

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg

Prädiktionsmodell zur Evaluierung der Detektionssicherheit für die  
Risikobewertung eines Prostatakarzinoms durch ausschließlich gezielte  
MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien der Prostata

## **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  
**Jakob Heidborn**  
aus Berlin

Magdeburg, 2020

Für meine Frau Anne-Sissel

## Bibliographische Beschreibung

Heidborn, Jakob:

Prädiktionsmodell zur Evaluierung der Detektionssicherheit für die Risikobewertung eines Prostatakarzinoms durch ausschließlich gezielte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien der Prostata. – 2020. – 71 Bl., 5 Abb., 22 Tab., 3 For.

## Kurzreferat

Die Diagnostik eines Prostatakarzinoms (PCa) mittels systematischer Biopsie (SB) und gezielter MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FB) hat zu einer Steigerung der Detektionsrate des PCa geführt (1). Durch zusätzliche gezielte Probeentnahmen steigt jedoch die Gesamtanzahl der Biopsien. Ziel dieser Arbeit ist die Definition von Prädiktoren, die dabei helfen Männer zu identifizieren, bei denen die ausschließlich gezielte Biopsie (FB) für eine sichere Risikoevaluierung des PCa ausreicht. Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 325 Männern (03/2016 – 01/2018), bei denen eine kombinierte FB und SB der Prostata durchgeführt wurde. Mittels uni- und multivariater logistischer Regression wurden mögliche Prädiktoren für eine alleinige FB überprüft: *Prädiktoren der univariaten Analyse* [Alter (OR 1,06;  $p = 0,004$ ); f/t-PSA (OR 0,94;  $p = 0,01$ ); Suspekte digital rektale Untersuchung (DRU) (OR 2,41;  $p = 0,02$ ); PI-RADS von 4 oder 5 (OR 4,31;  $p = 0,001$ )] beziehungsweise *der multivariaten Analyse* [f/t-PSA (OR 0,91;  $p = 0,002$ ); PI-RADS von 4 oder 5 (OR 4,2;  $p = 0,01$ )]. Mithilfe der ermittelten Prädiktoren erfolgte die Berechnung von vier Prädiktionsmodellen und deren Vergleich. Dabei konnte mittels des zu präferierenden Prädiktionsmodells [*Prädiktoren*: Alter, suspekte DRU, f/t-PSA und PI-RADS von 4 oder 5; *Parameter*: AUC (0,752), Sensitivität 78%, Spezifität 69%, pos. prädiktiver Wert 89%] unter Anwendung eines empirischen Cut-off von 74% für eine ausreichende Risikobewertung durch die alleinige FB bei 88% (76/86) der Männer der Index-Tumor diagnostiziert werden. Das Alter, der f/t-PSA, eine suspekte DRU und der PI-RADS-Score scheinen geeignete Prädiktoren für eine suffiziente Risikoevaluierung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB der Prostata zu sein.

## Schlüsselwörter

- Prostatakarzinom
- Gezielte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie
- Prädiktionsmodell

1.	Abkürzungsverzeichnis .....	6
2.	Tabellenverzeichnis .....	8
3.	Abbildungsverzeichnis .....	10
4.	Formelverzeichnis.....	11
5.	Einführung .....	12
5.1.	Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	12
5.2.	Früherkennung eines Prostatakarzinoms .....	13
5.3.	Die multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata.....	15
5.4.	Arten der Fusionsbiopsie .....	16
5.5.	Zielsetzung.....	17
6.	Material und Methoden .....	18
6.1.	Studiendesign, -zeitraum und -lokalisierung .....	18
6.2.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
6.3.	Datenerfassung .....	20
6.4.	Patientendaten.....	20
6.5.	mpMRT-Protokoll.....	21
6.6.	MRT/US-Fusionbiopsie und systematische Biopsie der Prostata .....	21
6.7.	Prostatakarzinom Risikostratifizierung.....	22
6.8.	Primärer Endpunkt – Erstellung eines Prädiktionsmodells für die ausschließlich gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata.....	24
6.9.	Sekundärer Endpunkt – Detektionsraten für die systematische Biopsie und die Fusionsbiopsie.....	25
6.10.	Sekundärer Endpunkt – Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie....	25
6.11.	Ethik- und Datenschutzvotum .....	25
6.12.	Statistik .....	25
7.	Ergebnisse.....	30
7.1.	Basischarakteristika .....	30
7.2.	Primärer Endpunkt – Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	32
7.3.	Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	34
7.4.	Zusammenfassung und Evaluierung von Prädiktionsmodellen zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	36

7.5.	Berechnung und Anwendung einer Cut-off-Wahrscheinlichkeit für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	39
7.6.	Sekundärer Endpunkt – Detektionsraten für die systematische Biopsie und die Fusionsbiopsie.....	51
7.7.	Sekundärer Endpunkt – Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie....	53
8.	Diskussion .....	58
8.1.	Basischarakteristika .....	58
8.2.	Prädiktionsmodelle zur Risikostratifizierung eines Prostatakarzinoms .....	60
8.3.	Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	62
8.4.	Bewertung des Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	67
8.5.	Methodenkritik und Limitationen .....	69
8.6.	Ausblick.....	70
9.	Zusammenfassung .....	71
10.	Literaturverzeichnis.....	72
11.	Danksagungen.....	82
12.	Ehrenerklärung .....	83
13.	Darstellung des Bildungsweges.....	84

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ADC	–	Scheinbarer Diffusionskoeffizient (Engl.: Apparent Diffusion Coefficient)
AS	–	Active Surveillance
AUC	–	Area Under the Curve; Fläche unter der ROC-Kurve
Ca-Bi-Q	–	Karzinom-Biopsie-Quotient in %
csPCa	–	Clinically significant PCa; Klinisch signifikantes PCa (GS $\geq$ 7)
DCE	–	Dynamische Kontrastverstärkung (Engl.: Dynamic Contrast-Enhancement)
DRU	–	Digito-rektale Untersuchung (Engl.: Digital rectal examination; DRE)
DWI	–	Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen ( <i>Engl.: Diffusion-Weighted Images</i> )
ERSPC	–	European Randomized Study of Prostate Cancer Screening
FB	–	MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie
fPSA	–	freie PSA-Fraktion am Gesamt-PSA-Anteil in $\mu\text{g/L}$
f/t-PSA	–	Frei/Gesamt-PSA-Quotient
GS	–	Gleason-Score
hK2	–	humanes Kallikrein 2
iPSA	–	Intaktes PSA
IQR	–	Interquartilenrange
KI	–	Konfidenzintervall
LHRH	–	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
mpMRT	–	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
PHI	–	Prostate Health Index
PI-RADS	–	Prostate Imaging Reporting and Data System
pirads4o5	–	PI-RADS-Score von 4 oder 5
PRECISION	–	Studie: Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling
PSA	–	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	–	Periphere Zone
RG-FBs	–	Risikogruppe FB suffizient (FB-Risikogruppe $\geq$ SB-Risikogruppe)
RG-FBi	–	Risikogruppe FB insuffizient (FB-Risikogruppe $<$ SB-Risikogruppe)
ROC	–	Receiver Operating Characteristic; Koordinatensystem für Sensitivität zu 1-Spezifität

## Abkürzungsverzeichnis

---

RP	–	Radikale Prostatektomie
RS	–	Risikostratifizierung
SB	–	systematische Ultraschall-gesteuerte Biopsie ( <i>Engl.: random biopsy</i> )
SD	–	Standardabweichung ( <i>Engl.: Standard deviation</i> )
TCGA	–	The Cancer Genome Atlas
tPSA	–	Gesamt-PSA in µg/L
TRUS	–	Transrektaler Ultraschall
TZ	–	Transitionalzone
US	–	Ultraschall

## 2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> PCa Risikostratifizierung für FB und SB.....	23
<b>Tabelle 2:</b> Basischarakteristika für RG-FBs und RG-FBi .....	31
<b>Tabelle 3:</b> Univariate, logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	35
<b>Tabelle 4:</b> Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit Einschluss signifikanter Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	35
<b>Tabelle 5:</b> Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtselimination für Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	36
<b>Tabelle 6:</b> Ergebnisse der Evaluierung der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	38
<b>Tabelle 7:</b> Zusammenfassung der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	39
<b>Tabelle 8:</b> Ergebnisse der Berechnung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata.....	40
<b>Tabelle 9:</b> Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeiten für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	41
<b>Tabelle 10:</b> Referenzmodell - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 79% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	42
<b>Tabelle 11:</b> Prädiktionsmodell 1 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 74% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	43
<b>Tabelle 12:</b> Prädiktionsmodell 2 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur	

Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	44
<b>Tabelle 13:</b> Prädiktionsmodell 3 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 74% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	45
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der Modellperformance der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata bei einer Cut-off-Wahrscheinlichkeiten von 81% .....	46
<b>Tabelle 15:</b> Referenzmodell - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	50
<b>Tabelle 16:</b> Prädiktionsmodell 1 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	51
<b>Tabelle 17:</b> Prädiktionsmodell 3 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation .....	52
<b>Tabelle 18:</b> Detektionsrate eines PCa im Verhältnis zum GS, Risikogruppe und PI-RADS .	52
<b>Tabelle 19:</b> Vergleich von Gleason-Score und Risikogruppen für die Studienpopulation.....	53
<b>Tabelle 20:</b> Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die Studienpopulation.....	55
<b>Tabelle 21:</b> Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die RG-FBs	56
<b>Tabelle 22:</b> Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die RG-FBi	57

### 3. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
<b>Abbildung 2:</b> Stata Nomolog Syntax .....	27
<b>Abbildung 3:</b> Primärer Endpunkt – Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	33
<b>Abbildung 4:</b> Primärer Endpunkt – Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata am Beispiel eines 65-jährigen Mannes mit einer suspekten DRU, einem f/t- PSA von 12% und einem PI-RADS von 4 .....	34
<b>Abbildung 5:</b> ROC-Analyse zur Evaluierung der Prädiktionsmodelle für die Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata .....	37

## 4. Formelverzeichnis

<b>Formel 1:</b> Berechnung des Volumens einer Kugel .....	24
<b>Formel 2:</b> Berechnung des Youden-Index .....	27
<b>Formel 3:</b> Binär logistische Regression .....	29

## 5. Einführung

### 5.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Unter den Malignomen weist das PCa mit klarem Abstand zum Kolorektal- und Bronchialkarzinom die höchste Inzidenz beim Mann auf. Dabei wurden im Jahre 2015 weltweit 1,6 Millionen Fälle registriert. Dies entspricht 17% aller Tumorfälle des Mannes. Demgegenüber steht jedoch nur eine relativ kleine Zahl von 366.000 Todesfällen (7% aller Todesfälle des Mannes in Folge einer Tumorerkrankung) (2).

In Deutschland ergab sich für das Jahr 2014 eine Inzidenz von 57.370 Fällen wobei 13.704 Patienten im gleichen Jahr an den Folgen Ihrer Prostatakrebserkrankung verstorben sind. Dies entspricht einer standardisierten Erkrankungsrate<sup>1</sup> von 92,7 neuen Fällen<sup>2</sup> gegenüber einer Sterblichkeit von 19,7 Fällen<sup>2</sup> (3). Nach Einführung der PSA-Bestimmung in den späten 1980er Jahren kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prostatakarzinom Inzidenz in den entwickelten Ländern (4). In Deutschland ist die Inzidenz seit 2003 annähernd konstant. Seit 2011 ist eher eine Reduktion der Inzidenz festzustellen. In anderen Ländern findet man ähnliche Entwicklungen (3). Die rückläufige Inzidenz könnte dabei zum Teil darin begründet liegen, dass die Verwendung der PSA-Wertes als Screening Parameter in den vergangenen 10 Jahren kontrovers diskutiert beziehungsweise in vielen nationalen Leitlinien abgelehnt wurde (5).

Die Inzidenz des PCa weist eine starke Variabilität im internationalen Vergleich auf. So liegt die Wahrscheinlichkeit im Alter von 79 Jahren an einem PCa zu erkranken bei 1:47 in Ländern mit einem niedrigen bis mittleren soziodemographischen Index. Demgegenüber steht eine Inzidenz von 1:6 in Ländern mit einem hohen soziodemographischen Index. Die Diagnose eines PCa wird also vorwiegend in entwickelten Ländern gestellt (2) was mit der Bestimmung des PSA-Wertes in Verbindung stehen kann oder aber auch mit dem Mangel an therapeutischen Möglichkeiten in den Entwicklungsländern.

Dabei findet sich die höchste Inzidenz in Nordamerika, insbesondere unter schwarzen US-Amerikanern, gegenüber der niedrigsten Inzidenz in Asien (6, 7). Aus Migrationsstudien weiß man, dass es jedoch zu einem Anstieg der Inzidenzraten kommt, wenn Männer aus Niedrig-Inzidenz-Ländern (z.B. Japan) in Länder mit einer hohen PCa-Inzidenz (z.B. USA) einwandern. Es ist anzunehmen, dass Lebensumstände, wie Ernährungsgewohnheiten (v.a.

---

<sup>1</sup> Altersstandardisiert nach Alter der Europabevölkerung

<sup>2</sup> je 100.000 Personen

tierische Eiweiße und Fette) oder Umweltfaktoren, einen Einfluss auf die Entstehung eines PCa haben (8).

Generell erweist sich die Epidemiologie des PCa als komplex. Dies liegt zum einen in der Heterogenität der Tumorbiologie begründet, zum anderen in der Herausforderung des PSA-Screenings. Hinsichtlich präventiver Ansatzpunkte sind insbesondere ein Verzicht auf Rauchen, ein normales Körpergewicht sowie regelmäßige körperliche Betätigung zu nennen auch wenn hier bisher kein signifikanter Nutzen belegt werden konnte (9). Gegenstand aktueller Forschung stellt die Molekularbiologie des PCa dar. So identifizierte eine Studie im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas (TCGA)“ eine molekulare Klassifikation, wobei 74% aller Tumoren einer von sieben Subtypen zugeordnet werden konnte, welche auf spezifischer Genfusion oder Mutation basierten (10). Eine weitere Studie legte nahe, dass ein PCa mit spezifischen molekularen Eigenschaften mit einer eindeutigen Ätiologie und Risikofaktoren assoziiert ist (11).

Zukünftig könnten sich aus der Erkenntnis des Zusammenhangs von Risikofaktor und PCa-Phänotyp neue Ansätze zur Prävention ergeben (9).

### **5.2. Früherkennung eines Prostatakarzinoms**

Da das PCa überwiegend im peripheren Teil der Drüse lokalisiert ist, treten klinische Symptome meist erst in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Stadium auf. Ziel der PCa-Früherkennung ist daher die Diagnose in einem auf die Prostata lokalisierten Tumorstadium um die besten Ergebnisse bei der Therapie mit einer kurativen Zielsetzung zu erreichen (12).

Dabei basiert die Früherkennung des PCa in Deutschland auf einer Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU ab dem 45. Lebensjahr. Bei PCa Verdacht erfolgt in der Regel eine Gewebeentnahme mittels einer systematischen Biopsie (SB) der Prostata. Die Vor- und Nachteile der Früherkennung müssen dabei mit den Männern noch vor Bestimmung des PSA-Wertes erörtert werden (13). Hintergrund dieser Vorgehensweise ist der weltweite Konsens, dass ein generelles PSA- basiertes Screening für jeden Mann ab einem gewissen Alter weltweit zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen wird. Es wird hier vor allem eine Überdiagnostik (Detektion insignifikanter Tumore) befürchtet, welche gegebenenfalls eine Übertherapie und damit verbundene Morbidität (5) sowie hohe Kosten für das Gesundheitswesen nach sich ziehen würde (12).

An dieser Stelle soll der Begriff eines klinisch signifikanten beziehungsweise insignifikanter PCa näher erläutert werden. Die Unterscheidung entstand vor dem Hintergrund des

unterschiedlichen Entartungsverhaltens eines PCa. Es zeigte sich das ein insignifikantes PCa (Epstein-Kriterien (14): Gleason-Score  $\leq 6$ , auf die Prostata beschränkt, Tumolvolumen  $< 0,5 \text{ cm}^3$ ) zeitlebens sehr wahrscheinlich keine Beschwerden verursacht und somit keiner definitiven Therapie bedarf. Schließlich sollte durch die Definition eines insignifikanten PCa einer Übertherapie entgegengewirkt werden (15). Anzumerken ist, dass sich die oben genannten Epstein-Kriterien auf eine Auswertung postoperativer Pathologien nach radikaler Prostatektomie (RP) beziehen. Als präoperative Prädiktoren für ein insignifikantes PCa identifizierten Epstein et al. folgende Parameter: PSA-Dichte  $\leq 0,15 \text{ ng/ml pro Gramm}$ , Gleason-Score  $\leq 6$ , weniger als drei Karzinom-positive Gewebezylinger,  $< 50\%$  Karzinomnachweis in einem Gewebezylinger (16).

Wie bereits zuvor erwähnt stellt die DRU neben dem PSA-Wert den zweiten Bestandteil der Früherkennung des PCa dar. Die DRU weist als Früherkennungsmethode ungünstige Werte auf bei einer Sensitivität von 53%, einer Spezifität von 84% und einem positiv prädiktiven Wert von 18% (17). Sie sollte nicht als alleinige Früherkennungsuntersuchung eingesetzt werden. Für das PSA ergibt sich generell eine Sensitivität von 79% bei einer Spezifität von 59% und einem positiv prädiktiven Wert von 40% (18). Dabei bestehen jedoch Unterschiede in Abhängigkeit von der Höhe des PSA. So weisen ein PSA  $\leq 4 \text{ ng/ml}$  (niedriges Risiko) einen positiv prädiktiven Wert von 12-17% auf (bei unauffälliger DRU). Bei einem PSA von 4,1 – 9,9 ng/ml beträgt der positiv prädiktiven Wert 15-51% und bei einem PSA von  $\geq 10 \text{ ng/ml}$  beträgt dieser 30-75% (19). Insbesondere ein PSA im Bereich von 4,1 – 9,9 ng/ml stellt aufgrund der begrenzten Karzinom-Spezifität im Rahmen der Früherkennung eines PCa eine Herausforderung dar. So liegt die Prävalenz in diesem Bereich in der Altersgruppe  $> 40 - 50$  Jahre bereits bei 7% (20).

Zur Verbesserung der Aussagekraft sowie in Ergänzung zum PSA-Wert wurden verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen existieren Prädiktionsmodelle wie die European Randomized Study of Prostate Cancer Screening [ERSPC] Risikokalkulator [RC] (21). Oder der Prostate Cancer Prevention Trial Risikokalkulator [PCPTRC] (22). Sie erlauben eine Risikostratifizierung eines PCa vor Durchführung einer Biopsie unter Einbeziehung klinischer Parameter wie Alter, PSA, DRU, familiäre Prädisposition und Ergebnis der Vorbiopsie (23). Ein weiterer Ansatz besteht in der Kombination des PSA mit weiteren Kallikrein-Proteinen. Hierbei sind der Prostate Health Index (tPSA, fPSA, [-2]pro-PSA) sowie der 4KScore (tPSA, fPSA, intaktes PSA [iPSA] und das humane Kallikrein 2 [hK2]) zu nennen (24). Schließlich hat sich auch das mpMRT als gute Methode zum Ausschluss eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms etabliert (5). Dies führt zu einer niedrigeren Detektionsrate insignifikanter Tumore (1, 25). Des Weiteren ist es möglich durch den Einsatz des mpMRT die Anzahl unnötige Biopsien zu reduzieren (26, 27). Insgesamt ist die Durchführung eines mpMRT zum

aktuellen Zeitpunkt zur Risikoevaluation bei Patienten vor einer erstmaligen Stanzbiopsie nicht empfohlen und wird nur in besonderen Situationen von den Krankenkassen übernommen.

