherkennung von PCa; Serummarker, Gewebemarker sowie Urinmarker sind Teil der aktuellen Forschung.

In der klinischen Routine wird hauptsächlich der totale PSA-Wert bestimmt, weshalb dieser in der vorliegenden Arbeit als untersuchter Laborwert genutzt wird.

Bei Vorliegen eines erhöhten tPSA wird zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf PCa eine Prostatabiopsie empfohlen. Prostatabiopsien können zwar maligne Veränderungen der Prostata identifizieren, sind aber auch mit Risiken verbunden. Der Nachweis eines PCa in der Prostatabiopsie wiederum kann zu onkologischen oder operativen Therapien der Prostata führen, die im Einzelfall wenig oder keine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten bewirken (Carter et al., 2013). Daher sollte die Bestimmung des PSA-Werts als Screening-Methode individuell abgewogen werden.

Die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie Prostatakarzinom von Oktober 2021 empfiehlt mit einem Empfehlungsgrad A, dass die Bestimmung von PSA als Untersuchungsmethode ausführlich aufgeklärten Patienten angeboten werden sollte, wenn sie es wünschen. Des Weiteren wird die Kontrolle eines erhöhten PSA-Werts unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren empfohlen (Empfehlungsgrad A). Das Intervall der wiederholten Bestimmung des PSA-Werts sollte gemäß der S3-Leitlinie in Abhängigkeit des PSA-Werts, des Alters und der Lebenserwartung bestimmt werden (Empfehlungsgrad B). Der PSA-Wert von Patienten ab 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sollte bei einem PSA-Wert von < 1 ng/ml alle 4 Jahre, bei $1 - 2$ ng/ml alle 2 Jahre und bei > 2 ng/ml jedes Jahr kontrolliert werden. Bei Patienten über 70 Jahren mit einem PSA-Wert von < 1 ng/ml wird eine wiederholte PSA-Bestimmung als Früherkennungsmethode nicht empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021)

In den Vereinigten Staaten von Amerika empfiehlt die American Urological Association (AUA) die Bestimmung des PSA-Werts als Screening-Methode in Abhängigkeit von Alter und Lebenserwartung. Die Empfehlung lautet, aufgrund des fehlenden Benefits und der vermeidbaren unerwünschten Konsequenzen durch nicht erforderliche invasive Untersuchungen, Patienten unter 40 Jahren eine Bestimmung des PSA-Werts als PCa-Screening nicht anzubieten. Die

Bestimmung des PSA-Werts bei Patienten zwischen 40 und 54 Jahren sollte ebenfalls nicht routinemäßig erfolgen, sondern individuell in Abhängigkeit von Risikofaktoren wie z. B. einer positiven Familienanamnese. Da der größte Benefit eines PCa-Screenings erst zwischen 55 und 69 Jahren zu beobachten ist, sollte die Bestimmung des PSA-Werts Patienten in dieser Altersgruppe nach Aufklärung und gemeinsamer Entscheidungsfindung empfohlen werden. Die AUA empfiehlt bei Patienten über 70 Jahren und/oder mit einer Lebenserwartung unter 10 – 15 Jahren keine routinemäßige Bestimmung des PSA-Werts. Das Intervall der wiederholten PSA-Messung sollte gemäß AUA bei zwei Jahren liegen, da jährliche Wiederholungsmessungen keine ausreichenden Vorteile zeigen. (Carter et al., 2013)

1.2.2 Manuelle Untersuchungen

Als körperliche Untersuchung zum Screening auf PCa wird die digital rektale Untersuchung (DRU) durchgeführt. Im Rahmen der DRU wird die Größe, Konsistenz und andere oberflächliche Auffälligkeiten der Prostata beurteilt. Anatomisch bedingt ist durch die DRU nahezu ausschließlich die oberflächliche Beurteilung der peripheren Zone der Prostata möglich, da in dieser jedoch die meisten PCa auftreten, werden sie zum Großteil durch eine DRU tastbar. Der Tastbefund einer DRU bei PCa ist in der Regel hart und nodulär. Circa 20 – 25 % der Patienten mit einem pathologischen DRU-Befund weisen ein PCa auf. (Loscalzo et al., 2022)

Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom gibt zur DRU keine eindeutige Empfehlung ab, sondern besagt, dass eine DRU bei ausführlich aufgeklärten Patienten durchgeführt werden kann (Empfehlungsgrad 0) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021). Die DRU ist eine subjektive Untersuchung, deren Ergebnis maßgeblich von der persönlichen Erfahrung des Arztes abhängt; gemäß Literatur ist die Spezifität einer korrekt durchgeführten DRU zur Erkennung von noch auf das Organ begrenzten PCa mit ca. 90 % vergleichsweise hoch, während die Sensitivität mit ca. 50–60 % niedrig ist. (Mottet et al., 2021b). Die alleinige Durchführung einer DRU zur Früherkennung von PCa wird nicht empfohlen, in Kombination mit der PSA-Bestimmung kann

jedoch die Spezifität der Früherkennung erhöht werden (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021).

Vor der Einführung der Bestimmung des PSA-Werts entsprach die DRU der am häufigsten vorgenommenen Screening-Maßnahme im Rahmen der Früherkennung von PCa (Yossepowitch, 2008). Zum heutigen Zeitpunkt werden DRU zunehmend selten durchgeführt. Mögliche Gründe sind, dass Ärzte die Untersuchung weniger häufig anbieten oder dass Patienten die Untersuchung seltener wünschen. Die häufigsten Gründe für die Ablehnung einer DRU durch Patienten sind das Fehlen von Symptomen des unteren Harntraktes, Fehlvorstellungen über die Untersuchung und Schamgefühl (Romero et al., 2008).

Eine Studie zeigte, dass die Durchführung einer DRU sogar ein Hindernis zur Früherkennung von PCa sei, da Patienten an Früherkennungsuntersuchungen mit DRU weniger teilnehmen (Nagler et al., 2005). Eine Metaanalyse aus 2018 über 7 Studien mit 9.241 Patienten zeigte eine gepoolte Sensitivität von 51 % bei einer gepoolten Spezifität von 59 %. Bei eingeschränkter Eignung der DRU zur Reduktion der Mortalität von PCa-Patienten im Vergleich zu fPSA oder tPSA (insbesondere bei PSA-Werten > 3 ng/ml), raten aktuelle Studien von der routinemäßigen Durchführung der DRU zur Früherkennung eines PCa ab (Naji et al., 2018, Soronen et al., 2021).

Anderen Studien zufolge ist die DRU nach wie vor ein sehr bedeutsamer und kosteneffektiver Teil der Früherkennung von PCa, durch deren Durchführung ca. 50–70 % der Todesfälle an PCa zu verhindern wären (Jacobsen et al., 1998, Murthy et al., 2004).

1.2.3 Sonographie

Die Sonographie (Ultraschalluntersuchung, US) der Prostata ist nach wie vor das primäre bildgebende Verfahren zur Erkennung von Pathologien dieser (Loscalzo et al., 2022). Die sonographische Diagnose eines PCa ist verhältnismäßig kostengünstig, erfordert aber ausreichende Erfahrungen seitens des Arztes (Börgermann et al., 2014).

Die Sonographie der Prostata erfolgt in der Regel transrektal (transrektale Ultraschalluntersuchung, TRUS). Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom besagt, dass bei Vorliegen der erforderlichen Qualitätsanforderungen die TRUS als ein ergänzendes bildgebendes Verfahren eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad 0) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021). Mittels TRUS kann das Volumen der Prostata bestimmt sowie die Parenchymstruktur dargestellt werden. Bei deutlicher Vergrößerung der Prostata ist die Beurteilung nur eingeschränkt möglich, ähnlich der DRU ermöglicht die TRUS insbesondere eine Beurteilung der peripheren Zone (Engelbrecht et al., 2000). Neben dem (Standard-)TRUS mit Bildgebung in Graustufen existieren mittlerweile zahlreiche Weiterentwicklungen (*enhanced ultrasound*): TRUS mit Farbdoppler, TRUS mit Powerdoppler, TRUS mit Kontrastmittel (KM)-Verstärkung sowie TRUS mit Elastographie.

Die TRUS in Graustufen ist kosteneffektiv und kann in der klinischen Praxis niederschwellig für die Diagnose eines PCa eingesetzt werden. Die Sensitivität und Spezifität der TRUS in Graustufen liegen bei ca. 40 – 50 % für die Diagnose eines PCa (Chen et al., 2016). Bei der TRUS in Graustufen wird insbesondere die Symmetrie der Prostata bezüglich der Organbegrenzung und der Echogenität beurteilt. Eine Hyperplasie in der peripheren Zone deutet auf eine Malignität hin, wohingegen eine Hyperplasie der transitionalen Zone häufig einer benignen Hyperplasie entspricht (Loch et al., 2007). Die Echogenität von PCa ist uneinheitlich, ca. 60 – 80 % der PCa stellen sich in der TRUS hypoechogen, ca. 1,5 % der PCa hyperechogen, während ca. 30 – 40 % der PCa sich in der TRUS isoechogen darstellen, was ihre Erkennung im Ultraschall erschwert (Ganie et al., 2014). Vor allem kribriiforme PCa stellen sich in der TRUS inhomogen dar, mit kleinen hyperechogenen Zentren (verursacht durch Mikrokalzifikationen) umgeben von hypoechogenen Anteilen (Loch et al., 2007). Mittels TRUS in Graustufen kann eine extrakapsuläre Ausdehnung eines PCa in ca. 37 – 85 %, abhängig von der Erfahrung des Arztes, erkannt werden (Chen et al., 2016). Lee et al. schlugen 2004 eine Interpretation der TRUS anhand von vier Malignitätskriterien vor, womit ein positiv prädiktiver Wert von ca. 83 % erzielt werden kann: verstärkte Durchblutung des Gewebes,

Unregelmäßigkeiten der Begrenzung, auffällige Noduli oder Cluster sowie die Ausdehnung des suspekten Bereiches bis an den peripheren Rand der peripheren Zone (Lee et al., 2009).

TRUS mit Farbdoppler analysiert die Perfusion des Prostatagewebes und kann aufgrund der vermehrten Neoangiogenese (Tumorangiogenese) innerhalb maligner Läsionen die Erkennung von PCa unterstützen (Chen et al., 2016). Hierbei werden drei Strömungsmuster unterschieden: interne diffuse Strömung, interne fokale Strömung und externe Umgebungsströmung. Alle drei dieser Strömungsmuster, aber vor allem die interne diffuse Strömung, sind mit PCa assoziiert (Chen et al., 2016). TRUS mit Farbdoppler hat einen relevanten Stellenwert bei der ultraschallgestützten Diagnose von isoechogenen PCa, welche durch TRUS in Graustufen nicht erkannt werden können. Trotz dieser Vorteile ist die Spezifität von TRUS mit Farbdoppler gering, da zum einen nicht alle PCa hypervaskularisiert sind und zum anderen nicht alle hypervaskularisierten Läsionen der Prostata einem PCa entsprechen (Kuligowska et al., 2001).

TRUS kann des Weiteren mit Powerdoppler durchgeführt werden, was eine höhere Sensitivität als TRUS mit Farbdoppler aufweist, insbesondere zur Identifikation langsamer Strömungen; dennoch unterscheiden sich TRUS mit Farb- und Powerdoppler hinsichtlich der Detektion eines PCa nicht. Studien belegten, dass in der TRUS mit Farb- oder Powerdoppler hypoechogene Befunde mit niedrigen, und hyperechogene Befunde mit hohen Gleason-Scores korrelieren. (Sauvain et al., 2013, Chen et al., 2016)

TRUS mit Kontrastmittelverstärkung ist eine weitere ultraschallgestützte Methode der Diagnose von PCa. Die kontrastmittelverstärkte TRUS verwendet eine Lösung mit mikroskopisch kleinen, gasgefüllten Mikrobläschen als Kontrastmittel, wodurch mikrovaskularisierte Läsionen besser dargestellt werden können als bei der Verwendung von TRUS mit Farbdoppler (Chen et al., 2016). Aufgrund des erhöhten Vorkommens von Mikrovaskularisation im Rahmen der Tumorangiogenese eignet sich die kontrastmittelverstärkte TRUS auch für Darstellung von isoechogenen PCa. Befunde, die in der

kontrastmittelverstärkten TRUS auf eine Malignität hinweisen, sind asymmetrische Vaskularisationen und eine fokal erhöhte Kontrastmittelverstärkung infolge der Tumorangiogenese (Sano and Uemura, 2015, Chen et al., 2016). Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, dass die kontrastmittelverstärkte TRUS nicht in der Primärdiagnostik des PCa eingesetzt werden sollte (Empfehlungsgrad B) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021).

TRUS mit Elastographie der Prostata untersucht die Differenzen der Elastizität des Prostatagewebes und kann hierdurch, da das Gewebe eines PCa im Vergleich zu physiologischem Prostatagewebe härter und weniger elastisch ist, die Erkennung maligner Anteile ermöglichen. Bei der Elastographie werden zyklische Kompressionen und Dekompressionen des Gewebes durchgeführt und davon ein Elastogramm erstellt (Chen et al., 2016). Eine Metaanalyse 2014 zeigte, dass die Ultraschall-Elastographie in der Diagnose von PCa eine Sensitivität von ca. 72 % bei einer Spezifität von ca. 76 % aufweist (Zhang et al., 2014). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, dass die Ultraschall-Elastographie nicht in der Primärdiagnostik des PCa eingesetzt werden sollte (Empfehlungsgrad A) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021).

1.2.4 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchung der Prostata wird standardisiert durchgeführt und umfasst nicht nur die konventionellen T1- und T2-gewichteten Sequenzen, sondern auch eine multiparametrische MRT (mpMRT)-Bildgebung, die sich aus vier verschiedenen MRT-Bildgebungstechniken zusammensetzt. Es werden T1-gewichtete (T1w) und T2-gewichtete (T2w) Sequenzen, diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) und dynamische (Gadolinium-)Kontrastmittelverstärkte T1w-Sequenzen (DCEI) verwendet. Optional kann auch eine Magnetresonanzspektroskopie (MRS) durchgeführt werden. (Barentsz et al., 2012, Franiel et al., 2015, Leung et al., 2021)

Mittels der T1w-Sequenz können unter anderem Hämorrhagien nach Prostatabiopsien dargestellt und regionale Lymphknoten evaluiert werden. Mittels der

T2w-Sequenz kann die zonale Anatomie der Prostata dargestellt werden. Mittels der DWI werden die Unterschiede der Diffusion des Prostatagewebes dargestellt; sie ist die primäre Sequenz für die Bestimmung der PI-RADS-Klassifikation (siehe 1.2.4.1 PI-RADS). Mittels der DCEI können anhand des Kontrastmittel-Anflutungsverhaltens von Läsionen Rückschlüsse auf die Tumorangio-genese gezogen werden. Mittels der MRS kann die Tumoraggressivität beurteilt werden; das Verfahren ist jedoch sehr aufwändig und wird in der klinischen Praxis selten angewendet (Ghai and Haider, 2015, Wichtmann et al., 2021, Schlemmer et al., 2021)

Die mpMRT stellt eine sowohl zeit- als auch kostenintensive Untersuchung dar. In der klinischen Praxis kommt im Rahmen der mpMRT vor allem den T2w-, DWI- und DCEI-Sequenzen ein hoher Stellenwert zu. Um die, insbesondere die DCEI-Sequenz betreffenden, Nachteile wie hohe Kosten, hoher Zeitbedarf und potentielle unerwünschte Wirkungen durch Gadolinium-basierte Kontrastmittel zu vermeiden, wurde die biparametrische MRT (bpMRT) eingeführt, welche nur die T2w- und die DWI-Sequenzen beinhaltet (Leung et al., 2021). Studien konnten zeigen, dass die Verwendung einer bpMRT anstelle einer mpMRT nicht zu signifikanten Unterschieden in der diagnostischen Genauigkeit oder der Tumorentdeckungsrate führen muss (Junker et al., 2019). Insbesondere bezüglich der Detektion von PCa der transitionalen Zone zeigte die DCEI im Vergleich zu T2w keine Überlegenheit (Hoeks et al., 2013). Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt im Vergleich zur Vorversion von 2019 erstmalig, dass eine mpMRT unter Vorliegen der entsprechenden Qualitätsstandards bei der Primärdiagnose eines PCa durchgeführt werden soll (Empfehlungsgrad A) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2019, 2021).

Neben hohen Kosten und Zeitaufwand weist die mpMRT weitere Nachteile auf. Die Bildqualität ist abhängig von den verwendeten Magnetresonanztomographen und der Kooperation(sfähigkeit) des Patienten und kann inkonsistent sein. Die mpMRT weist eine hohe untersucherabhängige Variabilität auf und zeigt im zonalen Vergleich in der transitionalen Zone insgesamt eine geringere

Spezifität bei der Erkennung von PCa (Mottet et al., 2021a, Dwivedi and Jagannathan, 2022). Dennoch konnte in Studien eine insgesamt hohe Spezifität von ca. 88 % bei einer Sensitivität von ca. 74 % der mpMRT für die Diagnose von PCa gezeigt werden (de Rooij et al., 2014). Aufgrund der hohen Spezifität können mittels mpMRT neben der Primärdiagnose eines PCa auch Patienten identifiziert werden, die nach einer negativen Biopsie keine weiteren Biopsien mehr benötigen (Ghai and Haider, 2015).

1.2.4.1 PI-RADS

Um die Befunde der mpMRT strukturiert und standardisiert zu interpretieren sowie das Risiko des Vorhandenseins eines PCa durch mpMRT-Bildgebung zu quantifizieren, wurde durch die Europäische Gesellschaft für urogenitale Radiologie (*European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) die PI-RADS-Klassifikation (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) mit zugehörigem Score entwickelt. Die Klassifikation wurde im Jahr 2012 als PI-RADS Version 1 (PI-RADS v1) eingeführt (Barentsz et al., 2012).

Mittels PI-RADS v1 sollten auffällige Läsionen entsprechend ihres Signalverhaltens in den Sequenzen T2w, DWI, DCEI sowie optional der MRS Scorestufen von 1 bis 5 zugeordnet werden (Gupta et al., 2020). Die Prostata sollte in 16 bzw. idealerweise 27 Regionen unterteilt werden; zudem sollte die maximale Ausdehnung der größten Läsionen angegeben werden. Die PI-RADS-Klassifikation wurde wie folgt definiert (Barentsz et al., 2012):

PI-RADS 1: ein klinisch signifikantes PCa ist sehr unwahrscheinlich

PI-RADS 2: ein klinisch signifikantes PCa ist unwahrscheinlich

PI-RADS 3: ein klinisch signifikantes PCa ist fragwürdig (unklarer Befund)

PI-RADS 4: ein klinisch signifikantes PCa ist wahrscheinlich

PI-RADS 5: ein klinisch signifikantes PCa ist sehr wahrscheinlich

Es wurden Qualitätskriterien als Grundlage für die Nutzung der PI-RADS-Klassifikation festgelegt; unter Berücksichtigung dieser zeigten Metaanalysen bei PI-RADS v1 eine gute diagnostische Genauigkeit beim Nachweis von PCa

mit einer Sensitivität von ca. 78 % und einer Spezifität von ca. 79 % (Gupta et al., 2020).

PI-RADS v1 wies jedoch mehrere Limitationen auf. Eine wesentliche Einschränkung bestand in der Komplexität des Scorings sowie dem Fehlen spezifischer Empfehlungen zur Ableitung des Gesamtscores einer Läsion aus den Scores der einzelnen Sequenzen. Es war unklar, ob ein Summen- oder Durchschnittsscore berechnet werden sollte, um eine einheitliche Bewertung einzelner Läsionen zu ermöglichen. Zudem zeigten einige MRT-Sequenzen in verschiedenen Zonen der Prostata eine höhere diagnostische Wertigkeit, insbesondere DWI in der peripheren Zone und T2w in der transitionalen Zone. (Gupta et al., 2020)

Um diese Limitationen von PI-RADS v1 zu überwinden, wurde die Klassifikation weiterentwickelt und im Jahr 2015 PI-RADS Version 2 (PI-RADS v2) vorgestellt. PI-RADS v2 wollte gezielt die interdisziplinäre Kommunikation optimieren, die Variabilität der Interpretation der Bildgebung verringern und damit die klinische Entscheidungsfindung vereinfachen. (Gupta et al., 2020)

Um die Variabilität bei der Interpretation von Bildgebungsdaten zu verringern, definierte PI-RADS v2 detaillierte Mindestanforderungen für die einzelnen MRT-Sequenzen. Das Ziel war eine standardisierte und universelle Interpretation der PI-RADS-Klassifikation. Aus diesem Grund wurde auch die Verwendung von spasmolytischen Arzneimitteln empfohlen, um die Darmperistaltik zu verringern und dadurch Artefakte zu minimieren. Dies gewährleistet eine bessere Bildqualität. (Barentsz et al., 2016, Weinreb et al., 2016)

In PI-RADS v2 wurde der MRS kein hoher Stellenwert mehr zugesprochen, da sie in der klinischen Praxis nur selten angewendet wird (Gupta et al., 2020).

Um das in PI-RADS v1 uneinheitliche System zur Berechnung des Gesamtscores einer Läsion zu verbessern, wurde in PI-RADS v2 der Gesamtscore basierend auf der Lokalisation der Läsion durch die dominante Sequenz bestimmt. Für Läsionen der peripheren Zone ist die DWI die dominante Sequenz; der Gesamtscore dieser Läsionen entspricht dem DWI-

Score – mit einer Ausnahme: Falls die DWI einen Score von PI-RADS 3 ergibt, kann dieser durch ein suspektes KM-Enhancement in der DCEI auf PI-RADS 4 erhöht werden. Für Läsionen der transitionalen Zone ist die T2w die dominante Sequenz; der Gesamtscore dieser Läsionen entspricht dem T2w-Score – mit einer Ausnahme: Falls die T2w einen Score von PI-RADS 3 ergibt, kann dieser durch eine suspekte Diffusionsrestriktion in der DWI (entsprechend einem Score von 5) auf PI-RADS 4 erhöht werden. (Gupta et al., 2020)

Zur Unterscheidung von PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Läsionen wurden zwei Kriterien vorgeschlagen: eine Läsionsgröße von > 1,5 cm und/oder das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Wachstums außerhalb der Prostata.

Um die nachfolgende Biopsie der Läsionen zu erleichtern, unterteilt PI-RADS v2 die Prostata in 39 Regionen: 36 Regionen der Prostata, 2 Regionen der Vesiculae seminales und eine Region des äußeren Blasenschließmuskels (Gupta et al., 2020). Die zonale Anatomie der Prostata gemäß PI-RADS v2.1 ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

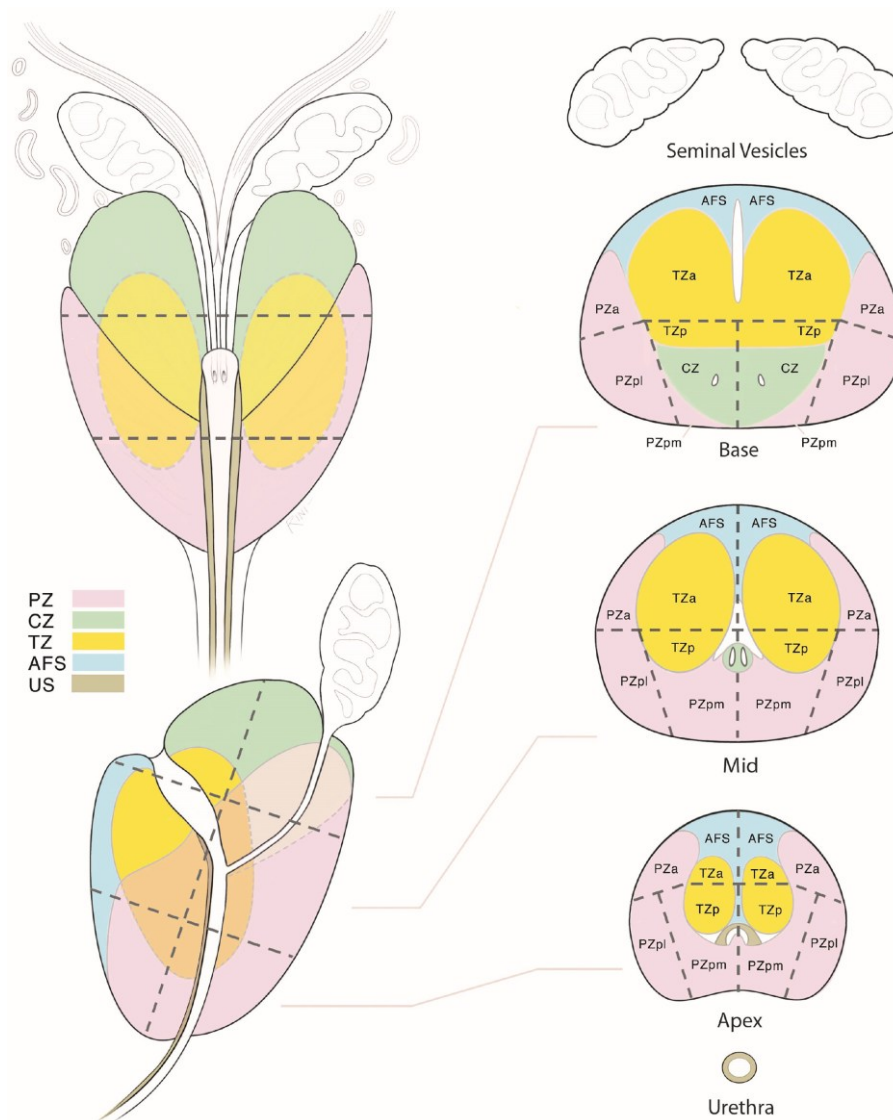


Abbildung 1: PI-RADS v2.1 zonale Anatomie der Prostata, *American College of Radiology Committee on PI-RADS* (Turkbey et al., 2019)

Trotz der Verbesserungen der PI-RADS v2 im Vergleich zu v1 bestanden weiterhin Limitationen. Vor allem der Cut-off-Wert von 1,5 cm zur Unterscheidung zwischen PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Läsionen sowie das unklare Scoring-System für Läsionen der zentralen Zone wurden kontrovers diskutiert (Gupta et al., 2020). Um diese Limitationen zu überwinden und das Scoring-System weiter zu verbessern, wurde im Jahr 2019 PI-RADS Version 2.1 (PI-RADS v2.1) veröffentlicht.

PI-RADS v2.1 weist zahlreiche Unterschiede zu PI-RADS v2 auf. Die technischen Anforderungen wurden in v2.1 weiter optimiert. Es wurde eine

Differenzierung zwischen typischen und atypischen Noduli der transitionalen Zone vorgeschlagen. Für die Berechnung des Gesamtscores wird der DWI ein höherer Stellenwert als der T2w beigemessen. Die Einteilung der Prostata wurde um die mediale periphere Zone erweitert. Die Vorteile der bpMRT im Vergleich zur mpMRT wurden in PI-RADS v2.1 anerkannt, die Verwendung von DCEI wird weiterhin insbesondere bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der T2w- und DWI-Sequenzen, z. B. durch Artefakte empfohlen. (Turkbey et al., 2019, Gupta et al., 2020)

1.2.5 Biopsie

1.2.5.1 Zugangswege

Prostatabiopsien können entweder transrektal oder transperineal durchgeführt werden. Die ersten Prostatabiopsien waren die transperineale Nadelbiopsie, die 1922 von Barringer durchgeführt wurde, gefolgt von der transperinealen offenen Prostatabiopsie, die 1926 von Young eingeführt wurde. Transperineale Prostatabiopsien wurden durchgeführt, um Infektionen des transrektalen Zugangswegs zu vermeiden. Erst durch die Entwicklung und Verbreitung von Antibiotika wurde der transrektale Zugang zum Goldstandard in der klinischen Praxis. Die ersten transrektalen Prostatabiopsien wurden fingergeführt oder offen-chirurgisch durchgeführt. Mit der Einführung der transrektalen Ultraschallbildgebung (TRUS) etablierte sich die TRUS-gestützte Stanzbiopsie als Standardverfahren zur Prostatabiopsie. (Yeo et al., 2011)

1.2.5.1.1 Transrektal

Transrektale Prostatabiopsien werden derzeit hauptsächlich als Stanzbiopsien mit TRUS durchgeführt. Dabei wird eine Biopsienadel zusammen mit einer TRUS-Sonde rektal eingeführt. Wie bereits im Kapitel 1.2.3 Sonographie beschrieben, sind einige Läsionen in der TRUS nicht eindeutig abgrenzbar, häufig können sie jedoch als hypoechogene Areale dargestellt werden. Um die Biopsie optimal durchzuführen, sollte die Nadel, die als hyperechogene Linie in der TRUS sichtbar ist, vorgeschoben werden, bis sie die Prostatakapsel erreicht. Dies führt zu einem spürbaren Widerstand. Falls die Biopsienadel nicht

bis zur Prostatakapsel vorgeschoben wird, besteht ein erhöhtes Risiko rektaler Blutungen, des Weiteren kann die entnommene Probe Rektumgewebe anstelle von Prostatagewebe enthalten. (Ohori and Miyakawa, 2011)

Die TRUS-gesteuerte transrektale Prostatabiopsie ermöglicht eine gezielte Probeentnahme unter Sicht. Es existieren unterschiedliche Modelle bezüglich der benötigten Anzahl der Proben. Das erste Modell für die transrektale Stanzbiopsie der Prostata ist das Sextantenmodell. Hierbei wird die Prostata in der paramedianen Ebene dargestellt und es werden jeweils eine Probe aus dem Apex, der Mitte und der Basis der beiden Prostatahälften entnommen, insgesamt sechs Proben. Zusätzlich werden in der TRUS verdächtige Läsionen biopsiert (Yeo et al., 2011). Studien zeigen, dass durch das Sextantenmodell ca. 30 % der PCa nicht erfasst werden (Shah and Zhou, 2019). Das zweite Modell ist eine Erweiterung des Sextantenmodells, bei dem zusätzlich zu den sechs Proben noch vier oder mehr Proben der lateralen Anteile und der Vorderhörner der beiden Prostatahälften gewonnen werden, da die Mehrheit der PCa in der peripheren Zone lokalisiert ist (Börgermann et al., 2014, Shah and Zhou, 2019). Das dritte Modell ist die Saturationsbiopsie, bei der 14 oder mehr Proben (im Durchschnitt ca. 24 Proben) von den lateralen bis zu den medialen Anteilen der gesamten Prostata gewonnen werden. Ein Nachteil der Saturationsbiopsie ist die meist erforderliche Vollnarkose aufgrund des längeren und aufwändigeren Eingriffs (Shah and Zhou, 2019). Aus diesem Grund wird die Saturationsbiopsie nicht bei Biopsie-naiven Patienten angewendet, sondern eher bei Patienten mit vorherigen negativen Biopsien und weiterhin bestehendem Verdacht auf PCa (Yeo et al., 2011, Mottet et al., 2021a, Mottet et al., 2023). Ein genereller Nachteil der transrektalen Biopsie ist die anatomisch bedingte geringe Detektionsrate von in der transitionalen Zone lokalisierten PCa. Dennoch entspricht der transrektale Zugangsweg dem am häufigsten angewandten Zugangsweg für Prostatabiopsien in der klinischen Praxis (Shah and Zhou, 2019). In der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums wurden bei der TRUS-gesteuerten transrektalen Biopsie standardmäßig 12 Biopsiezylinder entsprechend des erweiterten Sextantenmodells (im Folgenden

Standardbiopsie genannt) entnommen, um alle Prostatazonen und -ebenen zu erfassen.

