

Aus der Urologischen Klinik
des Städtischen Klinikums Dresden-Friedrichstadt

Einführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie am Städtischen Klinikum Dresden -
eigene Ergebnisse, Komplikationen und Literaturübersicht

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Sebastian Blaut

aus Leipzig

Magdeburg, 2018

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Blaut, Sebastian:

Einführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie am Städtischen Klinikum Dresden - eigene Ergebnisse, Komplikationen und Literaturübersicht. - 2018. - 116 Blatt, 23 Abb., 20 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat

Am Prostatakarzinomzentrum Dresden-Friedrichstadt wurde 09/2010 die multiparametrische MRT-Diagnostik der Prostata und 06/2011 die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie etabliert. Mit Einführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie wurden die klinischen und histologischen Parameter zu den durchgeführten Biopsien prospektiv in einer Datenbank erfasst. Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS v.20.0.0 vorgenommen und in grafischer sowie tabellarischer Form dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit werden die demografischen Parameter der untersuchten Patienten, die ermittelten Prostatakarzinom-Detektionsraten, die Lokalisationen der biopsierten Läsionen, die Lokalisationen mit Prostatakarzinomnachweis sowie die erfassten Komplikationen dargestellt. Bei Patienten, die sich nach Sicherung eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, wurde der Vergleich zwischen histologischem Ergebnis der Biopsie und histologischem Befund des Prostatektomie-Präparates vorgenommen.

In der Diskussion werden die eigenen Ergebnisse an Hand der publizierten Literatur in den gegenwärtigen Kenntnisstand eingeordnet. Als wesentliche Ziele dieser Arbeit wurde dabei zum einen untersucht, ob die publizierten Detektionsraten auch in der Regelversorgung zu erreichen sind und zum anderen, ob mit der Technik der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie Prostatakarzinome gesichert werden können, die mit dem Standardverfahren der transrektal ultraschallgestützten Biopsie auf Grund der Lokalisation einer Detektion möglicherweise entgehen.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom, Diagnostik, Magnetresonanztomografie, MRT-gestützte Prostatabiopsie, Biopsie, PSA

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	2
Schlüsselwörter	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung und Zielstellung	9
1.1. Inzidenz des Prostatakarzinoms, Stellenwert der Prostatakarzinomdiagnostik	9
1.2. Ultraschallgestützte Prostatabiopsieverfahren	9
1.2.1. Die transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie - der Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik	9
1.2.2. Sättigungsbiopsien	10
1.2.3. Diagnostische Strategien nach negativer Prostatabiopsie	11
1.3. Multiparametrische MRT-Diagnostik der Prostata und MRT-gestützte Prostatabiopsieverfahren	11
1.3.1. Die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata	11
1.3.2. Standardisierung der Befundung multiparametrischer MRT-Untersuchungen	13
1.3.3. Die MRT-gestützte Prostatabiopsie	15
1.3.3.1. Kognitive Fusionsbiopsie	16
1.3.3.2. MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie	16
1.3.3.3. MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie	16
1.4. Die Indexläsion	18
1.5. Das Konzept der klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen	19
1.6. Komplikationen von Prostatabiopsien	21
1.7. Ökonomische Aspekte der MRT-Prostatakarzinomdiagnostik	22
1.8. Ziele der vorliegenden Arbeit	22
2. Patienten und Methoden	24
2.1. Patientengut	24
2.2. Technik der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie	26
2.3. Statistische Analysen	29
3. Ergebnisse	30
3.1. Interventionsfrequenz	30

3.2. Wiederholungseingriffe	30
3.3. Demografische Charakteristika	31
3.3.1. Patientenalter zum Zeitpunkt der Biopsie	31
3.3.2. Indikationen zur MRT-gestützten Prostatabiopsie	31
3.3.3. Anzahl Vorbiopsien	32
3.3.4. Prostataspezifisches Antigen (PSA)	33
3.3.4.1. PSA-Wert vor MRT-gestützter Prostatabiopsie	33
3.3.4.2. freies PSA (fPSA)	34
3.3.4.3. fPSA/PSA-Quotient	34
3.3.5. Prostatavolumen	35
3.3.5.1. Prostatavolumen	35
3.3.5.2. PSA-Dichte	35
3.3.6. Digital rektale Untersuchung	35
3.4. Zeitliche Abstände der Diagnostik	36
3.5. Interventionsdauer	36
3.6. Anzahl und Lokalisation der fokalen Läsionen	37
3.6.1. Anzahl und Lokalisation der im diagnostischen multiparametrischen MRT beschriebenen fokalen Läsionen	37
3.6.2. Anzahl und Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen	38
3.6.3. Anzahl und Lokalisation der karzinompositiven Läsionen	38
3.7. Anzahl entnommener Bioptate und Zylinderlängen	39
3.7.1. Anzahl entnommener Bioptate	39
3.7.2. Zylinderlängen	39
3.8. Histologische Ergebnisse	39
3.8.1. Gesamtdetektionsrate	39
3.8.2. Detektionsrate im Primärsetting und bei Folgebiopsien	39
3.8.3. Detektionsrate ohne Kontrollbiopsien bei gesichertem Prostatakarzinom	39
3.8.4. Gleason-Score bei gesichertem Prostatakarzinom	40
3.8.5. Detektionsrate über den Beobachtungszeitraum	40
3.8.6. Detektionsrate abhängig von den Indikationen	41
3.8.7. Detektionsrate auf Basis der einzelnen Läsionen	41
3.8.8. Detektionsrate auf Basis der Stanzbioptate	42
3.8.9. Zusammenhang zwischen Bildgebung, fokaler Läsion, MRT-gestützter Biopsie und Histologie	42
3.8.10. Prostatakarzinom-Detektion in Abhängigkeit von der PI-RADS-Klassifikation	42

3.9. Prädiktive Faktoren für die Prostatakarzinomdetektion - multivariate logistische Regressionsanalyse	43
3.10. Betrachtung der Patienten mit Prostatakarzinomnachweis	45
3.10.1. Prätherapeutische d'Amico-Risikoklassifikation	45
3.10.2. Klinische Signifikanz an Hand der MRT-gestützten Stanzbiopsie	45
3.10.3. Therapie nach Prostatakarzinomnachweis	45
3.10.4. Patienten nach radikaler Prostatektomie	46
3.10.4.1. Postoperative Histologie nach radikaler Prostatektomie: histopathologisches T-Stadium, Lymphknoten-Status und histopathologisches Gleason-Grading	46
3.10.4.2. Postoperative Histologie nach radikaler Prostatektomie: Gradingänderungen nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zum Grading am Stanzbiopsiat	46
3.10.5. Patienten mit Kontrollbiopsien im Rahmen einer Active Surveillance oder vor fokaler Therapie	47
3.11. Komplikationen der MRT-gestützten Prostatabiopsie	48
3.11.1. Intraoperative Komplikationen	48
3.11.2. Postoperative Komplikationen	48
3.11.3. Infektiöse Komplikationen - Harnwegsinfektionen	49
4. Diskussion	50
4.1. Detektionsrate der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie	50
4.1.1. Detektionsrate der MRT-gestützten Prostatabiopsie bei Biopsie-naiven Patienten	50
4.1.2. Detektionsrate der MRT-gestützten Prostatabiopsie nach erfolgter Vorbiopsie	52
4.1.3. Detektionsrate bei bekanntem Prostatakarzinom	54
4.1.4. Prädiktive Faktoren für die Prostatakarzinom-Detektion	54
4.2. Klinische Signifikanz	55
4.3. Anzahl entnommener Stanzbiopsiate	56
4.4. Alternative Strategien zur MRT-gestützten Prostatabiopsie bei fortbestehendem Karzinomverdacht nach negativer Prostatabiopsie	57
4.5. Vergleich der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie mit der MRT/Ultraschall- Fusionsbiopsie	58
4.6. Lokalisation der fokalen Läsionen und der MRT-gesicherten Prostatakarzinom-Befunde	60

4.7. Vergleich des histologischen Befundes der Stanzbiopsie mit dem histologischen Befund nach radikaler Prostatektomie	62
4.8. Stellenwert des diagnostischen Pfades aus multiparametrischem MRT und MRT-gestützter Prostatabiopsie für die Therapiestratifizierung	64
4.9. Komplikationen der MRT-gestützten Prostatabiopsie	65
4.10. Kritische Betrachtung und Limitationen der Arbeit	67
5. Zusammenfassung	70
6. Literaturverzeichnis	73
7. Danksagungen	95
8. Eidesstattliche Erklärung	97
9. Darstellung des Bildungsweges	98
10. Veröffentlichungen/Buchbeiträge	99
Anhang I. Dokumente zur MRT-gestützten Prostatakarzinom-Diagnostik am Städtischen Klinikum Dresden	101
I.1. Anforderungsbogen zum multiparametrischen MRT der Prostata	101
I.2. Aufklärungsbogen des Städtischen Klinikums Dresden zur MRT-Diagnostik mit Endorektalspule	102
I.3. Aufklärungsbogen des Städtischen Klinikums Dresden zur MRT-gestützten Prostatabiopsie	103
I.4. Arbeitsanweisung (SOP) des Städtischen Klinikums Dresden zur Durchführung der MRT-gestützten Prostatabiopsie	104
Anhang II. Tabellarische Auflistung und grafische Darstellung der abgeklärten fokalen Läsionen	105
II.1.1. Tabellarische Auflistung der Lokalisation der im präbioptisch durchgeführten diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen	105
II.1.2. Grafische Darstellung der Lokalisation der im präbioptisch durchgeführten diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen	109
II.2.1. Tabellarische Auflistung der Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen	110
II.2.2. Grafische Darstellung der Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen	113
II.3.1. Tabellarische Auflistung der Lokalisation fokaler Läsionen mit Prostatakarzinomnachweis	114
II.3.2. Grafische Darstellung der Lokalisation fokaler Läsionen mit Prostatakarzinomnachweis	116

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent diffusion coefficient
AS	Active Surveillance
ASAP	Atypical small acinar proliferation
ccm	Kubikzentimeter
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
DCE	Dynamic contrast-enhanced
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
DRU	Digital rektale Untersuchung
DWI	Diffusion weighted imaging
ERSPC	European randomized study of screening for prostate cancer
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
fPSA	Free PSA, freies, nicht gebundenes PSA
FT	Fokale Therapie
G	Gauge
HG-PIN	High grade prostatic intraepithelial neoplasia
Hifu	High intensity focused ultrasound
HWI	Harnwegsinfektion
IRE	Irreversible Elektroporation
ISUP	International Society of Urological Pathology
i. v.	Intravenös
LDR	Low-dose-rate
M.	Musculus, Muskel
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
μ g	Mikrogramm
ng	Nanogramm

OR	Odds Ratio
NPV	Negative predictive value, negativ prädiktiver Wert
PCA	Prostate cancer, Prostatakarzinom
PCA-3	Prostate cancer gene
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	Prostate imaging reporting and data system
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial
PPV	Positive predictive value, positiv prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPX	Radikale Prostatektomie
SOP	Standard Operating Procedure
START	Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies
T	Tesla
Tab.	Tabelle
tPSA	Total PSA - Gesamt-PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata

1. Einleitung und Zielstellung

1.1. Inzidenz des Prostatakarzinoms, Stellenwert der Prostatakarzinomdiagnostik

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit 57.370 Neuerkrankungen im Jahr 2014 das häufigste Karzinom des Mannes. Mit 13.704 Todesfällen (2014) steht das Prostatakarzinom hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle der Mortalitätsrate für Karzinomerkrankungen (Krebs in Deutschland für 2013/2014). Diese prominente Rolle des Prostatakarzinoms in den Tumorregisterdaten verdeutlicht die Bedeutung einer kontinuierlichen Auseinandersetzung mit der Prostatakarzinomdiagnostik und den daraus abgeleiteten therapeutischen Maßnahmen (Graefen 2013). Gegenwärtig steht die wissenschaftliche Auseinandersetzung im Spannungsfeld zwischen Überdiagnostik und Übertherapie des Prostatakarzinoms auf der einen sowie Unterdiagnostik und Untertherapie auf der anderen Seite. Die Unterdiagnostik ist nach Untersuchungen in einer 2126 Patienten umfassenden Prostatektomie-Serie mit Raten von 25 bis 30% häufiger als die Überdiagnostik mit Raten zwischen 1,3 und 7,1% (Graif 2007). Das Thema Überdiagnostik und Übertherapie des Prostatakarzinoms wurde im Gefolge der großen Screening-Studien ERSPC und PLCO breit und über die wissenschaftliche Fachwelt hinaus diskutiert (Lawrentschuk 2011).

Bei der systematischen transrektal ultraschallgestützten 12-fach-Stanzbiopsie als Erstbiopsie besteht ein definiertes Risiko falsch negativer Befunde (Lawrentschuk 2010). Vor allem anterior, median und apikal gelegene Tumoren werden bei den gängigen transrektal gestützten Biopsie-Schemata potentiell übersehen (Nix 2012). Die natürliche Inzidenz von anterior gelegenen Prostatakarzinomen wurde in einer Studie an einer nicht selektierten Patientenpopulation, bei der an Zystoprostatovesikulektomie-Präparaten die Verteilung von koinzidenten bisher nicht diagnostizierten Prostatakarzinomen quantitativ analysiert worden war, mit ca. 30% angegeben (Nevoux 2012).

1.2. Ultraschallgestützte Prostatabiopsieverfahren

1.2.1. Die transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie - der Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik

Der gegenwärtige Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik ist die histologische Untersuchung von transrektal ultraschallgestützt entnommenen Prostatastanzbiopsiaten. Ein suspekter Tastbefund bei der digital rektalen Untersuchung, ein erhöhter PSA-Wert, eine Präkanzerose in der Vorbiopsie oder ein auffälliger transrektaler Ultraschallbefund sind die Indikationen zur ultraschallgestützten Prostatabiopsie (Ukimura 2013). Problematisch an der ultraschallgestützten Prostatabiopsie ist, dass diese zwar einer rationalen Systematik folgt, sich der Tumor aber in den meisten Fällen im Ultraschallbild nicht eindeutig darstellen lässt. Die Prostata ist damit das einzige parenchymatöse Organ, bei welchem mit der

Standarddiagnostik nicht eine suspekte Läsion aus einer vorangegangenen Bildgebung gezielt abgeklärt wird (Tombal 2012).

Die für das jeweilige klinische Szenario zu entnehmende optimale Anzahl an Stanzbiopstaten war wiederholt Gegenstand von Untersuchungen (Lecornet 2012, Scattoni 2010, Scattoni 2011). Die klassische Sextantenbiopsie nach Hodge et al., modifiziert von Stamey et al. wurde mittlerweile zu Gunsten eines erweiterten Prostatabiopsieschemas mit in der Regel 10-12 entnommenen Stanzungen verlassen (Hodge 1989, Stamey 1995, Ukimura 2013). Dies ist auch der Konsens in den deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Diagnostik des Prostatakarzinoms (AUA Whitepaper, Leitlinienprogramm Onkologie, Mottet 2017). Die Rationale für dieses Schema ist die Gewinnung von Biopstaten aus dem lateralen Horn der peripheren Zone der Prostata. Die Überlegenheit dieses erweiterten Biopsieschemas gegenüber der Sextantenbiopsie hinsichtlich der Tumordetektionsrate wurde in einem systematischen Literatur-Review von Scattoni und Kollegen herausgestellt (Scattoni 2007). Uneinigkeit besteht darin, ob die Anzahl der zu entnehmenden Stanzbiopstate individuell an das Alter und das Prostatavolumen angepasst werden sollte. Scattoni und Kollegen berücksichtigen beide Faktoren für eine optimierte diagnostische Strategie. Die Angaben dieser Arbeitsgruppe zeigten zudem, dass mit einer Steigerung der Anzahl an Biopstaten ein Sättigungsniveau mit nur geringer Steigerung der Detektion erreicht wird (Scattoni 2010, Scattoni 2011).

1.2.2. Sättigungsbiopsien

Sättigungsbiopsien können nach negativer Erstbiopsie bei fortbestehendem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zum Einsatz kommen. Die Durchführung der Sättigungsbiopsie ist mit einem transrektalem, einem transperinealem oder einem kombiniert transrektal/transperinealen „dreidimensionalen“ Zugang möglich (Numao 2012). Transperineale Prostatabiopsien erfolgen zumeist als Template-Biopsien über ein Grid, wie es aus der Brachytherapie bekannt ist (Onik 2009). Sowohl kombiniert transperineal/transrektale als auch template-Biopsien zielen auf eine Verbesserung der Detektionsrate in den anterioren und apikalen Bereichen der Prostata. Nachteilig an diesen Verfahren ist die höhere Invasivität und die Notwendigkeit einer starken Sedierung oder Allgemeinanästhesie (Onik 2009). Ukimura und Kollegen geben als weitere Nachteile für diese Verfahren eine Rate an Harnverhalten von etwa 10 % und eine Überrepräsentation von klinisch insignifikanten Karzinomen an (Ukimura 2013). Darüber hinaus wird eine Bedeutung von Sättigungsbiopsien für Kontrollbiopsien im Rahmen der Active Surveillance des Prostatakarzinoms sowie für die Therapieplanung und Nachsorge im Rahmen der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms diskutiert (Onik 2009, Valerio 2015).

1.2.3. Diagnostische Strategien nach negativer Prostatabiopsie

Für den klinischen Alltag stellt eine negative systematische Stanzbiopsie bei fortbestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ein diagnostisches Problem dar. In der Screening-Population wurde die Rate falsch negativer Befunde bei der Initialbiopsie mit 1,1% für Prostatakarzinom und mit 1,3% für ASAP angegeben (Wolters 2010). Eine Indikation zur Re-Biopsie ergibt sich aus einem fortbestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms auf Grund eines auffälligen PSA-Wert-Verlaufs, eines suspekten Tastbefunds, aus Präkanzerosen (ASAP oder multifokaler high-grade-PIN) oder eines isolierten intraduktalen Karzinoms der Prostata in der vorangegangenen Prostatabiopsie (Leitlinienprogramm Onkologie, Mottet 2017). Das optimale Vorgehen bei der Folgebiopsie nach initial negativer Prostatabiopsie ist unklar. Die Überlegenheit einer der für diese klinische Situation in Frage stehenden diagnostischen Strategie wie die transperineale Prostatabiopsie, die Sättigungsbiopsie oder die MRT-gestützte Biopsie wurde bisher nicht durch prospektiv randomisierte Studien abgesichert (Nelson 2013). Sättigungs/Template-Biopsien, dem PCA-3-Test, der mpMRT der Prostata beziehungsweise MRT-gestützten Prostatabiopsien werden in der gegenwärtigen wissenschaftlichen Debatte für das klinische Problem eines persistierenden Karzinomverdacht nach negativer ultraschallgestützter Stanzbiopsie eine Bedeutung als Lösungsstrategie beigemessen (Auprich 2012, Girometti 2012, Hambrock 2010, Hoeks 2012, Nelson 2013). In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass gegenüber dem PCA-3-Test und dem Prostate Health Index, welcher sich aus [-2]proPSA, freiem PSA und Gesamt-PSA berechnet, nur die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata einen unabhängigen signifikanten Vorhersagewert im Re-Biopsie-Setting nach negativer Prostatabiopsie besitzt (Porpiglia 2014). Eingang in die deutsche S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms als Diagnostik nach negativer Primärbioptie hat von den genannten Verfahren nur die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata gefunden (Leitlinienprogramm Onkologie).

1.3. Multiparametrische MRT-Diagnostik der Prostata und MRT-gestützte Prostatabiopsieverfahren

1.3.1. Die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata

Die Bedeutung der MRT-Untersuchung für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome in der primären Diagnostik sowie in der Diagnostik nach negativer Vorbiopsie wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht und zunehmend in die klinischen Pfade integriert (Abd Alazeez 2014, Fütterer 2015). Die MRT-Untersuchung der Prostata umfasst heutzutage neben dem „anatomic imaging“ in der T₂-Wichtung ein „functional

imaging“ als so genannte multiparametrische MRT-Untersuchung. Bei dem „functional imaging“ werden Diffusions- und Perfusionsverhalten und ggf. auch die MR-Spektroskopie berücksichtigt (Dickinson 2013).

Die T₁-Wichtung dient der Darstellung von postbiopischen Blutungen und der Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Mit der T₂-Wichtung ist die anatomische Darstellung der Prostata in allen drei Ebenen möglich. Ein Prostatakarzinom der peripheren Zone zeigt in der T₂-Wichtung typischerweise ein hypointenses Signalverhalten bei hyperintensem Signalverhalten der umgebenden peripheren Zone (Schnall 1990, Weinreb 2016). Falsch positive Befunde können durch Einblutungen, Entzündungen, Bestrahlungsfolgen oder eine hormonelle Therapie verursacht sein (Pinto 2011).

Mit der diffusionsgewichteten Darstellung - DWI - wird die Brownsche Bewegung von freien Wasser-Molekülen visualisiert. Durch die höhere Gewebedichte in Tumorgewebe ist die Brownsche Bewegung in Prostatakarzinomgewebe eingeschränkt. Aus der DWI lassen sich ADC-Werte berechnen. Ein niedriger ADC-Wert korrespondiert dabei mit einer hohen Restriktion der Wasser-Bewegung (Pickles 2006). Da der ADC-Wert letztlich ein Maß für die Gewebedichte ist, besteht eine Korrelation mit dem Gleason-Grading von Prostatakarzinomen (Oto 2011, Salami 2017, Somford 2012, Turkbey 2011). Die Auswertung der DWI führt zu einer Erhöhung der Sensitivität und Spezifität der Prostata-MRT-Untersuchung. Die Darstellung der DWI lässt sich zur Lokalisation einer zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie nutzen (Hambrock 2012).

Die Darstellung der Perfusion in der T₁-Wichtung mittels Gadolinium-Kontrastmittel bei rasch wiederholtem Scan mit hoher zeitlicher Auflösung ist Bestandteil der dynamischen kontrastmittelverstärkten Darstellung - DCE. Die Darstellung dicht vaskularisierter Areale ist Ausdruck der Tumorangio-genese (Oto 2011). Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen DCE-MRT und histologischem Grading, wenn auch der zusätzliche Nutzen der DCE bei korrekt nach den Empfehlungen von PI-RADS™, Version 2, angewandter T₂-gewichteter Bildgebung und der diffusionsgewichteten Darstellung als begrenzt erachtet wird (de Visschere 2017, Hara 2005).

Die Kombination von MRT und Magnet-Resonanz-Spektroskopie visualisiert den Gewebemetabolismus der Markersubstanzen Kreatin, Cholin, Zitrat und von Polyaminen. Die MR-Spektroskopie wird sowohl unabhängig als auch gemeinsam mit der Darstellung von Diffusion (DWI) und Perfusion (DCE) in der klinischen Diagnostik eingesetzt (Claus 2004, Franiel 2011, Umbehr 2009). Die dreidimensionale Wasserstoff (¹H)-MR-Spektroskopie erfasst den Gewebemetabolismus von Zitrat, Cholin, Kreatin und Polyaminen in seiner räumlichen Distribution. Auf dieser Basis ist die Darstellung von spezifischen Spektren der genannten Metaboliten in Voxeln möglich. Das Verhältnis von Cholin + Kreatin zu Zitrat wird

als Marker für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms angesehen (Heerschap 1997, Kurhanewicz 1996). Eine Bedeutung der MR-Spektroskopie wurde zunächst in der radiologischen Beurteilung der Aggressivität von Prostatakarzinomen gesehen (Kobus 2012, Nagarajan 2012). Aktuellere Studien deuten daraufhin, dass - zumindest im 3-T-MRT - die Anwendung der (¹H)-MR-Spektroskopie zusätzlich zu T₂-Wichtung, DWI und DCE die Detektion des Prostatakarzinom und die Prädiktion des Gleason-Scores nicht verbessert (Platzek 2015, Polanec 2015).

Mit dem beschriebenen standardisierten multiparametrischen Vorgehen unter Verwendung der T₂-Wichtung, von DWI und DCE wird für das mpMRT der Prostata die Sensitivität mit Werten zwischen 80-94%, die Spezifität mit Werten um 23%, der PPV mit 34% und der NPV mit 65-94% angegeben (Abd Alazeez 2014, Bjurlin 2014, de Rooij 2014a, Moldovan 2017, Wysock 2016).

Gegenüber 1,5-T-MRT-Geräten gestatten 3-T-MRT-Geräte eine schnellere Akquisition von Bildern mit größerer Detailschärfe, höherer Auflösung, hohem Kontrastverhalten und weniger Rauschen. Bei der Verwendung von 3-T-MRT-Geräten besteht ein Vorteil in der Darstellung von mehr b-Werten in den Diffusionssequenzen, einer höheren zeitlichen Auflösung von dynamischen Sequenzen und einer weniger störungsanfälligen Spektroskopie (Cornfeld 2007, Puech 2012). Diesen Vorteilen stehen eine höhere Anfälligkeit für Artefakte und eine Ausweitung der Kontraindikationen, hauptsächlich für Implantate und Prothesen, als Nachteile gegenüber. Die Anwendung einer Endorektalspule ist gegenüber der Anwendung einer Oberflächenspule mit einem verbessertem Signal-Rausch-Verhältnis verbunden (Fütterer 2007, Hricak 1994). Neuere Daten belegen, dass unabhängig von der verwendeten Feldstärke und der Anwendung einer Endorektalspule eine vergleichbare diagnostische Leistungsfähigkeit erreicht werden kann. In der subjektiven Einschätzung jedoch wurde die Bildqualität der 3-T-MRT-Bildgebung gegenüber der 1,5 T-Bildgebung als überlegen eingeschätzt (Ullrich 2017). Bei der 3-T-MRT-Bildgebung wurden hinsichtlich der Identifikation und Beurteilung der Indexläsion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Verwendung von Endorektal- und der Verwendung von Oberflächenspulen gesehen (Baur 2016).

1.3.2. Standardisierung der Befundung multiparametrischer MRT-Untersuchungen

Die Befundung multiparametrischer MRT-Untersuchungen der Prostata setzt ein hohes Maß an radiologischer Expertise voraus. Neben einer signifikanten Lernkurve für dieses Untersuchungsverfahren bestehen Inter- und Intraobservervariabilitäten (Dickinson 2013, Gaziev 2015). Aus diesem Grund wurde eine Standardisierung der Befundung von multiparametrischen MRT-Untersuchungen der Prostata angestrebt. In einer europäischen

Konsensuskonferenz im Dezember 2009 wurden erstmals die Minimal- und Optimal-Anforderungen an die korrekte Durchführung und Kriterien für eine standardisierte Befundung der multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata definiert (Dickinson 2011). Neben der Festlegung von technischen Minimalanforderungen, wie eine Mindest-Feldstärke von 1,5-T, Anwendung einer Beckenspule, Verwendung eines vollständigen Datensatzes aus T₁- und T₂-gewichteter Bildgebung, DWI und DCE, wurden Empfehlungen zur Befundung nach einem Scoring-System gegeben. Für folgende Sachverhalte wurde die Vergabe von Scoring-Punkten aus einem Bereich von 1 bis 5 vorgeschlagen: Wahrscheinlichkeit einer karzinomsuspekten Läsion für Malignität, Kapselüberschreitung, Infiltration von Samenblasen, M. sphincter urethrae, Rektumwand, Gefäß-Nervenstrang und Blasen Hals sowie Ausmass der Kontrastmittelanreicherung in der DCE-Serie (Dickinson 2011).

Mit der Leitlinie der European Society of Urogenital Radiology zur MRT-Untersuchung der Prostata wurde ein Scoring-System für die Prostata, das „PI-RADS“ (Prostate imaging reporting and data system), in die klinische Routine eingeführt. Diese ESUR-Leitlinienempfehlungen waren nicht evidenzbasiert, sondern gaben als Expertenkonsensus klinische Empfehlungen für „minimale“ beziehungsweise „optimale“ Bedingungen an (Barentsz 2012). Seit 2015 liegt die PI-RADS-Klassifikation in einer gemeinsam von der European Society of Urogenital Radiology und dem American College of Radiology (ACR) entwickelten Version 2 (PI-RADS™ v2) vor. Hier sind, basierend auf der verfügbaren Evidenz und auf Expertenkonsens, neben grundlegenden technischen Anforderungen an das MRT auch die standardisierte Durchführung sowohl der MRT-Untersuchung als auch der Befundung des mpMRT der Prostata definiert (Weinreb 2016). Das PI-RADS beinhaltet ein ordinal skaliertes Scoring-System in Form einer Likert-Skala, in welchem für die items T₂-Bildgebung der peripheren Zone, für die T₂-Bildgebung der Transitionalzone, für die DWI, für die DCE und - wenn durchgeführt - für die qualitative Magnetresonanz-Spektroskopie ein Wert zwischen 1 (klinisch signifikante Erkrankung ist höchst unwahrscheinlich) und 5 (klinisch signifikantes Karzinom ist höchst wahrscheinlich) vergeben wird.

Ein wesentlicher Unterschied von PI-RADS v2 gegenüber PI-RADS v1 ist, dass für die Befundung nach PI-RADS v2 die Vergabe eines Gesamt-Scores von 1 bis 5 festgelegt wurde, der die Befunde aus allen MRT-Sequenzen zusammenfasst (Weinreb 2016). In PI-RADS v1 hingegen wurde keine genaue Festlegung getroffen, ob die Scores als ein Gesamtscore aus allen Sequenzen (mit einem resultierenden Gesamtscore zwischen 1 und 5) oder als Summe aus allen Sequenzen (mit resultierenden Gesamtscores zwischen 3 und 15) angegeben werden sollten (Barentsz 2012). Hieraus resultierte eine uneinheitliche Handhabung des Scorings zwischen unterschiedlichen Arbeitsgruppen. Darüber hinaus

wurden in PI-RADS v2 determinierende Sequenzen für die transurethrale Zone und die periphere Zone definiert. Während für die periphere Zone die DWI als die primär determinierende Sequenz angegeben wurde, wurde für die transurethrale Zone der Prostata die T₂-gewichtete Bildgebung als dominante Technik definiert (Weinreb 2016).

In zahlreichen Arbeitsgruppen wurde die Genauigkeit des PI-RADS-Systems im Hinblick auf die multiparametrische Prostatakarzinom-Diagnostik sowohl für Version 1 als auch für Version 2 in der klinischen Anwendung untersucht (Hamoen 2015, Kasel-Seibert 2016, Polanec 2016, Schimmöller 2013). Jüngste Daten aus einer Metaanalyse gaben für die Prostatakarzinomdetektion eine gepoolte Sensitivität von 0,89 und eine Spezifität von 0,73 an. PI-RADS v2 hatte dabei eine höhere gepoolte Sensitivität als PI-RADS v1, hinsichtlich der Spezifität wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen PI-RADS v1 und PI-RADS v2 festgestellt (Woo 2017).

1.3.3. Die MRT-gestützte Prostatabiopsie

Gegenwärtig lassen sich drei wesentliche Prinzipien bei der Nutzung des MRT als Grundlage einer zielgerichteten Prostatabiopsie unterscheiden: die kognitive Fusionsbiopsie, die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie und die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (Marks 2013, Moore 2013a, Mottet 2017, Schoots 2015a, Valerio 2015). Aktuell besteht kein Konsens, welche Biopsietechnik bevorzugt angewandt werden sollte. Die Leitlinien positionieren sich diesbezüglich nicht (Leitlinienprogramm Onkologie, Mottet 2017). Ein prospektiv randomisierter Vergleich der Prostatakarzinom-Detektion zwischen MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie und MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie gelang bisher nicht (Arsov 2015a). Wegelin und Ko-Autoren verglichen die genannten MRT-gestützten Biopsiestrategien in einer Metaanalyse zum einen untereinander und zum anderen mit dem Standardverfahren der systematischen TRUS-gestützten Biopsie. In dieser Analyse zeigten sich vergleichbare Gesamtdetektions-Raten für Prostatakarzinome zwischen den MRT-gestützten Biopsieverfahren und der TRUS-gestützten systematischen Biopsie. Jedoch wurden mittels MRT-gestützten Biopsieverfahren gegenüber der systematischen TRUS-gestützten Prostatabiopsie mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome und weniger klinisch insignifikante Prostatakarzinome gesichert. Gegenüber der kognitiven Fusionsbiopsie war die in-bore Prostatabiopsie hinsichtlich der Prostatakarzinom-Gesamtdetektion signifikant überlegen. Hinsichtlich der Prostatakarzinom-Gesamtdetektion bestand kein überlegener Unterschied zwischen MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und der kognitiven Fusionsbiopsie sowie zwischen MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie. Für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome konnte kein

überlegener Vorteil für eines der genannten MRT-gestützten Biopsieverfahren gezeigt werden (Wegelin 2017).