### **5.3. Die multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata**

Durch die Bestimmung des PSA zusammen mit erweiterten Schemata der SB ist es in den vergangenen Jahrzehnten zu einer Zunahme der Detektion insignifikanter PCa gekommen. Die Vorstellung, dass jedes PCa therapiert werden muss hat sich noch bis zur Jahrtausend-Wende hartnäckig gehalten, sodass bis zum damaligen Zeitpunkt eine klare Übertherapie des PCa stattgefunden hat. Inzwischen haben sich konservative Therapiemethoden wie die aktive Überwachung flächendeckend und international etabliert. Niedrig Risiko PCa wurden und werden nun zunehmend konservativ behandelt. Dennoch ist eine Übertherapie immer noch in der Diskussion und macht die Identifizierung neuer diagnostischer Verfahrensweisen zur Präzisierung der Diagnose innerhalb der PCa Risiko-Gruppen (low risk, intermediate risk und high risk) nötig. Die Verbesserung der MRT-Technik mit der Einführung der 1,5 und 3-Tesla-MRT und ohne die Notwendigkeit einer endorektalen Spule optimierte ebenfalls die Durchführung gezielter MRT-gestützter Biopsietechniken (19).

Das mpMRT, als Voraussetzung einer MRT-gestützten Biopsie der Prostata, basiert auf der Kombination einer T2-gewichteten Sequenz mit funktionellen Sequenzen, wie der diffusionsgewichteten Bildgebung DWI (Diffusion-Weighted Images) und der dynamischen kontrastmittelverstärkten T1-Sequenz DCE (Dynamic Contrast-Enhancement).

Dabei liefert die T2-Sequenz ein hochauflösendes Bild der Prostataanatomie zur Detektion, Lokalisation und zum Staging eines PCa und sollte die gesamte Prostata inklusive der Samenblasen umfassen. In der peripheren Zone (PZ) erscheint das PCa als runder oder unscharf begrenzter Herd von niedriger Signalintensität. Dabei gibt es zahlreiche Prostataveränderungen, die ein PCa vortäuschen können. Hierzu zählen die prostatiche intraepitheliale Neoplasie, Prostatitis, Blutungen, atrophes Gewebe, Narben sowie Veränderungen im Rahmen von stattgefundenen Behandlungen (28). Tumore der Transitionalzone (TZ) sind schwerer zu detektieren, da sich die Charakteristika der Signalintensität der TZ und eines Tumors häufig überlagern (29).

Die DWI ermöglicht die Darstellung möglicher Einschränkungen der Diffusion von Teilchen auf Grundlage der Brownschen Molekularbewegung (19). Dabei wird zur Quantifizierung der verminderten Diffusion der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC (apparent diffusion coefficient) berechnet und als ADC-Karte ausgegeben. Der ADC-Wert korreliert dabei mit

dem Gleason-Score. So weist ein Tumor im Vergleich zum normalen Prostatagewebe eher niedrige ADC-Werte auf (weniger als  $600 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Zudem zeigt ein aggressives PCa niedrigere ADC-Werte als ein weniger aggressiveres Karzinom. Normales Prostatagewebe zeigt hingegen höhere ADC-Werte (mehr als  $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (30-35).

Mittels des DCE findet als weitere funktionelle Sequenz eine Darstellung der Tumervaskularisierung nach Applikation eines Kontrastmittels statt (36). Dabei konnte gezeigt werden, dass die DCE-Sequenz in der Lage ist, ein csPCa in 93% der Fälle zu diagnostizieren (37). Weiterhin erhöht die DCE die Sensitivität und Spezifität der PCa-Detektion, vor allem von peripheren und anterioren Karzinomen (19).

Zur standardisierten Auswertung und Dokumentation eines mpMRT der Prostata wurde 2012 das Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) eingeführt.

Für jede Prostataläsion kann in der T2-gewichteten Sequenz und der DWI ein Score von 1-5 vergeben werden. Zusätzlich wird die Ab- oder Anwesenheit eines DCE beurteilt. In der peripheren Zone wird der PI-RADS-Score überwiegend durch den DWI-Score bestimmt, in der Transitionalzone hingegen durch überwiegende durch den Score der T2-gewichteten Sequenz. In der Summe wird aus diesen drei Parametern der PI-RADS-Score gebildet.

Der PI-RADS-Score stellt eine 5-stufige Skala dar und gibt die Wahrscheinlichkeit einer Prostataläsion an ein csPCa zu enthalten. Dabei ist das Risiko bei einer Läsion mit PI-RADS 1 sehr gering ein csPCa zu beherbergen, während das Risiko bei einer PI-RADS 5 Läsion sehr hoch ist (28). Im Jahr 2015 erfolgte eine Aktualisierung des Scores auf PI-RADSV2.0. Diese berücksichtigt neue evidenzbasierte Erkenntnisse, sowie übereinstimmende Expertenempfehlungen zum mpMRT der Prostata. Ziel war eine internationale Standardisierung des mpMRT der Prostata, um Abweichung bei der Erhebung, Punktevergabe und Dokumentation vorzubeugen (38).

### **5.4. Arten der Fusionsbiopsie**

Die erste Form der MRT-gestützten Biopsie stellte die MRT-in-bore-Biopsie, als Biopsie direkt im MRT-Gerät, dar. Da sie die genaue Lagekontrolle der Biopsienadel ermöglicht, ist sie eine sehr exakte Form der Prostatabiopsie (39) und ermöglicht die präzise Probenentnahme aus suspekten Prostataarealen (40-42). Jedoch stellt sie ein Zeit- und Kostenintensives Verfahren dar, dass aufgrund der Länge und Art des Eingriffes für den Patienten häufig als unangenehm empfunden wird und nicht selten einer Sedierung bedarf. Schließlich ist die MRT-in-bore-Biopsie nicht flächendeckend verfügbar (39).

Eine weitere Form der gezielten Prostatabiopsie ist die kognitive Fusionsbiopsie. Hierbei macht sich der Untersucher zuerst mit dem Befund der mpMRT vertraut und plant

anschließend die ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata. Die Integration der Informationen der suspekten Regionen des mpMRT während der Biopsie erfolgt dabei im „Kopf“ des Untersuchers (43). Im Vergleich zur SB zeigt sich bei der kognitiven Fusionsbiopsie eine höhere PCa-Detektionsrate. Zudem ist eine genauere Angabe der Tumorlast sowie des Gleason-Scores möglich (44-46). Allerdings ist diese Form der Prostatabiopsie stark vom Untersucher und dessen Erfahrung, der Läsionsgröße und Läsionslokalisierung, sowie dem Prostatavolumen und Art des gewählten Zugangs (transrektal oder transperineal) abhängig (43).

Schließlich existiert die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FB), welche eine Software-assistierte Echtzeit-Fusion von mpMRT-Bildern mit der Ultraschalltechnik ermöglicht (19).

Dennoch herrscht aktuell kein Konsens, welche der drei genannten Methoden die besten Ergebnisse erzielt. Zwar existieren für alle drei Methoden Studien, welche eine der drei unterstützen. Es ist jedoch schwierig die Ergebnisse zu vergleichen, da sich häufig Unterschiede in der Methodik und Art der Ergebnisdarstellung ergeben (47). Anzumerken ist in diesem Zusammenhang eine randomisierte, kontrollierte Studie von Wegelin et al. zum Vergleich der drei gezielten Biopsietechniken. Im Ergebnis erwies sich keine der drei gezielten Biopsietechniken als überlegen hinsichtlich der Detektionsrate eines PCa oder csPCa (48).

### **5.5. Zielsetzung**

Bei der Diagnostik eines PCa hat sich neben der SB der Prostata die FB etabliert, welche die gezielte Ultraschall gesteuerte Punktionen aus Arealen ermöglicht die im mpMRT als PCa verdächtig erscheinen. Die Kombination aus SB und FB hat zu einer Steigerung der Detektionsrate eines PCa geführt (1). Durch zusätzliche gezielte Probeentnahmen steigt jedoch die Gesamtanzahl der Biopsien. Der primäre Endpunkt dieser Arbeit ist die Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Identifizierung von Männern, bei denen ausschließlich gezielte Biopsien für eine sichere Risikoevaluierung des PCa ausreichen.

Zu den sekundären Endpunkten zählen die Untersuchung der Detektionsraten der systematischen Biopsie und der Fusionsbiopsie, sowie der Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie.

## 6. Material und Methoden

### 6.1. Studiendesign, -zeitraum und -lokalisierung

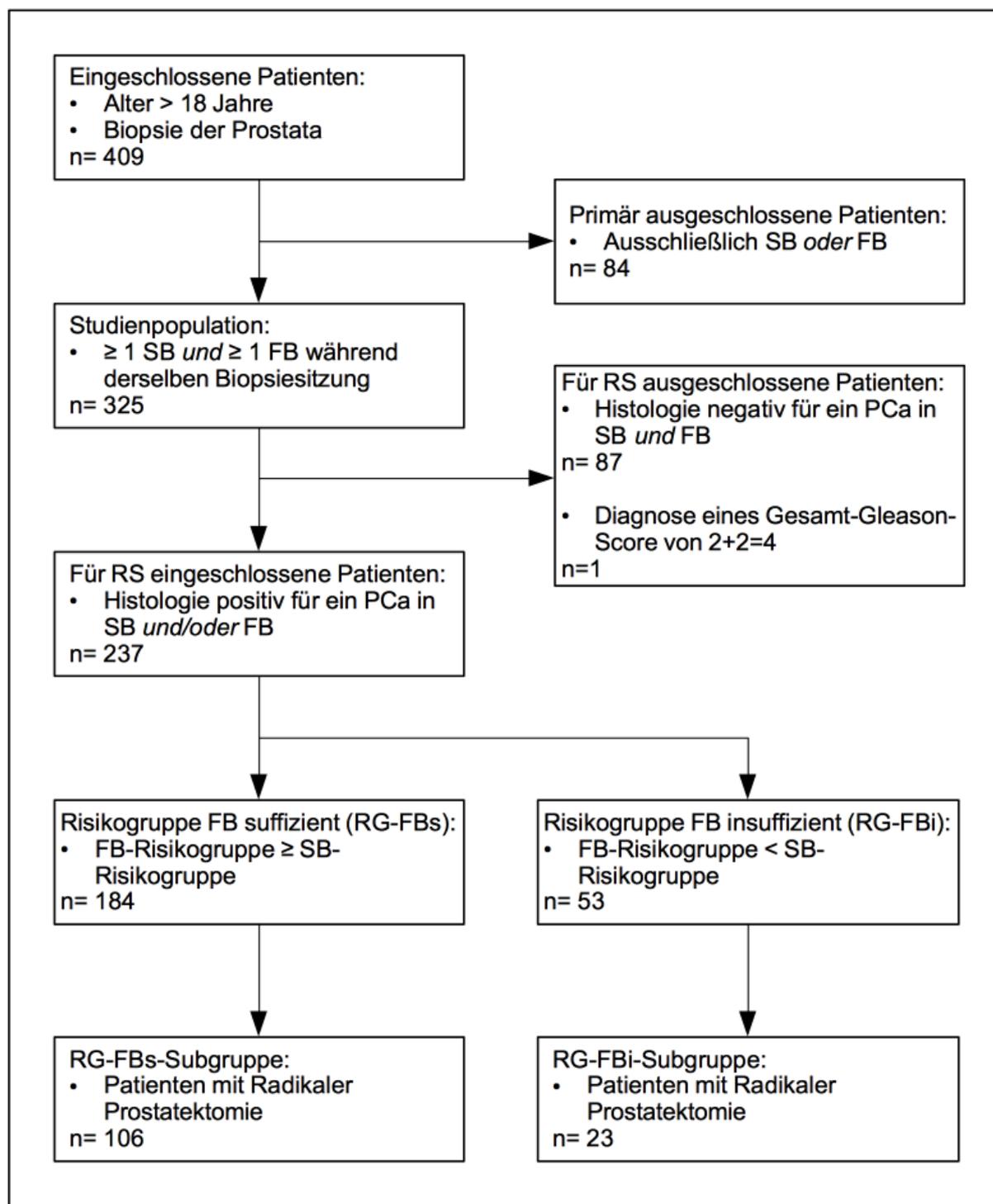
Die vorliegende Arbeit stellt eine monozentrische, retrospektive Studie dar. Die erhobenen Daten wurden während eines Beobachtungszeitraums vom Januar 2016 bis Januar 2018 erfasst. Dabei wurden konsekutiv alle Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen während dieses Zeitraums eine FB der Prostata in der Urologie des Vivantes Klinikums Am Urban Berlin durchgeführt wurde.

### 6.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Bei allen Patienten die in die Studie eingeschlossen wurden bestand der Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Alle Patienten erhielten ein mpMRT der Prostata, welches aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes und/oder einer suspekten DRU durchgeführt wurde. Primär in die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum in der oben beschriebenen Urologie eine FB der Prostata durchgeführt wurde und die zu diesem Zeitpunkt mindestens 18 Jahre alt waren. Es wurden nur Patienten eingeschlossen die eine Kombination aus SB und FB während derselben Intervention erhielten. Mit Hilfe des pathologischen Befundes erfolgte eine Risikostratifizierung (RS) aller Patienten mit nachgewiesenem PCa in eine von drei Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär- und Hoch-Risiko-PCa-Gruppe) nach dem Vorbild von Siddiqui et al. (1). Eine ausführliche Erläuterung der RS erfolgt unter Punkt 6.7.

Darauffolgend wurden die Risikogruppen der SB und FB verglichen und die zwei Gruppen *Risikogruppe FB suffizient* (RG-FBs) und *Risikogruppe FB insuffizient* (RG-FBi) gebildet. Die Risikogruppenbildung war eine wesentliche Voraussetzung zur Erarbeitung eines Prädiktionsmodells im Rahmen des primären Endpunktes (siehe Punkt 6.8). Für Patienten bei denen einer RP durchgeführte wurde erfolgte eine Subgruppenbildung innerhalb der Risikogruppen RG-FBs und RG-FBi für eine weitere Analyse im Rahmen des sekundären Endpunktes zum Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie (siehe Punkt 6.10). Das Flussdiagramm in Abbildung 1 veranschaulicht die Aufteilung des Studienkollektivs.

**Abbildung 1:** Ein- und Ausschlusskriterien



**SB:** Systematische Biopsie; **FB:** MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie; **RS:** Risikostratifizierung nach dem Vorbild von Siddiqui et al. (1); **RG-FBs:** FB-Risikogruppe  $\geq$  SB-Risikogruppe; **RG-FBi:** FB-Risikogruppe  $<$  SB-Risikogruppe

### 6.3. Datenerfassung

Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte eine Datenbankabfrage über das krankenhauserne Patienten-Daten-Management-System ORBIS. Dabei wurden die Patientendaten aus den hinterlegten Dokumenten zur aktuellen Anamnese, zu Labor-, MRT-, OP- und Pathologiebefunden entnommen und pseudonymisiert in einer Studiendatenbank der Abteilung für Urologie gesammelt. Fehlende Daten wurden durch Anamnese und Rücksprache mit dem behandelnden Urologen komplettiert.

### 6.4. Patientendaten

Zu jedem Patienten wurden Basischarakteristika wie Alter, Datum der Biopsiesitzung, Ort der MRT-Durchführung, aktuelles Gesamt-PSA (tPSA) und der Anteil des freien PSA (fPSA), Ergebnis der DRU, Prostatavolumen (in ml), Anzahl der zuvor durchgeführten Prostatabiopsien, der Active Surveillance (AS) Status des Patienten und der aktuelle Gleason-Score (GS) von Patienten unter AS erhoben.

Eine DRU und PSA-Bestimmung erfolgten am Tag der Aufklärung. Letztere fand im krankeneigene Labor statt. Das fPSA war nicht zu jedem Patienten verfügbar. Eine Bestimmung der fPSA-Fraktion ist nur bei PSA-Werten von 1µg/L – 20µg/L möglich. Das Prostatavolumen wurde mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) vor Durchführung der Prostatabiopsie bestimmt.

Des Weiteren wurden zu jedem Patienten maximal drei Läsionen des MRT-Befundes mit den jeweils größten PI-RADS-Scores in die Studie einbezogen. Zu jeder PI-RADS-Läsion erfolgte die Beschreibung der Lokalisation anhand der drei Raumachsen (1. Apex, Mittlere Drüse oder Basis; 2. Anterior, Medial oder Dorsal; 3. Rechts, Median oder Links). Wenn ein Tumor im mpMRT die gesamte Prostata durchsetzte, wurde dies in allen Raumachsen als mittig gewertet (1. Mittlere Drüse; 2. Medial; 3. Median). Außerdem wurde der maximale transversale Durchmesser (in mm) der PI-RADS-Läsion erfasst.

Für jeden Patienten wurde der Zugangsweg (transrektal, perineal) der Biopsie erhoben. Außerdem wurden für die SB und FB jeweils folgende Angaben in die Datenbank aufgenommen: GS, Anzahl der Biopsien, Seite der positiven Biopsie, Länge (in mm) der Biopsie, Länge (in mm) des Karzinomanteils der Biopsie und, Quotient aus Länge des Karzinomanteils zur Biopsielänge (Karzinom-Biopsie-Quotient; Ca-Bi-Q in %).

Bei Patienten, welche eine Prostatektomie erhielten, wurden das TNM-Stadium, der GS und die Tumorausdehnung im Prostataresektat erfasst.

Alle Biopsien wurden von einem Arzt der Studienklinik durchgeführt, der zum Zeitpunkt der Studie mit der Technik der FB seit mehr als 4 Jahren (~600 durchgeführte FB) vertraut war.

### **6.5. mpMRT-Protokoll**

Bei allen Patienten wurde vor der Biopsiesitzung ein 1,5- oder 3-Tesla mpMRI ohne endorektale Spule durchgeführt. Das mpMRT-Protokoll umfasste T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen in axialer und koronarer Ausrichtung, T1-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen in axialer Ausrichtung und DWI in axialer Ausrichtung. PCa-suspekte Bereiche im mpMRT wurden von einem Radiologen entsprechend des Prostata Imaging-Reporting und Data System (PI-RADS) auf einer Skala von 1 bis 5 beschrieben. Die MRT-Untersuchungen wurden in mehr als 15 verschiedenen radiologischen Praxen durchgeführt.

### **6.6. MRT/US-Fusionbiopsie und systematische Biopsie der Prostata**

Zur Durchführung der Biopsien kam die HiVison Preirus US-Plattform (Hitachi Medical Systems, Tokyo, Japan) mit einer endocavitären End-fire Sonde (EUP V53W, Hitachi Medical Systems, Tokyo, Japan) zum Einsatz. Dabei wurden T2-gewichtete Sequenzen (sagittal und axial) und DWI Aufnahmen in die US-Plattform importiert. Im Anschluss erfolgte unter Verwendung der Software der US-Plattform eine Markierung der suspekten Läsion durch den untersuchenden Arzt. Als nächstes erfolgte die Biopsie der Prostata mit einer 18G, 30 cm langen Biopsienadel (Bard Magnum Biopsie Instrument, Tempe, USA). Dabei befand sich der Patient in der Steinschnittlage. Die TRUS-Sonde war mit einem Sensor versehen. Die US-Plattform erzeugte mithilfe eines Generators ein elektromagnetisches Feld zur Detektion des TRUS-Sensors im Raum. Die Kombination aus TRUS-Sensor und elektromagnetischem Feld ermöglichte eine Echtzeit-Fusion von TRUS- und MRT-Bildern.

Im Anschluss an die gezielte Fusionsbiopsie erfolgte eine 10-fache systematische Biopsie, wie bereits beschrieben (49). Das SB-Schema umfasste Stanzen des Apex rechts/links, der mittleren Drüse lateral rechts/links, der Basis lateral rechts/links, der ventralen Drüse rechts/links und der paraurethralen Drüse rechts/links.

Alle Gewebeproben wurden im Anschluss von einer erfahrenen oberärztlichen Urologin der Studienklinik histologisch untersucht. Die Befundung erfolgte nach dem modifiziertem Gleason-Grading (50, 51). Der GS setzt sich aus dem primären (vorherrschendes) Gleasonmuster und dem sekundären (schlechtestes nicht-vorherrschendes) Gleasonmuster

zusammen. So liegt beispielsweise bei einem PCa mit einem GS von  $3 + 4 = 7a$  überwiegend eine Drüsenmorphologie mit einem Gleason 3 vor. Es finden sich jedoch auch Anteile eines Gleason 4, welche jedoch nicht die vorherrschende Drüsenmorphologie darstellen.

Der primäre und sekundäre GS reicht dabei von 3 bis 5, die Summe des GS von 6 bis 10. Dabei steht ein höherer GS für eine aggressivere Form eines PCa. Ein csPCa war definiert als  $GS \geq 7$ . Ein GS 7 wiederum war definiert als  $3 + 4 = 7a$  (ISUP Grad 2) und  $4 + 3 = 7b$  (ISUP Grad 3).

