

Aus dem Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Aktueller Stellenwert der MRT-in-bore-Biopsie der Prostata

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Fabian Oliver Spohn

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Schimmöller

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Jan Philipp Radtke

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeiten wurden veröffentlicht:

Quentin M, Boschheidgen M, Radtke JP, Spohn F, Ullrich T, Drewes L, Valentin B, Lakes J, Al-Monajjed, Arsov C, Esposito I, Albers P, Antoch G, Schimmöller L. MRI in-bore biopsy following MRI/US fusion-guided biopsy in patients with persistent suspicion of clinically significant prostate cancer. *Eur J Radiol.* 2024 Jun;175:111436. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111436. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38522396.

Zusammenfassung

Die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB) der Prostata als etablierte Biopsiemethode bei auffälligem MRT-Befund mit Verdacht eines Prostatakarzinoms kann klinisch relevante Karzinome (csPCa) methodenbedingt verpassen. Die MRT-in-bore-Biopsie (IB-GB) könnte eine präzise Ergänzung oder ggf. als alternative Methode in schwierigen oder verpassten Fällen genutzt werden. Die vorliegende Arbeit untersucht die Detektionsraten (DR) von csPCa in der IB-GB in vier Szenarien: Patienten ohne Vorbiopsie, nach systematischer Biopsie (SB), nach kombinierter SB plus FUS-GB sowie bei transglutealem Zugang. Ziel ist die Evaluation des Stellenwerts dieser Methode in der Primär- und Sekundärdiagnostik sowie insbesondere als Backup-Verfahren nach negativer FUS-GB.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Evaluation von Patienten, die zwischen Januar 2014 und Mai 2022 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine IB-GB erhielten. Nach Einschlusskriterien ergab sich eine Patientenzahl von 170. Darunter waren 129 Patienten mit vorherigen Biopsien (78 mit SB allein und 51 mit SB und FUS-GB) sowie 41 Biopsie-naive Patienten mit PI-RADS- \geq 4-Läsionen. Die relevanten Parameter wurden erfasst, gefolgt von einer systematischen Unterteilung in Subgruppen und einer statistischen Analyse.

Bei 41 Patienten ohne vorherige Biopsie wurde mittels IB-GB in 37 Fällen (90 %) ein PCa diagnostiziert, von dem 32 (78 %) als csPCa eingestuft wurden. In der IB-GB erhielten 30 von 78 Patienten (47 %) mit zuvor negativer SB die Diagnose eines csPCa (ISUP \geq 2). Die Gesamt-DR der IB-GB in dieser Subgruppe betrug 67 %, wobei 51 % der Patienten csPCa aufwiesen. Die PCa Gesamt-DR nach IB-GB betrug bei Patienten mit zuvor erfolgter SB plus FUS-GB 71 % und 47 % für csPCa. csPCa wurden bei 42 % der Patienten mit initial negativen Biopsieergebnissen gefunden. csPCa waren überwiegend in der apikalen, anterioren, peripheren Zone lokalisiert. Die DR in der PI-RADS-Kategorie 4 betrug 58 % und in der PI-RADS Kategorie 5 94 %, für csPCa 39 % bzw. 61 %. Bei einem einzigen Patienten mit einer PI-RADS Kategorie 5 konnte kein PCa nachgewiesen werden. Die IB-GB führte zu einem Gleason-Upgrade in 55 % der Fälle. Die PSA-Dichte war in der Untergruppe mit initial negativer gezielter Biopsie und csPCa nach IB-GB am höchsten. Bei 13 von 15 Patienten (87 %) mit transglutealer IB-GB wurde ein PCa diagnostiziert. Die DR für csPCa ergab in dieser Subgruppe 73 %.

Eine SB plus FUS-GB reduzierte das Risiko für ein csPCa bei PI-RADS-4- oder -5-Patienten erheblich. Dennoch kann bei negativem Ergebnis und auch bei ISUP-1-Befunden ein Restrisiko von bis zu 60 % bestehen. Die IB-GB ermöglicht präzise Biopsien und kann somit als Backup nach nicht konklusiver MRT/US-Fusionsbiopsie dienen. Bei Patienten nach Rektumexstirpation mit auffälligem MRT-Befund ist sie das einzig mögliche gezielte Verfahren.

Summary

MRI/ultrasound fusion-guided biopsy (FUS-GB) of the prostate is an established biopsy technique for patients with suspicious MRI findings indicative of potential prostate cancer (PCa). However, due to methodological limitations, FUS-GB may miss clinically significant prostate cancer (csPCa). MRI-guided in-bore biopsy (IB-GB) could serve as a precise complementary approach or, if necessary, as an alternative method in challenging or previously missed cases. The present study investigates the detection rates (DR) of csPCa using IB-GB in four scenarios: patients without prior biopsy, after systematic biopsy (SB), after combined SB plus FUS-GB, and via transgluteal access. The objective is to evaluate the diagnostic value of this method in both primary and secondary settings, and particularly as a backup procedure following negative FUS-GB.

This is a retrospective evaluation of patients who underwent IB-GB at the University Hospital of Düsseldorf between January 2014 and May 2022. Based on the inclusion criteria, a total of 170 patients were eligible for analysis. Among them, 129 patients had undergone prior biopsies (78 with SB alone and 51 with both SB and FUS-GB), while 41 biopsy-naïve patients presented with PI-RADS ≥ 4 lesions. Relevant parameters were documented, followed by a systematic subdivision into subgroups and statistical analysis.

In the group of 41 biopsy-naïve patients, IB-GB identified PCa in 37 cases (90 %), of which 32 (78 %) were classified as csPCa. Among 78 patients with previously negative SB, 30 (47 %) were diagnosed with csPCa (ISUP ≥ 2) using IB-GB. The overall DR in this subgroup was 67 %, with csPCa detected in 51 % of patients. In patients with prior SB plus FUS-GB, the overall PCa DR following IB-GB was 71 %, with 47 % being csPCa. csPCa was found in 42 % of patients with initially negative biopsy results. The csPCa lesions were predominantly located in the apical, anterior, and peripheral zones. The DR in PI-RADS category 4 lesions was 58 %, and in PI-RADS category 5 lesions, 94 %; the respective csPCa DRs were 39 % and 61 %. In only one patient with a PI-RADS 5 lesion, no PCa was detected. IB-GB resulted in a Gleason upgrade in 55 % of cases. PSA density was highest in the subgroup with initially negative targeted biopsies and csPCa subsequently detected via IB-GB. Among 15 patients who underwent transgluteal IB-GB, PCa was diagnosed in 13 (87 %), with a csPCa DR of 73 % in this subgroup.

SB plus FUS-GB significantly reduced the risk of csPCa in patients with PI-RADS 4 or 5 lesions. Nevertheless, in the event of negative results or ISUP grade 1 findings, a residual risk of up to 60 % may persist. IB-GB enables precise targeting and thus can serve as a backup after inconclusive MRI/US fusion biopsy. In patients with a suspicious MRI and a history of rectal extirpation, IB-GB represents the only viable targeted biopsy method.

Abkürzungsverzeichnis

ADC	engl. „ <i>apparent diffusion coefficient</i> “ = Maß für die Diffusion im Gewebe
AFS	anteriores fibromuskuläres Stroma
AS	Active Surveillance
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BRCA	<i>BReast CAncer gene</i>
CRPC	engl. „ <i>castration-resistant prostate cancer</i> “ = Kastrations-resistentes Prostatakarzinom
CSPC	engl. „ <i>castration-sensible prostate cancer</i> “ = Kastrations-sensibles Prostatakarzinom
csPCa	engl. „ <i>clinically significant prostate cancer</i> “
CZ	engl. „ <i>central zone</i> “ = Zentrale Zone
DCE	engl. „ <i>dynamic contrast enhanced</i> “ MRI = dynamische Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanzaufnahme
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DR	Detektionsrate
DRU	digital-rektale Untersuchung
DWI	engl. „ <i>diffusion weighted imaging</i> “ = Diffusionsgewichtete Magnetresonanzaufnahme
DynaTRIM	engl. „ <i>transrectal interventional mri</i> “
EAU	European Society of Urology
EBRT	engl. „ <i>external beam radiation therapy</i> “ = perkutane Radiotherapie
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FUS-GB	engl. „ <i>fusion guided prostate biopsy</i> “
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GSC	Gleason Score
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
IB-GB	MR-guided in-bore prostate biopsy
ICER	engl. „ <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> “
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQA	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall

KI	künstliche Intelligenz
KM	Kontrastmittel
LDR-Brachytherapie	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
LUTS	engl. „ <i>lower urinary tract symptoms</i> “ = Symptome des unteren Harntraktes
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEJM	New England Journal of Medicine
NHB	engl. „ <i>net health benefit</i> “
PCa	engl. „ <i>prostate cancer</i> “ = Prostatakarzinom
PFS	engl. „ <i>progression-free survival</i> “ = progressionsfreies Überleben
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial
ppV	engl. „ <i>positive predictive value</i> “ = positiver prädiktiver Wert
PSA	prostata-spezifisches Antigen
PZ	periphere Zone
QALY	engl. „ <i>quality-adjusted life-year</i> “ = qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCM	Remote Controlled Manipulator
RP	radikale Prostatektomie
RR	relatives Risiko
SB	engl. „ <i>systematic biopsy</i> “ = systematische Biopsie
START	Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies
TB	engl. „ <i>targeted biopsy</i> “ = gezielte Biopsie
TP-GB	engl. „ <i>transperineal guided (prostate) biopsy</i> “
TRUS	transrektaler Ultraschall (der Prostata)
TRUS-GB	engl. „ <i>transrectal ultrasound guided (prostate) biopsy</i> “
TZ	Transitionszone
USPSTF	US Preventive Services Task Force
WTP	engl. „ <i>willingness-to-pay</i> “ = Zahlungsbereitschaft
WW	Watchful Waiting
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	
1.1	Prostatakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Leitliniengerechte Diagnostik	2
1.1.3	Histologie und Stadieneinteilung	5
1.1.4	Therapie	7
1.2	Prostata-MRT	9
1.2.1	Technik	10
1.2.2	Indikationen	11
1.2.3	Standardisierte Befundung mittels PI-RADS	12
1.2.4	Klinische Implikationen der Prostata-MRT	16
1.3	Prostatabiopsie	16
1.3.1	Systematische Prostatabiopsie (SB)	17
1.3.2	MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB; TB)	19
1.3.3	MRT-in-bore-Biopsie (IB-GB)	21
1.4	Ziele der Arbeit	22
2	<u>Methoden</u>	
2.1	Studiendesign	24
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
2.1.2	Studienendpunkte	26
2.2	Untersuchungen	26
2.2.1	mpMRT der Prostata	26
2.2.2	MRT/US-Fusionsbiopsie (<i>UroNAV</i>)	28
2.2.3	MRT-in-bore-Biopsie (<i>DynaTRIM</i>)	30
2.2.4	Histopathologie	33
2.3	Datenerhebung und Auswertung	33
3	<u>Ergebnisse</u>	
3.1	Charakteristika der Gesamtkohorte	35
3.1.1	PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte	35
3.1.2	Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB	37
3.1.3	Ergebnisse der IB-GB	37
3.1.3.1	Anzahl entnommener Stanzbiopsate	38
3.2	MRT-in-bore-Biopsie ohne Vorbiopsie	39
3.2.1	PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte	39

3.2.2	Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB	40
3.2.3	Ergebnisse der IB-GB	40
3.2.3.1	Patienten mit PI-RADS-4-Befund ohne Vorbiopsie	41
3.2.3.2	Patienten mit PI-RADS-5-Befund ohne Vorbiopsie	42
3.2.3.3	Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis	42
3.3	MRT-in-bore-Biopsie nach systematischer Biopsie (SB)	43
3.3.1	PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte	43
3.3.2	Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB	43
3.3.3	Ergebnisse der IB-GB	44
3.3.3.1	Patienten mit PI-RADS-4-Befund	46
3.3.3.2	Patienten mit PI-RADS-5-Befund	47
3.3.3.3	Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis	48
3.3.3.4	Lokalisation der biopsierten Läsionen	48
3.4	MRT-in-bore-Biopsie nach gezielter und systematischer Biopsie (TB + SB)	50
3.4.1	PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte	50
3.4.2	Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB	51
3.4.3	Ergebnisse der IB-GB	51
3.4.3.1	Patienten mit PI-RADS-4-Befund	53
3.4.3.2	Patienten mit PI-RADS-5-Befund	55
3.4.3.3	Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis	56
3.4.3.4	Lokalisation der biopsierten Läsionen	56
3.5	Transgluteale MRT-in-bore-Biopsie	60
3.5.1	PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte	60
3.5.2	Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB	61
3.5.3	Ergebnisse der IB-GB	61
4	<u>Diskussion</u>	
4.1	Verbesserungen der Diagnostik durch die MRT-basierte Biopsie	63
4.2	Stellenwert der MRT-in-bore-Biopsie	65
4.2.1	Gesamtdetektionsrate	65
4.2.2	Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome	66
4.2.3	IB-GB im Primärsetting	66
4.2.4	IB-GB nach systematischer TRUS-Biopsie	69
4.2.5	IB-GB nach MRT/US-Fusionsbiopsie	73
4.2.6	Transgluteale IB-GB	78
4.3	Kritische Betrachtung und Limitationen der Arbeit	80
4.4	Zusammenfassung und Ausblick	83
5	<u>Literatur- und Quellenverzeichnis</u>	86

1 EINLEITUNG

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist mit etwa 25 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen – trotz zuletzt rückläufiger Inzidenzzahlen – die häufigste Krebsneuerkrankung des Mannes in Deutschland (1). In der 14. Ausgabe der gemeinsamen Publikation „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut wird von 65.820 Neuerkrankungen im Jahr 2020 berichtet (2). Wie neueste Berichte zeigen, ist die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms zwischen den Jahren 2007 und 2017 um 25 % gesunken (3). Vor allem der viel diskutierte Einsatz des PSA-Tests in der Früherkennung und die in kurzen Zeitabständen wechselnden Empfehlungen seitens der zuständigen Experten(-gruppen) scheinen Auswirkungen auf die Inzidenzzahlen zu haben und machen somit eine prognostische Abschätzung der Erkrankungsfälle in den kommenden Jahren schwierig. Anders als bei der Inzidenzrate zeigte sich bis zum Jahr 2007 „ein kontinuierlicher Rückgang der altersstandardisierten Sterberate“, die seitdem nahezu stabil verläuft (2). In Deutschland sterben pro Jahr etwa 15.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms (2). Die relative 5-Jahres- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate für Prostatakrebs liegt, nach aktuellen Daten (2019/20) des Robert Koch-Instituts, bei 91 % bzw. 89 % (2). Dennoch gehört das Prostatakarzinom mit einem Anteil von ungefähr 12 % an den tumorbedingten Todesfällen zu den zweithäufigsten Krebstodesursachen des Mannes (2).

Während die Ursachen für die Genese des Prostatakarzinoms im Wesentlichen unbekannt sind, gibt es eindeutige Risikofaktoren, die die Entstehung begünstigen. Es handelt sich dabei um nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter, familiäre Prädisposition, bestimmte genetische Mutationen (z. B. *BRCA1* und *BRCA2*) und ethnische Herkunft (4). Das mediane Erkrankungsalter betrug zuletzt 71 Jahre (2). Während das Risiko für einen 35 Jahre alten Mann, in den nächsten zehn Jahren am Prostatakarzinom zu

erkranken, unter 0,1 % liegt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Krebsentstehung ab dem 75. Lebensjahr mit etwa 7 % schon deutlich höher (2). Einen eindeutigen Hinweis dafür, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist, liefern die altersabhängigen Inzidenzen, festgehalten vom ZfKD. Demnach liegen die Neuerkrankungsraten in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen bei 16,3/100.000 Männer, während in den Altersgruppen der 70- bis 74-Jährigen über 720,4/100.000 gezählt wurden (2).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 hatte die bis dahin nur hypothetische Annahme, dass eine Prostatakreberkrankung bei nahen Verwandten Betroffener erhöht sei, mit eindeutigen Zahlen belegt (5). So beträgt das relative Risiko (RR) bei Verwandten ersten Grades 2,5 (2,2-2,8) – verglichen mit Männern, die keine positive Familienanamnese aufweisen (5). Das RR für Männer mit zwei betroffenen Verwandten steigt schon um das 3,5-Fache (2,6-4,8) (5). Eine ähnliche Korrelation wurde für das Risiko eines tödlichen Prostatakrebses beobachtet. Männer mit einem Vater oder Bruder, der an Prostatakrebs verstorben ist, haben ein zweifach höheres Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, verglichen mit Männern, bei denen Prostatakrebs ohne familiäre Vorbelastung diagnostiziert wurde (6).

Neben diesen inzwischen hinreichend belegten Risikofaktoren werden auch ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren, eine Assoziation mit vergangenen sexuell übertragbaren Erkrankungen sowie eine Prostatitis in der Vorgeschichte kontrovers diskutiert (4).

1.1.2 Leitliniengerechte Diagnostik

Differentialdiagnostisch sollte bei Männern jenseits des 50. Lebensjahres mit typischen Miktionsbeschwerden, wie Nykturie, Dysurie, abgeschwächtem Harnstrahl bis hin zum Harnverhalt sowie Hämaturie, Inkontinenz und erektiler Dysfunktion neben einer benignen Prostatavergrößerung auch an ein malignes Geschehen der Prostata gedacht werden (7, 8). Eine rein klinische Diagnose des Prostatakarzinoms wird jedoch dadurch erschwert, dass vor allem die Symptome des unteren Harntraktes (LUTS = lower urinary tract symptoms) auch häufig mit gutartigen Erkrankungen der Prostata, z. B. der benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis, assoziiert sind (9). Zudem gibt es keinen klinisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen (dem Schweregrade) der LUTS und der Wahrscheinlichkeit eines

Prostatakarzinoms, wie eine skandinavische Studie aus dem Jahr 2019 zeigte (10). Insbesondere Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs wiesen nicht mehr Symptome des unteren Harntraktes als solche ohne Krebs auf (10). Da Patienten mit einem Prostatakarzinom somit lange asymptomatisch bleiben und eine eindeutige Klinik oftmals für zumindest lokal fortgeschrittene Karzinome spricht, gilt es, die Krebserkrankung zum richtigen Zeitpunkt zu diagnostizieren, um rechtzeitige Behandlungsschritte einzuleiten.

Die Diagnose des Prostatakarzinoms erfolgt meist im Rahmen der urologischen Vorsorgeuntersuchungen, zu deren Früherkennungsmaßnahmen die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angebotene Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) gehören. Ziel dieser Maßnahmen ist die frühe Detektion organbegrenzter aggressiver Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mind. 10-jährigen Lebenserwartung (1, 11).

Bevor sich die Bestimmung des PSA-Wertes etabliert hatte, galt die DRU als die am häufigsten durchgeführte Untersuchung in der Früherkennung des Prostatakarzinoms (12). Beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms kann man gelegentlich eine derbe (noduläre) Veränderung tasten, welche konsekutiv die bioptische Abklärung erfordern würde. Palpiert werden können solche Tumoren in der Regel jedoch nur, wenn sie mind. 0,2 ml groß sind und in der Rektum-nahen peripheren Zone (mind. 75 % aller Prostatakarzinome sind dort lokalisiert) zu finden sind (13). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 zeigte für die DRU ungünstige Werte mit einer gepoolten Sensitivität von 0,51 (95 % KI, 0,36-0,67) und einer Spezifität von 0,59 (95 % KI, 0,41-0,76) (14). Als alleinige Früherkennungsmethode hat die rektale Untersuchung der Prostata mittlerweile einen untergeordneten Stellenwert und wird bei Männern nur noch als zusätzliche Untersuchung – neben der PSA-Wert-Bestimmung – empfohlen.

Deutlich umstrittener als der Einsatz der im Vergleich sehr einfachen und schnell durchzuführenden DRU der Prostata wird die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum diskutiert. Es handelt sich hierbei um eine Serinprotease, die nach Produktion in epithelialen Zellen der Prostata in die Samenflüssigkeit abgegeben wird und bei gesunden Patienten nur in geringen Mengen in die Blutzirkulation gelangt (15). Die Erkenntnis, dass sich der Serumspiegel des Enzyms im Falle einer Prostataerkrankung erhöht, machte es Anfang der 1990er Jahre zu einem ideal geglaubten diagnostischen Marker des Prostatakarzinoms. Da jedoch

auch benigne Erkrankungen, wie eine BPH oder eine Prostatitis, sowie Manipulationen an der Prostata (z. B. durch DRU, sexuelle Aktivität und exzessives Fahrradfahren) zu PSA-Erhöhungen führen, sollten diese differentialdiagnostisch immer berücksichtigt werden (9). Die aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2024 (Version 7.0) empfiehlt, Männern, die einer Früherkennungsuntersuchung zustimmen, auch das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode anzubieten (1, 11).

Weitere in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etablierte Verfahren sind der transrektale Ultraschall (TRUS) der Prostata sowie die multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata.

Beim TRUS der Prostata nutzt man eine rektale Ultraschallsonde mit einer Ultraschallfrequenz von 7,5-10 MHz, die unter guten Bedingungen eine Differenzierung der einzelnen Zonen ermöglicht (9). Zudem lässt sich durch die Darstellung der Prostata in der Sagittal- und Transversalebene näherungsweise das Prostatavolumen berechnen (9). Prostatakarzinome erscheinen in den heutzutage hochauflösenden Ultraschallgeräten meist als hypoechogene Läsionen (60-80 %), in nur 30-40 % der Fälle zeigen sie sich isoechogen und in etwa 1,5 % sind sie hyperechogen (16). Von den im Ultraschall erkennbaren Läsionen sind nur 17-57 % maligne (17). Die im Jahr 2009 veröffentlichte Arbeit von Lee et al. beschrieb zur Verbesserung der diagnostischen Wirksamkeit der TRUS-Untersuchung ein neues Scoring-System, das mittels definierter Malignitätskriterien den Verdacht einer fokal bösartigen Veränderung des Prostatagewebes stellen soll (18). Waren alle vier vordefinierten Malignitätskriterien erfüllt, lag der positiv prädiktive Wert des TRUS bei 80 % (18). Da sich hypoechogene Läsionen jedoch als Ausdruck eines breiten Spektrums von Pathologien erwiesen (z. B. Dysplasien, entzündliche Veränderungen, granulomatöse Prostatitiden und gutartige hyperplastische Prostataknötchen), birgt der TRUS auch ein hohes Risiko für falsch-positive Befunde (19). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 ergab bei hypoechogenen Läsionen Sensitivitäten von 35-91 % und Spezifitäten von 24-82 % (20). Während der alleinige Einsatz des TRUS sowohl in der Detektion eines Prostatakarzinoms als auch in der Beurteilung der lokalen Ausbreitung (T-Staging) keine relevante Bedeutung hat, nimmt er einen umso bedeutenderen Stellenwert in der Steuerung der systematischen Biopsie ein (s. Kapitel 1.3).

Die mpMRT hat sich als ergänzendes Diagnoseverfahren vor Durchführung einer Biopsie in den letzten Jahren stark etabliert und findet in den Leitlinien mittlerweile auch immer mehr Zuspruch. Indikation, Durchführung und Stellenwert der Prostata-MRT werden in Kapitel 1.2 ausführlich erläutert.

1.1.3 Histologie und Stadieneinteilung

Die histopathologische Untersuchung von Prostatagewebe stellt die zentrale Methode zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms dar. Die Gewinnung der Gewebeproben erfolgt dabei mittels standardisierter Biopsieverfahren. Um unnötige Biopsien zu vermeiden, sollten vor der Probenentnahme verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, darunter der Verlauf des PSA-Werts, die digitale rektale Untersuchung (DRU), bildgebende Verfahren, das Alter des Patienten, bestehende Komorbiditäten sowie mögliche therapeutische Konsequenzen der Biopsie (1, 11). Laut aktueller Leitlinie ist eine Prostatabiopsie indiziert, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: ein PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der ersten Früherkennungsuntersuchung unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren, ein verdächtiger Tastbefund bei der DRU oder ein auffälliger Anstieg des PSA-Werts ohne Wechsel des Testverfahrens (1, 11).

Unabhängig vom verwendeten Biopsieverfahren sollte zur histopathologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes folgende Vorgehensweise angestrebt werden: Nach der Entnahme der Biopsieproben aus der Prostata werden diese in separaten Gefäßen für die jeweilige Entnahmelokalisation in Fixierlösung eingebettet und zur feingeweblichen Untersuchung, mit Angabe weiterer tumorrelevanter Informationen (Indikation der Stanzbiopsie, aktueller PSA-Wert, DRU-Befund, PI-RADS-Klassifikation, Vorbiopsien, Bestehen einer antiandrogenen Therapie) in die Pathologie gesendet (21). Jene untersucht die Proben und vergibt, je nach histologischer Morphologie des Drüsenmusters, einen vom US-amerikanischen Arzt und Pathologen Donald F. Gleason entwickelten und nach ihm benannten Score (22). Gleason erstellte nach histologischer Inspektion zahlreicher Prostatakarzinome ein Schema, welches das gesamte Spektrum der morphologischen Heterogenität des Prostatakarzinoms abbildet, und unterteilte das Spektrum in fünf willkürlich gesetzte Kategorien, welche als Gleason-Muster bezeichnet werden (22, 23) (s. *Abb. 1*). Die Berechnung des sogenannten Gleason Scores einer Stanzbiopsie erfolgt dann – nach

einer im Jahr 2005 von der ISUP (*International Society of Urological Pathology*) eingeführten Regel – durch Addition des häufigsten und des aggressivsten Musters („*the most plus the worst*“) (24). Der Gleason Score kann somit theoretisch einen Wert von 2 (1 + 1) bis 10 (5 + 5) betragen. Er korreliert gut mit der Prognose des Tumors (25).

Im Jahr 2014 kam es in einer weiteren ISUP-Konsensuskonferenz zur Einführung einer ganz neuen Grad-Gruppeneinteilung, beruhend auf einer Arbeit von Pierorazio et al. (25). Basierend auf dem Gleason Score werden fünf prognostische Gruppen, für welche signifikante Unterschiede im biochemischen rezidivfreien Überleben gezeigt wurden, unterteilt (26) (s. *Tabelle 1*).

	<p>Umschriebene Knoten dicht gepackter, aber scharf begrenzter mittelgroßer Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe</p>
	<p>Noch weitgehend umschriebene, z. T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration; Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1</p>
	<p>Diskrete, gut umschriebene Drüsen in infiltrativer Lagerung zwischen nichtneoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form</p>
	<p>Fusionierte mikroazinäre Drüsen; wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, alle kribriformen Drüsen einschließlich glomeruloider Formen, auch sog. hypernephroides Muster</p>
	<p>Verlust drüsiger Strukturen, stattdessen solide Epithelstränge, komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom</p>

Abb. 1: Schematische Darstellung des modifizierten Gleason-Gradings nach der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) (23).

ISUP-Graduierung	Gleason Score (und Muster)	Histologische Beschreibung
1	6 (3 + 3)	nur einzelne diskrete, gut ausgebildete Drüsen
2	7a (3 + 4)	überwiegend gut ausgebildete Drüsen mit einem geringeren Anteil an schlecht ausgebildeten/fusionierten/kribriformen Drüsen
3	7b (4 + 3)	überwiegend schlecht geformte/fusionierte/kribriforme Drüsen mit einem geringen (>5 %) Anteil gut geformter Drüsen
4	8 (4 + 4, 3 + 5 oder 5 + 3)	nur schlecht geformte/fusionierte/kribriforme Drüsen oder überwiegend gut ausgebildete Drüsen und ein geringerer Anteil fehlender Drüsen oder überwiegend fehlende Drüsenstruktur und ein geringerer Anteil gut ausgebildeter Drüsen
5	9 oder 10 (4 + 5, 5 + 4 oder 5 + 5)	fehlende Drüsenbildung (oder mit Nekrose) mit oder ohne schlecht geformte/verschmolzene/kribriforme Drüsen

Tabelle 1: ISUP-Graduierung (modifiziert nach Epstein et al. (26)).

ISUP = International Society of Urological Pathology

1.1.4 Therapie

Die Entscheidung, ob und wie ein Prostatakarzinom bestmöglich behandelt wird, hängt maßgeblich von der Ausdehnung des Lokalbefundes sowie einer möglichen Ausbreitung auf Lymphknoten und weitere Organe ab.

Männer, bei denen eine lokal begrenzte Erkrankung diagnostiziert wurde, haben drei Optionen: Abwarten, Operation und Bestrahlung. Die abwartende Strategie besteht aus *Watchful Waiting (WW)* oder *Active Surveillance (AS)*. Während beim *WW* bestehende Symptome in palliativer Absicht behandelt werden (meist bei älteren Patienten mit höherer Komorbidität bzw. einer Lebenserwartung unter zehn Jahren), werden bei der *AS*-Strategie PSA-Tests, körperliche Untersuchungen oder Prostatabiopsien vorgenommen oder eine Kombination aus diesen Maßnahmen wird durchgeführt, um das Fortschreiten der Erkrankung zu überwachen und bei denjenigen zu handeln, die eine signifikante Erkrankung entwickeln (1, 11, 27). Kurative Therapiemethoden sind die radikale Prostatektomie (RP) als operatives Vorgehen sowie die Radiatio in Form einer perkutanen Strahlentherapie bzw. Seeds-Brachytherapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich der drei primären

Therapieoptionen miteinander (AS, RP und Strahlentherapie) konnte bisher nicht gezeigt werden (28, 29). Die RP kann sowohl primär offen (retropubisch vs. perineal) als auch minimalinvasiv (laparoskopisch vs. Roboter-assistiert laparoskopisch), meist in Kombination mit einer intraoperativen Lymphadenektomie, durchgeführt werden. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom kommt als alternative primäre Therapieoption auch eine perkutane Strahlentherapie infrage, die in retrospektiven Vergleichsstudien ähnlich gute onkologische Ergebnisse wie das operative Vorgehen zeigte (29, 30). Neben ihrem Einsatz als primäre Therapie des Prostatakarzinoms spielt die perkutane Radiatio auch in der adjuvanten Behandlung eine bedeutende Rolle, wodurch eine lange Rezidivfreiheit erreicht werden soll (1, 11). Neben der externen Strahlentherapie kommt bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil zudem die transperineale Implantation von Iod-125-Seeds, als sogenannte Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie), zum Einsatz. Im Falle des lokal fortgeschrittenen Karzinoms ($\geq T3$) wird die Kombination aus externer Strahlentherapie (engl. external beam radiation therapy, EBRT) und einer mind. 24-monatigen hormonablativen Therapie empfohlen (1, 11). Auch hier findet die Brachytherapie, als High-Dose-Rate-Brachytherapie im Sinne einer Afterloadingtechnik (temporäres Einbringen einer Strahlenquelle in die Prostata), kombiniert mit der EBRT, ihren Einsatz (1, 11).

Das fortgeschrittene (metastasierte) Prostatakarzinom wird in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Antihormontherapie in zwei für das weitere therapeutische Vorgehen relevante Krankheitsstadien eingeteilt: kastrationssensibles PCa (fortgeschrittenes PCa mit Ansprechen auf die Androgendeprivation) vs. kastrationsresistentes PCa (fortgeschrittenes PCa mit biochemischem Progress oder Metastasierung trotz suffizienter Androgendeprivation). Im Falle des kastrationssensiblen Prostatakarzinoms (CSPC, engl. castration-sensible prostate cancer) ist die antiandrogene Therapie (Androgendeprivation durch Orchiektomie, GnRH-Analoga oder -Antagonisten) Mittel der Wahl (1, 11). Bei Patienten mit hoher Tumormasse belegen neuere Studien eine signifikante Verlängerung sowohl des Gesamt- als auch des progressionsfreien Überlebens (PFS) für die Kombination aus Androgendeprivation und kombinierter Chemotherapie (31). Alternativ wird eine kombinierte Hormontherapie begonnen. Wenn trotz Antihormontherapie bei im Kastrationsbereich gelegenen Testosteronspiegeln eine PSA-Elevation zu beobachten ist, spricht man vom sogenannten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC, engl. castration-resistant prostate cancer). Die Therapie

des (nicht-)metastasierten CRPC ist palliativ. Weil das CRPC weiterhin eine Hormonabhängigkeit zeigt, wird unter diesem Umstand die Androgendeprivation fortgeführt und gegebenenfalls durch die Hinzunahme eines Antiandrogens, im Sinne einer kompletten Androgenblockade, oder eines Chemotherapeutikums (Taxane) erweitert (9).