1.2.5.1.2 Transperineal

Transperineale Prostatabiopsien werden insgesamt seltener durchgeführt als transrektale Prostatabiopsien, zeigen aber aufgrund des geringeren Infektionsrisikos eine steigende Tendenz. Die transperineale Prostatabiopsie kann entweder vorlagen- bzw. schablonen- (*template*)-basiert oder freihändig durchgeführt werden. Bei freihändigen Biopsien werden Proben durch eine oder zwei Stichkanäle entnommen, während bei *template*-basierten Biopsien für jede Entnahmestelle eine neue Punktion erforderlich ist (Dundee et al., 2015). Das freihändige Verfahren weist im Vergleich zu *template*-basierten Verfahren eine vergleichbare Tumordetektionsrate und eine geringere Komplikationsrate auf (Urkmez et al., 2021). In der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums wurden die Biopsien im untersuchten Zeitraum je nach verwendetem Sonographiegerät durchgeführt, wobei die Biopsien bei Anwendung des Hitachi® Preirus freihändig und bei Anwendung des Koelis® Trinity mittels Nadelführung (*template* bzw. *Mini-Grid*) vorgenommen wurden, wie nachfolgend in Abbildung 2 veranschaulicht.

Die Biopsieentnahme erfolgt zunächst aus den in der Bildgebung identifizierten suspekten Läsionen, gefolgt von einer systematischen Biopsie der rechten und linken Prostatahälfte mit jeweils 3–4 Proben von den anterioren, mittleren und posterioren Regionen der Prostata (Thomson et al., 2020). Einzelne Studien empfehlen, bei der primären Prostatabiopsie mindestens 10 Proben zu entnehmen. In manchen Fällen, beispielsweise bei einer Prostatagröße > 50 ml, kann die Entnahme von 12–14 Proben vorteilhaft sein. Es sollte jedoch beachtet werden, dass mit zunehmender Probenanzahl die Komplikationsrate steigt (Pepe and Aragona, 2013). Daher werden Saturationsbiopsien auch über den transperinealen Zugangsweg nicht für Primärbopsien empfohlen. Obwohl das Sextantenmodell für transperineale Prostatabiopsien aufgrund der geringeren Tumordetektionsrate nicht empfohlen wird, gibt es einige

standardisierte Schemata, wie das Ginsburg-Schema, die für die transperineale Prostatabiopsie entwickelt wurden (Kuru et al., 2013).

Im Vergleich zum transrektalen Zugangsweg weist die transperineale Prostatabiopsie einige Vorteile auf. Durch den transperinealen Zugangsweg können Läsionen der transitionalen Zone biopsiert werden, was transrektal häufig nicht möglich ist (Meyer et al., 2021). Die Infektionsrate bei transperinealen Prostatabiopsien ist aufgrund des fehlenden Kontakts der Biopsienadel zum Rektum geringer als bei transrektalen Biopsien (Garcia et al., 2016, Skouteris et al., 2018). Studien zeigen, dass eine prophylaktische prä-interventionelle Antibiotikagabe vermieden werden kann (Omer and Lamb, 2019, Castellani et al., 2022). Prostatabiopsien über den transperinealen Zugangsweg gelten als schmerzhafter und werden daher zumeist in Vollnarkose durchgeführt. Neuere Studien zeigen allerdings Möglichkeiten, auch diese in Lokalanästhesie durchzuführen (Stefanova et al., 2019, Kaneko et al., 2023). Transperineale Prostatabiopsien werden in der klinischen Praxis jedoch deutlich seltener durchgeführt, woraus eine längere Lernphase für die erfolgreiche Durchführung resultiert (Shah and Zhou, 2019, Hsieh et al., 2023).



Abbildung 2: TRUS-Schallkopf Koelis® Trinity mit perinealer Nadelführung (*Mini-Grid*)

1.2.5.2 Biopsiearten

1.2.5.2.1 Ultraschallgesteuerte Biopsie

Die TRUS-gesteuerte Prostatabiopsie ist das in der klinischen Praxis am häufigsten durchgeführte Biopsieverfahren zur Abklärung eines Verdachts auf PCa. Hierbei wird die Ultraschallsonde transrektal an der anterioren Rektumwand positioniert und direkt an dieser angelegt, wodurch die Prostata gut visualisiert werden kann. Vor der Biopsieentnahme wird ein Lokalanästhetikum in das periprostatiche Nervenbündel injiziert. Die Abbildung 3 zeigt einen TRUS-Schallkopf mit Biopsienadel. Die Prostatabiopsie selbst kann unter TRUS-Kontrolle entweder transrektal oder transperineal erfolgen. Die TRUS-gesteuerte Biopsie hat einige Vorteile: TRUS-Geräte und -Sonden sind kostengünstig und in den meisten urologischen Kliniken vorhanden (Moe and Hayne, 2020). Allerdings weisen TRUS-gesteuerte Biopsien aufgrund der

Variabilität der Erfahrung des Untersuchers mit der TRUS-Bildgebung und des Fehlens eines konstanten visuellen Bezugs zu den einzelnen Arealen der Prostata eine hohe Rate falsch-negativer Ergebnisse auf (Panzone et al., 2022).

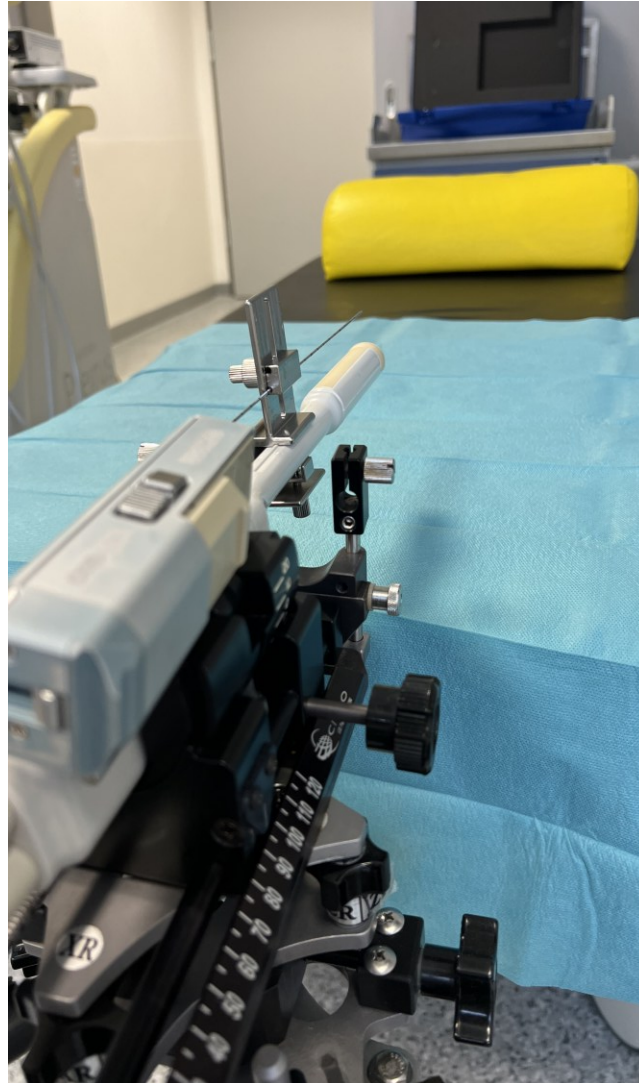


Abbildung 3: TRUS-Schallkopf Hitachi® Preirus mit Biopsienadel

1.2.5.2.2 Fusionsbiopsie

Um die Nachteile der TRUS-gesteuerten Biopsie zu überwinden und die diagnostische Genauigkeit zu verbessern, kann die mpMRT-Bildgebung mit der TRUS-Bildgebung kombiniert werden; dieses Verfahren wird als Fusionsbiopsie bezeichnet. Die Grundlage der Fusionsbiopsie bildet eine mpMRT-Bildgebung

der Prostata, in der die Läsionen durch einen erfahrenen Radiologen markiert und anhand der PI-RADS-Klassifikation bewertet werden. Bei der Fusionsbiopsie werden die mpMRT-Bilder den TRUS-Bildern in Echtzeit elektronisch überlagert, wodurch die Läsionen besser abgegrenzt und zugeordnet werden können. Falls eine solche Überlagerung nicht möglich ist, zum Beispiel bei lediglich vorliegenden Ausdrucken der mpMRT, kann die Fusion auch durch Einprägen der Läsionen durch den Operateur und sogenannte kognitive Fusion mit der durchgeführten TRUS erfolgen. In der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums wurde die Fusionsbiopsie zum Zeitpunkt der Datenerhebung überwiegend am Sonographiegerät Hitachi® Preirus durchgeführt, wie Abbildung 4 veranschaulicht. Gegen Ende des untersuchten Zeitraums erfolgte die Umstellung auf ein Modell Trinity der Firma Koelis®. Die Fusion erfolgt mittels der Software RSV. Studien zeigen, dass durch die Fusionsbiopsie im Vergleich zu TRUS-gesteuerten Biopsien mehr *high-risk* PCa und weniger *low-risk* PCa (siehe Kapitel 1.2.6 Einteilung des Prostatakarzinoms) diagnostiziert werden können (Tu et al., 2019, Zattoni et al., 2022). Die vergleichsweise hohen Kosten der erforderlichen Geräte stellen jedoch eine Hürde für die Anwendung der Fusionsbiopsie in der klinischen Praxis dar (Siddiqui et al., 2015).



Abbildung 4: Fusionsbiopsie-System Hitachi® Preirus

1.2.5.3 Komplikationen

Bei einer Prostatabiopsie können verschiedene Komplikationen auftreten, darunter (Makro-)hämaturie, Hämatospermie, Infektionen, Hämatome, Blutungen, Harnverhalt und erektile Dysfunktion. In seltenen Fällen kann es darüber hinaus zu schweren Infektionen und Sepsis kommen. (Bjurlin et al., 2014, Fainberg et al., 2021). Die meisten Komplikationen können ambulant therapiert werden; lediglich in 4–7 % der Fälle ist eine Hospitalisierung erforderlich (Anastasiadis et al., 2013).

1.2.5.3.1 Hämaturie

Hämaturie wird in Mikro- und Makrohämaturie unterteilt. Mikrohämaturie bezeichnet die Ausscheidung von Blutbestandteilen über den Urin, die mit dem bloßen Auge nicht erkennbar sind. Makrohämaturie hingegen ist für den Patienten durch eine rötlich-bräunliche Verfärbung des Urins sichtbar. Da die mikroskopische Untersuchung des Urins auf Blutbestandteile nicht routinemäßig durchgeführt wird, liegen zum Auftreten von Mikrohämaturie nur wenige Daten vor. Makrohämaturie wird bei ca. 2–84 % der Patienten nach einer Prostatabiopsie beobachtet (Borghesi et al., 2017). Trotz der hohen Variabilität der Inzidenz empfinden nur wenige Patienten, ca. 6 %, die Beschwerden als belastend (Rosario et al., 2012). Das Auftreten von Makrohämaturie nach einer Prostatabiopsie wird signifikant von patienteneigenen Faktoren beeinflusst, insbesondere vom Prostatavolumen (Raaijmakers et al., 2002). Obwohl einige Studien gezeigt haben, dass eine höhere Anzahl entnommener Proben das Risiko für Makrohämaturie erhöht, kommen andere Studien zu dem Ergebnis, dass die Probenanzahl keinen Einfluss auf das Risiko hat (Borghesi et al., 2017). Eine ausgeprägte Makrohämaturie kann in seltenen Fällen zu einem intravesikalen Hämatom mit konsekutiver Blasentamponade und Harnverhalt führen.

1.2.5.3.2 Hämatospermie

Die Inzidenz von Hämatospermie nach Prostatabiopsien variiert ähnlich wie die Inzidenz von Hämaturie stark, von ca. 1,1–92,6 % (Borghesi et al., 2017). Im Vergleich zu Hämaturie empfinden jedoch mehr Patienten (ca. 26,6 %) Hämatospermie als belastend und unangenehm (Rosario et al., 2012). Das Risiko für das Auftreten einer Hämatospermie nach einer Prostatabiopsie wird unter anderem durch das Alter, vorangegangene transurethrale Prostataresektionen und das Prostatavolumen beeinflusst (Raaijmakers et al., 2002). Ferner steigt das Risiko des Auftretens einer Hämatospermie mit der zunehmenden Anzahl entnommener Proben (Berger et al., 2004, Pepe and Aragona, 2013).

1.2.5.3.3 Hämatome und Blutungen

Hämatome können insbesondere bei Biopsien über den transperinealen Zugangsweg im Bereich des Perineums auftreten. Im Großteil der Fälle haben sie jedoch keine therapeutische Konsequenz. Blutungen können nach Biopsien über den transrektalen Zugangsweg auftreten und sich als rektaler Blutabgang manifestieren. Klinisch treten sie in den meisten Fällen als transiente Hämatochezie auf. In der Literatur zeigt sich eine hohe Variabilität bezüglich des Auftretens von rektalen Blutungen nach einer transrektalen Prostatabiopsie, mit Werten zwischen 1,3 – 45 % (Loeb et al., 2013). Rektale Blutungen werden nach einer Prostatabiopsie nur von wenigen Patienten als störend wahrgenommen. Einer Studie zufolge liegt die Inzidenz bei 36,8 %, jedoch empfinden lediglich 2,5 % der Patienten diese als beeinträchtigend (Rosario et al., 2012). Es wurde gezeigt, dass das Risiko für das Auftreten von rektalen Blutungen signifikant steigt, wenn eine höhere Anzahl von Proben entnommen wird (Ghani et al., 2004). Schwerwiegende rektale Blutungen sind äußerst selten und können mit Ballontamponaden, endoskopischer Ligation, endoskopischen Adrenalininjektionen und Sklerotherapie behandelt werden (Loeb et al., 2013).

1.2.5.3.4 Infektion

Durch die Entwicklung von Antibiotika und deren routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis ist die Inzidenz von Infektionen nach Prostatabiopsien stark zurückgegangen. Die Inzidenzrate liegt aktuell bei ca. 0,1 – 7 %, abhängig von der präinterventionellen Antibiotikaprophylaxe (Bjurlin et al., 2014). Das Risiko für das Auftreten eines Harnwegsinfekts (HWI) nach Prostatabiopsie beträgt ca. 6 %. Das Risiko für das Auftreten einer Epididymitis oder Prostatitis ist deutlich niedriger. Das Risiko für das Auftreten einer Urosepsis liegt zwischen 0,1 – 2,2 % (Otrock et al., 2004). Infektionen werden von den Patienten zunächst meist durch unspezifische Symptome wie Schüttelfrost, Fieber oder Dysurie wahrgenommen. Schmerzen treten bei fortgeschrittenen Infektionen auf, zum Beispiel bei Ausbildung eines Abszesses. Die meisten Infektionen werden von gramnegativen Bakterien wie *Escherichia coli*

verursacht. In der jüngeren Vergangenheit wurde trotz leitliniengerechter Antibiotikaprophylaxe eine zunehmende Inzidenz von Infektionen nach Prostatabiopsien beobachtet. Diese Tendenz könnte durch eine zunehmende Resistenz gegen Fluorchinolone erklärt werden, die am häufigsten zur Prophylaxe verschriebene Antibiotikagruppe (Roberts et al., 2017).

Studien haben gezeigt, dass das Infektionsrisiko bei transrektalen Prostatabiopsien durch eine angepasste Antibiotikaprophylaxe, abhängig von der Resistenzlage, und der lokalen Desinfektion mit Povidon-Jod gesenkt werden kann (Shigemura and Fujisawa, 2021). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 hat gezeigt, dass der transperineale Zugangsweg im Vergleich zum transrektalen Zugangsweg ein signifikant niedrigeres Risiko für Infektionen aufweist, da eine Kontamination mit (multi-resistenten) Darmkeimen vermieden werden kann (Grummet et al., 2014, Pradere et al., 2021). In der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums erfolgte im untersuchten Zeitraum bei transrektalen Biopsien eine mehrtägige prophylaktische Antibiotikagabe (testgerecht nach rektalem Abstrich), während bei transperinealen Biopsien lediglich eine einmalige Antibiotikagabe (*Single-Shot*), im Regelfall mit Cefuroxim, verabreicht wurde. Aufgrund der sehr niedrigen Infektionsrate bei transperinealen Biopsien werden diese mittlerweile standardmäßig ohne antibiotische Prophylaxe vorgenommen.

1.2.5.3.5 Erektile Dysfunktion

Eine weitere mögliche Komplikation der Prostatabiopsie ist das Auftreten von erektilen Dysfunktionen. Es gibt mehrere Erklärungsansätze für die Ursache, wie zum Beispiel die Kompression der Nerven durch postinterventionelle Ödeme, Hämatome oder die Neurapraxie, die durch lateral gerichtete Biopsienadel verursacht werden kann (Borghesi et al., 2017). Auch eine psychogene Komponente infolge einer Prostatabiopsie könnte zum Auftreten einer erektilen Dysfunktion beitragen (Borghesi et al., 2017). Eine Studie ergab, dass eine erektile Dysfunktion eine Woche nach der Prostatabiopsie bei ca. 34 % der Patienten auftrat, nach einem Monat noch bei 20 % und nach drei Monaten bei 24 % (Murray et al., 2015). Die postbiopsische erektile Dysfunktion wurde als

ein transientes Geschehen beschrieben und normalisiert sich in der Regel nach etwa drei Monaten (Fujita et al., 2009). Das Risiko für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion ist nach Biopsien mit transrektalem Zugangsweg höher als bei transperinealen Zugangswegen (Fainberg et al., 2021).

1.2.6 Einteilung des Prostatakarzinoms

Die Einteilung des PCa erfolgt durch die mikroskopische Analyse der mittels Biopsie gewonnen Gewebeproben (Biopsate) oder des Prostataektomiepräparates. Dabei wird ein Gleason-Grad basierend auf dem Ausmaß der Gewebeveränderung (Entdifferenzierung) im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe vergeben. Mikroskopisch gut differenzierte Proben entsprechen Gleason-Grad 1, während schlecht differenzierte Proben Gleason-Grad 5 entsprechen. Um eine klinisch relevante Aussage zu formulieren, wird der Gleason-Score berechnet. Dieser Score ergibt sich aus der Summe von zwei Gleason-Graden. Der erste Gleason-Grad, auch als primärer Grad bezeichnet, entspricht bei Biopsaten und Prostataektomiepräparaten stets dem am häufigsten auftretenden Gleason-Grad. Der zweite Gleason-Grad, auch als sekundärer Grad bezeichnet, entspricht bei Biopsaten dem am schlechtesten differenzierten Gleason-Grad und bei Prostataektomiepräparaten dem zweithäufigst auftretenden Gleason-Grad. (Epstein et al., 2016, Sauter et al., 2016)

In der klinischen Praxis treten die Gleason-Grade 1 und 2 nur äußerst selten auf. Daher wird Gleason-Grad 3 als *low-grade* Malignität, Grad 4 als *intermediate-grade* Malignität und Grad 5 als *high-grade* Malignität definiert. Der Gleason-Score kann hierdurch in der Praxis zwischen 6 und 10 liegen. Der primäre Grad ist der bedeutsamste Faktor für die Bestimmung des biologischen Risikos. Aufgrund dessen gelten Tumore mit einem Gleason-Score von 7b (4 + 3) als aggressiver als Tumore mit einem Gleason-Score von 7a (3 + 4). (Börgermann et al., 2014)

Das Gleason-Grading-System zur Stadieneinteilung von PCa weist einige Limitationen auf. In seiner ursprünglichen Form konnte es Tumore mit einem Gleason-Score von 7 bezüglich ihrer Aggressivität und ihres klinischen Verlaufs

nicht differenzieren, obwohl den meisten PCa der Gleason-Score 7 zugeordnet wird. Aufgrund dessen erfolgte die Unterteilung in 7a und 7b (Egevad et al., 2013, Börgermann et al., 2014). Darüber hinaus interpretieren Patienten einen Gleason-Score von 6 häufig als die Skalenmitte, was zu Unsicherheit und Missinterpretationen bezüglich des Therapiebedarfs führen kann (Loscalzo et al., 2022).

Um diese Defizite des Gleason-Scores zu überwinden, wurde die Einteilung der Gleason-Scores in Prognosegruppen durch die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) vorgeschlagen (Pierorazio et al., 2013, Epstein et al., 2016). Diese wurden wie folgt definiert:

Gruppe 1: Gleason-Scores ≤ 6

Gruppe 2: Gleason-Score 7a (3 + 4)

Gruppe 3: Gleason-Score 7b (4 + 3)

Gruppe 4: Gleason-Score 8

Gruppe 5: Gleason-Scores 9 und 10

Zur Einteilung der klinischen Signifikanz werden PCa mit einem Gleason-Score von $\geq 7a$ bzw. einer ISUP-Gruppe ≥ 2 im klinischen Sprachgebrauch als klinisch signifikant gewertet, niedrigere Werte als klinisch insignifikant.

Eine weitere standardisierte Einteilung bösartiger Tumore ist die TNM-Klassifikation, die die Ausdehnung und das Verhalten des Primärtumors (T), das Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt und auf dieser Grundlage prognostische Aussagen ermöglicht. In Bezug auf das PCa stellt sich die Einteilung wie folgt dar:

T1: Klinisch nicht erkennbare Tumore (weder sichtbar noch tastbar)

T2: Auf die Prostata beschränkte Tumore mit intakter Prostatakapsel

T3: Tumore mit extraprostatischem Tumorwachstum

T4: Tumore mit Infiltration von Nachbarorganen

N1: Befall regionärer Lymphknoten

M1: Vorhandensein von Fernmetastasen

Das Risiko eines PCa kann mithilfe der klinischen Risikostratifizierung nach D'Amico bestimmt werden, sofern T < 3, N0 und M0 vorliegen (D'Amico et al., 2001). Tumore mit einem PSA-Wert von < 10 ng/ml, einem Gleason-Score von ≤ 6 und einem T-Stadium bis T2a gehören zur Gruppe mit einem geringen Risiko (*low risk*). Tumore mit einem PSA-Wert von 10–20 ng/ml, einem Gleason-Score von 7 oder einem T-Stadium von T2b werden der Gruppe mit mittlerem Risiko (*intermediate risk*) zugeordnet. Tumore mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml, einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einem T-Stadium von T2c fallen in die Gruppe mit hohem Risiko (*high risk*).

1.2.7 Studienlage

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt die Stanzbiopsie unter TRUS-Kontrolle, wobei palpatorisch oder in der Bildgebung auffällige Areale zusätzlich biopsiert werden sollen (Empfehlungsgrad A). In der Regel sollten 10–12 Gewebezylinder entnommen werden und die Biopsie sollte unter Antibiotikaschutz stattfinden (Empfehlungsgrad A). Um das Schmerzempfinden zu verringern, sollte eine lokale infiltrative Anästhesie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021)

Um nicht erforderliche TRUS-kontrollierte Biopsien zu vermeiden und den Patienten die damit verbundenen Nebenwirkungen zu ersparen, empfiehlt die PROMIS-Studie die Verwendung einer mpMRT-Bildgebung als Triage-Test, um den tatsächlichen Bedarf einer TRUS-kontrollierten Biopsie zu bestimmen (Ahmed et al., 2017). Die Autoren zeigten auf, dass durch die Verwendung einer mpMRT-Bildgebung vor einer Biopsie ca. 27 % der Patienten eine primäre Biopsie erspart werden könnte und 5 % weniger klinisch insignifikante PCa diagnostiziert werden könnten. Außerdem könnten durch die vorherige mpMRT-Bildgebung 18 % mehr klinisch signifikante PCa durch TRUS-Biopsien identifiziert werden.

In der PRECISION-Studie wurden die Effekte der mpMRT-Bildgebung bei der Prostatabiopsie analysiert, die Studie ergab, dass eine Risikostratifizierung

mittels mpMRT und gezielten MRT/US-Fusionsbiopsien im Vergleich zu TRUS-Biopsien bei Biopsie-naiven Patienten überlegen ist (Kasivisvanathan et al., 2018). Die PRECISE-Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse; die mpMRT mit gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie hatte eine ähnliche Detektionsrate klinisch signifikanter PCa im Vergleich zu systematischen Biopsien, konnte nicht erforderliche Biopsien bei mehr als einem Drittel der Patienten vermeiden und die Diagnose klinisch insignifikanter PCa verringern (Klotz et al., 2021). Eine Cochrane-Übersichtsstudie aus dem Jahr 2020 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch die Durchführung von mpMRT vor einer Prostatabiopsie die Diagnose klinisch signifikanter PCa gesteigert werden kann, während nicht erforderliche Biopsien und die Diagnose klinisch insignifikanter PCa vermieden werden können (Drost et al., 2020).

1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

1.3.1 Konservative Therapie

Das Heranziehen des PSA-Werts als Screening-Verfahren hat dazu geführt, dass viele Patienten frühzeitig, mit einem klinisch insignifikanten PCa, diagnostiziert werden. Klinisch insignifikante PCa sind *low-risk* Karzinome, die häufig mit einem PSA-Spiegel von ≤ 10 ng/ml, einem Gleason-Score von ≤ 6 und einem T-Stadium von T1a-c oder T2a diagnostiziert werden (Wilt et al., 2012). Klinisch insignifikante Karzinome haben in den meisten Fällen keine relevante Auswirkung auf die Mortalität und Lebensqualität der Patienten (Börgermann et al., 2014). Um eine Übertherapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden, kann bei Patienten mit einem lokal begrenzten PCa die Strategie der aktiven Überwachung (*Active Surveillance*, AS) angewendet werden. Studien haben gezeigt, dass die radikale Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem *low-risk* PCa weder die Gesamt- noch die PCa-bedingte Mortalität signifikant verringern konnte (Wilt et al., 2012). Um eine wirksame aktive Überwachung zu gewährleisten, sollten den Patienten in regelmäßigen Zeitabständen die Bestimmung des PSA-Werts, DRU, mpMRT und Biopsien angeboten werden, um das Stadium und die klinische Signifikanz des PCa zu reevaluieren (Börgermann et al., 2014).

Neben der aktiven Überwachung kann als konservative Therapie bei Patienten mit einer geringeren Lebenserwartung in einem nicht-metastasierten Stadium als palliativer Ansatz auch die *Watchful-Waiting*-Strategie angewandt werden. Im Rahmen von *Watchful-Waiting* erfolgt an regelmäßiger Diagnostik lediglich die Bestimmung des PSA-Werts. (Börgermann et al., 2014)

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die aktive Überwachung bei Patienten mit einem lokal-begrenzten PCa (Empfehlungsgrad A) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021). Die Empfehlung der AUA lautet ebenfalls, die aktive Überwachung als präferierte Therapieoption bei Patienten mit einem *low-grade* PCa anzuwenden (Evidenzgrad A) (Eastham et al., 2022a).

Die *Watchful-Waiting* Strategie wird durch die S3-Leitlinie für Patienten mit einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren empfohlen (Empfehlungsgrad A) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021). Die AUA empfiehlt *Watchful-Waiting* ebenfalls für asymptomatische Patienten mit einer geringeren Lebenserwartung (Evidenzgrad A) (Eastham et al., 2022b).

Bei *low-risk* sowie insbesondere *intermediate-risk* PCa steht als weitere nicht-operative Therapie die Bestrahlung zur Verfügung, mit oder ohne zusätzliche antihormonelle Therapie oder Androgendeprivationstherapie (ADT), die auch bei fortgeschrittenen Stadien des PCa das weitere Wachstum des Karzinoms verhindern kann. Diese werden abhängig von Lebenserwartung, Lebensqualität und klinischem Stadium des PCa kombiniert und durchgeführt. (Stuschke and Schenck, 2014, Eastham et al., 2022c)

1.3.2 Operative Therapie

Während zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie mittlerweile interventionelle Methoden wie die Prostataembolisation zur Größenreduktion oder die partielle Resektion durch Enukleation zur Verfügung stehen, besteht die operative Therapie eines PCa in der radikalen Prostatektomie. Bei dieser Operation werden die Prostata, die Samenblasen und die Ampullen des Ductus deferens reseziert (Börgermann et al., 2014). Die radikale Prostatektomie wird

Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren empfohlen und kann offen-chirurgisch oder minimalinvasiv laparoskopisch durchgeführt werden (Loscalzo et al., 2022).