### 6.7. Prostatakarzinom Risikostratifizierung

Bei allen Patienten mit histologisch gesichertem PCa erfolgte eine Risikostratifizierung nach dem Vorbild von Siddiqui et al. (1). Für die SB und FB erfolgte dabei jeweils separat eine Stratifizierung in drei Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär-, Hoch-Risiko-PCa). Ein Niedrig-Risiko-PCa war dabei definiert als GS  $3 + 3$  oder als GS  $3 + 4$ , bei dem der maximale Tumoranteil in der FB  $< 50\%$  oder der maximale Tumoranteil in der SB  $< 33\%$  war. Als ein Intermediär-Risiko-PCa wurden die Tumore definiert, bei denen ein GS  $3 + 4$  mit einem Tumoranteil in der FB von  $\geq 50\%$  oder in der SB ein Tumoranteil von  $\geq 33\%$  nachgewiesen wurde. Ab einem GS von  $\geq 4 + 3$  wurde ein Hoch-Risiko-PCa klassifiziert. Bei Patienten, die mehr als einen Tumorfokus in der FB und SB aufwiesen, wurde der höchste GS für die Risikostratifizierung gewählt.

Im Anschluss erfolgte ein Vergleich der Risikogruppen für die SB und die FB und eine Zuordnung der Patienten zu den Gruppen *Risikogruppe FB suffizient* (RG-FBs) und *Risikogruppe FB insuffizient* (RG-FBi). Die Tabelle 1 veranschaulicht den Prozess der Gruppenbildung.

Um die Risikostratifizierung zu verdeutlichen wird exemplarisch ein Patient mit einem Intermediär-Risiko-PCa sowohl in der SB (GS  $3 + 4$  & Tumoranteil von  $\geq 33\%$ ) als auch der FB (GS  $3 + 4$  & Tumoranteil in der FB von  $\geq 50\%$ ) gewählt. Die Tabelle 1 zeigt, dass diese Konstellation bei 12 Männern vorlag (Spalte „SB-Risikogruppe“ → „Intermediär-Risiko-PCa“; Zeile „FB-Risikogruppe“ → „Intermediär-Risiko-PCa“). Bei diesen Männern wurde die alleinige FB als ausreichend für die Risikobewertung des PCa eingestuft und die Patienten der Gruppe Risikogruppe RG-FBs (orange Felder) zugeordnet.

**Tabelle 1:** PCa Risikostratifizierung für FB und SB

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen				Gesamt RG-FBi		
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa			
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	Gleason ≥ 4+3			
Kein PCa		87	22	5	2	9	38	RG-FBi: n= 53	
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	9	32	6	4	1	5		
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	2	6	7	3	2	5		
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	2	7	6	12	5	5		
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	7	6	6	8	68			
Gesamt RG-FBs		20	51	25	20	68			
			RG-FBs n= 184						

**RG-FBs:** FB-Risikogruppe ≥ SB-Risikogruppe; **RG-FBi:** FB-Risikogruppe < SB-Risikogruppe; **a:** Niedrigvolumen Biopsie = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b:** Hochvolumen Biopsie = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB

Eine weitere Risikostratifizierung wurde für Patienten durchgeführt, bei denen eine RP durchgeführt wurde. Diese Risikostratifizierung erfolgte ebenfalls nach dem Vorbild von Siddiqui et al. (1). Die Gruppen der Risikostratifizierung wurden hierbei wie folgt eingeteilt. Ein Niedrig-Risiko-PCa wurde definiert als GS 3 + 3 oder GS 3 + 4 in <20% pathologischen Substrates der gesamten Prostata. Ein Intermediär-Risiko-PCa war definiert als GS 3 + 4 in ≥20% pathologischen Substrates der gesamten Prostata und ein Hoch-Risiko-PCa wurde als ≥4 + 3 festgelegt. Zur Abschätzung des prozentualen Tumoranteils eines PCa mit einem GS 3 + 4 an der gesamten Prostata wurde das Tumolvolumen mithilfe des Tumordurchmessers näherungsweise berechnet. Hierbei kam die Formel zur Berechnung des Volumens einer Kugel zur Anwendung. Anschließend wurde das Tumolvolumen mit dem Prostatavolumen verglichen.

### **Formel 1:** Berechnung des Volumens einer Kugel

$$V = \frac{1}{6}\pi d^3$$

wobei

$V = \text{Volumen}$

$d = \text{Durchmesser}$

## **6.8. Primärer Endpunkt – Erstellung eines Prädiktionsmodells für die ausschließlich gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata**

Zur Erstellung des Prädiktionsmodells erfolgte die Berechnung eines Kattan-Nomogramms aus den Studiendaten (52). Nomogramme stellen eine Möglichkeit dar, ein logistisches Regressionsmodell mit einer großen Anzahl an Variablen übersichtlich und graphisch abzubilden (53).

Mittels univariater und multivariater logistischer Regression wurden Prädiktoren identifiziert, die eine sichere Risikostratifizierung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB der Prostata ermöglichen. Unter Einbeziehung der signifikanten Prädiktoren der univariaten und multivariaten logistischen Regression wurden anschließend insgesamt vier Prädiktionsmodelle erstellt und diese miteinander verglichen.

Zur Berechnung des Nomogramms kam die Statistiksoftware Stata unter Verwendung des Stata Programmpakets Nomolog von Zlotnik und Abraira zum Einsatz (53).

## **6.9. Sekundärer Endpunkt – Detektionsraten für die systematische Biopsie und die Fusionsbiopsie**

Im weiteren erfolgte eine Untersuchung der Detektionsraten für die SB und die FB einzeln sowie kombiniert. Dabei wurde die Detektionsrate eines PCa durch die SB, FB sowie SB und FB kombiniert hinsichtlich des GS, der Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär- und Hoch-Risiko-PCa) sowie des PI-RADS verglichen. Des Weiteren erfolgte eine Gegenüberstellung von FB und SB für die Studienpopulation hinsichtlich GS- und Risikogruppenverteilung.

## **6.10. Sekundärer Endpunkt – Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie**

Ebenfalls erfolgt eine Untersuchung der Präzision einer FB bei der PCa-Risikoklassifizierung. Hierfür wurde der finale pathologische Befund der Prostatektomie dem pathologischen Befund der Prostatabiopsie gegenübergestellt. Diese Prostatektomie-Subgruppe der Studienpopulation umfasste 129 Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die Gegenüberstellung der pathologischen Befunde erfolgte für die Studienpopulation insgesamt sowie die RG-FBs und RG-FBi.

## **6.11. Ethik- und Datenschutzvotum**

Diese Arbeit wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin (Eth-27/19, 18.06.2019) bewilligt. Außerdem liegen die Einwilligungen der in die Untersuchung aufgenommenen Patienten vor. Der Erstellung der vorliegenden Arbeit erfolgte auf Grundlage der Empfehlung der ICH-Guideline for Good Clinical Practice.

## **6.12. Statistik**

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte mithilfe des Programms SPSS Statistics Version 24.0 (IBM 1989-2016, Armonk, New York 10504-1722, USA). Zur Berechnung und Erstellung des Nomogramms wurde das Programm Stata/IC Version 15.1 (StataCorp 1985-2017, College Station, Texas 77845, USA) in Verbindung mit dem Stata Programmpaket Nomolog von Zlotnik und Abaira verwendet (53). Kategoriale Variablen

wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für stetige Variablen erfolgt eine Überprüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogoroff-Smirnov-Tests. Normalverteilte stetige Variablen wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung (SD), nicht normalverteilte stetige Variablen mit dem Median sowie dem 25. und 75. Quartil angegeben. Zum Vergleich unabhängiger Gruppen stetiger Variablen wurde bei Normalverteilung der ungepaarte t-Test, ansonsten der Mann-Whitney U-Test verwendet. Der Gruppenvergleich kategorialer Variablen erfolgte mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests. Bei kleinen Gruppen (<20 Patienten) wurde der Fisher's Exact Test angewendet.

Zur Ermittlung von Prädiktoren für eine ausschließlich gezielte FB der Prostata wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt. Dabei stellten die Gruppen RG-FBs und RG-FBi die binär kodierte abhängige Variable dar. In die multivariate Regressionsanalyse wurden alle Prädiktoren einbezogen, die sich zuvor in der univariaten Regressionsanalyse als signifikant für eine ausschließlich gezielte FB herausgestellt hatten. Zunächst erfolgte der Einschluss aller signifikanten Prädiktoren und anschließend eine Rückwärtselimination in den Regressionsmodellen. Eine Überprüfung der Anpassungsgüte der Regressionsmodelle erfolgte mittels des Hosmer-Lemeshow-Test. Die Signifikanzprüfung erfolgte stets zweiseitig mit einem Fehler erster Art von  $\alpha = 0,05$ .

Die in der multivariaten Regressionsanalyse identifizierten Prädiktoren wurden zur Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata verwendet. Dieses diente als Referenzmodell und schloss die Prädiktoren PI-RADS und f/t-PSA ein. Aus einer Kombination der Prädiktoren Alter, DRU, PI-RADS und f/t-PSA der uni- und multivariaten Regressionsanalyse wurden drei weitere Prädiktionsmodelle erstellt. Die Modellgüte der insgesamt vier Prädiktionsmodelle wurden mittels des Nagelkerks  $R^2$  bewertet, welcher den Anteil der erklärten Varianz der abhängigen Variable durch die unabhängigen Variablen angibt. Des Weiteren wurde die Modellgüte der Prädiktionsmodelle quantitativ mittels der AUC (Area Under the Curve) einer ROC-Analyse (Receiver-operating characteristic) überprüft und die AUC der vier Prädiktionsmodelle mittels des Stata Programmpakets `roccomp` verglichen (54). Die AUC spiegelt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests wieder, zwischen kranken und nicht-kranken Subjekten zu unterscheiden (55).

Die Berechnung einer Cut-off-Wahrscheinlichkeit der Prädiktionsmodelle für eine suffiziente Risikobewertung durch die ausschließlich gezielte FB erfolgte unter Verwendung des Stata Programmpakets `cutpt` von Phil Clayton (56). Hierbei wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und diese mittels des Youden-Index bewertet. Formel 2 zeigt die Berechnung des Youden-Index.



regression. Für jede abhängige Variabel ergab sich dabei ein Koeffizient, welche in Abbildung 2 in Spalte zwei unter Coef. detailliert aufgeführt sind (*Coef. **Age***=0,0390107; *Coef. **DRU***=0,7392682; *Coef. **ftpsa***=-0,0866659; *Coef. **pirads4o5***=1,570762)

Mit Hilfe des Stata Programmpakets Nomolog (Zeile 3 . nomolog) erfolgte anschließend unter Verwendung der Ergebnisse der logistischen Regression aus Zeile 2 . logistic die Erstellung des Nomogramms. Das Programmpaket Nomolog von Zlotnik und Abaira (53) stellt dabei eine Programm unter Anwendung der logistischen Regression dar, wobei die Variablen über Syntax-Befehle (Zeile 2 . logistic) sowie Spezifikation des grafischen Nomogramms über ein Programm-Menü vorgenommen werden können.

Anschließend erfolgte für eine weitere Analyse die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Risikobewertung durch die ausschließlich gezielte FB für jeden Patienten. Diese wurde mithilfe der Formel der binär logistischen Regression berechnet. Neben den genannten Variablenkoeffizienten wurden hierfür die patientenspezifischen Variablenwerte (***Age** =45–85 Jahre in Einjahresschritten; **DRU** =0 oder 1, wobei 1 für ein PCa kodiert; **ftpsa** =1%–34%; **pirads4o5** =0 oder 1, wobei 1 für *PI-RADS* ≥ 4 kodiert ) verwendet. Mithilfe der berechneten Wahrscheinlichkeit für jeden Patienten erfolgte anschließend die Überprüfung der Güte des Prädiktionsmodells mittels einer ROC-Analyse sowie der Area Under the Curve (AUC). Zur Veranschaulichung ist die Formel der binär logistischen Regression im Folgenden ausführlich dargestellt.*

**Formel 3:** Binär logistische Regression

Komplette Formel

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,411855 + 0,0390107 \times \mathbf{Age} + 0,7392682 \times \mathbf{DRU} + (-0,0866659 \times \mathbf{ftpsa}) + 1,570762 \times \mathbf{pirads4o5})}}$$

Allgemeine Formeldarstellung

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1 x_1 + \dots + a_N x_N)}}$$

wobei

$a_0 = \text{Konstante}$

$N = \text{Anzahl der Variablen}$

$a_{i=1\dots N} = \text{Variablenkoeffizient}$

$x_{i=1\dots N} = \text{Variablenwert}$

Variablenkoeffizienten und -werte

$a_0$ : Coef. **\_cons** = -1,411855)

$N = 1$  für **Age**; 2 für **DRU**;

3 für **ftpsa**; 4 für **pirads4o5**

$a_1$ : Coef. **Age** = 0,0390107

$a_2$ : Coef. **DRU** = 0,7392682

$a_3$ : Coef. **ftpsa** = -0,0866659

$a_4$ : Coef. **pirads4o5** = 1,570762

$x_1$ : Werte für **Age**

= 45 – 85 Jahre in Einjahresschritten

$x_1$ : Werte für **DRU** = 0 oder 1;

wobei 0 = DRU unauffällig; 1 = DRU suspekt

$x_1$ : Werte für **ftpsa** = 1% – 34%

$x_2$ : Werte für **pirads4o5** = 0 oder 1;

wobei 0 = **PI-RADS** ≤ 3; 1 = **PI-RADS** ≥ 4

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Basischarakteristika

Im Beobachtungszeitraum der Studie erhielten insgesamt 325 Patienten eine SB in Kombination mit einer FB.

Die Patientengruppe, bei der die Risikostratifizierung des PCa durch die FB gleich oder höher war als in der SB (RG-FBs) bildeten 184 Patienten und die Patientengruppen, bei der die Risikostratifizierung des PCa durch die FB geringer war als in der SB (RG-FBi) bildeten 53 Patienten. Die Tabelle 2 gibt die Basischarakteristika der zur Erstellung des Prädiktionsmodells einbezogenen Patientengruppen RG-FBs und RG-FBi wieder.

Das mediane Alter ( $p = 0,003$ ) sowie der Anteil der Patienten mit einer suspekten DRU ( $p = 0,02$ ) erwiesen sich in der RG-FBs mit 71 (65-76) gegenüber 67 (59-72) Jahren beziehungsweise 36% (66/184) gegenüber 19% (10/53) als signifikant höher. Für das f/t-PSA ergab sich ein signifikant niedrigerer Wert von 12,3% (9,1-17,6%) in der RG-FBs im Gegensatz zu 15,8% (11,1-25,2%) in der RG-FBi ( $p = 0,02$ ). Des Weiteren waren die Gruppen signifikant unterschiedlich hinsichtlich der Lokalisation der Läsionen im MRT für Apex ( $p = 0,03$ ) 34% (62/184), respektive Basis ( $p = 0,006$ ) 11% (20/184) in der RG-FBs im Vergleich zu 18% (9/53), respektive 28% (14/53) in der RG-FBi. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergaben sich schließlich für den PI-RADS-Score ( $p = 0,001$ ), wobei ein PI-RADS 4 und 5 mit 47% (86/184) respektive 28% (52/184) vermehrt in der RG-FBs vorzufinden war. Demgegenüber fand sich ein PI-RADS 4 und 5 in der RG-FBi nur bei 36% (19/53) respektive 19% (10/53) der Patienten. Im Gegensatz dazu lag die Rate für einen PI-RADS 3 in der RG-FBi mit 15% (8/53) deutlich über der Rate von 8% (14/184) der Vergleichsgruppe. Signifikante Unterschiede hinsichtlich weiterer Basischarakteristika ergaben sich nicht.

## Ergebnisse

**Tabelle 2:** Basischarakteristika für RG-FBs und RG-FBi

[Median (IQR 25- 75%); N (%)]

Charakteristika	RG-FBs	RG-FBi	p-Wert
Anzahl der Patienten	184 (78%)	53 (22%)	-
Alter, Jahre	71 (65-76)	67 (59-72)	0,003
t PSA, µg/L	7,7 (5,5-11,5)	6,8 (4,7-11,6)	0,2
f/t-PSA, %	12,3 (9,1-17,6)	15,8 (11,1-25,2)	<0,02
Prostatavolumen, ml	45 (34-61)	50 (40-67)	0,09
DRU suspekt	66 (36%)	10 (19%)	<0,02
Korrelation DRU/mpMRT			1,0
Gleicher Prostatalappen	54 (83%)	8 (80%)	
Anderer Prostatalappen	11 (17%)	2 (20%)	
Anzahl früherer Biopsien	0 (0-1)	1 (0-1)	0,06
0	106 (58%)	22 (42%)	-
1	53 (29%)	22 (42%)	-
≥ 2	25 (14%)	9 (17%)	-
Active Surveillance	13 (7%)	7 (13%)	0,2
Gleason 3+3	13 (100%)	5 (71%)	-
Gleason 3+4	0 (0%)	2 (29%)	-
<b>MRT</b>			
Gesamtzahl der Läsionen	218	70	-
Lokalisation der Läsionen im MRT <sup>a</sup>			
Apex	62 (34%)	9 (18%)	<0,03
Mittlere Drüse	101 (55%)	28 (55%)	1,0
Basis	20 (11%)	14 (28%)	0,006
Anterior	50 (27%)	8 (16%)	0,09
Rechts	78 (43%)	25 (49%)	0,4
Median	28 (15%)	3 (6%)	0,1
Links	77 (42%)	23 (45%)	0,7
Anzahl der Läsionen pro Patient	1 (1-1)	1 (1-2)	0,05
Max. Läsionsdurchmesser, mm	12 (10-16)	12 (9-15)	0,7
MRT-Score <sup>a</sup>			0,001
PI-RADS 3	14 (8%)	8 (15%)	
PI-RADS 4	86 (47%)	19 (36%)	
PI-RADS 5	52 (28%)	10 (19%)	
<b>Biopsie</b>			
SB & FB pro Patient	13 (12-13)	13 (12-13)	0,9
FB pro Patient	3 (3-3)	3 (2-4)	0,3
Zugang			
transrektal	175 (95%)	47 (89%)	0,09
perineal	9 (5%)	6 (11%)	0,1
csPCa	143 (78%)	31 (59%)	0,005

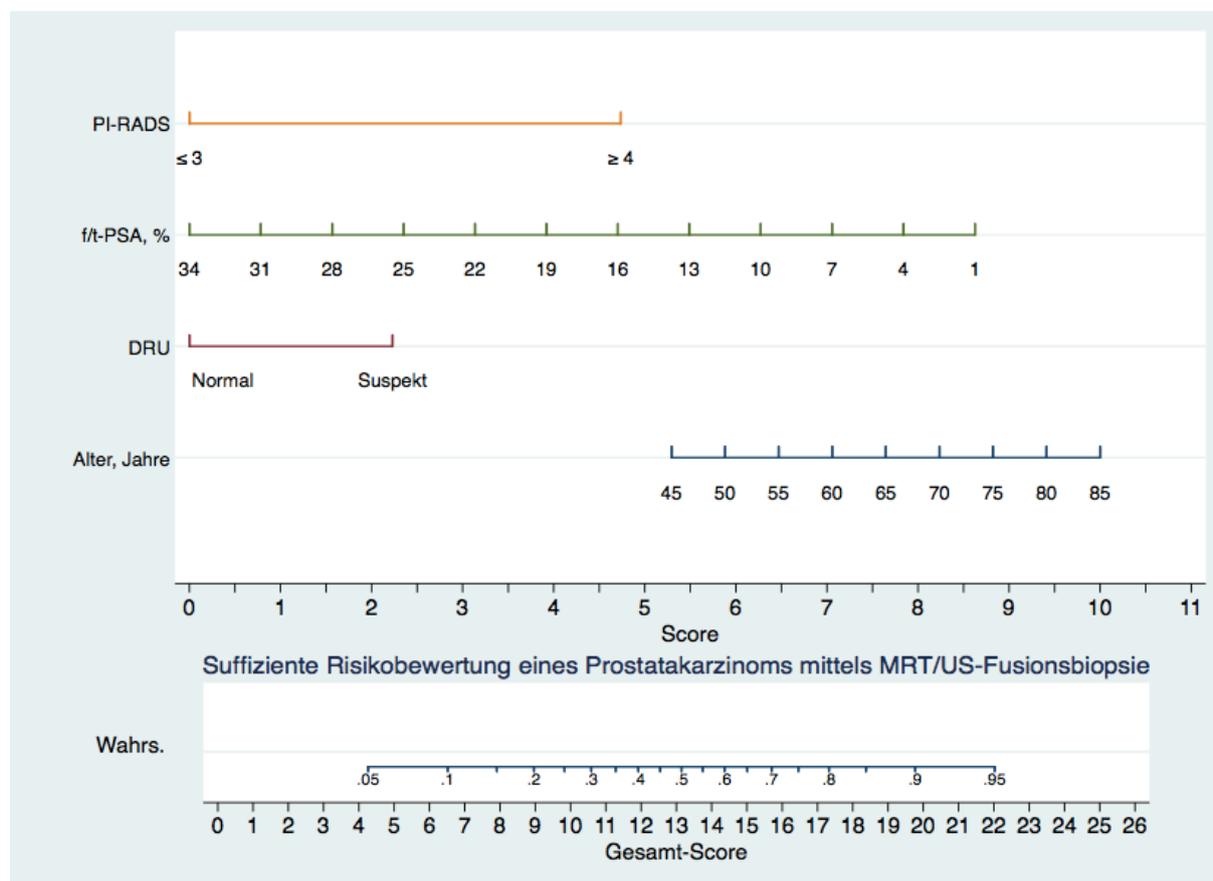
**a:** Bei Patienten mit multiplen Läsionen wurde der höchste PI-RADS-Score angegeben. Wenn Patienten 2 identische PI-RADS-Scores hatten, wurde derjenige mit dem größeren Durchmesser gewählt.