1.2 Prostata-MRT

In den vergangenen Jahren hat die Bildgebung bei der Erkennung, dem Staging, der Beurteilung der Nachsorge und der Erkennung eines Rezidivs eines Prostatakarzinoms zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mehrere bildgebende Modalitäten, einschließlich konventioneller und funktioneller Methoden, werden in verschiedenen klinischen Szenarien mit ihren ganz eigenen Vorteilen und Einschränkungen eingesetzt. Da sich die standardmäßige transrektale Ultraschallbiopsie als unzureichend für die detaillierte Detektion von Prostatakrebs erwiesen hat (s. o.), waren die Notwendigkeit und der Bedarf an Bildgebungsmodalitäten, die diese Mängel kompensierten, immens. Mitte der 1980er Jahre wurde die Magnetresonanztomographie (MRT), mit hochqualitativen Bildern und der Möglichkeit einer detaillierten anatomischen Beurteilung der Prostata, als ein in der Prostatakrebs-Detektion erforderliches Diagnostikum vorgestellt (32). Zur Bestimmung der Tumorlokalisierung reichten die Bilder aus dieser Zeit jedoch aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht aus. Durch die über die folgenden Jahre sehr rasche Weiterentwicklung der MRT-Geräte, die immer wieder vorgenommenen Feinjustierungen der verwendeten Sequenzen und das durch stetigen Austausch hinzugewonnene Know-how wurde die MRT zu einem kaum mehr wegzudenkenden Diagnostikum bei Verdacht oder Bestätigung eines Prostatakarzinoms. Im Jahr 2012 sprach sich auch der Prostata-Ausschuss der Europäischen Gesellschaft für Urogenitalradiologie (ESUR) für den Einsatz der multiparametrischen MRT (mpMRT) in der Routineversorgung von Männern mit vermutetem oder bestätigtem Prostatakrebs aus (33). Hierzu entwickelte die ESUR Richtlinien, um die Verwendung von mpMRT bei der Prostatakrebs-Bildgebung zu standardisieren (*PI-RADS, Prostate Imaging-Reporting and Data System*) (33).

1.2.1 Technik

Die multiparametrische MRT der Prostata erfolgt in der Regel mit einem 1,5- oder 3-Tesla-MRT-System, wobei im Beckenbereich üblicherweise eine Mehrkanal-Phased-Array-Empfängerspule verwendet wird. Eine endorektale Spule kann das Signal-Rausch-Verhältnis verbessern und wurde insbesondere früher als vorteilhaft angesehen – vor allem bei adipösen Patienten oder bei der Nutzung älterer 1,5-Tesla-Geräte. Ihr Einsatz ist jedoch mit Einschränkungen im Patientenkomfort, möglichen Bildartefakten und einer verlängerten Untersuchungsdauer verbunden (34). Derzeit besteht kein allgemeiner Konsens bezüglich ihres routinemäßigen Einsatzes (35).

Die multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata basiert auf der Kombination hochauflösender anatomischer mit zwei funktionellen Sequenzen (21). Zur anatomischen Darstellung haben sich klassischerweise die T1- und T2-gewichteten Sequenzen (T1w und T2w) durchgesetzt (21). Vor allem die hochaufgelösten T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo- bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen stellen den wichtigsten Baustein der Prostata-MRT dar (21). In der sonst hyperintensiven peripheren Zone der Prostata lassen sich die meist hypointensen Prostatakarzinome in diesem Bereich gut abgrenzen (21). Die rasche Verbesserung der mpMRT-Technologie machte die Ergänzung um weitere, funktionelle Sequenzen wie die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI, engl. diffusion weighted imaging), die dynamisch kontrastverstärkte Bildgebung (DCE, engl. dynamic contrast-enhanced) und/oder die Magnetresonanz-Spektroskopie-Bildgebung (MRS) möglich (21). Empfohlen werden aktuell die DWI und die DCE, da die MRS nach aktuellem Stand keinen diagnostischen Mehrwert liefert (36, 37).

Die DWI funktioniert nach dem physikalischen Prinzip der Diffusion, wobei die zufällige Ausbreitung von Teilchen zu einer homogenen Verteilung und einer vollständigen Durchmischung führt (21). In nicht malignem Prostatagewebe ist die Bewegung von Wassermolekülen relativ frei, in kanzerösem hingegen ist sie aufgrund des größeren Volumens des Drüsenepithels und der hohen Zelldichte stark gehemmt (38). Quantifiziert wird diese Diffusionseinschränkung mittels des berechneten scheinbaren Diffusionskoeffizienten ADC (*apparent diffusion coefficient*) und der Erzeugung einer sogenannten ADC-Karte, in der die malignen Zellveränderungen hypointens zum übrigen Gewebe zur Darstellung kommen (21).

Die DCE ist ein MRT-Verfahren, das zur Charakterisierung der Gefäßeigenschaften von Gewebe eingesetzt wird. Dabei wird dem Patienten ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel (KM) injiziert, so dass die dynamische Aufnahme des KM im betreffenden Gewebe beobachtet werden kann. Ähnlich wie bei anderen Krebsarten kommt es beim Prostatakarzinom zu einem frühen und stärkeren Enhancement und einem schnelleren Washout als im gesunden Gewebe (39), was auf die mit Tumoren verbundene Neovaskularisation zurückzuführen ist (40). Im Vergleich zu normalen Gefäßen ist die Permeabilität von Tumorblutgefäßen aufgrund der schwachen Integrität der Gefäßwand in der Regel höher (41).

Die Ergänzung um zwei funktionelle Sequenzen erhöht die Sensitivität und den positiv prädiktiven Wert (ppV) der MRT signifikant. Bei einer Studie von Turkbey et al. aus dem Jahr 2011 ergab die Verwendung aller vier MRT-Sequenzen in der Untersuchung von Läsionen in der peripheren Zone der Prostata einen ppV von 98 % gegenüber einem von 69 % bei alleiniger Verwendung von T2w-MRT-Bildern (42).

1.2.2 Indikationen

Da die Bildgebung der Prostata mittels MRT in den vergangenen zwei Dekaden einen immensen Fortschritt hinsichtlich ihrer Qualität erfahren hat, wird der Einsatz in allen internationalen Leitlinien zunehmend relevanter.

Während sich die deutsche S3-Leitlinie in der Vergangenheit noch etwas zurückhaltend ausgedrückt hatte, empfiehlt sie die mpMRT in ihrer aktuellen Version (Version 7 vom Mai 2024) – ebenso wie die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) aus dem Jahr 2023 und die aktuelle US-amerikanische NCCN-Leitlinie vom März 2024 – nun bereits vor der ersten Biopsie als Primärdiagnostikum (11, 43, 44). Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz in der Primärdiagnostik ist die Erfüllung erforderlicher Qualitätskriterien, da sich die Wahl des MRT-Gerätes, der Sequenzen und der Sequenzprotokolle wesentlich auf die Aussagekraft der Untersuchung auswirkt. Die Leitlinien begründen den Einsatz in der Primärdiagnostik mit der Vermeidung unnötiger Biopsien sowie der Reduktion klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome – ganz im Sinne der Vermeidung der viel diskutierten Übertherapie (1, 11, 43, 44). Sie weisen allerdings auch darauf hin, dass ein negatives mpMRT die Möglichkeit einer Krebserkrankung nicht ausschließt und zudem Biomarker und/oder die PSA-Dichte bei der Entscheidung, ob bei einem Mann

mit einem negativen mpMRT-Ergebnis eine Biopsie vermieden werden kann, berücksichtigt werden sollten (1, 11, 43, 44).

Eine klare Empfehlung für eine Bildgebung mittels mpMRT gibt es in der aktuellen S3-Leitlinie im Falle einer negativen systematischen Biopsie und eines weiterhin klinischen Verdachts eines Prostatakarzinoms (1, 11). Sinn und Zweck des bildgebenden Verfahrens in diesem genannten Setting ist eine gezielte Re-Biopsie. Hierbei zeigten mehrere Übersichtsarbeiten, auf deren Grundlage die Empfehlung der Leitlinie basiert, dass der Einsatz der MRT und eine anschließende gezielte Biopsie die Detektion klinisch signifikanter Karzinome deutlich verbessert – im Vergleich zu einer erneuten ausschließlich systematischen Biopsie (45). Siddiqui et al. konnten in einer Kohortenstudie, bestehend aus 1003 Patienten, zeigen, dass der kombinierte Einsatz aus MRT-gezielter und systematischer Biopsie die Sensitivität auf 85 % erhöht (45). Diese und weitere unterstützende Ergebnisse aus anderen Studien geben Anlass für die Empfehlung, nach negativer Erstbiopsie einen kombinierten Einsatz aus MRT-gestützter und systematischer Biopsie zu veranlassen (s. Kapitel 1.3.3).

1.2.3 Standardisierte Befundung mittels PI-RADS

Aufgrund des weltweit zunehmenden Einsatzes der mpMRT zur Erkennung und Risikostratifizierung von klinisch signifikantem Prostatakrebs besteht weiterhin großer Bedarf an der Standardisierung der MRT-Technik, -Durchführung und -Befundung. Um diese Anforderungen zu erfüllen, erschien im Jahr 2012 die Leitlinie der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), deren Kern das *Prostate Imaging-Reporting and Data System* (PI-RADS) war und die Empfehlung zu ebendiesen Standardisierungen gab (33). Das *American College of Radiology*, die *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) und die *AdMeTech Foundation* hatten 2016 ein internationales Expertengremium einberufen, um die PI-RADS-Richtlinie mit einer neuen Version 2.0 weiterzuentwickeln (46). Im Jahr 2019 erfolgten mit der aktuellen Version 2.1 weitere Modifikationen (35).

Die PI-RADS-Richtlinien geben im Appendix eine strukturierte Befundvorlage vor, die die Befundkonsistenz und -vergleichbarkeit verbessern sowie die intra- und interdisziplinäre Kommunikation erleichtern soll. Für die Beschreibung der Lokalisation eines Befundes und die Kommunikation an den zuweisenden Arzt (Urologen) geben die PI-RADS-Richtlinien Lokalisationsschemata an. Die aktuelle Regionenkarte

umfasst insgesamt 41 Regionen (s. *Abb. 2*). Die Prostata wird hierbei entlang der Harnröhre in rechts/links, anterior/posterior und apikal/medial/basal gegliedert. Die Läsionen werden zusätzlich den McNeal-Zonen zugeordnet: periphere Zone (PZ), Transitionalzone (TZ), zentrale Zone (CZ) oder anteriores fibromuskuläres Stroma (AFS). Zur Standardisierung der Befundung gehört auch ein allgemeingültiges Bewertungssystem von MRT-Läsionen in der Prostata, welches bereits in der initialen PI-RADS-Version (v1) vorgestellt wurde und im Grundsatz gleichblieb. Hierbei erhält eine Läsion in jeder Sequenz (T2, DWI, DCE) eine einzelne Bewertung von 1-5 und einen abschließenden Läsionsscore, der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms (csPCa) angibt (s. *Tabellen 2 und 3*). Sind die T2-Sequenz und die diffusionsgewichteten Bilder (DWI) von diagnostischer Qualität, hat die DCE eine untergeordnete Rolle. Wenn die DWI in der PZ jedoch PI-RADS 3 ist, kann eine positive DCE die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass es sich bei dem Befund um ein klinisch signifikantes Karzinom handelt, und die Bewertungskategorie auf PI-RADS 4 anheben (s. *Tabelle 2*).

Die finale PI-RADS-Gesamtklassifikation gibt nun noch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms für den Patienten an (s. *Tabelle 4*). In PI-RADS v2.1 gilt ein Karzinom als klinisch signifikant, wenn es folgende Kriterien erfüllt: Gleason Score $\geq 7a$ und/oder Volumen $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ und/oder extraprostatistische Ausdehnung.

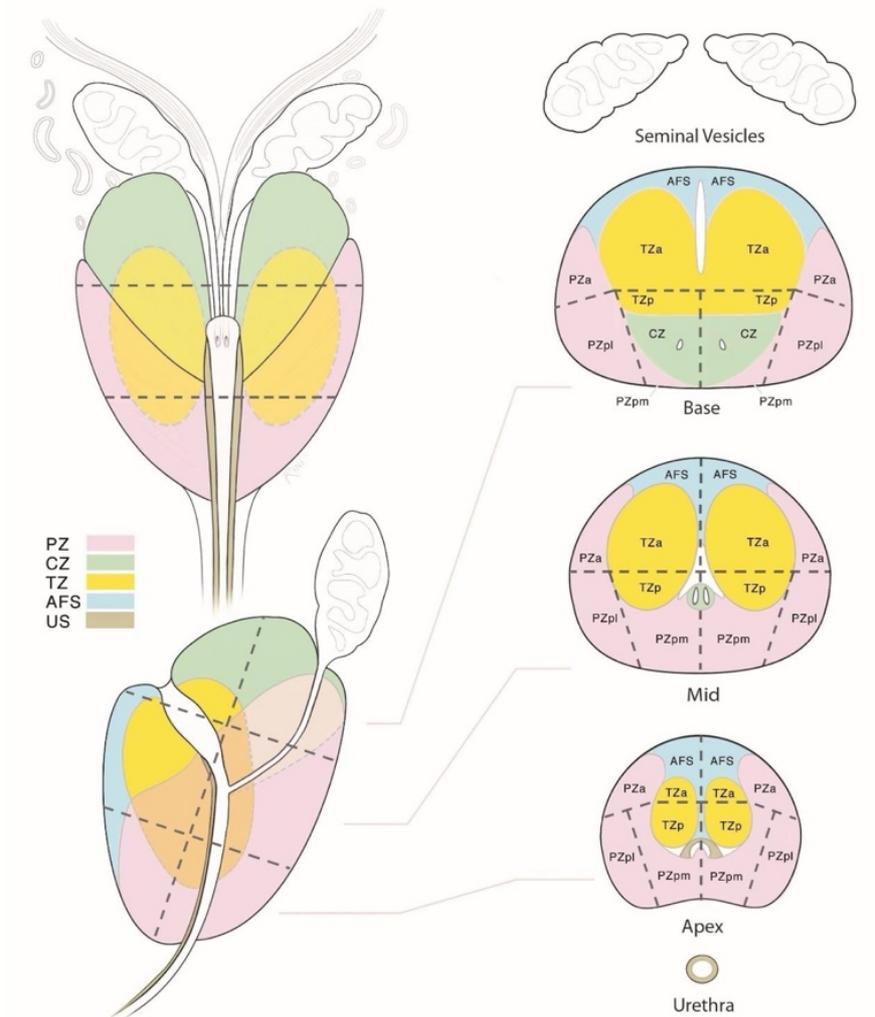


Abb. 2: Sektorenkarte nach PI-RADS v2.1 (35).

Segmentierungsmodell mit 41 Regionen: 38 für die Prostata, zwei für die Samenblasen und eine für den äußeren Harnröhrenschließmuskel. Die Prostata wird in der axialen Ebene durch eine vertikale Linie durch die Mitte in rechts/links und durch eine horizontale Linie durch die Mitte der Drüse in anterior/posterior unterteilt. Die rechte und die linke periphere Zone (PZ) an der Prostatabasis, in der Drüsenmitte und am Apex sind jeweils in drei Abschnitte unterteilt: anterior (a), medial posterior (mp) und lateral posterior (lp). Die rechte und die linke Übergangszone (TZ) an Prostatabasis, Mitteldrüse und Apex sind jeweils in zwei Abschnitte unterteilt: anterior (a) und posterior (p). Das anteriore fibromuskuläre Stroma (AS) ist an der Prostatabasis, der Mitteldrüse und dem Apex in rechts/links unterteilt. Die Samenbläschen (SV) sind in rechts/links unterteilt.

Periphere Zone				
	<u>DWI</u>	<u>T2w</u>	<u>DCE</u>	<u>Gesamt</u>
PI-RADS	1	1-5	1-5	1
	2	1-5	1-5	2
	3	1-5	-	3
			+	4
	4	1-5	1-5	4
5	1-5	1-5	5	

Tabelle 2: PI-RADS Bewertung einzelner Läsionen in der peripheren Zone (PZ) (35)

PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung; T2w = T2-gewichtete Sequenzen; DCE = dynamische Kontrastmittel-gestützte Sequenzen

Transitionszone					
	<u>T2w</u>	<u>DWI</u>	<u>DCE</u>	<u>Gesamt</u>	
PI-RADS	1	1-5	1-5	1	
	2		≤ 3	1-5	2
			≥ 4	1-5	3
	3		≤ 4	1-5	3
			5	1-5	4
	4	1-5	1-5	4	
5	1-5	1-5	5		

Tabelle 3: PI-RADS-Bewertung einzelner Läsionen in der Transitionszone (TZ) (35)

PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; DWI = Diffusionsgewichtete Bildgebung; T2w = T2-gewichtete Sequenzen; DCE = dynamische Kontrastmittel-gestützte Sequenzen

Gesamtscore	Bewertung	Empfohlene Konklusion
PI-RADS 1	klinisch signifikantes Prostatakarzinom sehr unwahrscheinlich	kein auffälliges Areal nachweisbar → urologische Kontrollen (PSA etc.) → MRT-Kontrolle bei PSA-Elevation
PI-RADS 2	klinisch signifikantes Karzinom unwahrscheinlich	
PI-RADS 3	nicht eindeutiger bzw. kontrollbedürftiger Befund	Kontrollbedürftig → MRT-Kontrolle nach 12-24 Monaten
PI-RADS 4	klinisch signifikantes Karzinom wahrscheinlich	auffälliger abklärungsbedürftiger Befund → MR-gezielte Biopsie sollte erfolgen, ggf. kombiniert mit systematischer Biopsie
PI-RADS 5	klinisch signifikantes Karzinom sehr wahrscheinlich	hochgradiger Verdacht eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms → zeitnahe MR-gezielte Biopsie sollte erfolgen, ggf. kombiniert mit systematischer Biopsie

Tabelle 4: PI-RADS v2.1 Gesamtklassifikation und empfohlene Konklusionen (21)

PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSA = Prostataspezifisches Antigen

1.2.4 Klinische Implikationen der Prostata-MRT

Wie in Kapitel 1.2.2 ausführlich beschrieben, fand die multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata immer mehr Zuspruch in den internationalen sowie auch in den nationalen Leitlinien. Unterstützend waren hierbei einige relevante Studien, die die klinische Bedeutung der mpMRT bei der Prostatakarzinom-Diagnostik detaillierter untersuchten und den an den Leitlinien beteiligten Gesellschaften die Möglichkeit gaben, die Bildgebung mittels MRT in einen sinnvollen diagnostischen Kontext zu bringen. Im Jahr 2017 wurde in der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet“ eine wichtige multizentrische Studie (*PROMIS – Prostate MR imaging study*) veröffentlicht, die sich mit der Frage beschäftigte, ob die mpMRT als eine Art Triage-System eingesetzt werden könne, um unnötige Biopsien zu vermeiden und die diagnostische Genauigkeit zu verbessern. Die Autoren konnten bei einer Kohorte von 576 Patienten zeigen, dass man durch den Einsatz der mpMRT (vor einer Biopsie) bei 27 % der Patienten eine Primärbioptie hätte vermeiden können (47). Zudem könnten bis zu 18 % mehr Fälle von klinisch-signifikantem Prostatakarzinom entdeckt werden, wenn man transrektale Ultraschallbiopsien (TRUS-Biopsien) auf Grundlage der mpMRT-Befunde durchführen würde (47). Schlussendlich zeigte die PROMIS-Studie auch, dass der Einsatz der mpMRT vor Durchführung einer Biopsie die Überdiagnose von klinisch nicht signifikantem Krebs reduzieren kann (47).

1.3 Prostatabiopsie

Seit den ersten dokumentierten Prostatabiopsien in den 1920er Jahren, bei denen das in der digital-rektalen Untersuchung auffällige Prostatagewebe durch einen perinealen Schnitt zwischen den Sitzbeinhöckern, der sorgfältigen Freipräparation der Fossa ischioirectalis und dem Eröffnen der Prostatakapsel entnommen wurde, haben sich die Prostatabiopsien bis heute, mit dem Einsatz der bildgebenden Technologien und minimal-invasiver Biopsiegeräte, deutlich weiterentwickelt (48). Jede der im vergangenen Jahrhundert neu- und weiterentwickelten Biopsiemethode zeigte nach einiger Beobachtungszeit und mit zunehmender Studienlage seine ganz eigene Schwachstelle, die viele Ärzte und Forschende zur Optimierung der Methodik bzw. Entwicklung neuartiger Methoden motivierte. Es gilt hierbei, ein Verfahren zu finden, das alle Areale der Prostata trotz ihrer anatomisch ungünstigen Lage erreicht, das

möglichst aseptisch durchzuführen ist, potenzielle Nebenwirkungen wie Einschränkung der Miktions- und Sexualfunktion minimal hält und das signifikante Karzinomgewebe präzise trifft.

1.3.1 Systematische Prostatabiopsie (SB)

Die Entwicklung der Ultraschallbildgebung verdrängte die bis weit in das letzte Drittel des 20. Jahrhunderts fingergeführten Prostatabiopsietechniken. Die ersten klinisch brauchbaren Ultraschallbilder der Prostata wurden 1974 von Watanabe et al. dokumentiert (49). In den darauffolgenden Jahren zeigte sich jedoch – trotz aller Bemühungen, die Sondentechnik weiter zu verbessern und die Ultraschallsonde direkt mit der Biopsienadel durch eine besondere Konstruktion zu verbinden –, dass die TRUS als Diagnoseinstrument nicht spezifisch genug ist und seine Grenzen hat. Hodge et al. veröffentlichten, als Reaktion auf dieses Erkenntnis, 1989 eine die moderne Ära der Prostatabiopsien einläutende Arbeit, die einen Vergleich zwischen der Entnahme tastbarer bzw. sonographisch auffälliger Areale der Prostata mit einer systematischen Vorgehensweise (Sextanten-Technik; Gewebeentnahme an der Spitze, Mitte und Basis jedes Prostatalappens) bot (50). Mit letzterer Methodik wurden 9 % mehr Krebsfälle diagnostiziert als mit der „gezielten“ Biopsie palpatorisch oder sonographisch suspekter Herde (50). Hierauf basiert die, heutzutage meist noch als Goldstandard verstandene, systematische Prostatabiopsie, deren Durchführung und aktueller Stellenwert im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

Die transrektale Ultraschallbiopsie der Prostata (TRUS-GB) wird nach Antibiotikaprophylaxe in Lokalanästhesie (periprostatischer Nervenblock) ambulant durchgeführt. Sie folgt einem festgelegten Schema, nach dem die Prostata für gewöhnlich in sechs Sektoren (Apex/Mitte/Basis jeweils des rechten und linken Prostatalappens) unterteilt wird. Aus jedem Sektor werden zwei Stanzungen (eine aus dem medialen, die andere aus dem lateralen Anteil) entnommen. In der systematischen Übersichtsarbeit von Eichler et al. aus dem Jahr 2006 wurden verschiedene systematische Prostatabiopsiemethoden verglichen, um ein optimales Schema zu ermitteln (51). Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Detektionsrate mit der Anzahl entnommener Biopsiezylinder positiv korreliert, eine Entnahme von mehr als 12 Stanzzyklern jedoch keinen signifikanten Mehrwert lieferte und sich die Rate der unerwünschten Ereignisse mit Zunahme der Zylinderanzahl erhöhte (51).

Dementsprechend wird die Anzahl von 10-12 Stanzzyllindern als optimaler Kompromiss aus hoher Detektions- und geringer Komplikationsrate gehalten und in den Leitlinien empfohlen (1, 11).

Neben der häufiger angewandten Ultraschallbiopsie über einen transrektalen Zugang der Biopsienadel (TRUS-GB) sprechen sich einige Urologen für einen transperinealen Zugangsweg (TP-GB) aus. Hierbei wird die Ultraschallsonde in das Rektum eingeführt und die Biopsieproben werden über das Perineum (Damm) entnommen. In der Regel erfolgt die Gewebeentnahme über diesen Zugangsweg, anders als bei der unter Lokalanästhesie durchgeführten TRUS-GB, in Intubationsnarkose. Gründe für den wahlweise bevorzugten transperinealen Zugang seien vor allem die bei transrektaler Biopsie verursachten Komplikationen (rektale Blutungen, Hämaturie, akuter Harnverhalt, Fieber und Sepsis). Das Risiko einer Sepsis ist hierbei in den letzten Jahren, durch immer mehr multiresistente Bakterien in der Rektalflora, gestiegen (52, 53). Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse zeigte beim Vergleich der beiden Verfahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit (RR 0,94, 95 %-KI 0,81-1,10) (54). Weiterer Endpunkt war auch hier die Komplikationsrate im Vergleich. Es zeigte sich, dass der TP-Ansatz die Patienten signifikant vor rektalen Blutungen und Fieber schützte, er jedoch auch signifikant die Schmerzen der Patienten erhöhte (54).

Neben der Vermeidung bzw. Reduzierung postinterventioneller Komplikationen soll der transperineale Zugangsweg auch einen besseren Zugang zu anterioren und apikalen Prostataregionen gewährleisten. Die Schwierigkeit, ein Prostatakarzinom der anterioren Zone mittels TRUS-GB zu diagnostizieren, wurde von Bott et al. deutlich aufgezeigt (55). In einer Übersichtsarbeit von Ortner et al. wurden zahlreiche Studien vorgestellt, die zeigten, dass der transperineale Zugang bei anterioren Läsionen – aufgrund des direkten anatomischen Zugangs – bessere Detektionsraten erzielt (56). Trotz oder gerade wegen diverser Für- und Wider-Argumente gibt es hier keine klare Empfehlung für die eine oder andere Variante seitens der nationalen und internationalen Leitlinien.

Erfüllen Patienten die notwendigen Kriterien (s. Kapitel 1.1.3) für eine histologische Abklärung der Prostata bzw. ihrer palpatorisch oder sogar bildgebend auffälligen Areale, rät die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) in ihrer aktuellen S3-Leitlinie zu einer Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer (TRUS) Kontrolle (1, 11). Andere internationale Leitlinien empfehlen – entgegen der evidenzbasierten

Empfehlung seitens der deutschen Leitlinie – keinen exakten Grenzwert des PSA-Wertes (z. B. EAU-Leitlinie) oder gar einen Grenzwert von 3 ng/ml bei Erstbestimmung (NCCN-Leitlinie) (43, 44). Übereinstimmend schlagen die Leitlinien vor, dass bei der Entscheidung für bzw. gegen eine histologische Abklärung mittels invasiver Prostatabiopsie Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden sollten. Eine Prostatabiopsie sollte nur bei einer Lebenserwartung von mind. 10 Jahren erfolgen. Obwohl die TRUS-GB weiterhin als Goldstandardverfahren gilt, deuten einige Punkte auf einen baldigen Paradigmenwechsel in der bioptischen Diagnostik des Prostatakarzinoms hin. Die systematische Entnahme von Stanzzyllindern bei der 12-Kern-Biopsie der Prostata kann nur ca. 0,04 % der gesamten Drüse erfassen und zeigt, wie oben bereits beschrieben, vor allem im anterioren Apex oder im anterioren fibromuskulären Stroma schlechte Detektionsraten (57, 58). In einer Reihe von Studien wurde zudem festgestellt, dass eine schlechte Korrelation zwischen dem bei der systematischen Biopsie ermittelten Gleason Score und dem im Prostatektomiepräparat gefundenen Wert besteht. So wurden, nach zahlreichen Studien, die Gleason Scores aus den Biopsien in 21-54 % der Fälle – in der endgültigen Pathologie nach Prostataentfernung – auf einen höheren Wert gestuft (59). Eine weitere Problematik ist die hohe Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome in der TRUS-GB (60). Diese den Stellenwert der TRUS-GB limitierenden Faktoren haben zur Suche nach alternativen bzw. ergänzenden Ansätzen zur Prostatabiopsie geführt.

1.3.2 MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (FUS-GB; TB)

Wie in Kapitel 1.2 bereits beschrieben, bedeutete die (Weiter-)Entwicklung der multiparametrischen MRT (mpMRT) einen deutlichen Fortschritt in der Prostatakarzinom-Diagnostik. Die Möglichkeit, eine maligne Läsion der Prostata in der MRT zu erkennen, sie relativ genau abzugrenzen und zu messen, führte zur Entwicklung von drei MRT-gesteuerten Prostatabiopsie-Verfahren: Diese sind die kognitive MRT/US-Biopsie, die MRT/US-Fusionsbiopsie und die MRT-in-bore-Biopsie (s. Kapitel 1.3.3). Bei der kognitiven MRT/US-Biopsie entnimmt der Arzt eine Gewebeprobe an einer Stelle, die mit Hilfe eines Ultraschalls visuell abgeschätzt wird und von der angenommen wird, dass sie der im zuvor erfolgten MRT als verdächtige Läsion gewerteten Stelle entspricht. Dieses Biopsieverfahren ermöglicht dem

Urologen somit die Berücksichtigung des mpMRT-Befundes ohne größeren zeitlichen oder apparativen Mehraufwand. Diesem Vorteil stehen jedoch mehrere nachteilige Faktoren gegenüber. Die diagnostische Genauigkeit der kognitiven Biopsiemethode wird u. a. stark von der Kommunikation zwischen Radiologen und Urologen, der Expertise des Biopseurs sowie der MRT- und Ultraschall-Technik beeinflusst. Ihr Stellenwert hat mit den jüngsten Fortschritten in der digitalen Technologie der Bildfusion abgenommen.

So kam es, dass die softwaregestützte MRT/US-Fusionsbiopsie, die die Vorteile der MRT (hoher Eigenkontrast und Erkennbarkeit der Läsion) und des transrektalen Ultraschalls (Echtzeitführung) vereint, die heutzutage am häufigsten verwendete MRT-gestützte Biopsie der Prostata ist. Sie ermöglicht es dem Bediener, die Prostata mit Ultraschall darzustellen und die zuvor erstellten und teilweise kommentierten MRT-Bilder mit dem Echtzeit-Ultraschall zu überlagern. Hierfür erfolgt zunächst eine Segmentierung der Prostata sowohl im MR- als auch im Ultraschall-Bild. Dies bedeutet, dass Volumen und Begrenzung der Prostata in beiden Methoden digital bestimmt werden und mit der softwarebasierten Rekonstruktion aus einem zweidimensionalen Bild ein dreidimensionales erzeugt wird. Anschließend erfolgt die Registrierung beider Datensätze, um eine Fusion der beiden erzeugten Bilder zu ermöglichen. Hierfür verwenden die Geräte entweder eine starre oder eine elastische Bildregistrierung. Diese Registrierungsverfahren kompensieren die unterschiedlichen Positionen und Verformungen der Prostata zwischen MRT und TRUS, indem sie die Prostata-Landmarken ausrichten oder konturieren. Während die starre Registrierung lediglich Unterschiede in der Rotations- und Translationsausrichtung zwischen MRT und TRUS – ohne Veränderung der Prostataform – korrigiert, berücksichtigt die elastische Registrierung die Verformung der Prostata, z. B. durch die TRUS-Sonde, die endorektale Spule im MRT oder die Blase (61, 62).

Ein negativer Aspekt der MRT/US-Fusionsbiopsie, besonders im Vergleich mit der systematischen Biopsie, ist der zeitliche Mehraufwand, der sich jedoch mit zunehmender Expertise und technischer Weiterentwicklung deutlich verringern lässt. Ein weiterer bedeutender Nachteil ist die fehlende Möglichkeit, genau zu dokumentieren, ob die Biopsienadel auch exakt das in der MRT beschriebene tumorsuspekte Areal getroffen hat, da sich dieses im Ultraschall meist nicht eindeutig darstellt. Eine Lösung dieses Problems bietet die MRT-in-bore-Biopsie, deren Prinzip und Stellenwert in den nachfolgenden Ausführungen genauer beschrieben werden.