1.3.3.1. Kognitive Fusionsbiopsie

Als kognitive Fusion wird die gezielte Entnahme von Biopaten aus suspekten Arealen an Hand einer vorangegangenen MRT-Bildgebung bezeichnet. Bei der kognitiven Fusion werden keine technischen Hilfsmittel angewandt. Das suspekte Areal wird durch den die Biopsie durchführenden Arzt an Hand der Bildgebung eingegrenzt und in die Biopsiestrategie integriert. Dabei werden zumeist zusätzliche Biopate im Rahmen einer gleichzeitig durchgeführten systematischen TRUS-gestützten Biopsie entnommen. Vorteile dieses Verfahrens sind, dass es einfach und ohne großen zusätzlichen Zeitaufwand durchzuführen ist und mit der gängigen Ultraschall-Ausstattung durchgeführt werden kann. Nachteilig ist die gegenüber der MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie und der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie geringere Sensitivität in der Gesamtdetektion von Prostatakarzinomen (Wegelin 2017).

1.3.3.2. MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie

Die direkte MRT-gestützte Prostatabiopsie, bezeichnet eine Biopsie direkt im MRT (im englischen Sprachgebrauch „in-bore“), bei der MRT-Bilder aus einer vorangegangenen MRT-Untersuchung für die Zielführung verwendet werden (MRT/MRT-Fusion). Für diese Technik wird in der Regel ein transrektaler, seltener ein transglutealer Zugang verwendet (Fischbach 2018). Nach Einstellung der Nadelführung sind jeweils Kontroll-Scans erforderlich, um die Nadellage zu überprüfen (Beyersdorff 2005). Vorteilhaft an dieser Technik ist die Entnahme nur weniger zielgerichteter Biopate direkt aus einer fokalen Läsion, die Möglichkeit, die exakte Positionierung der Biopsienadel in der suspekten fokalen Läsion über so genannte „needle-in“-Sequenzen zu überprüfen und die hohe Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore. Nachteile sind der hohe zeitliche, materielle und personelle Aufwand mit der Durchführung zweier MRT-Untersuchungen pro Patient (Hambrock 2010, Hoeks 2012, Roethke 2012, Schimmöller 2016a).

1.3.3.3. MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie

Die Prostatabiopsie mittels Bildfusions-Ultraschallsystemen ist gegenüber der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie eine jüngere Entwicklung. Auf Grund der einfacheren Handhabung und kürzerer Interventionszeiten ist diese Technik gegenüber der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie mittlerweile weiter verbreitet. Bei der Bildfusion werden über eine DICOM-Schnittstelle Daten aus einer vorangegangenen MRT-Schnittbildgebung

mittels Software in ein Ultraschallbild mit Zielvorrichtung integriert (Moore 2013a, Valerio 2015, Wegelin 2017). Die technische Schwierigkeit bei der korrekten Transformation von suspekten Läsionen im MRT in ein ultraschallfusioniertes Bild besteht darin, dass die Prostata ein deformierbares Organ ist, welches im Ultraschallbild eine andere Form als im MRT annehmen kann. Hierbei sind insbesondere rektale Manipulationen bei der präinterventionellen Bildgebung, zum Beispiel durch eine Endorektalspule sowie bei der interventionellen Bildgebung durch die transrektale Ultraschall-Sonde maßgeblich (Hu 2011). Die Fusionsbiopsie-Systeme lassen sich in dieser Hinsicht in elastische (also deformierbare) oder rigide (nicht deformierbare) Systeme unterteilen (Marks 2013). Die nachfolgend beschriebenen kommerziell erhältlichen Systeme sind mit Daten aus mehreren klinischen Studien belegt.

Das System Urostation Touch® (Koelis, Meylan, Frankreich) berücksichtigt Prostatadeformationen, in dem es automatisch ein Bewegungsmodell des TRUS-Schallkopfes berechnet. Hiermit ist eine elastische Bildfusion möglich. Die für dieses System berichteten Detektionsraten für die zielgerichtete Prostatabiopsie liegen zwischen 53,9% und 75,6% für die Gesamtdetektion an Prostatakarzinom und zwischen 43,4% und 50% für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome (DeLongchamps 2013, Fiard 2013, Mozer 2014, Rud 2012). Ein prospektiver Vergleich zwischen MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie und MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie mit der Koelis Urostation wurde nach der Zwischenanalyse abgebrochen, da die im Studiendesign angestrebte Gesamtdetektionsrate nicht erreicht wurde (Arsov 2015a).

Durch Hadaschik et al. wurde die zielgerichtete Fusionsbiopsie mit dem BiopSee®-System (MedCom GmbH, Darmstadt) erstbeschrieben (Hadaschik 2011). Die Software erzeugt eine 3-D-Darstellung der Prostata. Die Bilderfassung ist rigide, die Koordination der zielgerichteten Biopsie erfolgt transperineal über einen Stepper. Die zu diesem System berichteten Gesamtdetektionsraten liegen zwischen 59,4% und 66% (Hadaschik 2011, Hansen 2016).

Bei dem Fusionssystem Artemis™ (Eigen, Grass Valley, CA, USA) erfolgt die Zielführung über einen Interventionsarm mit Encodern für die Winkelung der Ultraschallsonde (Marks 2013). Die Bildfusion für die Ultraschalldarstellung in der Zielvorrichtung mit den MRT-Daten aus einer vorangegangenen Bildgebung erfolgt elastisch. Die Biopsie wird über einen transrektalen Zugang vorgenommen (Natarajan 2011, Sonn 2013). Zu diesem System wurden Gesamtdetektionsraten zwischen 32% und 53% berichtet (Sonn 2013, Sonn 2014, Wysock 2014).

Das durch die Arbeitsgruppe um Peter A. Pinto am National Institute of Health, Bethesda, Md, eingeführte System für die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ist als In Vivo UroNav kommerziell erhältlich. Das UroNav-System benutzt eine Technik mit elektromagnetischer Zielführung, für

die ein elektromagnetischer Feldgenerator oberhalb des Beckens des Patienten und ein Sensor für das elektromagnetische Feld an einer speziell angefertigten transrektalen Ultraschallsonde miteinander kommunizieren. Über dieses elektromagnetische Feld wird bei einer zwei-dimensionalen Bewegung der TRUS-Sonde ein dreidimensionales Ultraschallbild generiert. Dieses erstellte Ultraschallbild wird manuell mit der korrespondierenden präinterventionellen MRT-Bildgebung wahlweise rigide oder elastisch fusioniert und nachfolgend halbautomatisch in ein real-time Ultraschallbild für die Biopsie überlagert (Pinto 2011a, Vourganti 2012). Mit diesem Fusionsbiopsie-System kann sowohl über den transrektalen als auch den transperinealen Zugang bioptiert werden. Die berichteten Gesamtdetektionsraten für Prostatakarzinom mit diesem System lagen zwischen 46% und 65% (Salami 2015, Siddiqui 2013, Siddiqui 2015).

Unabhängig vom verwendeten Fusions-System wurden in den publizierten Studien in der Regel zusätzlich zur zielgerichteten Biopsie bildgebend suspekter Areale simultan systematische Prostatabiopsien vorgenommen. Die resultierenden Gesamtdetektionsraten setzen sich aus der systematischen und der zielgerichteten MRT-gestützten Fusionsbiopsie zusammen.

Die vorgestellten Fusionsbiopsie-Systeme erlauben die Dokumentation und Speicherung der punktierten Läsionen. Auf diese Weise ist die Biopsielokalisation in einer späteren Sitzung reproduzierbar, etwa bei Kontrollbiopsien im Rahmen einer Active Surveillance-Strategie (Marks 2013, Sonn 2013, Wysock 2014).

1.4. Die Indexläsion

Eine wesentliche Aufgabe der Prostatakarzinom-Diagnostik ist die zuverlässige Differenzierung von Prostatakarzinomen hinsichtlich ihres Progressionsrisikos. Für das Prostatakarzinom ist ein multifokales Tumorwachstum charakteristisch. Die Identifizierung der Prognose-bestimmenden Indexläsion ist daher für die korrekte Risikoabschätzung von herausragender Bedeutung. Der multiparametrischen MRT-Diagnostik der Prostata kommt dabei eine wichtige Rolle zu, da sie es vermag, die Indexläsion des Prostatakarzinoms zu visualisieren und darüber hinaus als Grundlage einer zielgerichteten Biopsie zur histologischen Charakterisierung beizutragen (Ahmed 2009a, Baco 2015, Le 2015, Russo 2016). Das Wesen des multifokalen Wachstums und die Bedeutung einzelner Tumorfoci als Determinanten für den individuellen Krankheitsverlauf und für das Metastasierungspotential sind beim Prostatakarzinom gegenwärtig nur unzureichend verstanden. Eine diskutierte tumorbiologische Hypothese postuliert, dass die biologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms durch den größten Tumorfokus, der so genannten Indexläsion, determiniert werden. Nach dieser Hypothese zum tumorbiologischen Verhalten des

multifokalen Prostatakarzinoms scheinen gut differenzierte und kleine Satellitentumoren gegenüber der Indexläsion für die Progression des Karzinoms keine Rolle zu spielen (Ahmed 2009). Dieser Hypothese stehen die Untersuchungsergebnisse von Haffner und Koautoren gegenüber. Durch diese Arbeitsgruppe wurde mittels Genomsequenzierung und molekularpathologischen Analysen an einem am metastasierten Prostatakarzinom verstorbenen Patienten erstmals nachgewiesen, dass der letale metastatische Klon aus einer kleinen gut differenzierten Gleason-Muster 3 Läsion und nicht aus einer Läsion mit einem prävalentem Gleason-Muster 4 heraus entstanden war (Haffner 2013).

Die zuverlässige Beurteilung der histopathologischen Tumordifferenzierung der Indexläsion sowie des daraus abgeleiteten Progressions- und Metastasierungsrisikos ist heutzutage die Grundlage für das Behandlungskonzept der Active Surveillance sowie für fokale parenchymerhaltende Therapien beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (Bott 2010, Donaldson 2015, Mouraviev 2011, Russo 2016, Shoji 2016, Vargas 2012a). Die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata stellt gegenwärtig die einzige bildgebende Modalität dar, mit der eine detaillierte Darstellung der Indexläsion, der zonalen Anatomie sowie funktioneller und metabolischer Aspekte möglich ist (Ahmed 2012, Baco 2015). Daher bietet die multiparametrische MRT-Untersuchung und die darauf aufbauende zielgerichtete MRT-gestützte Prostatabiopsie großes Potential als Instrument zur Therapieführung und -überwachung von Patienten in der Active Surveillance oder innerhalb fokaler Behandlungsstrategien (Margel 2012, Moore 2017, Muller 2014, Schoots 2015). In diesem Zusammenhang wurden allerdings bei Patienten, welche Active Surveillance-Kriterien erfüllten, Re-Klassifizierungsraten von 10 % bis 36% berichtet, wenn auf der MRT-Darstellung basierende zielgerichtete Biopsien entnommen wurden (Hu 2014, Ouzzane 2015a).

1.5. Das Konzept der klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen

Der klinischen Beobachtung folgend, dass Prostatakarzinome je nach Differenzierungsgrad, Tumolvolumen und lokalem Wachstum ein ganz unterschiedliches tumorbiologisches Verhalten aufweisen können, wurde das Konzept der klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen entwickelt. Unabhängig von unterschiedlichen Klassifizierungsmodellen bezeichnet das klinisch insignifikante Karzinom niedriggradige, kleine organbegrenzte Tumoren, für die ein Tumorprogress oder eine Metastasierung auch ohne interventionelle Therapie des Prostatakarzinoms unwahrscheinlich ist. Für klinisch signifikante Prostatakarzinome hingegen besteht ein substantielles Risiko für invasives Wachstum und Metastasierung. Diese Karzinome benötigen daher eine aktive Therapie (Ploussard 2011). Das Malignitätspotential von Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen wurde im Gefolge der 2005

eingeführten Modifikation des Gleason-Scoring-Systems kontrovers diskutiert (Carter 2012, Lavery 2012, Eggener 2015, Loeb 2015). Durch Ahmed und Kollegen wurde für kleine Niedrigrisiko-Prostatakarzinome ein Malignitätspotential gar generell in Frage gestellt (Ahmed 2012a). Die Rationale dieser Überlegung beruht auf der Beobachtung, dass sich bei derartigen kleinen Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen nicht sämtliche grundlegenden Eigenschaften von Karzinomen, wie die Bildung unabhängiger Wachstumssignale, Resistenz gegenüber Anti-Wachstumssignalen, Apoptoseresistenz, uneingeschränktes Replikationspotential, Tumorangiogenese sowie Invasion und Metastasierung zeigen (Hanahan 2011). Für Entitäten, die dieses biologischen Verhalten aufweisen, wurde mittlerweile das Konzept der „indolent lesion of epithelial origin (IDLE)“ eingeführt und eine entsprechende Änderung der Terminologie angeregt (Esserman 2014). In das neu erarbeitete Gradingssystem des Prostatakarzinoms, welches Prognostische Gruppen von 1 (vereinzelte, differenzierte Drüsen) bis 5 (Verlust der Drüsenarchitektur) unterscheidet, wurde diese Terminologie der „indolenten Läsion epithelialen Ursprungs“ nicht aufgenommen. Tumoren, die das genannte biologische Verhalten zeigen, wurden in der Grading Gruppe 1 subsumiert (Epstein 2016, Loeb 2015).

Das bekannteste Klassifizierungsmodell zur Bestimmung der klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen ist das 1994 von Epstein et al. eingeführte und 2004 von Bastian et al. aktualisierte Modell (Epstein 1994, Bastian 2004). Nach der aktualisierten Epstein-Klassifikation gelten Prostatakarzinome als klinisch insignifikant, wenn sie an Hand des Biopsiebefundes jeweils folgende Kriterien erfüllen:

1. PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/g,
2. Gleason-Score ≤ 6 ,
3. nicht mehr als 2 Stenzen einer Sextantenbiopsie befallen
4. Prostatakarzinomanteil < 50 % pro Stanze.

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Kriterien zur Einschätzung der klinischen Signifikanz an Hand von Stanzbiopstaten, sind die Kriterien zur Einschätzung der klinischen Signifikanz an Hand von Prostatektomie-Präparaten nach Epstein:

1. Gleason-Score ≤ 6 ohne Gleason 4 oder 5 Muster
2. kein organüberschreitendes Wachstum, keine Kapselpenetration, keine Samenblaseninfiltration, keine Lymphknotenbeteiligung
3. Indexläsion kleiner als $0,5$ cm³ (Epstein 1994, Epstein 1998).

Bei der zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie besteht die Gefahr des Over-Samplings bildgebend suspekter Areale (Robertson 2014). Von Haffner und Mitarbeiter wurde in diesem Zusammenhang gezeigt, dass zielgerichtet MRT-gestützt entnommene Biopstate gegenüber systematisch transrektal ultraschallgestützt entnommenen Biopstaten

offensichtlich einen höheren Gleason-Score und einen höheren Tumoranteil tragen (Haffner 2011). In einem Konsenspapier (den sog. „START-Kriterien“) wurde daher versucht, dieser Problematik bei der Beurteilung der klinischen Signifikanz von zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsien beizukommen. Im Rahmen dieses Panels wurde Einigkeit darüber erzielt, dass die maximale Karzinominfiltration (Länge des Karzinomanteils im Biopsiezylinder) und der Gleason-Score im Biopat die am besten geeigneten Parameter sind, zielgerichtet MRT-gestützt entnommene Biopsiebefunde tumorbiologisch zu charakterisieren. Den größten Konsens fand die Definition der klinischen Signifikanz an Hand MRT-gestützter Prostatabiopsien wonach jegliches Prostatakarzinom mit einem Gleason Pattern ≥ 4 und/oder mit einer Gesamtlänge von > 5 mm in den entnommenen Stanzzyindern als klinisch signifikant anzusehen ist. Der PSA-Wert und das Vorhandensein einer fokalen Läsion im MRT sollten laut diesem Panel nicht zur Definition der klinischen Signifikanz von MRT-gestützten Prostatabiopsien herangezogen werden (Moore 2013).

1.6. Komplikationen von Prostatabiopsien

Unabhängig von Technik und Zugangsweg wurden Schmerzen, Nachblutungen und Harnverhalten als Komplikationen nach Prostatabiopsie beschrieben (Rosario 2012). In einer Größenordnung von 2-2,5% sind diese Komplikationen als Major-Komplikationen zu werten, die einer Notfallversorgung oder einer stationären Krankenhausbehandlung bedürfen (Nam 2010, Pinkhasov 2012).

Die Inzidenz schwerer infektiöser Komplikationen nach Prostatabiopsie ist gegenwärtig steigend (Borghesi 2017). Infektionen und Sepsis nach Prostatabiopsie werden am häufigsten durch gram-negative Erreger, vor allem durch *Escherichia coli*, verursacht. Infektiöse Komplikationen können das klinische Bild von fieberhaften Harnwegsinfekten, einer akuten Prostatitis oder einer Sepsis annehmen (Loeb 2012). Als Risikofaktoren für das Auftreten einer postinterventionellen Sepsis werden vorangegangene Harnwegsinfektionen beziehungsweise eine akute Prostatitis angesehen, ebenso auch Fernreisen in der Anamnese oder eine vorangegangene Antibiotikatherapie (Patel 2012). Die zunehmend beobachtete Resistenz gegenüber Gyrasehemmern stellt ein besonderes Problem dar und führt offenbar zu einer steigenden Hospitalisationsrate (Liss 2011, Nam 2010, Pinkhasov 2012, Wagenlehner 2013, Zaytoun 2011). Die Prävalenz von Erregern mit Resistenzen gegenüber Gyrasehemmern im Rektalabstrich wird in aktuellen Patientenserien zwischen 20 und 25% angegeben (Cussans 2016, Liss 2015, Taylor 2013).

Nachblutungen nach Prostatabiopsie können als Hämaturie, als Harnblasentamponade, als Hämatospermie oder als rektale Blutabgänge auftreten (Berger 2004, Zaytoun 2011a). Das

Risiko für diese Komplikationen ist bei Patienten mit Antikoagulantientherapie erhöht (Challacombe 2011).

Für Patienten, die sich bei bekannter Prostatavergrößerung, Restharnbildung oder Harnstrahlabschwächung einer Prostatabiopsie unterziehen, besteht ein Risiko für die postinterventionelle Ausbildung eines Harnverhaltes (Pinkhasov 2012).

Für transperineale Prostatabiopsien wird - verglichen mit transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsien - eine niedrigere Rate an septischen Komplikationen angegeben. Bei diesem Zugangsweg steigt allerdings das Risiko für das Auftreten von Harnverhalten. Mit zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsieverfahren wird eine Reduktion der Invasivität und letztlich auch des Komplikationspotentials von Prostatabiopsien angestrebt (Challacombe 2011).

1.7. Ökonomische Aspekte der MRT-Prostatakarzinomdiagnostik

Der hohe materielle, zeitliche und personelle Aufwand der multiparametrischen MRT-Diagnostik und der MRT-gestützten Biopsietechniken stehen einem routinemäßigen flächendeckenden Einsatz dieser Verfahren bisher entgegen. Auf der materiellen Seite sind die Anschaffung und Unterhaltung der entsprechenden MRT-Technik, von Bildverarbeitungs-Software und gegebenenfalls von Endorektalspulen für die multiparametrische MRT-Untersuchung sowie von Biopsievorrichtungen, von geeigneten Biopsiepistolen und ggf. von Fusionssystemen für die MRT-gestützte Prostatabiopsie zu berücksichtigen (Puech 2012, Villers 2012). Zusätzlich zur rein wissenschaftlich-medizinischen Bewertung der multiparametrischen MRT-Diagnostik und zielgerichteter MRT-gestützter Biopsietechniken innerhalb von Studien, existieren daher Arbeiten, die eine Beurteilung der genannten Verfahren aus ökonomischer Perspektive in den Mittelpunkt stellen. Untersuchungen, in denen die Kosten für das Gesundheitswesen und qualitätskorrigierte Lebensjahre modellhaft berücksichtigt wurden, zeigten für MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien eine vergleichbare oder gar günstigere Kosteneffektivität gegenüber systematischen ultraschallgestützten Prostatabiopsieverfahren und Hinweise für eine hohe Kosteneffektivität der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie (de Rooij 2014, Venderink 2017). Ein weiterer Untersuchungsschwerpunkt unter ökonomischen Aspekten ist die Beurteilung des Stellenwertes hinsichtlich der Kosteneffektivität der MRT-gestützten Prostatakarzinomdiagnostik als Triagetest vor primärer Biopsie oder als Sekundärdiagnostik nach negativer Biopsie (Faria 2018, Willis 2015).

1.8. Ziele der vorliegenden Arbeit

Im September 2010 wurde an der Radiologischen Klinik des Städtischen Klinikums Dresden die multiparametrische MRT-Untersuchung der Prostata etabliert. Ab Juni 2011 wurde mit der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie als interdisziplinäres Gemeinschaftsprojekt der Radiologischen Klinik und der Urologischen Klinik am Städtischen Klinikum Dresden begonnen. Die Einführung dieser zu diesem Zeitpunkt neuen Methodik erfolgte zur Erweiterung des diagnostischen Spektrums vor allem bei Patienten nach negativer Vorbiopsie aber auch dem wiederholt geäußertem Patientenwunsch einer präbiopischen MRT-Diagnostik vor Erstbiopsie folgend. Im regionalen Bereich nahm das Prostatakarzinomzentrum Dresden-Friedrichstadt mit der Etablierung der MRT-Diagnostik der Prostata eine Vorreiterrolle ein. Mit Beginn der Durchführung von MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsien am Prostatakarzinomzentrum Dresden-Friedrichstadt wurde eine Datenbank erstellt, in der zu den untersuchten Patienten die demografischen Daten, die Detektionsraten, die Komplikationen sowie Angaben zur Therapie nach Prostatakarzinomnachweis und Angaben zu den Patienten mit erfolgter radikaler Prostatektomie erfasst wurden. An Hand dieser Datenbank wurden die im folgenden genannten Zielstellungen verfolgt:

1. Demografische Charakterisierung des untersuchten Patientengutes
2. Darstellung der Dauer zwischen Vorbiopsie und MRT-Diagnostik, Darstellung der Dauer zwischen mpMRT und MRT-gestützter Biopsie, Darstellung der Interventionsdauer
3. Anzahl und Lokalisationen der im diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen, der biopierten Läsionen sowie der Läsionen mit Karzinomnachweis
4. Darstellung der Detektionsraten
5. Untersuchung der Patienten mit Karzinomnachweis: Therapie des Prostatakarzinoms, Vergleich zwischen prä- und postoperativer Biopsie bei Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhielten
6. Erfassung und Charakterisierung der Komplikationen der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Die vorliegende Arbeit vergleicht die eigenen Untersuchungsergebnisse als Qualitätssicherungs-Maßnahme mit dem im internationalen Schrifttum publizierten Kenntnisstand und untersucht, ob die an universitären Zentren publizierten Detektionsraten auch an einer Einrichtung der Grundversorgung zu erreichen sind.

2. Patienten und Methoden

2. 1. Patientengut

Zwischen dem 28.06.2011 und dem 10.12.2015 wurden bei 133 Männern insgesamt 140 konsekutive MRT-gestützte in-bore-Prostatabiopsien am Städtischen Klinikum Dresden durchgeführt. Patienten-, interventionsbezogene und tumorcharakterisierende Daten wurden mit Etablierung dieser Methode prospektiv in einer Datenbank erfasst. Das schriftliche Einverständnis zur Durchführung der multiparametrischen MRT-Diagnostik, zur MRT-gestützten in-bore-Prostatabiopsie und zur Verwendung der erhobenen Daten lag vor (siehe Anhang I.2. Formblatt „Aufklärung/Zusatzfragebogen MRT-Endorektalspule“ und I.3. Formblatt „Aufklärung/Zusatzfragebogen MRT-Biopsie“). Eingeschlossen in die vorliegende Betrachtung wurden alle konsekutiven Männer, welche im genannten Zeitraum eine MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie erhielten. Ausschlusskriterien waren nicht MRT-taugliche Herzschrittmacher, metallische Implantate, Platzangst, Gerinnungsstörungen sowie floride Harnwegsinfektionen.

PSA-Wertbestimmungen erfolgten mit dem Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay Elecsys® (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim) am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Städtischen Klinikums Dresden (Leiter: Prof. Dr. Dr. med. T. Demant). Bei Werten des Gesamt-PSA (tPSA) zwischen 4 und 12 µg/l wurde automatisch eine Bestimmung des freien PSA-Wertes (fPSA) sowie davon ausgehend eine Ermittlung des Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA (fPSA/tPSA-Quotient) vorgenommen. Als cut-off-Wert mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 82% wurde ein fPSA/tPSA-Quotient von 0,19 angegeben. Für einen fPSA/tPSA-Quotienten $\leq 0,19$ wurde dabei eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, für einen Quotienten $>0,19$ eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie angegeben.

Die in der Auswertung berücksichtigten PSA-Werte sind die unmittelbar vor der MRT-gestützten Prostatabiopsie im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung in unserer Einrichtung bestimmten Werte. Übermittelte PSA-Werte aus ambulanten Untersuchungen wurden nicht für Berechnungen im Rahmen dieser Arbeit verwendet. Die Charakteristik der ambulant mitgeteilten PSA-Wert-Verläufe wurde jedoch erfasst (siehe Anhang I.1. anamnestische Angaben im Formblatt „Anforderung für mpMRT der Prostata“).

Das Prostatavolumen wurde bei allen Patienten präinterventionell im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung mittels Ultraschall bestimmt. Hierfür wurden die Ultraschallgeräte Pro Focus UltraView 800 sowie Flex Focus 500 der Firma BK Medical ApS (Herlev, Dänemark) mit einer biplanen transrektalen Sonde (5-10 MHz) verwendet. Die Bestimmung des Prostatavolumens erfolgte mit Hilfe der Drei-Ebenen-Methode.

Aus dem sonografisch bestimmten Prostatavolumen und den im Serum bestimmten PSA-Werten wurde für sämtliche hier vorgestellten Fälle die PSA-Dichte errechnet.

Die radiologischen Untersuchungen erfolgten an der Radiologischen Klinik des Städtischen Klinikums Dresden (Leiter: Prof. Dr. med. T. Kittner). Die Datenerhebung wurde vor der Validierung des PI-RADS-Systems begonnen. Eine Klassifikation nach dem PI-RADS-System wurde mit der Einführung der PI-RADS™ v2 - ab 03/2015 - vorgenommen. Die Befundung erfolgte jedoch auch vor Anwendung der PI-RADS-Klassifikation an Hand der in der PI-RADS-Klassifikation festgelegten Kriterien.

Die Lokalisation der karzinomsuspekten fokalen Läsion innerhalb der Prostata wurde an Hand eines von Dickinson et al. vorgestellten Schema (Abb. 1) angegeben (Dickinson 2011). Dieses Schema wurde stringent für die Erfassung der bildgebend suspekten Läsionen in der diagnostischen multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata sowie für die Angaben zur Lokalisation der biopsierten fokalen Läsionen während der MRT-gestützten Prostatabiopsie und der Lokalisation der Regionen mit Karzinomnachweis im histologischen Befund angewandt.

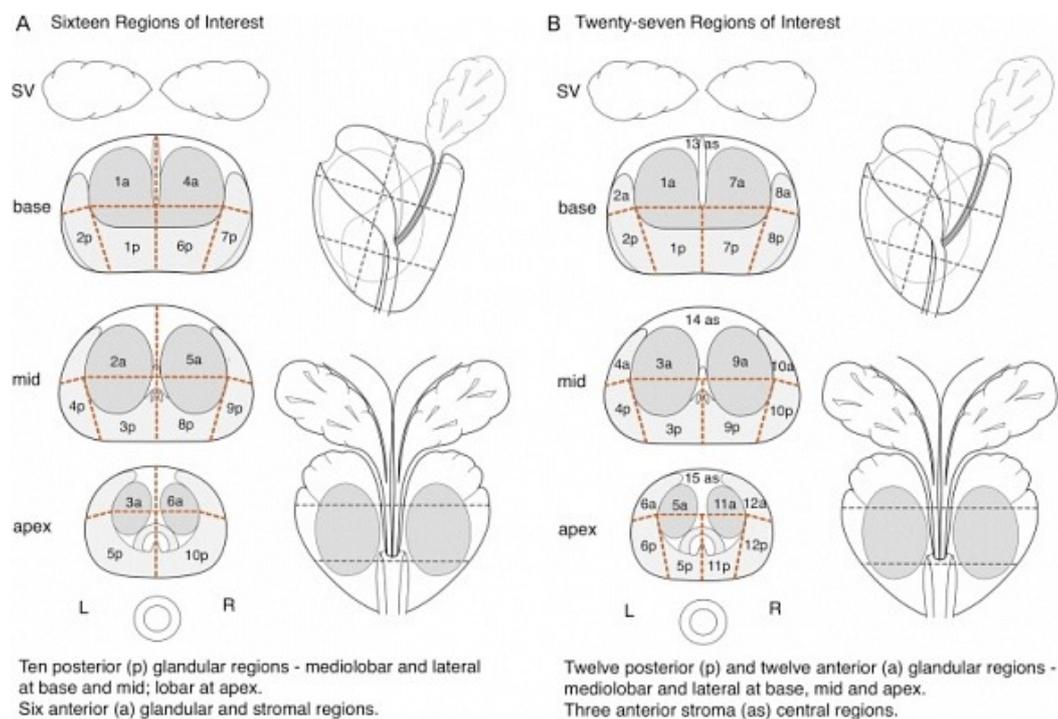


Abbildung 1 Schemata zur Lokalisation fokaler Läsionen nach Dickinson et al. (Dickinson 2011). Beide Schemata unterteilen die Prostata mittels einer gedachten Linie in einen anterioren Bereich (mit Suffix „a“ bezeichnet), welcher einer systematischen Standardbiopsie möglicherweise nicht zugänglich ist und einen posterioren Bereich (mit Suffix „p“ bezeichnet), der mittels TRUS-gestützter systematischer Biopsie erreichbar sein sollte.

(A) standardisiertes Befundungsschema mit 16 Regionen (minimale Anzahl der definierten Regionen): dieses Schema wurde den Lokalisationsangaben in der vorliegenden Arbeit zu Grunde gelegt.

(B) standardisiertes Befundungsschema mit 27 Regionen (optimale Anzahl der definierten Regionen).

Mit der Einführung der überarbeiteten Empfehlungen zur strukturierten radiologischen Befundung nach PI-RADS™, Version 2, ab Anfang 2015 wurde das Schema zur Lokalisation fokaler Läsionen gegenüber diesem vorher angewandten Schema modifiziert und die Bezeichnung der einzelnen Regionen geändert (Weinreb 2016). Da die Datenerfassung für diese Arbeit bereits vor Einführung der PI-RADS™, v2, gestartet wurde und eine korrekte Übertragung zwischen beiden Schemata auf Grund der unterschiedlich definierten Regionen nicht ohne weiteres möglich ist, wurde in dieser Arbeit an dem älteren Schema nach Dickinson festgehalten (Dickinson 2011). Für die Erfassung größerer Läsionen ergab sich die Schwierigkeit, dass sich einige Befunde nicht eindeutig auf eine im Schema angegebene Region lokalisieren ließen, sondern das Wachstumsmuster der im Befund beschriebenen Läsion mehrere der im Schema definierten Regionen umfasste. Für die Beschreibung dieser größeren Läsionen wurden alle beteiligten Regionen erfasst.

Die histologischen Untersuchungen der MR-biopsisch gewonnenen Stanzbiopate wurden am Institut für Pathologie „Georg Schmorl“ des Städtischen Klinikums Dresden (Leiter: Prof. Dr. med. G. Haroske/Fr. PD Dr. med. habil. C. Jakob) vorgenommen. Für jedes einzelne Biopat wurde die gesamte Zylinderlänge erfasst. In den Biopaten mit Karzinomnachweis wurden der individuelle Gleason-Score und der prozentuale Tumoranteil an der Gesamtzylinderlänge angegeben.