1.3.2.1 Resektion

Die offen-chirurgische radikale Prostatektomie kann entweder über einen retropubischen oder einen perinealen Zugang durchgeführt werden. Bei ihrer Einführung galt die offene radikale Prostatektomie als komplizierter Eingriff, der mit schweren Blutungen und postoperativer erektiler Dysfunktion verbunden war. Dank des besseren anatomischen Wissens wird die offene radikale Prostatektomie heutzutage mit geringerem Blutverlust und geringerem Risiko einer erektilen Dysfunktion durchgeführt. Um diese Ziele zu erreichen, wird intraoperativ besonders auf den dorsalen Venenkomplex und das Nervenbündel geachtet. Trotz der Entwicklungen des Verfahrens kann es bei der offenen radikalen Prostatektomie weiterhin zu Blutverlust, postoperativer erektiler Dysfunktion, psychologischen Nebenwirkungen und Inkontinenz kommen. (Pereira et al., 2020)

Die Nachteile der offenen Resektion der Prostata können durch minimalinvasive Verfahren überwunden werden. Die laparoskopische radikale Prostatektomie wurde erstmals im Jahr 1991 durchgeführt (Ficarra et al., 2009). Im Vergleich zum offenen Verfahren treten bei der laparoskopischen radikalen Prostatektomie weniger Blutungskomplikationen auf und der Krankenhausaufenthalt kann kürzer ausfallen. Das minimalinvasive Verfahren erzielt vergleichbare Ergebnisse wie die offene radikale Prostatektomie in Bezug auf die Resektion sowie Komplikationen wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion (Ficarra et al., 2012, De Carlo et al., 2014). Im Vergleich zur offenen Operation besteht bei einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie eine deutliche Einschränkung der taktilen Wahrnehmung des Chirurgen sowie der räumlichen Darstellung. Die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie (mit Systemen wie dem da Vinci-Robotersystem) wurde eingeführt, um die genannten Nachteile zu überwinden. Dieses Verfahren verbessert die Ergonomie, die Handbewegungen

des Chirurgen und die räumliche Darstellung des Operationsgebiets erheblich (Rotering et al., 2008).

Studien zeigen, dass die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostat-ektomie ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von Komplikationen aufweist, insbesondere hinsichtlich erektiler Dysfunktion. Langfristig ist auch eine niedrigere Mortalität zu verzeichnen. (Lantz et al., 2021)

1.4 Zielsetzung

Die vorliegende Studie untersucht entsprechend der Forschungsfrage die unterschiedlichen, bei der Biopsie der Prostata mithilfe von Ultraschall bzw. MRT/US-Fusion zur Verfügung stehenden etablierten Zugangswege hinsichtlich der erhobenen klinischen Parameter.

Hierzu zählen:

- Nachweis eines pathologischen histologischen Gewebefunds
 - Anteilswert der pathologischen Zylinder
 - Einteilung der pathologischen Befunde
 - Lokalisation des pathologischen Befunds
- Auftreten von Komplikationen im Rahmen der Biopsie
 - Anteilswert der ambulant zu versorgenden Komplikationen

Die gegenständliche Arbeit soll einen Beitrag zur Auswahl der individuell am besten geeigneten Zugangsmodalität bei Prostatabiopsien erbringen.

Entsprechend sind nachfolgend angeführte Fragestellungen und die daraus abgeleiteten Hypothesenpaare (H_0 – Nullhypothese, H_1 – Alternativhypothese) im Fokus der Untersuchung.

1.4.1 Fragestellungen

Die Hauptfragestellung lautet, ob und falls ja, inwieweit sich die durchgeführten Prostatabiopsien entsprechend der gewählten Zugangswege sowie der Art der

Steuerung (TRUS-gesteuert bzw. MRT/US-fusioniert) hinsichtlich der oben angeführten Parameter unterscheiden.

Als Nebenfragestellung wird untersucht, ob und falls ja, inwieweit sich innerhalb der erhobenen Parameter weitere Risikofaktoren mit Erklärungswert für das Auftreten eines Prostatakarzinoms identifizieren lassen.

1.4.2 Hypothesen

Primärer Hypothesenblock

H₀ – Die gewählten Zugangswege sowie die Art der Steuerung unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ergebnisses sowie des Auftretens von Komplikationen im Rahmen der Prostatabiopsie.

H₁ – Die gewählten Zugangswege sowie die Art der Steuerung unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Ergebnisses sowie des Auftretens von Komplikationen im Rahmen der Prostatabiopsie.

Sekundärer Hypothesenblock

H₀ – Es lassen sich innerhalb der erhobenen Parameter keine weiteren Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms identifizieren.

H₁ – Es lassen sich innerhalb der erhobenen Parameter weitere Risikofaktoren mit signifikantem Erklärungswert für das Auftreten eines Prostatakarzinoms identifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdurchführung

In dieser Arbeit wurden die Daten all jener Patienten, die sich im dreijährigen Untersuchungszeitraum von Januar 2018 bis Dezember 2020 an der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums Stuttgart bei Verdacht auf Prostatakarzinom einer Prostatabiopsie unterzogen, einer überwiegend retrospektiven sowie in Fällen mit einem nicht der PI-RADS-Klassifikation entsprechenden MRT-Befund jedoch prospektiven Datenanalyse unterzogen.

2.2 Studiendesign

Entsprechend des Untersuchungsansatzes liegt ein monozentrisches, querschnittliches Design auf Basis der Stuserhebungen vor. Innerhalb der Stichprobe ist zwischen Biopsiemodi, unterteilt in Biopsiearten und Zugangswege, zu differenzieren, die im Rahmen der Untersuchung als natürliche, jeweils zweistufige Faktoren herangezogen wurden. Demnach liegt eine Zuordnung der Patienten zu den 2 x 2 Faktorstufenkombinationen vor; die Unterschiedlichkeit der studienrelevanten Parameter bezüglich dieser Gruppen ist u.a. Gegenstand der Untersuchung.

2.3 Patientenkollektiv

Das Patientengut stammt aus der Grundgesamtheit aller sich im Beobachtungszeitraum mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums Stuttgart vorstelligen Männer. Nachfolgend sind die angelegten Ein- und Ausschlusskriterien angeführt.

2.3.1 Einschlusskriterien

- Durchführung einer Biopsie der Prostata im Beobachtungszeitraum 2018 – 2020 bei Verdacht auf Prostatakarzinom
- Durchführung der Biopsie nach standardisiertem Vorgehen
- Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Vorliegen von unvollständigen Protokollen, insbesondere
 - Fehlen des PSA-Werts
 - Fehlen des MRT bei Fusionsbiopsie
- bekanntes Vorliegen eines Prostatakarzinoms
- bekannte Vor-Operationen der Prostata
- nicht-standardisierte Durchführung der Biopsie
- nicht einwilligungsfähige bzw. nicht volljährige Patienten (Alter < 18 Jahre)

Durch Anwendung der Einschlusskriterien wurden insgesamt Datensätze von 1330 durchgeführten Biopsien erfasst. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien waren insgesamt 152 (11,4 %) der Datenprotokolle aus den folgenden Gründen von den Analysen auszuschließen:

- unvollständiges Protokoll: 15 (1,1 %)
- bekanntes Prostatakarzinom: 45 (3,4 %)
- bekanntes Prostatakarzinom und Vor-Operation: 33 (2,5 %)
- bekannte Vor-Operationen der Prostata ohne PCa: 34 (2,5 %)
- Biopsie nicht standardisiert: 16 (1,2 %)
- Therapeutische Punktion: 9 (0,7 %)

Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich somit eine Fallzahl von $n = 1178$ Biopsien (im Weiteren auch als Fälle bezeichnet), wie das Flussdiagramm in Abbildung 5 veranschaulicht.

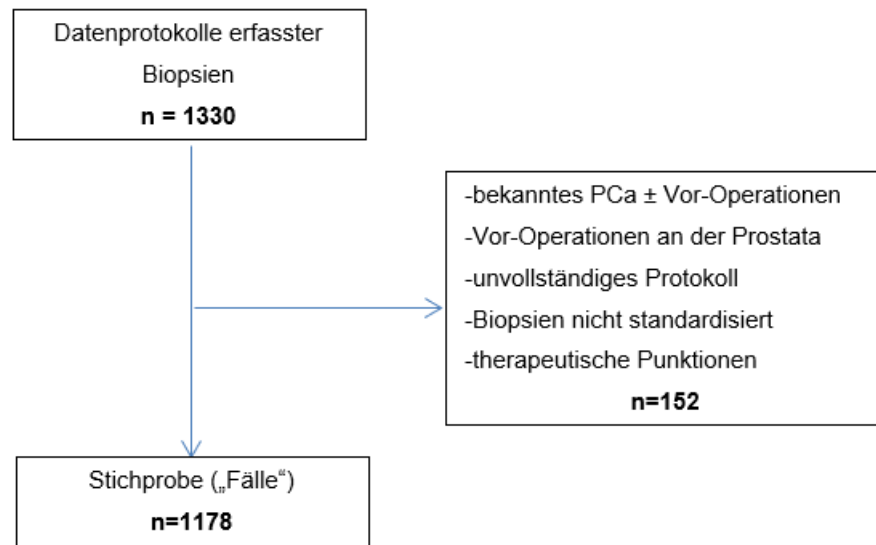


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Ermittlung des Stichprobenumfangs des Patientenkollektivs

Es verblieben 1178 Fallprotokolle, die sich auf $n = 1168$ Patienten beziehen. Davon unterzogen sich im Untersuchungszeitraum 1158 Patienten einmalig einer Biopsie der Prostata, 10 Patienten unterzogen sich nach einer unauffälligen ersten Biopsie einer zweiten Biopsie. Für diese 10 Fälle wurde in den nachfolgenden Analysen eine stochastische Unabhängigkeit der erhobenen Parameter angenommen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Fälle anhand der Biopsieart (MRT/US-fusioniert oder US-gesteuert) sowie dem gewählten Zugangsweg (transperineal oder transrektal) unterteilt, sodass sich schließlich vier Teilstichproben (im Weiteren auch als Gruppen bezeichnet) ergaben. Diese sind:

- MRT/US-fusioniert transperineal
- MRT/US-fusioniert transrektal
- US-gesteuert transperineal
- US-gesteuert transrektal

2.4 Erhebung und Instrumente

Die klinischen Parameter wurden überwiegend im Rahmen der Vorstellung der Patienten in der Urologischen Klinik erhoben und in das Krankenhausinformationssystem (KIS) des Diakonie-Klinikums übertragen. Laborwerte wurden überwiegend bereits von den überweisenden Urologen erhoben und zur Verfügung gestellt. Falls MRT-Untersuchungen der Prostata vorlagen, so waren diese in den meisten Fällen extern durchgeführt worden und wurden zur Vorbereitung der Fusionsbiopsie in das hausinterne Bildarchivierungssystem der Radiologie (PACS) eingespielt. Die Befunde der externen MRT wurden in das KIS eingescannt. Lag kein MRT-Befund vor oder war dieser nicht korrekt gemäß der PI-RADS-Klassifikation erstellt, erfolgte eine erneute bzw. ergänzende Befundung im Rahmen dieser Studie.

2.5 Parameter

Die studienrelevanten Messgrößen sind in Tabelle 1 mit Einheit, Skalierung und Quelle zusammenfassend angeführt. Hierzu zählen biometrische, klinische sowie diagnostische (MRT und Labor) Parameter.

Tabelle 1: Studienrelevante Parameter mit Einheit und Metrik sowie Skalierung

Parameter	Einheit / Metrik	Skalenniveau	Quelle
Biometrisch			
Geburtsdatum	DD.MM.JJJJ	metrisch	KIS
Untersuchungsdatum	DD.MM.JJJJ	metrisch	KIS
Lebensalter zum Zeitpunkt der Biopsie	Jahre	metrisch	berechnet
Präbiopische Diagnostik			
PSA bei Aufnahme	ng/ml	metrisch	KIS / Studienbögen
Prostatavolumen	cm ³	metrisch	KIS / Studienbögen
PSAD	ng/ml / cm ³	metrisch, Quotient	berechnet
DRU-Befund	suspekt / asuspekt	nominal, dichotom	KIS / Studienbögen
MRT vorhanden	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
PI-RADS-Score	(1) <i>höchstwahrscheinlich benigne</i> – (5) <i>höchstwahrscheinlich maligne</i>	ordinal (5-stufig)	KIS / selbst befundet
vorliegender MRT-Befund gemäß PI-RADS vollständig	ja / nein	nominal, dichotom	KIS

mpMRT Lokalisation	zonale Anatomie	kategorial, polytom	KIS / selbst befundet
vorherige Biopsien maligne	Anzahl	metrisch, diskret	KIS / Studienbögen
vorherige Biopsien benigne	Anzahl	metrisch, diskret	KIS / Studienbögen
Biopsie-Parameter			
Biopsie-Modus	TRUS-gesteuert MRT/US-fusioniert	nominal, dichotom	KIS
Biopsie-Zugangsweg	transrektal transperineal	nominal, dichotom	KIS
Biopsie Zylinder	Anzahl	metrisch, diskret	KIS
Biopsie Zylinder maligne	Anzahl	metrisch, diskret	KIS
Biopsie Zylinder Anteilswert maligne	Prozent	metrisch, Quotient	berechnet
Biopsie Patho-Befund Prostatitis	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Biopsie Patho-Befund ASAP	ja / nein	nominal dichotom	KIS
Biopsie Patho-Befund HG-PIN	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Biopsie Patho-Befund PCa	na / nein	nominal, dichotom	KIS
Biopsie Patho-Befund Gleason-Score	6 (niedrig differenziertes PCa) – 10 (hoch differenziertes PCa)	ordinal (6-stufig)	KIS
Biopsie Patho-Befund ISUP-Gruppe	1 (niedrig differenziertes PCa) – 5 (hoch differenziertes PCa)	ordinal (5-stufig)	KIS
Patho-Befund Lokalisation in Standard-Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Patho-Befund in Fusions-Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Patho-Befund in zonaler Anatomie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Abszess nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Blasantamponade nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Dysurie nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Epididymitis nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Fieber nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Hämatom/Blutung nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation	ja / nein	nominal, dichotom	KIS

Hämatospermie nach Biopsie			
Komplikation Harnverhalt nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Harnwegsinfekt nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Makrohämaturie nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Pollakisurie nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Prostatitis nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Schüttelfrost nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Schmerzen nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation Urosepsis nach Biopsie	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Komplikation ambulant behandelt	ja / nein	nominal, dichotom	KIS
Tumorstadium TNM	T1 – T4, N0 – N1, M0 – M1c	ordinal (4-stufig sowie 2-stufig)	
Resektat Patho-Befund Gleason-Score	6 (niedrig differenziertes PCa) – 10 (hoch differenziertes PCa)	ordinal (6-stufig)	KIS
Resektat Patho-Befund ISUP-Gruppe	1 (niedrig differenziertes PCa) – 5 (hoch differenziertes PCa)	ordinal (5-stufig)	KIS

Für einige der nachfolgenden Analysen war der Prostatavolumenquotient aufgrund seiner schiefen Verteilung zu logarithmieren (\log_{10}), um eine Normalverteilung der Messwerte zu gewährleisten (Limpert et al., 2001, Olivier et al., 2008).

2.6 Datenmanagement und -schutz

Die Patientendaten wurden aus der digitalen Krankenakte des Krankenhausinformationssystems (KIS) sowie aus Studienbögen des Prostatakarzinom-Zentrums des Diakonie-Klinikums Stuttgart systematisch entnommen und pseudonymisiert in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® über-

tragen. Die sensiblen Daten sind nur autorisierten Personen zugänglich und auf Endgeräten mit Zugangssicherungen abgelegt. Durch die Pseudonymisierung können keine Rückschlüsse auf individuelle Patienten gezogen werden. Demnach ist die Gewährleistung der aktuellen Datenschutzrichtlinien (Datenschutz-Grundverordnung, DSGVO) als erfüllt zu betrachten.

2.7 Ethische Aspekte

Zur Durchführung der vorliegenden Arbeit liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Tübingen unter der Nummer 497/2020BO vom 31.08.2020 vor.

Aufgrund der überwiegend retrospektiven Datenlage sind keine individuellen Vorteile für die an der Studie teilnehmenden Patienten und insbesondere keine Risiken anzunehmen.

2.8 Statistische Analysen

Die Daten wurden auf Basis der Statistik-Software IBM SPSS® 28.0.1.1 deskriptiv- und inferenzstatistisch analysiert. Das Signifikanzniveau wurde entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit vorab mit $\alpha = 5\%$ festgelegt, sodass p -Werte $\leq 0,05$ im Rahmen der Hypothesentestung als statistisch signifikant zu bezeichnen sind. Darüber hinaus wurden zur Interpretation der inhaltlichen Relevanz und praktischen Bedeutsamkeit von Ergebnissen standardisierte Effektmaße gemäß der Klassifikation nach Cohen herangezogen (Cohen, 1988). Für die Effektgröße r wurden demnach Wertebereiche $\geq 0,10$ als klein, $\geq 0,30$ als moderat und $\geq 0,50$ als deutlich bezeichnet (Döring and Bortz, 2016). Die Berechnung dieses Koeffizienten im Rahmen von U-Tests erfolgte anhand des Ausdrucks $r = z / \sqrt{N}$ (Field, 2018). Außerdem wurde als Maß für das relative Risiko die *Odds Ratio* (OR) bei Kreuztabellen und binären logistischen Regressionen ermittelt und angeführt (Weiß, 2019).

2.8.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für metrische Parameter die Kennzahlen Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Minimum (min), Maximum (max) sowie das alternative Lagemaß Median (Md) und das dazugehörige Streuungsmaß Interquartilsabstand (IQR) ermittelt und angeführt. Zur Veranschaulichung der Verteilung metrischer Parameter wurden Boxplots, Histogramme und für den Zusammenhang zwischen zwei metrischen Parametern bivariate Streudiagramme erstellt. Zur Charakterisierung der Häufigkeiten (n) und Anteilswerte (%) der Kategorien nominalskalierteter Variablen wurden Balkendiagramme, gegebenenfalls mit polynomialer Trendlinie, angefertigt.

2.8.2 Inferenzstatistik

Im Rahmen der Inferenzstatistik wurde zur Prüfung zumindest ordinal skalierteter Messwerte im Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben der U-Test nach Mann-Whitney herangezogen. Dieses parameterfreie Rangsummenverfahren erweist sich zudem bei schiefen Datenverteilungen als unempfindlich und wurde in diesem Fall als Alternative zum t-Test verwendet. Die Kenngröße ist z-verteilt und prüft als Permutationstest die Abfolge der gemeinsam gereihten Rangplätze auf Durchmischung. (Field, 2018, Weiß, 2019)

Analog wurde bei mehr als zwei Gruppen die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse berechnet, die ebenfalls als parameterfreier Rangsummentest die Unterschiedlichkeit ordinalskalierteter Daten prüft. Die entsprechende Prüfgröße ist Chi-Quadrat-verteilt. (Field, 2018)

Zur Analyse von Beziehungen zwischen zwei nominal skalierten Variablen, auf Grundlage von Kreuztabellen, wurden Chi-Quadrat-Testungen, unter Berücksichtigung der zugehörigen Freiheitsgrade (df), vorgenommen. Bei einer signifikanten Assoziation sind auffällige Residuen zwischen den empirisch beobachteten Häufigkeiten und den theoretisch zu erwartenden anzunehmen, so dass von einem Verteilungsunterschied der Kategorien der abhängigen Variablen bezüglich jenen der unabhängigen Variablen auszugehen ist (Weiß,

2019). Zur Identifikation von auffälligen Residuen wurden die z-standardisierten Differenzen pro Zelle herangezogen und mit dem kritischen z-Wert $|1,96|$ verglichen. Bei einem Überschreiten dieses Grenzwerts ist von einem signifikanten Residuum auszugehen (Bühl, 2012). Sofern in mehr als 20 % der Zellen ein Erwartungswert von < 5 auftrat war als Korrekturverfahren der exakte Test nach Fisher (c.F.) heranzuziehen (Bühl, 2012).

Kreuztabellen wurden auch zur Ermittlung des Reliabilitätsmaßes Cohen's Kappa (κ) als Maß für die Übereinstimmung von zwei nominalskalierten Beurteilungen herangezogen (Wirtz and Kutschmann, 2008, Döring and Bortz, 2016). Die Klassifikationsgrenzen der Übereinstimmung orientieren sich an den Bereichsgrenzen schwach (0,01 – 0,20), mäßig (0,21 – 0,40), moderat (0,41 – 0,60), deutlich (0,61 – 0,80) bis sehr stark ($> 0,80$) gemäß (Landis and Koch, 1977).

Mittels parameterfreier Spearman-Rangkorrelation r_s wurde der Zusammenhang für zumindest ordinal skalierte, abhängige Messwertreihen untersucht. Der Koeffizient liegt im Wertebereich zwischen -1 und $+1$, womit Richtung und Stärke des Einhergehens der Rangdaten ausgedrückt wird. Dieses Verfahren verhält sich gegenüber schiefen Datenverteilungen robust und wurde in diesem Fall der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson vorgezogen (Weiß, 2019).

Im Rahmen von Modellprüfungen wurde die multiple binäre logistische Regression verwendet. Dieses Verfahren gestattet als multivariate Methode die Bewertung von metrischen bzw. dichotomen Prädiktoren zur Prognose der Auftrittswahrscheinlichkeit einer binären Kriteriumsvariablen. Die Gewichtung dieser Einflussgrößen erfolgt anhand der *Odds Ratio* (OR), womit ihr Erklärungswert als relatives Risiko ausgedrückt wird. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Einschlussmethode gewählt, um den gemeinsamen Einfluss der Prädiktoren auf das Kriterium untersuchen zu können. Das Prinzip dieser Modellprüfung ist die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer bestimmten Ausprägung des Kriteriums (z. B. $Y = 1$) in Abhängigkeit von den unabhängigen Prädiktoren. Als Prüfgröße der binären logistischen Regression fungiert der Chi-Quadrat-verteilte Testwert nach Wald. Als Voraus-

setzung zur Durchführbarkeit ist die Modellanpassung mittels Hosmer-Lemeshow-Test zu untersuchen, wobei ein nicht signifikantes Ergebnis anzeigt, dass das gewählte Modell den Daten angemessen ist. Als Kriterium für die Modellgüte wird zudem das Bestimmtheitsmaß R^2 nach Nagelkerke interpretiert, wobei Werte ab 20 % als akzeptabel angesehen werden und den erklärten Varianzanteil am Kriterium ausdrücken. (Field, 2018)

Die *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC) ermöglicht die Klassifikation eines metrischen Testergebnisses anhand eines Cut-off-Werts c^* in eine binäre Entscheidung, womit das Verhältnis der Sensitivität zur 1-Spezifität abgebildet wird. Sensitivität und Spezifität sind in diesem Zusammenhang als die beiden bedeutsamsten Determinanten der Validität von Tests oder Screenings zu bezeichnen. Die ROC-Funktion wird als Maß für die Qualität eines Screenings herangezogen und wird über die *Area Under the Curve* (AUC) interpretiert. Die AUC liegt im Allgemeinen zwischen 0,5 (nutzloser Test) und 1,0 (perfekt valider Test) und ist auch über das zugehörige Konfidenzintervall (KI) zu beurteilen. Die AUC ist auch als die Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällig ausgewählte Fälle (jeweils einer aus der Gruppe der Erkrankten bzw. der Gesunden) durch ihre Testergebnisse korrekt zugeordnet werden können, aufzufassen (Weiß, 2019).

Der Youden-Index (YI) wurde im Rahmen von ROC-Analysen zur Ermittlung des idealen Schwellenwerts eines diagnostischen Verfahrens verwendet und berechnet sich aus Sensitivität und Spezifität. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein diagnostischer Test nur dann als zielführend anzusehen ist, sobald der YI zwischen 0 und +1 im positiven Bereich liegt. Je deutlicher der YI gegen +1 strebt, desto besser ist der vorliegende diagnostische Test geeignet, Betroffene und nicht Betroffene zu diskriminieren. Bei einer ROC-Analyse wird der Cut-off-Wert über den maximalen YI gemäß des Ausdrucks $YI = \text{Sensitivität} + (\text{Spezifität} - 1)$ ermittelt. (Ruopp et al., 2008)

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel wird zunächst die Beschreibung der Stichprobe anhand der biometrischen Eigenschaften dargestellt und danach erfolgt die Darlegung der inferenzstatistischen Analyseresultate zur Beantwortung der Fragestellungen.

3.1 Stichprobe

In diesem Abschnitt werden die soziodemographischen und sozialstatistischen Kennwerte des Patientenkollektivs beschrieben.

3.1.1 Lebensalter

Das mediane Lebensalter der Patienten ($n = 1168$) zum Zeitpunkt der Biopsie, berechnet aus Geburtsdatum und Datum des Eingriffs, lag bei 68,6 (IQR 62,4; 75,1), Mittelwert $68,5 \pm 8,4$ (min 39,8 – max 90,4) Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 veranschaulicht.

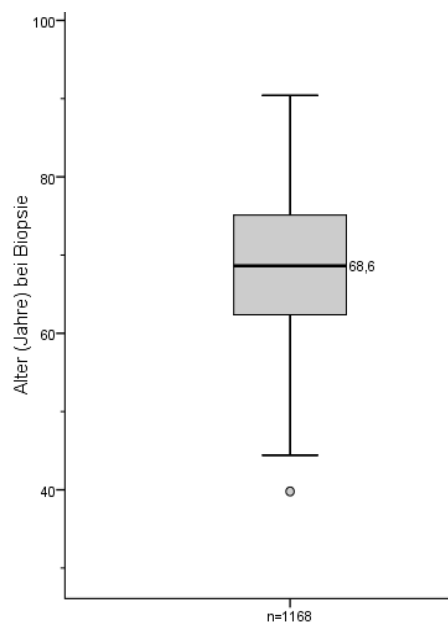


Abbildung 6: Altersstruktur (mit Median) der Patienten zum Biopsiezeitpunkt ($n = 1168$)

Unter Berücksichtigung der 2 x 2 Biopsiemodi (Zugangswege x Biopsiearten) wurde das Lebensalter der untersuchten Fälle (n = 1178) zum Zeitpunkt der Biopsie, wie Tabelle 2 zeigt, aufgeschlüsselt.

Tabelle 2: Kennwerte des Lebensalters zum Zeitpunkt der Biopsie (n = 1178)

Zugangsweg	Biopsieart		Gesamt
	MRT/US-fusioniert	US-gesteuert	
transperineal <i>M ± SD</i>	68,2 ± 8,2	68,1 ± 8,2	68,2 ± 8,2
min – max	39,8 – 88,2	51,3 – 87,1	39,8 – 88,2
<i>Md</i> (IQR)	68,6 (62,5; 74,5)	68,1 (62,5; 73,9)	68,5 (62,5; 74,3)
transrektal <i>M ± SD</i>	68,1 ± 8,2	69,8 ± 9,1	68,9 ± 8,7
min – max	48,5 – 87,0	45,5 – 90,4	45,5 – 90,4
<i>Md</i> (IQR)	68,4 (61,8; 75,2)	70,1 (62,5; 77,1)	69,0 (62,2; 75,8)
Gesamt <i>M ± SD</i>	68,2 ± 8,2	69,3 ± 8,9	68,5 ± 8,4
min – max	39,8 – 88,2	45,5 – 90,4	39,8 – 90,4
<i>Md</i> (IQR)	68,5 (62,2; 74,9)	69,5 (62,5; 76,1)	68,6 (62,4; 75,1)

Das Lebensalter der Fälle bezüglich der Biopsiemodi nach Biopsieart und Zugang zeigte jeweils keine signifikanten Unterschiede; p 's $\geq 0,124$.

3.1.2 Basis-Charakteristika

Die Zuordnung der Biopsiemodi im Patientenkollektiv nach Biopsieart und Zugang erfolgte durch die ausführenden Urologen nach klinischem Ermessen und sind als Faktorstufenkombinationen in Tabelle 3 als 2 x 2 Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 3: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) von Biopsieart sowie Zugangsweg

Zugangsweg	Biopsieart		Gesamt
	MRT/US-fusioniert	US-gesteuert	
transperineal	511 (43,4%)	107 (9,1%)	618 (52,5%)
transrektal	314 (26,6%)	246 (20,9%)	560 (47,5%)
Gesamt	825 (70,0%)	353 (30,0%)	1178 (100%)

Die entsprechende Prüfgröße der Chi-Quadrat-Testung zeigte mit $\chi^2(1) = 99,16$, $p < 0,001$ einen signifikanten Verteilungsunterschied der möglichen Kombinationen. Somit sind Biopsieart und Zugangswege als nicht unabhängig voneinander anzusehen. Als häufigster Biopsiemodus konnte die MRT/US-gesteuerte Fusionsbiopsie mit transperinealem Zugangsweg mit 511 (43,4 %; 95%-KI [40,5 %; 46,2 %]) der Fälle ($n = 1178$) verzeichnet werden.

3.2 Analyse präbioptischer Parameter

Die Beschreibung der Datenlage erfolgt in Abhängigkeit der Biopsiearten und Zugangswege.

3.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Die ermittelten PSA-Charakteristika in den vier Patientengruppen nach Biopsiemodi zeigt zusammenfassend Tabelle 4.