## **7.2. Primärer Endpunkt – Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata**

In Abbildung 3 ist das Prädiktionsmodell für die Risikobewertung eines PCa durch die ausschließlich gezielte FB der Prostata in Form eines Kattan-Nomogramms dargestellt. Das Nomogramm enthält die x-Achsen der Prädiktoren Alter, DRU, PI-RADS, f/t-PSA, die x-Achse der Wahrscheinlichkeiten sowie die Einzel-Score- und Gesamt-Score-Achse. Zur Berechnung, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine suffiziente Risikobewertung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB der Prostata durchgeführt wird, muss für jeden Prädiktor der Einzel-Score abgelesen und ein Gesamt-Score gebildet werden. Die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Risikobewertung kann anschließend auf der Gesamt-Score-zu-Wahrscheinlichkeit-Achse abgelesen werden. Als empfohlener Mindest-Gesamt-Score ergaben sich 16,1 Punkte, was einer Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Risikobewertung durch die ausschließlich gezielte FB der Prostata von 74% entspricht. Je höher der Gesamt Score desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass mit der alleinigen gezielten FB die PCa Risikogruppe richtig bewertet wurde.

## Ergebnisse

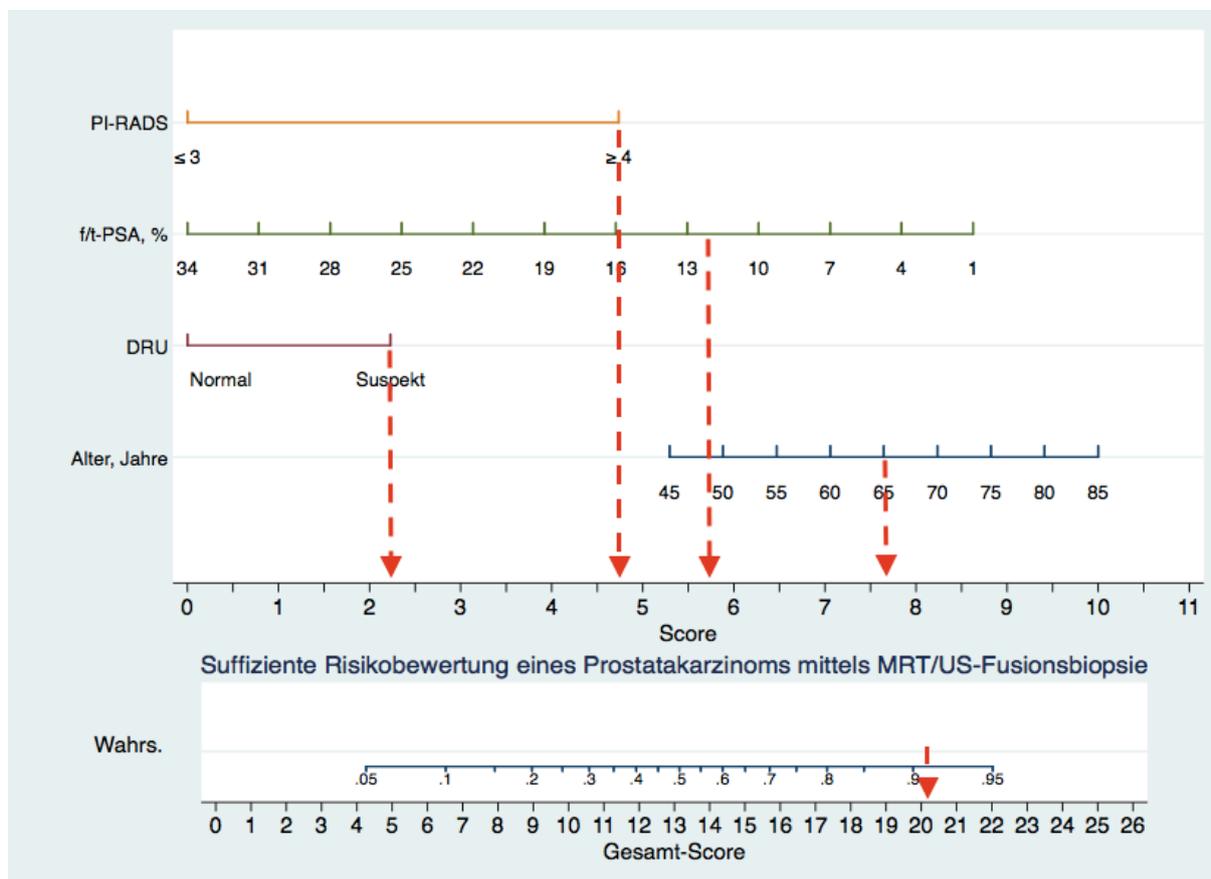
**Abbildung 3:** Primärer Endpunkt – Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata



**PI-RADS:** Score des Prostate Imaging Reporting and Data Systems; **f/t-PSA:** PSA-Quotient als Anteil der freien PSA-Fraktion (fPSA) am Gesamt-PSA (tPSA); **DRU:** Ergebnis der Digital-rektalen Untersuchung

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit welcher eine suffiziente Risikobewertung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB der Prostata durchgeführt wird, soll in Abbildung 4 an einem Beispiel erläutert werden. Für einen Mann im Alter von 65 Jahren mit einer suspekten DRU, einem f/t-PSA von 12% und einem PI-RADS von 4 ergibt sich folgender Score: Score(Alter)  $\approx 7,6$ ; Score(DRU)  $\approx 2,2$ ; Score(f/t-PSA)  $\approx 5,7$ ; und Score(PI-RADS)  $\approx 4,7$ . Dies entspricht einem Gesamt-Score von 20,2 und ist äquivalent zu einer Wahrscheinlichkeit für eine suffiziente Risikobewertung eines PCa durch die ausschließlich gezielte FB von etwa 91,6%.

**Abbildung 4:** Primärer Endpunkt – Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata am Beispiel eines 65-jährigen Mannes mit einer suspekten DRU, einem f/t-PSA von 12% und einem PI-RADS von 4



### 7.3. Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Risikobewertung eines PCa durch die ausschließlich gezielte FB der Prostata wurde eine univariate, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei ergaben sich als signifikante Einflussgrößen das Alter in Jahren, der f/t-PSA in %, eine suspekte DRU sowie ein PI-RADS 4 oder 5. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse detailliert dargestellt.

## Ergebnisse

**Tabelle 3:** Univariate, logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,06 (1,02-1,10)	0,004
t PSA, µg/L	1,02 (0,98-1,06)	0,3
f/t PSA, %	0,94 (0,90-0,99)	0,01
Prostatavolumen, ml	0,99 (0,98-1,00)	0,2
DRU suspekt	2,41 (1,14-5,10)	0,02
<b>MRT</b>		
Max. Läsionsdurchmesser, mm	1,01 (0,96-1,07)	0,7
MRT-Score		
PI-RADS 3	4,38 (0,68-27,98)	0,1
PI-RADS 4	11,32 (2,04-62,78)	0,006
PI-RADS 5	13,00 (2,21-76,63)	0,005

Zur weiteren Bewertung der Prädiktoren wurde eine multivariate, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden die signifikanten Prädiktoren der univariaten Regressionsanalyse sowie aus der Literatur vorbeschriebene Prädiktoren eingeschlossen (57). Die Tabelle 4 gibt das Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse wieder. Wie zu sehen ist, verblieben der f/t-PSA und ein PI-RADS von 4 oder 5 als signifikante Prädiktoren.

**Tabelle 4:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit Einschluss signifikanter Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,05 (0,98-1,12)	0,2
f/t PSA, %	0,91 (0,86-0,97)	0,002
DRU suspekt	2,00 (0,63-6,38)	0,2
<b>MRT</b>		
Max. Läsionsdurchmesser, mm	0,95 (0,87-1,05)	0,3
MRT-Score		
PI-RADS 4 oder 5	4,20 (1,38-12,79)	0,01

Die Modellgüte wurde mit dem Omnibus-Test ( $\chi^2 = 19,177$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,002$ ) und dem Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2 = 10,782$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,214$ ) bewertet. Mittels einer Rückwärtselimination im Regressionsmodell wurde das Ergebnis überprüft. In drei Schritten wurde das Ergebnis auf die Prädiktoren Alter, f/t-PSA und PI-RADS 4 oder 5 reduziert, von denen lediglich Letztere beide signifikant verblieben. Das Ergebnis des dritten Schrittes der Rückwärtselimination im Regressionsmodell ist in Tabelle 5 dargestellt. Für die Bewertung

## Ergebnisse

der Modellgüte kamen ebenfalls der Omnibus-Test ( $\chi^2 = 16,891$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,001$ ) und der Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2 = 5,360$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,719$ ) zur Anwendung.

**Tabelle 5:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtselimination für Prädiktoren zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

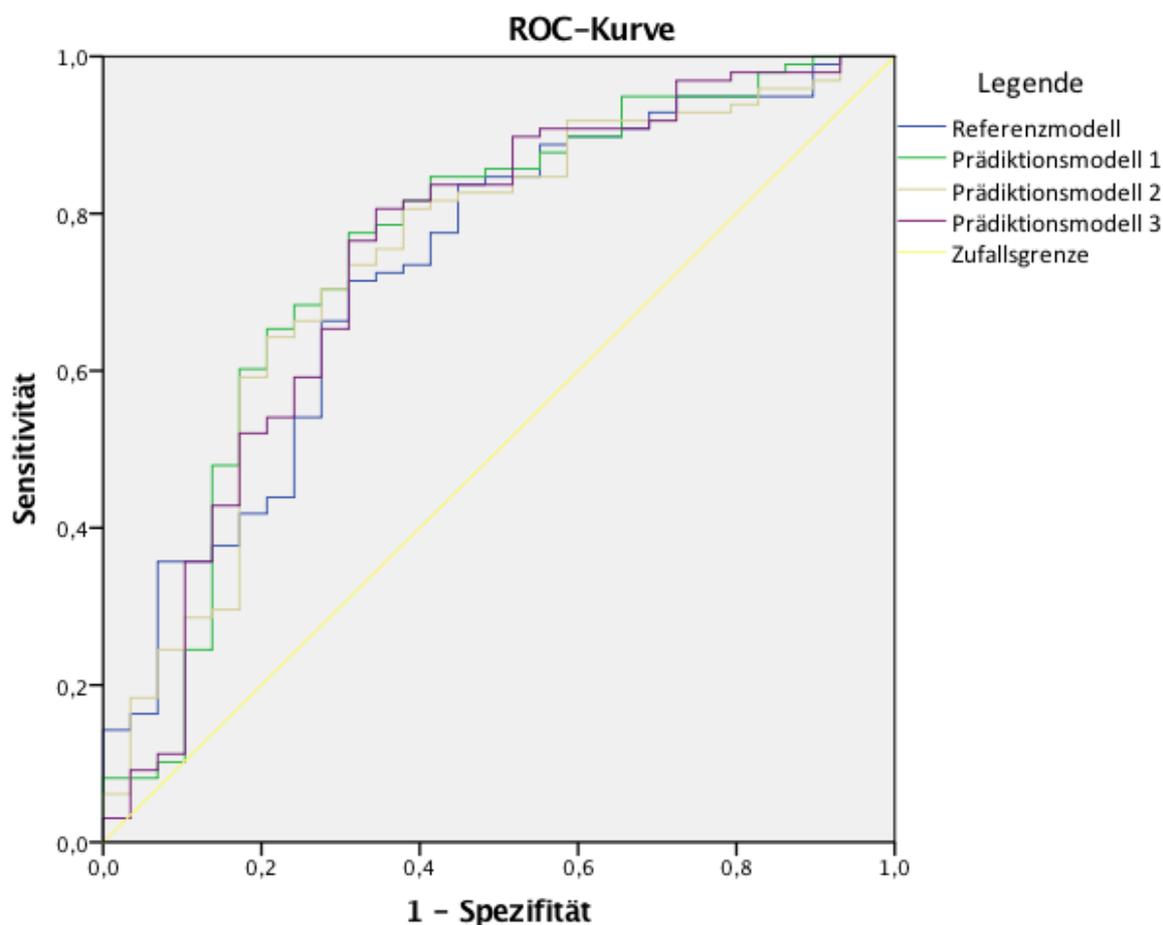
Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,06 (0,99-1,13)	0,07
f/t PSA, %	0,92 (0,87-0,97)	0,003
MRT		
MRT-Score		
PI-RADS 4 oder 5	3,91 (1,34-11,44)	0,01

### 7.4. Zusammenfassung und Evaluierung von Prädiktionsmodellen zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Im Folgenden erfolgte eine Erstellung von vier Prädiktionsmodellen unter Einbeziehung einer Auswahl der identifizierten Prädiktoren der uni- und multivariaten Regressionsanalyse. Als Referenzmodell diente das Prädiktionsmodell unter Einbeziehung der Prädiktoren f/t-PSA und PI-RADS, welche in der multivariaten Regressionsanalyse final als signifikante Prädiktoren verblieben waren. Des Weiteren wurden das Prädiktionsmodell 1 mit den Prädiktoren Alter, DRU, f/t-PSA und PI-RADS, das Prädiktionsmodell 2 mit den Prädiktoren Alter, f/t-PSA und PI-RADS und das Prädiktionsmodell 3 mit den Prädiktoren DRU, f/t-PSA und PI-RADS erstellt.

Zur Evaluierung der Modellgüte der Prädiktionsmodelle wurde das Nagelkerks  $R^2$  herangezogen sowie eine ROC-Analyse durchgeführt. Für die ROC-Analyse wurden die Einzelwahrscheinlichkeiten der Risikobewertung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB für alle Patienten berechnet, für die die verwendeten Prädiktoren vorhanden waren. Die Kalkulation der Einzelwahrscheinlichkeiten erfolgte mithilfe der Formel zur Berechnung einer binär logistischen Regression. Anzumerken ist, dass die Angaben in Formel 2 sich auf das finale Prädiktionsmodell 1 (siehe Abbildung 3) mit den vier Prädiktoren Alter, DRU, f/t-PSA und PI-RADS beziehen. Die folgende Abbildung zeigt die ROC-Analysen zur Evaluierung der Prädiktionsmodelle.

**Abbildung 5:** ROC-Analyse zur Evaluierung der Prädiktionsmodelle für die Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata



Für die ROC-Analyse wurde die Güte der Prädiktionsmodelle mittels der AUC (Fläche unter der ROC-Kurve) überprüft. Als Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Prädiktionsmodelle war die Anzahl eingeschlossener Patienten in allen vier Modellen gleich groß. Für die vier Prädiktionsmodelle ergab sich eine  $AUC > 0,7$ , sodass alle Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms zur ausschließlich gezielten FB der Prostata als korrekt bewertet werden können. Die größte AUC mit 0,752 ergab sich für das Prädiktionsmodell 1 mit den Prädiktoren Alter, DRU, f/t-PSA und PI-RADS. Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analyse sowie die Modellzusammenfassung der logistischen Regression mittels des Nagelkerks  $R^2$ .

## Ergebnisse

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Evaluierung der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Charakteristika	Referenzmodell (f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 1 (Alter, DRU, f/t- PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 2 (Alter, f/t-PSA, PI- RADS)	Prädiktions- modell 3 (DRU, f/t-PSA, PI-RADS)
Anzahl der Patienten	127	127	127	127
Logistische Regression				
Nagelkerks R <sup>2</sup>	0,179	0,224	0,206	0,210
ROC-Analyse				
AUC (95%-KI)	0,731 (0,625- 0,837)	0,752 (0,641- 0,863)	0,741 (0,634- 0,849)	0,742 (0,63- 0,855)
Standard- fehler	0,054	0,057	0,055	0,057
p-Wert	0,0002	0,00004	0,00008	0,00008
AUC-Vergleich				
p-Wert	Referenz	0,47	0,67	0,66

Die Tabelle 7 fasst die Prädiktionsmodelle hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert sowie Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Rate zusammen. Dabei zeigten sich für die Prädiktionsmodelle 1 und 3 eine Steigerung der Sensitivität gegenüber dem Referenzmodell von 71% auf 78% beziehungsweise 81% bei einem gleichbleibend hohen positiv prädiktiven Wert von jeweils 89%. Darüber hinaus zeigte sich für die Prädiktionsmodelle 1 und 3 im Vergleich zum Referenzmodell eine Steigerung des negativ prädiktiven Wertes von 42% auf 48% und 50%, sowie eine Reduktion der Falsch-negativ-Rate von 29% auf 23% beziehungsweise 19%.

## Ergebnisse

**Tabelle 7:** Zusammenfassung der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Charakteristika	Referenzmodell (f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 1 (Alter, DRU, f/t- PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 2 (Alter, f/t-PSA, PI- RADS)	Prädiktions- modell 3 (DRU, f/t-PSA, PI-RADS)
Sensitivität <sup>a</sup>	71%	78%	64%	81%
Spezifität <sup>a</sup>	69%	69%	79%	66%
Positiver prädiktiver Wert <sup>a</sup>	89%	89%	91%	89%
Negativer prädiktiver Wert <sup>a</sup>	42%	48%	40%	50%
Falsch-positiv- Rate <sup>a</sup>	31%	31%	21%	35%
Falsch-negativ- Rate <sup>a</sup>	29%	23%	36%	19%

**a:** Die Berechnung der angegebenen Wahrscheinlichkeiten fand unter Berücksichtigung der empirischen Cut-off-Wahrscheinlichkeiten aus Punkt 7.5. statt.

### 7.5. Berechnung und Anwendung einer Cut-off-Wahrscheinlichkeit für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Um die Handhabbarkeit und Aussagekraft der Prädiktionsmodelle zu verbessern, wurden für alle Prädiktionsmodelle Cut-off-Wahrscheinlichkeiten berechnet. Die Cut-off-Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Prädiktionsmodelle entsprechen der Wahrscheinlichkeit, ab der von einer ausreichenden Risikobewertung eines PCa durch ausschließlich gezielte FB der Prostata ausgegangen werden kann. Zur Berechnung der Cut-off-Wahrscheinlichkeiten kam das Stata Programmpaket cutpt zur Anwendung (56). Hierbei wurde der Youden-Index zur Identifizierung einer empirischen Cut-off-Wahrscheinlichkeit verwendet. Im Bereich des höchsten Youden-Index nähert sich die ROC-Kurve den idealen Testcharakteristika an und stellt den Punkt der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität dar. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Cut-off-Berechnung zusammen.