An Hand der histologischen Befunde wurde in Anlehnung an die von einer internationalen Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Kriterien („START-Kriterien“) die Bestimmung der klinischen Signifikanz der diagnostizierten Prostatakarzinome vorgenommen (Moore 2013). Jegliches Prostatakarzinom mit einem Gleason Muster ≥ 4 oder mit einer Gesamtlänge von > 5 mm in den entnommenen Stanzzyindern wurde dabei als klinisch signifikant klassifiziert.

Komplikationen, die im Zusammenhang mit der durchgeführten in-bore Prostatabiopsie auftraten, wurden entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst (Dindo 2004, Mitropoulos 2012).

2.2. Technik der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Die perioperative Standardmedikation umfasste Levofloxacin 250 mg und/oder 4,5 g Piperacillin/Tazobactam i. v. als single-shot-Breitbandantibiose und 20 mg i. v. Butylscopolamid als Darmrelaxans. Optional auf Patientenwunsch wurden 5 mg Midazolam als Sedierung verabreicht. Sämtliche Eingriffe erfolgten im MRT (06/2011 bis 01/2014 GE SignaHDxt, 1,5 T; ab 05/2014 GE Discovery™MR 750, 3T) in median ausgerichteter Bauchlage (Abb. 2 und 4). Für die Bildgebung wurde eine 8-Kanal Oberflächenspule (GE cardiac coil) verwendet.



Abbildung 2 Mediane Lagerung des Patienten auf dem MRT-Tisch



Abbildung 3 Biopsievorrichtung DynaTRIM, (InvivoCorp, Gainesville, Fl)



Abbildung 4 Vollständige Darstellung der Patientenlagerung mit Oberflächenspule

Als Lokalanästhetikum fand rektal appliziertes 2 % Lidocain-Gel Verwendung. Nach einer digital rektalen Untersuchung wurde eine mit Gadolinium-Chelat-Gel gefüllte MRT-kontrastierende Nadelführung im Rektum platziert und anschließend an Hand der Nadelführung die Biopsievorrichtung (DynaTRIM, InvivoCorp, Gainesville, Fl; *Abb. 3*) positioniert.

Anschließend wurden die ersten Planungssequenzen (T2-Wichtung; sagittal und axial) akquiriert. An Hand dieser Sequenzen erfolgte an der Workstation die Berechnung der Koordinaten für die Ausrichtung der Nadelführung auf die Indexläsion (*Abb. 5* und *6*). Nach Einstellung der Läsion wurden Kontrollsequenzen (T2-Wichtung; optional DCE, DWI) gemessen, um die korrekte Lagebeziehung zwischen Nadelführung und Indexläsion zu überprüfen.

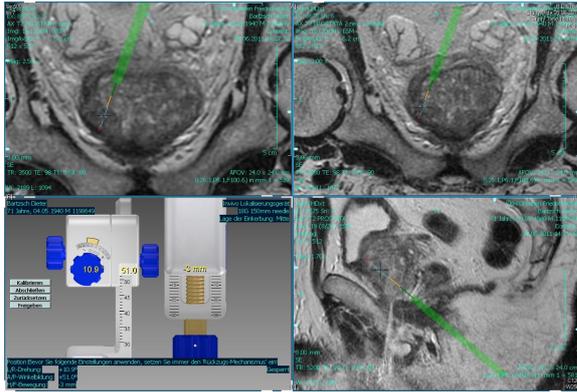


Abbildung 5 Interventionsplanung auf der Workstation, Screenshot

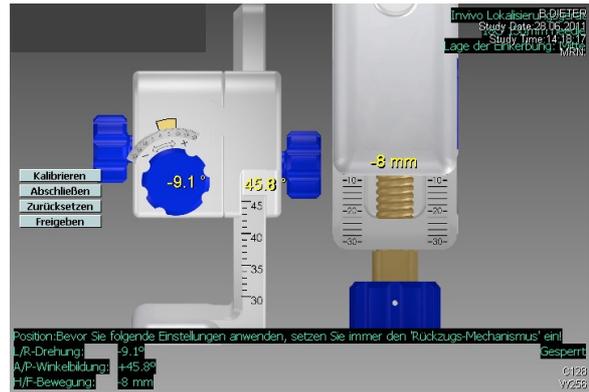


Abbildung 6 Screenshot des Bildes der Workstation: Vergrößerung der DynaTRIM-Biopsieeinheit mit beispielhafter Koordinatenangabe

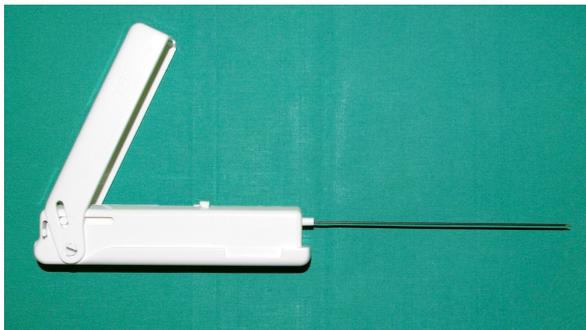


Abbildung 7 MRT-fähige vollautomatische Biopsiepistole

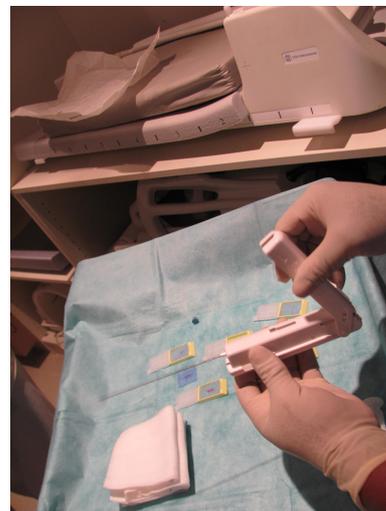


Abbildung 8 Biopsiepistole aufgespannt, auf dem Interventionstisch mit Schaumstoffträgern ausgekleidete Biopsiekassetten

Nach Bestätigung der korrekten Ziellage der Nadelführung wurde aus den Zielläsionen mindestens ein Stanzbiopiat mit einer MRT-geeigneten vollautomatischen 18 G-Doppelschuss-Biopsiepistole (TSK Laboratory, Tochigi-Ken, Japan; Abb. 7) entnommen. Die Länge der jeweils zu verwendenden Biopsiepistolen wurde durch die Software berechnet und vorgegeben (150 mm oder 175 mm). Die Stanzbiopiate wurden einzeln in Biopsiekassetten mit Schaumstoffträgern asserviert (Abb. 8).

Wichtung/ Sequenz	Schnitt- richtung	Echo-Zeit/ Repetition	Bildfeld	Schichtdicke	Akquisitions- zeit
Sag T2 PROST KALIBRIERUNG	sagittal	120 / 3208	24 cm	3 mm	2:47 min
Ax T2 FRFSE HR	axial	120 / 5166	18 cm	3 mm	4:13 min
AX T2 Planungskontrolle	axial	120 / 3789	18 cm	3 mm	1:54 min
optional:					
AX DISCO Dyn	axial	Min. / Flipwinkel 12	25 cm	3 mm	5 min
AX DWI Focus	axial	Min. / 4000	18 cm	3 mm	4:56 min

Table 1 MRT Sequenzen zur Interventionsplanung

2.3. Statistische Analysen

Die Patientendaten wurden prospektiv in einer Datenbank mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Numbers 09 ver. 2.2 von Apple Inc. (vergleichbar Microsoft Excel) erfasst. Statistische Berechnungen erfolgten mit SPSSStatistics 20.0.0.

Für univariate Analysen wurde bei symmetrisch verteilten kontinuierlichen Variablen der t-Test und für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Bei nominalen Variablen wurde der exakte Test von Fisher angewandt.

Zur Ergänzung der univariaten Analysen wurde unter Berücksichtigung der untereinander vorhandenen Korrelationen eine multivariate Betrachtung unter Verwendung der logistischen Regressionsanalyse vorgenommen.

Alle statistischen Bewertungen basieren auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Die Tests wurden ohne Alpha-Adjustierung vorgenommen. Daher sollten die Ergebnisse im explorativen Sinne interpretiert werden.

3. Ergebnisse

3.1. Interventionsfrequenz

Zwischen Juni 2011 und Dezember 2015 wurden am Städtischen Klinikum Dresden 140 konsekutive MRT-gestützte Prostatabiopsien an 133 Patienten vorgenommen. Der Rückgang im Jahr 2014 ist auf den Umbau von einem 1,5 T auf ein 3-T-Gerät zurückzuführen, der mit einer vier Monate währenden Unterbrechung sowohl der diagnostischen multiparametrischen MRT-Untersuchungen als auch der MRT-gestützten Prostatabiopsie einherging (Abb. 9).

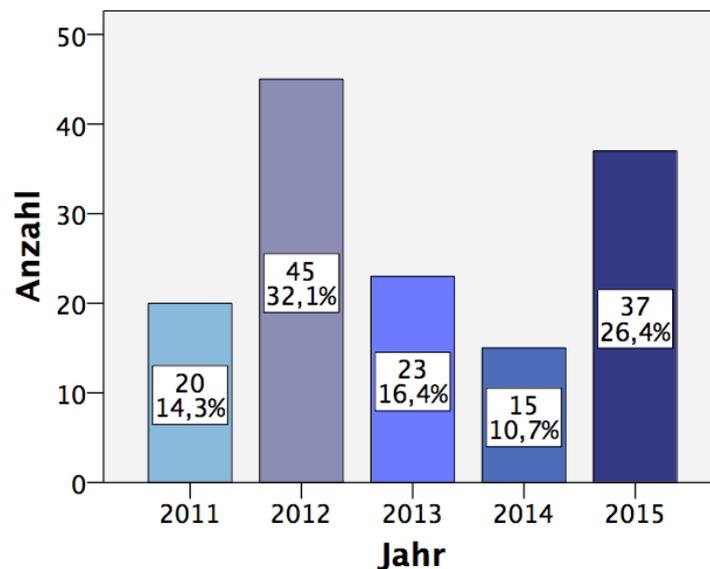


Abbildung 9 jahresweise Darstellung der Anzahl von im Untersuchungszeitraum erfolgten MRT-gestützten Prostatabiopsien

3.2. Wiederholungseingriffe

Sieben Patienten erhielten im betrachteten Zeitraum jeweils zwei MRT-gestützte Prostatabiopsien. Bei zwei dieser sieben Patienten wurde mit der jeweils ersten MRT-gestützten Prostatabiopsie ein Niedrigrisiko-Prostatakarzinom gesichert. Die genannten Patienten entschieden sich für die Durchführung einer Active Surveillance-Strategie. Die intervallgerechte Kontrollbiopsie im Rahmen der Therapieüberwachung erfolgte wiederholt als MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie. Bei weiteren zwei der sieben genannten Patienten war mit der jeweils ersten MRT-gestützten Prostatabiopsie eine ASAP histologisch diagnostiziert worden. Die Kontrollbiopsie im leitliniengerechten Intervall erfolgte ebenfalls MRT-gestützt. Bei beiden Patienten wurde in der Kontrollbiopsie histologisch ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Drei Patienten wurden durch den einweisenden Urologen zur nochmaligen MRT-gestützten Prostatabiopsie vorgestellt, nachdem in den ambulanten Kontrollen ein weiterer kontinuierlicher PSA-Wert-Anstieg festgestellt wurde. Das Intervall

zwischen MRT-gestützter Erst- und Folge-Biopsie betrug bei zwei Patienten übereinstimmend 30 Monate, bei einem Patienten 33 Monate. Mit der wiederholten MRT-gestützten Prostatabiopsie wurde bei allen drei Patienten kein Prostatakarzinom nachgewiesen.

3.3. Demografische Charakteristika

3.3.1. Patientenalter zum Zeitpunkt der Biopsie

Zum Zeitpunkt der Intervention betrug das mittlere Alter $66,7 \pm 7,4$ Jahre (Median: 68 Jahre, range: 47-81).

	2011	2012	2013	2014	2015	gesamt
Alter (MW) \pm Standardabweichung	65,9 \pm 5,6	65,7 \pm 8	69,4 \pm 5,9	66,1 \pm 5,6	67 \pm 8,8	66,7 \pm 7,4
Median	67,5	68	69	66	71	68
range	55-73	49-78	61-81	55-75	47-77	47-81

Table 2 jahresweise Darstellung des Patientenalters zum Untersuchungszeitpunkt. Ein statistisch signifikanter Altersunterschied bestand nicht ($p=0,279$).

3.3.2. Indikationen zur MRT-gestützten Prostatabiopsie

Die der MRT-gestützten Prostatabiopsie jeweils zu Grund liegende Indikation war in 108 Fällen (77,1%) die Kombination aus einer auffälligen PSA-Wert-Dynamik in den ambulanten Laborwertkontrollen sowie einer suspekten fokalen Läsion in der multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata nach vorangegangener Prostatabiopsie ohne Karzinomnachweis. Die Anzahl der jeweils erfolgten Vorbiopsien ist unten ausführlich dargestellt.

In insgesamt 16 Fällen (11,4%) erfolgte die MRT-gestützte Prostatabiopsie auf Grund einer Präkanzerose im histologischen Befund einer vorangegangenen Prostatabiopsie. In 7 (5%) Fällen bestand die Präkanzerose in einer HG-PIN, in 9 (6,4%) Fällen war die Präkanzerose eine ASAP.

Bei 5 Patienten (3,6%) wurde die gezielte MRT-gestützte Prostatabiopsie auf ausdrücklichen Patientenwunsch primär durchgeführt. Die Durchführung einer systematischen TRUS-gestützten als Erstbiopsie wurde von diesen Patienten abgelehnt.

In 4 Fällen (2,9%) erfolgte die MRT-gestützte Prostatabiopsie als Kontrollbiopsie im Rahmen einer Active Surveillance-Strategie. Hierbei war die histologische Sicherung des Prostatakarzinoms bei zwei Patienten mittels einer MRT-gestützten Prostatabiopsie in der

eigenen Einrichtung erfolgt. Bei zwei Patienten war ein Niedrigrisiko-Prostatakarzinom jeweils in einer auswärtigen Einrichtung gesichert worden - bei einem Patienten nach systematischer TRUS-gestützter Prostatabiopsie, bei einem weiteren Patienten als inzidentelles Prostatakarzinom nach einer TUR-P. Diese Patienten stellten sich gezielt zur MRT-gestützten Kontrollbiopsie in unserer Einrichtung vor.

In vier Fällen (2,9%) erfolgte die bioptische Abklärung einer fokalen Läsion der Prostata, die in einer bildgebenden Darstellung des Beckens aus anderer Indikation als karzinomsuspekt beschrieben wurde. In diesen Fällen lagen keine weiteren klinisch/paraklinisch karzinomsuspekten Befunde wie zum Beispiel eine PSA-Wert-Erhöhung oder ein auffälliger Tastbefund bei der digital-rektalen Untersuchung vor. Die bei diesen Patienten im Vorfeld vorgenommene Schnittbild-Diagnostik war je 3 mal eine MRT-Becken-Untersuchung, in einem Falle eine Becken-CT-Untersuchung.

Bei drei Patienten (2,1%) wurde die zielgerichtete MRT-gestützte Prostatabiopsie bei bereits gesichertem Prostatakarzinom zum lokalen Staging in Vorbereitung auf eine fokale Therapie vorgenommen.

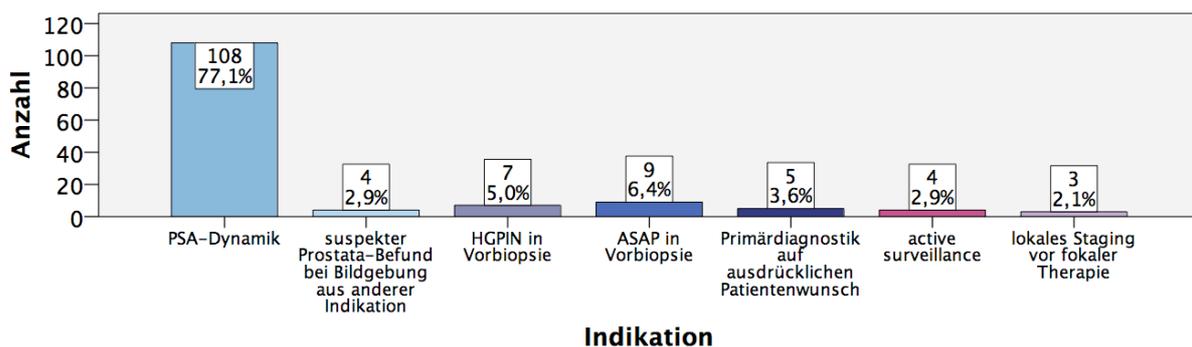


Abbildung 10 Darstellung der Indikationen zur MRT-gestützten Prostatabiopsie

3.3.3. Anzahl Vorbiopsien

Im Mittel waren bei den Patienten im Vorfeld $1,9 \pm 1,2$ (Median: 2; range: 0-6) Prostatabiopsien erfolgt.

In zehn Fällen (7,1%) war die MRT-gestützte Prostatabiopsie für die betreffenden Patienten die erste Prostatabiopsie. Von diesen zehn Fällen erfolgte bei fünf Patienten (3,6%) die histologische Primärdiagnostik bei Verdacht auf Prostatakarzinom auf ausdrücklichen Patientenwunsch als zielgerichtete MRT-gestützte Prostatabiopsie. In vier Fällen (2,9%) erfolgte die bioptische Abklärung einer bildgebend fokalen Läsion der Prostata, die in einer bildgebenden Darstellung des Beckens aus anderer Indikation als karzinomsuspekt beschrieben wurde (s. o.). Bei einem Patienten war die Diagnose eines inzidentellen Prostatakarzinoms an Hand der histologischen Untersuchung des Resektats nach TUR-P in

einer auswärtigen Klinik gesichert worden (Prostatakarzinom T1a, Gleason 3 + 3 = 6). Die intervallgerechte erste Kontrollbiopsie im Rahmen der Therapieüberwachung bei Active Surveillance erfolgte in Form der MRT-gestützte Prostatabiopsie. In 130 Fällen (92,9%) stellte die MRT-gestützte Prostatabiopsie für die Patienten eine Folge-Biopsie dar.

Anzahl Vorbiopsien	Häufigkeit	Prozent
0	10	7,1
1	53	37,9
2	40	28,6
3	25	17,9
4	9	6,4
5	2	1,4
6	1	0,7
gesamt	140	100

Tabelle 3 Anzahl der erfolgten Vorbiopsien im beschriebenen Patientenkollektiv

3.3.4. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

3.3.4.1. PSA-Wert vor MRT-gestützter Prostatabiopsie

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Vorbereitung auf die MRT-gestützte Prostatabiopsie in unserer Einrichtung ein PSA-Wert bestimmt. Der Mittelwert betrug $9,6 \mu\text{g/l} \pm 5,4$ (Median: $7,9 \mu\text{g/l}$; range: $0,8\text{-}30,6 \mu\text{g/l}$).

Die Verteilung der präoperativ bestimmten PSA-Werte in Bereichen zwischen 0 und $<4 \mu\text{g/l}$, zwischen 4 und $<10 \mu\text{g/l}$, zwischen 10 und $<20 \mu\text{g/l}$ sowie einem Bereich $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ist in *Abb. 11* dargestellt.

Bei den Patienten mit einem PSA-Wert unter $4 \mu\text{g/l}$ handelt es sich um eine heterogene Patientengruppe. Für zwei jüngere Patienten war der PSA-Wert alterskorrigiert bereits bei einem Wert $<4 \mu\text{g/l}$ suspekt. Drei weitere Patienten mit einem PSA-Wert $<4 \mu\text{g/l}$ hatten einen suspekten Befund in der Bildgebung aus anderer Indikation, ein Patient hatte eine ASAP in einer Vorbiopsie. Bei einem Patienten zur Kontrollbiopsie im Rahmen einer Active Surveillance war im Rahmen einer TUR-P ein inzidentelles Prostatakarzinom ohne einhergehende PSA-Wert-Erhöhung gesichert worden (s. o.). Bei zwei Patienten waren in der ambulanten Untersuchung PSA-Wert-Erhöhdungen aufgefallen, bei der PSA-Wert-Bestimmung vor Biopsie im eigenen Labor wurde die PSA-Wert-Erhöhdung nicht bestätigt.

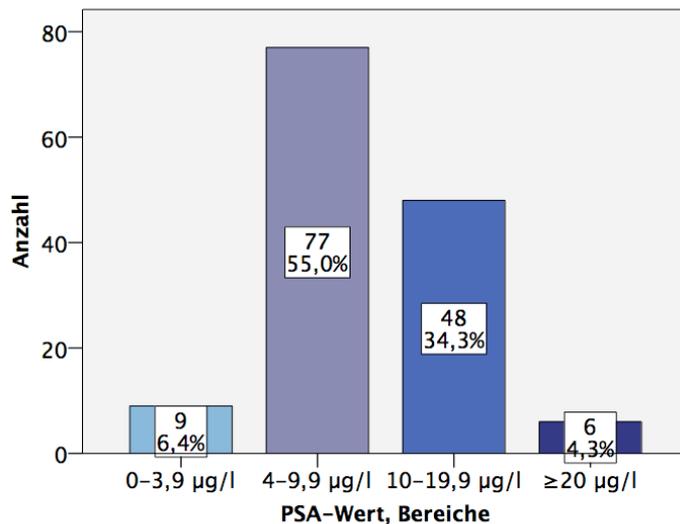


Abbildung 11 Darstellung der Häufigkeit der PSA-Werte, unterteilt in PSA-Wert-Bereiche

3.3.4.2. freies PSA (fPSA)

In insgesamt 93 Fällen (66,4%) dieser Serie lag der bestimmte Wert des Gesamt-PSA in einem Bereich zwischen 4 und 12 µg/l. In diesen Fällen wurde eine Bestimmung des freien PSA-Wertes (fPSA) sowie konsekutiv des fPSA/PSA-Quotienten vorgenommen. Der fPSA-Wert war im Mittel $1,1 \mu\text{g/l} \pm 0,6$ (Median: $1 \mu\text{g/l}$; range: $0,3-3,6 \mu\text{g/l}$).

3.3.4.3. fPSA/PSA-Quotient

Aus diesen 93 Fällen, bei denen das fPSA bestimmt wurde, ließ sich der Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA berechnen. Der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA war im Mittel

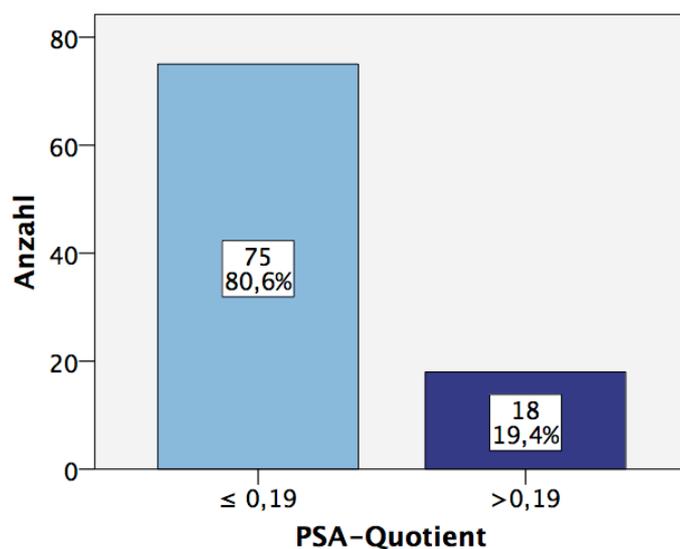


Abbildung 12 Häufigkeit der PSA-Quotienten, Darstellung unterteilt in Quotienten $\leq 0,19$ und Quotienten $> 0,19$

0,14 ± 0,06 (Median: 0,14; range: 0,04 - 0,35). In 75 von 93 Fällen (80,6%) lag ein fPSA/PSA-Quotient ≤ 0,19 vor. In 18 von 93 Fällen (19,4%) lag ein fPSA/PSA-Quotient > 0,19 vor (Abb. 12).

3.3.5. Prostatavolumen

3.3.5.1. Prostatatavolumen

Das vor den jeweiligen Interventionen errechnete durchschnittliche Prostatavolumen betrug 40,9 ± 19,1 ccm (Median: 37,3 ccm; range: 6-121 ccm).

	<25 ccm	25-49,9 ccm	50-74,9 ccm	75 - 99,9 ccm	≥100 ccm	gesamt
Anzahl	30	71	30	8	1	140
Prozent	21,4 %	50,7 %	21,4 %	5,7 %	0,7 %	100 %

Tabelle 4 gemessene Prostatavolumen, in Gruppen unterteilt

3.3.5.2. PSA-Dichte

Die aus Prostatavolumen und PSA-Wert errechnete PSA-Dichte war im Mittel 0,3 ± 0,26 µg//ccm (Median: 0,21 µg//ccm; range: 0,03 - 1,53 µg//ccm).

Bei 44 Patienten (31,4%) war die PSA-Dichte ≤ 0,15 µg//ccm. Bei 96 Patienten (68,6%) wurde eine PSA-Dichte > 0,15 µg//ccm berechnet.

3.3.6. Digital rektale Untersuchung

In 132 Fällen lag ein Ergebnis der digital rektalen Untersuchung vor. In einem Fall war die rektale Untersuchung schmerzbedingt nicht durchführbar, in sieben Fällen ist das Ergebnis der rektalen Untersuchung unbekannt. In 17 von 132 Fällen (12,9%) fand sich ein karzinomsuspekter Tastbefund, in 115 von 132 Fällen (87,1%) war die digital rektale Untersuchung nicht suspekt auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Bei suspekter digital rektaler Untersuchung wurde in 12 von 17 Fällen (70,6%) tatsächlich ein Prostatakarzinom nachgewiesen (Tab. 5).

DRU	Histologie			
	benigne	PCA	ASAP	gesamt
nicht suspekt	59	52	4	115
suspekt	5	12	0	17
unbekannt	3	3	1	7
Untersuchung nicht durchführbar	0	1	0	1
gesamt	67	68	5	140

Tabelle 5 digital rektale Untersuchungsbefunde in Abhängigkeit vom histologischen Befund

3.4. Zeitliche Abstände der Diagnostik

Im Mittel betrug der Abstand zwischen Vorbiopsie und multiparametrischer MRT-Bildgebung der Prostata $21,95 \pm 18,62$ Monate (Median: 15 Monate; range: 0-108 Monate).

Zwischen multiparametrischer MRT-Bildgebung und der konsekutiven MRT-gestützten Prostatabiopsie vergingen im Mittel $2,44 \pm 1,55$ Monate (Median: 2 Monate; range: 0-11 Monate).

3.5. Interventionsdauer

Durchschnittlich betrug die Dauer der Intervention $64,46 \pm 28,4$ min (Median: 62,5 min; range: 18-136 min). Hinsichtlich der durchschnittlichen Interventionsdauer bestand innerhalb der hier betrachteten Jahreszeiträume ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

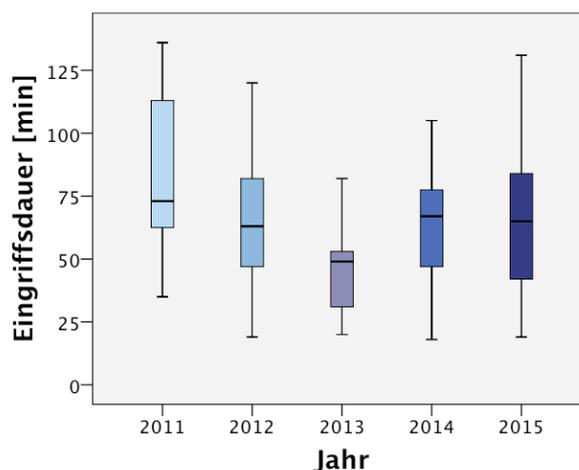


Abbildung 13 Entwicklung der Eingriffsdauer im betrachteten Zeitraum

90 Untersuchungen erfolgten im 1,5-T-MRT, 50 Untersuchungen wurden ab 05/2014 im 3-T-MRT vorgenommen. Im 1,5-T-MRT dauerten die Untersuchungen im Mittel 64,3 min, im 3-T-MRT im Mittel 64,76 min ($p=0,927$).

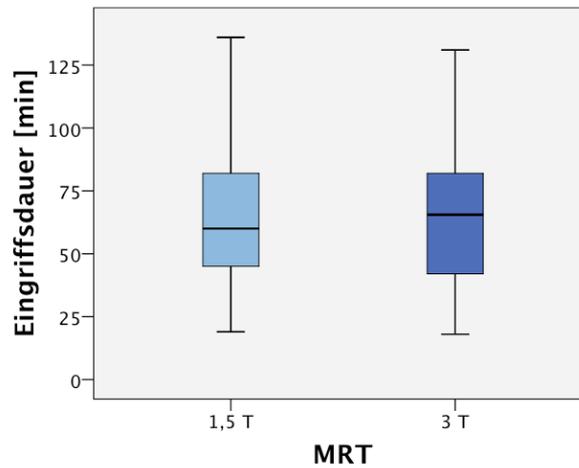


Abbildung 14 Gegenüberstellung der Eingriffsdauern im 1,5-T- und im 3-T-MRT

3.6. Anzahl und Lokalisation der fokalen Läsionen

3.6.1. Anzahl und Lokalisation der im diagnostischen multiparametrischen MRT beschriebenen fokalen Läsionen

Insgesamt wurden in den mpMRT-Untersuchungen der Prostata, welche der MRT-gestützten Prostatabiopsie vorgeschaltet waren, für die hier betrachteten Fälle 287 fokale - in unterschiedlichem Ausmass karzinomsuspekte - Läsionen beschrieben.

Im Mittel wurden $2,1 \pm 1,2$ (Median: 2; range: 1-7) fokale Läsionen je biopiertem Fall in der präinterventionellen mpMRT-Diagnostik beschrieben.

Da die Datenerhebung zu dieser Patientenserie vor der Einführung der PI-RADS-Klassifikation in die klinische Praxis begonnen wurde, liegt eine Klassifikation der fokalen Läsionen nach PI-RADS™ v2 nur für 32 Fälle ab 03/2015 vor (s. u.).

Die Anwendung des von Dickinson et al. 2011 vorgestellten Schemas erlaubt die Zuteilung der definierten fokalen Läsion in zwei Ebenen des Raumes: von posterior nach anterior sowie von basal nach apikal. Eine detaillierte tabellarische Auflistung der im diagnostischen mpMRT in unterschiedlichem Ausmaß als suspekt beschriebenen Läsionen, der biopierten fokalen Läsionen und der Lokalisationen mit Prostatakarzinomnachweis findet sich im Anhang II ab Seite 105. Eine daraus abgeleitete grafische Darstellung der topografischen Zuordnung in einem an Dickinson et al. angelehnten Lokalisationsschema findet sich ebenfalls im Anhang dieser Arbeit (Dickinson 2011). Zusammengefasst waren 95 (33,1%) der in der multiparametrischen MRT-Diagnostik definierten einzelnen fokalen Läsionen anterior gelegen

und 149 (51,9%) fokale Läsionen in posterioren Bereichen der Prostata. In 15% (n=43) umfassten die großvolumigeren fokalen Läsionen sowohl anteriore als auch posteriore Bereiche der Prostata. Basal wurden in der Diagnostik 91 fokale Läsionen (31,7%) beschrieben, in der mittleren Ebene 93 Läsionen (32,4%) und apikal 77 fokale Läsionen (26,8%).

3.6.2. Anzahl und Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen

Bei der MRT-gestützten Prostatabiopsie wurden insgesamt 331 in unterschiedlichem Ausmass karzinomsuspekte Areale bioptiert. Im Mittel wurden je Fall $2,4 \pm 0,7$ (Median 2; range: 1-5) karzinomsuspekte Areale bioptisch abgeklärt.

Die bioptisch abgeklärten fokalen Läsionen waren in 117 Fällen (35,5%) anterior gelegen, in 161 Fällen (48,6%) posterior gelegen und in 52 (15,8%) Fällen waren die Läsionen übergreifend mit Anteilen in anterioren und posterioren Bereichen gelegen. In der vertikalen Ebene waren 99 Läsionen (30%) basal, 128 Läsionen (38,8%) in der Mitte und 88 Läsionen (26,7%) apikal gelegen. Übergreifende Läsionen mit Anteilen basal und in der mittleren Ebene waren in 11 Fällen (3,3%) nachzuweisen und mit Anteilen sowohl in der Prostatamitte als auch apikal in 4 Fällen (1,2%).