Tabelle 4: Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Biopsiemodi

Biopsiemodi kategorisiert	n	$M \pm SD$	min	max	Md	IQR
transperineal Fusion	511	10,74 ± 10,76	0,56	145,8	8,00	5,73; 11,70
transperineal Sättigung	107	69,13 ± 442,42	2,09	4479,0	9,79	6,30; 17,08
transrektal Fusion	314	10,69 ± 9,04	2,30	80,3	8,23	6,19; 11,00
transrektal Standard	246	72,91 ± 339,24	0,12	3000,0	8,28	5,73; 15,90
Gesamt	1178	29,01 ± 206,0	0,12	4479,0	8,24	5,92; 12,10

Der entsprechende Kruskal-Wallis-Test zeigt mit $\chi^2(3) = 10,62$, $p = 0,012$ einen signifikanten Unterschied der PSA-Ausprägung der Kategorien. Mittels Prüfung der paarweisen Unterschiede post hoc durch U-Tests, unter Berücksichtigung der Bonferroni-Adjustierung ($\alpha^* = 0,0083$), zeigte sich für das Kollektiv mit transperinealer Sättigungsbiopsie ($Md = 9,79$) gegenüber jenem mit transperinealer Fusionsbiopsie ($Md = 8,00$) ein signifikant höherer PSA-Wert, $p = 0,002$; während alle anderen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede ergaben, wie auch die Abbildung 7 zeigt.

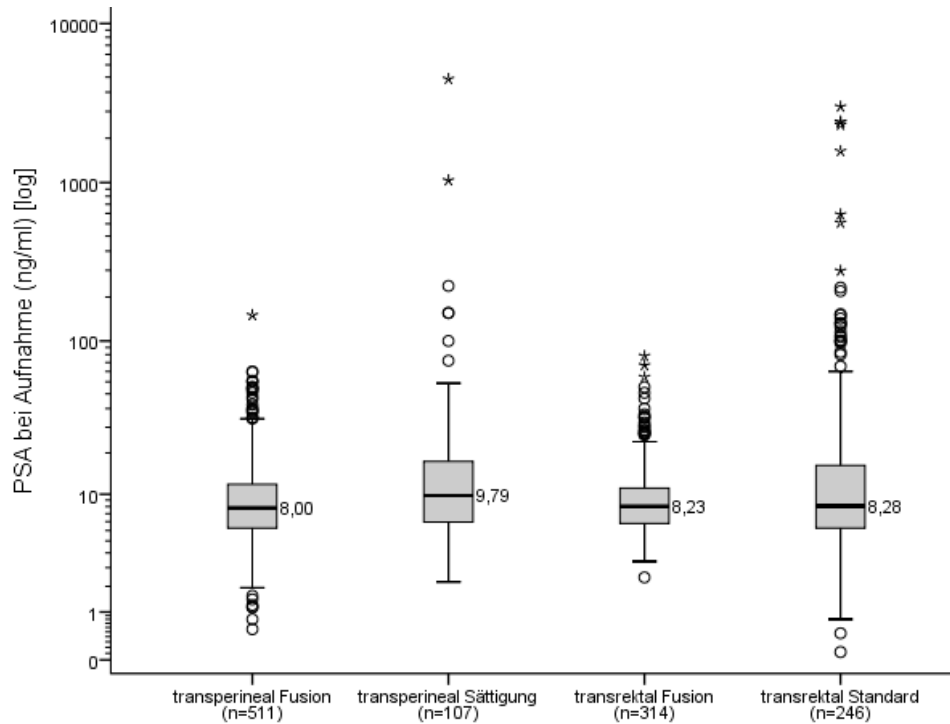


Abbildung 7: Verteilung des PSA-Werts (mit Median) in Abhängigkeit der vier Biopsiemodi

Zudem wurde der PSA-Wert hinsichtlich des Zugangswegs und der Biopsieart auf Unterschiede geprüft, basierend auf den ermittelten Werten, wie in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Zugangswege

Zugangsweg	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR
transperineal	618	20,85 ± 184,96	0,56 – 4479,0	8,20	5,78; 12,40
transrektal	560	38,02 ± 226,80	0,12 – 3000,0	8,24	6,02; 12,00
Gesamt	1178	29,01 ± 206,00	0,12 – 4479,0	8,24	5,92; 12,10

Die Prüfung mittels U-Test zeigte zwischen Zugangsweg transperineal vs. transrektal einen nicht signifikanten Unterschied der PSA-Werte, $z = -0,764$, $p = 0,445$.

Tabelle 6: Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich der Biopsiearten

Biopsieart	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR
MRT/US-fusioniert	825	10,72 ± 10,14	0,56 – 145,8	8,14	5,96; 11,24
US-gesteuert	353	71,76 ± 372,89	0,12 – 4479,0	8,74	5,91; 16,42
Gesamt	1178	29,01 ± 206,00	0,12 – 4479,0	8,24	5,92; 12,10

Die Prüfgröße des entsprechenden U-Tests zeigte zwischen Biopsieart MRT/US-fusioniert vs. US-gesteuert einen signifikanten Unterschied der PSA-Werte, $z = -2,800$, $p = 0,005$ mit einem sehr kleinen Effekt ($r = 0,08$) für höhere Werte bei US-gesteuerten Biopsien.

3.2.2 Prostatavolumen und -volumenquotient

Das durch TRUS erhobene Prostatavolumen (cm^3) sowie der anhand des Ausdrucks $PSA / \text{Prostatavolumen}$ ermittelte Prostatavolumenquotient konnten anhand der vollständigen Protokolle ($n = 1144$) berechnet werden und sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Kennwerte des Prostatavolumens (cm^3) sowie des Prostatavolumenquotients bezüglich der Biopsiemodi

Biopsiemodus	Prostatavolumen				
	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR
transperineal Fusion	496	52,61 ± 24,82	15 – 230	45,0	35,0; 65,0
transperineal Sättigung	103	66,57 ± 36,73	15 – 200	55,0	39,0; 83,0
transrektal Fusion	307	50,07 ± 26,63	17 – 200	40,0	35,0; 60,0
transrektal Standard	238	51,37 ± 25,49	19 – 160	42,0	34,5; 65,0
Gesamt	1144	52,93 ± 27,04	15 – 230	45,0	35,0; 65,0
Biopsiemodus	Prostatavolumenquotient				
	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR
transperineal Fusion	496	0,233 ± 0,277	0,014 – 4,166	0,169	0,114; 0,256
transperineal Sättigung	103	1,838 ± 14,713	0,056 – 149,3	0,178	0,112; 0,284
transrektal Fusion	307	0,246 ± 0,201	0,044 – 1,433	0,185	0,129; 0,277
transrektal Standard	238	1,542 ± 7,913	0,005 – 80,0	0,192	0,113; 0,378
Gesamt	1144	0,653 ± 5,723	0,005 – 149,3	0,178	0,117; 0,275

Der entsprechende Kruskal-Wallis-Test zeigt mit $\chi^2(3) = 22,501$, $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied des Prostatavolumens bezüglich der Biopsiemodi. Mittels Prüfung der paarweisen Unterschiede post hoc durch U-Tests, unter Berücksichtigung der Bonferroni-Adjustierung ($\alpha^* = 0,0083$), zeigte sich für das

Kollektiv mit transperinealer Sättigungsbiopsie ($Md = 55,0$) gegenüber allen anderen Biopsiemodi mit $p < 0,001$, während alle anderen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede ergaben. Ebenso wurde mittels Kruskal-Wallis-Test die Unterschiedlichkeit des ermittelten Prostata-Volumenquotienten geprüft, wobei mit $\chi^2(3) = 8,561$, $p = 0,036$ ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Biopsiemodi zu beobachten war. Mittels Prüfung der paarweisen Unterschiede post hoc durch U-Tests, unter Berücksichtigung der Bonferroni-Adjustierung ($\alpha^* = 0,0083$), zeigte sich jedoch für alle Vergleiche zwischen den Gruppen kein signifikantes Ergebnis (p 's $\geq 0,012$).

3.2.3 Prostata-Volumen und PSA

Zwischen dem Prostata-Volumen (cm^3) und PSA (ng/ml) konnte zudem anhand des Koeffizienten der Rangkorrelation nach Spearman mit $r_s(1144) = 0,21$, $p < 0,001$ ein signifikanter, schwach positiver Zusammenhang beobachtet werden, womit bei zunehmenden Volumen ein erhöhter PSA-Wert angenommen werden kann, wie auch Abbildung 8 mit logarithmierter Achsendarstellung veranschaulicht.

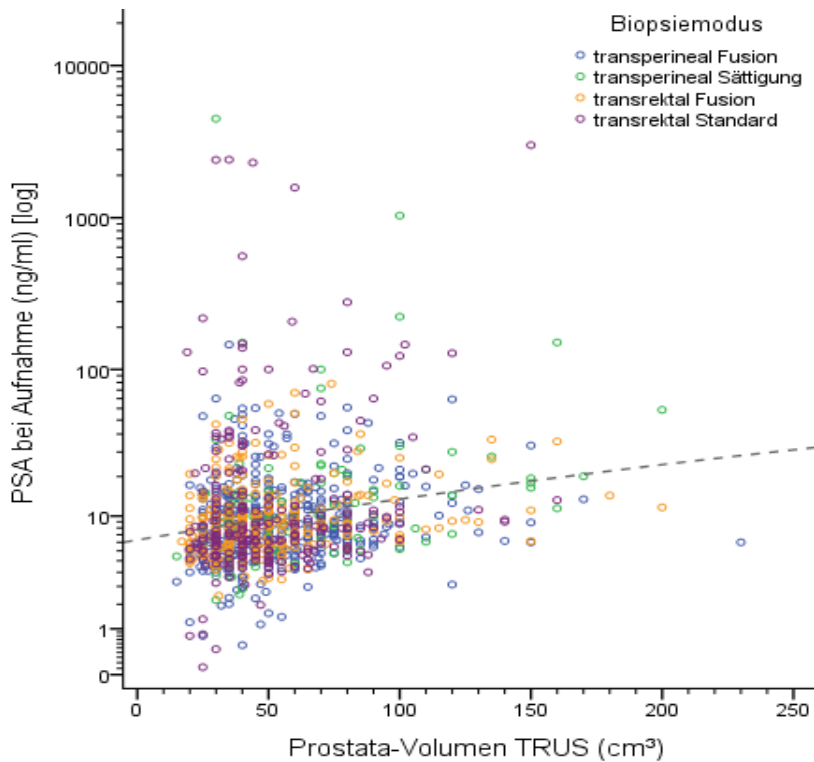


Abbildung 8: Bivariates Streudiagramm für die Beziehung zwischen Prostata-Volumen und PSA-Wert bezüglich der vier Biopsiemodi mit quadratischer Regressionsfunktion (n = 1144)

3.2.4 Digital rektale Untersuchung

Um auch die Assoziation der DRU-Ergebnisse (asuspekt / suspekt) mit den Biopsiemodi anhand der gültigen Protokolle (n = 1132 Fälle) prüfen zu können, wurde auf Grundlage der Daten in Tabelle 8 eine Chi-Quadrat-Testung vorgenommen. Anzumerken ist, dass Fälle mit knotigem Tastbefund als suspekt kategorisiert wurden.

Tabelle 8: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozente) der Ergebnisse der DRU bezüglich der Biopsiemodi (n = 1132)

Biopsiemodi kategorisiert	DRU		Gesamt (100%)
	asuspekt	suspekt	
transperineal Fusion	369 (76,4%)	114 (23,6%)	483
transperineal Sättigung	77 (74,8%)	26 (25,2%)	103
transrektal Fusion	183 (60,0%)	122 (40,0%)	305
transrektal Standard	125 (51,9%)	116 (48,1%)	241
Gesamt	754 (66,6%)	378 (33,4%)	1132

Die entsprechende Prüfgröße zeigte mit $\chi^2(3) < 0,001$, $p = 0,036$ ein signifikantes Ergebnis, womit ein Verteilungsunterschied des Ergebnisses der DRU bezüglich der vier Biopsiemodi angenommen werden kann. Unter Berücksichtigung der z-standardisierten Residuen gegenüber dem kritischen Wert von $z_{\text{krit}} = |1,96|$ konnten demnach bei transperinealer Fusion mit +2,64 ein höherer Anteil (76,4 %) an asuspekten DRU und für transrektale Fusion (40,0 %) mit +2,00 sowie für die transrektale Standardbiopsie (48,1 %) mit +3,96 vergleichsweise höhere Anteilswerte an suspekten DRU vorgefunden werden.

3.2.5 PI-RADS

Die vorliegenden MRT bzw. deren Befunde wurden bezüglich der vollständigen Protokollierung der zur Beurteilung standardmäßig genutzten PI-RADS-Klassifikation analysiert. Im Falle eines nicht vollständig vorliegenden Befundes, zumindest nach den Kriterien der Klassifikation Version 1 (Barentsz et al., 2012), erfolgte die erneute Befundung der MRT standardisiert gemäß der PI-RADS-Klassifikation Version 2.1 (Turkbey et al., 2019). Die Verteilung der Vollständigkeit der Protokollierung entsprechend der PI-RADS-Klassifikation zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) der MRT-Befunde gemäß PI-RADS-Klassifikation ($n = 856$)

PI-RADS	Häufigkeit	Anteilswert	Gültige Anteilswerte
korrekt	714	60,6%	83,4%
Score unvollständig	12	1,0%	1,4%
Lokalisierung unklar	25	2,1%	2,9%
Zonenbeschreibung nicht nach Standard	95	8,1%	11,1%
nicht vorliegend	10	0,8%	1,2%
Gesamt	856	72,7%	100%
kein MRT	322	27,3%	
Gesamt	1178	100%	

3.2.6 Vorherige Biopsien und Befunde

Von den 1178 Fällen lagen bei 202 (17,1 %) Informationen zu vorherigen, d. h. vor Beginn des Studienzeitraumes (extern) durchgeführten Biopsien und

Befunden mit benignem Ergebnis vor. Die Kontingenztafel in Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Befunde bezüglich der vorangegangenen Biopsieanzahl. Bei der Mehrzahl der Fälle mit vorheriger benigner Biopsie wurde exakt eine vorherige Biopsie durchgeführt (n = 167; 82,7 %), während ein Fall sogar vier vorherige Biopsien aufwies. Die Mehrheit dieser Teilstichprobe wies keinerlei pathologischen Befunde auf (n = 184; 91,1 %), während 18 (8,9 %) Fälle nicht eindeutig als maligne zu wertende Auffälligkeiten zeigten.

Tabelle 10: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Befunde bezüglich der Anzahl der vorherigen Biopsien (n = 202)

Anzahl vorheriger benigner Biopsien	Vorheriger Befund				Gesamt (100%)
	kein patholog. Befund	ASAP	HG-PIN	ASAP & HG- PIN	
1	151 (90,4%)	10 (6,0%)	5 (3,0%)	1 (0,6%)	167
2	26 (100%)	0	0	0	26
3	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0	0	8
4	1 (100%)	0	0	0	1
Gesamt	184 (91,1%)	12 (5,9%)	5 (2,5%)	1 (0,5%)	202

3.3 Ergebnisse bezüglich des Nachweises von PCa in der Biopsie

Von den 1178 Fällen wurde in der Biopsie bei 825 (70,0 %); 95%-KI [67,4 %; 72,7 %] ein PCa nachgewiesen. Die weitere Unterteilung in klinisch signifikante PCa mit Gleason-Score $\geq 3 + 4 = 7a$ bzw. ISUP-Gruppe ≥ 2 ergab 662 (825 - 163) Fälle, entsprechend 56,2 % (95%-KI [53,4 %; 59,0 %]). Im folgenden Abschnitt erfolgt die Darstellung der univariaten Analysen der präbiopsischen Parameter hinsichtlich des Nachweises eines PCa in der pathologischen Begutachtung des Biopsats. Hierzu zählen PSA, Prostata-volumen und -volumenquotient, digitale rektale Untersuchung (DRU) und PI-RADS. Daran anschließend wurden multivariate Modellprüfungen durchgeführt, um den gemeinsamen Erklärungswert der Parameter prüfen zu können.

3.3.1 PSA

Der Vergleich des PSA-Werts bezüglich der Detektion eines PCa in der Biopsie erfolgte auf Grundlage der Charakteristika in Tabelle 11.

Tabelle 11: Kennwerte des PSA (ng/ml) bezüglich PCa

PCa	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
nein	353	16,87 ± 127,64	0,47 – 2400	8,02	5,60; 11,08	545,37
ja	825	34,21 ± 231,45	0,12 – 4479	8,40	6,01; 13,30	608,38
Gesamt	1178	29,01 ± 206,00	0,12 – 4479	8,24	5,92; 12,10	

Die Prüfung mittels U-Test ergab einen signifikanten Unterschied, $z = -2,913$, $p = 0,004$, wobei ein sehr kleiner Effekt $r = 0,09$ für höhere PSA bei Vorliegen von PCa in der Biopsie angenommen werden kann. Die Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung des PSA-Werts mit logarithmierter Achsendarstellung.

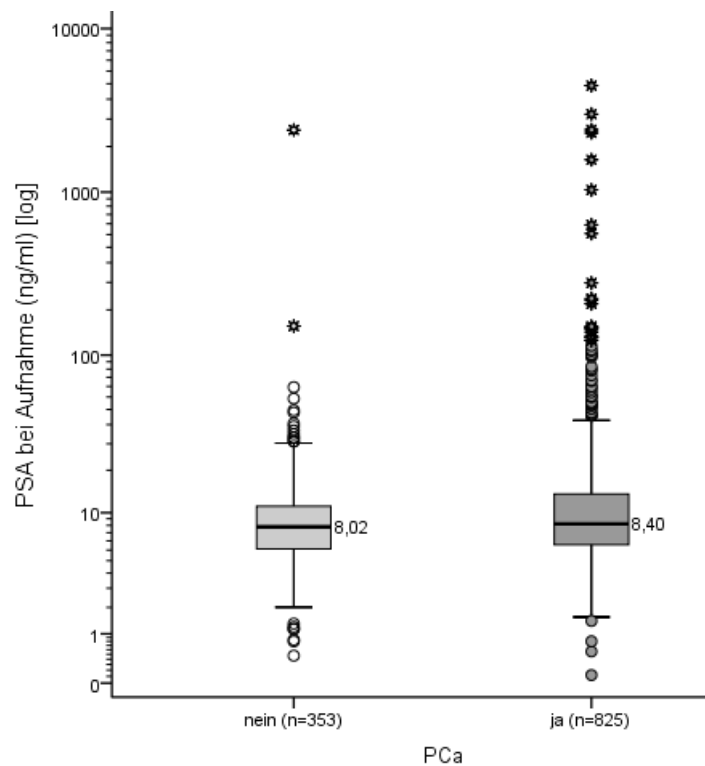


Abbildung 9: Verteilung des PSA-Werts (mit Median) bezüglich PCa

3.3.2 Prostata-Volumen und -volumenquotient

Das Prostata-Volumen (cm³) bezüglich des Nachweises PCa wurde auf Grundlage der Werte in Tabelle 12 verglichen. Diese Analyse umfasste 1144 Protokolle mit dokumentiertem Volumen.

Tabelle 12: Kennwerte des Prostata-Volumens (cm³) bezüglich PCa

PCa	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
Nein	336	63,33 ± 32,25	20,0 – 230,0	55,0	40,0; 79,5	697,37
Ja	808	48,60 ± 23,24	15,0 – 200,0	40,0	34,3; 57,0	520,57
Gesamt	1144	52,93 ± 27,04	15,0 – 230,0	45,0	35,0; 65,0	

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit erfolgte mittels U-Test, $z = -8,262$, $p < 0,001$; die signifikante Differenz weist mit einem kleinen Effekt von $r = 0,24$, auf ein median größeres Volumen hin, sofern kein PCa-Befund vorlag. Die Abbildung 10 veranschaulicht die Verteilung des Prostata-Volumens anhand der gültigen Protokolle.

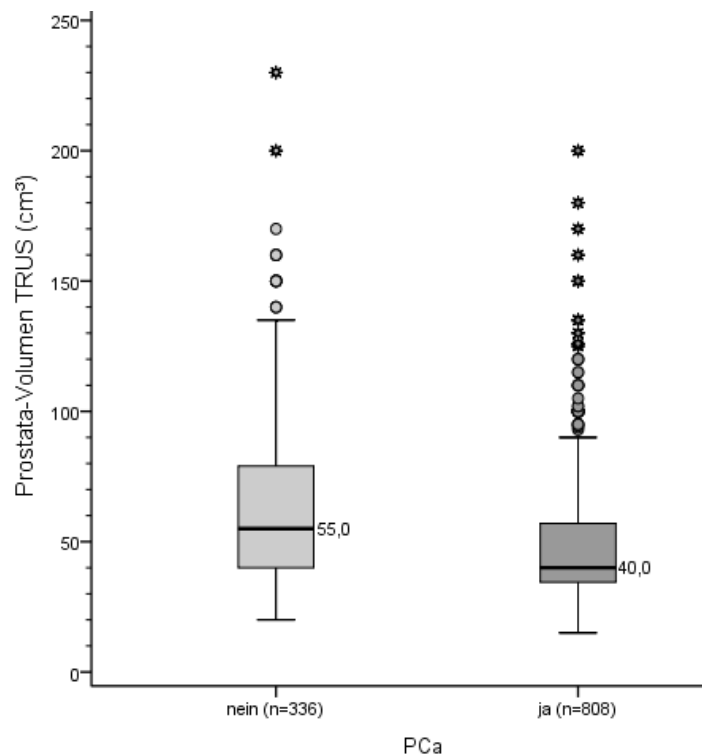


Abbildung 10: Verteilung des Prostata-Volumens (mit Median) bezüglich PCa (n = 1144)

Die Analyse des Prostata-volumenquotienten (Prostata-dichte PSAD = tPSA (ng/ml) / Prostata-volumen (ml)) bezüglich PCa erfolgte auf Grundlage der Werte in Tabelle 13.

Tabelle 13: Kennwerte des Prostata-volumenquotienten bezüglich PCa

PCa	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
nein	336	0,411 ± 4,357	0,016 – 80,0	0,139	0,098; 0,203	435,13
ja	808	0,754 ± 6,20	0,005 – 149,3	0,200	0,131; 309	629,63
Gesamt	1144	0,653 ± 5,723	0,005 – 149,3	0,178	0,117; 275	

Die Prüfung mittels U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied, $z = -9,069$, $p < 0,001$ mit einem kleinen Effekt $r = 0,27$ für median höhere Prostata-volumenquotienten-Werte bei nachgewiesenem PCa (0,200) gegenüber Fällen ohne PCa (0,139).

3.3.3 DRU

Die Beziehung des Ergebnisses der DRU (asuspekt / suspekt) und dem Nachweis eines PCa in der Biopsie wurde anhand von 1132 Fällen mit vorliegender, protokollierter DRU untersucht, wie die Zusammenfassung in Tabelle 14 zeigt.

Tabelle 14: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von PCa bezüglich des DRU-Befunds

PCa	DRU		Gesamt
	Asuspekt	suspekt	
nein	288 (38,2%)	52 (13,8%)	340 (30,0%)
ja	466 (61,8%)	326 (86,2%)	792 (70,0%)
Gesamt	754 (100%)	378 (100%)	1132 (100%)

Die entsprechenden Kennwerte weisen auf eine Spezifität von 38,2 %, Sensitivität von 86,2 % mit einer Genauigkeit (*Accuracy*) (614 / 1132) von 54,2 % hin. Das entsprechende Cohen's $\kappa = 0,19$ ($p < 0,001$) weist auf eine schwache bis mäßige Übereinstimmung hin, wobei die OR 3,88 [2,79; 5,38] ein relatives Risiko mit moderatem Ausmaß anzeigt.

3.3.4 PI-RADS

Mittels univariater binärer logistischer Regression wurde zunächst eine Modellprüfung für die Vorhersage des Kriteriums PCa anhand der PI-RADS-Klassifikation auf Grundlage von 856 vorliegenden MRT vorgenommen. Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine gültige Modellpassung (Model-Fit) anhand des nicht signifikanten Ergebnisses, $p = 0,161$. Die Koeffizienten sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Modellzusammenfassung für das Kriterium PCa

	B	SE	Wald (χ^2) (df = 1)	p-Wert	OR	95% KI für OR	
						UG	OG
PI-RADS	0,776	0,116	44,544	<0,001**	2,173	1,730	2,730
Konstante	-2,082	0,463	20,239	<0,001	0,125		

Das Bestimmtheitsmaß gemäß Nagelkerke's R^2 zeigte einen erklärten Varianzanteil von 8,1 % an; mit zunehmender PI-RADS-Scorestufe nimmt das Risiko für PCa zu, OR = 2,173 [1,73; 2,73]. Die Klassifizierungsmatrix ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Häufigkeiten zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität für PI-RADS zur Prognose eines PCa

		Vorhersage PCa mit PI-RADS			Anteilswert
		nein	Ja	Summe	
PCa	Nein	16	214	230	7,0% (Spezifität)
	Ja	12	614	626	98,1% (Sensitivität)
Summe		28	828	856	73,6% (Genauigkeit)

Bezüglich der PI-RADS-Scorestufen wurde für den Nachweis eines PCa in der Biopsie die Auftrittswahrscheinlichkeit ermittelt, d. h. die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von PCa nimmt mit zunehmender PI-RADS-Scorestufe stetig zu, wie auch Abbildung 11 mit polynomialer Trendlinie veranschaulicht

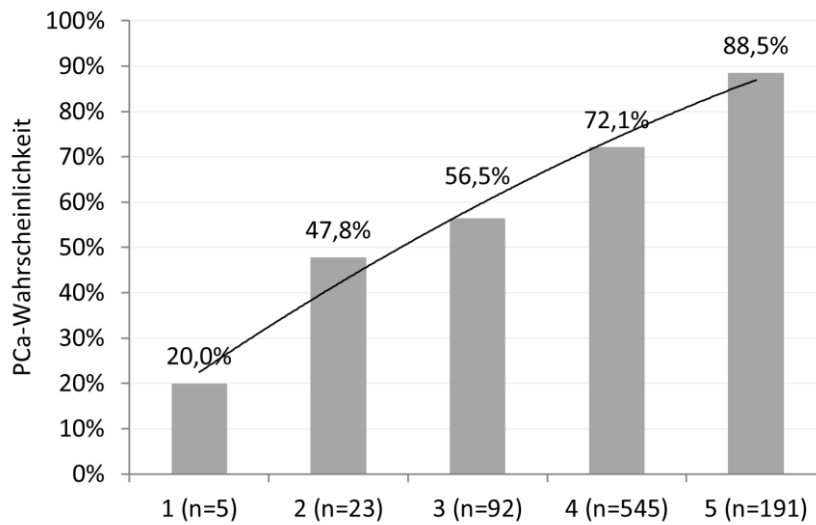


Abbildung 11: Anteilswerte von PCa (%) bezüglich der PI-RADS-Scorestufen mit polynomialer Trendlinie (n = 856)

Die aus den beobachteten Anteilswerten je PI-RADS-Scorestufe ermittelten 95%-Konfidenzintervalle weisen, wie Tabelle 17 zeigt, auf PCa-Auftrittswahrscheinlichkeiten hin.

Tabelle 17: Wahrscheinlichkeit für PCa bezüglich der PI-RADS-Scorestufen

PI-RADS	Fallzahl n (Anteilswert)	PCa (Anteilswert)	95%-KI [UG; OG]
1	5 (0,6%)	1 (20,0%)	[≥0,1%; 76,5%]
2	23 (2,7%)	11 (47,8%)	[25,7%; 69,9%]
3	92 (10,7%)	52 (56,5%)	[46,2%; 66,8%]
4	545 (63,7%)	393 (72,1%)	[68,3%; 75,9%]
5	191 (22,3%)	169 (88,5%)	[83,9%; 93,1%]
Gesamt	856 (100%)	626 (73,1%)	[70,2%; 76,1%]

3.3.5 Multivariate Modellprüfungen

Um die Aussagekraft von metrischen Parametern bezüglich ihrer Wertigkeit für das Auftreten von PCa beurteilen zu können, wurden zunächst univariate *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC) mit AUC-Analysen durchgeführt. Hiermit können Aussagen über die Validität eines Screenings getroffen werden.

Hiermit wurden der Prostata-Volumenquotient und die PI-RADS-Klassifikation untersucht. Zur Begründung, warum der Prostata-Volumenquotient nicht als Originalwert, sondern in diesem Rahmen log10-transformiert verwendet wurde, ist festzuhalten, dass der Schiefekoeffizient erst nach Logarithmierung unter 1 fiel, d. h. für log10 kann die Normalverteilung der Prostata-Volumenquotient-Daten angenommen werden. Tabelle 18 zeigt die Fälle mit vorliegenden MRT.

Tabelle 18: Kennwerte des Prostata-Volumenquotienten vor und nach log10-Transformation

	n	Gültig fehlend (n.a.)	Prostata-Volumenquotient (PSAD = tPSA (ng/ml) / Prostata-Vol. (ml))	Prostata-Volumenquotient (log10-transformiert)
			831 25	831 25
<i>M ± SD</i>			0,259 ± 0,491	-0,732 ± 0,303
Median			0,177	-0,752
Schiefe (<i>skewness</i>) ± SE			14,261 ± 0,085	0,795 ± 0,085
min – max			0,014 – 10,320	-1,85 – 1,01
Perzentile	25		0,119	-0,923
	50		0,177	-0,752
	75		0,266	-0,576

Die Wirkung der Logarithmierung zum Erreichen einer Normalverteilung des Prostata-Volumenquotienten ist in Abbildung 12 mittels Histogrammen veranschaulicht.