1.3.3 MRT-in-bore-Biopsie (IB-GB)

Noch vor der Entwicklung der zuvor beschriebenen Fusionsbiopsie berichtete Anfang der 2000er Jahre eine Gruppe Forscher an der Harvard University von einem neuartigen Prostatabiopsieverfahren, das bei einem Patienten mit Verdacht auf Prostatakrebs durchgeführt wurde, der aufgrund einer vorangegangenen Proktokolektomie (bei Colitis ulcerosa) nicht für die TRUS-gesteuerte Standardtechnik in Frage kam. Hierbei handelte es sich um die transperineale Entnahme von Prostatagewebe direkt in einem 0,5-Tesla-MRT, um die Biopsienadel genau an die Stelle der Läsion zu führen, die auf einem vor der Biopsie durchgeführten 1,5-Tesla-MRT-Scan festgestellt worden war (63, 64). Engelhard et al. lieferten mit ihrer Studie aus dem Jahr 2006 ein für diese Biopsietechnik sehr zuversichtliches Ergebnis (65). Hierfür wurden bei 37 Patienten mit einem Anstieg des PSA-Wertes und mind. einer tumornegativen TRUS-geführten Sextantenbiopsie der Prostata in der Vorgeschichte eine MRT-geführte Biopsie durchgeführt, in der sich bei 14 Patienten (37 %) ein Adenokarzinom der Prostata zeigte (65). In ihrer Schlussfolgerung heißt es entsprechend, dass die MR-gesteuerte Prostatabiopsie bei Patienten mit negativen TRUS-gesteuerten Prostatabiopsien zu einer Steigerung der positiven Tumorbiopsieergebnisse führen kann (65).

Mit der MRT-in-bore-Biopsie lässt sich eine MRT-verdächtige Läsion im Prostatagewebe – ohne eine Bildfusionstechnologie – direkt „in der Röhre“ (in bore) biopsieren. Sie gilt als das genaueste MR-gestützte Biopsieverfahren und sollte bei Patienten mit negativer systematischer Biopsie bzw. Fusionsbiopsie, jedoch eindeutig auffälligem MRT-Areal, oder auch bei kleinen, mit den herkömmlichen Biopsiemethoden kaum zu erreichbaren Arealen in Betracht gezogen werden. Kontraindikationen für die Durchführung einer Biopsie in der MRT-Röhre sind i. d. R. Herzschrittmacher und/oder weitere nicht MRT-taugliche implantierte Devices (21). Grundsätzlich erfolgt die Gewebsentnahme bei der MRT-in-bore-Biopsie heutzutage über einen transrektalen Zugangsweg. Zur Vermeidung potentieller Nebenwirkungen, resultierend aus dem Einbringen fäkaler Keime in die Blutbahn, wird eine antibiotische Abdeckung vor dem Eingriff empfohlen (z. B. intravenöse Single-shot-Antibiose eines Cephalosporins eine Stunde vor der Intervention) (21). Die Patienten werden für die Biopsie in einer für sie bestmöglich komfortablen Position mit dem Kopf voran und in Bauchlage in den MR-Scanner gelegt. Zur Schmerzvermeidung wird vor dem

Einführen der Nadelführung die rektale Schleimhaut über eine digital-rektale Untersuchung mit einem Lokalanästhetikum-Gel örtlich betäubt (21). Alternativen zur lokalen Betäubung mittels Gel-Anästhesie wären die direkte Injektion eines Lokalanästhetikums zwischen Rektum und Prostata sowie ein periprostatischer Nervenblock, der vor der Intervention Ultraschall-geführt erfolgen sollte (21). Die korrekte Lage der Nadelführung (in direkter Nähe zur Prostata, ohne diese zu komprimieren oder zu verlagern) wird zunächst mittels einer sagittalen T2-HASTE-Sequenz kontrolliert, um dann im Anschluss eine axiale Messung zur weiteren Planung der Biopsie durchzuführen (21). Ist die Planung vollständig und die Nadel mittels Simulation ihres Verlaufs korrekt ausgerichtet, zeigt sich ein entscheidender Vorteil der MRT-in-bore-Biopsie bei der Probenentnahme: Als eine Art Erfolgskontrolle kann die Lage der Nadel mittels schneller T2-Sequenz (z. B. HASTE) kontrolliert werden („needle-in-scan“) (21). Sollte sich die Nadel nicht direkt im angestrebten Areal zeigen, kann eine erneute Stanze nach Korrektur der Nadelausrichtung erfolgen (21). In besonderen Fällen, v. a. bei Patienten mit einer abdominoperinealen Rektumexstirpation, wird ein transperinealer oder transglutealer Zugang gewählt (21).

1.4 Ziele der Arbeit

Die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ist nach aktuellen Leitlinien die zu empfehlende Standardbiopsie zur gezielten Abklärung der in der mpMRT auffälligen Prostataläsionen. Da bei der Fusionsbiopsie jedoch zwei unterschiedlich bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen, deren Bilddaten softwarebasiert überlagert werden, birgt diese Technik ein gewisses Fehlerpotential. Somit gibt es Patienten, die ein hochauffälliges Areal in der MRT zeigen und an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom erkrankt sind, jedoch eine negative MRT/Ultraschallbiopsie erhalten haben, welche den Tumor verpasst hat. Mögliche Gründe hierfür wären z. B. die Inkongruenz der fusionierten Bilder, die fehlende Möglichkeit, eine genaue Kontrolle der Nadelführung durchzuführen, sowie ein – für die Erreichbarkeit der Biopsienadel des Fusionssystems – kleines ungünstig gelegenes Areal der Prostata. Die genauere MRT-in-bore-Biopsie, mit ihrer Möglichkeit, die Lage der Nadel in zwei Raumrichtungen präzise zu kontrollieren und zu dokumentieren, kann in diesen Fällen zur frühzeitigen Diagnosestellung eine Alternative oder Ergänzung sein. Sie erfordert jedoch entsprechende Expertise, ist i. d. R. aufwendiger, kostenintensiver und aus

diesen Gründen in Deutschland weniger verfügbar, so dass sie als generelle primäre Methode selten Verwendung findet.

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit steht hierbei die Ermittlung der Gesamtdetektionsraten und der Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome in der MRT-in-bore-Biopsie in folgenden Szenarien:

- Patienten ohne Vorbiopsie,
- Patienten nach systematischer Biopsie,
- Patienten nach kombinierter systematischer Biopsie und Fusionsbiopsie sowie
- Patienten mit transglutealem Zugangsweg, bei denen eine transrektal Ultraschall-geführte Biopsie (z. B. bei Z. n. Rektumexstirpation bei kolorektalem Karzinom) nicht möglich ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Stellenwert der MRT-in-bore-Biopsie in der Primär- und Sekundärdiagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms sowie insbesondere deren Eignung als Backup-Verfahren nach negativer Fusionsbiopsie bei hohem klinischem Verdacht eines Karzinoms zu evaluieren.

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Auswertung eines 184 Patienten umfassenden Kollektivs. Es erfolgte eine umfassende Datensammlung aller Patienten, die sich im Zeitraum zwischen dem 08.01.2014 und dem 18.05.2022 am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf jeweils einer MRT-in-bore-Biopsie unterzogen. Die hierfür notwendigen Daten wurden den diversen – am Universitätsklinikum Düsseldorf verwendeten – klinischen Dokumentations- und Archivsystemen (v. a. CGM MEDICO KIS, GE Centricity PACS sowie dem Archiv- und Prozessmanagement-System PEGASOS) entnommen.

Voraussetzung für die Durchführung der MR-gezielten Biopsie war eine zuvor erfolgte diagnostische multiparametrische MRT (mpMRT) zur Klassifikation der suspekten intraprostatischen Läsionen und zur rechtfertigenden Indikationsstellung einer sich anschließenden Gewebeentnahme.

Ein bewilligter Ethikantrag mit der Studiennummer 2020-1221 liegt vor.

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Zu den rechtfertigenden Indikationen für die Durchführung der MRT-in-bore-Biopsie gehörten

1. ein erhöhter PSA-Serumspiegel und/oder ein klinisch auffälliger DRU-Befund sowie
2. ≥ 1 suspektes Areal in den mpMRT-Untersuchungen (mind. PI-RADS 4).

Es wurden dabei sowohl Patienten zur Primärdiagnostik als auch solche mit zuvor stattgehabten Biopsien eingeschlossen. Diese Biopsien waren entweder eine systematische transrektale Ultraschall-geführte Biopsie allein (engl. transrectal ultrasound guided prostate biopsy, TRUS-GB) oder eine Kombination aus TRUS-GB und MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (engl. fusion guided prostate biopsy, FUS-GB).

Das Gesamtkollektiv, bestehend aus 184 Patienten, reduzierte sich aufgrund folgender Ausschlusskriterien auf insgesamt 170 (s. Abb. 3):

- als PI-RADS 3 klassifizierte und damit nach aktueller PI-RADS-Version (v2.1) als „nur“ kontrollbedürftig definierte Läsion in der zuvor erfolgten mpMRT (n = 9) (66)
- Diagnose eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (csPCa) vor Durchführung der IB-GB (n = 2)
- Therapie eines zuvor histologisch gesicherten Prostatakarzinoms vor der MRT-in-bore-Biopsie (n = 3)

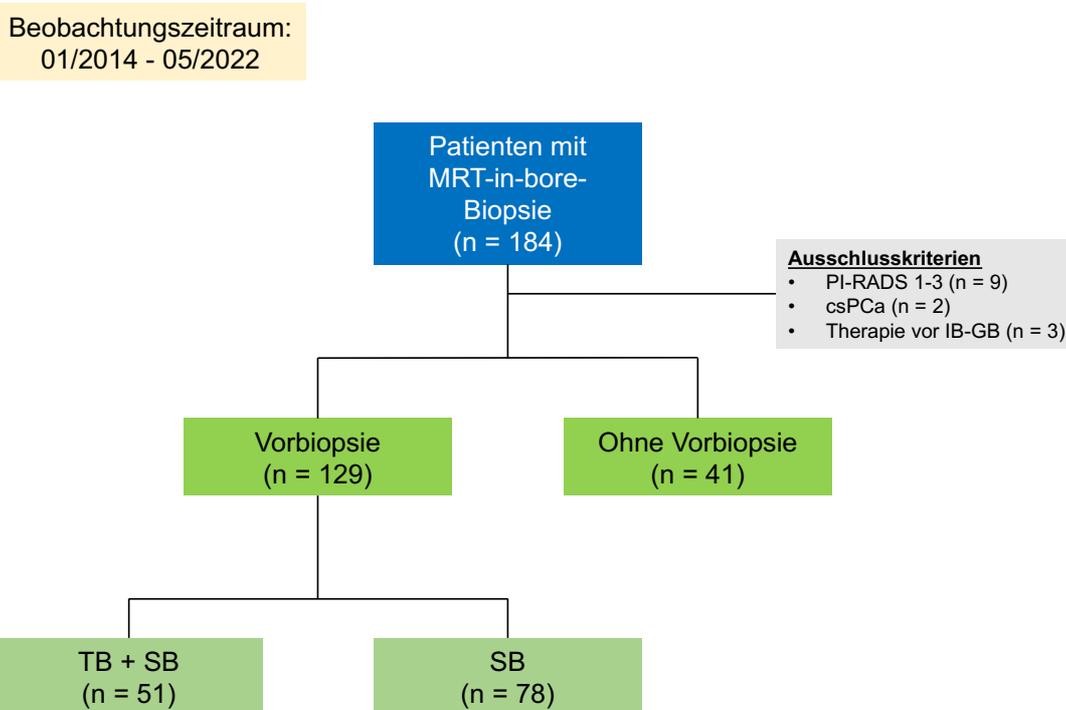


Abb. 3: Erstellung der Kohorte nach Ausschluss und Darstellung der Subgruppen.

PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie; TB = gezielte Biopsie (engl. targeted biopsy); SB = systematische Biopsie

Die Indikation zur Durchführung einer MRT-in-bore-Biopsie bei negativer Vorbiopsie bzw. Biopsie einer ISUP-1-Läsion in der Vergangenheit und weiterhin hochgradigem Tumorverdacht bestand bei $n = 129$. Hiervon erhielten 78 Patienten eine systematische Prostatabiopsie allein (SB) sowie 51 Patienten eine Kombination aus systematischer und gezielter MRT/US-Biopsie (SB plus TB). Zudem erfolgte die Durchführung der MRT-Biopsie bei 41 Patienten, die bisher nicht biopsiert wurden (Biopsie-naiv), jedoch mit mind. einer PI-RADS- ≥ 4 -Läsion und hohem klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert und/oder suspekter DRU) einen Grund zur weiteren Abklärung lieferten.

2.1.2 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die (Gesamt-)Detektionsrate der (klinisch signifikanten) Prostatakarzinome in der MRT-in-bore-Biopsie bei den Studienteilnehmern nach negativer FUS-GB, nach FUS-GB mit hierbei gesicherter ISUP-1-Läsion, nach systematischer Biopsie, bei Biopsie-naiven Patienten sowie bei den Studienteilnehmern mit erfolgter transglutealer IB-GB.

Sekundäre Endpunkte sind folglich die Analyse der Subkohorten hinsichtlich klinischer Parameter (PSA, PSA-Dichte ...) und MRT-Parameter sowie der Lokalisierung der Läsionen.

2.2 Untersuchungen

2.2.1 mpMRT der Prostata

Es erfolgte bei allen 170 eingeschlossenen Patienten vor jeder MR-gezielten Biopsie mind. eine multiparametrische MRT (mpMRT) zur erneuten Indikationsstellung und Planung der sich anschließenden Gewebeentnahme.

Die MRT-Untersuchung der Prostata fand zum größten Teil am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf statt. In wenigen Ausnahmefällen ($n = 22$) wurden auch – insofern die intern vorausgesetzten Qualitätsstandards der Bildgebung erfüllt wurden – von externen radiologischen Instituten vorgenommene MRTs akzeptiert.

Die mpMRT-Aufnahmen am Universitätsklinikum Düsseldorf fanden an einem 3-Tesla-MRT-Gerät der Firma Siemens (Magnetom Trio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer 6-Kanal-Phased-Array-Körperspule statt. Das Untersuchungsprotokoll umfasste zur anatomischen Darstellung der Prostata standardmäßig die T1 (T1w)- und T2-gewichtete (T2w) Bildgebung in transversalen, koronaren sowie sagittalen Ebenen. Gemäß den PI-RADS-Richtlinien erfolgten zusätzlich die funktionellen Sequenzen als diffusionsgewichtete (DWI) und dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE-MRI).

Die Zuordnung der karzinomverdächtigen Läsionen innerhalb der Prostata erfolgte anhand des von Dickinson et al. im Jahr 2011 vorgestellten Schemas (67) (s. Abb. 4). Mit der Einführung der überarbeiteten Empfehlungen zur strukturierten radiologischen Befundung der Prostata nach PI-RADS (Version 2) Anfang 2015 wurde dieses Schema angepasst und die Bezeichnung der einzelnen Regionen modifiziert (46). Da die ersten für diese Arbeit erhobenen Daten aus dem Jahr 2014 stammen, also vor Einführung der zweiten PI-RADS-Version, erfolgte die Befundung der Prostataläsionen nach dem ursprünglichen Schema, an dem daher festgehalten wurde. Bei Vorliegen mehrerer tumorsuspekter Läsionen innerhalb einer Prostata-drüse wurde jeder einzelnen ein individueller PI-RADS-Score zugewiesen. Die Läsion mit dem höchsten Score wurde gemäß den Konsensusempfehlungen als Indexläsion definiert (46).

Für den Fall, dass die extern durchgeführte mpMRT und der schriftliche Befund nicht sicher konkordant waren, wurden die externen Bilder von einem Uroradiologen des hiesigen Instituts mit langjähriger Erfahrung in der bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms zusätzlich befundet und es wurde, wenn nötig, eine Korrektur der Läsionsbewertung vorgenommen.

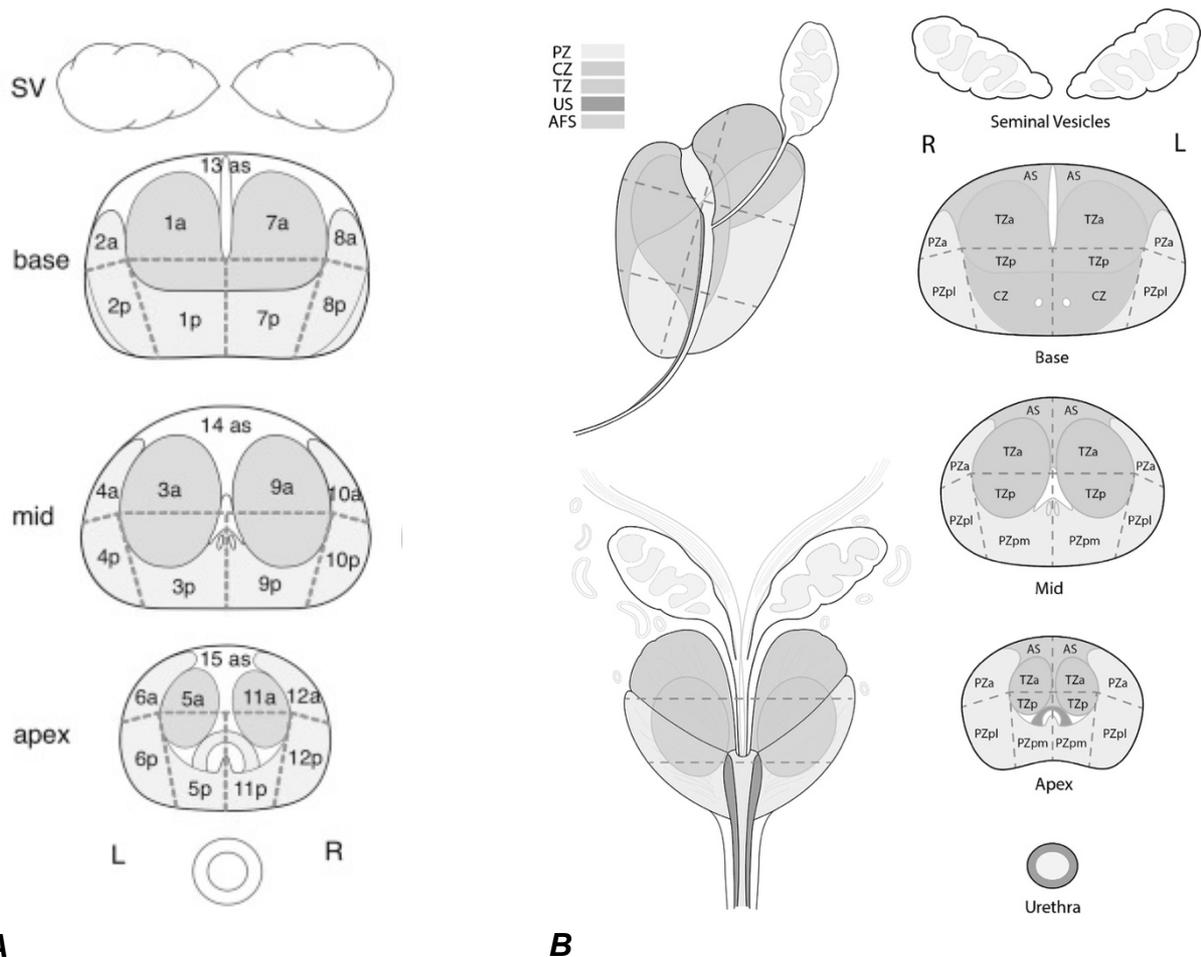


Abb. 4: Sektorenkarte PI-RADS v1 (A (67)) vs. PI-RADS v2 (B (46)).

(A) Sektorenkarte PI-RADS v1 mit 27 Regionen. Zwölf hintere (p) und zwölf vordere (a) Drüsenregionen – mediolobär und lateral an der Basis, in der Mitte und am Apex. Drei zentrale Regionen des anterioren Stromas (as). (B) Sektorenkarte PI-RADS v2 mit 39 Regionen. a = anterior; AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma; AS = anteriores fibromuskuläres Stroma; CZ = zentrale Zone; L = links; p = posterior; pl = lateral posterior; pm = medial posterior; PZ = periphere Zone; R = rechts; TZ = Transitionszone; US = urethraler Sphinkter.

2.2.2 MRT/US-Fusionsbiopsie (UroNAV)

Insgesamt 51 der 170 MR-biopsierten Patienten erhielten bei hohem klinischem Verdacht eines Prostatakarzinoms eine gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie in der Vorgeschichte. Patienten, deren Gewebeentnahme mittels Fusionsbiopsie an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Düsseldorf stattfand, erhielten diese mit dem UroNAV-Fusionsbiopsie-System der Firma Philips Healthcare (*Invivo Corporation, Gainesville, FL, USA*). Da die jeweiligen Systeme der Patienten, die die Fusionsbiopsie an einem externen Standort erhielten (n = 18), in der retrospektiven Untersuchung schwierig bis nicht zu eruieren waren, soll sich in diesem Abschnitt

explizit mit dem in domo verwendeten System und der entsprechenden Vorgehensweise beschäftigt werden.

Zunächst galt es, die präinterventionell erzeugten MRT-Bilder der Prostata für eine sich anschließende Fusionsbiopsie vorzubereiten. Die Konturierung (Segmentierung) der Prostatagrenzen sowie die Registrierung der verdächtigen Läsion mit einer 3D-ROI und einer Sub-ROI für den mutmaßlich aggressivsten Teil des Tumors (niedrigster ADC-Wert) wurden von einem Radiologen mit mind. zwei Jahren Erfahrung in der mpMRT unter Verwendung der *DynaCAD-Software (Version 3 oder 4, Philips Healthcare, Invivo Corporation)* durchgeführt. Die ebenfalls von der Firma Philips entwickelte digitale Bildverarbeitungssoftware *DynaCAD* garantiert zum einen eine vollautomatische Segmentierung der Prostata-MRT-Bilder, ermöglicht aber zum anderen auch die manuelle Anpassung bzw. Nachbesserung.

Für eine dezidierte Planung des Entnahmeortes ist die räumliche Orientierung während der Untersuchung von herausragender Bedeutung. Hierfür wurden verschiedene Techniken entwickelt, u. a. das von der Firma Philips genutzte Tracking-System mittels eines elektromagnetischen Feldes (68). Es kommunizieren hierzu ein elektromagnetischer Feldgenerator oberhalb des Beckens des Patienten und ein Sensor für das elektromagnetische Feld an der speziell dazu angefertigten transrektalen Ultraschallsonde miteinander (68). Die Segmentierung der Prostata im Echtzeit-Ultraschall erfolgt durch ein Schwenken des transrektal eingeführten Ultraschallkopfes von der Basis bis zum Apex, wobei die hierbei gesammelten Bilddaten zu einem 3D-Datensatz rekonstruiert werden (68). Voraussetzung für die adäquate Ko-Registrierung (Überlagerung) der aus zwei verschiedenen Bildgebungsmodalitäten erzeugten Bilddatensätze ist eine identische Definition der Prostatagrenzen. Das *UroNAV-System* ermöglicht eine elastische Registrierung, welche eine hohe Genauigkeit bei der Fusion der präinterventionellen mpMRT- und der Echtzeit-Ultraschallbilder gewährleisten soll (21).

Alle Biopsien wurden transrektal von einem erfahrenen Urologen mit mehr als 5 Jahren Erfahrung unter periprostaticher Nervenblockade und oraler Antibiotikaprophylaxe durchgeführt. Bei sämtlichen Patienten wurde eine MRT/US-fusionsgeführte Biopsie mit kombinierten gezielten Entnahmen aus den hochgradig suspekten Läsionen und zusätzlichen 12 systematischen Entnahmen durchgeführt. Von jeder verdächtigen Läsion wurden mind. zwei geeignete gezielte Biopsiekerne entnommen.

2.2.3 MRT-in-bore-Biopsie (*DynaTRIM*)

Die transrektale MRT-in-bore-Biopsie wurde von einem Uro- und Interventionsradiologen mit mehr als 10 Jahren Erfahrung auf einem 3T-MRT-Scanner (*Magnetom Prisma und Trio Tim, Siemens*) mit dem *DynaTRIM*-Gerät (*Invivo Corporation, Gainesville, FL, USA*) durchgeführt und/oder überwacht. Bei Letzterem handelt es sich um das erste MRT-Biopsie-Device seiner Art (s. *Abb. 5*), bestehend aus einer abnehmbaren, stabilen Basis, die unter dem sich in Bauchlage befindenden Patienten platziert wird, einem Klemmständer, der mit der Basis verbunden wird und mehrere präzise Einstellungen für die Zielpositionierung bietet (s. *Abb. 6*), sowie der Nadelhülse, die am Klemmständer befestigt wird und die Biopsienadel zur Zielstelle führt.



Abb. 5: *DynaTRIM*-Plattform.

Die Grundplatte wird auf dem Tisch montiert, sobald der Patient in Bauchlage ist, und die Nadelhülse wird in das Rektum eingeführt.

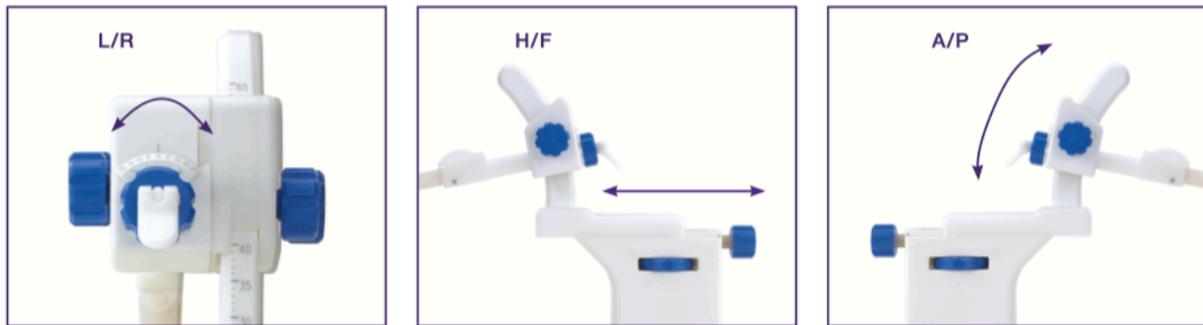


Abb. 6: Bewegung der Nadelführung in drei Freiheitsgraden.

L/R = left/right, H/F = head/foot, A/P = anterior/posterior

Für ein möglichst reproduzierbares Ergebnis wird ein standardisiertes Procedere, wie im Folgenden beschrieben, bevorzugt.

Bei Planung einer transrektalen Biopsie erhielten die Patienten 2 Tage vor bis 2 Tage nach der Biopsie eine orale Antibiotikaprophylaxe. Die antibiotische Abdeckung war bei den Patienten mit transglutealem Zugangsweg nicht erforderlich. Zur Bestimmung der aktuellen Gerinnungssituation wurden mind. eine Woche vor Durchführung der Biopsie die gängigen Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Quick/INR, PTT) bestimmt und es wurde eine ausführliche Gerinnungsanamnese betrieben, um rechtzeitig das Pausieren von Antikoagulantien zu erwägen.

Am Tag der Untersuchung war eine gute Vorbereitung nicht nur für ein reibungsloses und zeitsparendes Vorgehen von großer Bedeutung, sondern auch für das Ergebnis. Vor der Positionierung der Patienten auf dem Untersuchungstisch entleerten diese zunächst die Blase. Wie bereits beschrieben, wurden die Patienten auf dem Bauch, unter Zuhilfenahme von Stillkissen und entsprechender Kopfschale für ein möglichst komfortables Liegen, gelagert. Von hoher Relevanz war hierbei die zentrale Positionierung des Patienten zur DynaTRIM-Führung. Vor Einführung der Nadelführung erfolgte zur Schmerzlinderung die lokalanästhetische Behandlung der anorektalen Schleimhaut durch die Applikation von 2 %igem Lidocain-Gel (Instillagel®, Farco-Pharma GmbH). Danach wurde die Nadelführung transrektal vor die Prostata positioniert und an das DynaTRIM angeschlossen. Zur Planung der Biopsie wurden T2-gewichtete Bilder (axiale und sagittale HASTE-Sequenzen: TR, 2000 ms; TE, 76 ms; FOV, 28 cm; Voxelgröße, 1,4 × 1,1 × 3,0 mm) akquiriert, welche auf eine DynaCAD-Workstation übertragen wurden (s. Abb. 7).



Abb. 7: Biopsieplanung mit der Software DynaCad TM (Invivo).

Berechnet Koordination der Zielläsion relativ zur Nadelführung. Die Software generiert Werte, auf die die Knöpfe für Links-/Rechtsdrehung, anteriore/posteriore Winkelung und Kopf-/Fußbewegung eingestellt werden, damit die Nadelführung für die Biopsie korrekt platziert wird.

Die Läsionen wurden durch direkte visuelle Korrelation identifiziert, indem die T2-gewichtete Bildgebung und die ADC-Markierungen auf der ursprünglichen multiparametrischen MRT-Studie identifiziert wurden. Standardmäßig wurden von jeder Läsion zwei Kerne mit einer MRT-kompatiblen vollautomatischen 18-Gauge-Biopsiepistole (Nadellänge 150 oder 175 mm; in vivo) entnommen. Die Kerne wurden aus den aggressivsten Teilen der Läsionen entnommen (niedrigster ADC-Wert), wie aus den früheren mpMRI-Daten hervorging. In unklaren Fällen wurde während der Biopsie eine zusätzliche DWI-Sequenz durchgeführt. Um die korrekte Positionierung der Nadel innerhalb der Läsion zu gewährleisten, wurden Nadelkontrollscans in axialer und koronarer Ausrichtung erstellt (T2-HASTE-Sequenzen: TR 1600 ms; TE 96 ms; FOV 38 cm; Voxelgröße 1,5 × 1,2 × 4,0 mm; Aufnahmezeit 32 s).

Bei Patienten mit stattgehabter Rektumamputation oder relevanter Analkanalstenose erfolgte die Biopsie in Bauchlage über den transglutealen Zugangsweg. Die Seite und die voraussichtliche Punktionshöhe wurden hierbei durch das Aufkleben eines Markers markiert. In einer sich anschließenden Übersichtssequenz wurde dann die optimale Höhe bestimmt. Im Anschluss erfolgten eine großzügige Desinfektion der Haut, das sterile Abdecken des Einstichortes sowie die Injektion des Lokalanästhetikums (z. B. Lidocain s. c.). Die für die MRT kompatible Koaxialnadel wurde unter der Erstellung repetitiver T2-HASTE-Kontrollbilder („Needle-in-scans“) bis zur Prostata vorgeführt. Bei korrekter Lage der Koaxialnadel wurden dann mittels MR-

tauglicher Biopsienadel die Proben entnommen und die Entnahmestelle wurde mittels kurzer Kontrollsequenzen gut dokumentiert.

2.2.4 Histopathologie

Die histopathologische Untersuchung der MR-bioptisch gewonnenen Stanzbiopsate erfolgte am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Jede Biopsiestanze wurde separat eingebettet, mit der entsprechenden Region, aus der die Biopsie stammte, gekennzeichnet und gemäß den Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) von einem erfahrenen Pathologen mit über 10 Jahren Erfahrung histopathologisch ausgewertet. Somit war es möglich, jeden entnommenen Stanzzyylinder dem entsprechend interessierenden Lokalisationsareal zuzuordnen. Zudem gaben die histopathologischen Berichte Informationen zur Anzahl der tumorpositiven Stanzen, zum Gleason Score und zum Tumorinfiltrationsanteil pro Stanzzyylinder.

Die ISUP-Gradgruppe ≥ 2 wurde als klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa) definiert (26).