## Ergebnisse

**Tabelle 8:** Ergebnisse der Berechnung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata

Charakteristika	Referenzmodell (f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 1 (Alter, DRU, f/t- PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 2 (Alter, f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 3 (DRU, f/t-PSA, PI-RADS)
Empirisch optimale Cut-off- Wahrscheinlichkeit des Prädiktions- modells, %	79%	74%	81%	74%
Youden-Index	0,40	0,47	0,44	0,46
Standardfehler (Youden-Index)	0,1	0,1	0,1	0,1
Sensitivität am Cut- off, %	71%	78%	64%	81%
Spezifität am Cut- off, %	69%	69%	79%	66%
AUC am Cut-off	0,7	0,73	0,72	0,73

Die Tabelle 9 enthält die Ergebnisse der angewendeten Cut-off-Wahrscheinlichkeiten für die vier Prädiktionsmodelle. In Bezug auf die Studienpopulation zeigten sich für die vier Prädiktionsmodelle folgende Ergebnisse. Bei Anwendung der entsprechenden Cut-off-Wahrscheinlichkeiten fand bei 87% (71/82), 88% (76/86) und 91% (63/69) beziehungsweise 89% (78/88) der Patienten eine suffiziente Risikobewertung eines PCa mittels des Referenzmodells, respektive der Prädiktionsmodelle 1, 2 und 3 statt. Hinsichtlich der Rate übersehener PCa durch die FB ergaben sich identische Ergebnisse für das Referenzmodell (6/82) und das Prädiktionsmodell 1 (6/86) und 3 (6/88) mit jeweils 7%. Durch das Prädiktionsmodell 2 wurden lediglich 3% (2/69) der PCa durch die FB übersehen, jedoch lagen die absoluten Werte hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit PCa mit 69 deutlich unter denen der Vergleichsmodelle, was auf den höheren Cut-off von 81% zurückzuführen ist. Bezüglich eines Risikogruppen-Upgrade ergaben sich für das Prädiktionsmodell 1 (6/86) und 2 (5/69) in 7% der Fälle ein Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa. Für das Referenzmodell war die Rate eines Risikogruppen-Upgrade mit 9% (7/82) insgesamt am höchsten. Das Prädiktionsmodell 3 (5/88) hingegen wies mit 6% die niedrigste Upgrade-Rate für die FB auf.

Hinsichtlich der Anzahl gesparter systematischer Biopsien ergaben sich für das Referenzmodell, sowie die Prädiktionsmodelle 1 und 3 vergleichbare Ergebnisse von 29% (645/2239), 30% (672/2239) und 31% (692/2239). Aufgrund des höheren empirischen Cutoffs und der damit niedrigeren Anzahl suffizienter risikostratifizierter PCa lag die Anzahl gesparter systematischer Biopsien für das Prädiktionsmodell 2 lediglich bei 25% (567/2239).

## Ergebnisse

**Tabelle 9:** Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeiten für die Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

Charakteristika	Referenzmodell (f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 1 (Alter, DRU, f/t- PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 2 (Alter, f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 3 (DRU, f/t-PSA, PI-RADS)
Cut-off-Wahrs.	79%	74%	81%	74%
Anzahl der PCa <sup>a</sup>	82 (35%)	86 (36%)	69 (29%)	88 (37%)
Anzahl durch FB übersehener PCa <sup>b</sup>	6 (7%)	6 (7%)	2 (3%)	6 (7%)
Anzahl durch FB unterschätzter PCa <sup>c</sup>	7 (9%)	6 (7%)	5 (7%)	5 (6%)
Anzahl aller systematischer Biopsien	2239	2239	2239	2239
Anzahl gesparter systematischer Biopsien	645 (29%)	672 (30%)	567 (25%)	692 (31%)

**a:** Anteil der PCa bei Anwendung des Cut-off im Verhältnis zur Gesamtzahl aller diagnostizierten PCa der Studienpopulation. **b:** Anzahl der PCa, welche durch die SB, aber nicht die FB diagnostiziert wurden. **c:** Anzahl der PCa, für welche eine Upgrade der Risikogruppe auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa erfolgte.

Die Tabellen 10 – 13 stellen das Risikogruppen-Upgrade für die FB bei Anwendung der berechneten Cut-off-Wahrscheinlichkeiten von 79%, 74%, 81% und 74% des Referenzmodells sowie der Prädiktionsmodelle 1, 2 respektive 3 auf die Studienpopulation detailliert dar.

**Tabelle 10:** Referenzmodell - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 79% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen			Gesamt	
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa		Hoch-Risiko-PCa
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>		Gleason ≥ 4+3
Kein PCa	Kein PCa	0	3	1	0	2	6
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	9	3	1	1	17
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	5	1	0	7
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	3	4	2	13
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	7	2	1	4	25	39
Gesamt		11	18	13	10	30	82

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

**Tabelle 11:** Prädiktionsmodell 1 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 74% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen				Gesamt
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	Gleason ≥ 4+3	
Kein PCa		0	2	2	0	2	6
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	11	3	1	1	19
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	4	1	0	6
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	3	6	1	14
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	7	3	3	4	24	41
Gesamt		11	20	15	12	28	86

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

**Tabelle 12:** Prädiktionsmodell 2 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen			Gesamt	
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa		Hoch-Risiko-PCa
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>		Gleason ≥ 4+3
Kein PCa	Kein PCa	0	0	1	0	1	2
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	9	3	1	1	17
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	3	1	0	5
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	2	3	1	10
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	6	0	1	4	24	35
Gesamt		10	13	10	9	27	69

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

**Tabelle 13:** Prädiktionsmodell 3 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 74% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen				Gesamt
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	Gleason ≥ 4+3	
Kein PCa		0	3	2	0	1	6
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	4	10	3	1	1	19
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	5	1	0	7
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	3	6	1	14
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	7	3	3	4	25	42
Gesamt		12	20	16	12	28	88

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

## Ergebnisse

Für einen weiteren Vergleich der Prädiktionsmodelle wurde die Berechnung aus Tabelle 9 für einen Wahrscheinlichkeit von 81% einer suffizienten Risikobewertung eines PCa mittels ausschließlich gezielter FB wiederholt. Dies entspricht der empirischen Cut-off-Wahrscheinlichkeit des Prädiktionsmodells 2.

**Tabelle 14:** Vergleich der Modellperformance der Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata bei einer Cut-off-Wahrscheinlichkeiten von 81%

Charakteristika	Referenzmodell (f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 1 (Alter, DRU, f/t- PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 2 (Alter, f/t-PSA, PI-RADS)	Prädiktions- modell 3 (DRU, f/t-PSA, PI-RADS)
Cut-off-Wahrs.	81%	81%	81% <sup>d</sup>	81%
Anzahl der PCa <sup>a</sup>	76 (32%)	70 (30%)	69 (29%)	72 (30%)
Anzahl durch FB übersehener PCa <sup>b</sup>	5 (7%)	3 (4%)	2 (3%)	4 (6%)
Anzahl durch FB unterschätzter PCa <sup>c</sup>	5 (7%)	4 (6%)	5 (7%)	5 (7%)
Anzahl aller systematischer Biopsien	2239	2239	2239	2239
Anzahl gesparter systematischer Biopsien	605 (27%)	562 (25%)	567 (25%)	566 (25%)

**a:** Anteil der PCa bei Anwendung des Cut-off im Verhältnis zur Gesamtzahl aller diagnostizierten PCa der Studienpopulation. **b:** Anzahl der PCa, welche durch die SB, aber nicht die FB diagnostiziert wurden. **c:** Anzahl der PCa, für welche eine Upgrade der Risikogruppe auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa erfolgte. **d:** Empirische Cut-Off-Wahrscheinlichkeit

Bei Anwendung einer Wahrscheinlichkeit von 81% einer suffizienten Risikobewertung eines PCa mittels ausschließlich gezielter FB zeigte sich die deutliches Veränderung im Vergleich zur empirischen Cut-off-Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Anzahl übersehener beziehungsweise unterschätzter PCa für das Prädiktionsmodell 1. Hier kam es zu einer Änderung der Anzahl übersehener PCa von 7% (6/86) auf 4% (3/70) respektive der Anzahl eines Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder ‚Hoch-Risiko-PCa‘ von 7% (6/86) auf 6% (4/70). Für das Referenzmodell ergab sich lediglich für die Anzahl eines Risikogruppen-Upgrade eine Änderung um zwei Prozentpunkte von 9% (7/82) auf 7% (5/76). Beim Prädiktionsmodell 3 kam es sogar zu einem relativen Anstieg der Rate an Risikogruppen-Upgrade von 6% (5/88) auf 7% (5/72) bei einer geringen Reduktion hinsichtlich übersehener PCa von 7% (6/88) auf 6% (4/72).

## Ergebnisse

---

Eine detaillierte Übersicht des Risikogruppen-Upgrade des Referenzmodells und der Prädiktionsmodell 1 und 3 geben die Tabellen 15 – 17. Für das Prädiktionsmodell 2 ergaben sich keine Änderungen. Hier wurde die empirische Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% verwendet, die auch schon bei der Tabelle 12 zur Anwendung kam. Es wird auf die dortigen Ergebnisse verwiesen.

**Tabelle 15:** Referenzmodell - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen			Gesamt	
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa		Hoch-Risiko-PCa
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>		Gleason ≥ 4+3
Kein PCa	Kein PCa	0	3	1	0	1	5
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	8	3	1	1	16
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	4	1	0	6
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	3	3	1	11
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	6	2	1	4	25	38
Gesamt		10	17	12	9	28	76

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

**Tabelle 16:** Prädiktionsmodell 1 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen			Gesamt	
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa		Hoch-Risiko-PCa
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>		Gleason ≥ 4+3
Kein PCa		0	0	2	0	1	3
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	9	3	1	1	17
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	2	0	0	3
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	1	3	2	5	1	12
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	5	2	1	4	23	35
Gesamt		9	15	10	10	26	70

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

**Tabelle 17:** Prädiktionsmodell 3 - Risikogruppen-Upgrade der Fusionsbiopsie bei Anwendung der Cut-off-Wahrscheinlichkeit von 81% für das Prädiktionsmodell zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata auf die Studienpopulation

FB-Risikogruppen		Kein PCa	SB-Risikogruppen				Gesamt
			Niedrig-Risiko-PCa		Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
			Gleason 3+3	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	Gleason ≥ 4+3	
Kein PCa		0	2	1	0	1	4
Niedrig-Risiko-PCa	Gleason 3+3	3	9	3	1	1	17
	Gleason 3+4 Niedrigvolumen <sup>a</sup>	0	1	3	1	0	5
Intermediär-Risiko-PCa	Gleason 3+4 Hochvolumen <sup>b</sup>	0	3	2	5	1	11
Hoch-Risiko-PCa	Gleason ≥ 4+3	5	1	1	4	24	35
Gesamt		8	16	10	11	27	72

**a: Niedrigvolumen Biopsie** = Tumoranteil <50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und <33% für die SB; **b: Hochvolumen Biopsie** = Tumoranteil ≥50% für jeden Prostatakarzinom-positiven Gewebezylinder und ≥33% für die SB; **Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB nicht diagnostiziert oder mit einem zu niedrigen Risiko eingestuft wurden.; **Dunkel-Orange Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die FB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.; **Blaugraue Markierung:** Kein Risikogruppen-Upgrade für FB. PCa, welche durch die FB mit einem gleich hohen oder höheren Risiko gegenüber der SB eingestuft wurden.; **Dunkel-Blaugraue Markierung:** Risikogruppen-Upgrade für die SB auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

## **7.6. Sekundärer Endpunkt – Detektionsraten für die systematische Biopsie und die Fusionsbiopsie**

Die folgenden Berechnungen fanden unter Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation (n =325) vor der Risikostratifizierung zur Gruppenbildung statt, da die Risikogruppen RG-FBs und RG-FBi ausschließlich Patienten mit einen nachgewiesenen PCa umfassen. Die Detektionsrate für ein PCa betrug insgesamt (SB und FB kombiniert) 73% (237/325), respektive 67% (217/325) für die SB und 61% (199/325) für die FB.

Die Detektionsrate eines GS 3 + 3 durch die FB lag mit 26% (52/199) geringfügig unter der Rate von 34% (73/217) für die SB. Auf der anderen Seite ergab sich eine höhere Detektionsrate durch die FB gegenüber der SB für einen GS 4 + 3 (FB: 16% [31/199] vs. SB: 11% [23/217]) und GS  $\geq$  4 + 4 (FB: 32% [64/199] vs. SB: 29% [62/217]).

Deutlichere Unterschiede zeigten sich bei der Verteilung der Risikogruppen. Hier wurde durch die FB im Vergleich zur SB 12% weniger Niedrig-Risiko-PCa (FB: 36% [72/199] vs. SB: 48% [104/217]) detektiert, wobei die Gesamt-Detektionsrate für ein Niedrig-Risiko-PCa nur um 2% (SB+FB: 38% [89/237]) über der Rate der alleinigen FB lag. Für ein Intermediär-Risiko-PCa ergab sich nur eine geringfügige Differenz zwischen der FB (16% [32/199]) und der SB (13% [29/217]). Im Bezug auf ein Hoch-Risiko-PCa zeigte sich eine höhere Detektionsrate für die FB gegenüber der SB (FB: 48% [95/199] vs. SB: 39% [85/217]). Auch hier deckte sich das Ergebnis der FB relativ gesehen mit der Gesamt-Detektionsrate für ein Hoch-Risiko-PCa (FB: 48% [95/199] vs. SB+FB: 47% [112/237]).

Für die Korrelation von PCa-Detektionsrate und PI-RADS ergaben sich folgende Ergebnisse. Bei Vorliegen eines PI-RADS 3 wurde durch die SB im Vergleich zur FB häufiger einer PCa diagnostiziert (SB: 43% [20/47] vs. FB: 32% [15/47]). Hingegen ergaben sich, bei Betrachtung der alleinigen FB gegenüber der alleinigen SB, vergleichbare Ergebnisse bei einem PI-RADS 4 (SB: 65% [93/143] vs. FB: 64% [91/143]) und einem PI-RADS 5 (SB: 83% [58/70] vs. FB: 83% [58/70]). Insgesamt zeigte sich die höchste Detektionsrate eines PCa in Korrelation zum PI-RADS für die Kombination von SB und FB. So lag diese für einen PI-RADS 3, 4 und 5 bei 47% (22/47), 73% (105/143) und 89% (62/70).

Die Tabelle 18 gibt einen Überblick der Studienpopulation über die Detektionsraten eines PCa in Korrelation zum GS, zur Risikogruppe und zum PI-RADS.

## Ergebnisse

**Tabelle 18:** Detektionsrate eines PCa im Verhältnis zum GS, Risikogruppe und PI-RADS

	Gesamt (n = 325) <sup>a</sup>	GS 3+3, n (%) <sup>b</sup>	GS 3+4, n (%) <sup>b</sup>	GS 4+3, n (%) <sup>b</sup>	GS ≥4+4, n (%) <sup>b</sup>
SB+FB	237 (73%)	63 (26%)	62 (26%)	32 (13%)	80 (34%)
SB	217 (67%)	73 (33%)	59 (27%)	23 (11%)	62 (28%)
FB	199 (61%)	52 (26%)	52 (26%)	31 (16%)	64 (32%)
	Niedrig-Risiko-PCa, n (%) <sup>b</sup>	Intermediär-Risiko-PCa, n (%) <sup>b</sup>		Hoch-Risiko-PCa, n (%) <sup>b</sup>	
SB+FB	89 (38%)	36 (15%)		112 (47%)	
SB	103 (47%)	29 (13%)		85 (39%)	
FB	72 (36%)	32 (16%)		95 (48%)	
	PI-RADS 3 (n=47), n (%)	PI-RADS 4 (n=143), n (%)	PI-RADS 5 (n=70), n (%)		
SB+FB	22 (47%)	105 (73%)	62 (89%)		
SB	20 (43%)	93 (65%)	58 (83%)		
FB	15 (32%)	91 (64%)	58 (83%)		

**a:** Studienpopulation vor Durchführung der Risikostratifizierung zur Gruppenbildung; **b:** Prozentsatz aller entdeckter Karzinome innerhalb der Subgruppen; **GS:** Gleason-Score

Durch eine alleinige SB wären in der Studienpopulation 8% (20/237) der detektierten PCa übersehen worden. Dabei fand in 4% (9/237) ein Upgrade der Risikogruppe der SB durch die FB von ‚Kein PCa‘ auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa statt. Für die FB hätte sich hingegen eine Rate übersehener PCa von 16% (38/237) in der Studienpopulation ergeben. Hier fand in 5% (11/237) ein Upgrade der Risikogruppe der FB durch die SB von ‚Kein PCa‘ auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa statt.

Die Tabelle 19 gibt eine Gegenüberstellung von FB und SB für die Studienpopulation hinsichtlich der GS- und Risikogruppenverteilung wieder.

## Ergebnisse

**Tabelle 19:** Vergleich von Gleason-Score und Risikogruppen für die Studienpopulation

FB	Kein PCa	SB				Gesamt
		Gleason 3+3	Gleason 3+4	Gleason 4+3	Gleason $\geq$ 4+4	
Kein PCa	0	22	7	3	6	38
Gleason 3+3	9	32	10	1	0	52
Gleason 3+4	4	13	28	5	2	52
Gleason 4+3	0	3	9	11	8	31
Gleason $\geq$ 4+4	7	3	5	3	46	64
Gesamt	20	73	59	23	62	237

FB	Kein PCa	SB			Gesamt
		Niedrig-Risiko-PCa	Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
Kein PCa	0	27	2	9	38
Niedrig-Risiko-PCa	11	51	7	3	72
Intermediär-Risiko-PCa	2	13	12	5	32
Hoch-Risiko-PCa	7	12	8	68	95
Gesamt	20	103	29	85	237

\*Nachweis eines Gleason 2 + 2 ausschließlich in der SB bei einem Patienten.

Für das Verhältnis von Anzahl der entnommenen Biopsien zur Anzahl PCa-positiver Stenzen ergab sich folgendes Ergebnis. Mittels SB ließen sich in der Studienpopulation in 21% (651/3108) der Biopsien ein PCa nachweisen. Für die FB hingegen lag die Detektionsrate eines PCa im Verhältnis zur Anzahl der Stanzbiopsien in der Studienpopulation mit 47% (460/980) deutlich höher.

### 7.7. Sekundärer Endpunkt – Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie

Für die Bewertung der Präzision einer FB bei der PCa-Risikoklassifizierung wurde der finale pathologische Befund der Prostatektomie dem pathologischen Befund der Prostatabiopsie gegenübergestellt. Diese Prostatektomie-Subgruppe der Studienpopulation umfasste 129 Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Es zeigte sich für die FB in der Subgruppe insgesamt in 64% (82/129) der Fälle eine Übereinstimmung der Risikogruppen mit dem Operationspräparat. Für die FB ergab sich in der RG-FBs eine Steigerung der Kongruenz der Risikogruppen um 11% auf 75% (79/106), in der RG-FBi kam

## Ergebnisse

---

es jedoch zu einem Abfall der Kongruenz um 51% auf 13% (3/23). Insgesamt wurde in der Subgruppe in 10% (13/129) der Fälle ein PCa ausschließlich durch die SB diagnostiziert, wobei 6 Tumoren (46% [6/13]) in der postoperativen Pathologie als Intermediär-Risiko- oder Hoch-Risiko-PCa eingestuft wurden.

Durch die alleinige SB wurden insgesamt 6% (8/129) der Tumore (Summe aller „Kein PCa“ Zellen der Ergebnisse der SB in Tabelle 20) übersehen. In 6 dieser 8 Fälle (75% [6/8]) zeigte sich postoperativ ein Hoch-Risiko-PCa.

Bei der FB kam es in der Subgruppe postoperativ bei 36% (47/129) der Patienten zu einer Änderung der Risikogruppe, wobei diese in 5% (7/129) von 'Kein PCa' auf Niedrig-Risiko-PCa erfolgte und in 15% (19/129) von 'Kein PCa' oder Niedrig-Risiko-PCa auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa. Demgegenüber fand eine Risikogruppen-Änderung für die SB in der Studienpopulation in 42% (55/129) statt. Dabei in 2% (2/129) von 'Kein PCa' auf Niedrig-Risiko-PCa und in 24% (31/129) von 'Kein PCa' oder Niedrig-Risiko-PCa auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

Der Risikogruppen Vergleich ergab folgende Ergebnisse. In der RG-FBi änderte sich postoperativ die Risikogruppe für die FB bei 87% (20/23) der untersuchten Tumore. Dabei kam es in 30% (7/23) zu einem Upgrade von 'Kein PCa' auf Niedrig-Risiko-PCa und in 61% (14/23) der Fälle von 'Kein PCa' oder Niedrig-Risiko-PCa auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa. Die Rate der Risikogruppenänderung für die SB innerhalb der RG-FBi lag bei 30% (7/23). In 13% (3/23) wurde ein Upgrading von Niedrig-Risiko-PCa auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa beobachtet.