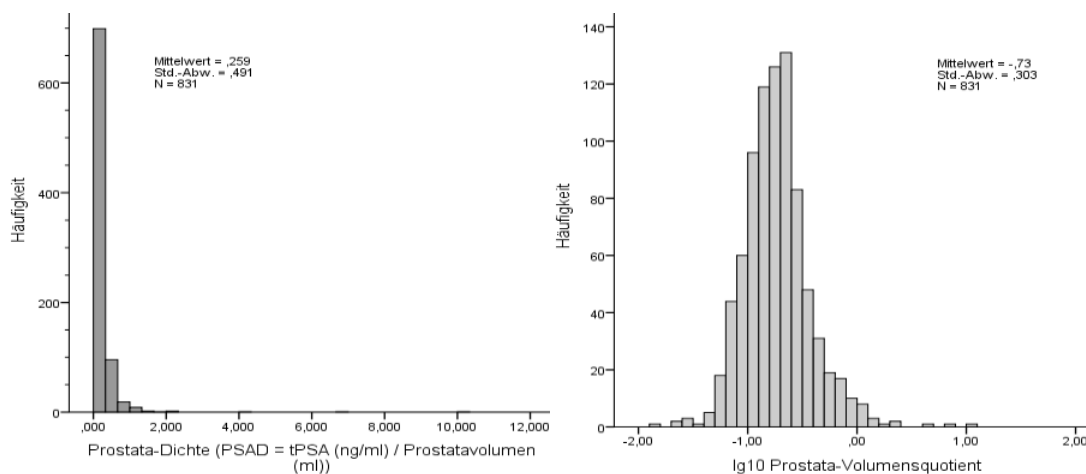


Abbildung 12: Verteilungsform des Prostata-Volumenquotienten vor und nach log10-Transformation (n = 831)

Die Berechnung der ROC-AUC-Analyse ergab für PI-RADS zur Ermittlung eines Cut-off-Werts c^* bei bestmöglicher Sensitivität und Spezifität für das Kriterium Nachweis von PCa (626 PCa-positiv, 230 PCa-negativ; $n = 856$) eine AUC = 63,1 %, 95%-KI [59,0 %; 67,2 %], entsprechend einen Schwellenwert von 4,5. Für den Prostatavolumenquotienten (log₁₀-transformiert) ergab sich zur Ermittlung eines Cut-off-Werts c^* für das Kriterium Nachweis von PCa (615 PCa-positiv, 216 PCa-negativ, 25 n. a.; $n = 856$) eine AUC = 62,6 %, 95%-KI [58,3 %; 66,9 %], entsprechend einem log₁₀-Schwellenwert von $-0,7433$ (entlogarithmiert $10^x = 0,181$), wie in Abbildung 13 dargestellt.

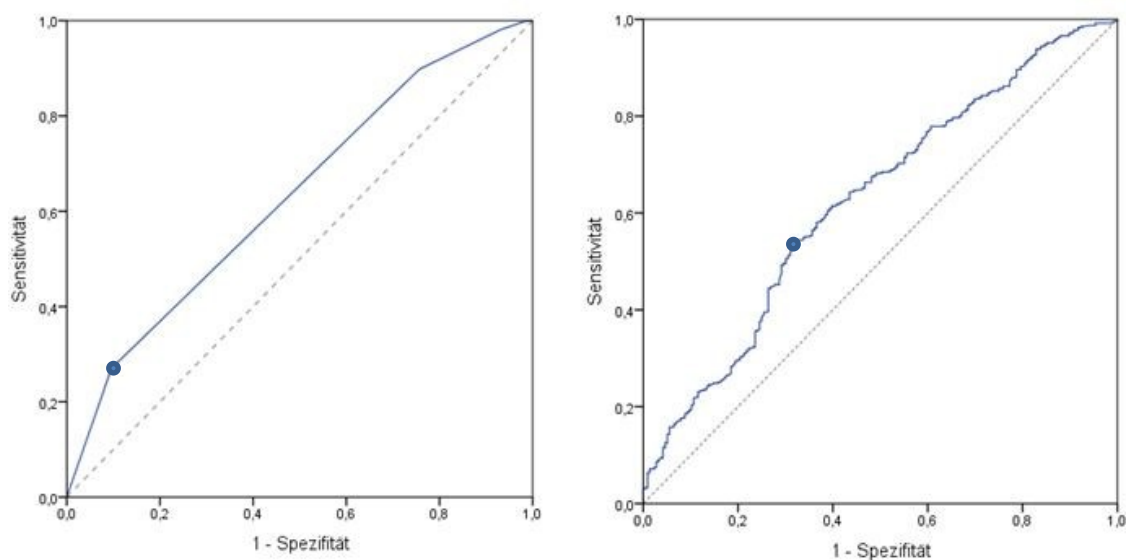


Abbildung 13: ROC-AUC-Analysen für PI-RADS ($n = 856$) und Prostatavolumenquotient (log₁₀) ($n = 821$) zum diagnostischen Beitrag zum Nachweis von PCa

Die zusammengefassten Ergebnisse zu AUC (95%-KI), Sensitivität, Spezifität, YI und Cut-off-Wert c^* für PI-RADS ($n = 856$) und Prostatavolumenquotient (log₁₀-transformiert) ($n = 821$) für den Nachweis von PCa sind in Tabelle 19 angeführt.

Tabelle 19: Koeffizienten der ROC-AUC-Analysen für PI-RADS und Prostatavolumenquotient (log10) für ihren diagnostischen Beitrag zum Nachweis von PCa

Parameter	AUC	SE	p-Wert	95%-KI AUC		Sens.	Spez.	YI	C*
				UG	OG				
PI-RADS	0,631	0,021	<0,001	0,590	0,672	0,270	0,904	0,174	4,5
Prostatavol.quot.	0,626	0,022	<0,001	0,583	0,669	0,543	0,681	0,224	0,181

Aufgrund dieses Ergebnisses wurden PI-RADS und Prostatavolumenquotient als Prädiktoren in die nachfolgende multivariate binäre logistische Regression einbezogen. Als Kovariaten und Prädiktoren zur Prognose des Kriteriums PCa (dichotom) wurden schließlich Alter [metrisch, Jahre], PSA [metrisch ng/ml], Prostatavolumenquotient [metrisch, log10-transformiert], PI-RADS [1 – 5, Score] sowie das Vorhandensein vorheriger Biopsien [dichotom, (0) *nein*, (1) *durchgeführt mit benignem Ergebnis*] (n = 831) in die Modellprüfung mittels Einschlußmethode herangezogen. Eine akzeptable Modellanpassung mittels Hosmer-Lemeshow-Test konnte angenommen werden, $p = 0,492$.

Die entsprechende multivariate binäre logistische Regression mit fünf Prädiktoren erreichte für Alter, PSA, Prostatavolumenquotient (log10-transformiert), PI-RADS, vorherige Biopsie bei Patienten mit MRT (n = 831) einen erklärten Varianzanteil gemäß Nagelkerke's R^2 von 18,7 % als Bestimmtheitsmaß. Die Koeffizienten der Modellprüfung sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Koeffizienten der Modellprüfung für das Kriterium PCa (n = 831)

Prädiktor	B	SE	Wald (χ^2) (df = 1)	p-Wert	OR	95%-KI OR	
						UG	OG
Alter (Jahre)	0,049	0,011	20,222	<0,001**	1,050	1,028	1,073
PSA (ng/ml)	-0,004	0,003	2,230	0,135	0,996	0,991	1,001
Prostatavol.quot.	1,946	0,350	30,833	<0,001**	6,997	3,521	13,905
PI-RADS (1–5)	0,554	0,129	18,502	<0,001**	1,740	1,352	2,240
vorherige Biopsie	-0,976	0,206	22,378	<0,001**	0,377	0,252	0,565
Konstante	-2,701	0,847	10,173	<0,001**	0,067		

Die Modellprüfung zeigte, dass vier Prädiktoren einen signifikanten Erklärungswert für den Nachweis von PCa erreichten; entsprechend OR sind PI-RADS

und Alter sowie Prostatavolumenquotient (log10-transformiert) als relatives Risiko und zusätzlich ein oder mehrere benigne Ergebnis(se) einer vorherig durchgeführten Biopsie als protektiver Faktor zu werten, während dem PSA in diesem Rahmen kein Gewicht zukommt. „Vorherige Biopsie benigne“ ist als protektiver Faktor in dem Sinn anzusehen, als dass ein Nicht-Vorliegen einer benignen Biopsie in diesem Kontext als Risiko durch den Kehrwert (invertiert) mit $OR = 1 / 0,377 = 2,653$ [1,77; 3,97] ausgedrückt wird. Die Klassifikationsgüte auf Grundlage der fünf Prädiktoren ist in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: *Klassifizierungsmatrix für das Kriterium PCa (n = 831)*

		Vorhersage PCa		Summe	Anteilswert Richtige
		nein	ja		
PCa beobachtet	nein	44	172	216	20,4% (Spezifität)
	ja	33	582	615	94,6% (Sensitivität)
Gesamt		77	754	831	75,3% (Genauigkeit)
		NPV 57,1%	PPV 77,2%		

Während die Sensitivität mit 94,6 % ein deutlich akzeptables Ausmaß aufweist, ist der Anteil an falsch Positiven mit 79,6 % (172 / 216) für eine verlässliche Vorhersage von PCa wesentlich zu hoch.

3.4 Ergebnisse bezüglich des Nachweises weiterer pathologischer Befunde außer PCa in der Biopsie

3.4.1 Prostatitis, ASAP und HG-PIN

Auf Grundlage von Kreuztabellen wurde der Nachweis der weiteren pathologischen Befunde insgesamt sowie bezüglich PCa anhand von drei univariaten Auswertungen untersucht. Eine Zusammenfassung dieser Verteilungen zeigt Tabelle 22.

Tabelle 22: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) zur Verteilung von Prostatitis, ASAP und HG-PIN in Abhängigkeit von PCa

Patho-Befund		PCa		Gesamt
		Nein	ja	
Prostatitis	nein	58 (16,4%)	782 (94,8%)	840 (71,3%)
	ja	295 (83,6%)	43 (5,2%)	338 (28,7%)
ASAP	nein	345 (97,7%)	821 (99,5%)	1166 (99,0%)
	ja	8 (2,3%)	4 (0,5%)	12 (1,0%)
HG-PIN	nein	335 (94,9%)	803 (97,3%)	1138 (96,6%)
	ja	18 (5,1%)	22 (2,7%)	40 (3,4%)
Gesamt		353 (100%)	825 (100%)	1178 (100%)

Der häufigste pathologische Befund – neben PCa – wurde durch Prostatitis (28,7 %; 95%-KI [26,1 %; 31,3 %]) repräsentiert und trat mit PCa gemeinsam in 5,2 % der Fälle auf. ASAP (1,0 %; 95%-KI [0,4 %; 1,6 %]) trat zusammen mit PCa in 0,5 % der Fälle auf, HG-PIN (3,4 %; 95%-KI [2,4 %; 4,4 %]) zusammen mit PCa in 2,7 % der Fälle.

3.4.2 Zusammenhang zwischen präbioptischen Parametern und Prostatitis

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit der Parameter PSA, Prostatavolumen und Prostatavolumenquotient bei Aufnahme bezüglich des Nachweises einer Prostatitis erfolgte mittels U-Testung anhand der protokollierten Werte. Die ermittelten Kennwerte mit Signifikanzbeurteilung und zugehörigem Effekt sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Kennwerte der präbiptischen Parameter in Abhängigkeit von Prostatitis

Patho-Befund Prostatitis		PSA bei Aufnahme (ng/ml)	Prostata- volumen TRUS (cm ³)	Prostata- volumenquotient
nein	n	840	821	821
	M ± SD	33,61 ± 229,41	49,21±23,76	0,740 ± 6,15
	min – max	0,56 – 4479,00	15,0 – 200,0	0,014 – 149,300
	Md (IQR)	8,37 (5,98; 12,86)	42,0 (35,0; 59,0)	0,196 (0,129; 0,304)
ja	n	338	323	323
	M ± SD	17,58 ±130,44	62,38 ± 32,14	0,432 ± 4,44
	min – max	0,12 – 2400	20,0 – 230	0,005 – 80
	Md (IQR)	8,01 (5,74; 11,40)	55,0 (40,0; 80,0)	0,144 (0,102; 0,219)
Gesamt	N	1178	1144	1144
	M ± SD	29,01 ± 206,00	52,927 ± 27,04	0,653 ± 5,72
	min – max	0,12 – 4479	15,0 – 230,0	0,005 – 149,3
	Md (IQR)	8,24 (5,92; 12,10)	45,0 (35,0; 65,0)	0,178 (0,117; 0,275)
p-Wert		0,051°	<0,001**	<0,001**
Effekt r		0,06	0,21	0,22

**p ≤0,01; °p ≤0,10 (Tendenz)

Die Ergebnisse der Gegenüberstellung der präbiptischen Kennwerte bezüglich des Vorliegens einer Prostatitis weisen auf kleine Effekte hin; der mediane Volumenquotient lag bei Patienten mit Prostatitis mit 0,144 signifikant niedriger als bei Fällen ohne Prostatitis mit 0,196. Die entsprechenden Boxplots mit teils logarithmierter Achsendarstellung sind in Abbildung 14 veranschaulicht.

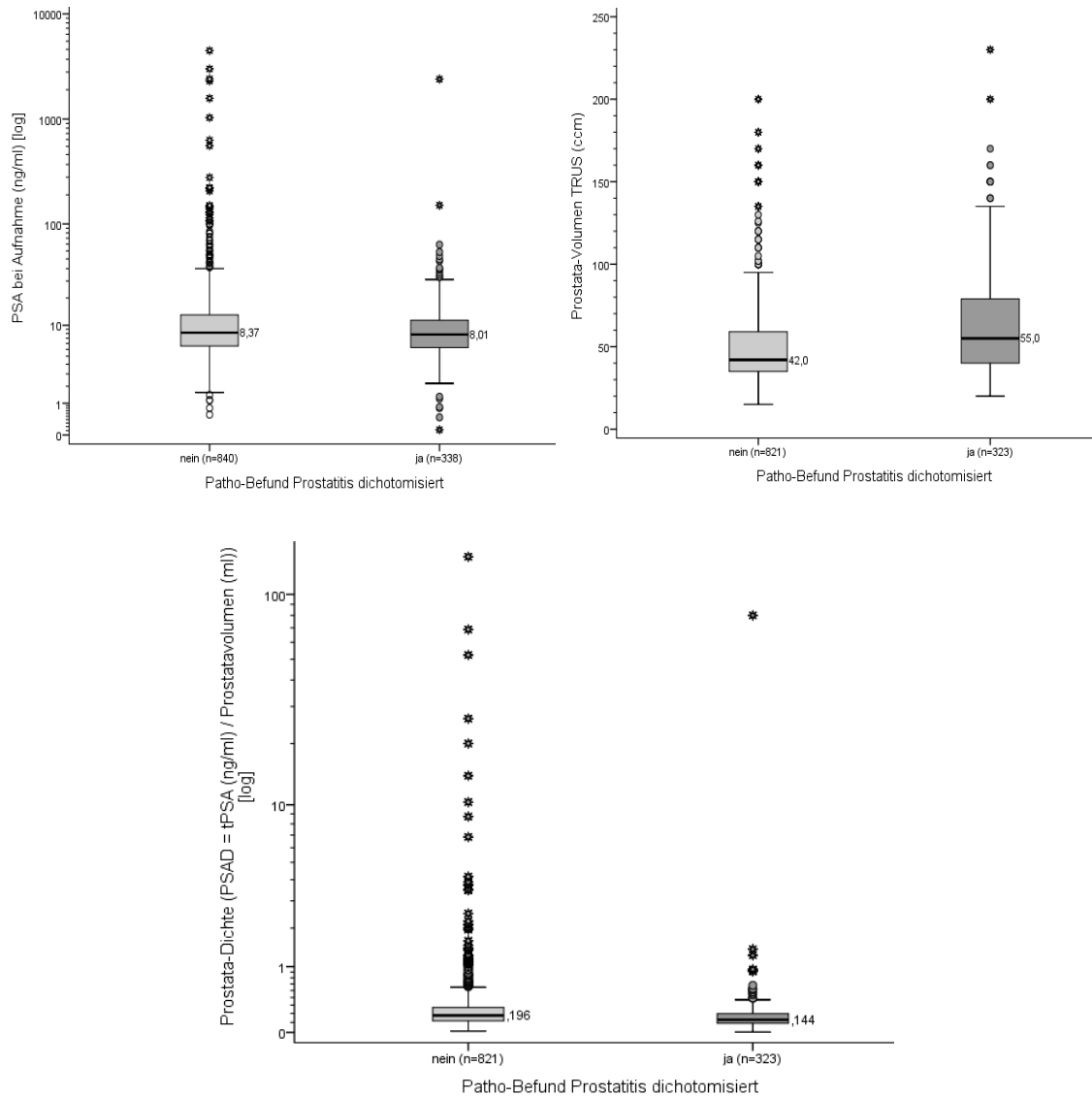


Abbildung 14: Verteilung von PSA, Prostata-Volumen sowie Prostata-Volumenquotient (mit Median) bezüglich Prostatitis

3.5 Biopsieparameter

In diesem Abschnitt erfolgen die Ergebnisdarstellungen zu den im Rahmen der Biopsie erhobenen Parametern. Diese sind in Abhängigkeit der Zugangswege und Biopsiearten dargelegt.

3.5.1 Nachweis von PCa in Biopsiezylindern

Den Anteilswert des Nachweises bzw. Vorhandenseins von PCa in Biopsiezylindern im Verhältnis zu entnommenen Zylindern, in Abhängigkeit der

Biopsiearten und Zugangswege, zeigt Tabelle 24 anhand von Dezimalzahlen. Entsprechend der Mediane lagen die Anteilswerte des Nachweises von PCa zwischen 12,5 % (transperineal Sättigung) und 30,0 % (transperineal Fusion). Sofern die 95%-Konfidenzintervalle für den Mittelwert herangezogen wurden, ergaben sich die folgenden Bereichsschätzungen: transperineal Fusion [32,4 %; 37,8 %], transperineal Sättigung [19,1 %; 31,5 %], transrektal Fusion [25,4 %; 31,2 %], transrektal Standard [28,1 %; 37,3 %].

Tabelle 24: Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Biopsiemodi

Biopsiemodus	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
transperineal Fusion	511	0,351 ± 0,312	0 – 1	0,300	0,000; 0,571	625,50
transperineal Sättigung	107	0,253 ± 0,323	0 – 1	0,125	0,000; 0,400	498,48
transrektal Fusion	314	0,283 ± 0,262	0 – 1	0,231	0,071; 0,462	572,76
transrektal Standard	246	0,327 ± 0,365	0 – 1	0,167	0,000; 0,583	575,67
Gesamt	1178	0,319 ± 0,314	0 – 1	0,231	0,000; 0,556	

Gemäß der Analyse zur Unterschiedlichkeit mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte die Prüfgröße H mit $\chi^2(3) = 14,57$, $p = 0,002$ ein signifikantes Ergebnis; dies weist auf einen ungleichen Anteilswert des Nachweises von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der 2 x 2 Biopsiemodi / Zugangswege hin. Mittels paarweiser Vergleiche post hoc anhand von U-Tests, unter Berücksichtigung der Bonferroni-Adjustierung ($\alpha^* = 0,0083$), zeigte sich ausschließlich für den Vergleich der transperinealen Fusion vs. Sättigung ein signifikanter Unterschied, $p < 0,001$. Alle übrigen paarweisen Gegenüberstellungen erbrachten keine signifikanten Differenzen bezüglich des Vorhandenseins von PCa. Die ermittelten Anteilswerte zur Unterschiedlichkeit des Nachweises von PCa bezüglich Fusion vs. Standard (MRT/US vs. US-gesteuert) zeigt die Zusammenfassung in Tabelle 25.

Tabelle 25: Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Biopsiearten

Biopsieart	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
Fusion	825	0,325 ± 0,296	0 – 1	0,286	0,000; 0,556	605,43
Standard (US)	353	0,305 ± 0,354	0 – 1	0,143	0,000; 0,583	522,27

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit erfolgte mittels U-Test, $z = -2,419$, $p = 0,013$; d. h. das signifikante Ergebnis weist auf einen höheren medianen Anteilswert des Vorhandenseins von PCa im Rahmen der Biopsieart Fusion (28,6 %) gegenüber der ultraschallgesteuerten Biopsie (14,3 %) hin, wobei der Effekt $r = 0,07$ auf eine sehr kleine Differenz hinweist. Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle konnten für Fusion zu [30,5 %; 34,5 %] und Standard [26,8 %; 34,2 %] bestimmt werden.

Ebenso wurden die ermittelten Anteilswerte des Nachweises von PCa bezüglich des Zugangswegs (transperineal vs. transrektal), wie in Tabelle 26 dargestellt, verglichen.

Tabelle 26: Kennwerte der Nachweisrate von PCa in Biopsiezylindern bezüglich der Zugangswege

Zugangsweg	n	$M \pm SD$	min – max	Md	IQR	mittlerer Rang
transperineal	618	0,334 ± 0,316	0 – 1	0,286	0,000; 0,571	603,51
transrektal	560	0,303 ± 0,312	0 – 1	0,214	0,000; 0,500	574,04

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit mittels U-Test erbrachte kein signifikantes Ergebnis, $z = -1,506$, $p = 0,132$, d. h. dies weist auf vergleichbare mediane Anteilswerte des Vorhandenseins von PCa bezüglich der beiden Zugangswege (28,6 % vs. 21,4 %) hin. Die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle für die Mittelwerte betragen für transperineale [30,9 %; 35,9 %] und für transrektale Biopsien [27,7 %; 32,9 %].

3.5.2 Gleason-Score und ISUP

Der Gleason-Score zur Beschreibung der Entdifferenzierung bzw. Malignität des Prostatakarzinoms wird durch die Summenbildung der beiden am häufigsten im Biopsat vorkommenden Werte gebildet und liegt im Wertebereich $3 + 3 = 6$ bis $5 + 5 = 10$. Zur alternativen Beschreibung der Malignität ist die

Entsprechung zur fünfstufigen ISUP-Gruppeneinteilung dargestellt, wie Tabelle 27 zeigt. Insgesamt lagen dieser Einteilung 825 Fälle mit PCa zugrunde.

Tabelle 27: Häufigkeiten und Anteilswerte des Gleason-Scores und der entsprechenden ISUP-Gruppen im Patientenkollektiv (n = 825)

Gleason-Score	ISUP-Äquivalent	n Gleason	Anteilswert Gleason	n ISUP	Anteilswert ISUP	kumuliert
3+3=6	1	163	19,8%	163	19,8%	19,8%
3+4=7a	2	311	37,7%	311	37,7%	57,5%
4+3=7b	3	139	16,8%	139	16,8%	74,3%
4+4=8	4	76	9,2%			83,5%
3+5=8	4	15	1,8%	94	11,4%	85,3%
5+3=8	4	3	0,4%			85,7%
4+5=9	5	66	8,0%			93,7%
5+4=9	5	28	3,4%	118	14,3%	97,1%
5+5=10	5	24	2,9%			100%
Gesamt		825	100%	825	100%	

Die weiteren Berechnungen wurden aus Gründen der Praktikabilität anhand der ISUP-Gruppeneinteilung durchgeführt, die die Malignität in einer fünfstufigen Skalierung ausdrückt, wie auch Tabelle 28 in einer Gegenüberstellung der Biopsiemodi zeigt.

Tabelle 28: Kennwerte der ISUP-Gruppen bezüglich der vier Biopsiemodi

Biopsiemodi kategorisiert	N	M ± SD	min – max	Md	IQR
transperineal Fusion	371	2,45 ± 1,18	1 – 5	2,0	2; 3
transperineal Sättigung	57	2,63 ± 1,45	1 – 5	2,0	1; 4
transrektal Fusion	239	2,66 ± 1,29	1 – 5	2,0	2; 4
transrektal Standard	158	2,99 ± 1,51	1 – 5	3,0	2; 5
Gesamt	825	2,63 ± 1,31	1 – 5	2,0	2; 4

Der entsprechende Kruskal-Wallis-Test zeigt mit $\chi^2(3) = 13,18$, $p = 0,004$ einen signifikanten Unterschied der ISUP-Gruppen zwischen den Biopsiemodi. Mittels Prüfung der paarweisen Unterschiede post hoc durch U-Tests, unter Berücksichtigung der Bonferroni-Adjustierung ($\alpha^* = 0,0083$), zeigte sich für das Kollektiv mit transperinealer Fusionsbiopsie ($Md = 2,0$) gegenüber jenem mit transrektaler Standardbiopsie ($Md = 3,0$) eine signifikant niedrigere ISUP-

Gruppeneinteilung, $p < 0,001$ mit einem kleinen Effekt ($r = 0,15$); während für alle anderen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen waren.

3.5.2.1 Koinzidenz des Gleason-Scores / der ISUP-Gruppeneinteilung in der Fusions- und Standardbiopsie

Zudem wurde untersucht, ob und inwieweit der Gleason-Score bzw. die ISUP-Gruppeneinteilung bei Patienten mit Nachweis von PCa ($n = 611$) in der Fusions- und Standardbiopsie übereinstimmen. Hiervon wiesen 46,2 % dieselbe Gleason / ISUP-Einteilung auf, während 17,3 % in der Fusionsbiopsie und 11,8 % in der Standardbiopsie eine geringer differenzierte Gleason / ISUP-Einteilung hatten, wie auch Tabelle 29 zeigt.

Tabelle 29: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) zur Übereinstimmung der Patho-Befunde bezüglich Biopsieart

Patho-Befund in Fusion kategorisiert	Patho-Befund Lokalisation in Standard kategorisiert			Gesamt
	Nein	ja	geringer diff.	
nein	0	119 (19,5%)	0	119 (19,5%)
ja	32 (5,2%)	282 (46,2%)	72 (11,8%)	386 (63,2%)
geringer differenziert	0	106 (17,3%)	0	106 (17,3%)
Gesamt	32 (5,2%)	507 (83,0%)	72 (11,8%)	611 (100%)

Tabelle 30 stellt schließlich dieselbe Analyse nur anhand der Fälle mit einem Gleason-Score von $3 + 4 = 7a$ (ISUP-Gruppe 2) dar, um die Abgrenzung zu den niedrig differenzierteren und damit klinisch insignifikanten PCa mit Gleason $3 + 3 = 6$ (ISUP-Gruppe 1) zu verdeutlichen. Hiervon wiesen 140 (57,4 %) dieselbe Gleason / ISUP-Einteilung auf, während 13,9 % in der Fusionsbiopsie und 7,4 % in der Standardbiopsie eine geringer differenzierte Gleason / ISUP-Einteilung präsentierten.

Tabelle 30: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) zur Übereinstimmung der Patho-Befunde bezüglich Biopsieart explizit bei Gleason-Score 7a (ISUP-Gruppe 2)

Patho-Befund in Fusion kategorisiert	Patho-Befund Lokalisation in Standard kategorisiert			Gesamt
	Nein	ja	geringer diff.	
nein	0	40 (16,4%)	0	40 (16,4%)
ja	12 (4,9%)	140 (57,4%)	18 (7,4%)	170 (69,7%)
geringer differenziert	0	34 (13,9%)	0	34 (13,9%)
Gesamt	12 (4,9%)	214 (87,7%)	18(7,4%)	244 (100%)

3.5.3 Zusammenhang zwischen präbioptischen Parametern und Malignität

Der Zusammenhang zwischen ISUP-Gruppeneinteilung (Entdifferenzierung) mit PSA, Prostatavolumen und PI-RADS-Klassifikation wurde mittels Koeffizienten der parameterfreien Spearman-Rangkorrelation anhand der jeweils protokollierten Datenlage beurteilt, wie die Ergebnisse in Tabelle 31 zeigen.

Tabelle 31: Koeffizient der Rangkorrelation für den Zusammenhang zwischen ISUP-Gruppeneinteilung und den präbioptischen Parametern sowie PI-RADS-Klassifikation

Patho-Befund ISUP (1–5)	PSA bei Aufnahme (ng/ml)	Prostatavolumen TRUS (cm ³)	Prostata-volumenquotient	PI-RADS (1–5)
Spearman r_s	0,28**	-0,06	0,29**	0,36**
n	825	808	808	626

** $p \leq 0,01$

Die Koinzidenz der ISUP-Gruppeneinteilung mit der PI-RADS-Klassifikation weist auf eine moderat positive, signifikante ($r_s = 0,36$) Beziehung der beiden Befunde hin, während der Zusammenhang mit PSA ($r_s = 0,28$) und Prostatavolumenquotient ($r_s = 0,29$) schwach positiv zu interpretieren ist. Zudem konnte kein relevanter Zusammenhang ($r_s = -0,06$) mit dem Prostatavolumen verzeichnet werden, womit eine Unabhängigkeit zur ISUP-Gruppeneinteilung angenommen werden kann.

3.5.4 Zonen

In diesem Abschnitt wird der zentralen Frage nachgegangen, ob und inwieweit die in der MRT identifizierten Läsionen in bestimmten Zonen mittels Biopsie durch verschiedene Zugangswege oder Biopsiearten besser bzw. unterschiedlich häufig zu erreichen sind. Die Analysen wurden anhand von $n = 611$ gültigen Fällen mit vorliegender MRT und PCa-Befund in der Biopsie durchgeführt. Auffällige Zellen in den untersuchten Kreuztabellen sind durch ein standardisiertes z-Residuum (z-Wert) $> |1,96|$ erkennbar, womit ein Verteilungsunterschied in der Lokalisation des PCa-Befunds in der MRT/US-Fusionsbiopsie und/oder US-gesteuerten Standardbiopsie nach Zonen erkennbar ist. Es wurde der beobachtete Nachweis von PCa in allen Zonen untersucht.