3.6.3. Anzahl und Lokalisation karzinompositiver Läsionen

In 95 der 331 bildgebend fokalen Läsionen wurde tatsächlich ein Prostatakarzinom gesichert. Bei den bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen war folgende räumliche Verteilung nachweisbar (Tab. 6):

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Lokalisation in der Sagittalebene		
anterior	29	30,5 %
posterior	50	52,6 %
anterior und posterior	16	16,8 %
gesamt	95	100 %
Lokalisation in der Frontalebene		
basal	17	17,9%
Mitte	41	43,2%
apikal	32	33,7%
basal und Mitte	5	5,3%
gesamt	95	100 %

Table 6 Lokalisation karzinompositiver Läsionen

3.7. Anzahl entnommener Biopate und Zylinderlängen

3.7.1. Anzahl entnommener Biopate

951 Biopate wurden im hier betrachteten Zeitraum insgesamt entnommen. Bezogen auf die Gesamtzahl der biopsierten Fälle waren das im Mittel $6,79 \pm 2,3$ entnommene Biopate je Fall (Median 6; range: 2-15). Bezogen auf die Anzahl biopsierter fokaler Läsionen war der Mittelwert der entnommenen Stanzbiopate $2,36 \pm 0,7$ (Median 2; range: 1-5).

3.7.2. Zylinderlängen

Die mittlere Zylinderlänge aller stanzbiopsisch gewonnenen Biopate betrug $9,6 \pm 4,8$ mm (Median: 9 mm; range: 2-55 mm). Der Mittelwert von Biopaten mit benigner Histologie war $9,2 \pm 4,4$ mm (Median: 9 mm; range: 2-27 mm). Bei Biopaten mit Prostatakarzinomnachweis war die mittlere Zylinderlänge $10,8 \pm 5,8$ mm (Median: 10 mm; range 3-55 mm). Der Unterschied hinsichtlich der mittleren Zylinderlänge zwischen Stanzbiopaten mit und Stanzbiopaten ohne Prostatakarzinomnachweis war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.8. Histologische Ergebnisse

3.8.1. Gesamtdetektionsrate

Die Gesamtdetektionsrate an Prostatakarzinomen betrug 48,6% (68 von 140 Fällen; 95%-Konfidenzintervall 40-57%). In fünf Fällen (3,6%; 95%-Konfidenzintervall 1,2-8,1%) wurde mittels der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie eine ASAP gesichert. In 47,9% (67 von 140 Fällen; 95%-Konfidenzintervall 39,3-56,5%) zeigte die histologische Untersuchung der entnommenen Biopate einen benignen Befund.

3.8.2. Detektionsrate im Primärsetting und bei Folgebiopsien

Bei Biopsie-naiven Patienten (n=10) wurde in 8 Fällen (80%; 95%-Konfidenzintervall 50-110%) ein Prostatakarzinom gesichert.

Bei denjenigen Patienten, für die die MRT-gestützte Biopsie eine Folgebiopsie darstellte (n=130), war die Detektionsrate 46,2% (60 Fälle mit prostatakarzinom-positiver Histologie, 95%-Konfidenzintervall 37-55%).

3.8.3. Detektionsrate ohne Kontrollbiopsien bei gesichertem Prostatakarzinom

Die hier gestellte Patientenserie umfasst sieben Patienten, bei denen bei bereits gesichertem Prostatakarzinom eine MRT-gestützte Kontrollbiopsie durchgeführt wurde - in vier Fällen im Rahmen einer Active Surveillance-Strategie, in drei Fällen als zielgerichtete Biopsie in Vorbereitung auf eine fokale Hifu-Therapie. Das histologisch bereits gesicherte Prostatakarzinom wurde in dieser Subgruppe in sechs von sieben Fällen bestätigt (85,7%,

95%-Konfidenzintervall 51-121%). In einem Fall aus der Untergruppe der Patienten in Vorbereitung auf eine fokale Therapie wurde in der zielgerichteten Biopsie kein Prostatakarzinom nachgewiesen.

Diese sieben genannten Fälle mit bekanntem Prostatakarzinom ausgeschlossen, betrug die Primärdetektionsrate an Prostatakarzinom mittels MRT-gestützter Prostatabiopsie 45,9% (61/133, 95%-Konfidenzintervall 37-54%).

3.8.4. Gleason-Score bei gesichertem Prostatakarzinom

Die Verteilung der stanzbiopsisch angegebenen Gleason-Grade in Abhängigkeit von der Anzahl der erfolgten Vorbiopsien ist in *Tab. 7* wiedergegeben.

Anzahl Vorbiopsien	Anzahl Fälle	Karzinomnachweis	Anzahl Gl. 6	Anzahl Gl. 7a	Anzahl Gl. 7b	Anzahl Gl. 8	Lokalrezidiv*
0	10	8 (80%)	2	2	3	1	0
1	53	26 (49,1%)	8	10	7	0	1
2	40	16 (40%)	7	7	1	1	0
3	25	12 (48%)	5	5	1	1	0
4	9	4 (44,4%)	2	2	0	0	0
5	2	1 (50%)	1	0	0	0	0
6	1	1(100%)	0	1	0	0	0
gesamt	140	68 (48,6%)	25 (36,8%)	27 (39,7%)	12 (17,6%)	3 (4,4%)	1 (1,5%)

Table 7 Darstellung des Gleason-Score-Gradings in der Stanzbiopsie in Abhängigkeit von der Anzahl erfolgter Vorbiopsien.*Rezidiv-Diagnostik mittels MRT-gestützter Prostatabiopsie: bei einem Patienten war eine perkutane Radiotherapie bei Prostatakarzinom erfolgt, ein Gleason-Grading war bei der Kontrollbiopsie nicht möglich

3.8.5. Detektionsrate über den Beobachtungszeitraum

Im Untersuchungszeitraum war eine kontinuierliche Steigerung der Prostatakarzinom Detektionsrate von 25% im Jahr 2011 auf 64,9% im Jahr 2015 zu verzeichnen (*Tab. 8*). Die Unterschiede zwischen den Detektionsraten innerhalb der betrachteten Jahreszeiträume waren statistisch signifikant ($p=0,019$).

Histologie	2011	2012	2013	2014	2015	gesamt
benigne	13	27	9	6	12	67
Prostatakarzinom	5	17	13	9	24	68
ASAP	2	1	1	0	1	5
gesamt	20	45	23	15	37	140
Detektionsrate Prostatakarzinom	25 %	37,8 %	56,5 %	60 %	64,9 %	48,6 %

Tabelle 8 jahresweise Darstellung der histologischen Biopsie-Ergebnisse

3.8.6. Detektionsrate abhängig von den Indikationen

Tab. 9 stellt die Detektionsraten abhängig von den der jeweils durchgeführten MRT-gestützten Prostatabiopsie zu Grunde liegenden Indikation dar.

Indikation	Histologie			gesamt
	benigne	PCA	ASAP	
PSA-Dynamik	57 (40,7%)	48 (34,3%)	3 (2,1%)	108 (77,1%)
suspekte Prostata-Bildgebung aus anderer Indikation	2 (1,4%)	2 (1,4%)	0	4 (2,9%)
HGPIN in Vorbiopsie	4 (2,9%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	7 (5%)
ASAP in Vorbiopsie	3 (2,1%)	6 (4,3%)	0	9 (6,4%)
Primärdiagnostik auf ausdrücklichen Patientenwunsch	0	5 (3,6%)	0	5 (3,6%)
Active Surveillance	0	4 (2,9%)	0	4 (2,9%)
lokales Staging vor fokaler Therapie	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0	3 (2,1%)
gesamt	67 (47,9%)	68 (48,6%)	5 (3,6%)	140 (100%)

Tabelle 9 Prostatakarzinomdetektion in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Biopsie-Indikation

3.8.7. Detektionsrate auf Basis der einzelnen Läsionen

In 95 der 331 biopsierten fokalen Läsionen (28,7%) wurde tatsächlich ein Prostatakarzinom gesichert (95%-Konfidenzintervall 24-34%).

3.8.8. Detektionsrate auf Basis der Stanzbioptate

In 139 von insgesamt 951 entnommenen Stanzbioptaten (14,6%) wurde ein Prostatakarzinom histologisch gesichert (95%-Konfidenzintervall 12-17%).

3.8.9. Zusammenhang zwischen Bildgebung, fokaler Läsion, MRT-gestützter Biopsie und Histologie

Insgesamt wurden in der MRT-Diagnostik 287 fokale Läsionen beschrieben und 331 Läsionen bioptisch abgeklärt (s. o.). Die im Vergleich zur Bildgebung höhere Anzahl bioptierter Läsionen resultiert aus vereinzelt vorgenommenen Biopsien in weniger suspekten Arealen als eine Art „Negativ-Probe“.

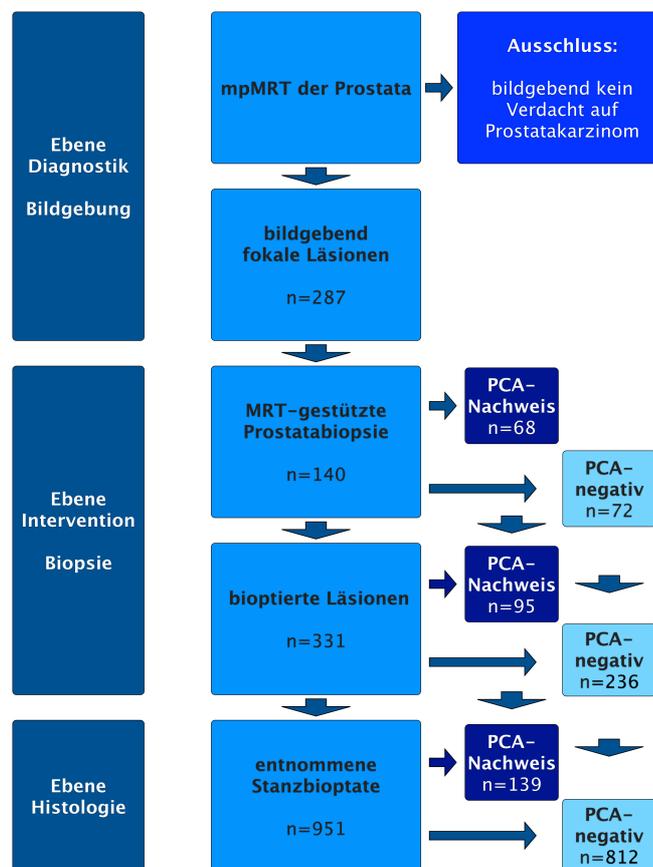


Abbildung 15 Flussdiagramm: grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Bildgebung, zielgerichteter MRT-gestützter Biopsie und den resultierenden histologischen Ergebnissen.

3.8.10. Prostatakarzinomdetektion in Abhängigkeit von der PI-RADS-Klassifikation

Ab 03/2015 wurde der standardisierten Befundübermittlung zu den diagnostischen multiparametrischen MRT-Untersuchungen die PI-RADS-Klassifikation v2 zu Grunde gelegt. Für 32 Patienten lag eine Klassifikation des radiologischen Befundes nach dem PI-RADS Scoring Schema vor. Tab. 10 stellt die im Rahmen der MRT-gestützten Prostatabiopsie

gewonnenen histologischen Ergebnisse der präinterventionell radiologischen Befundung nach der PI-RADS-Klassifikation gegenüber:

PI-RADS	Histologie			gesamt
	benigne	PCA	ASAP	
PI-RADS nicht klassifiziert	58 (41,4%)	46 (32,9%)	4 (2,9%)	108 (77,2%)
PI-RADS 4	8 (5,7%)	8 (5,7%)	0	16 (11,4%)
PI-RADS 5	1 (0,7%)	14 (10%)	1 (0,7%)	16 (11,4%)
gesamt	67 (47,9%)	68 (48,6%)	5 (3,6%)	140

Tabelle 10 Prostatakarzinomdetektion in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden PI-RADS-Klassifikation

Bei 22 von 32 Patienten (68,8%) mit vorliegender PI-RADS-Klassifikation wurde in der histologischen Untersuchung ein Prostatakarzinom gesichert (Tab. 11).

PI-RADS	Gleason-Score in der Stanzbiopsie				gesamt
	3 + 3 = 6	3 + 4 = 7a	4 + 3 = 7b	4 + 4 = 8	
PI-RADS 4	1 (4,5%)	5 (22,7%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	8 (36,4%)
PI-RADS 5	2 (9,1%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	14 (63,6%)
gesamt	3 (13,6%)	12 (54,5%)	5 (22,7%)	2 (9%)	22

Tabelle 11 Gleason-Scoring der detektierten Prostatakarzinome in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden PI-RADS-Klassifikation

3.9. Prädiktive Faktoren für die Prostatakarzinomdetektion - multivariate logistische Regressionsanalyse

Der Vergleich der demografischen Charakteristika zwischen der Patientengruppe mit und der Patientengruppe ohne Prostatakarzinomnachweis zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich des PSA-Wertes, des Prostatavolumens, der PSA-Dichte und der digital rektalen Untersuchung (Tab. 12).

	alle Patienten	PCA +	PCA -	p-Wert
mittleres Alter [a]	66,7	67,6	65,9	0,209
Anzahl Vorbiopsien, MW	1,9	1,8	1,99	0,277
mittlerer PSA-Wert [$\mu\text{g/l}$]	9,6	10,7	8,7	0,017
mittleres Prostatavolumen [ccm]	40,9	33,4	48	<0,05
mittlere PSA-Dichte [$\mu\text{g/l/ccm}$]	0,3	0,38	0,22	<0,05
mittlerer freier PSA-Wert [$\mu\text{g/l}$]	1,1	1	1,2	0,27
fPSA/tPSA-Quotient $\leq 0,19$ [%]	80,6	36,6	44,1	0,06
Anzahl entnommener Stanzzyylinder [n]	6,8	7	6,6	0,262
suspekte DRU [%]	12,9	18,75	7,4	0,044

Tabelle 12 Patientencharakteristika, zweigeteilte Darstellung der Fälle mit (PCA+) und ohne (PCA-) Karzinomnachweis

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren das Prostatavolumen und die PSA-Dichte Prädiktoren für die Prostatakarzinomdetektion. Der PSA-Wert, die Anzahl der erfolgten Vorbiopsien und der Befund der DRU waren hingegen keine Prädiktoren für die Detektion von Prostatakarzinomen (Tab. 13).

	Mittelwert (range)	getestete Kohorten		OR (95%-KI)	p-Wert
Alter [a]	66,7 (47-81)	≤ 60	> 60	0,912 (0,338-2,462)	0,855
Anzahl Vorbiopsien	1,9 (0-6)	≤ 2	> 2	0,876 (0,344-2,231)	0,781
PSA-Wert [$\mu\text{g/l}$]	9,6 (0,8-30,6)	≤ 10	> 10	1,284 (0,481-3,429)	0,617
Prostatavolumen [ccm]	40,9 (6-121)	< 50	≥ 50	0,161 (0,055-0,469)	0,001
PSA-Dichte [$\mu\text{g/l/ccm}$]	0,3 (0,03 - 1,53)	$\leq 0,15$	$> 0,15$	2,97 (1,019-8,653)	0,046
suspekte DRU		ja	nein	1,953 (0,568-6,717)	0,288

Tabelle 13 logistische Regressionsanalyse: Darstellung der getesteten Variablen und der zugehörigen Kategorien

3.10. Betrachtung der Patienten mit Prostatakarzinomnachweis

3.10.1. Prätherapeutische d'Amico-Risikoklassifikation

Das hier betrachtete Patientenkollektiv unterteilte sich entsprechend der d'Amico-Risikoklassifikation vor Einleitung der jeweiligen Therapie wie nachfolgend dargestellt: 18 Patienten (26,9%) erfüllten die Kriterien der Niedrigrisiko-Gruppe, 41 Patienten (61,2%) der Intermediärrisiko-Gruppe und 8 Patienten (11,9%) der Hochrisiko-Gruppe. Bei einem Patienten wurde mittels MRT-gestützter Prostatabiopsie das Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms nach Radiotherapie histologisch gesichert. Bei diesem Patienten war eine Einteilung nach der d'Amico-Risikoklassifikation nicht möglich.

3.10.2. Klinische Signifikanz an Hand der MRT-gestützten Stanzbiopsie

Basierend auf den „START-Kriterien“ waren in dieser Fallserie 56 von 68 detektierten Prostatakarzinomen (82,4%) an Hand der histologischen Befunde nach MRT-gestützter Prostatabiopsie klinisch signifikant.

3.10.3. Therapie nach Prostatakarzinomnachweis

Die nach der Prostatakarzinom-Diagnose in der vorgestellten Patientenserie durchgeführten Folgetherapien sind in *Tab. 14* zusammengefasst.

Therapie	Anzahl (n)
Radikale Prostatektomie	40
Perkutane Radiotherapie	11
LDR-Brachytherapie	2
Active surveillance	5
Hifu-Therapie	5
fokal/Hemiablation	4
Ganzdrüsenbehandlung bei Lokalrezidiv	1
Protonentherapie	2
Hormontherapie	1
Irreversible Elektroporation (IRE)	1
Therapie abgelehnt	1
gesamt	68

Tabelle 14 Therapie nach Prostatakarzinomnachweis

3.10.4. Patienten nach radikaler Prostatektomie

Insgesamt 40 Patienten dieser Serie unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. Bei 30 Patienten erfolgte die radikale Prostatektomie an der eigenen Einrichtung. 10 Patienten wurde in einem auswärtigen Haus operiert. Für 34 Patienten lag der postoperative histologische Befund nach radikaler Prostatektomie vor: von allen Patienten, die an der eigenen Einrichtung operiert wurden (n=30) sowie von vier Patienten, welche in einem auswärtigen Krankenhaus operiert worden sind.

3.10.4.1. Postoperative Histologie nach radikaler Prostatektomie: histopathologisches T-Stadium, Lymphknoten-Status und histopathologisches Gleason-Grading

In *Abb. 16a* wird die Verteilung der T-Stadien am histologischen Befund nach radikaler Prostatektomie wiedergegeben, in *Abb. 16b* das histopathologische Gleason-Grading nach radikaler Prostatektomie:

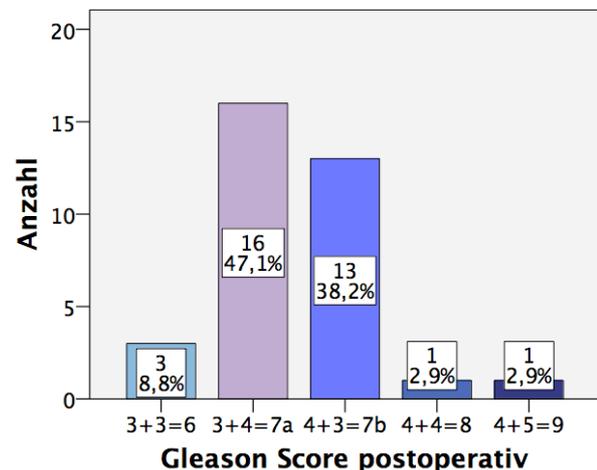
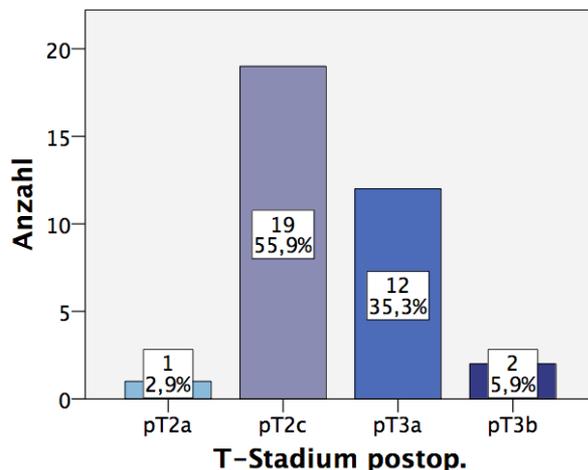


Abbildung 16a Häufigkeit des postoperativen T-Stadiums

Abbildung 16b Häufigkeit des postoperativen Gleason-Scores

Bei 33 Patienten (97,1%) mit vorliegendem histologischen Befund erfolgte eine pelvine Lymphadenektomie. Eine lymphogene Metastasierung wurde in keinem Fall nachgewiesen. Ein tertiäres Gleason Muster wurde in 5 der 34 postoperativen Befunde angegeben (14,7%): 1 tertiäres Gleason Muster 4 bei einem Gleason Score 3 + 3 = 6 Befund sowie 4 tertiäre Gleason Muster 5 jeweils bei Gleason Score 4 + 3 = 7b Befunden.

3.10.4.2. Postoperative Histologie nach radikaler Prostatektomie: Gradingänderungen nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zum Grading am Stanzbiopstat

In 19 von 34 Fällen (55,9%) wurde der prätherapeutische biopische Gleason-Score am Prostatektomie-Präparat bestätigt. Bei 14 Patienten (41,2%) erfolgte ein Upgrading nach

radikaler Prostatektomie. Bei einem Patienten (2,9%) wurde postoperativ ein Downgrading von Gleason 7b auf Gleason 7a vorgenommen.

Ein Upgrading wurde zu 57,1% (n=8) von Gleason 6, zu 35,7% (n=5) von Gleason 7a und zu 7,1% (n=1) von Gleason 7b ausgehend vorgenommen. Die Differenz der Grading-Änderungen betrug zu 80% (n=12) eine Stufe und zu 20% (n=3) zwei Stufen.

3.10.5. Patienten mit Kontrollbiopsien im Rahmen einer Active Surveillance oder vor fokaler Therapie

Sieben Patienten mit bereits bekanntem Patientenkarzinom wurden im Rahmen von Kontrollbiopsien rebiopsiert. Bei den vier Patienten innerhalb eines Active Surveillance Protokolls wurde bei der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie die Indexläsion in allen Fällen identifiziert. In einem Fall wurde im Rahmen der Kontrollbiopsie ein Upgrading vorgenommen.

Vor fokaler Therapie erfolgte die Re-Biopsie zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms des nicht befallenen Prostata-Seitenlappens oder bei Verdacht auf eine ausgedehntere beziehungsweise höhergradigere Tumor-Situation als bei der Primärbioptie erfasst.

In *Tab. 15* sind die Patienten mit bereits gesichertem Prostatakarzinom tabellarisch zusammengefasst:

Fall	Alter [a]	Indikation	PSA-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Gleason-Score in Erstbiopsie	Gleason-Score in Kontrollbiopsie	weitere Therapie
I JZ	61	AS	6,9	3 + 3 = 6	3 + 4 = 7a	RPX
II FH	61	AS	6,81	3 + 3 = 6	3 + 3 = 6	RPX
III RM	70	AS	7,82	3 + 3 = 6	3 + 3 = 6	AS
IV HDH	59	AS	1,14	3 + 3 = 6	3 + 3 = 6	AS
V PR	72	FT	7,12	3 + 4 = 7a	kein Karzinomnachweis	FT
VI GW	71	FT	16,33	3 + 3 = 6	3 + 4 = 7a	RPX
VII TG	53	FT	2,52	3 + 3 = 6	3 + 4 = 7a	FT

Tabelle 15 Patienten mit MRT-gestützter Kontrollbiopsie bei bekanntem Prostatakarzinom. Abkürzungen: AS - Active Surveillance, FT - fokale Therapie, RPX - radikale Prostatektomie

3.11. Komplikationen der MRT-gestützten Prostatabiopsie

3.11.1. Intraoperative Komplikationen

Im Beobachtungszeitraum wurden bei der vorgestellten Patientenserie intraoperativ keine Komplikationen gesehen.

3.11.2. Postoperative Komplikationen

Bei insgesamt neun Patienten wurden postinterventionell Komplikationen registriert (Gesamtkomplikationsrate 6,4%). Am häufigsten (n=5) traten fieberhafte Harnwegsinfektionen mit (n=3) und ohne Bakteriämie (n=2) auf. Bei den mikrobiologischen Untersuchungen im Rahmen der postinterventionellen Harnwegsinfektion in der eigenen Einrichtung wurde bei allen genannten Patienten Escherichia coli als Erreger der Harnwegsinfektionen nachgewiesen. Bei einem Patienten erfolgte die Behandlung der postinterventionellen Harnwegsinfektion in einem auswärtigen Krankenhaus. Von diesem Patienten ist das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung in der Infektsituation nicht bekannt. Ein weiterer Patient, bei dem die in-bore Prostatabiopsie in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, entwickelte vier Tage nach der Intervention eine schwere lebensbedrohliche Pneumonie. Jeweils ein Patient zeigte postoperativ eine Hämaturie beziehungsweise perianale Blutabgänge. In der folgenden Übersicht aller aufgetretenen Komplikationen sind diese beiden Komplikationen zusammengefasst (Tab. 16).

Komplikationen	Clavien-Dindo-Klassifikation	Anzahl	Prozent
Tod	V	0	0
lebensbedrohliche Sepsis, Intensivpflicht	IVa	1	0,7
Fieber, Bakteriämie	II	5	3,6
Harnverhalt	I	1	0,7
prolongierte Hämaturie/rektale Blutung	I	2	1,4
gesamt		9	6,4

Table 16 Komplikationen nach MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie im Untersuchungszeitraum

3.11.3. Infektiöse Komplikationen - Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation stellen in der hier beschriebenen Patientenserie innerhalb der postoperativen Komplikationen den größten Anteil. Diese Komplikationsgruppe wird daher in *Tab. 17* näher differenziert:

Fall	Komplikation	Clavien-Dindo	Anzahl Vorbiopsien	Periop. Antibiotikaprophylaxe	Rektalabstrich	Erreger	Fluorchinolonresistenz	Histologie
I KT	HWI, Fieber	II	2	Piperacillin/Tazobactam	nein	E.coli	nein	ben.
II ED	Bakteriämie	II	3	Levofloxacin	nein	E.coli	ja	ben.
III GB	Bakteriämie	II	1	Piperacillin/Tazobactam	nein	E.coli	ja	ben.
IV GK	HWI, Fieber	II	3	Piperacillin/Tazobactam	ja	unb.	unb.	PCA
V TB	Bakteriämie	II	0	Piperacillin/Tazobactam	nein	E.coli	nein	PCA

Tabelle 17 infektiöse Komplikationen nach MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie im Untersuchungszeitraum; Abkürzungen: unb. - unbekannt, ben. - benigne

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit fasst die am Städtischen Klinikum Dresden bei der Etablierung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie gewonnenen Erfahrungen zusammen. Die Methodik der direkten MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie mit der DynaTRIM Biopsievorrichtung (InvivoCorp, Gainesville, FL) wurde 2005 zuerst von Beyersdorff und Kollegen an Hand einer Patientenserie mit 12 Patienten beschrieben (Beyersdorff 2005). Der Stellenwert dieser Biopsietechnik für die Prostatakarzinomdiagnostik wurde in der Folgezeit in unterschiedlichen Institutionen kontinuierlich an größeren Patientenkollektiven untersucht (Anastasiadis 2006, Hambrock 2010, Hoeks 2012, Jung 2014, Roethke 2012, Schimmöller 2016). Am eigenen Zentrum wurde die Technik der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie in einem interdisziplinären Projekt zwischen Radiologischer und Urologischer Klinik im Jahre 2011 etabliert. Eine erste Zwischenanalyse mit 57 konsekutiven Patienten der eigenen Serie wurde auf dem 108. Annual Meeting der American Urological Association 2013 in San Diego präsentiert (Blaut 2013). Die in dieser Zwischenanalyse gezogenen Schlussfolgerungen bestätigten sich in dem nun untersuchten größeren Patientenkollektiv von insgesamt 140 konsekutiv erfolgten Biopsien. Die Schlussfolgerungen der zitierten Präsentation bilden den inhaltlichen Rahmen für die nachfolgende Diskussion.

4.1. Detektionsrate der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Mit der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie wurde ein hohe Rate klinisch signifikanter Prostatakarzinome detektiert (Blaut 2013).

An Referenzzentren wurden die mit dieser Biopsietechnik erreichbaren Gesamtdetektionsraten zwischen 41 und 59% angegeben. Die zugehörigen Patientenserien umfassten zwischen 12 und 265 Patienten (Anastasiadis 2006, Beyersdorff 2005, Hambrock 2010, Hoeks 2012, Roethke 2012). Die in der hier dargestellten Fallserie ermittelte Gesamtdetektionsrate von 48,6% befindet sich im von der Referenzliteratur angegebenen Bereich. Mit der eigenen Patientenserie wurde gezeigt, dass eine den universitären Zentren vergleichbare Detektionsrate auch im Rahmen der Regelversorgung zu erreichen ist.

4.1.1. Detektionsrate der MRT-gestützten Prostatabiopsie bei Biopsie-naiven Patienten

Der Stellenwert der multiparametrischen MRT-Diagnostik der Prostata und daraus abgeleiteter zielgerichteter MRT-gestützter Prostatabiopsieverfahren als primäre diagnostische Strategie wird - insbesondere im Vergleich mit der systematischen

ultraschallgestützten Prostatabiopsie - gegenwärtig diskutiert (Borkowetz 2018, Mendhiratta 2015a, Mozer 2014, Pokorny 2014, Porpiglia 2017, Tonttila 2016).

Im eigenen Patientenkollektiv erfolgte die MRT-gestützte Prostatabiopsie als Primäربيopsie nur auf ausdrücklichen Patientenwunsch wenn eine transrektal ultraschallgestützte systematische Prostatabiopsie als Primäربيopsie abgelehnt wurde (n=5) oder bei Patienten, bei denen in einer Bildgebung des Beckens aus anderer Indikation der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geäußert wurde (n=4). Auf eine simultan durchgeführte systematische transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie wurde bei den 9 genannten Patienten auf Grund des Aufwands der Prozedur verzichtet. In dieser kleinen und stark selektierten Subgruppe wurde mit einem Nachweis von insgesamt 7 Prostatakarzinomen eine vergleichsweise hohe Detektionsrate von 77,8% im so genannten „Primärsetting“ erreicht.

Schimmöller und Koautoren unterteilten das von Ihnen mittels MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie untersuchte Patientenkollektiv in Bezug auf Erst- und Folgebiopsien (. Mit 55,6% wurde eine höhere Detektionsrate im Primärsetting gegenüber einer Detektionsrate von 43,1% bei Patienten, die eine Folgebiopsie erhielten, angegeben. Der Vergleich zwischen systematischer transrektal ultraschallgestützter Prostatabiopsie und der zielgerichteten MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie bei Biopsie-naiven Patienten durch die gleiche Arbeitsgruppe ergab mit 53,1% eine identische Detektionsrate für beide Biopsie-Strategien. Um diese Detektionsrate zu erreichen, wurden bei der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie signifikant weniger Biopate entnommen: bei der MRT-gestützten Prostatabiopsie im Mittel 5,3 Stanzzyylinder je Patient und bei der TRUS-gestützten Prostatabiopsie im Mittel 12 Stanzzyylinder (Quentin 2014).

Den Schlussfolgerungen von Pokorny et al. und Mendhiratta et al. nach wird mittels MRT-gestützter Prostatabiopsieverfahren im „Primärsetting“ die Detektionsrate von Intermediär- und Hochrisiko-Prostatakarzinomen verbessert und die Detektion von Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen verringert (Pokorny 2014, Mendhiratta 2015a). Pokorny et al. legten Ihren Ergebnissen den Vergleich zwischen systematischer transrektal ultraschallgestützter Prostatabiopsie mit der zielgerichteten MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie zu Grunde und gaben dabei für die transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie eine Detektionsrate von 56,5% und für die MRT-gestützte Prostatabiopsie eine Detektionsrate von 69,7% an (Pokorny 2014). Mendhiratta et al. hingegen verglichen in einem Kollektiv von 452 konsekutiven Patienten ohne Vorbiopsie die Ergebnisse der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie mit dem Anteil der simultan durchgeführten systematischen Biopsie. Die Gesamtdetektionsrate aus systematischer und MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie wurde in dieser Arbeit mit insgesamt 54,2% angegeben. Die Detektionsrate für den Anteil der

systematischen Biopsie war bei diesen Autoren 49,2% und für den Anteil der MRT/ Ultraschall-Fusionsbiopsie 43,5% (Mendhiratta 2015a).

In grundsätzlicher Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen der Studien von Pokorny et al. und Mendhiratta et al. hatten 6 von 7 primär MRT-gestützt gesicherten Prostatakarzinomen aus der eigenen Fallserie einen Gleason-Score von ≥ 7 im histologischen Befund der Prostatabiopsie.