2.3 Datenerhebung und Auswertung

Die relevanten Parameter aller 185 Patienten, die im genannten Zeitraum eine MRT-in-bore-Prostatabiopsie erhielten, wurden retrospektiv in einer Datenbank mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel erfasst. Die Daten wurden aus klinikinternen und externen Vorbefunden sowie während des Aufenthaltes zur MRT-Diagnostik bzw. -Biopsie dokumentierten Arztberichten erhoben und retrospektiv zusammengetragen. Zu den für die Auswertung notwendigen Daten gehörten demographische sowie prostataspezifische Informationen aus Voruntersuchungen, wie der aktuelle PSA-Wert, das in der mpMRT gemessene Prostatavolumen und die daraus resultierende PSA-Dichte, Gesamt-PIRADS in der letzten mpMRT sowie Anzahl und Art der zuvor erfolgten Biopsien. Die Ergebnisse der Vorbiopsien wurden folgendermaßen konkretisiert: Biopsiedatum und die Berechnung der Zeit zwischen letzter Vorbiopsie und IB-GB, die Anzahl entnommener Stanzbiopsate und die positiven Stanzen sowie der Infiltrationsanteil des Biopsates mit dem höchsten Gleason Score (insofern dies retrospektiv noch zu rekonstruieren/eruiieren war).

Informationen, die bezüglich der dann durchgeführten MRT-in-bore-Biopsie gesammelt wurden, waren folgende:

- Biopsiedatum
- Biopsiedauer
- Zeit zwischen letzter mpMRT und IB-GB
- transrektaler vs. transglutealer Zugangsweg (und Gründe für transgluteale Biopsie)
- Gesamtanzahl der entnommenen Stanzbiopsate und Anzahl der positiven Stenzen
- Definieren der Indexläsion = Läsion/Biopsat mit dem höchsten Gleason Score und Tumordinfiltrationsanteil
- Angabe der Lokalisation der Indexläsion nach PI-RADS v1 und die genaue „Aufschlüsselung“ in Zone (peripher, transitional, anterior, zentral), Höhe (apikal, medial, basal), anterior/posterior und medial/lateral

Nach Komplettierung aller relevanten Rohdaten erfolgte über die Filterfunktion eine systematische Unterteilung der Gesamtkohorte in die zu untersuchenden Subgruppen (Biopsie-naiv, nach SB, nach SB plus TB und transglutealer Zugangsweg).

Für die sich anschließende deskriptive statistische Analyse wurde IBM SPSS® Statistics (Version 21, IBM Deutschland GmbH) verwendet. Die Patientenmerkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung bei normalverteilten Variablen oder als Median mit Interquartilsabstand (IQA) bei nichtparametrischen Daten angegeben. Die Detektionsraten wurden sowohl als relative als auch als absolute Zahlen angegeben. Untergruppenanalysen wurden für Patienten mit histologisch bestätigten niedriggradigen Tumoren (ISUP GG 1), csPCa (ISUP GG 2-5) und Patienten mit negativen Biopsieergebnissen mittels ANOVA durchgeführt. Normalverteilte Parameter wurden anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen, während nichtparametrische Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht wurden. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

Zum Zeitpunkt der durchgeführten MRT-in-bore-Prostatabiopsie betrug das mittlere Alter der 170 Patienten $66,3 \pm 7,9$ Jahre (Median: 67 Jahre, Spannweite: 45-84).

Alle Patienten		170
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	66,3 \pm 7,9
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	9,1 (6,3-13,4)
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	43 (31-63)
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median (IQA)	0,20 (0,12-0,34)
PI-RADS [n]	4	108
	5	62
Detektierte PCa nach IB-GB (%)		125 (74 %)
Detektierte csPCa nach IB-GB (ISUP-Grad-Gruppen \geq 2) (%)		96 (56 %)

Table 5: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation); PSA = prostataspezifisches Antigen; IQA = Interquartilsabstand; PSAD = PSA-Dichte; PI-RADS = Prostata Imaging and Reporting Archiving Data System; PCa = Prostatakarzinom (engl. prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie (engl. in bore guided biopsy); csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); ISUP = International Society of Urological Pathology

3.1.1 PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte

Spätestens zum Zeitpunkt der im Vorfeld durchgeführten mpMRT erfolgte eine erneute PSA-Wert-Bestimmung. Im Median befand sich dieser bei 9,1 ng/ml (IQA: 6,3-13,4 ng/ml). Der niedrigste PSA-Wert lag bei 1,4 ng/ml (P-Vol 14 ml; PSA-D 0,10 ng/ml/ml; PI-RADS 4; GSC 6 in IB-GB; keine Vorbiopsie), der höchste bei 51 ng/ml (P-Vol 60 ml; PSA-D 0,85 ng/ml/ml; PI-RADS 5; GSC 9 in IB-GB; keine Vorbiopsie). Die Anzahl der Patienten mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml lag bei 16 (9,4 %). 45,9 % (78/170) hatten zum Zeitpunkt der IB-GB einen PSA-Wert \geq 4 und $<$ 10 ng/ml, hingegen 44,7 % (76/170) einen von \geq 10 ng/ml. Die Verteilung der präinterventionell bestimmten PSA-

Werte in Bereichen zwischen 0 und < 4 ng/ml, zwischen 4 und < 10 ng/ml, zwischen 10 und < 20 ng/ml sowie einem Bereich ≥ 20 ng/ml ist in *Abb. 8* dargestellt.

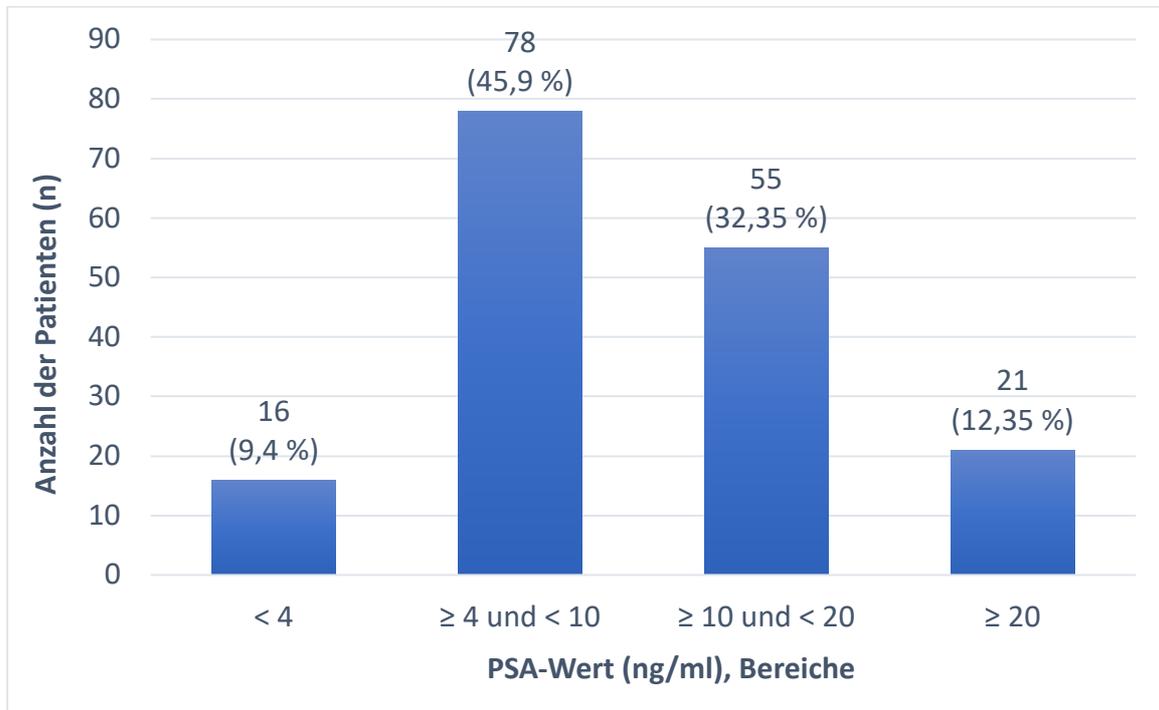


Abb. 8: Darstellung der Häufigkeit der PSA-Werte, unterteilt in PSA-Wert-Bereiche.

PSA = prostataspezifisches Antigen

Das Prostatavolumen wurde in der vor der MRT-in-bore-Biopsie erfolgten mpMRT ausgemessen und betrug im Median 43 ml (IQA: 31-63). Aus den aktuellen PSA-Werten und den berechneten Prostatavolumina ergab sich die PSA-Dichte (PSAD) mit im Median 0,20 ng/ml/ml (IQA: 0,12-0,34). Die Anzahl der Patienten mit $PSAD \geq 0,10$ ng/ml/ml betrug 140 (82 %), die mit $PSAD \geq 0,15$ ng/ml/ml 114 (67 %). *Abb. 9* zeigt in einem Kreisdiagramm die Verteilung der PSA-Dichte-Werte in den Bereichen < 0,15 und $\geq 0,15$ ng/ml/ml.

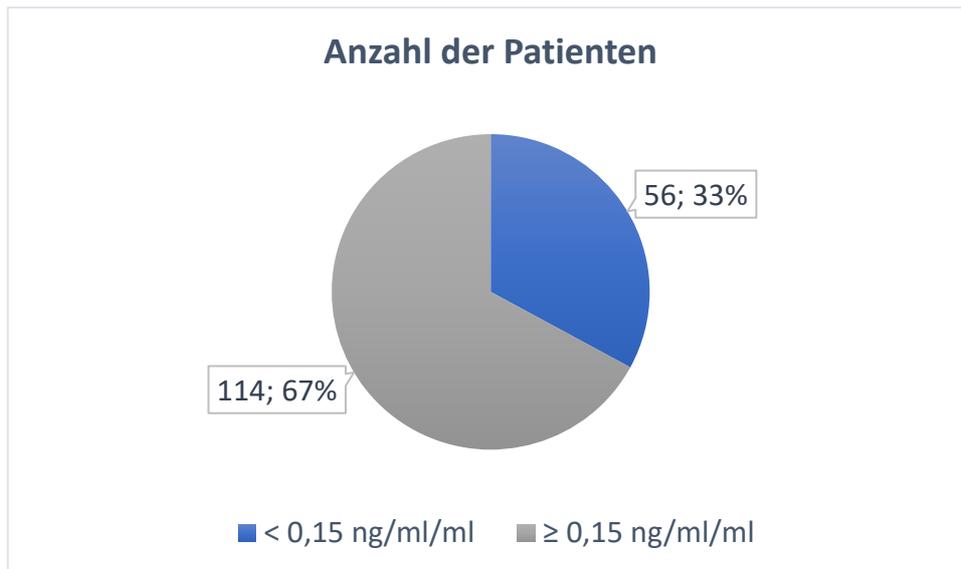


Abb. 9: Darstellung der Häufigkeit der PSA-Dichte-Werte, unterteilt in PSA-Dichte-Bereiche.

3.1.2 Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB

Alle in der mpMRT als suspekt gewertete Läsionen wurden anhand des PI-RADS-Scores klassifiziert. 108 der 170 Patienten (64 %) hatten einen PI-RADS-4-Befund, 62 Patienten hingegen einen PI-RADS-5-Befund.

Die Größe der MRT-Indexläsionen wurde über den maximalen Durchmesser in mm angegeben. Im Median betrug der maximale Läsionsdurchmesser 13 mm (IQA: 11-17). Der kleinste Läsionsdurchmesser lag bei 5 mm, der größte bei 40 mm.

Im Median lag die Zeit zwischen dem zuletzt durchgeführten mpMRT der Prostata und der IB-GB bei 5,21 Wochen (IQA: 3-9 Wochen).

3.1.3 Ergebnisse der IB-GB

Die mediane Biopsiedauer betrug 35 Minuten (IQA: 30-40 min) und unterschied sich in den Subkohorten nicht signifikant ($p = 0,177$).

Unter den 108 Patienten mit einem PI-RADS-4-Befund waren in 37 % (40/108) der Fälle kein Prostatakarzinom in der IB-GB nachweisbar. In 16 % (17/108) zeigte sich zumindest ein ISUP-1-Befund und in über 47 % (51/108) der Fälle gelang der Nachweis eines signifikanten Prostatakarzinoms (mind. ISUP 2).

Bei den 62 Patienten mit einem PI-RADS-5-Befund in der aktuellen mpMRT war in der sich anschließenden IB-GB bei 8 % (5/62) kein Prostatakarzinom nachweisbar. 19 %

(12/62) der PI-RADS-5-Läsionen hatten mind. einen ISUP-1-Befund und in 73 % (45/62) der Fälle ergab das histopathologische Ergebnis ein signifikantes Prostatakarzinom.

Somit ergibt sich eine Gesamtzahl detektierter Prostatakarzinome (= Gesamtdetektionsrate) mittels IB-GB von 125 Patienten (74 %). Von diesen erhielten 96 (76,8 %), nach Durchführung der MRT-in-bore-Biopsie, die Diagnose eines klinisch signifikanten – und damit therapiebedürftigen – Prostatakarzinoms.

3.1.3.1 Anzahl entnommener Stanzbiopsate

Die Gesamtanzahl der entnommenen Stanzbiopsate aller in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug n = 913. In 461 von 913 entnommenen Biopsaten (50,5 %) wurde ein Prostatakarzinom histologisch gesichert.

Bei den 108 Patienten mit einer PI-RADS 4-Läsion in der mpMRT wurden konsekutiv 575 Stanzbiopsate entnommen, wovon 229 (39,8 %) mind. einen Gleason Score von 6 zeigten. In 187 Biopsaten (32,5 %) wurde mind. ein ISUP-2-Befund diagnostiziert.

Bei den Patienten mit PI-RADS-5-Befund waren es insgesamt 338 Stanzbiopsate mit Nachweis eines Prostatakarzinoms in 232 der Fälle (68,6 %). In 192 Biopsaten (56,8 %) wurde mind. ein ISUP-2-Befund diagnostiziert.

Die mediane Anzahl entnommener Stanzbiopsate pro Patienten betrug fünf (IQA 4-6). Bei einem Patienten wurde die maximale Anzahl von elf Biopsaten erreicht.

3.2 MRT-in-bore-Biopsie ohne Vorbiopsie

Bei insgesamt 41 Patienten wurde bei klinischer Auffälligkeit (PSA-Elevation, suspekter Tastbefund) sowie suspekten (mind. PI-RADS 4-)Läsionen im mpMRT eine MRT-in-bore-Biopsie als Primärdiagnostikum genutzt.

Das mittlere Alter unter den Biopsie-naiven Patienten betrug $69 \pm 6,8$ Jahre (Median: 69 Jahre, Spannweite: 52-84).

Patienten ohne vorherige Biopsie (Biopsie-naiv)		41
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	$69 \pm 6,8$
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	6,6 (4,9-9,3)
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	40 (30-60)
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median (IQA)	0,16 (0,10-0,27)
PI-RADS [n]	4	21
	5	20
Detektierte PCa nach IB-GB (%)		37 (90 %)
Detektierte csPCa nach IB-GB (ISUP-Grad-Gruppen \geq 2) (%)		32 (78 %)

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Biopsie-naiven Subgruppe.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation); PSA = prostataspezifisches Antigen; IQA = Interquartilsabstand; PSAD = PSA-Dichte; PI-RADS = Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System; PCa = Prostatakarzinom (engl. prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie (engl. in bore guided biopsy); csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); ISUP = International Society of Urological Pathology

3.2.1 PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte

Wie den Daten aus *Tabelle 6* zu entnehmen, betrug der mediane PSA-Wert unter den Patienten ohne Vorbiopsie 6,6 ng/ml (IQA: 4,9-9,3 ng/ml, Spannweite: 1,4-51 ng/ml). Das Prostatavolumen der Biopsie-naiven Patienten lag im Median bei 40 ml (IQA: 30-60 ml), die PSA-Dichte bei 0,16 ng/ml/cm³ (IQA: 0,10-0,27).

3.2.2 Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB

21 der Biopsie-naiven Patienten hatten einen PI-RADS 4- (51 %) und 20 einen PI-RADS-5-Befund (49 %). Im Median betrug der maximale Durchmesser der Indexläsion 14 mm (IQA: 11-17).

3.2.3 Ergebnisse der IB-GB

Abb. 10 stellt als Übersicht die Ergebnisse der IB-GB dar. Bei vier der 41 Biopsie-naiven Patienten konnte in der histopathologischen Begutachtung kein (prostataspezifisches) Malignom nachgewiesen werden. In einem Stanzbiopsat zeigte sich der Nachweis einer vom Intestinum ausgehenden Metastase, in einem weiteren das pathologische Bild einer granulomatösen Prostatitis.

Insgesamt detektierte die IB-GB bei 37 der Patienten ohne vorherige Biopsie ein Prostatakarzinom, was einer Detektionsrate von 90 % entspricht. Bei insgesamt 32 von 41 Biopsie-naiven Patienten (78 %) war das Ergebnis der MRT-in-bore-Biopsie ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom.

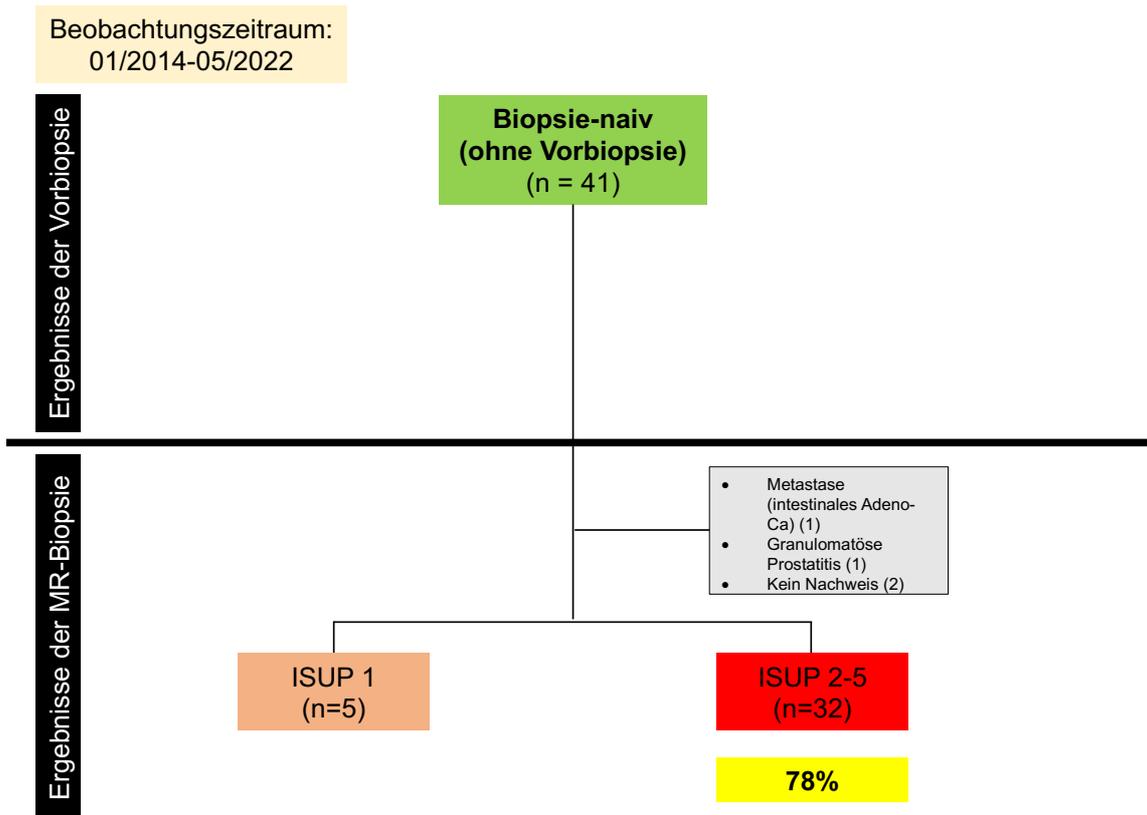


Abb. 10: Darstellung der MR-Biopsie-Ergebnisse sowie der Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Biopsie-naiven Patienten.

ISUP = International Society of Urological Pathology

3.2.3.1 Patienten mit PI-RADS-4-Befund ohne Vorbiopsie

Bei 14 % der Patienten mit einem in der präinterventionell erfolgten mpMRT diagnostizierten PI-RADS-4-Befund (3/21) wurde kein Prostatakarzinom in der IB-GB detektiert. Unter den restlichen 18 Patienten waren drei mit einem ISUP-1-Befund (14 %) und 15 (72 %) mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom (mind. ISUP 2) diagnostiziert worden.

		Negativ	ISUP 1	ISUP 1-5	ISUP 2-5
Patienten ohne vorherige Biopsie (Biopsie-naiv)					
PI-RADS [%]	4	14 % (3/21)	14 % (3/21)	86 % (18/21)	72 % (15/21)
	5	5 % (1/20)	10 % (2/20)	95 % (19/20)	85 % (17/20)
PSAD [ng/ml/cm³]	Median	0,07	0,10	0,18	0,19

Tabelle 7: PI-RADS und PSAD Korrelation mit histopathologischen Ergebnissen nach IB-GB.

ISUP = International Society of Urological Pathology; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSAD = PSA-Dichte

3.2.3.2 Patienten mit PI-RADS-5-Befund ohne Vorbiopsie

Unter den 20 Biopsie-naiven Patienten (49 %) mit einem hochsuspekten Befund in der mpMRT (PI-RADS 5) war ein Patient in der IB-GB negativ (5 %), zwei Patienten (10 %) hatten einen ISUP-1-Befund und 17 (85 %) wiesen mind. einen ISUP-2-Befund auf.

3.2.3.3 Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis

Tabelle 7 zeigt die Korrelation von PSA-Dichte und histopathologischem Grading nach IB-GB. So betrug die PSA-Dichte der Patienten mit einem negativen Ergebnis nach IB-GB im Median 0,07 ng/ml/cm³, während sie bei den Patienten mit einem Gleason Score ≥ 7 bei 0,19 ng/ml/cm³ lag. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,19 jedoch statistisch nicht signifikant.

3.3 MRT-in-bore-Biopsie nach systematischer Biopsie (SB)

Die Indikation zur Durchführung einer MRT-in-bore-Biopsie bei negativer Vorbiopsie bzw. Biopsie einer ISUP-1-Läsion in der Vergangenheit und weiterhin hochgradigem Tumorverdacht bestand bei n = 129. Hiervon erhielten 78 Patienten eine systematische Prostatabiopsie allein (SB) (s. *Tabelle 8*).

Das mittlere Alter der Patienten mit mind. einer systematischen Biopsie (SB) vor Durchführung der MRT-in-bore-Biopsie betrug $66 \pm 7,8$ Jahre (Median: 67 Jahre, Spannweite: 45-82).

Patienten mit vorheriger systematischer Biopsie allein (SB)		78
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	66 \pm 7,8
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	11,1 (7,9-15,2)
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	44 (32-68)
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median (IQA)	0,23 (0,14-0,43)
PI-RADS [n]	4	54
	5	24

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Subgruppe mit SB allein.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation); PSA = prostataspezifisches Antigen; IQA = Interquartilsabstand; PSAD = PSA-Dichte; PI-RADS = Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System

3.3.1 PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte

Der mediane PSA-Wert der SB-Kohorte betrug 11,1 ng/ml (IQA: 7,9-15,2 ng/ml). Das Prostatavolumen lag im Median bei 44 ml (IQA: 32-68 ml). Aus der sich hieraus zu berechnenden PSA-Dichte ergab sich ein medianer Wert von 0,23 ng/ml/cm³ (IQA: 0,14-0,43 ng/ml/cm³).

3.3.2 Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB

In der Subkohorte der Patienten mit zuvor erfolgter SB wurde in der mpMRT bei 54 ein PI-RADS 4-Befund (69 %) errechnet, bei 24 ein PI-RADS-5-Befund (31 %).

Die mediane Größe der MRT-Indexläsion lag bei 13 mm (IQA: 9,75-16). Der kleinste Läsionsdurchmesser betrug 5 mm, der größte hingegen 37 mm.

3.3.3 Ergebnisse der IB-GB

Von den insgesamt 78 Patienten mit bereits erfolgter systematischer Biopsie bei hohem klinischem Verdacht des Prostatakarzinoms zeigten die histopathologischen Aufarbeitungen der Vorbiopsien bei 64 Patienten kein Anhalt für Malignität (s. Abb. 11). Dieses Ergebnis ließ sich bei 23 Patienten (36 %) auch in der IB-GB bestätigen. Bei elf dieser Patienten (17 %) hingegen errechnete sich nach Gleason ein Score von 6, bei 30 (47 %) ergab sich sogar die Diagnose eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (ISUP ≥ 2) (s. Tabelle 9).

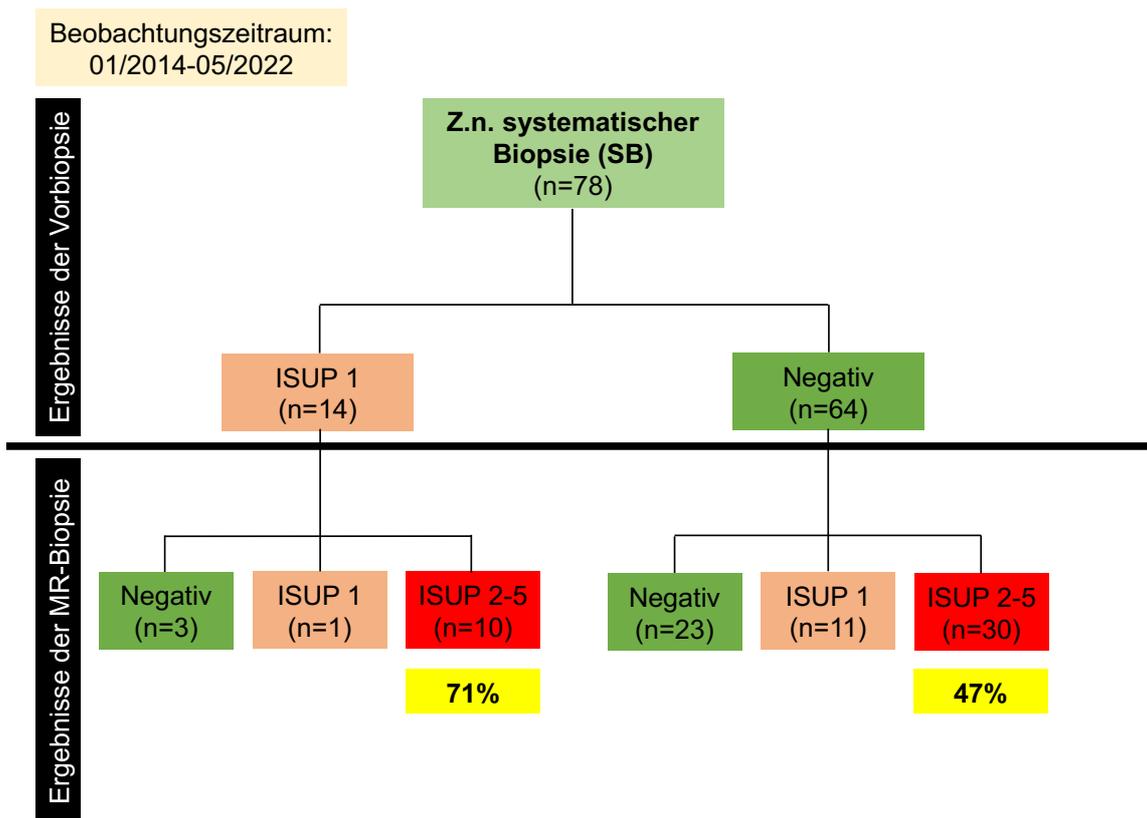


Abb. 11: Darstellung der MR-Biopsie-Ergebnisse sowie der Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Patienten mit SB als Vorbiopsie.

ISUP = International Society of Urological Pathology

Bei 14 der Patienten mit Zustand nach systematischer Biopsie zeigte sich in dieser ein Gleason Score von 6. Aufgrund des dringenden Verdachts klinisch signifikanter Läsionen erfolgte die Durchführung einer IB-GB. Hier ließ sich der initial gestellte ISUP-1-Befund in einem Fall (7 %) bestätigen, bei zehn Patienten (71,5 %) kam es nach IB-GB zu einem Upgrading auf mind. ISUP 2. Bei drei der zuvor als ISUP 1 gewerteten Prostatabefunde (21,5 %) konnten in den Biopsaten aus der IB-GB kein Karzinom nachgewiesen werden.

Demnach ergab sich in dieser Subgruppe für die IB-GB, wie in *Tabelle 9* dargestellt, eine Gesamtdetektionsrate von 67 %. Die Detektionsrate für klinisch signifikante Prostatakarzinome lag bei 51 %.

Die zeitliche Differenz zwischen der IB-GB und der SB konnte aufgrund fehlender Dokumentation des Zeitpunkts der systematischen Biopsie nicht bestimmt werden.

Variable		n	
Detektierte PCa nach IB-GB (%)		52 (67 %)	
Detektierte csPCa nach IB-GB (ISUP-Grad-Gruppen ≥ 2) (%)		40 (51 %)	
csPCa nach negativer SB (%)		30 (47 %)	
csPCa nach ISUP-1-Befund in SB (%)		10 (71 %)	
Negative IB-GB (%)		26 (33 %)	
Biopsiezeit [min]	Median (IQA)	35 (30-45)	
Anzahl entnommener Stanzbiopsate	Median (IQA)	6 (5-6)	
Maximaler Infiltrationsanteil des Biopsates [%]	Median (IQA)	53 (40-80)	
Gleason-Score-Verteilung (%)	3 + 3 = 6	ISUP 1	12 (15 %)
	3 + 4 = 7a	ISUP 2	20 (26 %)
	4 + 3 = 7b	ISUP 3	12 (15 %)
	4 + 4 = 8	ISUP 4	5 (6 %)
	4 + 5 = 9	ISUP 5	3 (4 %)

Tabelle 9: Detaillierte Parameter der IB-GB bei Patienten mit SB als Vorbiopsie.

IQA = Interquartilsabstand; PCa = Prostatakarzinom (engl. prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie (engl. in bore guided biopsy); csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); ISUP = International Society of Urological Pathology

3.3.3.1 Patienten mit PI-RADS-4-Befund

Patienten mit bereits erfolgter SB und einem nach PI-RADS-Klassifikation als wahrscheinlich erachteten klinisch signifikanten Prostatakarzinom (PI-RADS 4) zeigten nach IB-GB 43 % der Fälle (23/54) keinen Hinweis auf Malignität (s. Tabelle 10). Wie in Tabelle 11 zu sehen, wurden sieben der 54 Patienten mit einem PI-RADS-4-Befund zuvor bereits mit einem ISUP-1-Befund zur IB-GB vorgestellt. Hiervon zeigten nach erneuter Einschätzung in der MRT-Biopsie zwei Patienten (29 %) keinen Nachweis eines Karzinoms. Bei den 47 Patienten, die mit negativer SB und PI-RADS 4-Läsion vorgestellt wurden, wurde dieser Befund auch in der MRT-Biopsie bei 21 Patienten (45 %) bestätigt.

Bei 15 % (8/54) der Patienten mit PI-RADS-4-Befund zeigte sich nach IB-GB der Nachweis eines ISUP-1-Befundes. Wie Tabelle 11 demonstriert, konnten bei diesen acht Patienten in der SB zuletzt keine Karzinome nachgewiesen werden (negative SB). Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (\geq ISUP 2) konnte unter den PI-RADS-4-Patienten nach IB-GB in 43 % (23/54) der Fälle diagnostiziert werden. Bei fünf dieser Patienten kam es somit, bei in der Vorbiopsie bereits als ISUP 1 diagnostiziertem Prostatabefund, zu einem Upgrading, bei 18 zu einem neu diagnostizierten Karzinom.

		Negativ	ISUP 1	ISUP 1-5	ISUP 2-5	p-Wert
Patienten mit vorheriger systematischer Biopsie allein (SB)						
PI-RADS [%]	4	43 % (23/54)	15 % (8/54)	57 % (31/54)	43 % (23/54)	0,01
	5	12 % (3/24)	17 % (4/24)	88 % (21/24)	71 % (17/24)	
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	64 \pm 6,2	64 \pm 6,9	67 \pm 8,3	68 \pm 8,5	0,06
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	57 (35-78)	34 (27-46)	41 (30-57)	43 (32-58)	0,06
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	8,6 (6,4-12,2)	8,6 (7,0-13,9)	12,4 (8,3-17,7)	13,2 (8,7-18,0)	0,07
PSAD [ng/ml/cm³]	Median	0,15	0,23	0,26	0,28	0,01

Tabelle 10: PI-RADS- und PSAD-Korrelation mit histopathologischen Ergebnissen nach IB-GB bei Patienten mit vorheriger systematischer Biopsie (SB) allein.