Hierzu wurden zunächst die einzelnen Prostata-Ebenen

- basal
- medial
- apikal

sowie die Prostata-Zonen nach McNeal (McNeal, 1981, McNeal, 1988)

- anteriores Struma (AS)
- transitionale Zone (TZ)
- zentrale Zone (CZ)
- periphere Zone (PZ)

einzelnen untersucht. In diesen zeigten sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede hinsichtlich der Biopsiearten. Daraufhin wurden die Prostata-Zonen gemäß dem MRT-Befundungsschema der PI-RADS-Klassifikation in differenzierter Unterteilung nach Lokalisation sowie Ebene untersucht (Dickinson et al., 2011, Turkbey et al., 2019):

- AS basal
- AS medial
- AS apikal
- TZ anterior
- TZ anterior basal
- TZ anterior medial
- TZ anterior apikal

- TZ posterior
- TZ posterior basal
- TZ posterior medial
- TZ posterior apikal
- PZ anterior
- PZ anterior basal
- PZ anterior medial
- PZ anterior apikal
- PZ posterolateral
- PZ posterolateral basal
- PZ posterolateral medial
- PZ posterolateral apikal
- PZ posteromedial
- PZ posteromedial basal
- PZ posteromedial medial
- PZ posteromedial apikal

Im Nachfolgenden sind nur die auffälligen Verteilungsunterschiede, die überwiegend in der peripheren Zone zu verzeichnen waren, angeführt. Es wurden entsprechend Chi-Quadrat-Testungen anhand von Vierfeldertafeln und jeweils nachfolgend differenziert auf Grundlage von 2 x 3 Kreuztabellen durchgeführt.

Im Areal PZpm konnte ein signifikanter Verteilungsunterschied der PCa beobachtet werden, $\chi^2(1) = 8,797$, $p = 0,003$; d. h. bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm in der mpMRT wurde der PCa-Befund häufiger (86,7 %) in den Fusionsbiopsien als in den Standardbiopsien (76,9 %) detektiert, wie auch Tabelle 32 zeigt.

Tabelle 32: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm

PCa in Fusion	MRT-suspekte Läsionen in PZpm		Gesamt
	Nein	ja	
nein	89 (23,1%)	30 (13,3%)	119 (19,5%)
ja	296 (76,9%)	196 (86,7%)	492 (80,5%)
Gesamt	385 (100%)	226 (100%)	611 (100%)

Unter differenzierter Betrachtung der Lokalisation der Detektion des PCa in Standardbiopsie, Fusionsbiopsie sowie in beiden Biopsiearten, zeigte sich bei

Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm in der mpMRT ebenfalls dieser signifikante Verteilungsunterschied, $\chi^2(2) = 12,029$, $p = 0,002$. Tabelle 33 enthält zudem die standardisierten Residuen zur Beurteilung der Abweichungen der beobachteten Häufigkeiten gegenüber den zu erwartenden Fällen zur Lokalisation der Disproportionalitäten. Demnach war das Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm in der mpMRT mit der Detektion des PCa in der Standardbiopsie mit 13,3 % signifikant ($z = -2,1$) seltener gegenüber dem Nichtvorhandensein mit 23,1 % zu beobachten.

Tabelle 33: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm

PCa in		MRT-suspekte Läsionen in PZpm		Gesamt
		nein	ja	
Standard	Anzahl (Anteilswert)	89 (23,1%)	30 (13,3%)	119 (19,5%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	75,0 (+1,6)	44,0 (-2,1)	
Fusion	Anzahl (Anteilswert)	24 (6,2%)	8 (3,5%)	32 (5,2%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	20,2 (+0,9)	11,8 (-1,1)	
beiden	Anzahl (Anteilswert)	272 (70,6%)	188 (83,2%)	460 (75,3%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	289,9 (-1,0)	170,1 (+1,4)	
Gesamt	Anzahl	385 (100%)	226 (100%)	611 (100%)

Im Areal PZpm medial konnte ein signifikanter Verteilungsunterschied der PCa beobachtet werden, $\chi^2(1) = 7,959$, $p = 0,005$; d. h. bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm medial in der mpMRT wurde der PCa-Befund häufiger (89,0 %) in den Fusionsbiopsien als in den Standardbiopsien (78,1 %) detektiert, wie in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm medial

PCa in Fusion	MRT-suspekte Läsionen in PZpm medial		Gesamt
	nein	ja	
nein	104 (21,9%)	15 (11,0%)	119 (19,5%)
ja	371 (78,1%)	121 (89,0%)	492 (80,5%)
Gesamt	475 (100%)	136 (100%)	611 (100%)

Unter differenzierter Betrachtung der Lokalisation der Detektion des PCa in Standardbiopsie, Fusionsbiopsie sowie in beiden Biopsiearten, zeigte sich bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm medial in der mpMRT ebenfalls dieser signifikante Verteilungsunterschied, $\chi^2(2) = 8,623$, $p = 0,013$. Tabelle 35 enthält zudem die standardisierten Residuen zur Beurteilung der Abweichungen der empirisch ermittelten Häufigkeiten gegenüber den zu erwartenden Fällen zur Abschätzung der Disproportionalität. Demnach war das Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm medial in der mpMRT mit der Detektion des PCa in der Standardbiopsie mit 11,0 % signifikant ($z = -2,2$) seltener gegenüber dem Nichtvorhandensein mit 21,9 % zu beobachten.

Tabelle 35: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm medial

PCa in		MRT-suspekte Läsionen in PZpm		Gesamt
		medial		
		nein	ja	
Standard	Anzahl (Anteilswert)	104 (21,9%)	15 (11,0%)	119 (19,5%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	92,5 (+1,2)	26,5 (-2,2)	
Fusion	Anzahl (Anteilswert)	26 (5,5%)	6 (4,4%)	32 (5,2%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	24,9 (+0,2)	7,1 (-0,4)	
beiden	Anzahl (Anteilswert)	345 (72,6%)	115 (84,6%)	460 (75,3%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	357,6 (-0,7)	102,4 (+1,2)	
Gesamt	Anzahl	475 (100%)	136 (100%)	611 (100%)

Im Areal PZpm apikal konnte ein signifikanter Verteilungsunterschied der PCa beobachtet werden, $\chi^2(1) = 5,236$, $p = 0,022$; d. h. bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm apikal in der mpMRT wurde der PCa-Befund häufiger (88,6 %) in den Fusionsbiopsien als in den Standardbiopsien (78,9 %) detektiert, wie auch Tabelle 36 darstellt.

Tabelle 36: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in der Fusionsbiopsie in der Zone PZpm apikal

PCa in Fusion	MRT-suspekte Läsionen in PZpm apikal		Gesamt
	Nein	ja	
nein	107 (21,1%)	12 (11,4%)	119 (19,5%)
ja	399 (78,9%)	93 (88,6%)	492 (80,5%)
Gesamt	506 (100%)	105 (100%)	611 (100%)

Unter differenzierter Betrachtung der Lokalisation der Detektion des PCa in Standardbiopsie, Fusionsbiopsie sowie in beiden Biopsiearten, zeigte sich bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm apikal in der mpMRT ebenfalls dieser signifikante Verteilungsunterschied, $\chi^2(2) = 9,086$, $p = 0,011$. Tabelle 37 enthält darüber hinaus die standardisierten Residuen zur Beurteilung der Abweichungen der empirisch ermittelten Häufigkeiten gegenüber den zu erwartenden Fällen zur Abschätzung der Disproportionalität. Demnach war das Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm apikal in der mpMRT mit der Detektion des PCa in der Standardbiopsie mit 11,4 % tendenziell ($z = -1,9$) seltener gegenüber dem Nichtvorhandensein mit 21,1 % zu beobachten.

Tabelle 37: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone PZpm apikal

PCa in		MRT-suspekte Läsionen in PZpm apikal		Gesamt
		nein	ja	
		Standard	Anzahl (Anteilswert)	
	Erwartungswert (stand. Residuum)	98,5 (+0,9)	20,5 (-1,9)	
Fusion	Anzahl (Anteilswert)	30 (5,9%)	2 (1,9%)	32 (5,2%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	26,5 (+0,7)	5,5 (-1,5)	
beiden	Anzahl (Anteilswert)	369 (72,9%)	91 (86,7%)	460 (75,3%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	380,9 (-0,6)	79,1 (+1,3)	
Gesamt	Anzahl	506 (100%)	105 (100%)	611 (100%)

Zudem konnte im Areal AS basal ein signifikanter Verteilungsunterschied der PCa beobachtet werden, $\chi^2(c.F.) = 12,275$, $p = 0,024$; d. h. bei Nicht-Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal AS basal in der mpMRT wurde der PCa-Befund häufiger (95,0 %) in den Standardbiopsien als in den Fusionsbiopsien (60,0 %) detektiert, wie Tabelle 38 zeigt. Anzumerken ist, dass

die vergleichsweise kleine Anzahl suspekter Läsionen im Areal AS basal mit n = 5 zu beachten ist.

Tabelle 38: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in der Standardbiopsie in der Zone AS basal

PCa in Standard	MRT-suspekte Läsionen in AS basal		Gesamt
	nein	ja	
nein	30 (5,0%)	2 (40,0%)	32 (5,2%)
ja	576 (95,0%)	3 (60,0%)	579 (94,8%)
Gesamt	606 (100%)	5 (100%)	611 (100%)

Unter differenzierter Betrachtung der Lokalisation der Detektion des PCa in Standardbiopsie, Fusionsbiopsie sowie in beiden Biopsiearten, zeigte sich bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal AS basal in der mpMRT ebenfalls dieser signifikante Verteilungsunterschied, χ^2 (c.F.) = 6,930, $p = 0,036$. Tabelle 39 enthält darüber hinaus die standardisierten Residuen zur Beurteilung der Abweichungen der empirisch ermittelten Häufigkeiten gegenüber den zu erwartenden Fällen zur Abschätzung der Disproportionalität. Demnach war das Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal AS basal in der mpMRT mit der Detektion des PCa in der Fusionsbiopsie mit 40,0 % signifikant ($z = +3,4$) häufiger gegenüber dem Nicht-Vorhandensein mit 5,0 % zu verzeichnen. Anzumerken ist auch hier die vergleichsweise kleine Fallzahl suspekter Läsionen im Areal AS basal mit n = 5.

Tabelle 39: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Nachweises von PCa in den Biopsien in der Zone AS basal

PCa in		mpMRT Lokalisation AS basal		Gesamt
		nein	ja	
Standard	Anzahl (Anteilswert)	119 (19,6%)	0	119 (19,5%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	118,0 (+0,1)	1,0 (-1,0)	
Fusion	Anzahl (Anteilswert)	30 (5,0%)	2 (40,0%)	32 (5,2%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	31,7 (-0,3)	0,3 (+3,4)	
Standard + Fusion	Anzahl (Anteilswert)	457 (75,4%)	3 (60,0%)	460 (75,3%)
	Erwartungswert (stand. Residuum)	456,2 (0,0)	3,8 (-0,4)	
Gesamt	Anzahl (Anteilswert)	606 (100%)	5 (100%)	611 (100%)

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Auffinden eines PCa mittels Fusion oder Standardbiopsie nur in bestimmten 4 (PZpm, PZpm medial, PZpm apikal, AS basal) von 27 Zonen signifikante Verteilungsunterschiede aufwies. Anzumerken ist, dass bezüglich der Zugangswege transrektal und transperineal eine Analyse der Verteilungsunterschiede in der Lokalisation des PCa-Befunds nicht möglich war, da die Biopsie bei einem Patienten jeweils nur mittels einer der beiden Zugangswege durchgeführt worden war.

3.6 Komplikationen

3.6.1 Auftreten von Komplikationen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse zum Auftreten von Komplikationen im Rahmen der Biopsie im Allgemeinen sowie hinsichtlich der Unterschiedlichkeit zwischen Biopsieart und Zugangsweg aufgeführt.

Insgesamt traten bei 74 (6,3 %; 95%-KI [4,9 %; 7,7 %]) der durchgeführten Biopsien zumindest eine oder mehrere dieser Komplikationen auf. Die aufgetretenen Komplikationen wurden gruppiert und sind univariat in Tabelle 40 in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit angeordnet.

Tabelle 40: Häufigkeiten und Anteilswerte von 16 Komplikationsformen (n = 1178)

Komplikation	Häufigkeit	Anteilswert
Harnverhalt	32	2,7%
Makrohämaturie	27	2,3%
Fieber	15	1,3%
Schmerzen	14	1,2%
Schüttelfrost	13	1,1%
Urosepsis	13	1,1%
Pollakisurie	10	0,8%
Prostatitis	10	0,8%
Blasentamponade	7	0,6%
Dysurie	7	0,6%
Hämatom / Blutung	6	0,5%
Harnwegsinfekt	5	0,4%
Abszess	2	0,2%
Hämatospermie	2	0,2%
Epididymitis	1	0,1%
Erektile Dysfunktion	0	0,0%

Als häufigste Komplikationsformen konnten Harnverhalt (2,7 %), gefolgt von Makrohämaturie (2,3 %) und Fieber (1,3 %) verzeichnet werden.

Zudem wurden die aufgetretenen Komplikationsarten anhand von univariaten Analysen, nach Zugangsweg und Fusion, auf Grundlage von 2 x 2 Kreuztabellen mittels Chi-Quadrat-Testungen in eine Gegenüberstellung gebracht, wobei in Tabelle 41 nur signifikante Ergebnisse zu Verteilungsunterschieden angeführt sind. Diese traten ausschließlich bezüglich der Zugangswege bei Schmerzen, Harnverhalt, Hämatomen und Blutungen sowie Makrohämaturie auf, während Urosepsis, HWI, Prostatitis, Fieber, Schüttelfrost, Hämatospermie, Blasentamponade, Dysurie, Pollakisurie, Abszess, Epididymitis nicht signifikant unterschiedlich bezüglich der beiden Zugangswege verteilt waren.

Tabelle 41: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) zur Verteilung von Komplikationen bezüglich der Zugangswege

Komplikation	Zugangsweg		Gesamt	χ^2 (df) p-Wert
	transperineal	transrektal		
Schmerzen				
nein	607 (98,2%)	557 (99,5%)	1164 (98,8%)	3,873 (1) 0,049*
ja	11 (1,8%)	3 (0,5%)	14 (1,2%)	
Gesamt	618 (100%)	560 (100%)	1178 (100%)	
Harnverhalt				
nein	592 (95,8%)	554 (98,9%)	1146 (97,3%)	10,931 (1) 0,001**
ja	26 (4,2%)	6 (1,1%)	32 (2,7%)	
Gesamt	618 (100%)	560 (100%)	1178 (100%)	
Hämatom / Blutung				
nein	612 (99,0%)	560 (100%)	1172 (99,5%)	5,465 (c.F.) 0,032*
ja	6 (1,0%)	0	6 (0,5%)	
Gesamt	618 (100%)	560 (100%)	1178 (100%)	
Makrohämaturie				
nein	597 (96,6%)	554 (98,9%)	1151 (97,7%)	7,101 (1) 0,008**
ja	21 (3,4%)	6 (1,1%)	27 (2,3%)	
Gesamt	618 (100%)	560 (100%)	1178 (100%)	

** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$

In den vier Komplikationsformen Schmerzen, Harnverhalt, Hämatom / Blutung und Makrohämaturie lag der Anteilswert bezüglich des transperinealen Zugangswegs jeweils höher. Bezüglich der beiden Biopsiearten zeigte keine der Komplikationen signifikante Verteilungsunterschiede.

3.6.2 Versorgung der Komplikationen

Zu unterscheiden ist zunächst, ob die Komplikationen ambulant (58,1 %) versorgt werden konnten oder ob eine stationäre Aufnahme (41,9 %) vonnöten war. Nachfolgend zeigen Tabelle 42 und Tabelle 43 die Versorgungsart der aufgetretenen Komplikationen bezüglich der Zugangswege und Biopsiearten, wobei jeweils keine signifikanten Verteilungsunterschiede zu verzeichnen waren.

Tabelle 42: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Zugangswege bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)

Zugangsweg	Komplikationsversorgung		Gesamt	χ^2 (df) p-Wert
	stationär	ambulant		
transperineal	19 (38,0%)	31 (62,0%)	50 (100%)	0,959 (1) 0,327
transrektal	12 (50,0%)	12 (50,0%)	24 (100%)	
Gesamt	31 (41,9%)	43 (58,1%)	74 (100%)	

Tabelle 43: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zeilenprozent) der Biopsiearten bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)

Biopsieart	Komplikationsversorgung		Gesamt	χ^2 (df) p-Wert
	stationär	ambulant		
MRT/US-Fusion	20 (41,7%)	28 (58,3%)	48 (100%)	0,003 (1) 0,957
US-gesteuert	11 (42,3%)	15 (57,7%)	26 (100%)	
Gesamt	31 (41,9%)	43 (58,1%)	74 (100%)	

Zudem wurde für jene Fälle (n = 74) mit dem Auftreten von zumindest einer Komplikation die Versorgungsart (stationär vs. ambulant) je Komplikationsform auf einen Verteilungsunterschied ebenfalls mit Vierfeldertafeln und Chi-Quadrat-Testung untersucht. Demnach soll für die Komplikationsformen die bevorzugte Versorgung, stationär oder ambulant, bestimmt werden, wie die Zusammenstellung in Tabelle 44 zeigt. Die tabellarische Darstellung der Komplikationsformen ist absteigend nach Komplikationshäufigkeit angeordnet.

Tabelle 44: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) der Komplikationsformen bezüglich der Art der Komplikationsversorgung (n = 74)

Komplikation	Komplikationsversorgung		Gesamt 74 (100%)	χ^2 (df) p-Wert
	stationär 31 (100%)	ambulant 43 (100%)		
Harnverhalt				
nein	21 (67,7%)	21 (48,8%)	42 (56,8%)	2,623 (1)
ja	10 (32,3%)	22 (51,2%)	32 (43,2%)	0,105
Makrohämaturie				
nein	15 (48,4%)	32 (74,4%)	47 (63,5%)	5,267 (1)
ja	16 (51,6%)	11 (25,6%)	27 (36,5%)	0,022*
Fieber				
nein	18 (58,1%)	41 (95,3%)	59 (79,7%)	15,494 (1)
ja	13 (41,9%)	2 (4,7%)	15 (20,3%)	<0,001**
Schmerzen				
nein	29 (93,5%)	31 (72,1%)	60 (81,1%)	5,406 (1)
ja	2 (6,5%)	12 (27,9%)	14 (18,9%)	0,020*
Schüttelfrost				
nein	20 (64,5%)	41 (95,3%)	61 (82,4%)	11,825 (1)
ja	11 (35,5%)	2 (4,7%)	13 (17,6%)	<0,001**
Urosepsis				
nein	18 (58,1%)	43 (100%)	61 (82,4%)	21,875 (1)
ja	13 (41,9%)	0	13 (17,6%)	<0,001**
Pollakisurie				
nein	27 (87,1%)	37 (86,0%)	64 (86,5%)	0,017 (c.F.)
ja	4 (12,9%)	6 (14,0%)	10 (13,5%)	>0,999
Prostatitis				
nein	25 (80,6%)	39 (90,7%)	64 (86,5%)	1,558 (c.F.)
ja	6 (19,4%)	4 (9,3%)	10 (13,5%)	0,304
Blasentamponade				
nein	24 (77,4%)	43 (100%)	67 (90,5%)	10,724 (c.F.)
ja	7 (22,6%)	0	7 (9,5%)	0,001**
Dysurie				
nein	29 (93,5%)	38 (88,4%)	67 (90,5%)	0,564 (c.F.)
ja	2 (6,5%)	5 (11,6%)	7 (9,5%)	0,692
Hämatom / Blutung				
nein	30 (96,8%)	38 (88,4%)	68 (91,9%)	1,707 (c.F.)
ja	1 (3,2%)	5 (11,6%)	6 (8,1%)	0,391
Harnwegsinfekt				
nein	30 (96,8%)	39 (90,7%)	69 (93,2%)	1,056 (c.F.)
ja	1 (3,2%)	4 (9,3%)	5 (6,8%)	0,392
Abszess				
nein	29 (93,5%)	43 (100%)	72 (97,3%)	2,851 (c.F.)
ja	2 (6,5%)	0	2 (2,7%)	0,172
Hämatospermie				
nein	31 (100%)	41 (95,3%)	72 (97,3%)	1,482 (c.F.)
ja	0	2 (4,7%)	2 (2,7%)	0,506
Epididymitis				
nein	31 (100%)	42 (97,7%)	73 (98,6%)	0,731 (c.F.)
ja	0	1 (2,3%)	1 (1,4%)	>0,999

** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$; c.F. korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher

Für Makrohämaturie, Fieber, Schüttelfrost, Urosepsis und Blasentamponade war eine signifikant höhere Quote der stationären Behandlung zu verzeichnen, wobei die Versorgung der beiden letztgenannten Komplikationen ausschließlich stationär erfolgte. Einzig Schmerzen wurden signifikant häufiger ambulant behandelt.

3.7 Parameter der Therapie des PCa

Zur Therapie lagen nach durchgeführter Biopsie aufgrund nicht mehr in der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums vorstellig gewordener oder anderweitig weiterbehandelter Patienten nur unvollständige Datensätze vor, weshalb diese lediglich deskriptivstatistisch ausgewertet wurden.

Von den in der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums nach der durchgeführten Biopsie weiterbehandelten Patienten konnten die Parameter ISUP-Gruppe des Biopsats und TNM-Stadium erhoben werden. Bei den durch die Biopsie bestätigten 825 Fällen mit PCa wurde bei 442 (53,6 %) in domo eine Prostatektomie durchgeführt. Die Beziehung zwischen ISUP-Gruppe des Biopsats und dem OP-Anteilswert veranschaulicht Abbildung 15. Anzumerken ist, dass bei einem Fall keine ISUP-Gruppeneinteilung vorlag, jedoch nach externer Biopsie eine Prostatektomie in domo durchgeführt wurde.

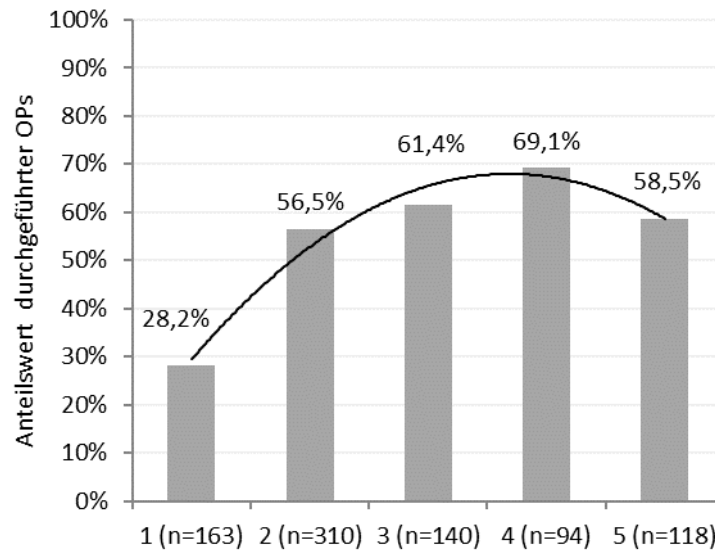


Abbildung 15: Anteilswerte von in domo durchgeführten Prostatektomien (%) bei PCa bezüglich der ISUP-Gruppeneinteilung des Biopsats mit polynomialer Trendlinie (n = 825)

Für die Ermittlung des Zusammenhangs der ISUP-Gruppeneinteilung des Biopsats und des Resektats konnten n = 433 Fälle mit vollständiger Protokollierung herangezogen werden. Der Koeffizient der Rangkorrelation nach Spearman wies mit $r_s(433) = 0,73$ ($p < 0,001$) auf eine signifikante, deutliche Koinzidenz der beiden pathologischen Befunde hin. Tabelle 45 zeigt die ISUP-Gruppen Kennwerte des Biopsats und Resektats.

Tabelle 45: Kennwerte der ISUP-Gruppe des Biopsats sowie des Resektats nach Prostatektomie (n = 433)

ISUP	n	$M \pm SD$	min – max	<i>Md</i>
Biopsat	433	$2,86 \pm 1,25$	1 – 5	3,0
Resektat		$2,79 \pm 1,19$	1 – 5	2,0

Die Prüfung der Veränderung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte anhand der Testgröße $z = -1,797$, $p = 0,072$ auf eine tendenzielle Abnahme mit einem sehr kleinen Effekt ($r = 0,06$) hin. Zusammenfassend kann eine deutliche Stabilität der beiden ISUP-Gruppeneinteilungen abgeleitet werden, wie auch die Kontingenztafel in Tabelle 46 darstellt. Die Hauptdiagonale ist grau unterlegt und repräsentiert eine Übereinstimmung der Gruppeneinteilungen, die bei 254

(58,6 %) Fällen beobachtet werden konnte. Anzumerken ist auch, dass eine Abnahme der ISUP-Gruppeneinteilung auf 1 im Resektat bei im Biopsat vorliegender Gruppeneinteilung > 1 praktisch als nicht möglich anzunehmen ist.

Tabelle 46: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozentage) für die Beziehung der ISUP-Gruppeneinteilung des Biopsats sowie des Resektats (n = 433)

Biopsat ISUP	Resektat ISUP					Gesamt
	1	2	3	4	5	
1	19 (4,4%)	22 (5,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	45 (10,4%)
2	0	147 (33,9%)	20 (4,6%)	1 (0,2%)	3 (0,7%)	171 (39,5%)
3	0	41 (9,5%)	33 (7,6%)	2 (0,5%)	9 (2,1%)	85 (19,6%)
4	0	15 (3,5%)	24 (5,5%)	9 (2,1%)	17 (3,9%)	65 (15,0%)
5	0	2 (0,5%)	10 (2,3%)	9 (2,1%)	46 (10,6%)	67 (15,5%)
Gesamt	19 (4,4%)	227 (52,4%)	89 (20,6%)	22 (5,1%)	76 (17,6%)	433 (100%)

3.7.1 Tumorstadien und ISUP-Gruppeneinteilung

Die Zusammenstellung der Tumorstadien ist in Tabelle 47 der mittels Prostatektomie therapierten Fälle angeführt. Der häufigste Befund entsprach Stadium T2c mit 53,2 %.

Tabelle 47: Häufigkeiten und Anteilswerte der Tumorstadien der Fälle mit Prostatektomie (n = 440)

TNM	Häufigkeit	Anteilswert	kumuliert
T1c	6	1,4%	1,4%
T2a	30	6,8%	8,2%
T2b	5	1,1%	9,3%
T2c	234	53,2%	62,5%
T3a	94	21,4%	83,9%
T3b	67	15,2%	99,1%
T4	4	0,9%	100%
Gesamt	440	100%	

Die Abbildung 16 veranschaulicht die in absteigender Reihenfolge geordneten Anteilswerte der TNM-Tumorstadien.

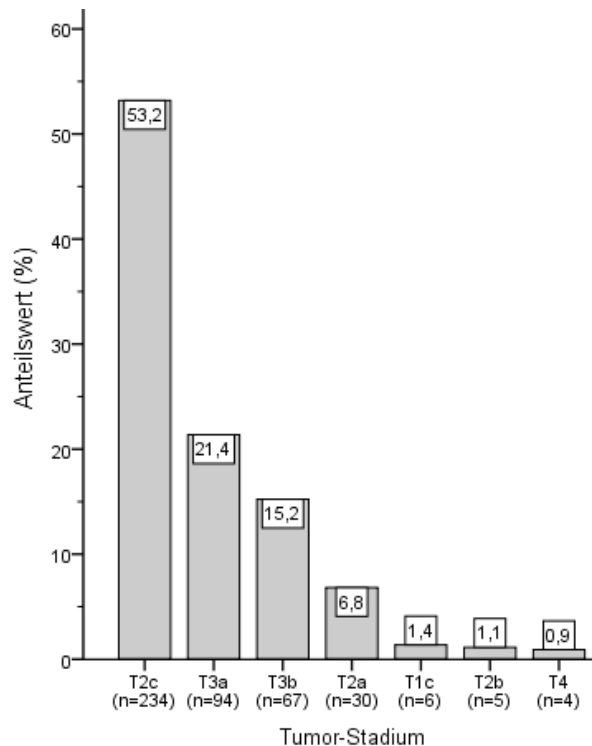


Abbildung 16: Häufigkeiten und Anteilswerte der TNM-Stadien nach Prostatektomie (n = 440)

Das gemeinsame Vorliegen von TNM und ISUP-Gruppeneinteilung ist in Tabelle 48 dargestellt und beruht auf jenen 440 Fällen, die mittels Prostatektomie versorgt wurden.

Tabelle 48: Häufigkeiten und Anteilswerte (Zellenprozente) der Kombinationen aus TNM und ISUP-Gruppeneinteilung (n = 440)

Tumor-Stadium	Patho-Befund ISUP					Gesamt
	1	2	3	4	5	
T1c	1 (0,2%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	6 (1,4%)
T2a	9 (2,0%)	12 (2,7%)	5 (1,1%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	30 (6,8%)
T2b	0	4 (0,9%)	0	0	1 (0,2%)	5 (1,1%)
T2c	32 (7,3%)	109 (24,8%)	44 (10,0%)	28 (6,4%)	21 (4,8%)	234 (53,2%)
T3a	4 (0,9%)	38 (8,6%)	23 (5,2%)	18 (4,1%)	11 (2,5%)	94 (21,4%)
T3b	0	8 (1,8%)	13 (3,0%)	15 (3,4%)	31 (7,0%)	67 (15,2%)
T4	0	0	0	0	4 (0,9%)	4 (0,9%)
Gesamt	46 (10,5%)	174 (39,5%)	86 (19,5%)	65 (14,8%)	69 (15,7%)	440 (100%)

Vergleichsweise am häufigsten konnte die Konstellation ISUP-Gruppe 2 in der Biopsie zusammen mit dem Tumorstadium T2c zu 24,8 %, gefolgt von ISUP-

Gruppe 3 mit T2c zu 10,0 % und ISUP-Gruppe 2 mit T3a zu 8,6 % verzeichnet werden. Alle anderen Kombinationen erreichten relativ kleine Anteilswerte von bis zu 7,3 %.