4.1.2. Detektionsrate der MRT-gestützten Prostatabiopsie nach erfolgter Vorbiopsie

Nach vorangegangener negativer Prostatabiopsie wurden für in-bore Prostatabiopsien in Fallserien Detektionsraten von 41%, 43,1% und von 59% berichtet (Hambrock 2010, Hoeks 2012, Schimmöller 2016). 124 Patienten der vorliegenden Fallserie stellten sich bei fortbestehendem Prostatakarzinom-Verdacht nach negativer Prostatabiopsie vor. Die Detektionsrate (n=55) für diesen Anteil des Patientenguts lag mit 44,4% im von der Referenzliteratur vorgegebenen Bereich. Durch Durmuş und Mitarbeiter wurde die Detektionsrate der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits erfolgten Vorbiopsien in einem Kollektiv von 87 konsekutiven Patienten untersucht (Durmuş 2013). Die in der zugehörigen Veröffentlichung angegebene Gesamtdetektionsrate aller Patienten mit MRT-gestützter Folgebiopsie nach mindestens einer negativen transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsie war 42%. Signifikante Unterschiede in der Detektionsrate nach einer Vorbiopsie (Detektionsrate 29,2%), nach zwei Vorbiopsien (Detektionsrate 40%), nach drei Vorbiopsien (Detektionsrate 66,7%) und nach vier oder mehr Vorbiopsien (Detektionsrate 35%) bestanden in dieser Arbeit nicht (Durmuş 2013). Vergleichbare Detektionsraten mit 49,1% nach einer Vorbiopsie, 40% nach zwei Vorbiopsien, 48% nach drei Vorbiopsien und 50% nach vier oder mehr Vorbiopsien fanden sich in der vorliegenden Patientenserie. Der Befund, dass die Detektionsrate bei der MRT-gestützten Prostatabiopsie unabhängig von der Anzahl der Vorbiopsien konstant hoch bleibt, wurde somit an einer größeren Patientenzahl bestätigt. Bei dieser Interpretation ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Serie auch sieben Patienten mit anderweitig bereits gesichertem Prostatakarzinom in die Untergruppe der Patienten mit Folgebiopsien eingeschlossen wurden.

Die Angaben Prostatakarzinom-Gesamtdetektionsraten bei der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie nach negativer Vorbiopsie bewegen sich in einem Bereich zwischen 29% und 65% (Mendhiratta 2015, Salami 2015, Sonn 2014, Vourganti 2012). Bei dem Vergleich zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen sind die unterschiedlichen Studienprotokolle (nur zielgerichtet/zielgerichtet und systematisch) und die unterschiedlichen verwendeten Fusionsplattformen zu beachten. Dessen ungeachtet wurden in mehreren Arbeitsgruppen

vergleichsweise hohe Detektionsraten auch bei steigender Anzahl der durchgeführten Vorbiopsien aufgeführt (Maxeiner 2015, Sonn 2014, Vourganti 2012).

Im Gegensatz zu den konstant hohen Detektionsraten bei der zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie - unabhängig von der Anzahl der bereits erfolgten Vorbiopsien - wurden bei der systematischen transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsie mit zunehmender Anzahl an Vorbiopsien sinkende Detektionsraten festgestellt. Die Literatur berichtet hier Detektionsraten zwischen 10% und 19% nach einer Vorbiopsie, zwischen 4% und 8% nach zwei Vorbiopsien sowie zwischen 2% und 7% nach drei Vorbiopsien in der Sextantenbiopsie bzw. in einer erweiterten Sextantenbiopsie und von 16,7% nach einer, 16,9% nach zwei sowie 12,5% nach drei Vorbiopsien in einem Biopsieschema mit 21 standardisiert entnommenen Stanzbiopsiaten (Djavan 2001, Keetch 1994, Lopez-Corona 2006, Ploussard 2013). Djavan und Koautoren gaben darüber hinaus an, dass mit der Anzahl an Vorbiopsien das Tumolvolumen, das Tumorstadium und die Aggressivität der detektierten Prostatakarzinome sinkt (Djavan 2001). Die klinische Signifikanz der mittels MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie detektierten Karzinome nahm laut den Studienergebnissen von Maxeiner et al. mit steigender Anzahl der Vorbiopsien ab (Maxeiner 2015). Unter dem Vorbehalt einer geringen Anzahl an Patienten mit ≥ 4 Vorbiopsien ließ sich dieser Sachverhalt im eigenen Patientengut nachvollziehen. Sämtliche Patienten mit einem Gleason-Score 7b oder Gleason-Score 8 im Stanzbiopsiat ($n=16$) waren entweder Biopsie-naiv oder hatten bis zu drei Vorbiopsien erhalten. Bei den Patienten mit vier oder mehr Vorbiopsien fanden sich in der Stanzbiopsie je drei Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 6 und einem Gleason-Score 7a, nicht jedoch Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 7b oder Gleason-Score 8.

Für die Beurteilung der Prostatakarzinomdetektion nach negativer Vorbiopsie ist die Unterscheidung zwischen falsch negativen Befunden und der Entstehung eines Prostatakarzinoms im Zeitraum zwischen den jeweiligen Zeitpunkten der Biopsie bedeutsam. Im Rahmen der ERSPC-Studie zum Prostatakarzinom-Screening wurde die kumulative Inzidenz so genannter Intervallkarzinome an Hand zweier Kohorten untersucht und von Roobol et al. mit 0,43% für ein Screening-Intervall von vier Jahren und mit 0,74% für ein Screening-Intervall von zwei Jahren angegeben (Roobol 2007). Der mittlere zeitliche Abstand zwischen Vorbiopsie und multiparametrischer MRT-Untersuchung der Prostata war in der vorliegenden Patientenserie 21,95 Monate. Die niedrige Inzidenz von Intervallkarzinomen in der PSA-Screening-Studie legt den Schluss nahe, dass in der hier beschriebenen Patientenserie der Anteil an Prostatakarzinomen, die in einer Vorbiopsie der Detektion entgangen sind, höher ist, als der Anteil von *de novo* im Intervall zwischen Vorbiopsie und MRT-gestützter Prostatabiopsie entstandenen Prostatakarzinomen.

Die eigenen Ergebnisse bestätigen in Übereinstimmung mit den konsistenten Daten der Literatur die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie als ein geeignetes diagnostisches Verfahren nach negativer Stanzbiopsie (Hambrock 2010, Hoeks 2012, Schimmöller 2016).

4.1.3. Detektionsrate bei bekanntem Prostatakarzinom

In der vorliegenden Arbeit wurden der Gesamtdetektionsrate sieben Fälle mit bereits bekanntem Prostatakarzinom zugeordnet: vier Fälle unter Active Surveillance, drei Patienten zur zielgerichteten Biopsie vor geplanter fokaler Therapie. Das histologisch bereits gesicherte Prostatakarzinom wurde in dieser Subgruppe in sechs von sieben Fällen bestätigt (Detektionsrate 85,7%). Bei drei von vier Patienten der Active Surveillance Gruppe bestätigte die Kontrollbiopsie das ursprüngliche Gleason-Score-Grading mit jeweils einem erneuten Gleason-Score 3+3=6-Befund. Bei einem Patienten der Active Surveillance Gruppe und bei zwei Patienten vor fokaler Therapie wurde bei der Kontrollbiopsie ein Upgrading von Gleason Score 3 + 3 = 6 vorgenommen. Demgegenüber wurde in einer Arbeit von Jung et al. eine Detektionsrate von 66,7% (8/12 Patienten) bei bekanntem nicht behandeltem Prostatakarzinom und von 60% (3/5 Patienten) bei bekanntem behandeltem Prostatakarzinom angegeben (Jung 2014). In einer Studie von Sonn et al. waren 106 von 165 Patienten aus einem Active Surveillance-Protokoll eingeschlossen, die die jährliche Kontrollbiopsie mittels kombinierter zielgerichteter MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie erhielten. Für diese Patientengruppe ermittelten die genannte Autoren eine Detektionsrate von 63% (Sonn 2013).

Die Ergebnisse im eigenen Patientengut zeigen, dass die fokale Läsion zuverlässig identifiziert werden kann. Das Verfahren der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie ist daher für zielgerichtete Kontrollbiopsien im Rahmen einer Active surveillance oder einer fokalen Therapie geeignet.

4.1.4. Prädiktive Faktoren für die Prostatakarzinom-Detektion

Innerhalb der Referenzliteratur wurden in den Arbeiten von Hoeks et al. und Roethke et al. prädiktive Faktoren für die Prostatakarzinom-Detektion nach erfolgter logistischer Regressionsanalyse angegeben. Die Arbeitsgruppe um Roethke identifizierte den PSA-Wert als unabhängigen prädiktiven Faktor für die Prostatakarzinom-Detektion. Hinsichtlich Patientenalter, Prostatavolumen und die Anzahl der im Vorfeld erfolgten Biopsien konnten keine signifikanten Zusammenhänge zur Prostatakarzinomdetektion dargestellt werden (Roethke 2012). Die eigene Analyse stützt die Ergebnisse der Autoren um Hoeks (Hoeks 2012). In deren Arbeit waren ein Prostatavolumen < 50 ml und die PSA-Dichte mit Werten > 0,15 ng/ml/ml Prädiktoren für PCa-positive Biopsie-Ergebnisse. Der PSA-Wert wurde nicht

als Prädiktor für die Prostatakarzinomdetektion bestätigt. In den eigenen Daten zeigte sich zudem eine Tendenz zu einem niedrigen Gleason-Score und zu klinisch eher insignifikanten Karzinomen in Prostatae mit einem Volumen > 50 ccm. Dieser Befund ist auf Grund der geringen Gesamtzahl der bei Prostatae > 50 ccm detektierten Karzinome (n=6) vorerst zurückhaltend zu interpretieren (Blaut 2017).

4.2. Klinische Signifikanz

Die in dieser Serie detektierten Prostatakarzinome waren in hohem Masse klinisch signifikant (Blaut 2013).

Durch Metaanalysen wurde der Sachverhalt, dass mittels MRT-gestützter Biopsieverfahren in einem hohem Maße klinisch signifikante Prostatakarzinome gesichert werden, mittlerweile gut abgesichert (Schoots 2015a, Valerio 2015).

Innerhalb der eigenen Biopsiefunde wurde die klinische Signifikanz unter Berücksichtigung der „START-Kriterien“ evaluiert (Moore 2013). Diese Definition der klinischen Signifikanz zugrunde gelegt, waren in der hier diskutierten Fallserie 82,4% der detektierten Prostatakarzinome klinisch signifikant. Die am eigenen Patientengut in dieser Hinsicht erhaltenen Ergebnisse befinden sich innerhalb eines Bereichs, der auch von der publizierten Literatur als Referenz angegeben wird. Unter Anwendung der gleichen Kriterien zur Beurteilung der klinischen Signifikanz waren in der Veröffentlichung von Quentin et al. im Initial-Setting 85,3% der mittels zielgerichteter MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie respektive 79,4% der mittels TRUS-gestützter systematischer Biopsie detektierten Prostatakarzinome als klinisch signifikant eingeschätzt worden (Quentin 2014). Problematisch für den Vergleich von Literatur-Angaben zur klinischen Signifikanz von MRT-gestützten Prostatabiopsien ist, dass mehrere Modelle zur Klassifizierung der klinischen Signifikanz nebeneinander existieren. Der Anteil klinisch signifikanter Prostatakarzinome in der von Hoeks et al. vorgestellten Fallserie von mittels MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie gesicherten Prostatakarzinomen wurde an Hand modifizierter Epstein-Kriterien mit insgesamt 87% (94 von 108 Patienten) angegeben. Bei 28 Patienten dieser Fallserie wurde die Beurteilung der klinischen Signifikanz am Prostatektomie-Präparat vorgenommen. Von diesen waren 26 (93%) klinisch signifikant (Hoeks 2012). Die Beurteilung der klinischen Signifikanz am Bioptat nach den „START-Kriterien“ ist hinsichtlich einer kongruenten Klassifikation, unabhängig von der im Weiteren erfolgten Therapie, vorteilhaft. Die Zusatzinformation aus dem Prostatektomie-Präparat, wie in der zitierten Arbeit von Hoeks nachvollziehbar, führen offensichtlich zu einer höheren Rate klinisch signifikanter

Karzinome. Dieser Befund hat hinsichtlich der exakten Beurteilung der Krankheits-Prognose Patienten-relevante Bedeutung. Im eigenen Patientengut war am Prostatektomie-Präparat bei 41,2% aller Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhielten, ein Upgrading festzustellen. Innerhalb dieser Gruppe wurde das Upgrading zu 57,1% (n=8) von Gleason-Score 6 vorgenommen. Innerhalb dieser Patientengruppe besteht mit der Anwendung der „START-Kriterien“ ein Risiko hinsichtlich eines Undergrading des bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms.

4.3. Anzahl entnommener Stanzbioptate

Für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome sind bei der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie weniger Bioptate erforderlich als bei vergleichbaren ultraschallgestützten erweiterten Biopsie-, Sättigungsbiopsie- oder MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie-Protokollen (Blaut 2013).

Während für die „blinde“ systematische transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie in den internationalen Leitlinien übereinstimmend die Entnahme von insgesamt 10-12 Bioptaten empfohlen wird, ist die Anzahl der aus einer bildgebend fokalen Läsion zu entnehmenden Bioptate bei der zielgerichteten MRT-gestützten Biopsie nicht Evidenz-basiert abgesichert (AUA Whitepaper, Leitlinienprogramm Onkologie, Mottet 2017).

Insgesamt wurden in der vorliegenden Fallserie bei 140 konsekutiven Patienten 951 Stanzbioptate entnommen. Um die bereits diskutierten Raten von 48,6% Gesamtdetektion und von 46,2% Detektion nach negativer Biopsie zu erreichen, wurden in der gesamten Serie im Mittel 6,79 Stanzbioptate je Patient entnommen. Im gesamten Patientenkollektiv wurden je bioptierter suspekter fokaler Läsion im Mittel 2,36 Stanzbioptate entnommen.

Im Vergleich mit der diagnostischen mpMRT-Bildgebung wurden bei der MRT-gestützten Biopsie mehr Areale bioptiert als in der präinterventionellen Diagnostik als suspekt befundet worden waren. Dieser Sachverhalt hatte folgende Ursachen:

- a. die Aufteilung größerer zusammenhängender Befunde aus der Bildgebung in mehrere kleinere Areale während der MRT-gestützten Prostatabiopsie
- b. die zusätzliche Punktion von weniger suspekten Arealen als eine Art „Negativkontrolle“ und
- c. in seltenen Fällen aus der teilweise unterschiedlichen Bewertung suspekter Areale zum Zeitpunkt der Diagnostik und während der Biopsie-Bildgebung.

In Bezug auf die transrektal ultraschallgestützte Prostatabiopsie ist bekannt, dass sich bei dieser Untersuchungstechnik die Detektionsrate für das Prostatakarzinom mit einer stetigen

Vergrößerung der Anzahl entnommener Stanzbioptate nicht unbegrenzt steigern lässt. Mit zunehmender Anzahl der entnommenen Stanzbioptate wird ein Sättigungsniveau erreicht. Eine weitere Steigerung der Anzahl der entnommenen Bioptate erbringt dann keine wesentliche Verbesserung der Detektion (AUA Whitepaper, Scattoni 2010, Scattoni 2011, Scattoni 2014). Vor dem Hintergrund der zielgerichteten Entnahme von Stanzbioptaten aus bildgebend suspekten Läsionen ist eine Reduktion der Gesamtzahl entnommener Stanzbioptate bei den MRT-gestützten Prostatabiopsieverfahren gerechtfertigt. Den Studien zur systematischen TRUS-gestützten Prostatabiopsie vergleichbare prospektiv randomisierte Untersuchungen im Hinblick auf die optimale Anzahl der zu entnehmenden Bioptate zur Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome liegen für die MRT-gestützte Prostatabiopsieverfahren nicht vor. Im Allgemeinen wird für die zielgerichtete Biopsie fokaler Läsionen in der Literatur die Entnahme von mindestens zwei Bioptaten je bioptierter suspekter fokaler Läsion empfohlen. Jedoch konnte auch für die Entnahme von nur einem Bioptat je fokaler Läsion eine vergleichbare Detektionsrate demonstriert werden (Arsov 2015, Baco 2016, Rosenkrantz 2016, Schimmöller 2016a, Siddiqui 2013).

Ein Vorteil der in-bore Prostatabiopsie besteht darin, dass dies das einzige bildgebende Verfahren ist, mit dem sich die Lage der Biopsienadel direkt in der Zielläsion mit der der Biopsietechnik zugrunde liegenden bildgebenden Modalität validieren lässt (Bjurlin 2014, Schimmöller 2016, Schimmöller 2016a). In der eigenen Fallserie wurde diese sogenannte „needle-in“-Sequenz zur Lagekontrolle der Biopsie-Nadel angewandt. Nach unserer Erfahrung ist diese Darstellung technisch gut möglich. Über die Akquisition zusätzlicher Sequenzen wird allerdings die ohnehin zeitaufwändige Untersuchung weiter ausgedehnt. Sinnvoll ist dieser Untersuchungsschritt zur sicheren Einstellung kleiner Tumervolumina, zur Dokumentation der zielgerichteten Biopsie sowie zur sicheren Zielführung bei schwieriger Einstellung der fokalen Läsion während des Untersuchungsganges.

4.4. Alternative Strategien zur MRT-gestützten Prostatabiopsie bei fortbestehendem Karzinomverdacht nach negativer Prostatabiopsie

Der optimale diagnostische Pfad innerhalb dieses klinischen Szenarios ist auf Grund des Fehlens prospektiver Studien gegenwärtig nicht bekannt (Nelson 2013). Als alternative biopsische Strategien nach initial negativer Prostatabiopsie wurden Sättigungsbiopsien mit Entnahme von mehr als 20 Bioptaten, transperineale Mapping-Biopsien und die MRT-gestützte Prostatabiopsie untersucht (Campos-Fernandes 2009, Onik 2009, Scattoni 2011, Ukimura 2013, Zaytoun 2011b).

Der Vergleich der Detektionsrate zwischen einem Biopsieschema mit der Entnahme von 12 bis 14 Stenzen und der Sättigungsbiopsie mit der Entnahme von 20 bis 24 Stenzen zeigte mit

32,7% bei Sättigungsbiopsien gegenüber 24,9% im erweiterten Biopsieschema einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Detektionsrate im klinischen Szenario „fortbestehender Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nach vorausgegangener Prostatabiopsie ohne Prostatakarzinom-Nachweis“ (Zaytoun 2011b). In einer weiteren Arbeit wurde die Detektionsrate von Sättigungsbiopsien in Abhängigkeit von der Anzahl der Wiederholungen verglichen. Hierbei wurden Detektionsraten von 18 % nach einer negativen Sättigungsbiopsie, von 17% nach zwei negativen Sättigungsbiopsien und von 14% nach drei negativen Sättigungsbiopsien berichtet (Campos-Fernandes 2009). In einer Metaanalyse wurden die Biopsie-Strategien transrektale Sättigungsbiopsie, transperineale Prostatabiopsie und MRT-gestützte Prostatabiopsie im Hinblick auf die Detektionsraten nach initial negativer Prostatabiopsie verglichen. Mit 37,6% wurde die höchste Detektionsrate für die zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsieverfahren, ohne Unterscheidung der unterschiedlichen Techniken, angegeben (Nelson 2013). Die Autoren schlossen aus ihrer Literaturanalyse, dass die Biopsietechnik mit der höchsten Detektionsrate für das Prostatakarzinom zwar unbekannt ist, die MRT-gestützten Prostatabiopsieverfahren aber potentiell die höchste Detektionsrate bei gleichzeitig weniger benötigten Biopsiezylindern haben (Nelson 2013). Mit der Etablierung der MRT-gestützten Prostatabiopsie an der eigenen Einrichtung wurde das Konzept der Sättigungsbiopsie bei Patienten nach initial negativer Vorbiopsie weitgehend verlassen.

4.5. Vergleich der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie mit der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie

Daten aus einer Metaanalyse zeigten, dass sowohl im Hinblick auf die Prostatakarzinom-Gesamtdetektion als auch auf die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome kein signifikanter Unterschied zwischen MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie besteht (Wegelin 2017). Die vergleichende Bewertung dieser Biopsiestrategien an Hand einer prospektiv randomisierten Studie steht aus. Eine geplante prospektiv randomisierte Studie, die die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie mit der MRT/ Ultraschall-Fusionsbiopsie plus systematischer 12-fach-Biopsie der Prostata nach vorangegangener negativer Prostatabiopsie verglich, musste gestoppt werden. In der Zwischenanalyse wurde der primäre Studienendpunkt (Gesamtdetektionsrate für Prostatakarzinom: $\geq 40\%$ für die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie bzw. $\geq 60\%$ für die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie plus systematischer 12-fach-Biopsie der Prostata) nicht erreicht. (Arsov 2015a). Die in dieser Arbeit angegebenen Detektionsraten für Patienten mit mindestens einer negativen vorangegangenen Prostatabiopsie waren 37% in Arm A (MRT-

gestützte in-bore Prostatabiopsie) und 39% in Arm B (MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie plus systematischer 12-fach-Biopsie).

In den publizierten Protokollen zu kommerziell verfügbaren MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie Plattformen (wie zum Beispiel Eigen Artemis™, Invivo UroNav, Koelis® UroStation, MedCom BiopSee®, Urorad MedTech BioJet) wurde jeweils gleichzeitig zur zielgerichteten MRT/ Ultraschall-Fusionsbiopsie von bildgebend suspekten Arealen in der Regel eine systematische 12-fach-Biopsie der Prostata mit durchgeführt (Borkowetz 2015, Delongchamps 2013, Hadaschik 2011, Mendhiratta 2015a, Pinto 2011a, Sonn 2013). Durch mehrere Arbeitsgruppen wurde unabhängig voneinander gezeigt, dass mit der Kombination aus zielgerichteter MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert werden als bei den genannten Modalitäten jeweils allein. Der Verzicht auf die systematische Biopsie im Rahmen der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie beinhaltet das Risiko, klinisch signifikante Prostatakarzinome zu übersehen (Borkowetz 2015, Cash 2016, Filson 2016). Die deutsche S3-Leitlinie in der aktuellen Fassung und die EAU-Leitlinie spezifizieren die Form der zielgerichteten MRT-gestützten Biopsie nicht nach der Technik, empfehlen jedoch gleichzeitig zur zielgerichteten Biopsie die Durchführung einer systematischen Biopsie (Leitlinienprogramm Onkologie, Mottet 2017)

Im Schrifttum werden übereinstimmend kürzere Interventionszeiten für alle Plattformen der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie von etwa 20 bis 30 Minuten verglichen mit Interventionszeiten von 45 bis 60 Minuten bei der in-bore Prostatabiopsie angegeben (Arsov 2015a, Hadaschik 2011, Rosenkrantz 2016, Sonn 2013). Die eigene Fallserie ordnet sich hier mit durchschnittlichen Interventionszeiten von 64,46 Minuten im oberen Bereich ein. Der Wechsel von einem 1,5 T auf ein 3-T-MRT innerhalb der eigenen Serie führte im Beobachtungszeitraum zu keiner signifikanten Reduktion der Untersuchungszeiten (Interventionszeit im 1,5 T-Scanner im Mittel 64,3 min, im 3 T-Scanner im Mittel 64,76 min).

Die bei der in-bore Prostatabiopsie im Vergleich geringere Gesamtzahl entnommener Biopate sowie die Benutzung des transrektalen Zugangsweges spielen für die Bewertung des subjektiv empfundenen Patientenkomforts dieser Intervention offensichtlich eine eher untergeordnete Rolle. Durch Arsov und Kollegen wurde gezeigt, dass die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie im Vergleich zu MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie als signifikant schmerzhafter empfunden wird, obwohl die Gesamtzahl der entnommenen Stanzbiopate bei der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie auf Grund der zusätzlichen systematischen Stanzbiopsie signifikant höher war. Für den Patientenkomfort waren die Möglichkeit der Durchführung der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie in Regionalanästhesie (als periprostatistischer nervaler Block) sowie die deutlich geringere Eingriffsdauer bei der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie entscheidend (Arsov 2016). Der Vorteil des transrektalen Zugangs gegenüber einem

transperinealen Zugang zur Prostata, dass die Biopsie für den Patienten wesentlich schmerzärmer durchgeführt werden kann, wird offensichtlich durch die vergleichsweise lange Interventionsdauer und die damit verbundene lange Bauchlage mit Überstreckung in den Schultergelenken aufgehoben. Wenn auch für die vorliegende Arbeit diesbezüglich keine Daten aus einer Patienteneinschätzung mittels Schmerzskala genutzt werden können, bestätigen die eigenen Erfahrungen die Schlussfolgerungen der zitierten Arbeit empirisch. Innerhalb der hier diskutierten Fallserie wurden zwei Interventionen in Allgemein-Anästhesie durchgeführt. In einem dieser beiden Fälle war es postoperativ zu einer intensivpflichtigen Pneumonie mit schwerem septischen Krankheitsbild gekommen. Da als mögliche Ursache für die Ausbildung der schweren Pneumonie unter anderem auch die Intubationsnarkose in langer Bauchlage diskutiert wurde, wurde in der eigenen Einrichtung nach diesem Fall auf die weitere Durchführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie in Allgemeinanästhesie verzichtet.

4.6. Lokalisation der fokalen Läsionen und der MRT-gesicherten Prostatakarzinom-Befunde

Mit der direkten MRT-gestützten Prostatabiopsie waren alle Regionen der Prostata erreichbar. In dieser Serie wurde ein Anteil von ca. 30 % anterior gelegenen Tumoren beschrieben, welche einer transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsie potentiell nicht zugänglich sind (Blaut 2013).

Die Kombination der Modalitäten T₂-Wichtung, DCE und DWI kann zur exakten Lokalisation der Indexläsion genutzt werden. Die Kombination aller drei Modalitäten: T₂-Wichtung, DCE und DWI hat eine signifikant höhere Sensitivität für die Tumorlokalisation als die Verwendung einer der genannten Modalitäten allein bzw. einer Kombination von zwei der genannten Modalitäten (Isebaert 2013).

In der hier vorgestellten Serie von 140 konsekutiven Patienten war der bioptische Zugang zu den fokalen Läsionen, unabhängig von Prostatavolumen und Lokalisation der suspekten Läsion innerhalb der Prostata, zu 100% möglich. Auf diese Weise wurden auch anterior und apikal gelegene Läsionen erreicht, welche mittels der transrektal ultraschallgestützten Biopsie nur schwer bzw. potentiell gar nicht zugänglich sind (Lawrentschuk 2010, Numao 2012, Volkin 2014). Prostatakarzinome mit einem Tumolvolumen <4cm³ sind nach histopathologischen morphometrischen Analysen an Prostatektomie-Präparaten zu 90% in der posterioren Hälfte der Prostata, zu 10% im anterioren Horn der peripheren Zone und zu 64% in der unteren Hälfte der Prostata lokalisiert (Haffner 2009). Jüngeren japanischen

Untersuchungen zu Folge, in denen die Exaktheit der TRUS-Biopsie im Vergleich zum Prostatektomie-Präparat untersucht wurde, waren gar 76,9%-85% aller Prostatakarzinome apikal lokalisiert (Sakamoto 2014, Sazuka 2013). In diesem Zusammenhang wurde die Rate falsch negativer Befunde in den apikalen Lokalisationen mit 45% und in den übrigen Lokalisationen mit 49% nach TRUS-gestützter Biopsie angegeben (Sazuka 2013). Für transrektal ultraschallgestützte Folgebiopsien nach initial negativer Biopsie wurde mit 44,9% eine signifikant häufigere Tumorlokalisierung im Bereich des Apex der Prostata demonstriert - gegenüber 30,1% apikal lokalisierten Tumoren bei der Primärbioptie (You 2016). In einer von Schimmöller und Mitautoren publizierten Patientenserie zur MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie, in der die Charakteristika und die Lokalisation von Prostatakarzinomen bei der primären bzw. nach negativer Vorbiopsie verglichen wurden, waren 29,6% der histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinome apikal gelegen (Schimmöller 2016). Mit 33,7% apikal gelegenen Prostatakarzinomen liegt die eigene Patientenserie zwischen diesen Angaben aus der Literatur.

Bei der kritischen Betrachtung des eigenen Patientengutes fällt auf, dass der Anteil anterior gelegener Tumoren, welche bei einer vorangegangenen systematischen transrektal ultraschallgestützte Biopsie möglicherweise technisch nicht erreichbar waren, mit 30,5% eher gering ist. Für die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie mit simultan durchgeführter systematischer Biopsie wurde der Anteil anterior gelegener Tumoren bei 162 von 499 Patienten (32,5%) in einem ähnlichen Bereich angegeben (Volkin 2014). Aktuelle Serien geben bei der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie den Anteil anterior gelegener Tumoren zwischen 39,4% und 53,9% an (Schimmöller 2016, Schouten 2017).

Mit 52,6% vollständig in posterioren Bereichen lokalisierten Befunden im eigenen Patientengut war ein relativ hoher Anteil der mittels zielgerichteter MRT-gestützter Prostatabiopsie gesicherten Prostatakarzinome in Regionen der peripheren Zone lokalisiert, welche mittels der bewährten systematischen transrektal ultraschallgestützten Biopsiestrategie grundsätzlich technisch erreichbar sein sollten (Rödel 2014). In Anbetracht von im Mittel 1,9 erfolgten Vorbiopsien und einer großen Anzahl unterschiedlicher Zuweiser ist im eigenen Patientenkollektiv von keinem streng standardisierten Vorgehen bei den im Vorfeld erfolgten TRUS-Biopsien auszugehen. Über die Adhärenz zu den Leitlinienempfehlungen und zu den an Hand der aktuellen Literatur empfohlenen Biopsiestrategien in der ambulanten Urologie ist wenig bekannt. Erhebungen aus regional eng umgrenzten Umfragen in Deutschland nach zu schließen, folgt jedoch die überwiegende Mehrheit der ambulant tätigen Urologen den Empfehlungen der deutschen Prostatakarzinom S3-Leitlinie. Die Fragebogen-Auswertung zeigte eine Adhärenz zur Technik der transrektal

ultraschallgestützten Prostatabiopsie von 87% und eine Adhärenz zur Entnahme von 10 bis 12 Biopsiezylindern von 89% (Fröhner 2014, Tiedje 2017).

4.7. Vergleich des histologischen Befundes der Stanzbiopsie mit dem histologischen Befund nach radikaler Prostatektomie

Die histologische Untersuchung nach radikaler Prostatektomie ergab häufig eine höhere Tumormasse, die im Kontrast zu der oft schwierigen histologischen Sicherung der Tumore mit (wiederholten) vorangegangenen ultraschallgestützten Prostatabiopsien steht (Blaut 2013).

40 Patienten der hier untersuchten Serie unterzogen sich nach der histologischen Sicherung des Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie. Von 34 Patienten ist der postoperative histologische Befund nach radikaler Prostatektomie bekannt. Mit 33 Fällen mit einem Stadium $\geq T2c$ zeigte sich nach der histologischen Untersuchung des Prostatektomie-Präparates für nahezu alle diese Patienten letztlich mindestens ein beidseitiger Tumorbefall. Hinsichtlich des Gleason-Scores als stärkstem Prädiktor für die Prognose des Prostatakarzinoms wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Prostatektomie-Präparate ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score 7 diagnostiziert: Gleason 7a bei 16 Patienten (47,1%) und Gleason 7b bei 13 Patienten (38,2%). Gleason-Score 6-Befunde wurden bei 3 Patienten (8,8%) erhoben und bei je einem Patienten (je 2,9%) Befunde mit einem Gesamtscore von Gleason 8 beziehungsweise Gleason 9. Die Übereinstimmung zwischen präoperativ am Stanzbiopsat erhobenen Gleason-Score mit dem postoperativ am Prostatektomie-Präparat bestimmten Gleason-Score betrug 55,9% (19/34 Fälle). In 14 Fällen (41,2%) erfolgte ein Upgrading nach radikaler Prostatektomie. Mit >50% (8/14 Patienten) betraf das postoperative Upgrading in der eigenen Serie biopsische Gleason-Score 6-Prostatakarzinome und hat damit prognostische Bedeutung für die postoperative Re-Klassifikation von ursprünglich als Niedrigrisiko klassifizierten Prostatakarzinomen. In einer großen deskriptiven Registerstudie an über 10.000 Patienten mit einer Niedrigrisiko-Konstellation wurde für diese Risiko-Konstellation ein Upgrading auf Gleason-Score ≥ 7 von 44% und ein Upstaging von 9,7% angegeben (Dinh 2015).