ISUP = International Society of Urological Pathology; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSAD = PSA-Dichte

		Negativ	ISUP 1	ISUP 1-5	ISUP 2-5	p-Wert
Patienten mit SB und ISUP 1						
PI-RADS [%]	4	29 % (2/7)	0 % (0/7)	71 % (5/7)	71 % (5/7)	-
	5	14 % (1/7)	14 % (1/7)	86 % (6/7)	71 % (5/7)	
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median	0,07	0,54	0,20	0,19	0,02
Patienten mit negativer SB						
PI-RADS [%]	4	45 % (21/47)	17 % (8/47)	55 % (26/47)	38 % (18/47)	-
	5	12 % (2/17)	18 % (3/17)	88 % (15/17)	71 % (12/17)	
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median	0,16	0,23	0,28	0,35	0,01

Tabelle 11: PI-RADS- und PSAD-Korrelation mit histopathologischen Ergebnissen nach IB-GB bei Patienten mit vorherig negativer SB und ISUP-1-Befund in SB.

ISUP = International Society of Urological Pathology; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSAD = PSA-Dichte

3.3.3.2 Patienten mit PI-RADS-5-Befund

Die MRT-in-bore-Biopsie fiel bei 12 % (3/24) der Patienten mit bereits erfolgter SB und einem PI-RADS-5-Befund negativ aus. *Tabelle 11* zeigt, dass zwei dieser Patienten ein bereits negatives Ergebnis in der SB hatten, der ISUP-1-Befund aus der SB bei einem Patienten nach IB-GB jedoch verpasst wurde.

Vier der 24 Patienten mit PI-RADS-5-Befund (17 %) wurden nach IB-GB histologisch als ISUP 1 klassifiziert. Bei drei dieser Patienten kam es somit nach IB-GB zur Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms, in einem Fall wurde der Befund der Vorbiopsie bestätigt.

Bei 17 der 24 Patienten mit PI-RADS-5-Befund (71 %) wurden nach MRT-Biopsie klinisch signifikante Prostatakarzinome, die es nach histologischer Einschätzung der Stanzbiopsien aus der zuvor erfolgten SB nicht waren, diagnostiziert. Die Diagnose des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms war bei zwölf dieser Patienten eine Erstdiagnose, bei fünf Patienten kam es nach IB-GB zum Upgrading.

3.3.3.3 Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis

Die statistische Analyse ergab sowohl in der Gruppe mit initial negativer SB als auch bei der mit ISUP-1-Befund einen signifikanten Unterschied der PSA-Dichten, mit einem p-Wert von 0,01 bzw. 0,02. In der Untergruppe der Patienten mit negativer SB und ISUP 2-5-Befund in der IB-GB zeigt sich dabei die höchste mediane PSA-Dichte von 0,35 ng/ml/cm³. Dieser Befund deutet darauf hin, dass höhere ISUP-Grade in der In-bore-Biopsie mit einer signifikanten Erhöhung der PSA-Dichten assoziiert sind und somit möglicherweise auf ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Prostatakarzinomen hinweisen können.

In der Untergruppe der Patienten, die in der systematischen Biopsie (SB) als ISUP 1 diagnostiziert wurden, wurde ein Extremwert von 0,54 ng/ml/cm³ identifiziert. Dieser Extremwert ist auf einen Patienten mit einem Prostatavolumen von 43 ml und einem PSA-Wert von 23,25 ng/ml zurückzuführen.

3.3.3.4 Lokalisation der biopsierten Läsionen

Tabelle 12 zeigt auf, in welchen Regionen sich die bioptischen Nachweise eines Prostatakarzinoms in dieser Subgruppe ergaben. Unabhängig von der Graduierung fanden sich Prostatakarzinome am häufigsten in der peripheren Zone (PZ), auf mittlerer Höhe, anterior und medial. Die klinisch signifikanten Prostatakarzinome (ISUP \geq 2) wurden in den gleichen Regionen gefunden. Die Karzinome mit ISUP-1-Nachweis waren in dieser Subkohorte am häufigsten in der PZ und der Transitionszone (TZ), apikal, anterior und medial lokalisiert.

		% (n)	ISUP 1 (n = 12)	ISUP 2-5 (n = 40)	p-Wert
Lokalisierung der Indexläsion (IL)	zonal	PZ	33 (4)	48 (19)	0,41
		TZ	33 (4)	25 (10)	
		AFS	25 (3)	25 (10)	
		CZ	9 (1)	2 (1)	
	anatomisch	apikal	42 (5)	35 (14)	0,97
		Mitte	33 (4)	48 (19)	
		basal	25 (3)	17 (7)	
		anterior	75 (9)	63 (25)	0,43
			posterior	25 (3)	
		lateral	33 (4)	37 (15)	0,79
medial	67 (8)		63 (25)		

Tabelle 12: Subgruppenanalyse der PCa-Lokalisierung nach erfolgter SB.

ISUP = Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie; PZ = periphere Zone;

TZ = Transitionszone; AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma; CZ = zentrale Zone (engl. central zone)

3.4 MRT-in-bore-Biopsie nach gezielter und systematischer Biopsie (TB + SB)

51 der am Radiologischen Institut der Universitätsklinik Düsseldorf mittels MRT-in-bore-Biopsie untersuchten Patienten erhielten zuvor eine Kombination aus systematischer und gezielter MRT/US-Biopsie (SB plus TB) (s. *Tabelle 13*).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit bereits bei suspekten klinischen Befunden durchgeführter Fusionsbiopsie (FB) betrug $64 \pm 8,4$ Jahre (Median: 64 Jahre, Spannweite: 48-79).

Patienten mit vorheriger gezielter + systematischer Biopsie (TB + SB)		51
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	64 \pm 8.4
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	10,0 (6,2-12,8)
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	42 (33-61)
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median (IQA)	0,21 (0,13-0,36)
PI-RADS [n]	4	33
	5	18

Tabelle 13: Patientencharakteristika der Subgruppe mit TB + SB.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation); PSA = prostataspezifisches Antigen; IQA = Interquartilsabstand; PSAD = PSA-Dichte; PI-RADS = Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System

3.4.1 PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte

Tabelle 13 zeigt u. a. die vor Durchführung der IB-GB bestimmten klinischen Parameter auf.

Der mediane PSA-Wert betrug 10,0 ng/ml (IQA: 6,2-12,8 ng/ml), das mediane Prostatavolumen 42 ml (IQA: 33-61 ml). Aus den daraus zu berechnenden PSA-Dichten ergab sich ein Median von 0,21 ng/ml/cm³ (IQA: 0,13-0,36 ng/ml/cm³).

3.4.2 Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB

Bei 33 der 51 Patienten (65 %) mit fortbestehendem hochgradigem Verdacht eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ergab die mpMRT eine PI-RADS-Kategorie von 4, bei 18 (35 %) wurden die Indexläsionen mit PI-RADS 5 klassifiziert.

Die mediane Größe der MRT-Indexläsion lag bei 15 mm (IQA: 11,75-17). Der kleinste Läsionsdurchmesser betrug 7 mm, der größte 26 mm.

3.4.3 Ergebnisse der IB-GB

Die initial durchgeführte TRUS-GB und FUS-GB ergaben bei 20 Patienten ein niedriggradiges Prostatakarzinom (ISUP 1), während die anderen 31 Patienten anfänglich negative Biopsieergebnisse hatten (s. *Abb. 12*). Der Verdacht auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom wurde bei allen eingeschlossenen Patienten (PI-RADS 4: 33 Patienten und PI-RADS 5: 18 Patienten) durch die Überprüfung des mpMRT bestätigt.

Die PCa-Gesamtdetektionsrate nach IB-GB betrug 71 % und 47 % für das klinisch signifikante Prostatakarzinom. Die IB-GB führte in 55 % (11/20) zu einem Gleason-Upgrade. Trotz des starken Verdachts auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom in der MRT hatten 29 % der Patienten (15/51) schließlich ein negatives Biopsieergebnis. Bei 42 % der Patienten mit zuvor negativem Biopsieergebnis in TRUS-GB und FUS-GB (13/31) wurde ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gefunden. Die Verteilung der Gleason Scores ist in *Tabelle 14* dargestellt.

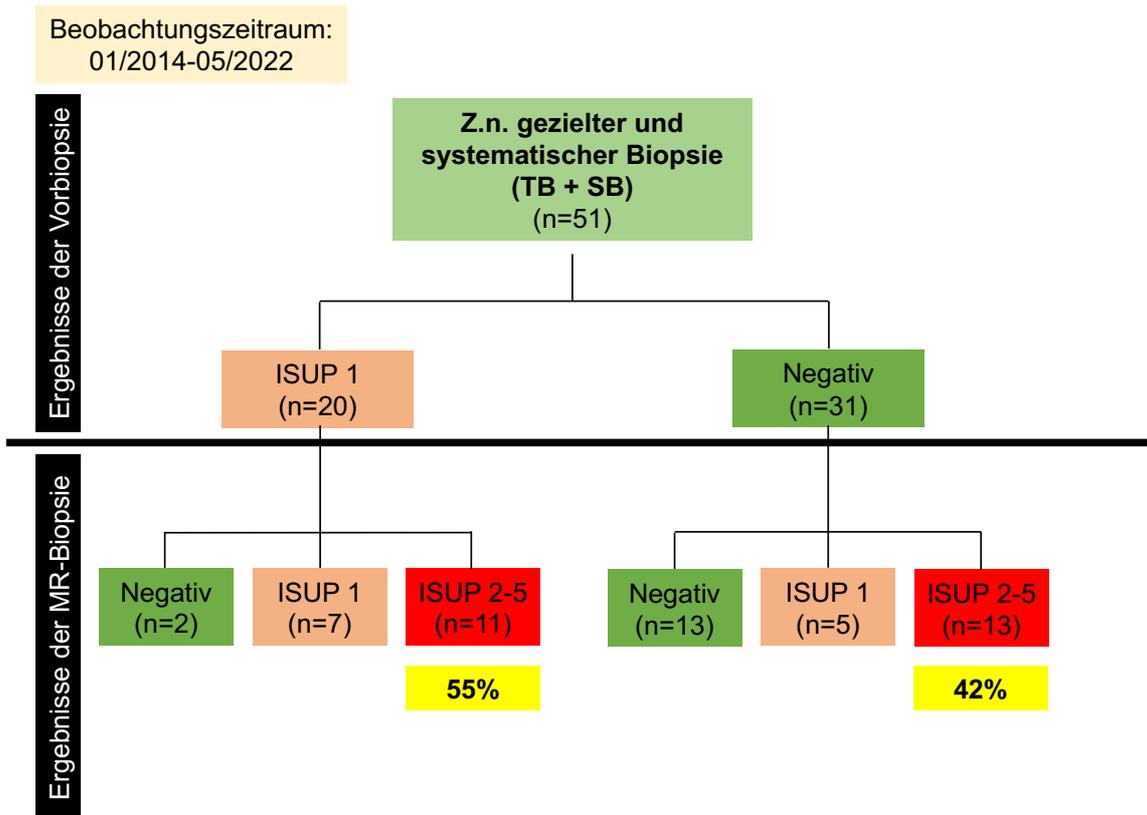


Abb. 12: Darstellung der MR-Biopsie-Ergebnisse sowie der Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Patienten mit kombinierter TB + SB als Vorbiopsie.
ISUP = International Society of Urological Pathology

Im Median betrug die Zeit zwischen der letzten Fusionsbiopsie (in Kombination mit einer systematischen Biopsie) und der MRT-in-bore-Biopsie 12 Monate (IQA: 2-20). Bei der retrospektiven Auswertung der Patientendaten von insgesamt 51 Patienten konnten bei fünf Patienten die genauen Zeitpunkte der Fusionsbiopsie nicht ermittelt werden. Diese fehlenden Daten wurden entsprechend in der Analyse berücksichtigt und haben keinen Einfluss auf die Berechnung der medianen Zeit für die verbleibenden 46 Patienten.

Variable		n	
Detektierte PCa nach IB-GB (%)		36 (71 %)	
Detektierte csPCa nach IB-GB (ISUP-Grad-Gruppen ≥ 2) (%)		24 (47 %)	
csPCa nach negativer FB (%)		13 (42 %)	
csPCa nach ISUP1-Befund in FB (%)		11 (55 %)	
Negative IB-GB (%)		15 (29 %)	
Zeit zwischen IB-GB und letzter FB [Monate]	Median (IQA)	12 (2-20)	
Biopsiezeit [min]	Median (IQA)	35 (30-40)	
Anzahl entnommener Stanzbiopsate	Median (IQA)	5 (5-6)	
Maximaler Infiltrationsanteil des Biopsates [%]	Median (IQA)	50 (29-70)	
Gleason-Score-Verteilung (%)	3 + 3 = 6	ISUP 1	12 (33 %)
	3 + 4 = 7a	ISUP 2	14 (39 %)
	4 + 3 = 7b	ISUP 3	6 (17 %)
	4 + 4 = 8	ISUP 4	1 (3 %)
	4 + 5 = 9	ISUP 5	3 (8 %)

Tabelle 14: Detaillierte Parameter der IB-GB bei Patienten mit kombinierter TB + SB als Vorbiopsie.

IQA = Interquartilsabstand; PCa = Prostatakarzinom (engl. prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie (engl. in bore guided biopsy); csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); ISUP = International Society of Urological Pathology

3.4.3.1 Patienten mit PI-RADS-4-Befund

Die PI-RADS-Kategorie 4 wies, wie in *Tabelle 15* zu sehen, eine Gesamtdetektionsrate von 58 % auf. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom konnte in 39 % (13/33) der Fälle detektiert werden. Bei sechs dieser Patienten wurde in der gezielten Biopsie im Vorfeld ein ISUP-1-Befund diagnostiziert, wodurch es nach Durchführung der IB-GB zu einem Upgrading kam. Bei sieben (33 %) der in der MRT-Biopsie als mind. ISUP 2 bewerteten Läsionen wurde zuletzt kein Karzinom nachgewiesen.

Bei sechs von 33 Patienten mit PI RADS-4-Befund ergab die histopathologische Befundung der Biopsate aus der IB-GB den Nachweis eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason Score von 6. In vier Fällen wurde das Ergebnis der Vorbiopsie bestätigt, bei zwei der Patienten kam es hierdurch zur Erstdiagnose.

43 % der Patienten mit einem in der mpMRT als PI-RADS 4 bewerteten Befund (14/33) zeigten in den Biopsaten aus der IB-GB keinen Hinweis auf Malignität. Bei 12 Patienten wurde somit der Befund aus der Vorbiopsie bestätigt, bei zwei dieser Patienten war das Ergebnis inkongruent zur Vorbiopsie (ISUP 1 in Vorbiopsie / negative IB-GB).

		Negativ	ISUP 1	ISUP 1-5	ISUP 2-5	p-Wert
Patienten mit vorheriger gezielter + systematischer Biopsie (TB + SB)						
PI-RADS [%]	4	43 % (14/33)	18 % (6/33)	58 % (19/33)	39 % (13/33)	0,02
	5	6 % (1/18)	33 % (6/18)	94 % (17/18)	61 % (11/18)	
Alter [in Jahren]	MW ± SD	60 ± 7.7	66 ± 8.1	66 ± 8.1	66 ± 8.3	0,05
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	61 (39-73)	53 (46-58)	41 (32-54)	38 (29-43)	0,01
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	11,0 (7,5-19,1)	7,3 (4,6-10,1)	9,4 (6-12,5)	11,1 (8-13)	0,08
PSAD [ng/ml/cm³]	Median (IQA)	0,17 (0,13-0,33)	0,15 (0,11-0,19)	0,22 (0,14-0,35)	0,25 (0,2-0,4)	0,09

Tabelle 15: PI-RADS- und PSAD-Korrelation mit histopathologischen Ergebnissen nach IB-GB bei Patienten mit vorheriger TB + SB.

ISUP = International Society of Urological Pathology; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSAD = PSA-Dichte

		Negativ	ISUP 1	ISUP 1-5	ISUP 2-5	p-Wert
Patienten mit TB + SB und ISUP 1						
PI-RADS [%]	4	17 % (2/12)	33 % (4/12)	83 % (10/12)	50 % (6/12)	-
	5	0 % (0/8)	37.5 % (3/8)	100 % (8/8)	62.5 % (5/8)	
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median	0.15	0.12	0.18	0.25	0,15
Patienten mit negativer TB + SB						
PI-RADS [%]	4	57 % (12/21)	10 % (2/21)	43 % (9/21)	33 % (7/21)	-
	5	10 % (1/10)	30 % (3/10)	90 % (9/10)	60 % (6/10)	
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median	0.26	0.22	0.27	0.36	0,67

Tabelle 16: Analyse der PI-RADS-Kategorie und der PSA-Dichte in Relation zum endgültigen histologischen Ergebnis nach IB-GB.

ISUP = internationale Gesellschaft für urologische Pathologie; PI-RADS = Prostate Imaging – Reporting and Data System; PSAD = PSA-Dichte

3.4.3.2 Patienten mit PI-RADS-5-Befund

Die PI-RADS-Kategorie 5 wies eine Gesamtdetektionsrate von 94 % auf, klinisch signifikante Karzinome wurden bei 61 % (11/18) gefunden.

Acht von 18 Patienten mit einer als PI-RADS 5 bewerteten Läsion hatten bereits in der Vorbiopsie den Nachweis eines Low-Risk-Prostatakarzinoms (ISUP 1). Bei fünf von acht Patienten (62,5 %) kam es nach IB-GB zum Nachweis eines klinisch signifikanten und damit dringend therapiebedürftigen Prostatakarzinoms.

Unter den insgesamt zehn Patienten mit negativer Vorbiopsie und PI-RADS-5-Befund, ergab die Histopathologie der aus der IB-GB gewonnenen Biopsate in 60 % den Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms.

Nur bei einem Patienten der PI-RADS-Kategorie 5 wurde nach IB-GB kein Prostatakarzinom gefunden (s. Tabelle 16).

3.4.3.3 Korrelation von PSAD und histopathologischem Ergebnis nach IB-GB

Das Prostatavolumen war in der Gruppe der Patienten mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom nach IB-GB statistisch signifikant ($p = 0,01$) am geringsten, was zu einer höheren PSAD ($0,25 \text{ ng/ml/cm}^3$) führte, verglichen mit Patienten ohne oder mit niedriggradigem Karzinomnachweis. Die Subgruppe mit anfänglich negativer Biopsie und klinisch signifikantem Prostatakarzinom nach IB-GB hatte die höchste mediane PSA-Dichte von $0,36 \text{ ng/ml/cm}^3$.

3.4.3.4 Lokalisation der biopsierten Läsionen

Tabelle 17 zeigt auf, in welchen Regionen sich die bioptischen Nachweise eines Prostatakarzinoms ergaben. Zum allgemeingültigen Verständnis wurde sich zur Einteilung an eine modifizierte Variante der aktuellen Sektorenkarte nach PI-RADS v2.1 gehalten. Alle nachgewiesenen Prostatakarzinome, unabhängig von deren Graduierung, fanden sich am häufigsten in der peripheren Zone (PZ), apikal, anterior und medial. Auch die klinisch signifikanten Prostatakarzinome, ISUP ≥ 2 entsprechend, wurden in genau diesen Regionen gefunden. Bei den Läsionen mit Nachweis eines Gleason Scores von 6 (ISUP 1) ergab sich folgende Lokalisationsverteilung: PZ, mittig, posterior und lateral.

Weder die Lage noch der Durchmesser der Indexläsion unterschieden sich signifikant zwischen niedriggradigem und klinisch signifikantem Prostatakarzinom (s. *Tabelle 17*).

		% (n)	ISUP 1 (n = 12)	ISUP 2-5 (n = 24)	p-Wert
Lokalisierung der Indexläsion (IL)	zonal	PZ	42 (5)	46 (11)	0,88
		TZ	33 (4)	25 (6)	
		AFS	17 (2)	29 (7)	
		CZ	8 (1)	0 (0)	
	anatomisch	apikal	25 (3)	58 (14)	0,07
		Mitte	58 (7)	38 (9)	
		basal	17 (2)	4 (1)	
		anterior	42 (5)	71 (17)	0,17
		posterior	58 (7)	29 (7)	
		lateral	58 (7)	33 (8)	0,24
		medial	42 (5)	67 (16)	
	Durchmesser der IL [mm]		MW ± SD	15,5 ± 3,3	14 ± 4,6

Tabelle 17: Subgruppenanalyse der PCa-Lokalisierung und des IL-Durchmessers nach erfolgter TB.

ISUP = Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie; PZ = periphere Zone;
 TZ = Transitionszone; AFS = anteriores fibromuskuläres Stroma; CZ = zentrale Zone (engl. central zone); IL = Indexläsion; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation)

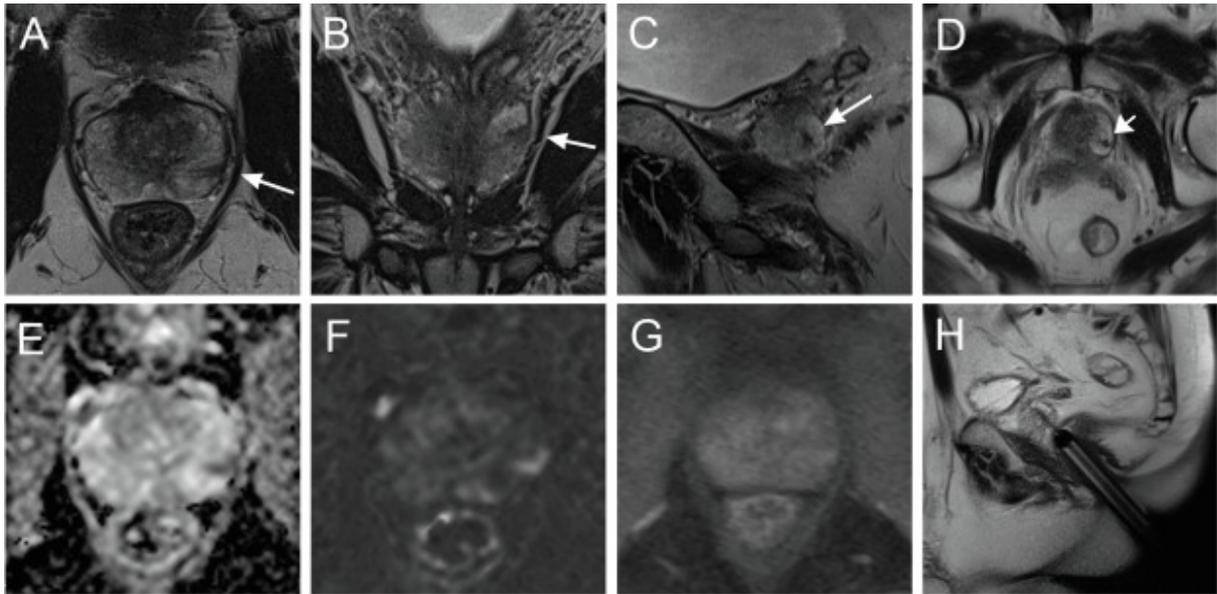


Abb. 13: Kleiner Herdbefund in der linken, basalen, posterolateralen, peripheren Zone (69). **A:** axiale T2w; **B:** koronare T2w; **C:** sagittale T2w mit einer hypointensen Läsion; **D:** axiale T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel im Zentrum der Läsion; **E:** ADC-Karte mit reduzierten ADC-Werten; **F:** Bilder der hohen b-Werte mit hyperintensem Signal; **G:** Perfusionskarte mit früher, fokaler Perfusionssteigerung; **H:** sagittale T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel.

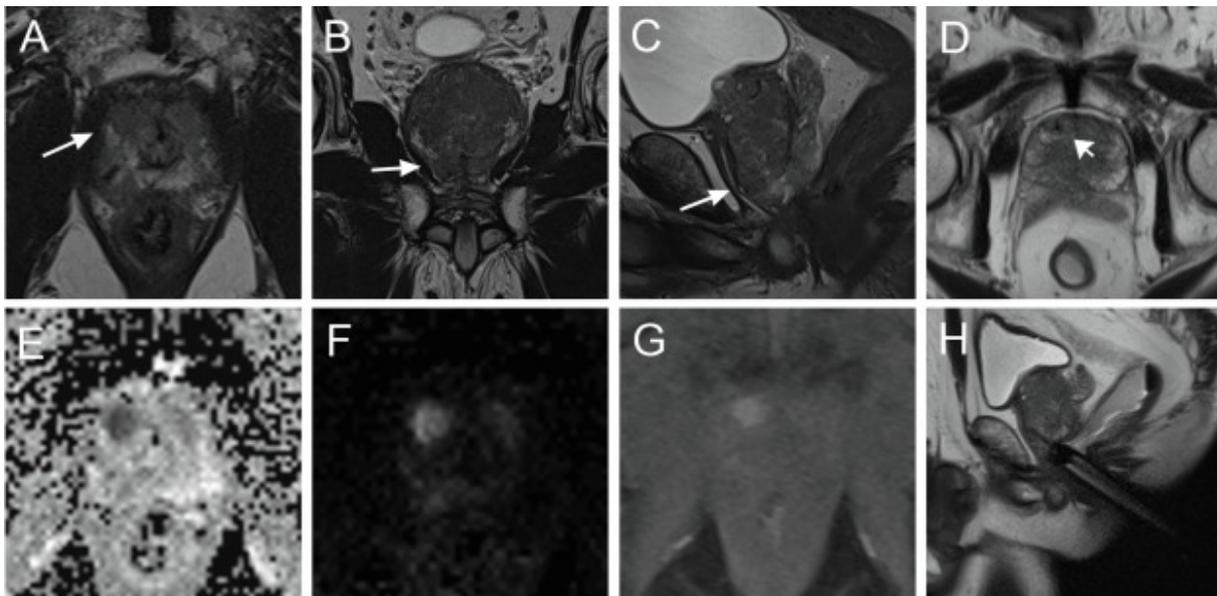


Abb. 14: Anteriorer, apikaler Herdbefund in der rechten peripheren Zone (69). **A:** axiale T2w; **B:** koronare T2w; **C:** sagittale T2w mit einer hypointensen Läsion; **D:** axiale T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel im Zentrum der Läsion; **E:** ADC-Karte mit reduzierten ADC-Werten; **F:** Bilder der hohen b-Werte mit hyperintensem Signal; **G:** Perfusionskarte mit früher, fokaler Perfusionssteigerung; **H:** sagittale T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel.

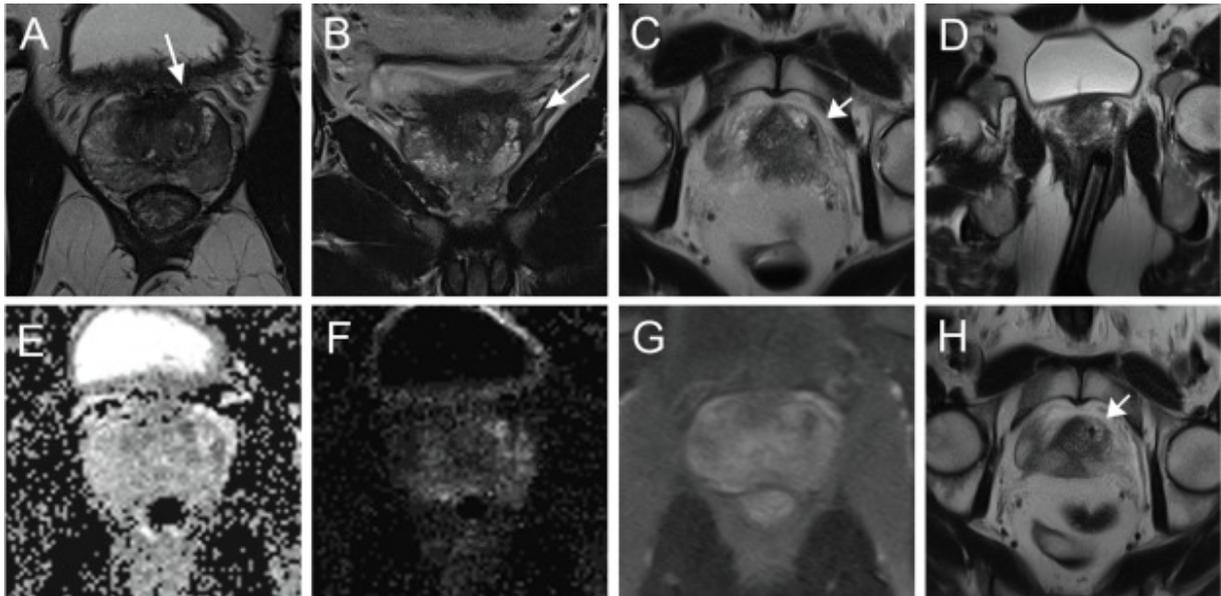


Abb. 15: Diffuser Herdbefund anterolateral, basal, links in der peripheren Zone (69).

A: axiale T2w; **B:** koronare T2w mit einer hypointensen Läsion; **C:** axiale T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel; **D:** parakoronare T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel; **E:** ADC-Karte mit reduzierten ADC-Werten; **F:** Bilder der hohen b-Werte mit hyperintensem Signal; **G:** Perfusionskarte mit flächiger Perfusionssteigerung; **H:** parakoronare T2w während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel.

3.5 Transgluteale MRT-in-bore-Biopsie

Bei Patienten mit einer früheren Operation am Rektum, z. B. in Form einer Proktokolektomie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder einer abdominoperinealen Resektion bei Rektumkarzinom, fehlt der Zugang zum Rektum und stellt daher eine diagnostische Herausforderung dar, wenn diese Patienten einen erhöhten PSA-Wert aufweisen.

Bei 15 der im Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Mai 2022 untersuchten Patienten war ein rektaler Zugang aus oben genannten Gründen nicht möglich. Die transgluteale MRT-in-bore-Biopsie galt hier bei zwölf Patienten als Primärdiagnostikum, drei dieser Patienten erhielten bereits zuvor eine Biopsie alternativer Technik. Das Durchschnittsalter lag bei $70 \pm 4,9$ (Median: 70 Jahre, Spannweite: 60-81).

Patienten mit transglutealer MRT-in-bore-Biopsie		15
Alter [in Jahren]	MW \pm SD	70 \pm 4,9
PSA [ng/ml]	Median (IQA)	8,2 (5,9-9,7)
Prostatavolumen [ml]	Median (IQA)	39 (31-48)
PSAD [ng/ml/cm ³]	Median (IQA)	0,19 (0,12-0,33)
PI-RADS [n]	4	6
	5	9
Detektierte PCa nach IB-GB (%)		13 (87 %)
Detektierte csPCa nach IB-GB (ISUP-Grad-Gruppen \geq 2) (%)		11 (73 %)

Tabelle 18: Charakteristika der Patienten mit transglutealer MRT-in-bore-Biopsie.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation); PSA = prostataspezifisches Antigen; IQA = Interquartilsabstand; PSAD = PSA-Dichte; PI-RADS = Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System; PCa = Prostatakarzinom (engl. prostate cancer); IB-GB = MRT-in-bore-Biopsie (engl. in bore guided biopsy); csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom (engl. clinically significant prostate cancer); ISUP = International Society of Urological Pathology

3.5.1 PSA, Prostatavolumen und PSA-Dichte

Der mediane PSA-Wert lag bei 8,2 ng/ml (IQA: 5,9-9,7 ng/ml), das mediane Prostatavolumen bei 39 ml (IQA: 31-48 ml). Die mediane PSA-Dichte ergab einen Wert

von 0,19 ng/ml/cm³ (IQA: 0,12-0,33 ng/ml/cm³). Diese klinischen Parameter sind in *Tabelle 18* dokumentiert.