4 Diskussion

Die Möglichkeiten der Diagnostik und Biopsie des Prostatakarzinoms (PCa) entwickeln sich kontinuierlich weiter. Das PCa als häufigste maligne Erkrankung des Mannes weist eine gute Prognose bei frühzeitiger Diagnose auf. Die Inzidenzrate lag im Jahr 2019 bei 25,6 % und entsprach 68.589 Neuerkrankungen (ZfKD im RKI, 2022). Die 10-Jahres-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2020 betrug 490.500, während die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 89 % lag. Fortschreitendes Lebensalter gilt als bedeutendste Einflussgröße für das Auftreten von PCa. Zur Mortalität kann eine altersstandardisierte Sterberate in der männlichen Bevölkerung von 18,6 auf 100.000 angeführt werden. (Ronckers et al., 2023)

Zur PCa-Diagnostik existieren verschiedene etablierte Methoden: Laboruntersuchung von Blutwerten wie PSA, die DRU als manuelle Untersuchung sowie die TRUS und mpMRT als bildgebende Verfahren. Den diagnostischen Goldstandard stellt jedoch die Prostatabiopsie dar. Für diese stehen die Zugangswege transrektal und transperineal sowie als Biopsiearten die TRUS-gesteuerte Standardbiopsie und bei vorliegendem MRT vorbehaltlich entsprechender Ausstattung die MRT/US-gesteuerte Fusionsbiopsie zur Verfügung.

Die vorliegende Studie soll gemäß der Forschungsfrage zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Wahl des Zugangswegs und der Biopsieart bei Verdacht auf PCa beitragen. Demnach konnten aus dem dreijährigen Erhebungszeitraum der Jahre 2018 bis 2020 die Datenprotokolle zu einem Patientenkollektiv von 1168 Patienten mit insgesamt 1178 an der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums Stuttgart durchgeführten Biopsien analysiert werden. Das mediane Lebensalter der in dieser Studie untersuchten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Biopsie 68,6 (IQR 62,4; 75,1); min 39,8 – max 90,4 Jahre, wobei sich dieses in den Untergruppen Biopsieart und Zugangsweg vergleichbar darstellte. Dieser Altersbereich entspricht jenem in vergleichbaren Studien.

Die Untersuchungsdurchführung entspricht einem retrospektiven, mono-zentrischen Ansatz im Querschnittsdesign mit den Schichten Biopsiemodi, die zudem in Biopsieart (Fusion, Standardbiopsie) sowie Zugangsweg (transrektal, transperineal) unterteilt werden können.

Zunächst erfolgte die Literaturrecherche online mittels der Datenbank Pubmed anhand der Suchbegriffe *prostate biopsy, transperineal, transrectal, TRUS, fusion*. Als relevanteste aktuelle Studien wurden die großen prospektiv randomisierten Studien PROMIS (Ahmed et al., 2017) und PRECISION (Kasivisvanathan et al., 2018) sowie eine Cochrane-Metaanalyse von 2020 (Drost et al., 2019, Drost et al., 2020) identifiziert, deren Ergebnissen mit jenen der vorliegenden Studie verglichen werden.

In der interdisziplinären S3-Leitlinie Prostatakarzinom von 2021 wurde die mpMRT mit nachfolgender Fusionsbiopsie erstmals in die Primärdiagnostik aufgenommen, wobei die transrektale TRUS-gesteuerte Biopsie nach wie vor den Goldstandard darstellt (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2021). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung galt die Empfehlung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom von 2019, mpMRT und nachfolgende Fusionsbiopsie erst nach initial negativer Prostatabiopsie durchzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF), 2019). Trotzdem konnte im untersuchten Patientenkollektiv als häufigste Kombination der transperineale Zugangsweg zusammen mit der Biopsieart MRT/US-fusioniert zu 43,4 %; 95%-KI [40,5 %; 46,2 %] verzeichnet werden, womit gleichzeitig ein Verteilungsunterschied der möglichen Kombinationen (transrektal MRT/US-fusioniert 26,6 %, transrektal US-gesteuert 20,9 %, transperineal US-gesteuert 9,1 %) zu verzeichnen war.

Als eine der zentralen Analysen zur Aussagekraft von Prädiktoren für das Vorhandensein eines PCa wurde eine multivariate Modellprüfung durchgeführt und die Ergebnisse zeigten, dass für vier Einflussgrößen relevante Erklärungswerte für das Kriterium PCa angenommen werden können: Als Maß für das relative Risiko OR können für PI-RADS 1,74, Alter 1,05 sowie Prostata-volumenquotient 6,997 angenommen werden; während ein oder mehrere benigne Ergebnis(se) einer vorherig durchgeführten Biopsie als protektiver

Faktor mit 0,377 abzuleiten sind. Kein Gewicht als erklärender Prädiktor kommt in diesem Rahmen dem PSA zu. Insgesamt war eine korrekte Vorhersage mit einer Genauigkeit von 75,3 % möglich.

PSA als Blutwert allein erreichte in der vorliegenden Studie keinen relevanten Erklärungswert zur validen Prognose des PCa, ebenso das Prostatavolumen. Demgegenüber wies der Quotient dieser beiden Werte, der Prostata-volumenquotient (in logarithmierter Form) eine prädiktive Bedeutung als Risikofaktor für das Vorliegen eines PCa mit einer OR von 7,0; 95%-KI [3,52; 13,91] auf. Die Validität des Prostatavolumenquotienten anhand der durchgeführten ROC-Analyse zeigte ein akzeptables Verhältnis von Sensitivität und 1-Spezifität mit einer AUC von 62,6 %; 95%-KI [58,3 %; 66,9 %], wobei der ermittelte Cut-off-Wert mit einem Quotientenwert von 0,181 dem Grenzwert 0,15, ab dem in der klinischen Praxis eine Biopsie empfohlen wird, nahekommt.

Die DRU wies in der vorliegenden Studie eine niedrige Spezifität von 38,2 % bei einer Sensitivität von 86,2 % auf, woraus eine lediglich mäßige Genauigkeit (614 / 1132) von 54,2 % resultiert. Diese Ergebnisse können mit jenen einer Metaanalyse aus 2018 insofern verglichen werden, dass die Sensitivität in vorliegender Studie bedeutend höher gegenüber 51 %, jedoch die Spezifität niedriger gegenüber 59 % lag (Naji et al., 2018). Die DRU allein ist demnach zu unspezifisch für die Erkennung eines PCa, wie auch die aktuelle Studienlage von der routinemäßigen Durchführung der DRU zur Früherkennung eines PCa abrät.

Die Studienergebnisse sind mit den genannten Studien PROMIS und PRECISION nicht direkt vergleichbar, da im untersuchten Zentrum zum einen nicht bei allen Patienten eine mpMRT angefertigt wurde und zum anderen Fusionsbiopsien nur in seltenen Ausnahmefällen (innerhalb der nicht standardisiert erfolgten Biopsie-Gruppe mit n = 16) solitär durchgeführt und infolgedessen aus der Studie ausgeschlossen wurden, sondern unabhängig vom Zugangsweg jeweils in Kombination mit Standardbiopsien ausgeführt wurden.

Sowohl in der PROMIS- als auch der PRECISION-Studie wurde bei allen Patienten zunächst eine mpMRT angefertigt.

In der PROMIS-Studie erfolgte nach dem mpMRT eine transrektale Standardbiopsie sowie eine *template*-gesteuerte Biopsie, bei der die gesamte Prostata in Abständen von 5 mm systematisch biopsiert wurde, wobei diese als Referenzstandard diente. Eine Fusionsbiopsie wurde nicht angewendet; stattdessen erfolgte ein Vergleich mit den mpMRT-Befunden, diese wurden ab PI-RADS ≥ 3 als auffällig definiert. Die Studie ergab, dass mittels mpMRT 18 % mehr klinisch signifikante PCa detektiert werden konnten als mittels TRUS-gesteuerter Biopsie, während bei 27 % der Patienten auf eine Biopsie hätte verzichtet werden können. (Ahmed et al., 2017)

In der PRECISION-Studie erfolgte bei einem auffälligen Befund in der mpMRT, definiert als PI-RADS ≥ 3 , entweder eine transrektale (TRUS-gesteuerte) Standardbiopsie mit 10–12 Proben oder eine gezielte Fusionsbiopsie der auffälligen Areale. Die Studie ergab, dass bei unauffälligem MRT-Befund (PI-RADS ≤ 2) in 28 % der Fälle auf eine Biopsie verzichtet werden konnte, während bei Patienten mit auffälligen mpMRT-Befunden (PI-RADS ≥ 3) die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie zu einer höheren Detektionsrate (38 %) klinisch signifikanter PCa im Vergleich zur TRUS-gesteuerten Standardbiopsie (26 %). (Kasivisvanathan et al., 2018)

Die Metaanalyse von Drost et al. inkludierte 43 Studien, in denen bei den Patienten zunächst eine mpMRT durchgeführt und im Anschluss Fusions- und Standardbiopsie verglichen wurden. In 18 der inkludierten Studien erfolgte zusätzlich eine *template*-gesteuerte Biopsie als Referenzstandard. Die Metaanalyse zeigte eine hohe Sensitivität (91 %) der mpMRT zur Detektion klinisch signifikanter PCa bei einer niedrigen Spezifität mit 37 % sowie bezüglich der Fusionsbiopsie eine Sensitivität von 80 % bei einer hohen Spezifität von 94 %, was eine effektive Identifikation klinisch signifikanter PCa ermöglicht, während gleichzeitig weniger klinisch insignifikante PCa erkannt werden. (Drost et al., 2020)

In der vorliegenden Studie konnte, bei entsprechendem Vorliegen einer mpMRT, die fünfstufige PI-RADS-Klassifikation entweder den zumindest gemäß PI-RADS v1 vorliegenden externen Befunden entnommen werden oder, in 16,6 % der Fälle bei nicht bzw. nicht gemäß den PI-RADS-Qualitätskriterien vorliegenden Befunden, durch Beurteilung gemäß PI-RADS v2.1 durch den Verfasser der vorliegenden Arbeit ermittelt werden.

Die PI-RADS-Klassifikation zeigte univariat als Prädiktor für das Vorliegen eines PCa eine OR von 2,17; 95%-KI [1,73; 2,73] mit stetig steigender Wahrscheinlichkeit eines PCa bei zunehmendem Score, wobei diese bei PI-RADS 1 20 %, bei PI-RADS 2 47,8 %, bei PI-RADS 3 56,5 %, bei PI-RADS 4 72,1 % sowie bei PI-RADS 5 schließlich 88,5 % erreichte. Auch bei multivariater Betrachtung in Kombination mit anderen untersuchten Einflussfaktoren zeigte die PI-RADS-Klassifikation noch immer eine prädiktive Wertigkeit mit einer OR von 1,74; 95%-KI [1,35; 2,24]. Die Validität der PI-RADS-Klassifikation anhand der durchgeführten ROC-Analyse zeigte ebenso ein akzeptables Verhältnis von Sensitivität und 1-Spezifität mit einer AUC von 63,1 %; 95%-KI [59,0 %; 67,2 %], wobei der ermittelte Cut-off-Wert mit einem theoretischen Scorewert von 4,5 mit der klinischen Praxis, ab PI-RADS 4 eine Biopsie zu empfehlen bzw. durchzuführen, gut vereinbar ist.

Bezüglich der Entdifferenzierung eines PCa weist die anstelle des Gleason-Scores zur Berechnung herangezogene ISUP-Gruppeneinteilung hinsichtlich der PI-RADS-Klassifikation eine moderat positive ($r_s = 0,36$) Beziehung auf, während die Zusammenhänge mit PSA ($r_s = 0,28$) und Prostatavolumenquotient ($r_s = 0,29$) als schwächer zu interpretieren sind. Bezüglich des Prostatavolumens war kein relevanter Zusammenhang ($r_s = -0,06$) abzuleiten, womit eine Unabhängigkeit zur ISUP-Gruppeneinteilung angenommen werden kann. Dies deutet darauf hin, dass die PI-RADS-Klassifikation ebenso Hinweise auf die Aggressivität des Tumors geben kann.

Im vorliegenden Studienkollektiv wurde in der Biopsie insgesamt in 70,0 % der Fälle; 95%-KI [67,4 %; 72,7 %] ein PCa nachgewiesen. Diese Rate ist als im oberen Bereich der in der Literatur angeführten Werte einzuordnen, eine

Erklärung hierfür könnte in der ebenfalls im oberen Bereich zu verortenden Anzahl der pro Biopsie entnommenen Stanzzyylinder, der operativen Ausführung oder einer guten Vorselektion der Patienten liegen. Der Anteilswert klinisch signifikanter PCa mit Gleason-Score $\geq 3 + 4 = 7a$ bzw. ISUP-Gruppe ≥ 2 entsprach dabei 56,2 %; 95%-KI [53,4 %; 59,0 %].

Die mittlere Detektionsrate von PCa in Biopsiezylindern lag bei der transperinealen Fusionsbiopsie mit 35,1 %; 95%-KI [32,4 %; 37,8 %] am höchsten, gefolgt von transrektaler US-gesteuerter Biopsie mit 32,7 %; 95%-KI [28,1 %; 37,3 %], transrektaler Fusionsbiopsie mit 28,3 %; 95%-KI [25,4 %; 31,2 %] und transperinealer Saturationsbiopsie mit 25,3 %; 95%-KI [19,1 %; 31,5 %], wobei sich lediglich die transperineale Fusionsbiopsie signifikant von der transperinealen Saturationsbiopsie abhob. Im direkten Vergleich der Biopsiearten zeigte die Fusionsbiopsie (28,6 %) gegenüber der Standardbiopsie (14,3 %) einen höheren Anteilswert mit jedoch sehr kleinem Effekt $r = 0,07$, während der Vergleich der Zugangswege transrektal (21,4 %) und transperineal (28,6 %) keinen signifikanten Unterschied erbrachte. Dies kann durch die gezielte Biopsie in der MRT suspekter Areale durch die Fusionsbiopsie gegenüber der zur Erfassung aller Areale der Prostata durchgeführten Standardbiopsie erklärt werden.

Bezüglich des Nachweises von PCa in der Standard- oder Fusionsbiopsie konnte in lediglich einer Zone der Prostata, PZpm (sowohl apikal als auch medial), ein Verteilungsunterschied beobachtet werden, d. h. bei Vorhandensein einer suspekten Läsion im Areal PZpm in der mpMRT wurde der PCa-Befund häufiger (86,7 %) in den Fusionsbiopsien als in den Standardbiopsien (76,9 %) nachgewiesen. Dies kann als Überlegenheit der Fusionsbiopsie in dieser Zone interpretiert werden.

Bezüglich der ISUP-Gruppeneinteilung zeigte die transperineale Fusionsbiopsie zumindest gegenüber der transrektalen US-gesteuerten Biopsie niedrigere Gruppeneinteilungen mit einem kleinen Effekt ($r = 0,15$). Dies kann als Hinweis auf eine bereits frühzeitige Erkennung gering entdifferenzierter PCa mittels mpMRT und transperinealer Fusionsbiopsie gewertet werden. Eine gesonderte

Untersuchung lediglich klinisch signifikanter PCa mit Gleason-Score $\geq 3 + 4 = 7a$ bzw. ISUP-Gruppe ≥ 2 ergab keinen signifikanten Unterschied.

Das Auftreten von Komplikationen im Rahmen der durchgeführten Biopsien war mit 6,3 %; 95%-KI [4,9 %; 7,7 %] der Patienten insgesamt gering, diese Prävalenzrate liegt im unteren Bereich der in der Literatur angeführten Werte.

In vier der beobachteten Komplikationsformen, Schmerzen (1,8 % vs. 0,5 %), Harnverhalt (4,2 % vs. 1,1 %), Hämatom / Blutung (1 % vs. 0) und Makrohämaturie (3,4 % vs. 1,1 %) konnten jeweils gering höhere Anteilswerte hinsichtlich des transperinealen gegenüber dem transrektalen Zugangsweg beobachtet werden. In Bezug auf das Auftreten von Infektionen konnten hinsichtlich der Zugangswege keine signifikanten Unterschiede in den Anteilswerten beobachtet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei transrektalen Biopsien eine mehrtägige prophylaktische Antibiotikagabe erfolgte, während bei transperinealen Biopsien im untersuchten Zeitraum lediglich eine einmalige Antibiotikagabe (*Single-Shot*) verabreicht wurde. Bezüglich der beiden Biopsiearten Fusion vs. Standard konnte bei keiner der Komplikationen eine Häufung beobachtet werden.

Die Versorgung der 74 Fälle mit aufgetretenen Komplikationen konnte überwiegend ambulant (58,1 %) erfolgen, wobei die Biopsiemodi (Zugangsweg / Biopsieart) keinen Einfluss darauf hatten.

Zur Therapie des durch Biopsie in der Urologischen Klinik des Diakonieklinikums bestätigten PCa lagen aufgrund nicht mehr vorstellig gewordener und/oder extern weiterbehandelter Patienten entsprechend unvollständige Datensätze vor; die Auswertung erfolgte dementsprechend deskriptivstatistisch. Anhand der durch die Biopsie bestätigten 825 Fälle eines PCa wurde bei 442 (53,6 %) in domo eine Prostatektomie vorgenommen.

Die Beziehung zwischen den ISUP-Gruppen des Biopsats und jenen des Prostatektomie-Präparates anhand $n = 433$ vollständig protokollierter Fälle

repräsentiert eine Übereinstimmung der Gruppeneinteilungen, die bei 254 (58,6 %) Fällen verzeichnet werden konnte.

Anhand von n = 440 Fällen konnte der Zusammenhang von ISUP-Gruppeneinteilung und TNM untersucht werden; am vergleichsweise häufigsten konnte die Kombination ISUP-Gruppe 2 in der Biopsie zusammen mit dem Tumorstadium T2c zu 24,8 %, gefolgt von ISUP-Gruppe 3 mit T2c zu 10,0 % und ISUP-Gruppe 2 mit T3a zu 8,6 % festgestellt werden.

4.1 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf. Beispielsweise ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien nur begrenzt möglich, da Fusionsbiopsien nicht solitär, sondern stets in Kombination mit Standardbiopsien durchgeführt wurden. Aufgrund der retrospektiven Studienlage war zudem weder eine Randomisierung noch eine Parallelisierung der Biopsiemodi möglich. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit sollte nur unter Vorbehalt vorgenommen werden

4.2 Ausblick

Um die beobachteten Effekte bestätigen bzw. kritisch hinterfragen zu können, sind weitere Untersuchungen zu empfehlen, wobei auch eine multizentrische Erweiterung der vorliegenden monozentrischen Studie einen Beitrag zur Repräsentativität erbringen kann.

4.3 Conclusio

Aktuelle Studien haben bereits gezeigt, dass die mpMRT der Prostata vor einer Biopsie eine sinnvolle Untersuchung zur Vermeidung nicht erforderlicher Biopsien darstellt. Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass die Fusionsbiopsie der Prostata gegenüber der Standardbiopsie gezielt PCa in früheren Stadien nachweisen kann und der Standardbiopsie in einzelnen Zonen (PZpm) sogar überlegen ist.

Eine multivariate Analyse ergab, dass die PI-RADS-Klassifikation und der Prostatavolumenquotient signifikante Prädiktoren für das Vorliegen eines PCa sind, während der PSA-Wert solitär keine ausreichende Prognosekraft besaß. Die PI-RADS-Klassifikation zeigte eine stetig steigende Wahrscheinlichkeit für PCa mit zunehmendem Scorewert, wobei ab einem PI-RADS-Wert von 4 die Empfehlung zur Biopsie klar gerechtfertigt war.

Die Komplikationsrate lag im unteren Bereich der in der Literatur angeführten Werte, wobei der transperineale Zugang häufiger mit Komplikationen wie Harnverhalt und Hämatomen assoziiert war. Trotz dieser Unterschiede konnte die Mehrheit der Komplikationen ambulant behandelt werden, der Zugangsweg oder die Biopsieart hatten diesbezüglich keinen Einfluss.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Prostatakarzinom (PCa) stellt die häufigste maligne Erkrankung des Mannes dar; wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Den Goldstandard der Diagnose stellt die Prostatabiopsie dar. Für diese stehen zwei verschiedene Zugangswege, die ultraschallgesteuerte Biopsieart sowie, nach zuvor durchgeführter mpMRT, die fusionierte Biopsie zur Verfügung.

Zielsetzung: Vorliegende Arbeit zur Forschungsfrage der Eignung der Zugangswege (transperineal, transrektal) und Biopsiearten (US-gesteuert, MRT/US-fusioniert) zur Detektion eines PCa soll einen Beitrag zur Erweiterung des Kenntnisstandes in diesem Fachbereich erbringen. Insbesondere interessiert, ob und inwieweit bestimmte Biopsiemodi Unterschiede hinsichtlich der Detektionsrate oder dem Auftreten von Komplikationen aufweisen.

Methoden: Die retrospektiven Analysen der Datenlage aus dem Beobachtungszeitraum 2018 bis 2020 dieser monozentrischen Studie mit 1168 Patienten repräsentieren eine Statuserhebung. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie betrug 68,5 (min 39,8 – max 90,4) Jahre; aufgrund der beiden Zugangswege und der zwei Biopsiearten konnte die Kombination der 2 x 2 Biopsiemodi untersucht werden. Als abhängige Variablen wurden das Vorliegen eines PCa sowie sämtliche vorliegende präbiopsische Werte (PI-RADS; PSA) und postbiopsische Werte erfasst und analysiert.

Ergebnisse: Die Detektionsraten für PCa lagen bei der transperinealen MRT/US-Fusionsbiopsie bei 35,1 %, gefolgt von der transrektalen US-gesteuerten Biopsie mit 32,7 %, der transrektalen Fusionsbiopsie mit 28,3 % und der transperinealen Saturationsbiopsie mit 25,3 %, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur zwischen der transperinealen Fusionsbiopsie und der transperinealen Saturationsbiopsie. Die Fusionsbiopsie zeigte mit 28,6 % eine höhere Detektionsrate als die Standardbiopsie (14,3 %) bei kleinem Effekt ($r = 0,07$). Beim Vergleich der Zugangswege (transrektal: 21,4 % vs. transperineal: 28,6 %) ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der Zone

PZpm wurde bei suspekten Läsionen in der mpMRT in Fusionsbiopsien PCa häufiger (86,7 %) als in Standardbiopsien (76,9 %) nachgewiesen. Die multivariate Analyse identifizierte die PI-RADS-Klassifikation und den Prostatavolumenquotienten als signifikante Prädiktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, während der PSA-Wert solitär keine ausreichende Prognosekraft besaß. Die PI-RADS-Klassifikation zeigte mit zunehmendem Scorewert eine steigende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Die Komplikationsrate bei den Biopsien betrug insgesamt 6,3 %, wobei der transperineale Zugang mit einem gering höheren Auftreten von Komplikationen wie Harnverhalt und Hämatomen verbunden war. Die Mehrheit der Komplikationen konnte ambulant behandelt werden. Hinsichtlich der diagnostischen Übereinstimmung zeigten die ISUP-Gruppeneinteilungen der Biopsien moderate Übereinstimmungen mit den Befunden der Prostatektomie.

Conclusio: Die transperineale Fusionsbiopsie weist im Vergleich mit den anderen untersuchten Biopsiemodi eine geringfügig höhere Detektionsrate für PCa auf, während Fusionsbiopsien insgesamt insbesondere im Bereich der Zone PZpm eine höhere Detektionsrate als Standardbiopsien aufweisen. Die Komplikationsrate des transperinealen Zugangswegs fällt im Vergleich mit den anderen untersuchten Biopsiemodi minimal höher aus, wobei die Rate der stationär behandlungsbedürftigen Komplikationen nicht erhöht ist.

5.1 Abstract

Background. Prostate carcinoma (PCa) is the most common malignant disease in men, with the prevalence increasing with age. The gold standard of diagnosis is the prostate biopsy. Two different approaches are available for this, ultrasound-guided biopsy and, after prior mpMRI, fused biopsy.

Objectives. This thesis addresses the research question of the suitability of access approaches (transperineal, transrectal) and biopsy types (US-guided, MRI/US-fused) for the detection of PCa and aims to contribute to the increase of knowledge in this topic. Of particular interest is whether and to what extent certain biopsy modes show differences regarding the detection rate or the occurrence of complications.

Methods. The retrospective analyses of the data from the observation period 2018 to 2020 of this monocentric study with 1168 patients represent a status survey. The median age of the patients at the time of biopsy was 68.5 (min 39.8 – max 90.4) years; due to the two access routes and the two biopsy types, the combination of the 2 x 2 biopsy modes could be investigated. The presence of PCa, as well as all available pre-biopsy values (PI-RADS; PSA) and post-biopsy values were recorded and analyzed as dependent variables.

Results. The detection rates for PCa were 35.1 % for transperineal MRI/US fusion biopsy, followed by transrectal US-guided biopsy with 32.7 %, transrectal fusion biopsy with 28.3 % and transperineal saturation biopsy with 25.3 %, with a significant difference only between transperineal fusion biopsy and transperineal saturation biopsy. At 28.6 %, fusion biopsy showed a higher detection rate than standard biopsy (14.3 %) with a small effect ($r = 0.07$). When comparing the access routes (transrectal: 21.4 % vs. transperineal: 28.6 %), there was no significant difference. In the PZpm zone, PCa was detected more frequently (86.7 %) in fusion biopsies than in standard biopsies (76.9 %) in suspicious lesions in mpMRI. A multivariate analysis identified the PI-RADS classification and the prostate volume quotient as significant predictors for the presence of prostate carcinoma, while the PSA value alone did not have sufficient prognostic power. The PI-RADS classification showed an

increasing probability of the presence of prostate carcinoma with increasing score value. The overall complication rate for the biopsies was 6.3 %, with the transperineal approach being associated with a higher incidence of complications such as urinary retention and haematoma. The majority of complications could be treated on an outpatient basis. In terms of diagnostic agreement, the ISUP groupings of the biopsies showed moderate agreement with the findings of the prostatectomy.

Conclusion. Transperineal fusion biopsy has a slightly higher detection rate for PCa compared to the other biopsy modes analyzed, while fusion biopsies have a higher overall detection rate than standard biopsies, particularly in the PZpm zone. The complication rate of the transperineal approach is slightly higher compared to the other biopsy modes analyzed, although the rate of complications requiring inpatient treatment is not increased.