Hinsichtlich der systematischen TRUS-gestützten Prostatabiopsie ist aus Untersuchungen bekannt, dass das dominante Tumolvolumen bei der Biopsie besser erfasst und lokalisiert wird als das dominante Grading (Washington 2011). Diese Tatsache kann in Form eines „sampling errors“ als eine wichtige Ursache für ein Upgrading nach TRUS-gestützter Biopsie angesehen werden. Im Gegensatz zur „blinden“ TRUS-gestützten systematischen Biopsie kann bei der zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie das dominante Tumolvolumen

als Indexläsion in der Bildgebung visualisiert und zielgerichtet bioptisch abgeklärt werden (Ukimura 2013a). Allerdings wurde in Analysen gezeigt, dass die Tumorausdehnung in der Bildgebung signifikant unterschätzt wird (Ouzzane 2015). Für die der zielgerichteten Biopsie zu Grunde liegende multiparametrische MRT wurde in mehreren unabhängigen Untersuchungen zwischen den aus der Diffusionswichtung (DWI) abgeleiteten ADC-Werten und dem Gleason-Grading im histologischen Befund eine negative Korrelation nachgewiesen (de Cobelli 2015, Hambrock 2012, Penna 2016, Somford 2012, Turkbey 2011). Diesen Zusammenhang zu Grunde gelegt, eröffnen MRT-gestützte Prostatabiopsieverfahren das Potential, bei der zielgerichteten Biopsie der Indexläsion mit hoher Sensitivität die aggressivsten Anteile des Prostatakarzinoms abklären zu können. Den endgültigen histologischen Befund als Referenzstandard erachtet, konnte dieser Sachverhalt am eigenen Patientengut und in vergleichbaren Patientenserien mit nur mäßiger Übereinstimmung nachvollzogen werden. Die eigenen Ergebnisse und aktuelle Veröffentlichungen berichten Diskrepanzen von 35 bis fast 50% zwischen dem bioptischen Grading und dem Grading am Prostatektomie-Präparat. In der von Roethke 2012 et al. vorgestellten Serie von 100 konsekutiven Patienten, bei denen eine MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie in der hier betrachteten Technik vorgenommen wurde, wurde ein Upgrading von bioptischen Gleason-Score 6-Karzinomen auf Gleason-Score ≥ 7 nach radikaler Prostatektomie bei 8/17 (47,1%) Patienten angegeben (Roethke 2012). Für eine Patientenpopulation mit gemischt zielgerichteter MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie und MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie wurde eine zur eigenen Serie fast gleiche Upgrading Rate von 40,4% veröffentlicht. Diese Arbeit demonstrierte zudem, dass das Risiko für ein Upgrading nach radikaler Prostatektomie nach zielgerichteter MRT-gestützter Prostatabiopsie allein geringer ist, als nach systematischer ultraschallgestützter Biopsie allein. Das geringste Upgrading war nach kombiniert systematischer und zielgerichteter MRT-gestützter Prostatabiopsie zu verzeichnen (Arsov 2015). Lanz et al. sowie Radtke et al. berichteten mit 67% und 70% ähnliche Übereinstimmungen zwischen bioptischem Gleason-Score und Gleason-Score am Prostatektomie-Präparat bei MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien mit simultan durchgeführter systematischer Biopsie. Beide Veröffentlichung zeigten höhere Übereinstimmungen für den primären Gleason Grad und größere Abweichungen bei der Bestimmung des sekundären Gleason-Grades (Lanz 2016, Radtke 2016).

Für die korrekte Bestimmung des Gleason-Score am Stanzbiopat spielen Interobserver-Variabilitäten des befundenden Pathologen eine Rolle. Belegt ist, dass vor allem Tumoren mit einem kleinen Tumor-Volumen in Form eines Under-Grading missklassifiziert werden. Die Übereinstimmung in der Bestimmung klinisch relevanter Gleason-Score Bereiche zwischen mehreren Pathologen mit uro-pathologischer Expertise wurde mit 68% angegeben (Burchardt

2008). Mit der Einführung eines modifizierten Gleason-Gradings im Jahr 2014 als Gleason Grade Groups 1-5 nach der International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensuskonferenz 2014 wurde die Zielsetzung, ein exakteres Grading zu erlauben und das Grading System gegenüber dem herkömmlichen Gleason-Score zu vereinfachen, verbunden (Epstein 2016). Insbesondere das bisherige Gleason 4 Muster erfuhr nach Einführung der Gleason Grade Groups eine Erweiterung, wodurch besonders für Gleason-Score 7-Prostatakarzinome signifikante Änderungen hinsichtlich der biochemischen Rezidiv-Freiheit verbunden sind (Epstein 2016a). In wieweit die Anwendung der Gleason Grade Groups nach ISUP 2014 zu einer höheren Übereinstimmung zwischen bioptischem und postoperativem Grading nach MRT-gestützten Prostatabiopsieverfahren führen, ist gegenwärtig nicht untersucht.

4.8. Stellenwert des diagnostischen Pfades aus multiparametrischem MRT und MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie für die Therapiestratifizierung

Auffällig an der hier vorgestellten Patientenkohorte ist, dass sich ein Teil der Patienten nach der gestellten Prostatakarzinom-Diagnose neben den Standardverfahren radikale Prostatektomie und perkutane Radiotherapie für eher seltene und neuere Therapieformen des Prostatakarzinoms entschied. Fünf Patienten unterzogen sich einer Hifu-Therapie, jeweils zwei Patienten einer LDR-Brachytherapie beziehungsweise einer Protonentherapie und ein Patient einer irreversiblen Elektroporation (IRE). Eine mögliche Erklärung der starken Repräsentation der genannten Therapieverfahren innerhalb dieser Serie besteht darin, dass die vorgestellte Patientenserie einen selektierten Anteil an Patienten mit einem hohen Maß an Eigeninitiative, Diagnostik und Therapie-Entscheid aktiv mitzugestalten, beinhaltet. Zum anderen wird mit dieser Tatsache das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten eines zertifizierten Prostatakarzinomzentrums mit interdisziplinärer Diagnostik und Therapie wider gespiegelt.

Bei der Durchführung von MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsien wird auf Grund des Zeitaufwandes der Prozedur und auf Grund der spezifischen Untersuchungstechnik im MRT in der Regel auf eine simultane systematische ultraschallgestützte Prostatabiopsie verzichtet (Arsov 2015a, Hoeks 2012, Schimmöller 2016a). Dieses Vorgehen kann auf Grund des hohen negativ prädiktiven Wertes der mpMRT-Untersuchung der Prostata gerechtfertigt werden (DeRooij 2014a, Yerram 2012). Der Verzicht auf die systematische Prostatabiopsie hat dabei therapeutische Implikationen, da die gegenwärtig allgemein akzeptierten Modelle der Risikostratifizierung und individuelle Therapie-Empfehlungen insbesondere beim Niedrigrisiko-Prostatakarzinom auf der systematischen Prostatabiopsie aufbauen. Der Stellenwert der mpMRT-Untersuchung der Prostata und von zielgerichteten MRT-gestützten

Prostatabiopsie-Verfahren innerhalb von Prognose-Scores und Modellen zur Therapiestratifizierung wird gegenwärtig diskutiert (Robertson 2014, Schoots 2015, Watson 2016). Die Kriterien für eine Therapiestratifizierung in alternative Therapiekonzepte, wie Hifu-Therapie, IRE oder Protonentherapie sind aktuell nicht zuverlässig definiert (Donaldson 2015). Innerhalb der vorliegenden Fallserie war bei einem einzigen Patienten eine systematische ultraschallgestützte Prostatabiopsie unmittelbar im Anschluss an die MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie erfolgt. Dieses Vorgehen war in Vorbereitung auf eine fokale Therapie bei bekanntem Prostatakarzinom gewählt worden. Sowohl in der zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie als auch in der systematischen ultraschallgestützten Prostatabiopsie wurden jeweils ein Prostatakarzinom Gleason 7b gesichert. Von der Durchführung einer fokalen Therapie wurde bei diesem Patienten Abstand genommen. Die unter 4.7. ausgeführten eigenen Erfahrungen hinsichtlich diskrepanter Befunde zwischen prätherapeutischer Diagnostik und histologischer Beurteilung des Prostatektomie-Präparats zeigten eine Tendenz zu höheren Tumorstadien und aggressiverem Wachstum am endgültigen histologischen Befund nach radikaler Prostatektomie.

An Hand dieser Überlegungen heraus kann die Durchführung einer Active Surveillance-Strategie beziehungsweise alternativer therapeutischer Verfahren des Prostatakarzinoms wie zum Beispiel fokaler Therapiekonzepte allein auf Basis des hier beschriebenen diagnostischen Pfades aus multiparametrischer MRT-Diagnostik der Prostata und zielgerichteter MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie fokaler Läsionen unter Verzicht auf systematische Biopsien nicht befürwortet werden. Die 2017 modifizierte deutsche Leitlinien-Empfehlung zur Kontrollbiopsie bei Active Surveillance sieht die Durchführung von systematischen Biopsien zusätzlich zu zielgerichteten MRT-gestützten Biopsien vor (Leitlinienprogramm Onkologie).

4.9. Komplikationen der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Intraoperative Komplikationen wurden in der eigenen Serie nicht verzeichnet. Bei neun Patienten aus dem eigenen Patientengut wurden postinterventionelle Komplikationen beobachtet (Komplikationsrate 6,4%). Drei Komplikationen wurde nach Clavien-Dindo I, fünf Komplikationen nach Clavien-Dindo II (Fieber/Bakteriämie) sowie eine Komplikation nach Clavien-Dindo IVa (intensivpflichtige Sepsis) klassifiziert. In der eigenen Serie traten keine Komplikationen nach Clavien-Dindo III und nach Clavien-Dindo V auf.

Jeweils ein Patient zeigte postoperativ eine Hämaturie beziehungsweise rektale Blutabgänge. Für transiente Blutungen im Sinne einer Hämaturie bzw. Hämatochezie werden in der Literatur Raten zwischen 10% und 84% für die postbiopsische Hämaturie sowie

zwischen 1,3% und 45% für die postbiopische Hämatochezie angegeben. Diese Komplikationen werden in der Literatur, wie auch in den konkret hier dargestellten Fällen, in der Regel als selbstlimitierend eingeschätzt (Loeb 2013).

Ein Patient des eigenen Patientengutes, bei dem die in-bore Prostatabiopsie in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, entwickelte vier Tage nach der Intervention eine schwere, lebensbedrohliche Pneumonie (Clavien-Dindo IVa). Letztlich stellte sich ein kritischer intensivpflichtiger Verlauf mit intermittierender Herz- und Niereninsuffizienz ein. Bei diesem Patienten gelang kein Keimnachweis aus dem Urin, eine Prostatitis fand sich nicht. Die Blutkultur eine Woche nach Biopsie zeigte koagulasenegative Staphylokokken. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem schweren septischen Verlauf einer Pneumonie mit der kurz zuvor erfolgten Prostatabiopsie konnte somit weder sicher ausgeschlossen noch bewiesen werden. Als mögliche Ursache für die Ausbildung der schweren Pneumonie wurde die Intubationsnarkose in Bauchlage im Rahmen der Biopsie diskutiert.

Bei der transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsie wurde innerhalb der letzten 20 Jahre eine Zunahme von perioperativen Komplikationen und daraus resultierend komplikationsbedingter Re-Hospitalisationsraten zwischen 0,8% und 4,1% in großen Patientenkohorten von bis zu 75.000 Patienten beobachtet (Borghesi 2017, Loeb 2012, Nam 2010, Pinkhasov 2012). Als Hauptursache für die steigende Zahl von Komplikationen nach Prostatabiopsien wurden ab etwa 2010 infektionsbedingte Komplikationen identifiziert. Dabei handelt es sich überwiegend um fieberhafte Harnwegsinfekte beziehungsweise septische Krankheitsbilder, welche durch *Escherichia coli* mit zunehmenden Resistenzen gegenüber Fluorochinolonen verursacht werden (Carignan 2012, Nam 2010, Zaytoun 2011). Fieberhafte Harnwegsinfektionen stellten auch im eigenen Patientengut mit 5 von 9 Fällen innerhalb aller Komplikationen den größten Anteil dar (Prävalenz 5/140 Fällen: 3,6%). In vergleichbaren Serien wurde jeweils eine niedrigere Prävalenz von unkomplizierten und fieberhaften Harnwegsinfektionen nach MRT-gestützter in-bore Prostatabiopsie mit knapp 2% angegeben, gegenüber Infektionsraten von etwa 5% bei Prostatabiopsien allgemein (Arsov 2015a, Borghesi 2017, Egbers 2015, Hambrock 2010, Wagenlehner 2013). Aktuelle Arbeiten sehen *Escherichia coli* mit 84% bis 100% aller positiven Blutkulturen als den dominanten Erreger einer postinterventionellen Bakteriämie nach transrektaler Prostatabiopsie an (Loeb 2012, Patel 2012). Bei der mikrobiologischen Untersuchung von postinterventionellen Harnwegsinfektionen der eigenen Serie wurde in vier Fällen (80%) *Escherichia coli* als Erreger isoliert. In einem Fall war der Erreger nicht zu ermitteln.

Als Reaktion auf infektiöse Komplikationen im eigenen Patientengut und im Hinblick auf die in der Literatur zunehmend beschriebene Prävalenz fluorchinolon-resistenter coliformer Erreger im Rektalabstrich von bis zu 25% wurden im Beobachtungszeitraum wiederholt

Anpassungen des Regimes der perioperativen Antibiotikaphylaxe vorgenommen (Liss 2011, Taylor 2013). Mit Etablierung der Methode erfolgte bei 25 konsekutiven Patienten zunächst eine kalkulierte perioperative Antibiotikaphylaxe mit Levofloxacin ohne Abgleich mit einem Rektalabstrich. Nach Umstellung auf Piperacillin/Tazobactam zur alleinigen Antibiotikaphylaxe wurden ab 10/2013 bei 42 konsekutiven Patienten die Ergebnisse mikrobiologischer Rektalabstrich-Untersuchungen als Grundlage einer rationellen zielgerichteten resistenzgerechten perioperativen Antibiotikaphylaxe mit herangezogen. Eine Metaanalyse von Cussans und Mitautoren für diese zielgerichtete an Hand des Rektalabstrichs angepasste Antibiotikatherapie zeigte signifikant niedrigere postinterventionelle Infektionsraten von 0,72% und Sepsisraten von 0,48% gegenüber 4,55% (postinterventionelle Infektion) und 2,21% (postinterventionelle Sepsis) bei der empirischen Antibiotikaphylaxe mit Fluorchinolonen (Cussans 2016).

4.10. Kritische Betrachtung und Limitationen der Arbeit

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Aspekte folgen den in den so genannten „START-Kriterien“ beschriebenen Konsensusempfehlungen hinsichtlich der standardisierten Beschreibung der Inhalte in Studien zur zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie (Moore 2013). Für die radiologische Befundung wurden die Konsensus-Empfehlungen von Dickinson et al. zu Detektion, Lokalisation und Charakterisierung von Prostatakarzinomen im Rahmen der multiparametrischen MRT-Bildgebung der Prostata umfassend berücksichtigt (Dickinson 2011).

Ein möglicher personenbezogener systematischer Fehler besteht darin, dass die MRT-gestützten Prostatabiopsien von einem weitgehend konstantem Untersucherteam, bestehend aus einem Facharzt für diagnostische Radiologie (S. R.) und einem Facharzt für Urologie (S. B.), durchgeführt wurden. Die Arbeit spiegelt den jeweiligen Erfahrungsstand der Untersucher wider, welcher über dem betrachteten Untersuchungszeitraum gewachsen ist und in Einzelfällen zu einer Anpassung der diagnostischen Strategie geführt hat. Der Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Lernkurve des Radiologen zur radiologischen Befundung und Interventionsplanung sowie des Urologen zu Befundinterpretation, Interventionsplanung und -durchführung. Eine kontinuierliche Steigerung der Gesamtdetektionsraten über den Beobachtungszeitraum von zunächst 25% im Jahr 2011 über 56,5% (2013) auf zuletzt 64,9% Prostatakarzinomdetektion im Jahr 2015 spiegelt diese Lernkurve wider. In Bezug auf mögliche personenbezogene systematische Fehler wurde für die transrektal ultraschallgestützte systematische Prostatabiopsie gezeigt, dass der durchführende Operateur einen signifikanten Einfluss auf Variablen wie die Gesamtlänge aller entnommenen Zylinder und die Länge der einzelnen Biopsiezylinder hat.

Der Unterschied in den Zylinderlängen hatte allerdings keinen Einfluss auf die Prostatakarzinomdetektion (Goyal 2016).

Ein möglicher Selektionsbias besteht darin, dass die Patienten von verschiedenen Zuweisern gezielt zur multiparametrischen MRT-Diagnostik der Prostata und ggf. zur konsekutiven MRT-gestützten Prostatabiopsie in unsere Einrichtung zugewiesen wurden. Somit besteht in Abhängigkeit von der individuellen Praxis der jeweiligen Zuweiser eine Variabilität hinsichtlich der Anzahl bereits erfolgter TRUS-gestützter Biopsien, hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zur Vorbiopsie sowie hinsichtlich der angewandten Biopsietechnik bei bereits erfolgten TRUS-gestützten Prostatabiopsien.

Innerhalb der vorliegenden Patientenserie sind die Aussagen zum objektiven Malignitätsverdacht der jeweils biopsierten fokalen Läsionen durch die unvollständige Nutzung des PI-RADS Scores limitiert. Die Befundung der der Biopsie zu Grunde liegenden multiparametrischen MRT-Bildgebung nach der PI-RADS-Klassifikation erfolgte in der eigenen Serie erst ab 03/2015 nach Veröffentlichung der Version 2. Die PI-RADS-Klassifikation in der Version 1 wurde nicht für die Befundung angewandt. Nach Integration der PI-RADS-Klassifikation v2 in den klinischen Ablauf erfolgte keine Nachbefundung von MRT-Befunden, die vor 03/2015 erstellt worden waren. Somit konnte der PI-RADS Score nicht in der Analyse der prädiktiven Faktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in der Biopsie berücksichtigt werden.

Diese deskriptive Studie betrachtet eine Patientenzahl von insgesamt 140 konsekutiven Patienten mit einem limitierten follow-up. Eine systematische Erfassung des postinterventionellen Verlaufs mit standardisierten Fragebögen zu eventuell aufgetretenen Komplikationen, zu eventuell erfolgten weiteren Bildgebungen, zu Re-Biopsien sowie zu eventuell erfolgten Folge-Therapien der Prostata war nicht erfolgt. Trotz des hohen negativ prädiktiven Wertes der der zielgerichteten Biopsie zu Grunde liegenden MRT-Bildgebung besteht das Risiko, bei der MRT-gestützten Prostatabiopsie ein Prostatakarzinom zu übersehen. Die Rate falsch-negativer MRT-Befunde kann für die vorliegende Arbeit nicht angegeben werden. In dieser Hinsicht ist der Verzicht auf die simultane Durchführung von systematischen Biopsien zusätzlich zur zielgerichteten MRT-gestützten Prostatabiopsie als nachteilig anzusehen. Darüber hinaus wäre für die korrekte Erfassung falsch negativer Befunde ein Langzeit-Follow-up mit systematischen und zielgerichteten Folgebiopsien erforderlich oder aber eine in diesem Falle nicht indikationsgerechte radikale Prostatektomie. Onkologische Langzeit-Daten zu den Patienten aus der eigenen Serie mit einem positiven Prostatakarzinomnachweis und anschließend erfolgter Therapie (n=67) fehlen. Insbesondere die hier vorliegenden Daten zu den Patienten, bei denen nach erfolgter positiver MRT-

gestützter Prostatakarzinom-Diagnostik eine radikale Prostatektomie vorgenommen wurde (n=34/40), sind auf Grund der geringen Fallzahl zurückhaltend zu interpretieren.

Trotz der dargelegten Limitationen vermag die vorliegende Arbeit einen Beitrag zum Stellenwert der direkten MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie innerhalb des diagnostischen Pfads der Prostatakarzinomdiagnostik zu leisten, insbesondere nach vorangegangener negativer Biopsie. Um höhere Evidenz-Level zu erreichen, sollten zukünftige Untersuchungen die unterschiedlichen Biopsietechniken systematische TRUS-gestützte Prostatabiopsie, MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und die direkte MRT-gestützte in-bore Prostatabiopsie idealerweise an Hand höherer Patientenzahlen in randomisierten Studien untersuchen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die bei der Einführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie am Städtischen Klinikum Dresden gewonnenen Erfahrungen vor. Diese Biopsietechnik war im Juni 2011 als interdisziplinäres Gemeinschaftsprojekt der Radiologischen Klinik und der Urologischen Klinik am Städtischen Klinikum Dresden eingeführt worden, vor allem um die Diagnostik bei persistierendem Prostatakarzinom-Verdacht nach negativer Vorbiopsie zu verbessern. Die in dieser Arbeit betrachteten und diskutierten Ergebnisse zu den demografischen Patientendaten, zu den ermittelten Detektionsraten, zur Lokalisation der abgeklärten Foci und der nachgewiesenen Prostatakarzinomläsionen sowie zu den erfassten Komplikationen basieren auf einer Datenbank, welche gleichzeitig mit der Etablierung der Methode erstellt wurde. Ziel war dabei der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den in der Literatur publizierten Angaben. Weiterhin wurde die Lokalisation der Prostatakarzinom-positiven Läsionen untersucht. Da anterior gelegene Tumoren mit der herkömmlichen Biopsietechnik der transrektal ultraschallgestützten Prostatabiopsie unter Umständen nicht erreichbar sind, wurde ein hoher Anteil an vor allem anterior gelegenen Tumoren vermutet.

Zwischen Juni 2011 und Dezember 2015 wurde bei 140 konsekutiven Männern am Städtischen Klinikum Dresden eine MRT-gestützte Prostatabiopsie vorgenommen. Die Biopsien erfolgten unter Antibiotikaprophylaxe bis Januar 2014 in einem 1,5-T-MRT, ab Mai 2014 in einem 3-T-MRT. Für die Durchführung wurde eine kommerziell erhältliche Biopsievorrichtung und eine MRT-taugliche vollautomatische 18 G Biopsienadel verwendet. Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS v.20.0.0 vorgenommen.

Das mittlere Alter betrug 66,7 (47-81) Jahre, der mittlere PSA-Wert war 9,6 (0,8-30,6) $\mu\text{g/l}$. Bei den Patienten lag eine Anamnese von bis zu 6 im Vorfeld erfolgten negativen Stanzbiopsien vor (Median: 2 negative Biopsien). Der bioptische Zugang zu den suspekten fokalen Läsionen war unabhängig von Prostatavolumen und Lokalisation der suspekten Läsion innerhalb der Prostata in jedem Fall möglich. Als vorteilhaft erwies sich bei der in-bore Prostatabiopsie, dass die korrekte Lage der Biopsienadel in der suspekten fokalen Läsion über sogenannte „needle-in“-Sequenzen kontrolliert werden konnte. Im Mittel wurden 6,79 Stanzbiopsiate entnommen. Im gesamten Patientenkollektiv wurden je bioptierter suspekter fokaler Läsion 2,36 Stanzbiopsiate entnommen. Die Dauer der Prozedur war mit durchschnittlich 64,46 (18-136) Minuten vergleichsweise lang. Der Wechsel von einem 1,5 T auf ein 3-T-MRT innerhalb des Beobachtungszeitraum führte zu keiner signifikanten Reduktion der Untersuchungszeiten (Interventionszeit im 1,5 T-Scanner im Mittel 64,3 min, im 3 T-Scanner im Mittel 64,76 min). Auf Grund der langen Interventionszeiten und der spezifischen Untersuchungstechnik wurde auf die Durchführung einer simultanen

systematischen ultraschallgestützten Prostatabiopsie zusätzlich zur MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie verzichtet.

Bei 68 Patienten wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert (Gesamtdetektionsrate 48,6%). 56 von 68 der diagnostizierten Karzinome wurden an Hand der histologischen Befunde als klinisch signifikant beurteilt (82,4%). Im Beobachtungszeitraum zeigte sich eine kontinuierliche Steigerung der Detektionsrate von zunächst 25% im Jahr 2011 auf zuletzt 64,9% im Jahr 2015. Die Detektionsrate bei Patienten mit fortbestehendem Prostatakarzinom-Verdacht nach negativer Prostatabiopsie lag in einem der Referenzliteratur vergleichbaren Bereich (48/108 Patienten, Detektionsrate 44,4%). Mit dieser Arbeit wurde eine den im Schrifttum publizierten Angaben vergleichbare Detektionsrate an einem Klinikum der Regelversorgung gezeigt. In der kleinen, nicht repräsentativen, Subgruppe von 9 biopsie-naiven Patienten wurde mit einem Nachweis von insgesamt 7 Prostatakarzinomen eine vergleichsweise hohe Detektionsrate von 77,8% im so genannten „Primärsetting“ erreicht.

Der Anteil anterior gelegener Prostatakarzinome, welche bei einer systematischen transrektal ultraschallgestützte Biopsie möglicherweise technisch nicht erreichbar waren, war 30,5%. 52,6% der mittels zielgerichteter MRT-gestützter Prostatabiopsie gesicherten Prostatakarzinome waren ausschließlich in posterioren Regionen der peripheren Zone lokalisiert.

40 Patienten unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. Der postoperative histologische Befund lag von 34 Patienten vor. Die histologische Aufarbeitung der Prostatektomie-Präparate ergab in 2,9% der Fälle ein pT2a-Prostatakarzinom (n=1), in 55,9% der Fälle ein pT2c-Prostatakarzinom (n=19), in 35,3% der Fälle ein pT3a-Prostatakarzinom (n=12) und in 5,9% der Fälle ein pT3b-Prostatakarzinom (n=2). Die postoperativ erhobenen Gleason-Score-Werte waren: Gleason 6: 3 Patienten (8,8%), Gleason 7a: 16 Patienten (47,1%), Gleason 7b: 13 Patienten (38,2%), Gleason 8 und Gleason 9: je 1 Patient (2,9%). Die Übereinstimmung zwischen präoperativ am Stanzbiopsat erhobenem Gleason-Score mit dem postoperativ am Prostatektomie-Präparat bestimmten Gleason-Score betrug 55,9% (19/34 Fälle). In 14 Fällen (41,2%) erfolgte ein Upgrading nach radikaler Prostatektomie. Mit >50% (8/14 Patienten) betraf das postoperative Upgrading in der eigenen Serie ursprünglich biopsische Gleason-Score 6-Prostatakarzinome. Dieser Befund hat damit prognostische Bedeutung für die postoperative Re-Klassifikation von ursprünglich als Niedrigrisiko klassifizierten Prostatakarzinomen.

Die Komplikationsrate war moderat. Intraoperative Komplikationen wurden in der eigenen Serie nicht verzeichnet. Bei neun Patienten aus dem eigenen Patientengut wurden postinterventionelle Komplikationen beobachtet (Komplikationsrate 6,4%): drei Komplikationen, die nach Clavien-Dindo I klassifiziert wurden, fünf Komplikationen nach

Clavien-Dindo II (Fieber/Bakteriämie) sowie eine Komplikation nach Clavien-Dindo IVa (intensivpflichtige Sepsis). Fieberhafte Harnwegsinfektionen (Clavien-Dindo II) stellten im eigenen Patientengut mit 5 von 9 Fällen innerhalb aller Komplikationen den größten Anteil dar (Prävalenz 5/140 Fällen: 3,6%).