Bei Auswertung der RG-FBs fand eine postoperative Änderung der Risikogruppe für die FB in 25% (27/106) statt, wobei diese in 8% (9/106) der Fälle zu einem Upgrading von Niedrig- auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa führte. Für die SB ergab sich in der RG-FBs eine postoperative Risikogruppen-Korrektur bei 45% (48/106) der Patienten. Dabei kam es bei 2% (2/106) zu einem Upgradeing von ‚Kein PCa‘ auf Niedrig-Risiko-PCa und bei 26% (28/106) von ‚Kein PCa‘ oder Niedrig-Risiko-PCa auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa. Von allen operierten Patienten bei denen ein postoperativer Pathologiebefund vorlag wurden in der RG-FBs durch die FB kein PCa übersehen.

Die Tabellen 20 bis 22 geben die Ergebnisse der Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie wieder. Dabei können die Tabellen gelesen werden, indem zuerst die Spalte der gewünschten postoperativen Pathologie gewählt wird, gefolgt von der gewünschten Pathologie der FB und anschließend der gewünschten Pathologie der SB innerhalb der Zelle. So gibt die grau markierte Zeile in Tabelle 20 beispielsweise alle Patienten wieder, bei denen kein PCa durch die FB, jedoch aber durch die SB diagnostiziert und in der postoperativen Pathologie bestätigt wurde.

## Ergebnisse

**Tabelle 20:** Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die Studienpopulation

Ergebnis der FB	Ergebnis der postoperativen Pathologie (Prostatektomie)			Gesamt
	Niedrig-Risiko-PCa	Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
Kein PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	13
	Kein Pca 0	Kein Pca 0	Kein Pca 0	
	Niedrig 4	Niedrig 1	Niedrig 2	
	Intermediär 2	Intermediär 0	Intermediär 0	
	Hoch 1	Hoch 1	Hoch 2	
Niedrig-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	25
	Kein Pca 2	Kein Pca 0	Kein Pca 0	
	Niedrig 8	Niedrig 4	Niedrig 5	
	Intermediär 1	Intermediär 2	Intermediär 1	
	Hoch 1	Hoch 0	Hoch 1	
Intermediär-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	21
	Kein Pca 0	Kein Pca 0	Kein Pca 1	
	Niedrig 4	Niedrig 2	Niedrig 2	
	Intermediär 4	Intermediär 3	Intermediär 1	
	Hoch 0	Hoch 1	Hoch 3	
Hoch-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	70
	Kein Pca 0	Kein Pca 0	Kein Pca 5	
	Niedrig 1	Niedrig 1	Niedrig 8	
	Intermediär 1	Intermediär 1	Intermediär 2	
	Hoch 1	Hoch 1	Hoch 49	
Gesamt	30	17	82	129

## Ergebnisse

**Tabelle 21:** Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die RG-FBs

Ergebnis der FB	Ergebnis der postoperativen Pathologie (Prostatektomie)			Gesamt
	Niedrig-Risiko-PCa	Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
Kein PCa	Ergebnis der SB			0
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Niedrig-Risiko-PCa	Ergebnis der SB			19
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Intermediär-Risiko-PCa	Ergebnis der SB			17
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Hoch-Risiko-PCa	Ergebnis der SB			70
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Gesamt	21	12	73	106

## Ergebnisse

**Tabelle 22:** Gegenüberstellung von Biopsie und postoperativer Pathologie für die RG-FBi

Ergebnis der FB	Ergebnis der postoperativen Pathologie (Prostatektomie)			Gesamt
	Niedrig-Risiko-PCa	Intermediär-Risiko-PCa	Hoch-Risiko-PCa	
Kein PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	13
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Niedrig-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	6
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Intermediär-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	4
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Hoch-Risiko-PCa	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	Ergebnis der SB	0
	Kein Pca	Kein Pca	Kein Pca	
	Niedrig	Niedrig	Niedrig	
	Intermediär	Intermediär	Intermediär	
	Hoch	Hoch	Hoch	
Gesamt	9	5	9	23

## 8. Diskussion

Als zentrales Ergebnis dieser Studie konnte ein Prädiktionsmodell erstellt werden mit dessen Hilfe Patienten selektioniert werden können bei denen die alleinige gezielte FB der Prostata eine gute Risikobewertung des PCa ermöglicht und bei denen somit auf eine SB verzichtet werden kann. Bei dem Vergleich der vier Prädiktionsmodelle konnte das Modell 1 mit der höchsten Präzision identifiziert werden. Es umfasst die Prädiktoren Alter, DRU, PI-RADS-Score und f/t-PSA-Quotienten. Als Cut-off-Wahrscheinlichkeit für eine ausreichende Risikobewertung mittels alleiniger gezielter FB ergab sich ein Wert von 74%.

Durch Anwendung des Prädiktionsmodells kann die Zahl nötiger systematischer Biopsien erheblich gesenkt werden. In der analysierten Studienpopulation hätte durch Anwendung des Modells auf 30% der systematischer Biopsien (672/2239) verzichtet werden können.

Darüber hinaus zeigte sich für die Zielgruppe RG-FBs eine hohe PCa-Detektionsrate, deutlich mehr PCa-positive Biopsien im Verhältnis zur Gesamtzahl der Gewebezyylinder sowie die höchste Kongruenz beim Vergleich von Biopsie und postoperativer Pathologie bei erfolgter Prostatektomie.

Somit bietet die Anwendung des Prädiktionsmodells bei Verfügbarkeit der FB eine gute Möglichkeit zur Reduktion von systematischen Biopsien. Der bisherige Standard die FB mit einer SB zu kombinieren muss somit zumindest für bestimmte Patienten neu diskutiert werden.

### 8.1. Basischarakteristika

Das beobachtete Studienkollektiv zeigte für die RG-FBi und RG-FBs eine inhomogene Verteilung für das Alter und den DRU-Befund. Dabei lag in der RG-FBs sowohl ein signifikant höheres Alter als auch eine gesteigerte Anzahl suspekter DRU vor. Eine inhomogene Verteilung ergab sich auch für das f/t-PSA, welches in der RG-FBs signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe. In einer Arbeit von Günzel et al. zeigten sich ein  $f/t\text{-PSA} \leq 0,15$  und eine suspekter DRU als signifikante Prädiktoren für die Durchführung ausschließlich gezielter FB der Prostata (57). Zaytoun et al. stellen in einer Studie mit 1551 Patienten einen signifikanten Einfluss des Alters und eines erniedrigten f/t-PSA auf die Rate von csPCa fest (58). Dies deckt sich mit den vorliegenden Daten der Studienpopulation, welche in der Zielgruppe RG-FBs mit 78% (143/184) eine um 19% höhere Rate von csPCa aufwies, als in der Vergleichsgruppe. Das Alter, f/t-PSA und eine suspekter DRU wurden bereits zuvor als signifikante Prädiktoren in ein Nomogramm zur Reduktion benötigter SB-Gewebezyylinder

aufgenommen. Hierbei erwies sich ein 6+1 Biopsieschema gegenüber einem 12+1 Biopsieschema bei Hoch-Risikopatienten als nicht unterlegen in der Detektionsrate für ein PCa. Die Biopsieschemata umfassten jeweils, neben dem systematischen Biopsieschema mit 6 beziehungsweise 12 Gewebezylinder, eine zusätzliche Stanzbiopsie (+1) aus einer hypoechogenen Läsion im TRUS (59).

Beim Vergleich der Tumorlokalisierung im MRT zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RG-FBs und RG-FBi. Dabei wurden mehr apikale Tumore (34% [62/184] vs 18% [9/53]) in der RG-FBs registriert, wobei sich der Index-Tumor in der RG-FBi vermehrt basal (28% [14/53] vs 11% [20/184]) befanden. Insgesamt ergab sich für die Studienpopulation eine Verteilungsrate für Apex, die mittlere Drüse und Basis von 30%, 54% und 14%.

In anderen Arbeiten werden hierzu Werte von 24 – 43% für den Apex, 31 – 50% für die mittlere Drüse und 23 – 31% für die Basis beschrieben (57, 60, 61). Anzumerken ist, dass es sich in zwei der genannten Arbeiten um die Detektionsraten der Stanzbiopsie (SB und/oder FB) handelt (60, 61), was den Vergleich mit der vorliegenden Arbeit erschwert, da die Rate von im MRT registrierten und in der Stanzbiopsie detektierten PCa abweichen kann.

In einer Arbeit von Cash et al. werden als Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse des MRT und der FB Fehler, welche während der FB-Prozedur auftreten und zum Verfehlen des Index-Tumors führen können, genannt. Hierzu zählen Prostatabewegung oder -deformation, Bewegung des Patienten und Fehler bei der Registrierung der MRT-Bilder. Außerdem kann es, besonders im Bereich der Prostatabasis, zu einer inkorrekten Deckung der Bildebenen kommen. Ein falsch-hoher PI-RADS konnte ebenfalls als Fehlerquelle identifiziert werden (62), was zu einer Diskrepanz zwischen MRT- und FB-Resultat hinsichtlich der Lokalisation führen würde.

Es ist anzumerken, dass die Arbeit von Günzel et al. als Einschlusskriterium einen PI-RADS  $\geq 3$  beinhaltete (57). Auch nach einer Subgruppenanalyse (Einschluss ausschließlich aller Patienten mit PI-RADS  $\geq 3$ ) der vorliegenden Studienpopulation wichen die Gesamtergebnisse der Tumorlokalisierung für Apex, mittlere Drüse und Basis von denen von Günzel et al. ab. Darüber hinaus war in der Arbeit von Günzel et al. kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Apex und Basis beschrieben worden (57).

Während die MRT-Untersuchungen in den genannten Studien in einem radiologischen Zentrum durch erfahrene Uroradiologen erfolgten (57, 60, 61), wurden die MRT-Untersuchungen der vorliegenden Studie in mehr als 15 Zentren durchgeführt. Über das Erfahrungsniveau der unterschiedlichen Radiologen lässt sich keine Aussage treffen. Ein Grund für die hohe Tumorlokalisationsrate in der mittleren Drüse liegt darin begründet, dass ein PCa, welches die gesamte Prostata durchzog in allen drei Raumachsen als mittig (1. Mittlere Drüse, 2. Medial, 3. Median) dokumentiert wurde. Dies hat ebenfalls eine Verzerrung

der Tumorlokalisationsrate zur Folge. Es ist also fraglich, ob die beobachteten Unterschiede hinsichtlich der Tumorlokalisierung tatsächlich vorliegen oder eine Folge der genannten Störfaktoren sind.

Wie zu erwarten ergab sich in der Studienpopulation ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des PI-RADS-Scores. Hierbei lag die Rate eines PI-RADS von 4 und 5 in der RG-FBs deutlich über den Raten der Vergleichsgruppe, während ein PI-RADS 3 häufiger in der RG-FBi vorzufinden war. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass das mpMRT der Prostata ein valides Verfahren zur Diagnostik und Beurteilung eines PCa darstellt (43, 49, 63-65). Ein höherer PI-RADS geht dabei mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einher ein PCa mittels FB zu diagnostizieren (49, 66). Gleichzeitig nimmt die Rate csPCa bei einem PI-RADS von 4 oder 5 zu (67, 68). In diversen Studien wurden PCa-Detektionsraten für einen PI-RADS 3, 4 und 5 von 10 – 30%, 61 – 77% und 80 – 89% beschrieben, wobei die Rate csPCa bei 9 – 66% für einen PI-RADS von 3, 27 – 58% für einen PI-RADS von 4 und 61 – 76% für einen PI-RADS von 5 lag (26, 49, 66, 69-71). Dabei lässt sich die Spanne der Detektionsraten durch die Heterogenität der untersuchten Populationen erklären. Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse die Aussagekraft des PI-RADS-Scores, insbesondere bei einem PI-RADS von 4 oder 5. Es konnte in mehreren Meta-Analysen eine hohe Sensitivität und Spezifität von 85 – 89% und 71 – 73% für die PI-RADS-Score Version 2 (PI-RADSV2.0) nachgewiesen werden (67, 72). Die Version 2 wurde 2015 eingeführt und berücksichtigte neue evidenzbasierte Erkenntnisse, sowie übereinstimmende Expertenempfehlungen zum mpMRT der Prostata. Außerdem sollte die PI-RADSV2.0 die Befundung des mpMRT international standardisieren und Abweichungen bei der Erhebung, Punktevergabe und Dokumentation vorbeugen (38).

Neben der Anwendung des PI-RADS-Score zur nicht-invasiven Risikobewertung, bietet das mpMRT in der Prädiagnostik noch weitere Vorteile. Zum einen können begrenzte, zuvor nicht diagnostizierte Tumore aufgedeckt werden und mit Hilfe der FB kann die Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms deutlich genauer durchgeführt werden (63).

In der Gesamtbetrachtung der Basischarakteristika fügen sich die hier dargestellten Studienergebnisse, ausgenommen der Ergebnisse hinsichtlich der Tumorlokalisierung im MRT, gut in die Ergebnisse der anderer Studien ein.

## **8.2. Prädiktionsmodelle zur Risikostratifizierung eines Prostatakarzinoms**

In der Diagnostik- und Therapiebewertung des PCa existieren zahlreiche Prädiktionsmodelle. Zu den bekanntesten zählen die Partin-Tabellen zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit mit

welcher ein PCa auf die Prostata beschränkt ist (73). Weitere verbreitete Prädiktionsmodelle sind das Kattan-Nomogramm zur Berechnung der 5-Jahres Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Patienten mit lokalisiertem PCa nach radikaler Prostatektomie (52), oder das Modell nach D'Amico zur allgemeinen Risikostratifizierung eines PCa (74).

Bei der Diagnostik des PCa gilt es eine Übertherapie durch Detektion insignifikanter Tumore zu vermeiden (5) und gleichzeitig die Rate csPCa zu steigern, um eine adäquate und kurative Therapie zu ermöglichen (75). Zur Beurteilung des PCa Risikos vor einer Biopsie stehen Risikokalkulatoren (ERSPC-RC (21), PCPTRC (22)), Modelle auf der Basis neuer Biomarker (PCA3 Test, Prostate Health Index [PHI], 4KScore) oder das mpMRT zur Verfügung.

Der ERSPC-RC wurde erstmals zwischen 1993 und 1999 auf Basis der Rotterdam-Kohorte mit 19970 Männer zwischen 55-74 Jahren entwickelt. Inzwischen existieren mehrere Versionen, wobei die aktuellste die klinischen Parameter Alter, PSA, DRU, familiäre Prädisposition, Prostatavolumen und Ergebnis der Vorbiopsie berücksichtigt (23).

In einer Studie von Radtke et al. wurde der ERSPC-RC neben den klinischen Parametern Alter, PSA, Prostatavolumen und DRU um den PI-RADS-Score erweitert. In der Studie mit 1159 Patienten zeigte sich hierbei ein AUC > 0,80 sowohl für Patienten ohne frühere Biopsien (AUC: 0,83) als auch für Patienten mit einer Vorbiopsie (AUC: 0,81) (21).

Im Jahre 2006 wurde der PCPTRC online zur Verfügung gestellt und umfasst die Parameter Alter, PSA, DRU, Afro-amerikanische Ethnie, familiäre Prädisposition und das Ergebnis der Vorbiopsie (76). Die zugrundeliegende Kohorte umfasste 5519 Männer des Placeboarms der Phase III Prostate Cancer Prevention Studie (77).

In mehreren externen Vergleichsstudien zeigte sich eine Überlegenheit des ERSPC-RC gegenüber dem PCPTRC hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit eines PCa mit einer AUC von 0,779 bis 0,831 für den ERSPC-RC gegenüber 0,680 bis 0,783 für den PCPTRC (78-80). Die beschriebene Überlegenheit des ERSPC-RC muss jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die drei Vergleichsstudien sowohl Männer mit einer negativen Vorbiopsie als auch solche ohne Vorbiopsie einschlossen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass der ERSPC-RC zu einer Zeit entwickelt wurde, als das flächendeckende PSA-Screening erst am Anfang stand, während in der Population des PCPTRC davon auszugehen ist, dass etliche PCa durch das PSA-Screening bereits detektiert worden sind. Die Feststellung einer Überlegenheit eines Risikokalkulators über einen anderen ist daher erschwert. Die Überlegenheit von Risikokalkulatoren gegenüber der klinischen Beurteilung, dem PSA oder anderen klinischen Parametern alleine ist hingegen eine etablierte Tatsache (23).

Neben den klinischen Risikokalkulatoren existieren, wie erwähnt, Modelle auf Basis von Biomarkern. Der PCA3 Test basiert auf dem Nachweis einer Überexpression des DD3-Gens im Urin, der Prostate Health Index kombiniert die Kallikrein-Proteine tPSA, fPSA und [-2]pro-PSA und der 4KScore das tPSA, fPSA, intaktes PSA (iPSA) und das humane Kallikrein 2 (hK2). Von den genannten Tests zeigte der 4KScore das größte Potential ein csPCa bei Patienten vorherzusagen (24).

Der 4KScore wurde im Rahmen der ERSPC-Studie in mehreren Kohorten evaluiert und hat das Ziel vor Durchführung einer Stanzbiopsie Männer mit einem klinisch nicht relevanten PCa (Gleason Score 3+3=6) von Männern mit einem csPCa zu differenzieren (81-83). In einer Studie von Parekh et al. wurde der 4KScore, welcher die vier Kallikrein-Proteine in Kombination mit Alter, Ergebnis der DRU und Anzahl an Vorbiopsien umfasst, erstmals außerhalb Europas untersucht und wies eine AUC von 0,821 auf. Abhängig vom 4KScore Cut-off für die Wahrscheinlichkeit eines PCa mit einem Gleason  $\geq 7$  hätte auf 30 – 58% der Biopsien verzichtet werden können. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit einer potentiell verzögerten Diagnose eines csPCa stets unter 5% (1,3 – 4,7%) (24).

Neben dem 4KScore stellte sich das mpMRT in einem Vergleich mit PSA, PCA3 und PHI als Überlegen heraus ein csPCa vorherzusagen. In einer Studie mit 170 Männern konnte das mpMRT den größten Beitrag leisten ein PCa bei negativer Vorbiopsie vorherzusagen (AUC: 0,936) (84).

Wie zuvor erwähnt hat sich das mpMRT der Prostata als valides Verfahren zur Diagnostik und Beurteilung eines PCa etabliert (43, 49, 63-65). Mittels des mpMRT der Prostata ist es möglich Männer zu identifizieren, welche mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Biopsie der Prostata profitieren. Somit können unnötige Biopsien vermieden.

In Bezug auf das hier erarbeitete Prädiktionsmodell ist eine weitere Reduktion nötiger Biopsie bei einer guten Risikobewertung eines PCa durch alleinige FB möglich. In der Summe ist mit einer Reduktion von Überdiagnostik und Morbidität zu rechnen.

### **8.3. Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata**

Die genannten Prädiktionsmodelle ermöglichen im Besten Fall die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert bei denen auf eine Stanzbiopsie der Prostata verzichtet werden kann.

Wenn eine Stanzbiopsie indiziert ist geht es nicht nur um die Sicherstellung der Diagnose PCa, sondern auch wesentlich um die korrekte Einteilung des PCa in die entsprechende Risikogruppe um die optimale Therapie für den Patienten individuell festzulegen. Die Kombination aus FB und SB hilft sowohl die PCa Detektionsrate als auch die Genauigkeit bei der Bestimmung des Prostatakrebsrisikos zu steigern. Nach unserem Wissen existiert jedoch zum jetzigen Zeitpunkt kein Prädiktionsmodell, das Männer identifiziert, bei denen bei gleicher Präzision auf die Durchführung einer SB verzichtet werden kann. Bei einem solchen Modell muss berücksichtigt werden, dass ein gewisser Anteil an Patienten nicht für eine alleinige gezielte FB der Prostata in Frage kommt (vgl. RG-FBi, 22% der Patienten der Studienpopulation) da ein PCa mit hoher Wahrscheinlichkeit übersehen werden würde. Aus diesem Grund muss eine individuelle Risikobewertung eines jeden Patienten mithilfe eines Prädiktionsmodells erfolgen.