3.5.2 Ergebnisse der mpMRT vor IB-GB

Bei sechs der 15 Patienten wurden die suspekten Areale als PI-RADS 4 klassifiziert, bei den restlichen neun handelte es sich um einen PI-RADS-5-Befund.

Die mediane Größe der MRT-Indexläsion betrug 15 mm (IQA: 13,25-18). Der kleinste Läsionsdurchmesser lag bei 11 mm, der größte bei 21 mm.

3.5.3 Ergebnisse der IB-GB

Bei 13 von 15 Patienten mit transglutealer MRT-in-bore-Biopsie kam es nach histopathologischer Begutachtung der Biopsate zur Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms, einer Gesamtdetektionsrate von 87 % entsprechend.

Bei einem Patienten mit zuvor erfolgter negativer systematischer Biopsie ergab sich der Nachweis eines ISUP-1-Befundes (s. *Abb. 16*). Zwei der transgluteal biopsierten Patienten erhielten bereits zuvor eine Kombination aus systematischer und Fusionsbiopsie. Hier ergab sich bei einem der Patienten ebenfalls ein ISUP-1-Befund, beim anderen konnte sogar ein Gleason Score 7b und damit ein als ISUP-3-Befund einzustufendes Ergebnis nachgewiesen werden.

Bei den restlichen zwölf handelte es sich um Biopsie-naive Patienten, wovon zwei in der IB-GB negativ auf das Prostatakarzinom verblieben. Bei zehn Biopsie-naiven-Patienten kam es jedoch zum Nachweis klinisch signifikanter Prostatakarzinome (ISUP \geq 2). Für das klinisch signifikante Prostatakarzinom ergab sich in der Subgruppe der transgluteal biopsierten Patienten somit eine Detektionsrate von 73 %.

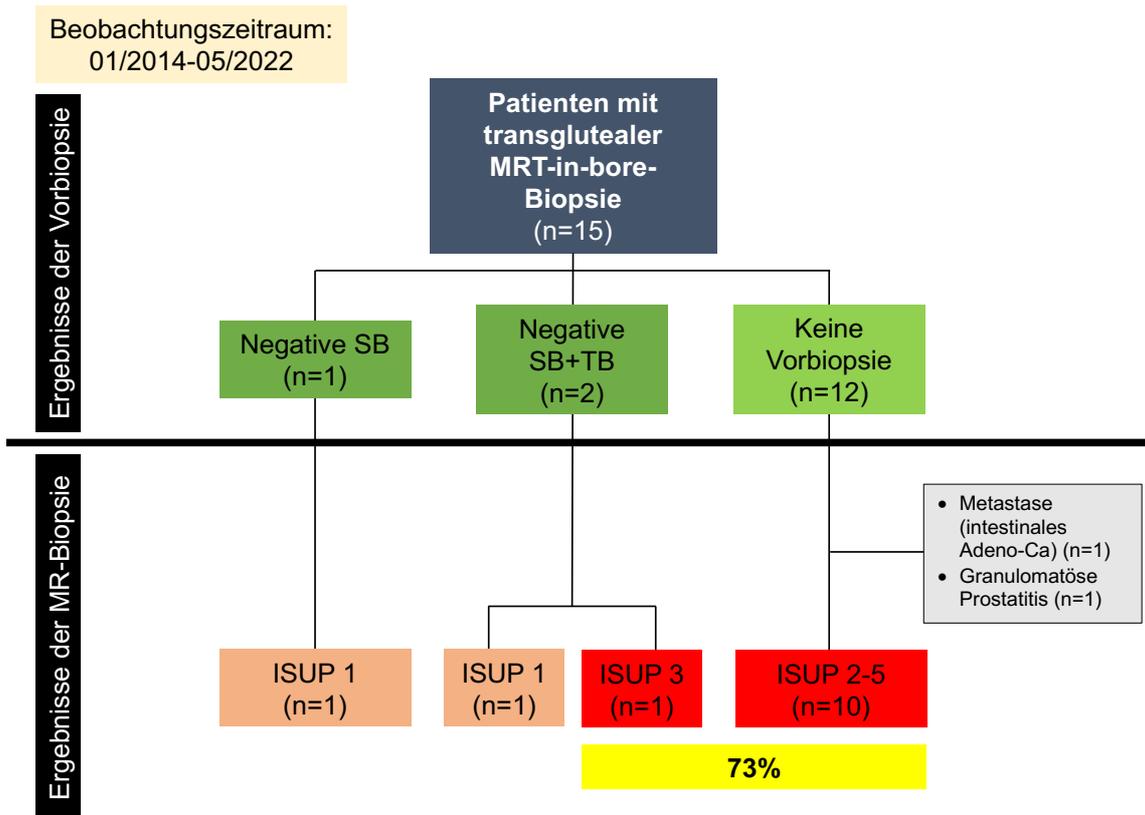


Abb. 16: Darstellung der MR-Biopsie-Ergebnisse sowie der Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Patienten mit transglutealer MRT-in-bore-Biopsie. ISUP = International Society of Urological Pathology

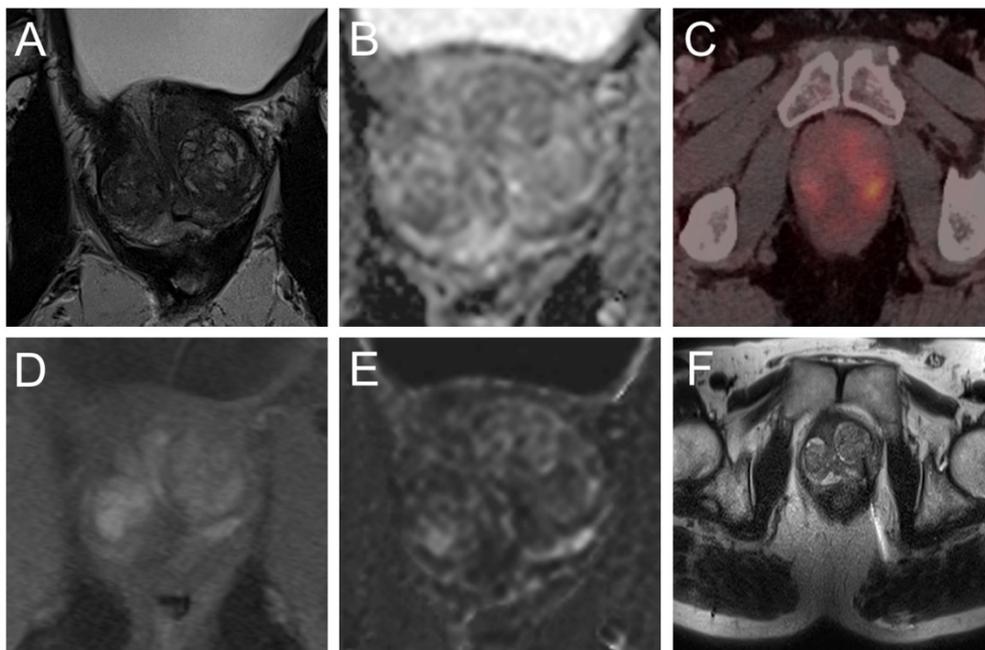


Abb. 17: Patientenbeispiel einer transglutealen Biopsie.

A: axiale T2w; **B:** ADC-Karte mit fokal reduzierten ADC-Werten posteromedial/-lateral apikal/mittig links; **C:** PSMA-PET/CT mit korrelierendem fokalem PSMA-Uptake; **D:** Perfusionskarte mit fokaler Perfusionssteigerung in diesem Areal; **E:** Signalanhebung im hohen b-Wert-Bild; **F:** T2w-Bild während der Biopsie mit einliegender Biopsienadel.

4 DISKUSSION

4.1 Verbesserungen der Diagnostik durch die MRT-basierte Prostatabiopsie

In der aktuellen Version (v7.0) der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom gilt die Empfehlung, dass, wenn nach klinischer Einschätzung eine mpMRT mit Detektion eines karzinomsuspekten Herdes erfolgt, dieser auch gezielt biopsiert werden soll (Empfehlungsgrad A) (1). Weiter heißt es dann, dass bei Durchführung einer gezielten Biopsie diese in Kombination mit einer systematischen Biopsie stattfinden sollte (Empfehlungsgrad B) (1). Auch die internationalen Leitlinien sprechen sich zunehmend für den Einsatz der MRT-gestützten Biopsien aus, konkretisieren jedoch bewusst nicht, welche der zur Verfügung stehenden Modalitäten (kognitive Fusion, MRT/US-Fusionsbiopsie oder MRT-in-bore-Biopsie) zu präferieren sei. Grund hierfür ist, dass die in den Leitlinien referenzierte Literatur keine eindeutige Überlegenheit einer bildgesteuerten Technik gegenüber einer anderen zeigt (60, 70, 71).

Dass der Einsatz der Kernspintomographie, ob nun als kognitives Template, zur Fusion mit „Live“-Ultraschallbildern oder zur direkten Nadelführung, der systematischen Prostatabiopsie allein überlegen ist, wurde im vergangenen Jahrzehnt in diversen Studien gezeigt (45, 71, 72). Wiederholend wird ersichtlich, dass die Nutzung der MRT-gestützten Biopsie zum einen mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert und zum anderen die Detektion insignifikanter Prostatakarzinome wesentlich reduziert.

Die prospektive Kohortenstudie (1003 Patienten) von Siddiqui et al. aus dem Jahr 2015 zeigte, dass die MRT/US-Fusionsbiopsie 30 % mehr klinisch signifikante High-Risk-Prostatakarzinome (173 vs. 122 Fälle, $p < 0,001$) und 17 % weniger Low-Risk-Karzinome (213 vs. 258 Fälle, $p < 0,001$) detektierte als die systematische 12-Kern-TRUS-Biopsie (45).

Auch die von Kasivisvanathan et al. durchgeführte multizentrische PRECISION-Studie aus dem Jahr 2018, in der Biopsie-naive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom per Zufallsprinzip entweder der systematischen 10- bis 12-fach-Biopsie oder der gezielten Biopsie (nur bei Auffälligkeiten im MRT) zugeteilt wurden, zeigte, dass die Detektionsrate für klinisch signifikante Prostatakarzinome (ISUP ≥ 2)

bei den Männern mit erfolgter Fusionsbiopsie signifikant höher (38 %) waren als bei solchen, die sich der systematischen Biopsie unterzogen (26 %). Zudem war der Anteil klinisch nicht signifikanter Karzinome (ISUP 1) in der Gruppe der Patienten mit gezielter Biopsie deutlich geringer (9 % vs. 22 %, $p < 0,0001$) (72).

In einer Subgruppe aus der prospektiv angelegten FUTURE-Studie aus dem Jahr 2020, bestehend aus insgesamt 152 Patienten, die sich im Rahmen einer Re-Biopsie sowohl einer MRT-gezielten Biopsie als auch einer systematischen Biopsie unterzogen, wurden bei der MRT-gezielten Biopsie signifikant mehr klinisch signifikante Karzinome (ISUP ≥ 2) entdeckt als bei der SB (34 % vs. 16 %; $p < 0,001$) (71).

Wie wichtig jedoch auch die Kombination beider Verfahren sein kann – und das in diesem Fall insbesondere bei Biopsie-naiven Patienten – wurde u. a. von Hansen et al. demonstriert. Es wurde gezeigt, dass die Detektionsrate (DR) signifikanter Prostatakarzinome (Gleason Score 7-10) bei einer Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie signifikant höher (71 %) war als bei den jeweiligen Verfahren allein (DR bei TB: 59 %; DR bei SB: 61 %) (73).

Arbeiten, wie die PRECISION-, PRECISE- oder FUTURE-Studie, zeigen auf, dass mit Einsatz der MRT, als die Prostatabiopsie unterstützende Modalität, das Risiko der Überdiagnose und damit -therapie bedeutend reduziert wird (71, 72, 74).

Der Diskurs, ob der Einsatz einer MRT-gestützten zielgerichteten Biopsie im diagnostischen Pfad der Primär- und auch Sekundärdiagnostik des Prostatakarzinoms gerechtfertigt ist, gilt somit mittlerweile, nach Durchführung mehrfacher Studien und Metaanalysen, als geklärt. Für viele Patienten wird die MRT/US-Fusionsbiopsie aufgrund ihrer höheren Verfügbarkeit, der geringeren Kosten und des verhältnismäßig geringeren Aufwands als die klinisch relevanteste Biopsiemethode erachtet. Wie jedoch eine Studie von Klingebiel et al. aus dem Jahr 2021 zeigte, können klinisch signifikante Prostatakarzinome (ISUP ≥ 2) bei mangelnder MRT-Segmentierung (Korrelation der Prostatagrenzen) und/oder unzureichender Läsionsregistrierung (Läsionstransfer, Tracking und/oder Matching) mittels Fusionsbiopsie zu wesentlichem Anteil verpasst werden (75). Solche Läsionen, bei denen somit trotz eines hohen und anhaltenden klinischen Verdachts auf ein klinisch signifikantes und damit therapiebedürftiges Prostatakarzinom eine gezielte Biopsie ohne Bestätigung verblieb,

stellen in der täglichen klinischen Praxis eine Herausforderung dar. In solchen Fällen bietet die MRT-in-bore-Biopsie eine genaue Erfassung der Biopsieproben mittels „Needle-in-Scan“, was sie zu einem wertvollen Alternativverfahren macht (76).

4.2 Stellenwert der MRT-in-bore-Biopsie

4.2.1 Gesamtdetektionsrate

In der vorliegenden Arbeit erreichte die MRT-in-bore-Biopsie eine Gesamtdetektionsrate von 74 %. Vergleichbare Arbeiten, beginnend bei einer Studie von Beyersdorff et al. aus dem Jahr 2005, ergaben Detektionsraten mit einer großen Streuung von 38 bis 81 % (65, 76-87). Ein Vergleich über die Zeit zeigt, dass die Detektionsraten vor Einführung der PI-RADS-Richtlinien im Jahr 2012 deutlich niedriger waren. Hierbei ergaben sich zusammengefasst Detektionsraten von 38 bis 59 % (65, 77, 78, 80, 82, 83, 85). In den Studien von 2005 bis 2010 wurden zudem keine funktionellen MRT-Sequenzen angewandt. Auch dieser Umstand muss zur Komparabilität der Arbeiten, insbesondere hinsichtlich der Selektion des Patientenkollektivs, bedacht werden.

Im Vergleich mit Studien, die nach Einführung der PI-RADS-Richtlinien und mit Etablierung diffusionsgewichteter sowie Kontrastmittel-gestützter Sequenzen zur Detektion suspekter intraprostatischer Läsionen durchgeführt wurden, zeigt sich mit Detektionsraten von 50 bis 81 % ein deutlicher Anstieg. Die in der hier dargestellten Fallserie ermittelte Gesamtdetektionsrate befindet sich in diesem Bereich.

Vor Implementierung der PI-RADS-Richtlinien fehlte eine standardisierte Bewertung, was zu hoher Variabilität in der Diagnosestellung führte. Mit der Einführung von PI-RADS wurden klare Richtlinien für die Bewertung sowie das Management von Prostataläsionen etabliert, was die Diagnosesicherheit und -effizienz verbessert hat. Die hohe Gesamtdetektionsrate in dieser Arbeit im Vergleich zu früheren Studien kann insbesondere durch eine Kombination aus technologischem Fortschritt, gesteigener Standardisierung durch PI-RADS und deren laufender Modifikation sowie durch die damit einhergehende Reduktion von Inter- und Intraobserver-Variabilität erklärt werden.

4.2.2 Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome

Die Detektionsraten für klinisch signifikante Prostatakarzinome der Referenzstudien lassen sich nur bedingt vergleichen, da in den wenigen Studien, in denen die klinische Signifikanz überhaupt definiert wurde, diese mittels anderer Kriterien beurteilt wurden. In früheren Studien, wie denen von Hambrock et al. (2010), Roethke et al. (2011) und Hoeks et al. (2012), wurde die klinische Signifikanz nach den im Jahr 1994 von Epstein et al. definierten Kriterien bewertet (88). In diesen Arbeiten wurde ein Prostatakarzinom als signifikant angesehen, wenn die Patienten bei der Biopsie einen PSA-Wert von über 10 ng/ml, einen PSAD-Wert von mehr als 0,15 ng/ml/cm³ oder einen Gleason-Grad von 4 oder 5 aufwiesen (82, 83, 85). Durch Einbeziehung von Informationen aus dem Prostatektomie-Präparat und/oder Einbeziehung von Höhe des Serum-PSA und der PSA-Dichte sind die Gesamtdetektionsraten für klinisch signifikante Prostatakarzinome mit 81 bis 93 % in diesen Arbeiten, verglichen mit der eigenen Arbeit in Höhe von 76,8 %, erwartungsgemäß höher.

Im Gegensatz dazu definierten andere Studien die klinische Signifikanz beispielsweise nur durch ein Gleason-Muster von ≥ 4 (76, 87), während wieder andere, einschließlich der vorliegenden Arbeit, sie durch einen Gleason Score von $\geq 3 + 4$ (ISUP ≥ 2) bestimmten, unterstützt durch zuvor veröffentlichte Kriterien und die Berichtsstandards für MRT-gezielte Biopsiestudien (START) (81, 86, 89).

Im Vergleich der Detektionsraten für csPCa mit den Studien, die sich auf die ISUP-Gradgruppe ≥ 2 stützten, zeigt sich die hier vorliegende moderat höher.

4.2.3 IB-GB im Primärsetting

Die IB-GB erfolgte im eigenen Patientenkollektiv auf ausdrücklichen Patientenwunsch und nach ausreichender Patientenaufklärung über Vor- und Nachteile, Abweichungen von der aktuellen S3-Leitlinie sowie alternative Biopsieverfahren bei insgesamt 41 Männern. Eine simultan durchgeführte systematische TRUS-Biopsie erfolgte bei keinem dieser Patienten.

In einer Gegenüberstellung mit den Ergebnissen anderer Studien ergaben die vorliegenden Daten sehr hohe Detektionsraten von 90 % bzw. 86,5 % für das Prostatakarzinom bzw. klinisch signifikante Prostatakarzinom bei Patienten, die sich

einer Primärbiopsie unterzogen. Die Detektionsraten für vergleichbare Kohorten variieren zwischen 56 % und 84 % bzw. 57 % und 94 % (76, 79, 81, 84, 86, 87, 90). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Diskrepanz lautet, dass viele der Studien in der Referenzliteratur PI-RADS-3-Befunde in ihre Analysen integriert haben. Diese Befunde werden in der Literatur fortwährend kontrovers diskutiert, da die Erkenntnisse zu deren Bedeutung nicht einheitlich sind (91-94). In der Literatur, einschließlich einer umfassenden Analyse von Pokorny et al. (2018), wird festgestellt, dass die Detektionsrate für Prostatakarzinome bei PI-RADS-3-Zielen deutlich niedriger ist als bei PI-RADS-4-Zielen. In der genannten Kohorte von Pokorny et al. lag die Detektionsrate für jegliche Prostatakarzinome bei 36 %, wobei 18 % der Patienten klinisch signifikante Erkrankungen aufwiesen (90). Auch andere in ihrer Übersicht betrachtete Studien zeigen eine niedrige Detektionsrate, die von 6 % bis 49 % reicht (95, 96). Ein wesentlicher Faktor für die beobachtete Variabilität könnte die Modifikation von PI-RADS-3-Zielen in der PI-RADS-Version 2 sein, wodurch zahlreiche dieser Ziele nun entweder auf PI-RADS 2 herabgestuft oder auf PI-RADS 4 hochgestuft werden könnten. In der eigenen Untersuchung wurden keine PI-RADS-3-Befunde integriert. Diese Entscheidung macht die Komparabilität zwischen den Arbeiten, in denen PI-RADS-3-Befunde berücksichtigt wurden, und der vorliegenden Studie komplex. Während die niedrigeren Detektionsraten in den referenzierten Arbeiten, die PI-RADS 3 integrieren, potenziell durch unausgewogene Kohorten und variierende Interpretationen beeinflusst sind, könnte die eigene Kohorte wegen der gezielten Auswahl der Patienten mit eindeutig klinisch relevanten Befunden eine höhere Detektionsrate aufweisen. Insgesamt ist die deutlich höhere Detektionsrate in der eigenen Kohorte jedoch ein positiver Indikator für die Effektivität der angewandten Methodik und unterstreicht die Relevanz der sorgfältigen Diskussion und Berücksichtigung der verschiedenen Einflussfaktoren bei der Bewertung von Prostatakarzinomen.

Die Differenzen in den Detektionsraten sowie die damit verbundenen Methodiken verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer, differenzierter Studien, die sich speziell mit der klinischen Relevanz von PI-RADS-3-Zielen auseinandersetzen, um letztlich eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten.

Verglichen mit einer Arbeit von Schimmöller et al. aus dem Jahr 2016 (76), deren Ziel u. a. die Bewertung der IB-GB bei Biopsie-naiven (n = 160) hinsichtlich Detektionsrate,

Tumorlokalisation und Läsionsgröße war, liegen die in dem vorliegenden kleineren Patientenkollektiv gemessenen Detektionsraten darüber. Bei 55,6 % der Patienten der Referenzstudie, die sich einer Primärbiopsie unterzogen, ergab die histopathologische Untersuchung ein Prostatakarzinom, bei 82 % dieser Patienten zeigte sich ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (76). Bei den Biopsie-naiven Patienten mit einem PI-RADS-Gesamtscore von 4 konnte bei lediglich 44,4 % ein Karzinom festgestellt werden, bei PI-RADS 5 ergab sich eine deutlich höhere Detektionsrate von 94,6 %, wie sie mit der Detektionsrate der vorliegenden Arbeit zu vergleichen ist (76). Dass sich eine deutliche Diskrepanz der Detektionsraten bei PI-RADS-4-Befunden, verglichen mit dem Kollektiv dieser Arbeit, ergibt (DR von 86 % bei PI-RADS 4), könnte u. a. am zeitlichen Abstand und an der in der Zwischenzeit überholten PI-RADS-Klassifikation/-Bewertung liegen, die eine genauere Selektion der Patienten zulässt (s. Kapitel 1.2.3). Die Version 2 der PI-RADS-Richtlinien wurde im Dezember 2014, kurz nach Beendigung des Beobachtungszeitraums der Arbeit von Schimmöller et al., veröffentlicht.

Bei vier von 41 Patienten der eigenen Fallserie kam es trotz bildgebend als wahrscheinlich erachtetem Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zum negativen histopathologischen Ergebnis. Der Patient mit in der mpMRT detektiertem PI-RADS-5-Befund und negativem Ergebnis für ein Malignom erhielt das histopathologische Ergebnis einer floriden granulomatösen Prostatitis. Die klinischen Parameter waren wie folgt: PSA 8,18 ng/ml, Prostatavolumen 99 ml mit einer daraus resultierenden PSA-Dichte von 0,08 ng/ml/ml. Die IB-GB erfolgte in diesem Fall transgluteal. Es wurde die urologische Vorstellung mit Empfehlung zur MR-graphischen Kontrolle in 6 Monaten besprochen. In einem weiteren Fall mit negativem Ergebnis für ein primäres Prostatakarzinom bei einem PI-RADS-4-Befund ergab die histopathologische Untersuchung den seltenen Befund eines intestinalen Adenokarzinoms. In einer Studie von Sheridan et al. aus dem Jahr 2018, die sich mit der Identifizierung von PI-RADS-5-Läsionen, um falsch-positive Befunde zu vermeiden, beschäftigte, zeigten die Ergebnisse, dass ein benignes histopathologisches Ergebnis signifikant mit einer niedrigeren PSA-Dichte sowie einer Lage der Läsion in der Apex- oder Basisregion der Prostata korrelierte. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Berücksichtigung dieser spezifischen biologischen und klinischen Merkmale dazu beitragen kann, die Interpretation von

Hochrisikoläsionen, die durch multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) identifiziert werden, zu verfeinern (97). Zudem ergab sich in weiteren Studien, dass maligne Läsionen im Vergleich zu benignen Veränderungen signifikant niedrigere Werte des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) aufweisen. Diese Erkenntnisse wurden in der Studie von Polanec et al. bekräftigt, die zeigte, dass die quantitative ADC-Messung bei PI-RADS-4- und PI-RADS-5-Befunden potenziell bis zu 33 % der MRT-geführten Biopsien als unnötig klassifizieren kann (98).

4.2.4 IB-GB nach systematischer TRUS-Biopsie

Die Verteilung von Neoplasien in der Prostata ist nicht homogen, wobei in bis zu 30 % der Fälle der Ursprung im anterioren Bereich der Drüse zu verzeichnen ist (55, 99, 100). Diese schwer zu erreichende Region hat zur Folge, dass bei einer zufälligen transrektal Ultraschall-geführten Biopsie (TRUS-GB) zwischen 40 % und 50 % der Prostatakrebsfälle unentdeckt bleiben (101, 102). Besonders davon betroffen sind klinisch signifikante Tumoren, vor allem bei größeren Prostatavolumina. Bei Patienten mit vorangegangener negativer TRUS-GB und persistierend klinischem Verdacht eines PCa stellt die konsekutive Durchführung der IB-GB einen potenziellen diagnostischen Ansatz dar.

Seit der ersten Veröffentlichung einer Studie zum klinischen Einsatz der MRT-in-bore-Biopsie im Jahr 2005 (78), in der die Autoren den sinnvollen Einsatz dieses Biopsieverfahrens bei Patienten mit negativen Befunden in der TRUS-Biopsie und erhöhten PSA-Werten sowie suspekten MRT-Befunden in der Randzone der Prostata sahen, kamen bis zur ersten systematischen Übersichtsarbeit 2013 (103) nur wenige Arbeiten hinzu, die den Einsatz der Biopsiemethode ebenfalls im Sekundärsetting untersuchten. In der Übersichtsarbeit von Overduin et al. konnten insgesamt zehn Studien eingeschlossen werden, die über klinische Ergebnisse der IB-GB nach negativer TRUS-GB berichteten und bei denen die evaluierten PCa-Detektionsraten von 8 bis 59 % (Median 42 %) reichten. Die Mehrheit der durch IB-GB detektierten Karzinome war hierbei klinisch signifikant (81-93 %) (103). Zur Zeit der Veröffentlichung dieser Arbeit zählten TRUS-geführte Rebiopsien oder Sättigungsbiopsien bei Patienten mit negativen TRUS-Biopsien und fortbestehendem klinischem Verdacht auf Prostatakrebs zum gängigen Behandlungsstandard. Die Detektionsraten systematischer TRUS-gesteuerter Biopsien wiesen bei der initialen

Biopsie typischerweise Werte zwischen 30 % und 50 % auf (104). Im Kontext von Wiederholungs-TRUS-Biopsien variierten diese Raten jedoch und lagen zwischen 18 % und 32 % (105, 106). Um die Detektionsrate nach einer initial negativen Biopsie signifikant zu erhöhen, wurden verschiedene innovative Techniken für die erneute Prostatabiopsie entwickelt und klinisch evaluiert. Zu diesen Methoden gehören u. a. Sättigungsbiopsien, die entweder transperineal oder transrektal durchgeführt werden und darauf abzielen, die Sensitivität der Diagnostik zu verbessern. Die Inzidenz von Prostatakarzinomen, die durch eine Sättigungsbiopsie mit mehr als 20 entnommenen Stanzbiopsien entdeckt werden, liegt zwischen 30 % und 43 % und hängt erheblich von der Anzahl der bei vorherigen Biopsien entnommenen Gewebeproben ab (107). Dennoch sind relevante Nachteile von Sättigungsbiopsien zu beachten, darunter die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie, eine erhöhte Komplikationsrate (Hämatospermie, rektale Blutungen, akuter Harnverhalt) sowie die vermehrte Detektion klinisch insignifikanter Karzinome, die in der Entscheidungsfindung über die geeignete diagnostische Strategie berücksichtigt werden sollten (108-110).

In einer weiteren umfassenden, ebenfalls retrospektiv angelegten Studie von Pokorny et al. aus dem Jahr 2019 wurde eine detaillierte Subkohorten-Analyse der Patienten vorgenommen, die vor Durchführung der IB-GB eine negative transrektale oder transperineale Ultraschall-gestützte Biopsie (TRUS-GB) erhalten hatten (90). Von insgesamt 53 Patienten, bei denen die TRUS-GB negativ war, wurde bei 32 ein Prostatakarzinom durch die IB-GB diagnostiziert, was einer Detektionsrate von 60 % entspricht. Von diesen 32 Diagnosen wiesen 26 Patienten (81 %) ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom auf. Die ermittelten Detektionsraten korrelieren positiv mit den Ergebnissen der eigenen Studie.

Ein hoher Anteil der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nach initial durchgeführter SB – konkret 62,5 % (bei 25 von 40 csPCa) – wurde in der IB-GB im anterioren Bereich der Prostata detektiert. Die Referenzliteratur stützt die vorliegenden Beobachtungen und zeigt, dass der anteriore Bereich der Prostata bei der SB häufig unterdiagnostiziert wird (76, 79, 81, 86, 90, 111). Beispielsweise berichten Schouten et al., dass bei Patienten, bei denen bei einer TRUS-gesteuerten Biopsie Initialdiagnosen übersehen wurden, durch die Anwendung der mpMRT in Kombination mit MRT-gesteuerten Biopsien in 75 % der Fälle Tumoren im anterioren Bereich nachgewiesen werden konnten. Vor allem auffällig ist, dass Patienten mit mehrfach

negativen TRUS-Biopsien eine besonders hohe Rate von anterioren Prostatakarzinomdiagnosen (79 %) aufwiesen (111). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die standardisierten Biopsieschemata zur Probenentnahme vermutlich unzureichend sind, um Tumoren in diesem Bereich adäquat zu erfassen. Auch Felker et al. heben den Vorteil von MRT-gesteuerten Biopsien hervor, da diese die Zielgenauigkeit für weniger zugängliche Läsionen, insbesondere im anterioren Bereich der zentralen Drüse, verbessern (79). Schließlich verdeutlicht die Untersuchung von Pokorny et al. aus dem Jahr 2018, dass in ihrer gesamten Kohorte 40 % (144 von 358) der klinisch signifikanten Tumoren in der vorderen Hälfte der Drüse lokalisiert waren. Bei Biopsie-naiven Männern betrug dieser Anteil 36,7 %; bei Patienten mit einer vorherigen negativen Biopsie stieg er jedoch auf 73 %. In diesem Kontext soll auf die kritische Stellungnahme von Pokorny et al. hingewiesen werden, die den Einsatz blinder TRUS-Biopsien ohne vorausgehende MRT-Diagnostik infrage stellen. Die Autoren argumentieren überzeugend, dass diese Methode möglicherweise dazu führt, klinisch signifikante Prostatakarzinome zu übersehen, was durch mehrere großangelegte und prospektive Studien unterstützt wird. Insbesondere zeigen die Ergebnisse der PROMIS-Studie, dass eine initiale MRT-Untersuchung nicht nur bis zu 27 % der Männer vor unnötigen Biopsien bewahren kann, sondern auch die Detektionsrate klinisch signifikanter Tumoren um bis zu 18 % steigert. Darüber hinaus wird ein signifikanter Rückgang klinisch unbedeutender Krebserkrankungen um 5 % festgestellt, wenn die Biopsie an den MRT-Befunden ausgerichtet wird. Diese Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit, MRT-basierte Verfahren in den diagnostischen Algorithmus zu integrieren, vor allem bei Patienten, die zuvor negative TRUS-Biopsien hatten oder bei denen lediglich ein insignifikantes Karzinom identifiziert wurde (47). Zusätzlich bekräftigt die PRECISION-Studie die Überlegenheit der MRT-gestützten Diagnostik im Vergleich zu herkömmlichen TRUS-Biopsien. In dieser multizentrischen, randomisierten Untersuchung wurden 500 Männer in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei eine Gruppe einer MRT mit darauffolgender gezielter Biopsie unterzogen wurde und die andere eine TRUS-Biopsie ohne vorherige MRT erhielt. Die Ergebnisse zeigten, dass klinisch signifikante Karzinome in 38 % der MRT-Gruppe gegenüber nur 26 % in der TRUS-Gruppe entdeckt wurden. Zudem fanden sich klinisch nicht signifikante Tumoren in 9 % der MRT-Gruppe, während dieser Anteil in der TRUS-Gruppe bei 22 % lag (72).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergab sich in der SB-Kohorte, dass bei drei der zuvor als ISUP 1 klassifizierten Prostatabefunde (21,5 %) kein histopathologischer Nachweis eines Karzinoms durch die IB-GB erbracht werden konnte. Bei zwei dieser Patienten zeigte die mpMRT einen PI-RADS-4-Befund, während bei einem weiteren Patienten ein als PI-RADS 5 eingestuft Befund vorlag; jedoch wurde bei der erneuten Beurteilung in der IB-GB in allen drei Fällen kein Karzinom nachgewiesen. Eine detaillierte Analyse dieser Patienten zeigt, dass bei den beiden erstgenannten Patienten im Rahmen der SB jeweils 12 Stanzbiopsien entnommen wurden, wobei in maximal zwei der Biopsate ein ISUP-1-Befund nachgewiesen wurde. Darüber hinaus betrug die Infiltrationstiefe pro positivem Biopsiezylinder nicht mehr als 10 %. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie war es allerdings nicht möglich, die genaue Lokalisation der positiven Stanzzyylinder aus der SB zu ermitteln. Daher bleibt unklar, ob die in der SB erfasste Läsion tatsächlich in der mpMRT sichtbar war oder die in der mpMRT als positiv bewertete Läsion (PI-RADS 4/5) eine anders lokalisierte Läsion innerhalb der Prostata darstellt. In Bezug auf diesen Aspekt ist die Arbeit von Elfatairy et al. besonders relevant, da sie den Einfluss einer ergänzenden IB-GB bei Patienten untersuchten, bei denen in der SB ein Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Prostatakrebs (PCa) diagnostiziert wurde, wo sich insbesondere mit der Rate übersehener Karzinome sowie den Prädiktoren für deren Übersehen befasst wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die IB-GB bei einer großen Anzahl von Patienten eine falsch-negative Rate von 35 % aufwies, wobei die Mehrheit dieser Patienten klinisch nicht signifikante Tumoren (ISUP 1) hatte. Die Autoren identifizierten mehrere Ursachen für das Übersehen der Karzinome: unvollständige Darstellung von Läsionen in der multiparametrischen MRT, patienten- und/oder läsionsspezifische Faktoren sowie inhärente Fehler beim Targeting während der IB-GB. Erstaunlicherweise zeigten 20 % der Tumorfoci, die durch SB diagnostiziert wurden, keine entsprechenden sichtbaren Zielstrukturen in den mpMRT-Bildern. Die Mehrheit dieser Tumorfoci wies dabei einen ISUP-1-Befund auf (92,9 %; 13 von 14). Diese Ergebnisse bestätigen frühere Berichte über einen hohen negativen prädiktiven Wert der multiparametrischen MRT und der IB-GB zur Detektion von klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPCa) mit Gleason Scores von 7 oder höher. Darüber hinaus zeigten die Erkenntnisse aus der PROMIS-Studie, dass die Anwendung von multiparametrischer MRT im Vergleich zur SB einen höheren negativen prädiktiven Wert aufweist (z. B. für einen Gleason Score $\geq 3 + 4 = 7$: 76 % vs. 63 %; $p < 0,0001$).