6. Literaturverzeichnis

1. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, Emberton M, Kirkham A: The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level — can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol. Oncol.* 32. 45. e17-22 (2014)
2. Ahmed HU: The index lesion and the origin of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 361. 1704-1706 (2009)
3. Ahmed HU, Akin O, Coleman JA, Crane S, Emberton M, Goldenberg L, Hricak H, Kattan MW, Kurhanewicz J, Moore CM, Parker C, Polascik TJ, Scardino P, van As N, Villers A: Transatlantic consensus group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 109. 1636-1647 (2012)
4. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M: Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol.* 13. e509-517 (2012a)
5. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M: Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6. 197-206 (2009a)
6. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, Corvin S, Sievert KD, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP: MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur. Urol.* 50. 738-748 (2006)
7. Arsov C, Becker N, Rabenalt R, Hiester A, Quentin M, Dietzel F, Antoch G, Gabbert HE, Albers P, Schimmöller L: The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141. 2061-2068 (2015)
8. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, Gabbert HE, Becker N, Antoch G, Albers P, Schimmöller L: Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur. Urol.* 68. 713-720 (2015a)
9. Arsov C, Rabenalt R, Quentin M, Hiester A, Blondin D, Albers P, Antoch G, Schimmöller L: Comparison of patient comfort between MR-guided in-bore and MRI/ultrasound fusion-guided prostate biopsies within a prospective randomized trial. *World J. Urol.* 34. 215-220 (2016)

10. AUA Whitepaper (American Urological Association): Optimal Techniques of Prostate Biopsy and Specimen Handling, <http://auanet.org/guidelines/prostate-biopsy-and-specimen-handling> (Zugriff am: 18.01.2018)
11. AuPrich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, Fisch M, Graefen M, Pummer K, Chun FK: A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 109. 1627-1635 (2012)
12. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesbø HB, Ukimura O: A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur. Urol.* 69. 149-156 (2016)
13. Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, Palmer S, Matsugasumi T, Marien A, Bernhard JC, Rewcastle JC, Eggesbø HB, Gill IS: Magnetic resonance imaging transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur. Urol.* 67. 787-794 (2015)
14. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ: ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur. Radiol.* 22. 746-757 (2012)
15. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW: Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. *Cancer* 101. 2001-2005 (2004)
16. Baur AD, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, Hamm B, Fischer T, Durmus T: T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur. J. Radiol.* 85. 1075-1084 (2016)
17. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, Bartsch G, Horninger W: Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J. Urol.* 171. 1478-1480 (2004)
18. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M: MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 234. 576-581 (2005)
19. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS: Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J. Urol.* 192. 648-658 (2014)

20. Blaut S, Rödel S, Kittner T, Steinbach F: Characteristics of prostate cancer diagnosed by MR-guided prostate biopsy. *J. Urol.* 189. e603 (2013)
21. Blaut S, Rödel S, Steinbach F, Kittner T: Detektion des Prostatakarzinoms mittels MRT-gestützter In-bore-Prostatabiopsie und der Zusammenhang mit dem Prostatavolumen. Ist das Prostatavolumen relevant? *J. Urol. Urogynäkol.* 19. 109-114 (2017)
22. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, Weidner W, Loeb S: Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur. Urol.* 71. 353-365 (2017)
23. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, Herout R, Baunacke M, Laniado M, Baretton G, Radtke JP, Kesch C, Hohenfellner M, Froehner M, Schlemmer HP, Wirth M, Zastrow S: Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int.* 121. 53-60 (2018)
24. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Laniado M, Baretton G, Froehner M, Koch R, Wirth M, Zastrow S: Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int.* 116. 873-879 (2015)
25. Bott SR, Ahmed HU, Hindley RG, Abdul-Rahman A, Freeman A, Emberton M: The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. *BJU Int.* 106. 1607-1611 (2010)
26. Burchardt M, Engers R, Müller M, Burchardt T, Willers R, Epstein JI, Ackermann R, Gabbert HE, de la Taille A, Rubin MA: Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 134. 1071-1078 (2008)
27. Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A: Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur. Urol.* 55. 600-609 (2009)
28. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J: Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur. Urol.* 62. 453-459 (2012)
29. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, Coffey DS, Singer EA, Epstein JI: Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J. Clin. Oncol.* 30. 4294-4296 (2012)

30. Cash H, Günzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Miller K, Asbach P, Haas M, Kempkensteffen C: Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int.* 118. 35-43 (2016)
31. Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, Amoroso P, Kirby R: Recognizing and managing the complications of prostate biopsy. *BJU Int.* 108. 1233-1234 (2011)
32. Claus FG, Hricak H, Hattery RR: Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiographics* 24. S167-180 (2004)
33. de Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, Giganti F, Gallina A, Montorsi F, del Maschio A: Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *AJR Am. J. Roentgenol.* 204. 550-557 (2015)
34. Cornfeld DM, Weinreb JC: MR imaging of the prostate: 1.5T versus 3T. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 15. 433-448 (2007)
35. Cussans A, Somani BK, Basarab A, Dudderidge TJ: The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int.* 117. 725-731 (2016)
36. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, Zerbib M, Muradyan N, Legman P, Cornud F: Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J. Urol.* 189. 493-499 (2013)
37. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin P, Kirkham AP, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib A, Tombal B, Villers A, Emberton M: Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J. Magn. Reson. Imaging* 37. 48-58 (2013)
38. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M: Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur. Urol.* 59. 477-494 (2011)

39. Dindo D, Demartines N, Clavien P: Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 240. 205-213 (2004)
40. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB, Nezelosky MD, Beard CJ, Choueiri TK, Martin NE, Orio PF, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL: Incidence and predictors of upgrading and up staging among 10,000 contemporary patients with low risk prostate cancer. *J. Urol.* 194. 343-349 (2015)
41. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J. Urol.* 166. 1679-1683 (2001)
42. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, Bottomley D, Eggener S, Ehdai B, Emberton M, Hindley R, Leslie T, Miners A, McCartan N, Moore CM, Pinto P, Polascik TJ, Simmons L, van der Meulen J, Villers A, Willis S, Ahmed HU: Focal therapy: patients, interventions, and outcomes - a report from a consensus meeting. *Eur. Urol.* 67. 771-777 (2015)
43. Durmuş T, Reichelt U, Huppertz A, Hamm B, Beyersdorff D, Franiel T: MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies. *Diagn. Interv. Radiol.* 19. 411-417 (2013)
44. Egbers N, Schwenke C, Maxeiner A, Teichgräber U, Franiel T: MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diagn. Interv. Radiol.* 21. 215-221 (2015)
45. Eggener SE, Badani K, Barocas DA, Barrisford GW, Cheng JS, Chin AI, Corcoran A, Epstein JI, George AK, Gupta GN, Hayn MH, Kauffman EC, Lane B, Liss MA, Mirza M, Morgan TM, Moses K, Nepple KG, Preston MA, Rais-Bahrami S, Resnick MJ, Siddiqui MM, Silberstein J, Singer EA, Sonn GA, Sprenkle P, Stratton KL, Taylor J, Tomaszewski J, Tollefson M, Vickers A, White WM, Lowrance WT: Gleason 6 prostate cancer: translating biology into population health. *J. Urol.* 194. 626-634 (2015)
46. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J. Urol.* 160. 2407-2411 (1998)
47. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA: 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. 244-252 (2016)

48. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271. 368-374 (1994)
49. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA: A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur. Urol.* 69. 428-435 (2016a)
50. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, Nelson P, Ransohoff DF, Welch HG, Hwang S, Berry DA, Kinzler KW, Black WC, Bissell M, Parnes H, Srivastava S: Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol.* 15. e234-242 (2014)
51. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, Emberton M, Sculpher MJ: Optimising the diagnosis of prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging: a cost-effectiveness analysis based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur. Urol.* 73. 23-30 (2018)
52. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA: Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with realtime 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *Urology* 81. 1372-1378 (2013)
53. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS: Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 122. 884-892 (2016)
54. Fischbach F, Wien L, Krüger S, Schnackenburg B, Baumunk D, Friebe B, Schostak M, Ricke J, Fischbach K: Feasibility study of MR-guided transgluteal targeted in-bore biopsy for suspicious lesions of the prostate at 3 Tesla using a freehand approach. *Eur. Radiol.* 28. 2690-2699 (2018)
55. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K, Strecker R, Hamm B: Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding — multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 259. 162-172 (2011)
56. Fröhner M, Khan C, Koch R, Schorr SG, Wirth M: Implementierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom im klinischen Alltag. *Urologe* 53. 1500-1503 (2014)
57. Fütterer JJ, Briganti A, de Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A: Can clinically significant prostate cancer be detected with

multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur. Urol.* 68. 1045-1053 (2015)

58. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen van de Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO: Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur. Radiol.* 17. 1055-1065 (2007)
59. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, Frey J, Seidenader J, Carmona L, Warren A, Gnanapragasam V, Doble A, Kastner C: Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int.* 117. 80-86 (2015)
60. Girometti R, Bazzocchi M, Como G, Brondani G, Del Pin M, Frea B, Martinez G, Zuiani C: Negative predictive value for cancer in patients with "gray-zone" PSA level and prior negative biopsy: preliminary results with multiparametric 3.0 Tesla MR. *J. Magn. Reson. Imaging* 36. 943-950 (2012)
61. Goyal KG, Ebel JJ, Sediq SA, Sharp DS, Zynger DL: Urologist's impact on needle core prostate biopsy histopathologic variables within a single institution. *Urology* 92. 70-74 (2016)
62. Graefen M, Schlomm T: From diagnostic tool to disease monitoring: the growing role of prostate biopsies. *Eur. Urol.* 63. 231-233 (2013)
63. Graif T, Loeb S, Roehl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, Catalona WJ: Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer. *J. Urol.* 178. 88-92 (2007)
64. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendörfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G, Schlemmer HP, Hohenfellner M: A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J. Urol.* 186. 2214-2220 (2011)
65. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A: Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 108. E171-178 (2011)
66. Haffner J, Potiron E, Bouyé S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A: Peripheral zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate* 69. 276-282 (2009)

67. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, Adejola N, Gürel M, Hicks J, Meeker AK, Halushka MK, Simons JW, Isaacs WB, De Marzo AM, Nelson WG, Yegnasubramanian S: Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J. Clin. Invest.* 123. 4918-4922 (2013)
68. Hambroek T, Hoeks C, Hulsbergen van de Kaa C, Scheenen T, Fütterer J, Bouwense S, van Oort I, Schröder F, Huisman H, Barentsz J: Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10 core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur. Urol.* 61. 177-184 (2012)
69. Hambroek T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, van Oort IM, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO: Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J. Urol.* 183. 520-527 (2010)
70. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM: Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur. Urol.* 67. 1112-1121 (2015)
71. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144. 646-674 (2011)
72. Hansen N, Patruno G, Wadhwa K, Gaziev G, Miano R, Barrett T, Gnanapragasam V, Doble A, Warren A, Bratt O, Kastner C: Magnetic resonance and ultrasound image fusion supported transperineal prostate biopsy using the Ginsburg protocol: technique, learning points, and biopsy results. *Eur. Urol.* 70. 332-340 (2016)
73. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 62. 140-147 (2005)
74. Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Ruijter ET, Ruijs SH: In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anticancer Res.* 17. 1455-1460 (1997)
75. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 142. 71-74 (1989)
76. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen van de Kaa CA, Hambroek T, Vergunst H, Sedelaar JM, Fütterer JJ, Barentsz JO: Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and

repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur. Urol.* 62. 902-909 (2012)

77. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR: Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal — pelvic phased-array coils. *Radiology* 193. 703-709 (1994)
78. Hu JC, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, Huang J, Sonn G, Dorey FJ, Marks LS: Targeted prostate biopsy in select men for active surveillance: do the Epstein criteria still apply? *J. Urol.* 192. 385-390 (2014)
79. Hu Y, Carter TJ, Ahmed HU, Emberton M, Allen C, Hawkes DJ, Barratt DC: Modelling prostate motion for data fusion during image-guided interventions. *IEEE Trans. Med. Imaging* 30. 1887-1900 (2011)
80. Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, Joniau S, Lerut E, De Wever L, De Keyzer F, Budiharto T, Slagmolen P, Van Poppel H, Oyen R: Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *J. Magn. Reson. Imaging* 37. 1392-1401 (2013)
81. Jung AJ, Westphalen AC, Kurhanewicz J, Wang ZJ, Carroll PR, Simko JP, Coakley FV: Clinical utility of endorectal MRI-guided prostate biopsy: preliminary experience. *J. Magn. Reson. Imaging* 40. 314-323 (2014)
82. Kasel-Seibert M, Lehmann T, Aschenbach R, Guettler FV, Abubrig M, Grimm MO, Teichgraeber U, Franiel T: Assessment of PI-RADS v2 for the detection of prostate cancer. *Eur. J. Radiol.* 85. 726-731 (2016)
83. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.* 151. 1571-1574 (1994)
84. Kobus T, Vos PC, Hambrock T, de Rooij M, Hulsbergen van de Kaa CA, Barentsz JO, Heerschap A, Scheenen TW: Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology* 265. 457-467 (2012)
85. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017
86. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ: Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 198. 795-805 (1996)

87. Lanz C, Cornud F, Beuvon F, Lefèvre A, Legmann P, Zerbib M, Delongchamps NB: Gleason score determination with transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided prostate biopsies — are we gaining in accuracy? *J. Urol.* 195. 88-93 (2016)
88. Lavery HJ, Droller MJ: Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J. Urol.* 188. 1667-1675 (2012)
89. Lawrentschuk N, Daljeet N, Trottier G, Crawley P, Fleshner NE: An analysis of world media reporting of two recent large randomized prospective trials investigating screening for prostate cancer. *BJU Int.* 108. E190-195 (2011)
90. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, Trachtenberg J, Zlotta A, Fleshner N: 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int.* 105. 1231-1236 (2010)
91. Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, Hawkes D, Villers A, Emberton M: The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *J. Urol.* 188. 974-980 (2012)
92. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE: Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur. Urol.* 67. 569-576 (2015)
93. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: 18.01.2018)
94. Liss MA, Chang A, Santos R, Nakama-Peebles A, Peterson EM, Osann K, Billimek J, Szabo RJ, Dash A: Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J. Urol.* 185. 1283-1288 (2011)
95. Liss MA, Kim W, Moskowitz D, Szabo RJ: Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. *J. Urol.* 194. 397-402 (2015)
96. Loeb S, Montorsi F, Catto JW: Future-proofing Gleason grading: what to call Gleason 6 prostate cancer? *Eur. Urol.* 68. 1-2 (2015)

97. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ: Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur. Urol.* 61. 1110-1114 (2012)
98. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y: Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur. Urol.* 64. 876-892 (2013)
99. Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, Reuter VE, Scardino PT, Kattan MW, Eastham JA: Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favorable pathological outcome but similar recurrence rate. *J. Urol.* 175. 923-928 (2006)
100. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N, Klotz L, Haider M, Hersey K, Finelli A, Zlotta A, Trachtenberg J, Fleshner N: Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J. Urol.* 187. 1247-1252 (2012)
101. Marks L, Young S, Natarajan S: MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr. Opin. Urol.* 23. 43-50 (2013)
102. Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Kilic E, Asbach P, Haas M, Günzel K, Neymeyer J, Miller K: Die Echtzeit-MRT/US-Fusionsbiopsie in Patienten mit und ohne Vorbiopsie mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom. *Aktuelle Urol.* 46. 34-38 (2015)
103. Mendhiratta N, Meng X, Rosenkrantz AB, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, Deng FM, Melamed J, Zhou M, Huang WC, Lepor H, Taneja SS: Prebiopsy MRI and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy in men with previous negative biopsies: impact on repeat biopsy strategies. *Urology* 86. 1192-1199 (2015)
104. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, Deng FM, Melamed J, Zhou M, Huang WC, Lepor H, Taneja SS: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted prostate biopsy in a consecutive cohort of men with no previous biopsy: reduction of over detection through improved risk stratification. *J. Urol.* 194. 1601-1606 (2015a)
105. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M: Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur. Urol.* 61. 341-349 (2012)
106. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RC, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev VB, van der Poel HG, De Santis M, Schoots IG, Wiegel T, Yuan CY, Cornford P, Mottet N, Lam TB, Rouvière O: What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A

systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology prostate cancer guidelines panel. *Eur. Urol.* 72. 250-266 (2017)

107. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, Carroll P, Haider M, Kasivisvanathan V, Kirkham A, Klotz L, Ouzzane A, Padhani AR, Panebianco V, Pinto P, Puech P, Rannikko A, Renard-Penna R, Touijer K, Turkbey B, van Poppel H, Valdagni R, Walz J, Schoots I: Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations - a report of a European school of oncology task force. *Eur. Urol.* 71. 648-655 (2017)
108. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb III RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y: Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur. Urol.* 64. 544-552 (2013)
109. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, Taneja SS, Emberton M: Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur. Urol.* 63. 125-140 (2013a)
110. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 71. 618-629 (2017)
111. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, Wheeler TM, Montironi R, Polascik TJ: Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int.* 108. 1074-1085 (2011)
112. Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, Cussenot O, Renard-Penna R: First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int.* 115. 50-57 (2014)
113. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, Moul JW, Pinto PA, Rastinehad AR, Robertson C, de la Rosette J, Sanchez-Salas R, Jones JS, Ukimura O, Verma S, Wijkstra H, Marberger M: The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int.* 113. 218-227 (2014)

114. Nagarajan R, Margolis D, Raman S, Sarma MK, Sheng K, King CR, Verma G, Sayre J, Reiter RE, Thomas MA: MR spectroscopic imaging and diffusion-weighted imaging of prostate cancer with Gleason scores. *J. Magn. Reson. Imaging* 36. 697-703 (2012)
115. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, Loblaw DA, Trachtenberg J, Stanimirovic A, Simor AE, Seth A, Urbach DR, Narod SA: Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 183. 963-968 (2010)
116. Natarajan S, Marks LS, Margolis DJ, Huang J, Macairan ML, Lieu P, Fenster A: Clinical application of a 3D ultrasound-guided prostate biopsy system. *Urol. Oncol.* 29. 334-342 (2011)
117. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ: Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 8. e57480. doi:10.1371 (2013)
118. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, Emberton M, Montironi R, Presti Jr JC, Villers A: Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int.* 110. 517-523 (2012)
119. Nix JW, Turkbey B, Hoang A, Volkin D, Yerram N, Chua C, Linehan WM, Wood B, Choyke P, Pinto PA: Very distal apical prostate tumours: identification on multiparametric MRI at 3 Tesla. *BJU Int.* 110. E694-700 (2012)
120. Numao N, Kawakami S, Sakura M, Yoshida S, Koga F, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Yamamoto S, Yonese J, Ishikawa Y, Fukui I, Kihara K: Characteristics and clinical significance of prostate cancers missed by initial transrectal 12-core biopsy. *BJU Int.* 109. 665-671 (2012)
121. Onik G, Miessau M, Bostwick DG: Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J. Clin. Oncol.* 27. 4321-4326 (2009)
122. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, Eggener S, Karczmar GS, Stadler WM: Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 197. 1382-1390 (2011)
123. Ouzzane A, Helfrich O, Le Nobin J, Puech P, Betrouni N, Villers A: Understanding the pathological implications of MRI: application to focal therapy planning. *Curr. Opin. Urol.* 25. 198-204 (2015)

124. Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J, Puech P, Villers A: Magnetic resonance imaging targeted biopsy improves selection of patients considered for active surveillance for clinically low risk prostate cancer based on systematic biopsies. *J. Urol.* 194. 350-356 (2015a)
125. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R: Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 109. 1781-1785 (2012)
126. Penna RR, Cancel-Tassin G, Comperat E, Mozer P, Léon P, Varinot J, Roupret M, Bitker M-O, Lucidarme O, Cussenot O: Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy. *World J. Urol.* 34. 1389-1395 (2016)
127. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW: Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. *J. Magn. Reson. Imaging* 23. 130-134 (2006)
128. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, Dagen JE, Harpster LE, Reese CT, Raman JD: Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits — experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int.* 110. 369-374 (2012)
129. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, D'Addessi A, Gulino G, Bassi P: Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol. Int.* 86. 373-382 (2011)
130. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Kruecker J, Benjamin CJ, Xu S, Yan P, Kadoury S, Chua C, Locklin JK, Turkbey B, Shih JH, Gates SP, Buckner C, Bratslavsky G, Linehan WM, Glossop ND, Choyke PL, Wood BJ: Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J. Urol.* 186. 1281-1285 (2011a)
131. Platzek I, Borkowetz A, Toma M, Brauer T, Meissner C, Dietel K, Wirth M, Laniado M: Multiparametric prostate magnetic resonance imaging at 3 T: failure of magnetic resonance spectroscopy to provide added value. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 39. 674-680 (2015)
132. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A, van der Kwast TH: The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur. Urol.* 60. 291-303 (2011)

133. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Allory Y, Vacherot F, Abbou CC, Salomon L, de la Taille A: Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int.* 111. 988-996 (2013)
134. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC: Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur. Urol.* 66. 22-29 (2014)
135. Polanec S, Helbich TH, Bickel H, Pinker-Domenig K, Georg D, Shariat SF, Aulitzky W, Susani M, Baltzer PA: Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *Eur. J. Radiol.* 85. 1125-1131 (2016)
136. Polanec SH, Pinker-Domenig K, Brader P, Georg D, Shariat S, Spick C, Susani M, Helbich TH, Baltzer PA: Multiparametric MRI of the prostate at 3 T: limited value of 3D 1H-MR spectroscopy as a fourth parameter. *World J. Urol.* 34. 649-656 (2015)
137. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, Cirillo S, Regge D, Faletti R, Passera R, Fiori C, de Luca S: Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur. Urol.* 72. 282-288 (2017)
138. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Bollito E, Papotti M, Molineris I, Passera R, Regge D: The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J. Urol.* 192. 60-66 (2014)
139. Puech P, Sufana Iancu A, Renard B, Villers A, Lemaitre L: Detecting prostate cancer with MRI - why and how. *Diagn. Interv. Imaging* 93. 268-278 (2012)
140. Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R: Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *J. Urol.* 192. 1374-1379 (2014)
141. Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, Freitag MT, Alt CD, Kesch C, Popeneciu IV, Huettenbrink C, Gasch C, Klein T, Bonekamp D, Duensing S, Roth W, Schueler S, Stock C, Schlemmer HP, Roethke M, Hohenfellner M, Hadaschik BA: Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and MRI-transrectal ultrasound fusion biopsy for index tumor detection: correlation with radical prostatectomy specimen. *Eur. Urol.* 70. 846-853 (2016)

142. Robertson NL, Hu Y, Ahmed HU, Freeman A, Barratt D, Emberton M: Prostate cancer risk inflation as a consequence of image-targeted biopsy of the prostate: a computer simulation study. *Eur. Urol.* 65. 628-634 (2014)
143. Rödel S, Blaut S, Dürig E, Haroske G, Steinbach F, Kittner T: Detektionsrate des Prostatakarzinoms (PCa) und Lokalisation der Punktionsorte von Indexläsionen (POIL) bei der MR-geführten Biopsie (MRGB) nach negativer TRUS-geführter Biopsie (TRGB). *Fortschr. Röntgenstr.* 186. VO402_7 (2014)
144. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP, Schilling D: MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J. Urol.* 30. 213-218 (2012)
145. Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J: Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J. Natl. Cancer Inst.* 99. 1296-1303 (2007)
146. de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP: Cost effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur. Urol.* 66. 430-436 (2014)
147. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM: Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 202. 343-351 (2014a)
148. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, Davis M, Catto JW, Avery K, Neal DE, Hamdy FC: Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 344. d7894 doi: 10.1136/bmj.d7894 (2012)
149. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggner SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS: Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J. Urol.* 196. 1613-1618 (2016)
150. Rud E, Baco E, Eggesbø HB: MRI and ultrasound-guided prostate biopsy using soft image fusion. *Anticancer Res.* 32. 3383-3389 (2012)
151. Russo F, Regge D, Armando E, Giannini V, Vignati A, Mazzetti S, Manfredi M, Bollito E, Correale L, Porpiglia F: Detection of prostate cancer index lesions with multiparametric

magnetic resonance imaging (mp-MRI) using whole-mount histological sections as the reference standard. *BJU Int.* 118. 84-94 (2016)

152. Sakamoto Y, Fukaya K, Haraoka M, Kitamura K, Toyonaga Y, Tanaka M, Horie S: Analysis of prostate cancer localization toward improved diagnostic accuracy of transperineal prostate biopsy. *Prostate Int.* 2. 114-120 (2014)
153. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, Villani R, Rastinehad AR: In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 115. 562-570 (2015)
154. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Turkbey B, Villani R, Rastinehad AR: Risk stratification of prostate cancer utilizing apparent diffusion coefficient value and lesion volume on multiparametric MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 45. 610-616 (2017)
155. Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T, Utsumi T, Yanagisawa M, Kawamura K, Kamiya N, Suzuki H, Ueda T, Ota S, Nakatani Y, Ichikawa T: Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. *Prostate Cancer*. Article ID 705865. doi 10.1155/2013/705865 (2013)
156. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, Randone D, Abdollah F, Capitanio U, Larcher A, Lista G, Gadda GM, Bini V, Montorsi F, Guazzoni G: Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA-3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J. Urol.* 190. 496-501 (2013)
157. Scattoni V, Maccagnano C, Capitanio U, Gallina A, Briganti A, Montorsi F: Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J. Urol.* 32. 859-869 (2014)
158. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, Maccagnano C, Gallina A, Capitanio U, Freschi M, Doglioni C, Rigatti P, Montorsi F: Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur. Urol.* 57. 1-8 (2010)
159. Scattoni V, Raber M, Capitanio U, Abdollah F, Roscigno M, Angiolilli D, Maccagnano C, Gallina A, Saccà A, Freschi M, Doglioni C, Rigatti P, Montorsi F: The optimal rebiopsy prostatic scheme depends on patient clinical characteristics: results of a recursive partitioning analysis based on a 24-core systematic scheme. *Eur. Urol.* 60. 834-841 (2011)
160. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F: Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur. Urol.* 52. 1309-1322 (2007)

- 161.Schimmöller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Quentin M: MRI-guided in-bore biopsy: differences between prostate cancer detection and localization in primary and secondary biopsy settings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 206. 92-99 (2016)
- 162.Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, Lanzman RS, Hiester A, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D: Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *Eur. Radiol.* 23. 3185-3190 (2013)
- 163.Schimmöller L, Quentin M, Blondin D, Dietzel F, Hiester A, Schleich C, Thomas C, Rabenalt R, Gabbert HE, Albers P, Antoch G, Arsov C: Targeted MRI-guided prostate biopsy: are two biopsy cores per MRI-lesion required? *Eur. Radiol.* 26. 3858-3864 (2016a)
- 164.Schnall MD, Pollack HM: Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol. Radiol.* 12. 109-114 (1990)
- 165.Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, Villers A, Hugosson J, Moore CM: Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur. Urol.* 67. 627-636 (2015)
- 166.Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG: Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 68. 438-450 (2015a)
- 167.Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, Hoogenboom M, Barentsz JO, Thompson LC, Fütterer JJ: Why and where do we miss significant prostate cancer with multiparametric magnetic resonance imaging followed by magnetic resonance-guided and transrectal ultrasound-guided biopsy in biopsy-naïve men? *Eur. Urol.* 71. 896-903 (2017)
- 168.Shoji S, Ukimura O, de Castro Abreu AL, Marien A, Matsugasumi T, Bahn D, Gill IS: Image-based monitoring of targeted biopsy-proven prostate cancer on active surveillance: 11-year experience. *World J. Urol.* 34. 221-227 (2016)
- 169.Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, Hoang AN, Walton-Diaz A, Shuch B, Weintraub M, Kruecker J, Amalou H, Turkbey B, Merino MJ, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur. Urol.* 64. 713-719 (2013)
- 170.Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ,

- Pinto PA: Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313. 390-397 (2015)
- 171.Somford DM, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Fütterer JJ, van Oort IM, van Basten JP, Karthaus HF, Witjes JA, Barentsz JO: Initial experience with identifying high-grade prostate cancer using diffusion-weighted MR imaging (DWI) in patients with a Gleason score $\leq 3 + 3 = 6$ upon schematic TRUS-guided biopsy: a radical prostatectomy correlated series. *Invest. Radiol.* 47. 153-158 (2012)
- 172.Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, Huang J, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS: Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur. Urol.* 65. 809-815 (2014)
- 173.Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, MacAiran M, Lieu P, Huang J, Dorey FJ, Marks LS: Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J. Urol.* 189. 86-92 (2013)
- 174.Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45. 2-12 (1995)
- 175.Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, Goldenberg SL, Lange D, Bowie WR, Bell R, Roscoe D, Machan L, Black P: Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU Int.* 111. 946-953 (2013)
- 176.Tombal B: Toward the end of blind prostate biopsies? *Eur. Urol.* 62. 997-998 (2012)
- 177.Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, Ohtonen P, Vaarala MH: Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naive men with suspected prostate cancer based on elevated prostate specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *Eur. Urol.* 69. 419-425 (2016)
- 178.Tiedje D, Quer O, Breil B, Schrader AJ, Bothe C, Kruse K, Bögemann M, Donner-Banzhoff N, Semjonow A: Anwendung der S3-Leitlinie zur Prostatakrebsfrüherkennung in urologischen Praxen. *Urologe* 56. 910-916 (2017)
- 179.Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, Locklin J, Baccala AA, Rastinehad AR, Merino MJ, Shih JH, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL: Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 258. 488-495 (2011)

- 180.Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, Giannarini G, Kibel AS, Montironi R, Ploussard G, Roobol MJ, Scattoni V, Jones JS: Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur. Urol.* 63. 214-230 (2013)
- 181.Ukimura O, Gill IS: Targeted prostate biopsies for a histogram of the index lesion. *Curr. Opin. Urol.* 23. 118-122 (2013a)
- 182.Ullrich T, Quentin M, Oelers C, Dietzel F, Sawicki LM, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Blondin D, Wittsack HJ, Schimmöller L: Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0T: A prospective comparison study of image quality. *Eur. J. Radiol.* 90. 192-197 (2017)
- 183.Umbehr M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, Kurhanewicz J, Steurer J: Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 55. 575-590 (2009)
- 184.Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU: Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur. Urol.* 68. 8-19 (2015)
- 185.Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, Shukla-Dave A, Eastham J, Scardino P, Hricak H: Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J. Urol.* 188. 1732-1738 (2012)
- 186.Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, Kanao K, Goldman DA, Moskowitz CS, Reuter VE: Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. *Radiology* 265. 478-487 (2012a)
- 187.Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM: Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. *AJR Am. J. Roentgenol.* 208. 1058-1063 (2017)
- 188.Villers A, Marliere F, Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L: MRI in addition to or as a substitute for prostate biopsy: the clinician's point of view. *Diagn. Interv. Imaging* 93. 262-267 (2012)
- 189.de Visschere P, Lumen N, Ost P, Decaestecker K, Pattyn E, Villeirs G: Dynamic contrast-enhanced imaging has limited added value over T2-weighted imaging and diffusion-

weighted imaging when using PI-RADSV2 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in patients with elevated PSA. *Clin. Radiol.* 72. 23-32 (2017)

190. Volkin D, Turkbey B, Hoang AN, Rais-Bahrami S, Yerram N, Walton-Diaz A, Nix JW, Wood BJ, Choyke PL, Pinto PA: Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. *BJU Int.* 114. E43-49 (2014)
191. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, Turkbey B, Gupta GN, Kruecker J, Linehan WM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J. Urol.* 188. 2152-2157 (2012)
192. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, Wullt B, Pickard R, Naber KG, Pilatz A, Weidner W, Bjerklund-Johansen TE, GPIU investigators: Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur. Urol.* 63. 521-527 (2013)
193. Washington SL, Bonham M, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR: Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int.* 110. 50-55 (2011)
194. Watson MJ, George AK, Maruf M, Frye TP, Muthigi A, Kongnyuy M, Valayil SG, Pinto PA: Risk stratification of prostate cancer: integrating multiparametric MRI, nomograms and biomarkers. *Future Oncol.* 12. 2417-2430 (2016)
195. Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM: Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur. Urol.* 71. 517-531 (2017)
196. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S: PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur. Urol.* 69. 16-40 (2016)
197. Willis SR, van der Meulen J, Valerio M, Miners A, Ahmed HU, Emberton M: A review of economic evaluations of diagnostic strategies using imaging in men at risk of prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 25. 483-489 (2015)
198. Wolters T, van der Kwast TH, Vissers CJ, Bangma CH, Roobol M, Schröder FH, van Leenders GJ: False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features, and follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 34. 35-43 (2010)

- 199.Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH: Diagnostic performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur. Urol.* 72. 177-188 (2017)
- 200.Wysock JS, Mendhiratta N, Zattoni F, Meng X, Bjurlin M, Huang WC, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS: Predictive value of negative 3T multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate on 12-core biopsy results. *BJU Int.* 118. 515-520 (2016)
- 201.Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS: A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur. Urol.* 66. 343-351 (2014)
- 202.Yerram NK, Volkin D, Turkbey B, Nix J, Hoang AN, Vourganti S, Gupta GN, Linehan WM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA: Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 110. E783-788 (2012)
- 203.You M-W, Kim M-H, Kim JK, Cho K-S: The characteristics and spatial distributions of initially missed and rebiopsy-detected prostate cancers. *Ultrasonography* 35. 226–233 (2016)
- 204.Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS: Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology* 77. 910-914 (2011)
- 205.Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS: Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J. Urol.* 186. 850-854 (2011a)
- 206.Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS: Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 77. 1035-1041 (2011b)

7. Danksagungen

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Einführung der MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie am Städtischen Klinikum Dresden -
eigene Ergebnisse, Komplikationen und Literaturübersicht

in der Urologischen Klinik des Städtischen Klinikums Dresden mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. habil. F. Steinbach ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Anmerkung: Durch den tragischen Unfalltod von Herrn Prof. Dr. med. habil. F. Steinbach am 24.02.2018 wurde während der Arbeit an der Dissertation ein Wechsel des Betreuers erforderlich. Die Betreuung wurde fortan von Herrn Prof. Dr. med. habil. M. Schostak, Klinikdirektor der Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg übernommen. Zum Zeitpunkt des Wechsels war die Dissertation im Wesentlichen abgeschlossen: die Dissertation war von Herrn Prof. Dr. med. habil. F. Steinbach in der Gesamtheit korrigiert und die Korrekturanmerkungen sämtlich eingearbeitet worden.