Bis dato wurde in diversen Studien die alleinige gezielte FB mit der SB verglichen. Baco et al. analysierte erstmals in einer randomisierten, prospektiven Studie mit 175 Patienten ohne vorhergehende Biopsie die 2-fache FB im Vergleich zur 12-fachen SB. Dabei ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die Detektionsrate eines PCa (FB-Gruppe 59% vs Kontrollgruppe 54%;  $p = 0,4$ ) oder die Detektionsrate eines csPCa (FB-Gruppe 44% vs Kontrollgruppe 49%;  $p = 0,5$ ). Ebenfalls waren die Detektionsraten für ein csPCa beim direkten Vergleich der 2-fachen FB (38%) und der 12-fachen SB (49%;  $p = 0,2$ ) nicht signifikant verschieden. In der FB-Gruppe wurden dabei 87% aller csPCa beziehungsweise 97% der csPCa mit einem PI-RADS von 4 oder 5 durch die FB detektiert. Baco et al. kommen zu dem Schluss, dass die 2-fache FB die 12-fache SB bei der Diagnostik csPCa ersetzen könnte.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Kohorte mit 175 Patienten relativ klein war. Zudem basierte die Definition des csPCa auf der Histologie der Biopsie da nicht in allen Fällen eine Verifizierung mittels RP als Goldstandard erfolgte. Es ist also möglich, dass die tatsächliche Rate csPCa von den oben genannten Resultaten abweicht (85).

Die Ergebnisse von Baco et al. werden durch zwei monozentrischen Studien untermauert bei denen sich ein signifikanter Vorteil der FB gegenüber der SB hinsichtlich der PCa-Detektionsrate (86), der Rate csPCa (1, 25, 86) und einer niedrigeren Detektionsrate klinisch insignifikanter PCa durch die FB zeigte (1, 25).

Des Weiteren konnte eine Überlegenheit der FB gegenüber der SB im Rahmen der randomisierten, multizentrischen PRECISION Studie (65) festgestellt werden. Die Kohorte umfasste 500 Männer aus 11 Ländern ohne vorhergehende Biopsie der Prostata. Die primäre Zielgröße der Studie war die Überprüfung einer Nicht-Unterlegenheit der FB

gegenüber der SB hinsichtlich der Nachweisrate eines csPCa. Ein csPCa war dabei definiert als Gleason  $\geq 3 + 4$  in mindestens einem Stanzzyylinder (65).

Bei Patienten der FB-Gruppe wurden, ab einem PI-RADS  $\geq 3$  aus maximal drei suspekten MRT-Läsionen jeweils maximal 4 Stanzzyindern entnommen, in der Summe also höchstens 12 FB-Stanzzyylinder. In der Kontrollgruppe erfolgte eine SB mit 10 – 12 Stanzzyindern. Dabei zeigte sich bei 181 von 252 Patienten (72%) der FB-Gruppe eine suspekte Läsion im MRT. Davon lag in 95 Fällen (38%) ein csPCa vor gegenüber 64 von 248 (26%) Fällen mit csPCa in der Kontrollgruppe (adjustierte Differenz, 12 Prozentpunkte; 95%-KI: 4 bis 20;  $p = 0,005$ ). Ebenfalls wurde in der FB-Gruppe bei weniger Patienten die Diagnose eines klinisch insignifikanten PCa gestellt (23 Männer [9%] vs. 55 [22%]; 95%-KI: -19 bis -7;  $p < 0,001$ ) (65), sodass sich eine Überlegenheit der FB gegenüber der SB hinsichtlich der Detektionsrate eines csPCa ergab.

Die Studie beschränkte die Teilnahme nicht ausschließlich auf mit der FB-Technik erfahrene Anwender. Außerdem wurden sowohl 1.5- als auch 3.0-T MRTs zugelassen sowie verschiedene FB-Techniken mit visueller oder softwareassistierter Registrierung. Es ist davon auszugehen, dass diese Herangehensweise ein genaueres Abbild der Wirklichkeit ermöglicht. Dennoch weisen Kasivisvanathan et al. darauf hin, dass, trotz einer standardisierten Befundübermittlung unter Verwendung von PI-RADSV2.0 (38), eine Kongruenz der Befunde im Rahmen einer zentralen Qualitätskontrolle in nur 78% der Fälle vorlag (65).

In zwei Studien zum Vergleich der Interobserver-Variabilität zeigte sich insgesamt eine moderate Reproduzierbarkeit ( $\kappa = 0,460 - 0,552$  für PI-RADS  $\geq 4$ ) für PI-RADSV2.0 bei einer höheren Reproduzierbarkeit in der PZ ( $\kappa = 0,470 - 0,529$  für PI-RADS  $\geq 4$ ) gegenüber der TZ ( $\kappa = 0,370 - 0,447$  für PI-RADS  $\geq 4$ ) (87, 88).

In einer Subgruppenanalyse von Cash et al. mit 61 Männern, bei welchen die SB entgegen der FB einen PCa-Nachweis erbrachte, kam es in 50% der Fälle bei der zentralen Begutachtung der MRT zu einer Abstufung des PI-RADS, wobei in 32% ein falsch hoher PI-RADS für das negative FB-Ergebnis verantwortlich war. Dabei war die Rate einer PI-RADS Abstufung bei wenig erfahrenen Begutachtern höher, was durch die von Gaziev et al. (89) beschriebene Lernkurve zu erklären ist (62).

In mehreren Studien, bei denen die Detektionsraten des mpMRT mit dem Operationspräparat der RP verglichen wurden, waren 30 – 48% der PCa für das mpMRT nicht sichtbar (90-92). Dabei handelte es sich überwiegend um Tumore mit einem Gleason 6, wobei in 26% ein Gleason 7 sowie ein Gleason  $\geq 8$  vorlag (90).

Prädiktoren für die Detektion eines PCa mittels mpMRT waren die Lokalisation<sup>3</sup> (PZ vs. TZ; OR 2,4 vs. 1,0), das histologische Tumolvolumen<sup>3</sup> (<0,05cm<sup>3</sup> vs. 0,05 – 0,5cm<sup>3</sup> vs. 0,5 – 2,0cm<sup>3</sup> vs. > 2,0cm<sup>3</sup>; OR 1 vs. 1 vs. 5,4 vs. 31,6), die Tumorarchitektur<sup>3</sup> (dicht vs. gemischt vs. infiltrativ vs. lobulär; OR 1 vs. 0,85 vs. 0,36 vs. 0,38) sowie der Gleason-Score<sup>3</sup> (5 vs. 6 vs. 7 vs. ≥ 8; OR 1,05 vs. 1 vs. 8,7 vs. 37,7) (91).

Generell stellt die Biopsie der Prostata ein sicheres, gut toleriertes Verfahren mit einem niedrigen Nebenwirkungsprofil dar (93-96). In einer umfassenden Übersichtsarbeit haben Eichler et al. unter anderem Nebenwirkungen einer Prostatabiopsie aus 36 Studien zusammengetragen. Dabei überwogen eine wenig ausgeprägte Makrohämaturie (0,8 – 95%) und Hämatospermie (2,0 – 95%) sowie geringgradige rektale Blutung (0,7 – 95%). Schmerzen oder ein unangenehmes Gefühl<sup>4</sup> wurden bei 6,0 – 64,8% der Patienten beobachtet. Niedriger waren die Zahlen für beträchtliche Komplikationen einer Biopsie wie gering ausgeprägte Infektionen (Fieber als einziges Symptom; 0,0 – 6,9%), ausgeprägte Infektionen (z.B. Bakteriämie, Urosepsis, Abszesse; 0,0 – 1,8%), Harnwegsinfektionen (0,0 – 2,5%), eine Prostatitis (0,0 – 1,25%) oder Schwierigkeiten hinsichtlich der Blasenentleerung (0,0 – 10,5%) (95). In sehr seltenen Fällen war eine stationäre Versorgung (0,4 – 0,5%) nötig (96, 97).

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Anzahl durchgeführter Stanzbiopsien und der Rate an Komplikationen herrscht kein Konsens. Während für Biopsieprofile ≤ 12 Stanzzyylinder keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsrate ersichtlich sind, so besteht keine Klarheit für umfassendere Biopsieprofile. Insgesamt ist jedoch gerade bei Sättigungsbiopsien von einem ungünstigeren Nebenwirkungsprofil auszugehen (95).

Die Prostatabiopsie als invasives Verfahren stellt jedoch, bei einer geringen körperlichen Belastung, eine psychische Belastung für den Patienten dar. Schmerzen werden in alle untersuchten Studien in unterschiedlichem Maße beschrieben (95-100). Dabei gaben Patienten starke Schmerzen in 4,5 – 20% an (98, 100). In einer Studie mit 211 Patienten von Zisman et al. gaben etwa zweidrittel der Männer vor Durchführung der Biopsie Angst, erektile Dysfunktion als angstassoziiertes Symptom sowie Arbeitsunfähigkeit an (98). Zisman et al. identifizierten außerdem präoperative Angst (64%) als unabhängigen Prädiktor für den intraoperativ wahrgenommenen Schmerz ( $r = 0,3$ ; Spearman's Rang Test;  $p = 0,0001$ ). Weiterhin wiesen Patienten mit postoperativen Schmerzen am Tag 2 und 7 vermehrt eine entzündliche Infiltration in der Histologie auf ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$ ; Multivariate Analyse  $p = 0,03$ ).

---

<sup>3</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse für einen Uroradiologen mit 1 Jahr Erfahrung bei der Bewertung eines mpMRT der Prostata.

<sup>4</sup> In den untersuchten Studien wurden Unbehagen und übermäßige bis hin zu starken Schmerzen beschrieben.

und waren deutlich jünger (Mittelwert  $\pm$  SD:  $62 \pm 13$  vs.  $66 \pm 9$ ;  $p = 0,04$ ; Multivariate Analyse  $p = 0,052$ ) (98).

Inwieweit die Anzahl entnommener Biopsien einen Einfluss auf die Stärke des wahrgenommenen Schmerzes hat bleibt unklar. Zisman et al. konnten hierbei keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Stanzbiopsien und dem intraoperativen Schmerz feststellen. Dabei gaben 96% der Männer intraoperative Schmerzen (Analogskala 0 – 5; Median: 3) und 89% ein unangenehmes oder beschämendes Gefühl an (Analogskala 0 – 5; Median: 3) (98). In einer Untersuchung von Clemens et al. mit 230 Patienten beschrieben lediglich 7% der Männer den Eingriff als schmerzhaft, hingegen 23% als leicht schmerzhaft und 38% ausschließlich als unangenehm (101). Zisman et al. führen die unterschiedlichen Ergebnisse dabei auf Unterschiede in der Definition von Schmerz oder Unbehagen zurück. Andererseits weisen Zisman et al. auf die unterschiedliche Anzahl entnommener Biopsien zwischen den beiden Studien hin (Mittelwert  $\pm$  SD:  $8,2 \pm 2$  vs. maximal 5) (98).

In einer Untersuchung von Bennett et al. empfanden darüber hinaus 55% der Patienten die Infiltrationsanästhesie als unangenehmsten Teil der Prostatabiopsie. Dabei würde eine geringere Anzahl entnommener Stanzzyylinder ein kleineres rektales Schleimhautareal nötig machen, welches einer Betäubung bedarf. Bennett et al. weisen darauf hin, dass dies zu einer Reduktion des Schmerzes durch die Infiltrationsanästhesie und die Biopsie selbst führen würde (99).

Es ist davon auszugehen, dass die Entnahme von lediglich 3 Stanzbiopsien (FB, Interventionsdauer ca. 5 Minuten) gegenüber 13 Stanzbiopsien (FB und SB, Interventionsdauer ca. 10 bis 15 Minuten) mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil und geringerem Schmerz einhergeht. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer kleinen Studie von Egbers et al., welche einen Vorteil für die ausschließliche FB hinsichtlich Komplikationen und Schmerz sieht (100).

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Erstellung eines Prädiktionsmodells zur Identifizierung von Männern, welche von einer alleinig gezielten FB der Prostata, bei gleichzeitiger Gewährleistung einer ausreichenden Risikobewertung, profitieren würden. In das finale Prädiktionsmodell gingen das Alter, f/t-PSA, die DRU und der PI-RADS als Prädiktoren für eine suffiziente Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels alleinig gezielter FB ein. Diese hatten sich bereits in vorhergehenden Arbeiten als Prädiktoren für den Nachweis eines csPCa (58) herausgestellt.

Durch das Prädiktionsmodell konnte, bei Anwendung eines Cut-off von 74%, durch eine FB mit durchschnittlich 3 Stanzzyclindern pro Läsion im MRT in 93% (80/86) der Fälle ein PCa nachgewiesen werden. Bei 88% (76/86) der Männer lag, verglichen mit dem Ergebnis der SB, eine suffiziente Risikobewertung des PCa vor. Dabei erfolgte lediglich bei 7% (6/86) der

Männer ohne suffiziente Risikobewertung ein Risikogruppen-Upgrade auf Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa.

Die Rate von 7% (6/86) übersehener PCa bei ausschließlicher Anwendung der FB liegt dabei deutlich unter der Rate von 16,5 – 26%, welche in nicht-randomisierten Studien mit großen Patientenzahlen beschrieben wurden (102-104). Bei den übersehenen PCa handelte es sich nur in 5% (4/86) um ein csPCa, wobei das PCa in zwei Fällen als Niedrigvolumen-PCa eingestuft wurde. Dies deckt sich mit den Raten übersehener csPCa (4 – 12%) der erwähnten nicht-randomisierten Studien (102-104).

Insgesamt hätte, bei Anwendung des Prädiktionsmodells auf die Studienpopulation, auf 30% (672/2239) der systematischen Biopsien verzichtet werden können.

Das vorliegende Prädiktionsmodell könnte, für ausgewählte Patienten, eine sichere Prostatabiopsie bei gleichzeitiger Reduktion der Anzahl entnommener Stanzzyylinder ermöglichen. Es ist anzunehmen, dass dies mit einer geringeren Komplikationsrate, einer Reduktion des wahrgenommen Schmerzes und der psychischen Belastung für die Patienten sowie eine Verkürzung der Interventionsdauer einhergeht.

### **8.4. Bewertung des Prädiktionsmodells zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter MRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata**

Die multivariate binär logistische Regression ist eine etablierte Methode zur Erstellung von Prädiktionsmodellen. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses anhand einer Reihe von unabhängigen Variablen berechnet (53, 105). Mit Zunahme der Anzahl unabhängiger Variablen steigt jedoch die Komplexität der Gleichung der logistischen Regression. Als Lösung präsentierten Kattan et al. 1998 (52) eine graphische Umsetzung der logistischen Regressionsgleichung. Das Nomogramm gewährleistet eine übersichtliche Darstellung mehrerer Variablen sowie deren Gewichtung und eine manuelle Berechnung von Wahrscheinlichkeiten (53).

In der vorliegenden Arbeit wurden vier Prädiktionsmodelle zur Risikobewertung eines Prostatakarzinoms mittels ausschließlich gezielter FB der Prostata erstellt. Eine Bewertung der Prädiktionsmodelle fand primär hinsichtlich der AUC statt. Dabei verteilen sich die AUC Werte zwischen 0 und 1, wobei der Wert von 0,5 die Zufallsgrenze markiert. Je größer die AUC ist, desto besser ist die Fähigkeit eines diagnostischen Tests zuverlässig zwischen kranken und nicht-kranken Subjekten zu unterscheiden (105).

Des Weiteren wurden die Prädiktionsmodelle hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität, des positiven und negativen Prädiktiven Wertes sowie der Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Rate anhand des empirischen Cutoffs bewertet.

Alle vier Prädiktionsmodelle wiesen eine AUC > 0,7 auf und können somit als korrekt bewertet werden (105). Im Vergleich zum Referenzmodell (Variablen: f/t-PSA, PI-RADS) ergab sich für das Prädiktionsmodell 1 (Variablen: Alter, DRU, f/t-PSA, PI-RADS) die höchste AUC (0,731 vs. 0,752;  $p = 0,47$ ), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Bei Prädiktionsmodellen zur Risikostratifizierung eines PCa vor Durchführung einer Biopsie schwankt die AUC in der bisherigen Literatur zwischen 0,64 – 0,88. Dabei führte insbesondere der Einschluss des PI-RADS als Prädiktor in den genannten Studien zu einer deutlichen Steigerung der AUC (106, 107). Für die Detektion eines csPCa mittels des PSA allein zeigte sich in einer Arbeit von Van Leeuwen et al. lediglich eine AUC von 0,598 (107).

Im Vergleich zum Referenzmodell (Ref) ergab sich für die Prädiktionsmodelle 1 (Mod1) und 3 (Mod3) eine Steigerung der Sensitivität (Ref: 71%; Mod1: 78%; Mod3: 81%) und des negativ prädiktiven Wertes (Ref: 42%; Mod1: 48%; Mod3: 50%) bei einer Senkung der Falsch-negativ-Rate (29% vs. 23% vs. 19%). Der positiv prädiktive Wert war in allen drei genannten Prädiktionsmodellen konstant bei 89%. In der Anwendung der Modelle konnte ein empirischer Cutoff von 79% (Ref), 74% (Mod1) und 74% (Mod3) definiert werden. Bei werten oberhalb des Cutoffs konnte in 9 von 10 durchgeführten FB mit einem PCa-Nachweis der Index-Tumor korrekt diagnostiziert werden. Im Falle eines fehlenden PCa-Nachweises ist eine erneute Biopsie sinnvoll.

Ergibt sich für einen Patienten eine berechnete Wahrscheinlichkeit unterhalb des empirischen Cutoffs, so ist für eine suffiziente Risikobewertung des PCa eine FB in Kombination mit der SB durchzuführen.

Das Prädiktionsmodell 2 wies zwar einen AUC von 0,741 auf, jedoch bei einem deutlich höheren Cutoff (81%) und ungünstigeren Wahrscheinlichkeiten für die Sensitivität (64%), den negativ prädiktiven Wert (40%) sowie die Falsch-negativ-Rate (36%).

Insgesamt ist das Prädiktionsmodell 1 das bisher beste von uns geprüfte Modell zur Risikobewertung eines PCa mittels alleiniger gezielter FB. Es weist eine gute AUC (0,752) und Sensitivität (78%) auf, bei einem hohen positiv prädiktivem Wert (89%) für den Index-Tumor. Für eine suffiziente Risikobewertung sollte bei einem empirischen Cutoff unterhalb von 74% die Kombination von FB und SB erfolgen, da das Prädiktionsmodell für diese Fälle keine ausreichende Risikobewertung erlaubt (Negativ prädiktiver Wert: 48%).

In einer Kosteneffektivitätsstudie zeigte sich die Durchführung eines initialen mpMRT gefolgt von bis zu zwei FB einer Strategie mit initialer TRUS-Biopsie überlegen hinsichtlich der entstandenen Kosten im Verhältnis zur Nachweisrate eines csPCa (108). Nicht aus der Studie zu entnehmen ist wie viele Stanzzyylinder während der FB entnommen wurden und ob diese mit einer SB kombiniert wurde.

Die langfristige Kosteneffizienz eines initialen mpMRT mit folgender FB in Abhängigkeit vom PI-RADS wird von anderen Studien untermauert (65, 109). Der Vorteil ist die frühe Detektion eines csPCa, eine geringeren Nachweisrate klinisch insignifikanter Tumore und die niedrigere Rate an Rebiopsien (65).

Inwieweit sich diese Ergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen lassen ist unklar, vor allem auch weil im Bereich gesundheitsökonomischer Zusammenhänge im deutschsprachigen Raum aktuelle und umfassende Untersuchungen fehlen (110). Hinzu kommt, dass das mpMRT in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht flächendeckend in ausreichender Qualität verfügbar ist.