4.2.5 IB-GB nach MRT/US-Fusionsbiopsie

Trotz der stetigen Optimierung der MRT/US-Fusionsbiopsie bleibt eine relevante Anzahl von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPCa) unentdeckt. Diese Arbeit zeigt, dass nahezu 50 % der Patienten mit initial negativem Befund oder ISUP-1-Befund in der MRT-in-bore-Biopsie doch noch ein csPCa aufwiesen. Bei 55 % der Patienten kam es zum histopathologischen Upgrading, ähnlich zu den Detektionsraten der Referenzliteratur (112). Diese Ergebnisse verdeutlichen den diagnostischen Mehrwert der MRT-in-bore-Biopsie, insbesondere bei Patienten mit diskrepanten Befunden und negativen Erstbiopsien. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, in welchen klinischen Situationen eine Re-Biopsie notwendig ist, aber auch, ob die MRT-in-bore-Biopsie als bevorzugte Methode für diese Fälle gelten sollte.

Wie eingangs erwähnt, empfehlen die EAU-Richtlinien den Einsatz von MRT-gestützter gezielter Biopsie, ohne eine klare Präferenz für die kognitive Fusionsbiopsie, die MRT/US-Fusionsbiopsie oder die MRT-in-Bore-Biopsie auszudrücken. Die Ergebnisse der Studien, die diese drei Verfahren miteinander verglichen, sind uneinheitlich (71, 113-115). In der Studie von Costa et al. (2019) wurde ein signifikant höherer Anteil (61 %) von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen in der In-Bore-Gruppe detektiert, im Vergleich zu der Gruppe mit SB-kombinierten Fusionsbiopsien (47 %; $p < 0.0001$) (114). Zudem wurden in der In-bore-Gruppe weniger klinisch insignifikante Tumoren detektiert (11 % vs. 18 %). Die Metaanalyse von Wegelin und Co-Autoren deutet mit insgesamt 43 eingeschlossenen Studien darauf hin, dass die MRT-in-bore-Biopsie im Vergleich zur kognitiven Biopsie bessere und im Vergleich zur MRT/US-Fusionsbiopsie ähnliche Detektionsraten bietet (60). Im Gegensatz dazu konnten Venderink et al., die FUTURE-Studie sowie auch die Übersichtsarbeit von Bass et al. aus dem Jahr 2022 keine signifikanten Unterschiede in der Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome zwischen den Biopsiemethoden feststellen (71, 113, 115).

Die beobachtete Heterogenität der Studienergebnisse könnte auf Unterschiede in Patientenkollektiven, technische Variationen in den Biopsieverfahren und unterschiedliche Erfahrungsniveaus der durchführenden Ärzte zurückzuführen sein. Mögliche Gründe für das Verpassen von (klinisch signifikanten) Prostatakarzinomen bei der MRT/US-Fusionsbiopsie sind z. B. unerwartete Gewebeverschiebungen, die

Inkongruenz der fusionierten Bilder, die fehlende Möglichkeit, eine genaue Kontrolle der Nadelführung durchzuführen, oder ein – für die Erreichbarkeit der Biopsienadel des Fusionssystems – kleines ungünstig gelegenes Areal der Prostata (75). Diese Limitationen unterstreichen die Notwendigkeit eines präziseren Ansatzes. Die MRT-in-bore-Biopsie bietet hierbei durch die direkte Visualisierung der Nadel-Läsion-Interaktion eine höhere Präzision bei der Probenentnahme (116). Dieser Aspekt ist insbesondere für kleine oder schwer erreichbare Läsionen von Bedeutung (s. *Abb. 13*) (69).

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird bei Patienten mit zuvor negativer systematischer Biopsie und fortbestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom die Durchführung einer mpMRT – gefolgt von einer gezielten Biopsie auffälliger Läsionen – gefordert (1). In der Leitlinie wird festgehalten, dass die Entscheidung der Kombination mit einer systematischen Biopsie, aufgrund der Gefahr der Überdiagnose, individuell entschieden werden sollte. Aktuelle Studien zeigen, dass der kombinierte Ansatz aus systematischer und gezielter Biopsie (SB plus TB) tendenziell die höchsten Detektionsraten für csPCa erzielt (117).

In Anbetracht der eigenen Ergebnisse zeigt sich, dass eine negative SB plus TB bei einem PI-RADS-4-Befund in der mpMRT das Risiko für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms um etwa 39 % reduziert (Risiko für Biopsie-naive Patienten: 72 %; Risiko für csPCa nach negativer SB plus TB: 33 %, siehe *Tabellen 7 und 16*). Bei PI-RADS-5-Befunden beträgt die Risikoreduktion durch eine negative SB plus TB etwa 25 % (Risiko für Biopsie-naive: 85 %; Risiko für csPCa nach negativer SB plus TB: 60 %, siehe *Tabellen 7 und 16*). Folglich ergibt sich für Patienten mit einem PI-RADS-4-Befund nach negativer Vorbiopsie (SB plus TB) ein Restrisiko für ein csPCa von ca. 30 %, während das Restrisiko bei PI-RADS-5-Befunden rund 60 % ausmacht.

In diesem Zusammenhang analysierten Costa et al. in ihrer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2017 die Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei Patienten mit einem hochgradig suspekten mpMRT-Befund (Likert-5-Läsion) und einer initial negativen Fusionsbiopsie. Sie untersuchten sowohl die Ergebnisse einer Wiederholungsbiopsie als auch die Resultate aus radikalen Prostatektomien (RP) und identifizierten potenzielle Ursachen für falsch-negative Befunde. Ihre Ergebnisse zeigten, dass bei 42 % (16 von 38) der Likert-5-Läsionen, die zunächst bei der

gezielten Biopsie negativ waren, bei einer späteren Wiederholungsbiopsie oder während einer Operation tatsächlich Prostatakrebs nachgewiesen werden konnte. Die Mehrzahl dieser Tumoren fiel in die Kategorien Intermediärrisiko (69 %; 11 von 16) oder Hochrisiko (25 %; 4 von 16), wobei die Risikostratifizierung nach den Kriterien der NCCN-Leitlinien (Version 2.2014) erfolgte. Die Autoren kamen zu dem Entschluss, dass es für Patienten mit diskrepanten Befunden von Bildgebung und Histopathologie entscheidend ist, einen strikten Überwachungsalgorithmus zu etablieren. Darüber hinaus wird empfohlen, innovative Strategien wie die MRT-in-bore-Biopsietechniken weiter zu erforschen und in die klinische Praxis zu integrieren. Diese Maßnahmen könnten dazu beitragen, falsch-negative Biopsiebefunde zu minimieren und die diagnostische Genauigkeit in dieser Patientengruppe zu erhöhen (118).

Insofern stabile klinische Parameter vorliegen und die gezielte Re-Biopsie, vorausgesetzt, die Läsion wurde präzise lokalisiert, negativ ausfiel, sollte nach Empfehlung der S3-Leitlinie auf zusätzliche invasive diagnostische Verfahren verzichtet werden (1). Bei anhaltender klinischer Unsicherheit wird für Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 4 oder 5 ausdrücklich eine MRT-in-bore-Biopsie empfohlen (119). Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass die IB-GB gerade bei diskrepanten Befunden eine essenzielle Rolle spielt.

Ein weiterer zu diskutierender Aspekt ist die Lernkurve, die mit der Durchführung von Fusionsbiopsien verbunden ist. So berichteten Mager et al., dass sich der von den Autoren selbst definierte und sogenannte „Detektionsquotient“ bei den ersten 42 Eingriffen eines Anfängers (Gruppe A) mit einem Wert von 0,33 signifikant ($p = 0,04$) auf 0,75 in den folgenden 42 Biopsien (Gruppe B) steigerte. Auch die mediane Biopsiezeit unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (45 Minuten vs. 25 Minuten, $p < 0,01$) (120). In einer weiteren wegweisenden Studie von Calio et al. wurde nachgewiesen, dass die Präzision der Fusionsbiopsie über einen Beobachtungszeitraum von mehr als zehn Jahren kontinuierlich anstieg (69, 121). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Fusionsbiopsie nach einer anfänglichen Lernphase signifikant höhere Raten von klinisch signifikanten Karzinomen (csPCa) sowie niedrigere Raten von klinisch insignifikantem Krebs detektiert. Darüber hinaus identifizierte die Studie fortschrittliche Software-Entwicklungen als einen entscheidenden Faktor, der zu einer weiteren Verbesserung der Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen beitrug (121). Es muss jedoch erwähnt

werden, dass die Bewertung des Lernfortschritts bei einem diagnostischen Verfahren aufgrund diverser Abhängigkeitsfaktoren schwierig ist. Im Hinblick auf die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie könnte der Lernprozess zudem nicht nur durch den Urologen, sondern auch durch den Lernprozess des Radiologen beeinflusst werden (122, 123).

Im Vergleich dazu zeigt die bisher einzig verfügbare Studie zur Lernkurve bei MRT-in-bore-Biopsien eine kurze Lernkurve. In der Studie von Rosenzweig et al. (2021) wird festgestellt, dass die Detektionsraten von klinisch signifikanten Karzinomen weder entlang der Zeitachse noch zwischen den Urologen signifikant variieren. Zudem betrug die durchschnittliche Dauer der gezielten IB-GB-Probenentnahme $28 \pm 15,8$ Minuten und korrelierte mit der Anzahl der Zielläsionen ($p < 0,0001$), unabhängig von der Erfahrung des Urologen.

Es ist bemerkenswert, dass der Radiologe, der die MRT-in-bore-Biopsien in der vorliegenden Studie durchführte, über mehr als 10 Jahre Erfahrung mit diesem Biopsieverfahren verfügt. Diese umfangreiche Expertise könnte maßgeblich zur Steigerung der Detektionsraten klinisch signifikanter Karzinome beigetragen haben, was sich in den Ergebnissen der aktuellen Untersuchung widerspiegelt. Frühere Arbeiten desselben Untersuchers zeigten niedrigere Detektionsraten, was darauf hindeutet, dass die zunehmende Erfahrung eine entscheidende Rolle für die diagnostische Genauigkeit der MRT-in-bore-Biopsie spielt (76). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass die Kombination aus langjähriger Erfahrung und technologischem Fortschritt die Effizienz sowie die Präzision dieser Biopsiemethode erheblich optimieren kann. Daher ist es essenziell, den Einfluss der Erfahrung der Fachärzte sowohl im urologischen als auch im radiologischen Bereich weiter kritisch zu hinterfragen und zu evaluieren.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Erfolgsrate der Fusionsbiopsie bei Männern mit großen Prostatadrüsen geringer ist (58, 69, 119). Dieses Ergebnis lässt sich auf verschiedene technische und biologische Faktoren zurückführen. Eine voluminöse Prostata erschwert die präzise Bildfusion zwischen mpMRT und transrektalem Ultraschall, da es insbesondere bei großen Drüsen häufiger zu Fehlregistrierungen kommt. Zudem ist der Weg der Biopsienadel bei vergrößerter Drüse verlängert, was das Risiko einer Ablenkung der Nadel oder einer ungenauen Probenentnahme erhöht. Darüber hinaus kann eine ausgeprägte benigne Prostatahyperplasie (BPH) die Detektion und gezielte Biopsie von malignem Gewebe erschweren, da

tumorverdächtige Areale durch hyperplastisches Drüsengewebe überdeckt oder maskiert sein können.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich interessanterweise, dass Patienten mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom (csPCa) im Vergleich zu Patienten mit niedriggradigem oder nicht nachweisbarem Tumor signifikant kleinere Prostataavolumina aufwiesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen inversen Assoziation zwischen Prostatagröße und Tumoraggressivität (69). Zahlreiche Studien berichten über eine negative Korrelation zwischen dem Prostatavolumen und sowohl der Inzidenz als auch der Aggressivität von Prostatakarzinomen (124, 125). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass ein größeres Prostatavolumen eine protektive Wirkung in Bezug auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms haben könnte (69, 126). Eine mögliche Erklärung für diese inverse Korrelation ist die erhöhte PSA-Dichte (PSAD) bei kleineren Prostataavolumina, die als prädiktiver Marker für csPCa etabliert ist (127). Zudem sind Tumoren in kleineren Drüsen potenziell besser zugänglich und werden durch gezielte Biopsien mit höherer Wahrscheinlichkeit detektiert.

Neben dem Prostatavolumen hat sich auch die Lage der Läsion als bedeutsamer Faktor für die Detektionsrate erwiesen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die meisten identifizierten Fälle von csPCa in den anterioren und apikalen Bereichen der Prostata lokalisiert waren (s. *Abb. 14*) (69). Diese anatomischen Regionen sind über einen transrektalen Zugang schwieriger zu erreichen, was die Diagnose erschwert (128). Um diesem Problem zu begegnen, schlagen Bajicot et al. vor, die transrektale MRT/US-fusionsgestützte Biopsie durch eine transperineale gezielte Biopsie zu ergänzen, falls es Diskrepanzen zwischen Bildgebung und histopathologischem Befund gibt (129). Dennoch bleibt der optimale Biopsieweg unklar. In diesem Zusammenhang wird derzeit die PERFECT-Studie durchgeführt – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von transperinealen und transrektalen gezielten Biopsieverfahren zur Diagnose von csPCa vergleicht (130). Des Weiteren stellt die Identifizierung diffuser Läsionen, die in der multiparametrischen MRT häufig schwer zu visualisieren sind (s. *Abb. 15*), eine erhebliche diagnostische Hürde dar (69). Solche Tumorareale können

sich der Bildgebung entziehen oder uncharakteristische morphologische Merkmale aufweisen, die eine korrekte Kategorisierung erschweren.

In Fällen mit einer signifikanten Diskrepanz zwischen den bildgebenden Befunden und den histopathologischen Ergebnissen ist daher eine sorgfältige Reevaluation des diagnostischen Prozesses essenziell – von der initialen MRT-Bildgebung über die Biopsiedurchführung bis hin zur histopathologischen Analyse.

Die vorliegenden Ergebnisse legen ein sequenzielles Vorgehen nahe, bei dem die MRT-in-bore-Biopsie als unterstützende Methode in Betracht gezogen wird. Insbesondere sollte sie als Backup-Option für Patienten mit inkongruenten histopathologischen Ergebnissen nach einer MRT/US-fusionsgesteuerten Biopsie dienen. Dieser Ansatz könnte dabei helfen, die Diagnosesicherheit zu erhöhen und eine präzisere Beurteilung der Läsionen zu ermöglichen. Die MRT-in-bore-Biopsie erwies sich insbesondere für Patienten mit PI-RADS-Kategorie 5 oder ISUP-1-Befund sowie für diejenigen mit apikalen und/oder anterioren MRT-Läsionen (abhängig von der initialen Biopsietechnik) als vorteilhaft. Zudem zeigte sich ein Nutzen bei Patienten mit kleinerem Prostatavolumen und einer höheren PSA-Dichte (PSAD) (69).

4.2.6 Transgluteale IB-GB

Die diagnostische Abklärung bei hochgradigem Verdacht auf ein Prostatakarzinom stellt bei Patienten mit Zustand nach Rektumexstirpation eine besondere Herausforderung dar, weil der etablierte transrektale Zugangsweg für eine Prostatabiopsie nicht mehr verfügbar ist. In dieser speziellen Patientengruppe bietet die transgluteale MRT-in-bore-Biopsie eine wertvolle Alternative zur gezielten Gewebeentnahme.

Bereits 1996 wurde die erste Studie zur transglutealen Prostatabiopsie von Papanicolaou et al. publiziert. In dieser Arbeit wurden CT-gesteuerte Biopsien bei zehn männlichen Patienten nach Proktokolektomie infolge von Colitis ulcerosa oder kolorektalen Karzinomen durchgeführt. Die Autoren dieser Arbeit geben an, dass die Beurteilung der Prostata bei Männern, die sich einer Proktokolektomie unterzogen haben, schwierig sei, da weder eine digital-rektale Untersuchung noch eine transrektale Sonographie oder eine MRT mit endorektaler Spule möglich sei und man sich daher auf Symptomatik und Serum-PSA verlassen musste (131). Während die

Nutzung einer endorektalen Spule zur MRT-Bildgebung der Prostata damals als unerlässlich galt, wird diese gegenwärtig kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von Lee et al. (2022), die 14 Studien zur 3-Tesla-MRT der Prostata mit und ohne endorektale Spule analysierte, zeigte zwar Vorteile hinsichtlich der Bildqualität, doch aufgrund technischer Fortschritte mit Oberflächenspulen könnte deren Notwendigkeit langfristig entfallen. Diese Einschätzung basiert auf Erwägungen zur Verbesserung des Patientenkomforts sowie auf ökonomischen und zeitlichen Faktoren, die die Implementierung der endorektalen Spule kontrovers erscheinen lassen (34).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die diagnostische Effizienz der transglutealen MRT-in-bore-Biopsie mit einer hohen Detektionsrate von 87 % für Prostatakarzinome, darunter 73 % klinisch signifikante Tumoren (ISUP ≥ 2). Im Vergleich dazu berichten Bera et al. (2024) über eine deutlich geringere Rate klinisch signifikanter Tumoren von 31 % bei insgesamt 38,5 % Karzinomnachweis in einer kleinen Kohorte (n = 13) mit teils langem Intervall nach Rektumoperation (Median 12,5 Jahre), meist kleinen Läsionen (mittlere Größe 1,5 cm) und verzögertem Biopsiezeitpunkt (Median 5,5 Monate nach MRT). In drei Fällen war eine Wiederholungsbiopsie erforderlich, wobei bei zwei Patienten mit initial benignem Befund und persistierendem PSA-Anstieg in der Rebiopsie erneut klinisch signifikanter Tumor nachgewiesen wurde (132). Weitere Studien wie Zangos et al. (2005) mit einer Detektionsrate von 40 % (offenes Niederfeld-MRT), Bodelle et al. (2014) mit 35 % (1,5-Tesla-MRT) und Fischbach et al. (2018) mit 63 % (3-Tesla-MRT-in-bore-Biopsie) verdeutlichen die methodischen Fortschritte (133-135).

Neben der präzisen MRT-gestützten Visualisierung des Zielareals bietet der transgluteale Zugang ein geringeres Infektionsrisiko im Vergleich zur transrektalen Biopsie (134).

Die mediane Biopsiezeit in vorliegender Kohorte betrug 35 Minuten (Durchschnitt: 41,3 Minuten) und lag damit zwischen den Werten vorheriger Studien, jedoch unter den 47 Minuten, die von Bera et al. berichtet wurden (132-135). Unterschiedliche Biopsiezeiten könnten auf Variationen in Patientenauswahl und Team-Erfahrung oder auf technische Faktoren wie Patientenlagerung und Nadelsteuerung zurückzuführen sein.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Implementierung der transglutealen MRT-in-bore-Biopsie als diagnostische Standardmethode für Patienten mit Zustand nach Rektumexstirpation und erhöhtem PSA-Wert. Die überarbeiteten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Uroradiologie und urogenitale Diagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) zur multiparametrischen MRT der Prostata und der MRT-in-bore-Biopsie aus dem Jahr 2021 bestätigen die Eignung der transglutealen MRT-in-bore-Biopsie für Patienten nach Rektumexstirpation (136). Insbesondere für Zentren mit bestehender MRT-gestützter Biopsieinfrastruktur könnte sie eine etablierte Alternative darstellen. Die hohe Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome spricht für eine potenziell breitere Anwendung dieser Technik.

Die vorliegende Untersuchung weist einige Limitationen auf. Die geringe Fallzahl ($n = 15$) schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Analyse, wodurch potenzielle Selektionsverzerrungen nicht ausgeschlossen werden können. Zukünftige Studien sollten prospektiv und multizentrisch konzipiert sein, um die diagnostische Genauigkeit, Komplikationsraten sowie den klinischen Langzeitnutzen der transglutealen MRT-in-bore-Biopsie systematisch zu untersuchen. Insbesondere sind vergleichende Analysen zur transperinealen Zugangsrouten erforderlich. Darüber hinaus sollten Langzeitverläufe berücksichtigt werden, um den Einfluss dieser Methode auf Therapieentscheidungen und onkologische Outcomes besser beurteilen zu können.

4.3 Kritische Betrachtung und Limitationen der Arbeit

Diese Studie weist methodische Einschränkungen aufgrund ihres retrospektiven Designs und der Beschränkung auf ein einziges Zentrum auf. Zudem stand die MRT-in-bore-Biopsie nicht für alle Patienten mit PI-RADS-Kategorie 4 oder höher zur Verfügung, obwohl bei ihnen in der vorherigen MRT/US-fusionsgeführten Biopsie kein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa) nachgewiesen worden war. Dadurch könnte der tatsächliche Anteil der Patienten, bei denen die MRT/US-Fusionsbiopsie zutreffend kein csPCa detektiert hat, unterschätzt worden sein. Hätten alle Patienten mit PI-RADS ≥ 4 eine MRT-in-bore-Biopsie erhalten, hätte sich möglicherweise gezeigt, dass die diagnostische Genauigkeit der MRT/US-Fusionsbiopsie höher ist, als es die vorliegende Analyse nahelegt.

Darüber hinaus wurden in dieser Studie weder postinterventionelle Ergebnisse noch eine langfristige Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. Infolgedessen können Patienten, die nach einer negativen MRT/US-fusionsgeführten Biopsie und in der MRT-in-bore-Biopsie ebenfalls negativ getestet wurden, immer noch unentdeckte Tumoren haben. Das fehlende Follow-up hindert zudem daran, langfristige Ergebnisse und potenzielle Komplikationen zu bewerten, die für die klinische Entscheidungsfindung entscheidend sein könnten. Obwohl vergleichende Studien die Bedeutung eines Follow-ups betonen, gibt es bislang keine Studien mit einer Nachbeobachtungsdauer von über zwei Jahren (137). Dies unterstreicht die Notwendigkeit zukünftiger Studien, die ein längerfristiges Follow-up als integralen Bestandteil der Studiendesign-Überlegungen aufnehmen.

Neben den diagnostischen Vorteilen dieser Methode bleibt die Frage nach möglichen Komplikationen ein relevanter Aspekt, der in der vorliegenden Arbeit nicht systematisch erfasst wurde. Die MRT-in-bore-Biopsie ist als gezielte Technik zur histologischen Sicherung suspekter Läsionen etabliert. Eine detaillierte Analyse möglicher Nebenwirkungen wie Infektionen, Hämaturie, Hämatochezie bzw. Dyschezie sowie einer potenziellen Sepsis erfolgte jedoch nicht. Diese Komplikationen sind klinisch bedeutsam und sollten bei der Gesamtbewertung von Sicherheit und Praktikabilität des Verfahrens berücksichtigt werden. Bereits publizierte Studien zeigen, dass die MRT-in-bore-Biopsie insgesamt mit einer niedrigen Komplikationsrate assoziiert ist und hinsichtlich der Patientensicherheit mit anderen Biopsieverfahren vergleichbar erscheint (138, 139). Eine systematische Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen innerhalb dieser Kohorte konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen, stellt jedoch ein wichtiges Ziel für zukünftige Untersuchungen dar, um die klinische Sicherheit der Methode weiter zu untermauern.

Die Vergleichbarkeit der Biopsieverfahren könnte durch den Einfluss der individuellen Untersuchererfahrung eingeschränkt sein, da die Eingriffe von Spezialisten unterschiedlicher Fachrichtungen vorgenommen wurden. Während die TRUS-gestützte Biopsie und die MRT/US-Fusionsbiopsie von langjährig erfahrenen Urologen durchgeführt wurden, erfolgte die MRT-in-bore-Biopsie durch einen ebenso versierten Radiologen. Diese Differenz in der fachlichen Spezialisierung sowie im technischen Ansatz könnte zu Verzerrungen in der diagnostischen Genauigkeit führen und stellt

eine inhärente Herausforderung bei der vergleichenden Bewertung verschiedener Biopsietechniken dar. Um diese Limitation möglichst zu minimieren, wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, dass in beiden Verfahren ausschließlich erfahrene Untersucher tätig waren. Dennoch bleibt die Möglichkeit bestehen, dass Unterschiede in der individuellen Expertise oder die jeweilige Lernkurve einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Diese Fragestellung könnte in zukünftigen Studien durch standardisierte Schulungsprogramme oder eine direkte Gegenüberstellung von Untersuchern mit vergleichbarer Erfahrung weiter adressiert werden.

Eine andere Limitation der eigenen Arbeit besteht darin, dass die Kosteneffizienz der MRT-in-bore-Biopsie nicht beachtet wurde. In diesem Zusammenhang sind die Studien von Venderink et al. (2017) und Pahwa et al. (2017) von besonderer Relevanz, da sie die Kosteneffizienz der gängigsten Biopsiemethoden in der Prostatakarzinom-Diagnostik untersucht haben (140, 141).

Venderink et al. analysierten die TRUS-GB, die FUS-GB und die IB-GB. Da für die IB-GB eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit bestand, führten die Autoren eine Schwellwertanalyse durch. Die Ergebnisse zeigten, dass das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) der Fusionsbiopsie im Vergleich zur systematischen TRUS-GB bei 1386 € (1470 \$) pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life-year, QALY) lag, was unterhalb der gängigen Zahlungsbereitschaft (willingness-to-pay, WTP) liegt und somit als kosteneffektiv eingestuft werden kann. Für die IB-GB wurde in der Schwellwertanalyse ein Sensitivitätsvorsprung gegenüber der Fusionsbiopsie als Voraussetzung für Kosteneffizienz definiert: Die Methode wäre dann kosteneffektiv, wenn ihre Sensitivität für klinisch signifikanten Prostatakrebs um mindestens 11,8 % höher läge als die der FUS-GB. Konkret bedeutet dies, dass die IB-GB in mindestens 88,8 % der Fälle mit abnormalem mpMRT-Befund bei klinisch signifikantem Prostatakarzinom richtig-positiv sein müsste (77,0 % + 11,8 %). In diesem Fall läge das ICER bei 80.000 € pro gewonnenem QALY, was dem in der Studie definierten Schwellenwert für Kosteneffizienz entspräche. In einem hypothetischen Szenario mit einer Sensitivität von 100 % für klinisch signifikanten Prostatakrebs würde das ICER sogar bei 34.485 € (36.586 \$) pro QALY liegen (141). Die Ergebnisse von Pahwa et al. untermauern diese Erkenntnisse, indem sie in einem Entscheidungsanalyse-Modell die Kosten-Effektivität verschiedener MRT-gestützter

Biopsiestrategien bewerteten. Dabei zeigte sich, dass die IB-GB als gezielte Biopsiemethode ohne nachfolgende systematische Standardbiopsie die höchste Netto-Gesundheitsnutzensteigerung (net health benefit, NHB) mit einem Gewinn von 0,251 QALY im Vergleich zur Standardbiopsie erzielte. Alle untersuchten MRT-basierten Strategien erwiesen sich als kosteneffektiv in 94,05 % der Monte-Carlo-Simulationen (140). Diese Daten stützen die Annahme, dass die MRT-in-bore-Biopsie nicht nur diagnostisch überlegen, sondern auch eine wirtschaftlich vertretbare Alternative zur Standardbiopsie sein kann.

Allerdings mangelt es bis jetzt an validen Studien zur Kosteneffizienz der MRT-in-bore-Biopsie, insbesondere im Hinblick auf ihren Einsatz als Backup-Option bei negativen MRT-gezielten Vorbiopsien. Weitere Studien sind notwendig, um die Kosteneffektivität sowie die daraus resultierenden Kosten-Nutzen-Abwägungen der MRT-in-bore-Biopsie umfassend zu klären und einen fundierten Beitrag zur Entscheidungsfindung im klinischen Alltag zu leisten.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die MRT-in-bore-Biopsie eine hochpräzise und effektive Methode zur gezielten Probenentnahme aus verdächtigen Arealen der Prostata darstellt. Sie ermöglicht eine verbesserte Detektion klinisch signifikanter Tumoren im Vergleich zur systematischen Biopsie und reduziert gleichzeitig die Anzahl der entnommenen Biopsate, was das Nebenwirkungsprofil günstiger gestaltet. In der eigenen Untersuchung betrug der Anteil positiver Stanzungen an der Gesamtzahl der entnommenen Biopsate 67 %, was die Effektivität dieser Methode unterstreicht.

Trotz dieser Vorteile bestehen wesentliche Limitationen, die eine breite klinische Anwendung einschränken. Die MRT-in-bore-Biopsie ist mit hohen Kosten und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, was sowohl die Verfügbarkeit der Geräte als auch die praktische Durchführbarkeit beeinflusst. Daher ist eine sorgfältige Kosten-Nutzen-Abwägung notwendig, um den optimalen Stellenwert dieser Methode im diagnostischen Algorithmus des Prostatakarzinoms zu bestimmen. Zukünftige Studien sollten sich darauf konzentrieren, die Wirtschaftlichkeit sowie die Effizienz weiter zu evaluieren.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für eine sequenzielle Strategie, bei der die MRT-in-bore-Biopsie als Backup-Verfahren für Männer mit einem starken Verdacht auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom genutzt wird, insbesondere dann, wenn eine vorherige MRT/US-Fusionsbiopsie keinen Tumornachweis erbringen konnte. Besonders profitierten Patienten mit PI-RADS-5-Läsionen, einem niedrigen Prostatavolumen mit hoher PSA-Dichte sowie anterioren oder apikalen Tumoren.