6 Literaturverzeichnis

- Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., Collaco-Moraes, Y., Ward, K., Hindley, R. G., Freeman, A., Kirkham, A. P., Oldroyd, R., Parker, C., Emberton, M. & group, P. s. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 389, 815-822.10.1016/S0140-6736(16)32401-1
- Anastasiadis, A., Zapala, L., Cordeiro, E., Antoniewicz, A., Dimitriadis, G. & De Reijke, T. 2013. Complications of prostate biopsy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13, 829-37.10.1586/14737140.2013.811056
- Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., Margolis, D., Shtern, F., Padhani, A. R., Tempany, C. M., Thoeny, H. C., Verma, S. & Weinreb, J. C. 2016. Reply to Erik Rud and Eduard Baco's Letter to the Editor re: Re: Jeffrey C. Weinreb, Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16-40. *Eur Urol*, 70, e137-e138.10.1016/j.eururo.2016.04.016
- Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Rouviere, O., Logager, V., Futterer, J. J. & Radiology, E. S. o. U. 2012. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22, 746-57.10.1007/s00330-011-2377-y
- Berger, A. P., Gozzi, C., Steiner, H., Frauscher, F., Varkarakis, J., Rogatsch, H., Bartsch, G. & Horninger, W. 2004. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol*, 171, 1478-80; discussion 1480-1.10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7
- Bjurlin, M. A., Wysock, J. S. & Taneja, S. S. 2014. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am*, 41, 299-313.10.1016/j.ucl.2014.01.011
- Börgermann, C., Chun, F. K. H., Bastian, P. J., Fischer, K., Fornara, P., Fröhner, M., Graefen, M., Haese, A., Hammerer, P., Heine, K., Heß, J., Hoda, M. R., Huland, H., Köllermann, J., Loertzer, H., Luboldt, H. J., Miller, K., Rübben, H., Schlomm, T., Schostak, M., Schrader, M., Schwarz, R., Thederan, I., Wirth, M., Wolff, J. M. & Hansen, J. 2014. Prostatakarzinom. In: Rübben, H. (ed.) *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 978-3-642-35032-0.10.1007/978-3-642-35032-0_24
- Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R., Schaeffer, E., Schiavina, R., Taneja, S., Weidner, W. & Loeb, S. 2017. Complications After Systematic, Random,

- and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 71, 353-365.10.1016/j.eururo.2016.08.004
- Bott, S. R., Birtle, A. J., Taylor, C. J. & Kirby, R. S. 2003. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*, 79, 575-80.10.1136/pmj.79.936.575
- Bruzzese, D., Mazzarella, C., Ferro, M., Perdona, S., Chiodini, P., Perruolo, G. & Terracciano, D. 2014. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res*, 164, 444-51.10.1016/j.trsl.2014.06.006
- Bühl, A. 2012. *SPSS 20 : Einführung in die moderne Datenanalyse*, München [u.a.], Pearson, 978-3-86894-150-0,
- Carter, H. B., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Etzioni, R., Freedland, S. J., Greene, K. L., Holmberg, L., Kantoff, P., Konety, B. R., Murad, M. H., Penson, D. F. & Zietman, A. L. 2013. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 190, 419-26.10.1016/j.juro.2013.04.119
- Castellani, D., Pirola, G. M., Law, Y. X. T., Gubbiotti, M., Giulioni, C., Scarcella, S., Wroclawski, M. L., Chan, E., Chiu, P. K., Teoh, J. Y., Gauhar, V. & Rubilotta, E. 2022. Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Urol*, 207, 25-34.10.1097/JU.0000000000002251
- Catalona, W. J. 2018. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am*, 102, 199-214.10.1016/j.mcna.2017.11.001
- Chen, F. K., de Castro Abreu, A. L. & Palmer, S. L. 2016. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med*, 57, 13S-18S.10.2967/jnumed.116.177196
- Cohen, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Hillsdale, NJ [u.a.], Erlbaum, 978-0-8058-0283-20-8058-0283-5,
- Cui, Y., Zong, H., Yang, C., Yan, H. & Zhang, Y. 2013. The effect of 5alpha-reductase inhibitors on prostate growth in men receiving testosterone replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 45, 979-87.10.1007/s11255-013-0477-0
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Weinstein, M., Tomaszewski, J. E., Schultz, D., Rhude, M., Rocha, S., Wein, A. & Richie, J. P. 2001. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*, 166, 2185-8,
- De Carlo, F., Celestino, F., Verri, C., Masedu, F., Liberati, E. & Di Stasi, S. M. 2014. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical

- prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*, 93, 373-83.10.1159/000366008
- de Rooij, M., Hamoen, E. H., Futterer, J. J., Barentsz, J. O. & Rovers, M. M. 2014. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 202, 343-51.10.2214/AJR.13.11046
- Dickinson, L., Ahmed, H. U., Allen, C., Barentsz, J. O., Carey, B., Futterer, J. J., Heijmink, S. W., Hoskin, P. J., Kirkham, A., Padhani, A. R., Persad, R., Puech, P., Punwani, S., Sohaib, A. S., Tombal, B., Villers, A., van der Meulen, J. & Emberton, M. 2011. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*, 59, 477-94.10.1016/j.eururo.2010.12.009
- Döring, N. & Bortz, J. 2016. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*, Berlin, Heidelberg, Springer, 978-3-642-41089-5.10.1007/978-3-642-41089-5
- Drost, F. H., Osses, D., Nieboer, D., Bangma, C. H., Steyerberg, E. W., Roobol, M. J. & Schoots, I. G. 2020. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 77, 78-94.10.1016/j.eururo.2019.06.023
- Drost, F. H., Osses, D. F., Nieboer, D., Steyerberg, E. W., Bangma, C. H., Roobol, M. J. & Schoots, I. G. 2019. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD012663.10.1002/14651858.CD012663.pub2
- Duffy, M. J. 2020. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*, 58, 326-339.10.1515/cclm-2019-0693
- Dundee, P. E., Grummet, J. P. & Murphy, D. G. 2015. Transperineal prostate biopsy: template-guided or freehand? *BJU Int*, 115, 681-3.10.1111/bju.12860
- Dwivedi, D. K. & Jagannathan, N. R. 2022. Emerging MR methods for improved diagnosis of prostate cancer by multiparametric MRI. *MAGMA*, 35, 587-608.10.1007/s10334-022-01031-5
- Eastham, J. A., Aufferberg, G. B., Barocas, D. A., Chou, R., Crispino, T., Davis, J. W., Eggener, S., Horwitz, E. M., Kane, C. J., Kirkby, E., Lin, D. W., McBride, S. M., Morgans, A. K., Pierorazio, P. M., Rodrigues, G., Wong, W. W. & Boorjian, S. A. 2022a. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging,

and Risk-Based Management. *J Urol*, 208, 10-18.10.1097/JU.0000000000002757

Eastham, J. A., Aufferberg, G. B., Barocas, D. A., Chou, R., Crispino, T., Davis, J. W., Eggener, S., Horwitz, E. M., Kane, C. J., Kirkby, E., Lin, D. W., McBride, S. M., Morgans, A. K., Pierorazio, P. M., Rodrigues, G., Wong, W. W. & Boorjian, S. A. 2022b. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J Urol*, 208, 19-25.10.1097/JU.0000000000002758

Eastham, J. A., Aufferberg, G. B., Barocas, D. A., Chou, R., Crispino, T., Davis, J. W., Eggener, S., Horwitz, E. M., Kane, C. J., Kirkby, E., Lin, D. W., McBride, S. M., Morgans, A. K., Pierorazio, P. M., Rodrigues, G., Wong, W. W. & Boorjian, S. A. 2022c. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions. *J Urol*, 208, 26-33.10.1097/JU.0000000000002759

Egevad, L., Ahmad, A. S., Algaba, F., Berney, D. M., Boccon-Gibod, L., Comperat, E., Evans, A. J., Griffiths, D., Grobholz, R., Kristiansen, G., Langner, C., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Moss, S., Oliveira, P., Vainer, B., Varma, M. & Camparo, P. 2013. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*, 62, 247-56.10.1111/his.12008

Engelbrecht, M. R., Barentsz, J. O., Jager, G. J., van der Graaf, M., Heerschap, A., Sedelaar, J. P., Aarnink, R. G. & de la Rosette, J. J. 2000. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int*, 86 Suppl 1, 123-34.10.1046/j.1464-410x.2000.00592.x

Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A. & Grading, C. 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40, 244-52.10.1097/PAS.0000000000000530

Fainberg, J., Gaffney, C. D., Pierce, H., Aboukhshaba, A., Chughtai, B., Christos, P. & Kashanian, J. A. 2021. Erectile Dysfunction is a Transient Complication of Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 205, 664-670.10.1097/JU.0000000000001398

Ficarra, V., Novara, G., Artibani, W., Cestari, A., Galfano, A., Graefen, M., Guazzoni, G., Guillonéau, B., Menon, M., Montorsi, F., Patel, V., Rassweiler, J. & Van Poppel, H. 2009. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 55, 1037-63.10.1016/j.eururo.2009.01.036

- Ficarra, V., Novara, G., Rosen, R. C., Artibani, W., Carroll, P. R., Costello, A., Menon, M., Montorsi, F., Patel, V. R., Stolzenburg, J. U., Van der Poel, H., Wilson, T. G., Zattoni, F. & Mottrie, A. 2012. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 62, 405-17.10.1016/j.eururo.2012.05.045
- Field, A. 2018. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, Christchurch, New Zealand, Sage Publications, 9781544328225,
- Filella, X. & Gimenez, N. 2013. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 51, 729-39.10.1515/cclm-2012-0410
- Franiel, T., Asbach, P., Teichgraber, U., Hamm, B. & Foller, S. 2015. Prostate Imaging--An Update. *Rofo*, 187, 751-9.10.1055/s-0035-1553162
- Fujita, K., Landis, P., McNeil, B. K. & Pavlovich, C. P. 2009. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol*, 182, 2664-9.10.1016/j.juro.2009.08.044
- Ganie, F. A., Wanie, M. S., Ganie, S. A., Lone, H., Gani, M., Mir, M. F. & Khan, N. A. 2014. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histopathology in prostatic cancer. *J Educ Health Promot*, 3, 38.10.4103/2277-9531.131917
- Garcia, C., Winter, M., Bergersen, P., Woo, H. & Chalasani, V. 2016. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2016. 195: 4 SUPPL. 1 p. e328. *J Urol*,/10.1016/j.juro.2016.02.2879
- Ghai, S. & Haider, M. A. 2015. Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian J Urol*, 31, 194-201.10.4103/0970-1591.159606
- Ghani, K. R., Dundas, D. & Patel, U. 2004. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int*, 94, 1014-20.10.1111/j.1464-410X.2004.05096.x
- Grummet, J. P., Weerakoon, M., Huang, S., Lawrentschuk, N., Frydenberg, M., Moon, D. A., O'Reilly, M. & Murphy, D. 2014. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int*, 114, 384-8.10.1111/bju.12536
- Gupta, R. T., Mehta, K. A., Turkbey, B. & Verma, S. 2020. PI-RADS: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*, 52, 33-53.10.1002/jmri.26896

- Hoeks, C. M., Hambroek, T., Yakar, D., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., Feuth, T., Witjes, J. A., Futterer, J. J. & Barentsz, J. O. 2013. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*, 266, 207-17.10.1148/radiol.12120281
- Hsieh, P. F., Li, P. I., Lin, W. C., Chang, H., Chang, C. H., Wu, H. C., Chang, Y. H., Wang, Y. D., Huang, W. C. & Huang, C. P. 2023. Learning Curve of Transperineal MRI/US Fusion Prostate Biopsy: 4-Year Experience. *Life (Basel)*, 13.10.3390/life13030638
- Jacobsen, S. J., Bergstralh, E. J., Katusic, S. K., Guess, H. A., Darby, C. H., Silverstein, M. D., Oesterling, J. E. & Lieber, M. M. 1998. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology*, 52, 173-9.10.1016/s0090-4295(98)00171-x
- Jiandani, D., Randhawa, A., Brown, R. E., Hamilton, R., Matthew, A. G., Kuk, J. L., Alibhai, S. M., Tufts, E. & Santa Mina, D. 2015. The effect of bicycling on PSA levels: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 18, 208-12.10.1038/pcan.2015.16
- Junker, D., Steinkohl, F., Fritz, V., Bektic, J., Tokas, T., Aigner, F., Herrmann, T. R. W., Rieger, M. & Nagele, U. 2019. Comparison of multiparametric and biparametric MRI of the prostate: are gadolinium-based contrast agents needed for routine examinations? *World J Urol*, 37, 691-699.10.1007/s00345-018-2428-y
- Kahrs, A.-M. 2010. *Die -2proPSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik und PSA- Methodenvergleich nach Kalibrierung mit unterschiedlichen Referenzmaterialien*. Dissertation, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin,
- Kaneko, M., Medina, L. G., Lenon, M. S. L., Sayegh, A. S., Lebastchi, A. H., Cacciamani, G. E., Aron, M., Duddalwar, V., Palmer, S. L., Gill, I. S. & Abreu, A. L. 2023. Transperineal magnetic resonance imaging/transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy under local anaesthesia: the 'double-freehand' technique. *BJU Int*, 131, 770-774.10.1111/bju.15985
- Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., Briganti, A., Budaus, L., Hellawell, G., Hindley, R. G., Roobol, M. J., Eggener, S., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G. M., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., Singh, P. B., Venderink, W., Hadaschik, B. A., Ruffion, A., Hu, J. C., Margolis, D., Crouzet, S., Klotz, L., Taneja, S. S., Pinto, P., Gill, I., Allen, C., Giganti, F., Freeman, A., Morris, S., Punwani, S., Williams, N. R., Brew-Graves, C., Deeks, J., Takwoingi, Y., Emberton, M., Moore, C. M. & Collaborators, P. S. G. 2018. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 378, 1767-1777.10.1056/NEJMoa1801993

- Kitagawa, Y. & Namiki, M. 2015. Prostate-specific antigen-based population screening for prostate cancer: current status in Japan and future perspective in Asia. *Asian J Androl*, 17, 475-80.10.4103/1008-682X.143756
- Klotz, L., Chin, J., Black, P. C., Finelli, A., Anidjar, M., Bladou, F., Mercado, A., Levental, M., Ghai, S., Chang, S. D., Milot, L., Patel, C., Kassam, Z., Moore, C., Kasivisvanathan, V., Loblaw, A., Kebabdjian, M., Earle, C. C., Pond, G. R. & Haider, M. A. 2021. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 7, 534-542.10.1001/jamaoncol.2020.7589
- Kuligowska, E., Barish, M. A., Fenlon, H. M. & Blake, M. 2001. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*, 220, 757-64.10.1148/radiol.2203001179
- Kuru, T. H., Wadhwa, K., Chang, R. T., Echeverria, L. M., Roethke, M., Polson, A., Rottenberg, G., Koo, B., Lawrence, E. M., Seidenader, J., Gnanapragasam, V., Axell, R., Roth, W., Warren, A., Doble, A., Muir, G., Popert, R., Schlemmer, H. P., Hadaschik, B. A. & Kastner, C. 2013. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics. *BJU Int*, 112, 568-77.10.1111/bju.12132
- Landis, J. R. & Koch, G. G. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-74,
- Lantz, A., Bock, D., Akre, O., Angenete, E., Bjartell, A., Carlsson, S., Modig, K. K., Nyberg, M., Kollberg, K. S., Steineck, G., Stranne, J., Wiklund, P. & Haglind, E. 2021. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol*, 80, 650-660.10.1016/j.eururo.2021.07.025
- Lee, H. Y., Lee, H. J., Byun, S. S., Lee, S. E., Hong, S. K. & Kim, S. H. 2009. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*, 10, 244-51.10.3348/kjr.2009.10.3.244
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2019. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 5.1, AWMF-Registernummer: 043/022OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Zugriff am 10.10.2021],

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2021. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Zugriff am 05.05.2022],
- Leung, D. K., Chiu, P. K., Ng, C. F. & Teoh, J. Y. 2021. Role of pre-biopsy multiparametric MRI in prostate cancer diagnosis: Evidence from the literature. *Turk J Urol*, 47, S65-S70.10.5152/tud.2020.20360
- Limpert, E., Stahel, W. & Abbt, M. 2001. Log-Normal Distributions Across the Sciences: Keys and Clues. *BioScience*, 51, 341.10.1641/0006-3568(2001)051[0341:LNDATS]2.0.CO;2
- Linton, H. J., Marks, L. S., Millar, L. S., Knott, C. L., Rittenhouse, H. G. & Mikolajczyk, S. D. 2003. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem*, 49, 253-9.10.1373/49.2.253
- Loch, A. C., Bannowsky, A., Baeurle, L., Grabski, B., Konig, B., Flier, G., Schmitz-Krause, O., Paul, U. & Loch, T. 2007. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. *World J Urol*, 25, 361-6.10.1007/s00345-007-0195-2
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., Catto, J., Emberton, M., Nam, R., Rosario, D. J., Scattoni, V. & Lotan, Y. 2013. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 64, 876-92.10.1016/j.eururo.2013.05.049
- Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D. & Jameson, J. L. 2022. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York, NY, McGraw-Hill,
- Makarov, D. V., Loeb, S., Getzenberg, R. H. & Partin, A. W. 2009. Biomarkers for prostate cancer. *Annu Rev Med*, 60, 139-51.10.1146/annurev.med.60.042307.110714
- McNeal, J. E. 1981. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 2, 35-49.10.1002/pros.2990020105
- McNeal, J. E. 1988. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*, 12, 619-33.10.1097/00000478-198808000-00003
- Meyer, A. R., Mamawala, M., Winoker, J. S., Landis, P., Epstein, J. I., Macura, K. J., Allaf, M. E., Partin, A. W., Pavlovich, C. P. & Gorin, M. A. 2021. Transperineal Prostate Biopsy Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer among Men on Active Surveillance. *J Urol*, 205, 1069-1074.10.1097/JU.0000000000001523

- Moe, A. & Hayne, D. 2020. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol*, 9, 3018-3024.10.21037/tau.2019.09.37
- Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., De Santis, M., Gillessen, S., Grummet, J., Henry, A. M., van der Kwast, T. H., Lam, T. B., Mason, M. D., O'Hanlon, S., Oprea-Lager, D. E., Ploussard, G., van der Poel, H. G., Rouvière, O., Schoots, I. G., Tilki, D., Wiegel, T., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M., Farolfi, A., Fossati, N. & Gandaglia, G. 2021a. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, Arnhem, The Netherlands, EAU Guidelines Office, 978-94-92671-13-4,
- Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Eberli, D., De Meerleer, G., De Santis, M., Gillessen, S., Grummet, J., Henry, A. M., van der Kwast, T. H., van Leenders, G. J. L. H., Mason, M. D., O'Hanlon, S., van Oort, I. M., Oprea-Lager, D. E., Ploussard, G., Rouvière, O., Schoots, I. G., Stranne, J., Tilki, D., Wiegel, T., Van den Broeck, T., Farolfi, A., Gandaglia, G., Grivas, N., Laldas, M., Liew, M., Linares Espinós, E. & Willemse, P.-P. M. 2023. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, Arnhem, The Netherlands, EAU Guidelines Office, 978-94-92671-19-6,
- Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillessen, S., Grivas, N., Grummet, J., Henry, A. M., van der Kwast, T. H., Lam, T. B., Laldas, M., Liew, M., Mason, M. D., Moris, L., Oprea-Lager, D. E., van der Poel, H. G., Rouviere, O., Schoots, I. G., Tilki, D., Wiegel, T., Willemse, P. M. & Cornford, P. 2021b. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol*, 79, 243-262.10.1016/j.eururo.2020.09.042
- Murray, K. S., Bailey, J., Zuk, K., Lopez-Corona, E. & Thrasher, J. B. 2015. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*, 116, 190-5.10.1111/bju.13002
- Murthy, G. D., Byron, D. P. & Pasquale, D. 2004. Underutilization of digital rectal examination when screening for prostate cancer. *Arch Intern Med*, 164, 313-6.10.1001/archinte.164.3.313
- Nagler, H. M., Gerber, E. W., Homel, P., Wagner, J. R., Norton, J., Lebovitch, S. & Phillips, J. L. 2005. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology*, 65, 1137-40.10.1016/j.urology.2004.12.021
- Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., Bawor, M., Banfield, L. & Profetto, J. 2018. Digital Rectal Examination for

Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 16, 149-154.10.1370/afm.2205

Nordstrom, T., Akre, O., Aly, M., Gronberg, H. & Eklund, M. 2018. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 21, 57-63.10.1038/s41391-017-0024-7

Ohori, M. & Miyakawa, A. 2011. Technical Advices for Prostate Needle Biopsy Under Transrectal Ultrasound Guidance. 978-953-307-702-4.10.5772/27281

Olivier, J., Johnson, W. D. & Marshall, G. D. 2008. The logarithmic transformation and the geometric mean in reporting experimental IgE results: what are they and when and why to use them? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100, 333-7.10.1016/S1081-1206(10)60595-9

Omer, A. & Lamb, A. D. 2019. Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol*, 29, 578-586.10.1097/MOU.0000000000000678

Otrock, Z. K., Oghlakian, G. O., Salamoun, M. M., Haddad, M. & Bizri, A. R. 2004. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25, 873-7.10.1086/502312

Panzone, J., Byler, T., Bratslavsky, G. & Goldberg, H. 2022. Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: Current Utilization, Integration with mpMRI, HIFU and Other Emerging Applications. *Cancer Manag Res*, 14, 1209-1228.10.2147/CMAR.S265058

Payne, H. & Cornford, P. 2011. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*, 29, 593-601.10.1016/j.urolonc.2009.11.003

Pepe, P. & Aragona, F. 2013. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, 81, 1142-6.10.1016/j.urology.2013.02.019

Pereira, R., Joshi, A., Roberts, M., Yaxley, J. & Vela, I. 2020. Open retropubic radical prostatectomy. *Transl Androl Urol*, 9, 3025-3035.10.21037/tau.2019.09.15

Pierorazio, P. M., Walsh, P. C., Partin, A. W. & Epstein, J. I. 2013. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*, 111, 753-60.10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x

Pradere, B., Veeratterapillay, R., Dimitropoulos, K., Yuan, Y., Omar, M. I., MacLennan, S., Cai, T., Bruyere, F., Bartoletti, R., Koves, B., Wagenlehner, F., Bonkat, G. & Pilatz, A. 2021. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 205, 653-663.10.1097/JU.0000000000001399
- Raaijmakers, R., Kirkels, W. J., Roobol, M. J., Wildhagen, M. F. & Schrder, F. H. 2002. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*, 60, 826-30.10.1016/s0090-4295(02)01958-1
- RKI und GEKID 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe*, Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 978-3-89606-309-0.10.25646/8353
- Roberts, M. J., Bennett, H. Y., Harris, P. N., Holmes, M., Grummet, J., Naber, K. & Wagenlehner, F. M. E. 2017. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, 104, 11-21.10.1016/j.urology.2016.12.011
- Rogers, O. C., Anthony, L., Rosen, D. M., Brennen, W. N. & Denmeade, S. R. 2018. PSA-selective activation of cytotoxic human serine proteases within the tumor microenvironment as a therapeutic strategy to target prostate cancer. *Oncotarget*, 9, 22436-22450.10.18632/oncotarget.25091
- Romero, F. R., Romero, K. R., Brenny, F. T., Pilati, R., Kulysz, D. & de Oliveira Junior, F. C. 2008. Reasons why patients reject digital rectal examination when screening for prostate cancer. *Arch Esp Urol*, 61, 759-65.10.4321/s0004-06142008000600019
- Ronckers, C., Spix, C., Trübenbach, C., Katalinic, A., Christ, M., Cicero, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Meyer zum Büschenfelde, U., Penzkofer, A., Vollmer, G., Weg-Remers, S., Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Franke, M., Schönfeld, I., Kraywinkel, K. & Wienecke, A. 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut.10.25646/11357
- Rosario, D. J., Lane, J. A., Metcalfe, C., Donovan, J. L., Doble, A., Goodwin, L., Davis, M., Catto, J. W., Avery, K., Neal, D. E. & Hamdy, F. C. 2012. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*, 344, d7894.10.1136/bmj.d7894
- Rotering, J., Siemer, S. & Stöckle, M. 2008. Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie. *Der Urologe*, 47, 420-424.10.1007/s00120-008-1656-y

- Ruopp, M. D., Perkins, N. J., Whitcomb, B. W. & Schisterman, E. F. 2008. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*, 50, 419-30.10.1002/bimj.200710415
- Sano, F. & Uemura, H. 2015. The utility and limitations of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Sensors (Basel)*, 15, 4947-57.10.3390/s150304947
- Sauter, G., Steurer, S., Clauditz, T. S., Krech, T., Wittmer, C., Lutz, F., Lennartz, M., Janssen, T., Hakimi, N., Simon, R., von Petersdorff-Campen, M., Jacobsen, F., von Loga, K., Wilczak, W., Minner, S., Tsourlakis, M. C., Chirico, V., Haese, A., Heinzer, H., Beyer, B., Graefen, M., Michl, U., Salomon, G., Steuber, T., Budaus, L. H., Hekeler, E., Malsy-Mink, J., Kutzera, S., Fraune, C., Gobel, C., Huland, H. & Schlomm, T. 2016. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 69, 592-598.10.1016/j.eururo.2015.10.029
- Sauvain, J. L., Sauvain, E., Rohmer, P., Louis, D., Nader, N., Papavero, R., Bremon, J. M. & Jehl, J. 2013. Value of transrectal power Doppler sonography in the detection of low-risk prostate cancers. *Diagn Interv Imaging*, 94, 60-7.10.1016/j.diii.2012.09.003
- Schlemmer, H. P., Krause, B. J., Schutz, V., Bonekamp, D., Schwarzenbock, S. M. & Hohenfellner, M. 2021. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*, 118, 713-719.10.3238/arztebl.m2021.0309
- Shah, R. B. & Zhou, M. 2019. *Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide 2nd ed.*, Springer Berlin Heidelberg, 9783030136031,
- Shigemura, K. & Fujisawa, M. 2021. Prevention and management of infectious complications in prostate biopsy: A review. *Int J Urol*, 28, 714-719.10.1111/iju.14572
- Siddiqui, M. M., Rais-Bahrami, S., Turkbey, B., George, A. K., Rothwax, J., Shakir, N., Okoro, C., Raskolnikov, D., Parnes, H. L., Linehan, W. M., Merino, M. J., Simon, R. M., Choyke, P. L., Wood, B. J. & Pinto, P. A. 2015. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*, 313, 390-7.10.1001/jama.2014.17942
- Skouteris, V. M., Crawford, E. D., Mouraviev, V., Arangua, P., Metsinis, M. P., Skouteris, M., Zacharopoulos, G. & Stone, N. N. 2018. Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. *Rev Urol*, 20, 19-25.10.3909/riu0785
- Soronen, V., Talala, K., Raitanen, J., Taari, K., Tammela, T. & Auvinen, A. 2021. Digital rectal examination in prostate cancer screening at PSA

- level 3.0-3.9 ng/ml: long-term results from a randomized trial. *Scand J Urol*, 55, 348-353.10.1080/21681805.2021.1966095
- Stefanova, V., Buckley, R., Flax, S., Spevack, L., Hajek, D., Tunis, A., Lai, E., Loblaw, A. & Collaborators 2019. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol*, 201, 1121-1126.10.1097/JU.0000000000000156
- Stuschke, M. & Schenck, M. 2014. Grundlagen der Radioonkologie. In: Rübber, H. (ed.) *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 978-3-642-35032-0.10.1007/978-3-642-35032-0_14
- Thomson, A., Li, M., Grummet, J. & Sengupta, S. 2020. Transperineal prostate biopsy: a review of technique. *Transl Androl Urol*, 9, 3009-3017.10.21037/tau.2019.12.40
- Tu, X., Liu, Z., Chang, T., Qiu, S., Xu, H., Bao, Y., Yang, L. & Wei, Q. 2019. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 17, e860-e870.10.1016/j.clgc.2019.05.006
- Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Macura, K. J., Tempany, C. M., Choyke, P. L., Cornud, F., Margolis, D. J., Thoeny, H. C., Verma, S., Barentsz, J. & Weinreb, J. C. 2019. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 76, 340-351.10.1016/j.eururo.2019.02.033
- Urkmez, A., Demirel, C., Altok, M., Bathala, T. K., Shapiro, D. D. & Davis, J. W. 2021. Freehand versus Grid-Based Transperineal Prostate Biopsy: A Comparison of Anatomical Region Yield and Complications. *J Urol*, 206, 894-902.10.1097/JU.0000000000001902
- Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., Margolis, D., Schnall, M. D., Shtern, F., Tempany, C. M., Thoeny, H. C. & Verma, S. 2016. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 69, 16-40.10.1016/j.eururo.2015.08.052
- Weiß, C. 2019. *Basiswissen Medizinische Statistik*, Berlin ; [Heidelberg], Springer, 978-3-662-56588-9.10.1007/978-3-662-56588-9
- Wichtmann, B. D., Zollner, F. G., Attenberger, U. I. & Schonberg, S. O. 2021. Multiparametric MRI in the Diagnosis of Prostate Cancer: Physical Foundations, Limitations, and Prospective Advances of Diffusion-Weighted MRI. *Rofo*, 193, 399-409.10.1055/a-1276-1773

- Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M., Barry, M. J., Aronson, W. J., Fox, S., Gingrich, J. R., Wei, J. T., Gilhooly, P., Grob, B. M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G. L., Culin, D., Wheeler, T. & Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial Study, G. 2012. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 367, 203-13.10.1056/NEJMoa1113162
- Wirtz, M. & Kutschmann, M. 2008. Analyse der Beurteilerübereinstimmung für kategoriale Daten mittels Cohens Kappa und alternativer Maße. *Die Rehabilitation*, 46, 370-7,
- Yeo, L., Patel, D., Bach, C., Papatsoris, A., Buchholz, N., Junaid, I. & Masood, J. 2011. The development of the modern prostate biopsy. *Prostate Biopsy*, 1-19,
- Yossepowitch, O. 2008. Digital rectal examination remains an important screening tool for prostate cancer. *Eur Urol*, 54, 483-4.10.1016/j.eururo.2008.03.105
- Zattoni, F., Marra, G., Kasivisvanathan, V., Grummet, J., Nandurkar, R., Ploussard, G., Olivier, J., Chiu, P. K., Valerio, M., Gontero, P., Guo, H., Zhuang, J., Barletta, F., Leni, R., Frydenberg, M., Moon, D., Hanegbi, U., Landaumailto, A., Snow, R., Apfelbeck, M., Kretschmer, A., van den Bergh, R., Novara, G., Briganti, A., Dal Moro, F. & Gandaglia, G. 2022. The Detection of Prostate Cancer with Magnetic Resonance Imaging-Targeted Prostate Biopsies is Superior with the Transperineal vs the Transrectal Approach. A European Association of Urology-Young Academic Urologists Prostate Cancer Working Group Multi-Institutional Study. *J Urol*, 208, 830-837.10.1097/JU.0000000000002802
- ZfKD im RKI 2022. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_2, verfügbare Diagnosejahre bis 2019. In: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (ed.).10.18444/5.03.01.0005.0017.0002
- Zhang, B., Ma, X., Zhan, W., Zhu, F., Li, M., Huang, J., Li, Y., Xue, L., Liu, L. & Wei, Y. 2014. Real-time elastography in the diagnosis of patients suspected of having prostate cancer: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*, 40, 1400-7.10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.020

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums Stuttgart unter Betreuung von Professor Dr. Christian Schwentner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Joachim Reichle, Leitender Oberarzt der Urologischen Klinik.

Die retrospektive Erhebung der Patienten- und Untersuchungsdaten sowie die Befundung der mpMRT mit einem nicht korrekt gemäß der PI-RADS-Klassifikation vorliegenden Befund wurden selbstständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

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

Tübingen, den 29.12.2024

Denis Holzapfel

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Christian Schwentner, der mir über den gesamten Zeitraum hinweg mit Geduld, Verständnis und wertvollen Anregungen zur Seite stand. Trotz der längeren Bearbeitungszeit, die sich aus der Bearbeitung neben meiner Vollzeittätigkeit und unvorhergesehenen Umständen ergab, haben Sie stets Vertrauen in mich und mein Projekt gezeigt – dafür bin ich Ihnen sehr dankbar.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Joachim Reichle für die Betreuung und Unterstützung beim Verfassen.

Ein großes Dankeschön möchte ich meiner Familie und meinen Freunden aussprechen, die mich nicht nur emotional unterstützt, sondern auch immer wieder motiviert haben, nicht aufzugeben. Eure Zuversicht und euer Rückhalt waren in den schwierigen Momenten von unschätzbarem Wert.

Curriculum vitae

Der Lebenslauf wurde für die elektronische Veröffentlichung entfernt.