### **8.5. Methodenkritik und Limitationen**

Als Limitation dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign anzusehen. Außerdem hatte die Risikostratifizierung zur Folge, dass ein csPCa bei gleichem oder höherem GS in der FB gegenüber der SB der Gruppe RG-FBs zugeordnet wurden. Da die csPCa eher einen tastuspekten DRU-Befund aufweisen sowie einen höheren PI-RADS-Score zeigen ergibt sich eine asymmetrische Verteilung der Studienteilnehmer. Es ist davon auszugehen, dass dies Auswirkungen auf die Berechnung und Gewichtung der Prädiktoren und schließlich auf die erstellten Prädiktionsmodelle hat. Um den Einfluss der untersuchten Parameter genauer darzustellen, sowie den Einfluss von möglichen, nicht untersuchten Einflussgrößen zu verringern, wäre ein randomisiertes, prospektives Studienprotokoll notwendig.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Durchführung der SB und FB durch denselben Arzt, welcher auch mit dem MRT-Befund des Patienten vertraut war sowie die software-basierte Registrierung des PI-RADS-Befundes vornahm. Kasivisvanathan et al. merken an, dass dieses Vorgehen eine Beeinflussung des einen durch den anderen Test zu Folge haben kann. Wenn der untersuchende Arzt den im MRT auffälligen Herd lokalisiert wird er diesen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei der SB berücksichtigen und versuchen zu treffen. Bei dem Vergleich mit anderen Studien ist in unserem Setting von einer Steigerung der Dektektionsrate in der SB auszugehen.

Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die MRT-Untersuchungen in mehr als 15 verschiedenen radiologischen Praxen und Instituten durchgeführt wurden. Dadurch lässt sich

keine Angabe darüber machen, welche Art von MRT-Geräten (1,5- oder 3,0-Tesla) zum Einsatz kamen als auch welche PI-RADS-Version zur Befundbewertung angewendet wurde. Dennoch ist anzumerken, dass die Ergebnisse dadurch ein realistisches Abbild der klinischen Situation liefern. Hinsichtlich der Magnetfeldstärke stellten van Leeuwen et al. keinen signifikanten Unterschiede zwischen 1,5- und 3,0-Tesla MRT fest (107). Woo et al. konnten hingegen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Feldstärke nachweisen (Sensitivität von 0,89 vs. 0,90;  $p = 0,03$ ), welche jedoch ohne klinische Relevanz war. Insgesamt zeigte PI-RADSV2.0 in einem Direktvergleich eine höhere Sensitivität (0,95 vs. 0,88;  $p = 0,04$ ) gegenüber PI-RADSV1.0 bei vergleichbarer Spezifität (0,73 vs. 0,75;  $p = 0,9$ ). Woo et al. plädieren dafür, dass die PI-RADSV1.0 auch weiterhin allgemein zur Anwendung kommen kann, wobei PI-RADSV2.0 zu bevorzugen ist, wenn eine höhere PCa-Detektionsrate erforderlich ist (z.B. bei anhaltend erhöhtem PSA-Wert bei vorausgegangener negativer Biopsie) (67).

Weiterhin ist als Einschränkung anzumerken, dass lediglich in 54% der Fälle (129/237) ein histopathologischer Befund der postinterventionellen Prostatektomie zum Vergleich mit dem Ergebnis der Biopsie vorlag. So konnte nicht bei allen Patienten eine Überprüfung der Biopsiebefunde erfolgen.

Schließlich bleibt unklar, inwieweit eine Reduktion der Anzahl entnommener Biopsien eine Auswirkung auf das Nebenwirkungsprofil sowie den wahrgenommenen Schmerz und die psychische Belastung des Patienten hat.

### **8.6. Ausblick**

In der vorliegenden Studie ist es nach unserem Wissen erstmals gelungen ein Prädiktionsmodell zu erstellen, welches ermöglicht Männer zu identifizieren, die von einer ausschließlich gezielten FB der Prostata zur Risikobewertung eines PCa profitieren. Dies erlaubt die Durchführung der FB unter Aussparung der SB als Standardverfahren zur histologischen Sicherung eines PCa, bei Gewährleistung einer suffizienten Risikostratifizierung.

Offen bleibt ob und inwieweit sich Unterschiede in der Durchführung einer ausschließlich FB bei Patienten ohne vorhergehende Biopsie sowie mit negativer Vorbiopsie ergeben.

### 9. Zusammenfassung

Bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa) hat sich neben der systematischen Ultraschall gesteuerten Biopsie (SB) der Prostata die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FB) etabliert. Durch die 3D Fusion des multiparametrischen MRT (mpMRT) mit dem Ultraschallbild können verdächtige Areale lokalisiert und gezielt biopsiert werden. Die Kombination aus SB und FB hat zu einer Steigerung der Detektionsrate eines PCa geführt (1). Durch zusätzliche gezielte Probeentnahmen steigt jedoch die Gesamtanzahl der Biopsien. Die vorliegende Studie identifizierte Prädiktoren zur Erstellung eines Prädiktionsmodells für die ausschließliche Risikobewertung eines PCa mittels der FB.

In der klinisch retrospektiven Observationsstudie wurden während eines Zeitraums von 24 Monaten konsekutiv 237 Männer erfasst, bei denen ein PCa nachgewiesen werden konnte. Mittels univariater und multivariater logistischer Regression wurden mögliche Prädiktoren überprüft, die eine vergleichbare Detektionsrate und Risikoevaluierung der alleinigen FB gegenüber der SB, vorhersagen.

Die Nachweisrate für ein PCa lag bei der FB bei 61% (199/325), bei der SB bei 67% (217/325) und bei der Kombination von FB und SB bei 73% (237/325). Im Median erhielten die Patienten 10 systematische und 3 gezielte Biopsien. In der univariaten Regressionsanalyse konnten das Alter (OR 1,06;  $p = 0,004$ ), der f/t-PSA (OR 0,94;  $p = 0,01$ ), eine suspekta digitale rektale Untersuchung (DRU) (OR 2,41;  $p = 0,02$ ) und ein PI-RADS-Score von 4 oder 5 (OR 4,31;  $p = 0,001$ ) als Prädiktoren definiert werden die für eine gleiche oder bessere Risikoevaluierung des PCa durch ausschließliche FB sprechen. In der multivariaten Regressionsanalyse verblieben der f/t-PSA (OR 0,91;  $p = 0,002$ ) und ein PI-RADS-Score von 4 oder 5 (OR 4,2;  $p = 0,01$ ) signifikant. Mithilfe der ermittelten Prädiktoren erfolgte die Berechnung von vier Prädiktionsmodellen sowie deren Vergleich. Dabei ergab sich für das Prädiktionsmodell mit den Prädiktoren Alter, suspekta DRU, f/t-PSA und PI-RADS von 4 oder 5 die größte AUC (0,752) bei einer Sensitivität von 78%, einer Spezifität von 69% sowie einem positiv prädiktiven Wert von 89% für den Index-Tumor. Unter Anwendung eines empirischen Cut-off von 74% für eine ausreichende Risikobewertung durch die alleinige FB konnte bei 88% (76/86) der Männer der Index-Tumor diagnostiziert werden. Die Anzahl eingesparter systematischer Biopsien lag bei 30% (672/2239).

Das vorliegende Prädiktionsmodell ermöglicht eine Selektion von Patienten für eine ausschließlich gezielte FB der Prostata um bei guter Detektionssicherheit eine korrekte Risikoklassifizierung des PCa vorzunehmen. Zudem kann die Anzahl entnommener Biopsien deutlich reduziert werden. Es ist davon auszugehen, dass dies mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil, einer Reduktion des interventionsbedingten Schmerzes und der psychischen Belastung sowie einer Verkürzung der Interventionsdauer einhergeht.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al.: Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 313. 390-7 (2015).
2. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al.: Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 3. 524-48 (2017).
3. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2017. Report No.: 11. Ausgabe.
4. Kvale R, Auvinen A, Adami HO, Klint A, Hernes E, Moller B, et al.: Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 99. 1881-7 (2007).
5. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ: Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol*. 22. 524-32 (2015).
6. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al.: Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 138. 1388-400 (2016).
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
8. Hautmann R, Gschwend JE: *Urologie*. 5., aktualisierte Aufl. pp. 218. Springer. Berlin u.a. 2014.
9. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA: The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. (2018).
10. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 163. 1011-25 (2015).
11. Pettersson A, Lis RT, Meisner A, Flavin R, Stack EC, Fiorentino M, et al.: Modification of the association between obesity and lethal prostate cancer by TMPRSS2:ERG. *J Natl Cancer Inst*. 105. 1881-90 (2013).

12. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W: Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 3. Aufl. pp. 222-230. Springer. Berlin u.a. 2014.
13. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2018. Contract No.: AWMF Registernummer: 043/022OL.
14. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 271. 368-74 (1994).
15. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al.: The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. Eur Urol. 60. 291-303 (2011).
16. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW: Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer. 101. 2001-5 (2004).
17. Mistry K, Cable G: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 16. 95-101 (2003).
18. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 324. 1156-61 (1991).
19. Blondin D, Quentin M, Schimmöller L: Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie pp. 14-66. UNI-MED. Bremen 2016.
20. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ: Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. J Urol. 172. 90-3 (2004).
21. Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, et al.: Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. Eur Urol. 72. 888-96 (2017).
22. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, et al.: Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. Urology. 83. 1362-7 (2014).
23. Sorokin I, Mian BM: Risk calculators and updated tools to select and plan a repeat biopsy for prostate cancer detection. Asian J Androl. 17. 864-9 (2015).

24. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al.: A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 68. 464-70 (2015).
25. 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. 438-50 (2015).
26. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al.: 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. 22-9 (2014).
27. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al.: Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 64. 713-9 (2013).
28. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al.: ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 22. 746-57 (2012).
29. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al.: Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology.* 239. 784-92 (2006).
30. van As NJ, de Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al.: A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol.* 56. 981-7 (2009).
31. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al.: Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging.* 28. 720-6 (2008).
32. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al.: Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology.* 258. 488-95 (2011).
33. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H: Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging.* 33. 167-72 (2011).
34. Hambroek T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al.: Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology.* 259. 453-61 (2011).

35. Franiel T, Eckardt N, Waginger M, Horstmann M: [Prostate cancer]. *Radiologe*. 54. 491-506; quiz 7 (2014).
36. Collins DJ, Padhani AR: Dynamic magnetic resonance imaging of tumor perfusion. Approaches and biomedical challenges. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 23. 65-83 (2004).
37. 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. 140-7 (2005).
38. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al.: PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology*. 69. 16-40 (2016).
39. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Gomella A, Amalou H, Choyke PL, et al.: Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int*. 114. 641-52 (2014).
40. 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. 576-81 (2005).
41. Lichy MP, Anastasiadis AG, Aschoff P, Sotlar K, Eschmann SM, Pfannenbergl C, et al.: Morphologic, functional, and metabolic magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy in a patient with prior negative transrectal ultrasound-guided biopsies and persistently elevated prostate-specific antigen levels. *Urology*. 69. 1208 e5-8 (2007).
42. Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D: Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol*. 16. 1237-43 (2006).
43. Warlick C, Futterer J, Maruf M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA, et al.: Beyond transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: available techniques and approaches. *World J Urol*. (2018).
44. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al.: Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging - targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*. 108. E171-E8 (2011).
45. Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS, et al.: Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 197. W876-81 (2011).

46. Cerantola Y, Haberer E, Torres J, Alameldin M, Aronson S, Levental M, et al.: Accuracy of cognitive MRI-targeted biopsy in hitting prostate cancer-positive regions of interest. *World J Urol.* 34. 75-82 (2016).
47. Giganti F, Moore CM: A critical comparison of techniques for MRI-targeted biopsy of the prostate. *Transl Androl Urol.* 6. 432-43 (2017).
48. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al.: The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* 75. 582-90 (2019).
49. Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, et al.: The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol.* 34. 525-32 (2016).
50. Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, et al.: Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol.* 36. 838-43 (2012).
51. Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, Miyoshi Y, Ishiguro H, Inayama Y, et al.: Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 103. 1190-4 (2009).
52. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90. 766-71 (1998).
53. Zlotnik A, Abaira V: A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models. *Stata Journal.* 15. (2015).
54. Cleves MA, Rock L: From the help desk: Comparing areas under receiver operating characteristic curves from two or more probit or logit models. *Stata J.* 2. 301-13 (2002).
55. Koskas M, Fournier M, Vanderstraeten A, Walker F, Timmerman D, Vergote I, et al.: Evaluation of models to predict lymph node metastasis in endometrial cancer: A multicentre study. *Eur J Cancer.* 61. 52-60 (2016).
56. Clayton P. CUTPT: Stata module for empirical estimation of cutpoint for a diagnostic test. 2013.
57. Gunzel K, Haas M, Maxeiner A, Stephan C, Buckendahl J, Asbach P, et al.: Predictive Parameters Identifying Men Eligible for a Sole MRI/Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy without an Additional Systematic Biopsy. *Urol Int.* 98. 15-21 (2017).

58. Zaytoun OM, Kattan MW, Moussa AS, Li J, Yu C, Jones JS: Development of improved nomogram for prediction of outcome of initial prostate biopsy using readily available clinical information. *Urology*. 78. 392-8 (2011).
59. Huang Y, Cheng G, Liu B, Shao P, Qin C, Li J, et al.: A prostate biopsy strategy based on a new clinical nomogram reduces the number of biopsy cores required in high-risk patients. *BMC urology*. 14. 8 (2014).
60. Klein J, de Gorski A, Benamran D, Vallee JP, De Perrot T, Wirth GJ, et al.: Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques. *Urol Int*. 98. 7-14 (2017).
61. Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, Hoogenboom M, Barentsz JO, Thompson LC, et al.: Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naive Men? *Eur Urol*. 71. 896-903 (2017).
62. Cash H, Gunzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, et al.: 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).
63. Bjurlin MA, Taneja SS: Prediagnostic Risk Assessment with Prostate MRI and MRI-Targeted Biopsy. *The Urologic clinics of North America*. 44. 535-46 (2017).
64. Gaunay G, Patel V, Shah P, Moreira D, Hall SJ, Vira MA, et al.: Role of multi-parametric MRI of the prostate for screening and staging: Experience with over 1500 cases. *Asian J Urol*. 4. 68-74 (2017).
65. Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. (2018).
66. Maxeiner A, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, et al.: Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *BJU Int*. (2018).
67. 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. 177-88 (2017).
68. Park SY, Jung DC, Oh YT, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al.: Prostate Cancer: PI-RADS Version 2 Helps Preoperatively Predict Clinically Significant Cancers. *Radiology*. 280. 108-16 (2016).

69. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al.: Evaluation of Prostate Imaging Reporting and Data System Classification in the Prediction of Tumor Aggressiveness in Targeted Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy. *Urol Int.* 99. 177-85 (2017).
70. Hofbauer SL, Kittner B, Maxeiner A, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, et al.: Validation of PI-RADS version 2 for the detection of prostate cancer. *J Urol.* (2018).
71. Osses DF, van Asten JJ, Kieft GJ, Tijsterman JD: Prostate cancer detection rates of magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy related to Prostate Imaging Reporting and Data System score. *World J Urol.* 35. 207-12 (2017).
72. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y: A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol.* 27. 5204-14 (2017).
73. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al.: An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 111. 22-9 (2013).
74. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 280. 969-74 (1998).
75. Watson MJ, George AK, Maruf M, Frye TP, Muthigi A, Kongnyuy M, et al.: Risk stratification of prostate cancer: integrating multiparametric MRI, nomograms and biomarkers. *Future oncology (London, England).* 12. 2417-30 (2016).
76. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al.: Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 98. 529-34 (2006).
77. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 349. 215-24 (2003).
78. Zhu Y, Wang JY, Shen YJ, Dai B, Ma CG, Xiao WJ, et al.: External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer risk calculators in a Chinese cohort. *Asian J Androl.* 14. 738-44 (2012).
79. Trottier G, Roobol MJ, Lawrentschuk N, Bostrom PJ, Fernandes KA, Finelli A, et al.: Comparison of risk calculators from the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer in a contemporary Canadian cohort. *BJU Int.* 108. E237-44 (2011).

80. Oliveira M, Marques V, Carvalho AP, Santos A: Head-to-head comparison of two online nomograms for prostate biopsy outcome prediction. *BJU Int.* 107. 1780-3 (2011).
81. Benchikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H, et al.: A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer.* 10. 635 (2010).
82. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al.: A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res.* 16. 3232-9 (2010).
83. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al.: A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med.* 6. 19 (2008).
84. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Bollito E, et al.: 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. 60-6 (2014).
85. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al.: 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. 149-56 (2016).
86. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al.: Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naive Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol.* 72. 282-8 (2017).
87. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al.: Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology.* 277. 741-50 (2015).
88. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al.: Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology.* 280. 793-804 (2016).
89. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al.: 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. 80-6 (2016).

90. Rud E, Klotz D, Rennesund K, Baco E, Berge V, Lien D, et al.: Detection of the index tumour and tumour volume in prostate cancer using T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) alone. *BJU Int.* 114. E32-e42 (2014).
91. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, et al.: Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 23. 2019-29 (2013).
92. Rosenkrantz AB, Mendrinis S, Babb JS, Taneja SS: Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *J Urol.* 187. 2032-8 (2012).
93. Robins D, Lipsky M, RoyChoudry A, Wenske S: Assessment of Discomfort and Pain in Patients Undergoing Fusion Magnetic Resonance Imaging-guided vs TRUS-guided Prostate Biopsy. *Urology.* 116. 30-4 (2018).
94. Queiroz MRG, Falsarella PM, Mariotti GC, Lemos GC, Baroni RH, Mussi TC, et al.: Comparison of complications rates between multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound (TRUS) fusion and systematic TRUS prostatic biopsies. *Abdom Radiol (NY).* (2018).
95. Eichler K, Wilby J, Hempel S, Myers L, Kleijnen J: Diagnostic value of systematic prostate biopsy methods in the investigation for prostate cancer: a systematic review. York, UK: Centre for Reviews and Dissemination (CRD). (2005).
96. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al.: COMPLICATION RATE OF TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY: A COMPARISON AMONG 3 PROTOCOLS WITH 6, 10 AND 15 CORES. *The Journal of Urology.* 171. 1478-81 (2004).
97. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 60. 826-30 (2002).
98. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A: The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of pain, anxiety and erectile dysfunction. *J Urol.* 165. 445-54 (2001).
99. Garcia Bennett J, Vilanova JC, Guma Padro J, Parada D, Conejero A: Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naive patients. A single centre study. *Diagn Interv Imaging.* 98. 677-84 (2017).
100. Egbers N, Schwenke C, Maxeiner A, Teichgräber U, Franiel T: MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 21. 215-21 (2015).

101. Clements R, Aideyan OU, Griffiths GJ, Peeling WB: Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clinical radiology*. 47. 125-6 (1993).
102. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al.: 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. 562-70 (2015).
103. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al.: Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol*. 193. 87-94 (2015).
104. Brock M, Loppenberg B, Roghmann F, Pelzer A, Dickmann M, Becker W, et al.: Impact of real-time elastography on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy in patients with prior negative prostate biopsies. *J Urol*. 193. 1191-7 (2015).
105. Weiß C: *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. pp. 264-266. Springer. Berlin u.a. 2013.
106. Mehravivand S, Shih JH, Rais-Bahrami S, Oto A, Bednarova S, Nix JW, et al.: A Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *JAMA Oncol*. 4. 678-85 (2018).
107. van Leeuwen PJ, Hayen A, Thompson JE, Moses D, Shnier R, Bohm M, et al.: A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU Int*. 120. 774-81 (2017).
108. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al.: 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).
109. Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, Bladou F, Aprikian A, Kassouf W: Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urol Oncol*. 34. 119 e1-9 (2016).
110. Stadlbauer A, Bernt R, Salomonowitz E, Plas E, Strunk G, Eberhardt K: Gesundheitsökonomische Evaluation einer Magnetresonanzbildgebung vor Biopsie zur Diagnose von Prostatakarzinomen. *Fortschr Röntgenstr*. 183. 925-32 (2011).

## **11. Danksagungen**

Die Danksagungen sind in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## 12. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Prädiktionsmodell zur Evaluierung der Detektionssicherheit für die Risikobewertung eines Prostatakarzinoms durch ausschließlich gezielte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien der Prostata“ in der Klinik für Urologie mit Unterstützung durch PD Dr. med. Stefan Hinz, Prof. Dr. Ahmed Magheli und Dr. med. Karsten Günzel ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten 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.

Harrislee, den 27.01.2022

Unterschrift des Doktoranden

### **13. Darstellung des Bildungsweges**

Die Darstellung des Bildungsweges ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.