Dresden, 06.07.2018

9. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10. Veröffentlichungen/Buchbeiträge

Blaut S., Steinbach F., Tittel B., Dürig E.: Hodentorsion nach prophylaktischer Orchidopexie, Aktuelle Urologie 39, 2008: 147-149

Blaut S., Schneider M., Zschuppe E., Günl U., Steinbach F.: Partielle einseitige Schwellkörperthrombose bei Homozysteinämie – Fallbericht und Literaturübersicht, Urologe 47, 2008: 748-752

Blaut S., Zecha H., Schneider M., Druschel S., Werner M., Lohmann J., Steinbach F.: Fremdkörpermaterial im proximalen Ureter nach selektiver Nierenarterien-Embolisation, Urologe 47, 2008: 1607-1610

Blaut, S., Steinbach, F.: Harnblasenperforation durch Knallgasexplosion während TUR-P, Buchbeitrag in Anheuser/Steffens: Risiken und Komplikationen in der Urologie, Thieme-Verlag Stuttgart 2011: 178-179

Blaut, S., Schuster, F., Steinbach, F.: PSA - umstritten, aber noch aktuell?, Mitteilungsblatt der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V., 12/2013

Blaut, S., Rödel, S., Steinbach, F., Kittner, T.: Detektion des Prostatakarzinoms mittels MRT-gestützter In-bore-Prostatabiopsie und der Zusammenhang mit dem Prostatavolumen. Ist das Prostatavolumen relevant? J Urol Urogynäkol 19, 2017: 109-114

Teilaspekte aus der vorliegenden Arbeit wurden auf Kongressen präsentiert:

Blaut, S., Rödel, S.: MRT-gestützte Prostatabiopsie, Vortrag auf dem 3. Workshop „MR-gestützte Prostatauntersuchung und –intervention“ im Rahmen des 93. Deutschen Röntgenkongresses. Hamburg, 16.05.2012

Blaut, S., Rödel, S., Kittner, T., Steinbach, F.: Characteristics of prostate cancer diagnosed by MR-guided prostate biopsy, moderiertes Poster auf dem Annual Meeting der American Urological Association. San Diego, CA, USA, 07.05.2013

Blaut, S., Rödel, S., Kittner, T., Steinbach, F.: MRT-gestützte Prostatabiopsie-Techniken: Literaturübersicht und eigene Ergebnisse, Poster auf der Gemeinsamen Jahrestagung der

Mitteldeutschen Urologen e.V. und der Sächsischen Gesellschaft für Urologie e.V. Dresden,
24.05.2013

Blaut, S., Rödel, S., Kittner, S., Steinbach, F.: Lokalisation von mittels MRT-gestützter Biopsie gesicherten Prostatakarzinomen, Poster auf dem 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. Dresden, 27.09.2013

Blaut, S., Rödel, S., Dürig, E., Haroske, G., Kittner, T., Steinbach, F.: Gradingänderungen nach MRT-gestützter Prostatabiopsie. Poster auf dem Uro-Onkologischen Jahresauftakt. Magdeburg, 16.01.2015

Blaut, S., Rödel, S., Dürig, E., Haroske, G., Kittner, T., Steinbach, F.: Gradingänderungen nach in-bore Prostatabiopsie. Vortrag auf der 41. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayrischen Urologenvereinigung. Linz, 12.06.2015

Blaut, S., Rödel, S., Dürig, E., Jakob, C., Kittner, T., Steinbach, F.: MRT-gestützte in-bore-Prostatabiopsie: Detektionsraten und Charakteristika im Primärsetting und nach negativer Vorbiopsie. Poster auf dem Uro-onkologischen Jahresauftakt Sachsen-Anhalt. Magdeburg, 13. und 14.01.2017

Blaut, S., Rödel, S., Kittner, S., Steinbach, F.: Does size matter? Die Detektion von Prostatakarzinom mittels MRT-gestützter in-bore Biopsie und der Zusammenhang mit der Prostatagröße. Vortrag auf der 43. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologen Vereinigung. Wien, 18.05.2017

Blaut, S., Rödel, S., Kittner, T., Steinbach, F.: Magnetic resonance imaging-guided in-bore prostate biopsy: the correlation of prostate cancer detection and number of previous biopsies. Moderiertes Poster auf dem Annual Meeting der American Urological Association. San Francisco, CA, USA, 20.05.2018

Anhang I.2. Aufklärungsbogen des Städtischen Klinikums Dresden zur MRT-Diagnostik mit Endorektalspule

Prostatakarzinomzentrum Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt Städtisches Klinikum	 FB
Aufklärung/Zusatzfragebogen MRT-Endorektalspule	
Aufklärung für die Untersuchung mittels Endorektalspule in der MRT	
Patient: _____, geb. am _____ (Name, Vorname)	
Sehr geehrter Herr ,	
die MRT der Prostata dient der hochauflösenden Untersuchung der Vorsteherdrüse zum Nachweis von Tumoren bzw. zur Beurteilung über deren Ausdehnung innerhalb der Prostata und über die Organgrenzen hinaus. Dazu soll bei Ihnen eine Endorektalspule eingesetzt werden. Die <u>Auswertung dieser MRT-Untersuchung</u> ist sehr aufwendig. Eine unmittelbare Mitteilung des Befundes an den Patienten im Anschluss an die Untersuchung ist nicht möglich. Der schriftliche Befund wird aber innerhalb weniger Tage erstellt.	
<u>Vorbereitung:</u> Sie müssen nicht nüchtern zur Untersuchung kommen, sollten aber 2 Stunden vorher nichts mehr essen. Eine Stunde vor der Untersuchung erfolgt ein Klistier mittels 2 Microclyst. Um die Darmmuskulatur weiter zu entspannen, verwenden wir während der Untersuchung Buscopan® (2ml Buscopan i.v.). Wegen der Nebenwirkungen von Buscopan® auf die Pupillenreaktion dürfen Sie für etwa 6-8 Stunden nachher nicht am Straßenverkehr teilnehmen und sollten eine Abholmöglichkeit einplanen oder öffentliche Verkehrsmittel verwenden.	
<u>MRT-Untersuchung:</u> Der Zeitaufwand für die eigentliche MRT-Untersuchung beträgt zirka eine Stunde. In Seitenlage wird die Endorektalspule eingebracht. Dann wechseln Sie in die Rückenlage und die MRT-Untersuchung wird einschließlich i. v.-Gabe eines MRT-Kontrastmittels durchgeführt.	
Um das sehr geringe Risiko einer Verletzung des Enddarmes mit nachfolgender Blutung, Infektion, ggf. Operation, Stuhlinkontinenz zu minimieren, bitten wir Sie um die <u>Beantwortung folgender Fragen:</u>	
1. Leiden Sie an komplizierten Hämorrhiden?	Ja: _____ Nein: _____
2. Erfolgte bereits eine Spiegelung des Enddarmes ggf. mit Probeentnahme oder ein chirurgischer Eingriff am Analkanal oder am Enddarm, wenn ja wann?	Ja: _____, Datum: _____ Nein: _____
3. Leiden Sie aktuell an einer Enddarmentzündung?	Ja: _____ Nein: _____
4. Leiden Sie an komplizierten Analfisteln?	Ja: _____ Nein: _____
Anmerkung des Arztes zur Aufklärung:	
Ort / Datum: _____	Unterschrift: _____
Ich wurde ausreichend durch Dr. über Vorbereitung, Ablauf und Risiken einer MRT-Untersuchung mittels Endorektalspule und entsprechende Verhaltenshinweise aufgeklärt und bin mit der Untersuchung einverstanden. Eine Kopie des Aufklärungsbogens habe ich erhalten.	
Ort / Datum: _____	Unterschrift: _____
01.14/ rev.1	20140114URO_FB_Aufklärung_MRT_Endorektalspule
Seite 1 von 1	

Abbildung 18 Aufklärungsbogen zur Anwendung der Endorektalspule

Anhang I.3. Aufklärungsbogen des Städtischen Klinikums Dresden zur MRT-gestützten Prostatabiopsie

Prostatakarzinomzentrum
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Städtisches Klinikum



Aufklärung/Zusatzfragebogen MRT-Biopsie

FB

Zusatzaufklärung: MRT-gestützte Prostatastanzbiopsie

Indikation:

Bei vorangegangener Prostatagewebeentnahme ohne Krebsnachweis und steigendem PSA-Wert wurde in einer MRT-Untersuchung bei Ihnen der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geäußert.

In einer interdisziplinären Absprache zwischen Urologen und Radiologen wurde hier eine MRT-gestützte Probeentnahme empfohlen.

Dieses Verfahren ist neu und wird in Deutschland nicht flächendeckend eingesetzt. Eine eindeutige Leitlinienempfehlung zu diesem Verfahren gibt es derzeit nicht. Die bisher erhobenen Daten zeigen gerade bei kleineren Tumoren eine höhere Trefferrate der MRT-gestützten Biopsie im Vergleich zur ultraschallgestützten Biopsie. Die Entscheidung zur MRT-gestützten Punktion treffen in jedem Einzelfall die behandelnden Ärzte im Einvernehmen mit dem Patienten.

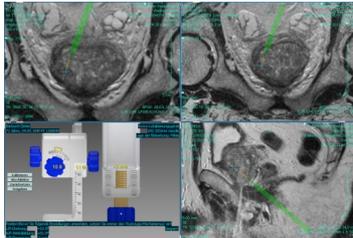
Vorgehen:

Die Untersuchung erfolgt in Bauchlage. Auf Patientenwunsch ist der Eingriff mit Analgosedierung („Schmerzmittel“/„Schlafmittel“) möglich. Das Führen eines Fahrzeugs ist dann für 24 Stunden nicht möglich. Für die Untersuchung werden Oberflächenspulen eingesetzt, die dem Patienten aufgelegt werden.

Die Gewebeentnahme aus der Prostata erfolgt unter Verwendung einer Biopsievorrichtung. Die Nadelführung der Biopsievorrichtung wird durch den Enddarm eingeführt. Während des Entnahmeprozesses werden mehrere Gewebeprobe aus einem suspektem Prostatagewebe zielgerichtet, durch MRT-Bildgebung gesteuert, aus der Vorsteherdrüse entnommen. Die Gesamtuntersuchungsdauer beträgt ca. 45-90 Minuten. Im Rahmen der Untersuchung ist die prophylaktische, in der Regel intravenöse, Antibiotikagabe erforderlich.

Komplikationsmöglichkeiten:

Haut-Weichteilschwellung, Platzangst, Lagerungsschäden, Schäden am Enddarm, Blutungen, Infektionen, Blutgerinnselbildungen, Blutvergiftung, Folge-Eingriffe, Intensivtherapie, blutiger Urin, Harnverhalt. Bei Kontrastmitteleinsatz: Kontrastmittelallergie, Nephrogene Systemische Sklerose.



Anmerkung des Arztes zur Aufklärung:

Ort / Datum:

Unterschrift:

Ich wurde ausreichend durch Dr. über Vorbereitung, Ablauf und Risiken einer MRT-gestützten Entnahme von Prostatagewebe mittels Stanzbiopsie, entsprechende Verhaltenshinweisen und Komplikationsmöglichkeiten der Untersuchung aufgeklärt und bin damit einverstanden. Eine Kopie dieses Aufklärungsbogens habe ich erhalten.

Ort / Datum:

Unterschrift:

Abbildung 19 Aufklärungsbogen zur MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Anhang I.4. Arbeitsanweisung (SOP) des Städtischen Klinikums Dresden zur Durchführung der MRT-gestützten Prostatabiopsie

Urologische Klinik
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Städtisches Klinikum



MRT-gestützte Prostatastanzbiopsie

AA

1. Zweck

Diese Verfahrensanweisung regelt die Vorgehensweise bei Durchführung der MR-gestützten Prostatabiopsie, inkl. prä- und postoperativer Betreuung.

2. Geltungsbereich

Prostatakarzinomzentrum Dresden-Friedrichstadt
Radiologische Klinik
Urologische Klinik

3. Begriffe / Abkürzungen

KHDF	Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
MRT	Magnetresonanztomografie
MTRA	medizinisch technische Röntgenassistentin
TRUS	Transrektaler Ultraschall

4. Verantwortung / Zuständigkeiten

Mitarbeiter Urologische Klinik
Facharzt für Urologie – Prostatapunktion
Pflegerkraft Urologische Endoskopie – Assistenz Punktion, Aufbereitung
Untersuchungsmaterial

Mitarbeiter Radiologische Klinik
Facharzt für Radiologie: Leitung der MRT-Untersuchung, Navigation
Biopsievorrichtung
MTRA: Assistenz bei der MRT-Untersuchung

5. Verfahren / Vorgehensweise

Maßnahmen vor dem Eingriff:

1. Routinelabor
2. PSA-Wert, falls nicht aktuell
3. Urinsediment, -kultur, rektaler Abstrich
4. Sonografie: Nieren, Harnblase, Restharn, Prostata (TRUS)

Tag des Eingriffs:

1. Urin muss steril sein
2. Antibiotikaprophylaxe: 4,5 g Piperacillin/Tazobactam i. v.
3. 1 Dolo Posterine-Supp. mindestens 1 h vor dem Eingriff
4. Op-Hemd

Durchführung:

1. Bauchlagerung des Patienten
2. Positionieren und Einstellen der Biopsie-Vorrichtung interdisziplinär durch Radiologen/Urologen
3. Desinfektion mit Octeniseptlösung
4. Aufsetzen der Führungshilfe
5. Einführen der Nadelführung in das Rektum durch den Urologen
6. Beurteilung der Prostata im MRT
7. Einstellen des suspekten Befundes durch den Radiologen

01.15/ rev.2

20150126URO_AA_MR_Prostatabiopsie

Seite 1 von 2

Abbildung 20 Arbeitsanweisung zur MRT-gestützten in-bore Prostatabiopsie

Anhang II. Tabellarische Auflistung und grafische Darstellung der abgeklärten fokalen Läsionen

II.1.1. Lokalisation der im diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
4a	7	2,4	anterior	basal	12
1a	12	4,2	anterior	basal	13
7p	8	2,8	posterior	basal	11
6p	7	2,4	posterior	basal	15
1p	7	2,4	posterior	basal	16
2p	22	7,7	posterior	basal	21
5a	18	6,3	anterior	Mitte	14
2a	26	9,1	anterior	Mitte	20
9p	6	2,1	posterior	Mitte	14
8p	4	1,4	posterior	Mitte	12
3p	4	1,4	posterior	Mitte	13
4p	13	4,5	posterior	Mitte	21
6a	11	3,8	anterior	apikal	7
3a	10	3,5	anterior	apikal	13
10p	19	6,6	posterior	apikal	11
5p	27	9,4	posterior	apikal	16
4a; 6p	4	1,4	anterior/posterior	basal	
4a; 7p; 6p	1	0,3	anterior/posterior	basal	
4a; 5a	2	0,7	anterior	basal/Mitte	
1a; 1p	1	0,3	anterior/posterior	basal	

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
1a; 1p; 2p	3	1	anterior/posterior	basal	
1a; 2p	3	1	anterior/posterior	basal	
1a; 2p; 2a; 4p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte	
1a; 2a	2	0,7	anterior	basal/Mitte	
7p; 6p	7	2,4	posterior	basal	
6p; 1p; 2p	1	0,3	posterior	basal	
1p; 2p	8	2,8	posterior	basal	
1p; 2p; 3p; 4p; 5p	2	0,7	posterior	basal/Mitte	
2p; 4p; 5p	1	0,3	posterior	basal/Mitte/apikal	
5a; 2a	4	1,4	anterior	Mitte	
5a; 9p; 8p	2	0,7	anterior/posterior	Mitte	
2a; 4p	3	1	anterior/posterior	Mitte	
2a; 3a	2	0,7	anterior	Mitte/apikal	
2a; 3p; 4p	4	1,4	anterior/posterior	Mitte	
9p; 8p	4	1,4	posterior	Mitte	
9p; 10p	1	0,3	posterior	basal/Mitte	
3p; 4p	3	1	posterior	Mitte	
4p; 5p	1	0,3	posterior	Mitte/apikal	
4p; 3a; 5p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte/apikal	

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
6a; 3a; 10p; 5p	1	0,3	anterior/posterior	apikal	
6a; 10p	2	0,7	anterior/posterior	apikal	
6a; 3a; 10p	1	0,3	anterior/posterior	apikal	
3a; 5p	5	1,7	anterior/posterior	apikal	
3a; 10p; 5p	1	0,3	anterior/posterior	apikal	
4a; 1a; 9p; 8p; 10p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte/apikal	
4a; 5a; 9p; 8p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte	
4a; 7p; 6p; 5a; 9p; 8p; 10p	2	0,7	anterior/posterior	basal/Mitte/apikal	
1a; 1p; 2p; 2a; 3p; 4p; 3a; 5p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte/apikal	
7p; 6a; 9p; 8p; 10p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte/apikal	
6a; 9p; 8p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte/apikal	
5a; 2a; 9p; 4p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte	
5a; 9p; 6a; 10p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte/apikal	
2a; 4p; 3a; 5p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte/apikal	
8p; 3p	1	0,3	posterior	Mitte	

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
3p; 5p	1	0,3	posterior	Mitte/apikal	
3p; 4p; 5p	1	0,3	posterior	Mitte/apikal	
4a; 1a; 5a; 2a	1	0,3	anterior	basal/Mitte	
2p; 4p	1	0,3	posterior	basal/Mitte	
gesamt	287	100			

Tabelle 18 Lokalisation der im präbiologisch durchgeführten diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen

II.1.2. Grafische Darstellung der im präbioptisch durchgeführten diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen

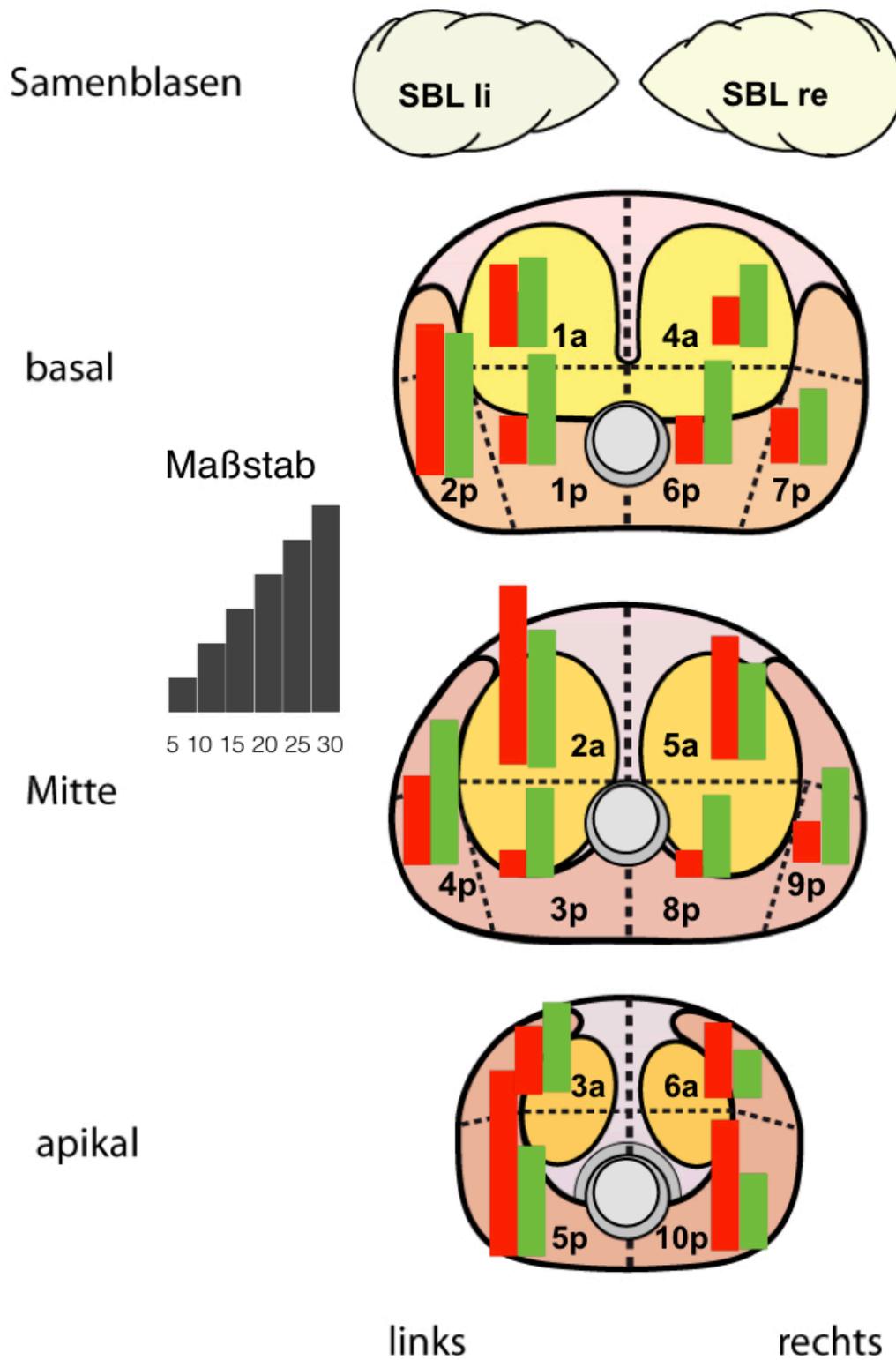


Abbildung 21 Häufigkeit der im diagnostischen mpMRT beschriebenen fokalen Läsionen, grafische Darstellung

Anhang II.2.1. Tabellarische Auflistung der Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
4a	10	3	anterior	basal	13
1a	10	3	anterior	basal	17
7p	12	3,6	posterior	basal	11
6p	3	0,9	posterior	basal	20
1p	4	1,2	posterior	basal	22
2p	19	5,7	posterior	basal	22
5a	38	11,5	anterior	Mitte	9
2a	29	8,8	anterior	Mitte	16
9p	13	3,9	posterior	Mitte	9
8p	6	1,8	posterior	Mitte	7
3p	7	2,1	posterior	Mitte	9
4p	15	4,5	posterior	Mitte	17
6a	11	3,3	anterior	apikal	8
3a	9	2,7	anterior	apikal	12
10p	23	6,9	posterior	apikal	9
5p	30	9,1	posterior	apikal	9
Samenblase rechts	1	0,3			
4a; 1a	1	0,3	anterior	basal	
4a; 6p	6	1,8	anterior/posterior	basal	
4a; 7p; 6p	3	0,9	anterior/posterior	basal	
4a; 5a	3	0,9	anterior	basal/Mitte	
1a; 1p	2	0,6	anterior/posterior	basal	

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
1a; 1p; 2p	7	2,1	anterior/posterior	basal	
1a; 2p	2	0,6	anterior/posterior	basal	
1a; 2p; 2a; 4p	1	0,3	anterior/posterior	basal/Mitte	
1a; 2a	4	1,2	anterior	basal/Mitte	
7p; 6p	8	2,4	posterior	basal	
6p; 1p	1	0,3	posterior	basal	
6p; 1p; 2p	1	0,3	posterior	basal	
6p; 8p	1	0,3	posterior	basal/Mitte	
1p; 2p	10	3	posterior	basal	
1p; 3p; 4p	1	0,3	posterior	basal/Mitte	
2p; 4p	1	0,3	posterior	basal/Mitte	
5a; 9p	2	0,6	anterior/posterior	Mitte	
5a; 9p; 8p	4	1,2	anterior/posterior	Mitte	
2a; 4p	4	1,2	anterior/posterior	Mitte	
2a; 3a	1	0,3	anterior	Mitte/apikal	
2a; 3p; 4p	6	1,8	anterior/posterior	Mitte	
9p; 8p	2	0,6	posterior	Mitte	
9p; 10p	1	0,3	posterior	Mitte/apikal	
3p; 4p	2	0,6	posterior	Mitte	
4p; 5p	1	0,3	posterior	Mitte/apikal	
4p; 3a; 5p	1	0,3	anterior/posterior	Mitte/apikal	
6a; 3a	1	0,3	anterior	apikal	

Region (n. Dickinson)	Häufigkeit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
6a; 10p	5	1,5	anterior/posterior	apikal	
6a; 3a; 10p	2	0,6	anterior/posterior	apikal	
3a; 5p	6	1,8	anterior/posterior	apikal	
3a; 10p; 5p	1	0,3	anterior/posterior	apikal	
gesamt	331	100			

Tabelle 19 Lokalisation der bioptierten fokalen Läsionen

Anhang II.2.2. Grafische Darstellung der bioptierten fokalen Läsionen

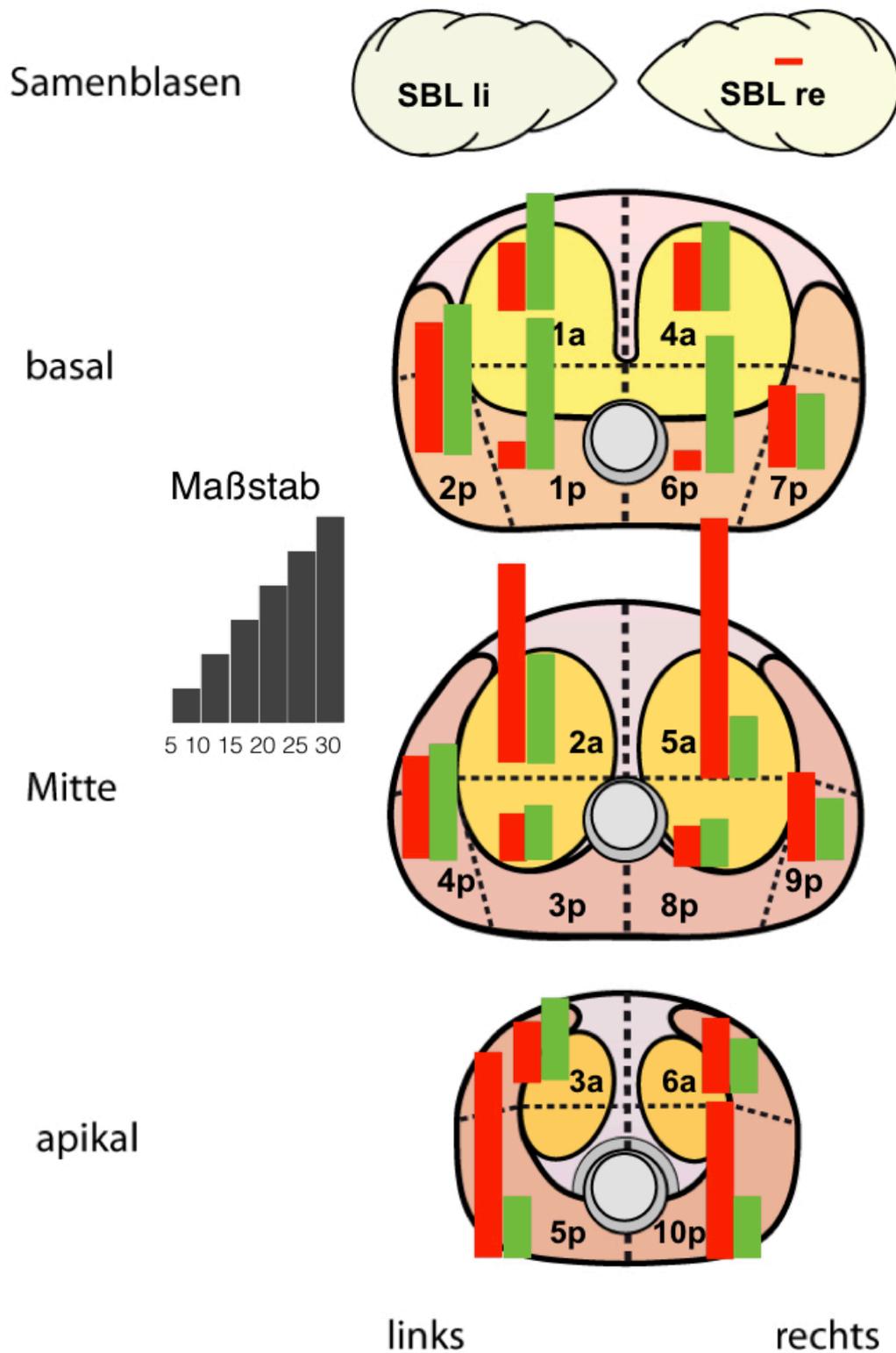


Abbildung 22 Häufigkeit der bioptierten fokalen Läsionen, grafische Darstellung

**Anhang II.3.1. Tabellarische Auflistung der Lokalisation fokaler Läsionen mit
Prostatakarzinomnachweis**

Region (n. Dickinson)	Häufig- keit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/ sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
4a	1	1,1	anterior	basal	4
1a	3	3,2	anterior	basal	2
7p	1	1,1	posterior	basal	2
6p	1	1,1	posterior	basal	4
1p	0	0	posterior	basal	3
2p	5	5,3	posterior	basal	3
5a	7	7,4	anterior	Mitte	6
2a	11	11,6	anterior	Mitte	6
9p	5	5,3	posterior	Mitte	6
8p	1	1,1	posterior	Mitte	5
3p	1	1,1	posterior	Mitte	5
4p	4	4,2	posterior	Mitte	8
6a	1	1,1	anterior	apikal	1
3a	2	2,1	anterior	apikal	5
10p	9	9,5	posterior	apikal	1
5p	15	15,8	posterior	apikal	4
4a; 6p	2	2,1	anterior/ posterior	basal	
4a; 7p; 6p	1	1,1	anterior/ posterior	basal	
4a; 5a	1	1,1	anterior	basal/Mitte	
1a; 2a	2	2,1	anterior	basal/Mitte	
7p; 6p	1	1,1	posterior	basal	
1p; 2p	2	2,1	posterior	basal	
1p; 3p; 4p	1	1,1	posterior	basal/Mitte	

Region (n. Dickinson)	Häufig- keit	Prozent	Topografie axial	Topografie coronar/ sagittal	Häufigkeit als Bestandteil einer mehrere Regionen umfassenden Läsion
2p; 4p	1	1,1	posterior	basal/Mitte	
5a; 9p	1	1,1	anterior/ posterior	Mitte	
5a; 9p; 8p	4	4,2	anterior/ posterior	Mitte	
2a; 4p	2	2,1	anterior/ posterior	Mitte	
2a; 3p; 4p	2	2,1	anterior/ posterior	Mitte	
9p; 8p	1	1,1	posterior	Mitte	
3p; 4p	2	2,1	posterior	Mitte	
6a; 3a	1	1,1	anterior	apikal	
3a; 5p	3	3,2	anterior/ posterior	apikal	
3a; 10p; 5p	1	1,1	anterior/ posterior	apikal	
gesamt	95	100			
anterior	29	30,5			
anterior/posterior	16	16,8			
posterior	50	52,6			
basal	17	17,9			
basal/Mitte	5	5,3			
Mitte	41	43,2			
apikal	32	33,7			

Tabelle 20 Lokalisation der Läsionen mit Nachweis eines Prostatakarzinoms

Anhang II.3.2. Grafische Darstellung der Lokalisation fokaler Läsionen mit Prostatakarzinomnachweis

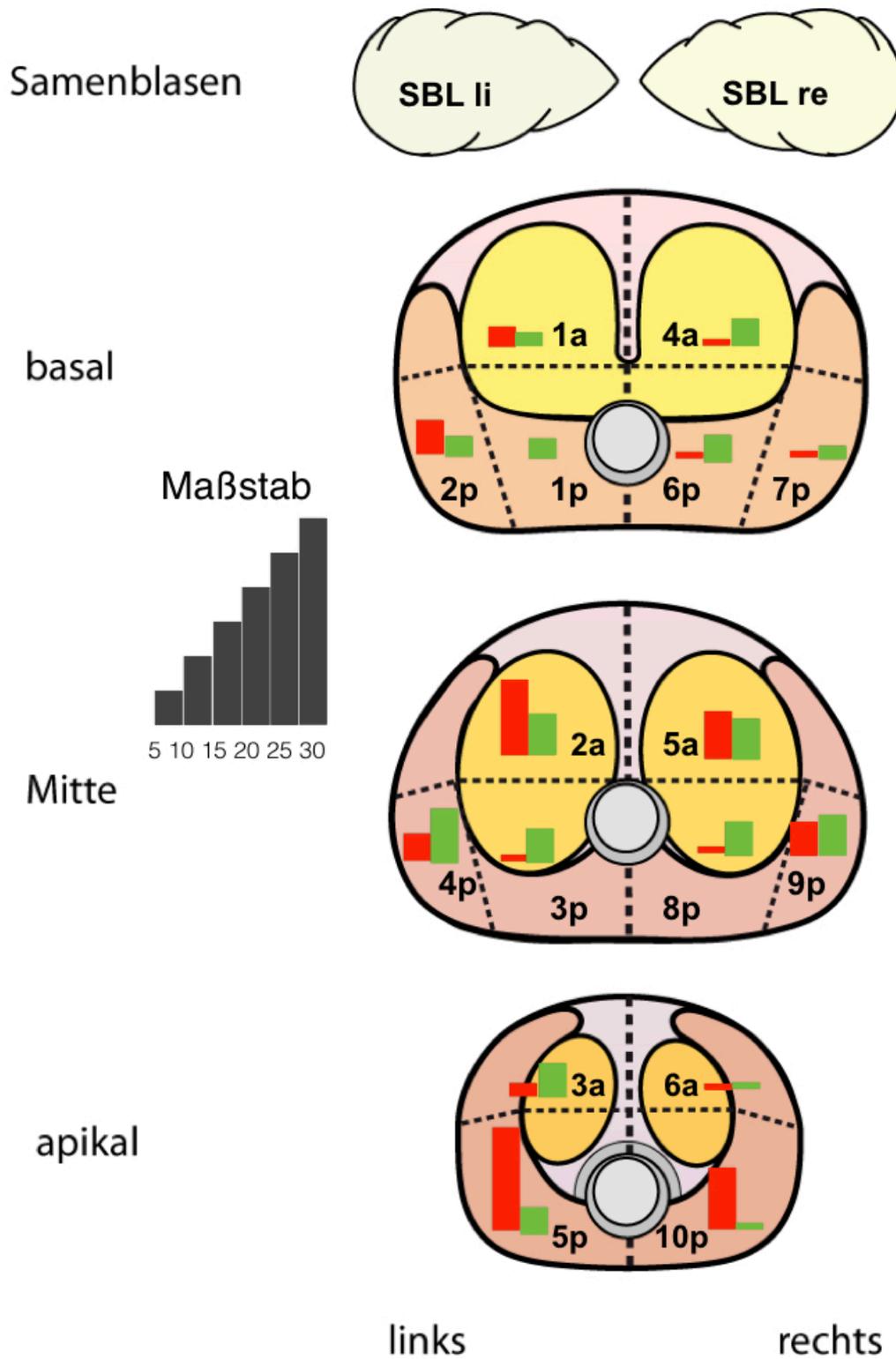


Abbildung 23 Häufigkeit der Läsionen mit Nachweis eines Prostatakarzinoms, grafische Darstellung