Ein wesentlicher Faktor für die Weiterentwicklung dieser Technik besteht in der zunehmenden Automatisierung und Standardisierung durch roboterassistierte Systeme. Das DynaTRIM-System (Philips Healthcare, Invivo Corporation), das in dieser Arbeit verwendet wurde, war das erste zugelassene MR-kompatible Biopsiegerät und hat sich als verlässliche Methode etabliert. Neuere technologische Entwicklungen, wie der Remote Controlled Manipulator (RCM) von Soteria Medical, könnten die Präzision sowie die Effizienz weiter steigern. Erste Studien zeigen, dass robotergestützte MRT-in-bore-Biopsien eine hohe technische Erfolgsrate aufweisen und potenziell die Interoperatorvariabilität verringern können. Dennoch bleibt der diagnostische Mehrwert dieser Systeme im Vergleich zur manuellen Biopsie umstritten, da bisherige Studien keine signifikant höhere Detektionsrate nachweisen konnten (142-145).

Ein weiteres zukunftsweisendes Feld ist die Integration künstlicher Intelligenz (KI) in den diagnostischen Prozess. Durch maschinelles Lernen könnte die Identifikation verdächtiger Areale in der multiparametrischen MRT optimiert werden, was die Treffsicherheit der Biopsien weiter verbessern würde. Zusätzlich könnte die Workflow-Effizienz durch die Verkürzung der MR-Raum-Besetzungszeiten und eine optimierte Biopsiedauer gesteigert werden.

Ein besonders aktueller und vielversprechender Forschungsansatz ist die Nutzung von Niedrigfeld-MRT-Scannern für die In-bore-Biopsie. Eine jüngste Studie von Kaur et al. (2025) untersuchte die Machbarkeit der MRT-in-bore-Biopsie in einem 0,55-Tesla-MRT. Diese Scanner bieten aufgrund ihrer geringeren Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte durch Biopsiegeräte und Implantate sowie ihrer größeren Öffnung (80 cm) potenzielle Vorteile für die interventionelle Radiologie. Darüber hinaus sind sie kosteneffizienter als herkömmliche 1,5-Tesla- oder 3-Tesla-Scanner, was die

Verfügbarkeit und den Zugang zu dieser Technik verbessern könnte. In der prospektiven Studie wurden 19 Männer mit 22 Läsionen eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass die intraprozedurale Führung und die Diagnostik bei 0,55 Tesla zuverlässig durchführbar sind. Bei 13 von 17 Teilnehmern (76,4 %) konnte eine hohe Tumorlast nachgewiesen werden, was die potenzielle klinische Relevanz dieser Technik unterstreicht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die In-bore-Biopsie mit 0,55 Tesla eine vielversprechende Erweiterung der bisherigen Methoden darstellt, insbesondere für Einrichtungen mit begrenztem Zugang zu Hochfeld-MRTs (146).

Langfristig wird sich der Stellenwert der MRT-in-bore-Biopsie durch technologische Fortschritte weiterentwickeln. Die entscheidende Frage bleibt, ob der zusätzliche finanzielle und zeitliche Aufwand dieser Methode durch eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gerechtfertigt werden kann. Weitere prospektive, multizentrische Studien sind erforderlich, um den exakten klinischen Nutzen sowie die optimale Positionierung dieser Technik im Gesamtkonzept der Prostatakrebsdiagnostik zu bestimmen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die MRT-in-bore-Biopsie eine feste Rolle in der gezielten Diagnostik des Prostatakarzinoms spielen kann. Durch Fortschritte in der Verfügbarkeit, der Robotik/KI und der Workflow-Optimierung könnte sie ihre Bedeutung als sehr präzise Biopsiemethode weiter ausbauen.

5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 7.0, 2024 ed.: 2024.
2. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023. 2023.
3. ZfKD. Aktuelle Krebsdaten: Neuerkrankungsraten leicht rückläufig. 2021.
4. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019 Apr;10(2):63–89. doi:10.14740/wjon1191. PMID: 31068988.
5. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003 Jun;91(9):789-94. doi:10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x. Cited in: Pubmed; PMID 12780833.
6. Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):251-256. Epub 20110405. doi:10.1093/annonc/mdr056. Cited in: Pubmed; PMID 21467126.
7. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018 Sep;35(9):1285-1294. Epub 20180810. doi:10.1007/s12325-018-0766-1. Cited in: Pubmed; PMID 30097885.
8. Suspected cancer: recognition and referral. National Institute for Health and Care Excellence; 2015. NICE guideline.
9. Manski DmD. *Urologielehrbuch.de.* 2020. 840 p. ISBN: 978-3946441038.
10. Chandra Engel J, Palsdottir T, Aly M, Egevad L, Gronberg H, Eklund M, Nordstrom T. Lower urinary tract symptoms (LUTS) are not associated with an increased risk of prostate cancer in men 50-69 years with PSA \geq 3 ng/ml. *Scand J Urol.* 2020 Feb;54(1):1-6. Epub 20191226. doi:10.1080/21681805.2019.1703806. Cited in: Pubmed; PMID 31876229.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.1 ed.: 2021.
12. Ylitalo AW. Digital Rectal Examination. Medscape: 2022.
13. Whiting D, Bott SRJ. Current Diagnostics for Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer.* Brisbane (AU): 2021. eng.
14. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2018 Mar;16(2):149–154. doi:10.1370/afm.2205. PMID: 29531107.

15. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol.* 1999 Apr;9(2):83-93. doi:10.1006/scbi.1998.0086. Cited in: Pubmed; PMID 10202130.
16. Ganie FA, Wanie MS, Ganie SA, Lone H, Gani M, Mir MF, Khan NA. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer. *J Educ Health Promot.* 2014;3:38. Epub 20140505. doi:10.4103/2277-9531.131917. Cited in: Pubmed; PMID 25013831.
17. Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ, van der Graaf M, Heerschap A, Sedelaar JP, Aarnink RG, de la Rosette JJ. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int.* 2000 Jul;86 Suppl 1:123-34. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00592.x. Cited in: Pubmed; PMID 10961282.
18. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol.* 2009 May-Jun;10(3):244-51. Epub 20090422. doi:10.3348/kjr.2009.10.3.244. Cited in: Pubmed; PMID 19412512.
19. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM, Epstein JI. Stage B adenocarcinoma of the prostate: transrectal US and pathologic correlation of nonmalignant hypoechoic peripheral zone lesions. *Radiology.* 1991 Jul;180(1):101-4. doi:10.1148/radiology.180.1.2052673. Cited in: Pubmed; PMID 2052673.
20. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2006 Apr;16(4):927-38. Epub 20060104. doi:10.1007/s00330-005-0035-y. Cited in: Pubmed; PMID 16391907.
21. Blondin DS, Lars; Quentin, Michael. *Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie.* Vol. 2. Auflage. UNI-MED Verlag AG; 2020. ISBN: 978-3-8374-1589-6.
22. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125-8. Cited in: Pubmed; PMID 5948714.
23. Humphrey PA. *Histopathology of Prostate Cancer.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Oct 3;7(10). Epub 20171003. doi:10.1101/cshperspect.a030411. Cited in: Pubmed; PMID 28389514.
24. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1228-42. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1. Cited in: Pubmed; PMID 16096414.
25. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60. Epub 20130306. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x. Cited in: Pubmed; PMID 23464824.
26. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading C. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus

Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52. doi:10.1097/PAS.0000000000000530. Cited in: Pubmed; PMID 26492179.

27. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597–603. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.005. PMID: 23159452.

28. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-142. doi:10.1056/NEJMoa1615869. Cited in: Pubmed; PMID 28700844.

29. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220. PMID: 27626136.

30. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25-33. doi:10.1016/s0360-3016(03)00784-3. Cited in: Pubmed; PMID 14697417.

31. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):243–256. doi:10.1016/S1470-2045(15)00489-1. PMID: 26718929.

32. Poon PY, McCallum RW, Henkelman MM, Bronskill MJ, Sutcliffe SB, Jewett MA, Rider WD, Bruce AW. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Radiology*. 1985 Jan;154(1):143-9. doi:10.1148/radiology.154.1.2578070. Cited in: Pubmed; PMID 2578070.

33. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Futterer JJ, European Society of Urogenital R. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):746-57. Epub 20120210. doi:10.1007/s00330-011-2377-y. Cited in: Pubmed; PMID 22322308.

34. Lee G, Oto A, Giurcanu M. Prostate MRI: is endorectal coil necessary? – a review. *Life (Basel)*. 2022 Apr 11;12(4):569. doi:10.3390/life12040569. PMID: 35455060.

35. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1: 2019 update of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033. PMID: 30898406.

36. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy – results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):122–133. doi:10.1148/radiol.2511080409. PMID: 19332850.
37. Platzek I, Borkowetz A, Toma M, Brauer T, Meissner C, Dietel K, Wirth M, Laniado M. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging at 3 T: Failure of Magnetic Resonance Spectroscopy to Provide Added Value. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Sep-Oct;39(5):674-80. doi:10.1097/RCT.0000000000000261. Cited in: Pubmed; PMID 25938212.
38. Maurer MH, Heverhagen JT. Diffusion weighted imaging of the prostate – principles, application, and advances. *Transl Androl Urol*. 2017 Jun;6(3):490–498. doi:10.21037/tau.2017.05.06. PMID: 28725591.
39. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):248–254. doi:10.1148/radiol.2291020200. PMID: 12944607.
40. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013. Cited in: Pubmed; PMID 21376230.
41. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev*. 2001;20(3-4):297-319. doi:10.1023/a:1015543713485. Cited in: Pubmed; PMID 12085968.
42. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1818–1824. doi:10.1016/j.juro.2011.07.013. PMID: 21944089.
43. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer – 2024 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148–163. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.027. PMID: 38614820.
44. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN Guidelines® Insights: prostate cancer, version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Apr;22(3):140–150. doi:10.6004/jnccn.2024.0019. PMID: 38626801.
45. 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*. 2015 Jan 27;313(4):390–397. doi:10.1001/jama.2014.17942. PMID: 25626035.

46. 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. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16–40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052. PMID: 26427566.
47. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1. PMID: 28110982.
48. Young HH. *Young's Practice of Urology, Based on a Study of 12,500 Cases*. The Indian Medical Gazette. 1927.
49. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1974 Jun;2(2):91-8. doi:10.1002/jcu.1870020203. Cited in: Pubmed; PMID 4136630.
50. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 74-5. doi:10.1016/s0022-5347(17)38664-0. Cited in: Pubmed; PMID 2659827.
51. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12. doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2. Cited in: Pubmed; PMID 16600713.
52. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):453-9. Epub 20120503. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.044. Cited in: Pubmed; PMID 22575912.
53. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1110-4. Epub 20120105. doi:10.1016/j.eururo.2011.12.058. Cited in: Pubmed; PMID 22244150.
54. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Feb 13;17(1):31. Epub 20190213. doi:10.1186/s12957-019-1573-0. Cited in: Pubmed; PMID 30760274.
55. Bott SR, Young MP, Kellett MJ, Parkinson MC, Contributors to the UCLHTRPD. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int*. 2002 Jun;89(9):886-9. doi:10.1046/j.1464-410x.2002.02796.x. Cited in: Pubmed; PMID 12010233.
56. Ortner G, Tzanaki E, Rai BP, Nagele U, Tokas T. Transperineal prostate biopsy: The modern gold standard to prostate cancer diagnosis. *Turk J Urol*. 2021 Feb;47(Supp. 1):S19-S26. Epub 20201009. doi:10.5152/tud.2020.20358. Cited in: Pubmed; PMID 33052837.

57. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, Villani R, Rastinehad AR. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):562-70. doi:10.1111/bju.12938. Cited in: Pubmed; PMID 25252133.
58. de Gorski A, Roupret M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, Cussenot O, Renard-Penna R, Mozer P. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol.* 2015 Sep;194(3):669-73. Epub 20150314. doi:10.1016/j.juro.2015.03.025. Cited in: Pubmed; PMID 25784374.
59. 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.* 2013 Nov;64(5):713–719. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.059. PMID: 23787357.
60. Wegelin O, van Melick HHE, Hoof L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):517-531. Epub 20160825. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.041. Cited in: Pubmed; PMID 27568655.
61. Hale GR, Czarniecki M, Cheng A, Bloom JB, Seifabadi R, Gold SA, et al. Comparison of elastic and rigid registration during magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided prostate biopsy: a multi-operator phantom study. *J Urol.* 2018 Nov;200(5):1114–1121. doi:10.1016/j.juro.2018.06.028. PMID: 29940248.
62. Kaneko M, Sugano D, Lebastchi AH, Duddalwar V, Nabhani J, Haiman C, Gill IS, Cacciamani GE, Abreu AL. Techniques and Outcomes of MRI-TRUS Fusion Prostate Biopsy. *Curr Urol Rep.* 2021 Mar 22;22(4):27. Epub 20210322. doi:10.1007/s11934-021-01037-x. Cited in: Pubmed; PMID 33748877.
63. D'Amico AV, Tempany CM, Cormack R, Hata N, Jinzaki M, Tuncali K, Weinstein M, Richie JP. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):385-7. Cited in: Pubmed; PMID 10893591.
64. D'Amico AV, Cormack RA, Tempany CM. MRI-guided diagnosis and treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):776-7. doi:10.1056/NEJM200103083441017. Cited in: Pubmed; PMID 11236795.
65. 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.* 2006 Jun;16(6):1237-43. Epub 20060201. doi:10.1007/s00330-005-0100-6. Cited in: Pubmed; PMID 16447048.
66. Hotker A, Donati OF. [PI-RADS 2.1 and structured reporting of magnetic resonance imaging of the prostate]. *Radiologe.* 2021 Sep;61(9):802-809. PI-RADS

2.1 und strukturierte Befundung der Magnetresonanztomographie der Prostata. Epub 20210702. doi:10.1007/s00117-021-00868-6. Cited in: Pubmed; PMID 34213622.

67. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477–494. doi:10.1016/j.eururo.2010.12.009. PMID: 21195536.

68. Xu S, Kruecker J, Turkbey B, Glossop N, Singh AK, Choyke P, Pinto P, Wood BJ. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies. *Comput Aided Surg*. 2008 Sep;13(5):255-64. doi:10.3109/10929080802364645. Cited in: Pubmed; PMID 18821344.

69. Quentin M, Boschheidgen M, Radtke JP, Spohn F, Ullrich T, Drewes L, et al. MRI in-bore biopsy following MRI/US fusion-guided biopsy in patients with persistent suspicion of clinically significant prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2024 Jun;175:111436. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111436. PMID: 38522396.

70. Watts KL, Frechette L, Muller B, Ilinksy D, Kovac E, Sankin A, Aboumohamed A. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2020 Sep;38(9):734 e19-734 e25. Epub 20200419. doi:10.1016/j.urolonc.2020.03.020. Cited in: Pubmed; PMID 32321689.

71. 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*. 2019 Apr;75(4):582–590. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.040. PMID: 30522912.

72. Kasivisvanathan 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 May 10;378(19):1767–1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993. PMID: 29552975.

73. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, Distler F, Warren A, Samel C, Hadaschik B, Grummet J, Kastner C. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):40-49. Epub 20171115. doi:10.1111/bju.14049. Cited in: Pubmed; PMID 29024425.

74. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of multiparametric magnetic resonance imaging–targeted biopsy with systematic transrectal ultrasonography biopsy for biopsy-naive men at risk for prostate cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):534–542. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7589. PMID: 33538782.

75. Klingebiel M, Arsov C, Ullrich T, Quentin M, Al-Monajjed R, Mally D, Sawicki LM, Hiester A, Esposito I, Albers P, Antoch G, Schimmoller L. Reasons for missing clinically significant prostate cancer by targeted magnetic resonance

imaging/ultrasound fusion-guided biopsy. *Eur J Radiol.* 2021 Apr;137:109587. Epub 20210210. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109587. Cited in: Pubmed; PMID 33592552.

76. Schimmoller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Quentin M. MRI-Guided In-Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Jan;206(1):92-9. doi:10.2214/AJR.15.14579. Cited in: Pubmed; PMID 26700339.

77. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, Corvin S, Sievert KD, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):738-48; discussion 748-9. Epub 20060324. doi:10.1016/j.eururo.2006.03.007. Cited in: Pubmed; PMID 16630688.

78. 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.* 2005 Feb;234(2):576-81. Epub 20041222. doi:10.1148/radiol.2342031887. Cited in: Pubmed; PMID 15616117.

79. Felker ER, Lee-Felker SA, Feller J, Margolis DJ, Lu DS, Princenthal R, et al. In-bore magnetic resonance-guided transrectal biopsy for the detection of clinically significant prostate cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2016 May;41(5):954–962. doi:10.1007/s00261-016-0750-7. PMID: 27118268.

80. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K, Strecker R, Hamm B. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology.* 2011 Apr;259(1):162-72. Epub 20110113. doi:10.1148/radiol.10101251. Cited in: Pubmed; PMID 21233291.

81. Furrer MA, Hong A, Wetherell D, Heinze SB, Simkin P, Chow K, Lawrentschuk N, Zargar H. Evaluating the diagnostic role of in-bore magnetic resonance imaging guided prostate biopsy: a single-centre study. *ANZ J Surg.* 2022 Jun;92(6):1486-1491. None declared. Epub 20220428. doi:10.1111/ans.17713. Cited in: Pubmed; PMID 35482421.

82. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):520–527. doi:10.1016/j.juro.2009.10.022. PMID: 20006859.

83. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol.* 2012 Nov;62(5):902–909. doi:10.1016/j.eururo.2012.01.047. PMID: 22325447.

84. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):22-9. Epub 20140314. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002. Cited in: Pubmed; PMID 24666839.
85. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):213–218. doi:10.1007/s00345-011-0675-2. PMID: 21512807.
86. Venderink W, van Luijtelaar A, Bomers JGR, van der Leest M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):353–360. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.021. PMID: 28258784.
87. Vural M, Coskun B, Kilic M, Durmaz S, Gumus T, Cengiz D, et al. In-bore MRI-guided prostate biopsy in a patient group with PI-RADS 4 and 5 targets: a single center experience. *Eur J Radiol*. 2021 Aug;141:109785. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109785. PMID: 34091134.
88. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74. Cited in: Pubmed; PMID 7506797.
89. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an international working group. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):544–552. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.030. PMID: 23537686.
90. Pokorny M, Kua B, Esler R, Yaxley J, Samarasingha H, Dunlison N, et al. MRI-guided in-bore biopsy for prostate cancer: what does the evidence say? A case series of 554 patients and a review of the current literature. *World J Urol*. 2019 Jul;37(7):1263–1279. doi:10.1007/s00345-018-2497-y. PMID: 30255394.
91. Bastian-Jordan M. Magnetic resonance imaging of the prostate and targeted biopsy, Comparison of PIRADS and Gleason grading. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Apr;62(2):183-187. Epub 20171009. doi:10.1111/1754-9485.12678. Cited in: Pubmed; PMID 28990727.
92. Görtz M, Radtke JP, Hatiboglu G, Schütz V, Tosev G, Güttlein M, et al. The value of prostate-specific antigen density for Prostate Imaging–Reporting and Data System 3 lesions on multiparametric magnetic resonance imaging: a strategy to avoid unnecessary prostate biopsies. *Eur Urol Focus*. 2021 Mar;7(2):325–331. doi:10.1016/j.euf.2019.11.012. PMID: 31839564.
93. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate Cancer - A

Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions. *Curr Urol*. 2015 Jul;8(2):96-100. Epub 20150710. doi:10.1159/000365697. Cited in: Pubmed; PMID 26889125.

94. Steinkohl F, Gruber L, Bektic J, Nagele U, Aigner F, Herrmann TRW, Rieger M, Junker D. Retrospective analysis of the development of PIRADS 3 lesions over time: when is a follow-up MRI reasonable? *World J Urol*. 2018 Mar;36(3):367-373. Epub 20171214. doi:10.1007/s00345-017-2135-0. Cited in: Pubmed; PMID 29243110.

95. Jyoti R, Jina NH, Haxhimolla HZ. In-gantry MRI guided prostate biopsy diagnosis of prostatitis and its relationship with PIRADS V.2 based score. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017 Apr;61(2):212-215. Epub 20161216. doi:10.1111/1754-9485.12555. Cited in: Pubmed; PMID 27987276.

96. Yaxley AJ, Yaxley JW, Thangasamy IA, Ballard E, Pokorny MR. Comparison between target magnetic resonance imaging (MRI) in-gantry and cognitively directed transperineal or transrectal-guided prostate biopsies for Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) 3-5 MRI lesions. *BJU Int*. 2017 Nov;120 Suppl 3:43-50. Epub 20170907. doi:10.1111/bju.13971. Cited in: Pubmed; PMID 28749035.

97. Sheridan AD, Nath SK, Aneja S, Syed JS, Pahade J, Mathur M, et al. MRI-ultrasound fusion targeted biopsy of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 category 5 lesions found false-positive at multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 May;210(5):W218–W225. doi:10.2214/AJR.17.18680. PMID: 29489409.

98. Polanec SH, Helbich TH, Bickel H, Wengert GJ, Pinker K, Spick C, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient derived from diffusion-weighted imaging has the potential to avoid unnecessary MRI-guided biopsies of mpMRI-detected PI-RADS 4 and 5 lesions. *Invest Radiol*. 2018 Dec;53(12):736–741. doi:10.1097/RLI.0000000000000498. PMID: 29985792.

99. Sahu M, Wijesekera N, Donohue JF. Anterior prostate cancer: Current perspectives and diagnostic dilemmas. *Journal of Clinical Urology*. 2017;10(1):49-55. doi:10.1177/2051415816655724.

100. Falzarano SM, Nyame YA, McKenney JK, Przybycin CG, Li J, Stephenson A, et al. Clinicopathologic features and outcomes of anterior-dominant prostate cancer: implications for diagnosis and treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Sep;23(3):435–440. doi:10.1038/s41391-019-0199-1. PMID: 31900431.

101. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1340-4. Epub 20070408. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06868.x. Cited in: Pubmed; PMID 17428241.

102. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008 May;179(5):1746-50; discussion 1750. Epub 20080317. doi:10.1016/j.juro.2008.01.049. Cited in: Pubmed; PMID 18343412.

103. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep*. 2013

Jun;14(3):209-13. eng. doi:10.1007/s11934-013-0323-z. Cited in: Pubmed; PMID 23568624.

104. Cormio L, Scattoni V, Lorusso F, Perrone A, Di Fino G, Selvaggio O, et al. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes: which cores for which patients? *World J Urol.* 2014 Apr;32(2):341–346. doi:10.1007/s00345-012-0989-8. PMID: 23184141.

105. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B, Hadziosmanovic O. Prostate cancer detection rate and the importance of premalignant lesion in rebiopsy. *Med Arh.* 2011;65(2):109-12. Cited in: Pubmed; PMID 21585187.

106. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, Saito M, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol.* 2008 Nov 10;8:14. doi:10.1186/1471-2490-8-14. PMID: 19000320.

107. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006 Sep;50(3):498–505. doi:10.1016/j.eururo.2006.03.026. PMID: 16631303.

108. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):353–365. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.004. PMID: 27543165.

109. Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1014-20. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.05096.x. Cited in: Pubmed; PMID 15541119.

110. 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. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1478–1480; discussion 1480–1481. doi:10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7. PMID: 15017202.

111. Schouten MG, Hoeks CM, Bomers JG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Thompson LC, et al. Location of prostate cancers determined by multiparametric and MRI-guided biopsy in patients with elevated prostate-specific antigen level and at least one negative transrectal ultrasound-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jul;205(1):57–63. doi:10.2214/AJR.14.12960. PMID: 26102380.

112. Elfatairy KK, Filson CP, Sanda MG, Osunkoya AO, Nour SG. In-Bore MRI-guided Prostate Biopsies in Patients with Prior Positive Transrectal US-guided Biopsy Results: Pathologic Outcomes and Predictors of Missed Cancers. *Radiol Imaging Cancer.* 2020 Sep 25;2(5):e190078. Epub 20200925. doi:10.1148/rycan.2020190078. Cited in: Pubmed; PMID 33033806.

113. Venderink W, van der Leest M, van Luijtelaar A, van de Ven WJM, Futterer JJ, Sedelaar JPM, Huisman HJ. Retrospective comparison of direct in-bore magnetic resonance imaging (MRI)-guided biopsy and fusion-guided biopsy in patients with MRI lesions which are likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer.

World J Urol. 2017 Dec;35(12):1849–1855. doi:10.1007/s00345-017-2085-6. PMID: 28871396.

114. Costa DN, Goldberg K, Leon AD, Lotan Y, Xi Y, Aziz M, et al. Magnetic resonance imaging-guided in-bore and magnetic resonance imaging–transrectal ultrasound fusion targeted prostate biopsies: an adjusted comparison of clinically significant prostate cancer detection rate. *Eur Urol Oncol*. 2019 Jul;2(4):397–404. doi:10.1016/j.euo.2018.08.022. PMID: 31277776.

115. Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022 Feb;25(2):174–179. doi:10.1038/s41391-021-00449-7. PMID: 34548624.

116. Prince M, Foster BR, Kaempf A, Liu JJ, Amling CL, Isharwal S, Chen Y, Coakley FV. In-Bore Versus Fusion MRI-Targeted Biopsy of PI-RADS Category 4 and 5 Lesions: A Retrospective Comparative Analysis Using Propensity Score Weighting. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Nov;217(5):1123-1130. Epub 20210321. doi:10.2214/AJR.20.25207. Cited in: Pubmed; PMID 33646819.

117. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, et al. Management of patients with advanced prostate cancer. Part I: intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol*. 2023 Mar;83(3):267–293. doi:10.1016/j.eururo.2022.11.002. PMID: 36494221.

118. Costa DN, Kay FU, Pedrosa I, Kolski L, Lotan Y, Roehrborn CG, et al. An initial negative round of targeted biopsies in men with highly suspicious multiparametric magnetic resonance findings does not exclude clinically significant prostate cancer – preliminary experience. *Urol Oncol*. 2017 Apr;35(4):149.e15–149.e21. doi:10.1016/j.urolonc.2016.11.006. PMID: 27939349.

119. Perrin A, Venderink W, Patak MA, Mockel C, Fehr JL, Jichlinski P, et al. The utility of in-bore multiparametric magnetic resonance-guided biopsy in men with negative multiparametric magnetic resonance-ultrasound software-based fusion targeted biopsy. *Urol Oncol*. 2021 May;39(5):297.e9–297.e16. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.041. PMID: 33341358.

120. Mager R, Brandt MP, Borgmann H, Gust KM, Haferkamp A, Kurosch M. From novice to expert: analyzing the learning curve for MRI-transrectal ultrasonography fusion-guided transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol*. 2017 Sep;49(9):1537–1544. Epub 20170623. doi:10.1007/s11255-017-1642-7. Cited in: Pubmed; PMID 28646483.

121. Calio B, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Jain A, Maruf M, et al. Changes in prostate cancer detection rate of MRI-TRUS fusion vs systematic biopsy over time: evidence of a learning curve. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Dec;20(4):436–441. doi:10.1038/pcan.2017.34. PMID: 28762373.

122. Cash H, Günzel 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.* 2016 Jul;118(1):35–43. doi:10.1111/bju.13327. PMID: 26384851.
123. 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.* 2016 Jan;117(1):80–86. doi:10.1111/bju.12892. PMID: 25099182.
124. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Presti JC, Jr., Kane CJ. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7546–54. doi:10.1200/JCO.2005.05.525. Cited in: Pubmed; PMID 16234520.
125. Al-Khalil S, Ibilbor C, Cammack JT, de Riese W. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. *Res Rep Urol.* 2016;8:201–205. doi:10.2147/RRU.S117963. PMID: 27822463.
126. Sellers J, Wagstaff R, Helo N, de Riese WTW. Association between prostate size and MRI determined quantitative prostate zonal measurements. *Res Rep Urol.* 2022;14:265–274. doi:10.2147/RRU.S362070. PMID: 35795724.
127. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):505–9. doi:10.1016/j.juro.2006.09.039. Cited in: Pubmed; PMID 17222621.
128. 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.* 2017 Jun;71(6):896–903. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.006. PMID: 28063613.
129. Bajicot AS, Covin B, Meyrignac O, Pericart S, Aziza R, Portalez D, et al. Managing discordant findings between multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal magnetic resonance imaging-directed prostate biopsy – the key role of magnetic resonance imaging-directed transperineal biopsy. *Eur Urol Oncol.* 2022 Jun;5(3):296–303. doi:10.1016/j.euo.2021.06.001. PMID: 34154979.
130. Touzani A, Fiard G, Barret E, Renard-Penna R, Salin A, Pradere B, et al. Clinical trial protocol for PERFECT: a randomised controlled trial comparing the efficiency and tolerance of transperineal fusion versus transrectal imaging-targeted prostate biopsies (CCAFU-PR1 study). *Eur Urol Open Sci.* 2022 Nov;45:76–80. doi:10.1016/j.euros.2022.09.007. PMID: 36217451.
131. Papanicolaou N, Eisenberg PJ, Silverman SG, McNicholas MM, Althausen AF. Prostatic biopsy after proctocolectomy: a transgluteal, CT-guided approach. *AJR Am*

J Roentgenol. 1996 Jun;166(6):1332-4. doi:10.2214/ajr.166.6.8633443. Cited in: Pubmed; PMID 8633443.

132. Bera K, Ramaiya N, Paspulati RM, Nakamoto D, Tirumani SH. 3.0-T MR-guided transgluteal in-bore-targeted prostate biopsy under local anesthesia in patients without rectal access: a single-institute experience and review of literature. *Abdom Radiol (NY)*. 2024 Apr;49(4):1223–1230. doi:10.1007/s00261-024-04183-1. PMID: 38383816.

133. Bodelle B, Naguib NN, Schulz B, Eichler K, Müller C, Hansmann ML, et al. 1.5-T magnetic resonance-guided transgluteal biopsies of the prostate in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and feasibility. *Invest Radiol*. 2013 Jun;48(6):458–463. doi:10.1097/RLI.0b013e31827c394b. PMID: 23385402.

134. Fischbach F, Wien L, Krueger S, Schnackenburg B, Baumunk D, Friebe B, et al. Feasibility study of MR-guided transgluteal targeted in-bore biopsy for suspicious lesions of the prostate at 3 Tesla using a freehand approach. *Eur Radiol*. 2018 Jun;28(6):2690–2699. doi:10.1007/s00330-017-5187-z. PMID: 29344699.

135. Zangos S, Eichler K, Engelmann K, Ahmed M, Dettmer S, Herzog C, et al. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol*. 2005 Jan;15(1):174–182. doi:10.1007/s00330-004-2458-2. PMID: 15351902.

136. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, et al. mpMRI of the prostate (MR-prostatography): updated recommendations of the DRG and BDR on patient preparation and scanning protocol. *Rofo*. 2021 Jul;193(7):763–777. doi:10.1055/a-1406-8477. PMID: 33735931.

137. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, et al. Is there still a need for repeated systematic biopsies in patients with previous negative biopsies in the era of magnetic resonance imaging-targeted biopsies of the prostate? *Eur Urol Oncol*. 2020 Apr;3(2):216–223. doi:10.1016/j.euo.2019.06.005. PMID: 31239236.

138. Meier-Schroers M, Homsy R, Kukuk G, Wolter K, Decker G, Fischer S, et al. In-bore transrectal MRI-guided prostate biopsies: are there risk factors for complications? *Eur J Radiol*. 2016 Dec;85(12):2169–2173. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.029. PMID: 27842662.

139. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch J, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):617-624. Epub 20190911. doi:10.1016/j.euo.2019.08.007. Cited in: Pubmed; PMID 31519516.

140. Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology*. 2017 Oct;285(1):157-166. Epub 20170517. doi:10.1148/radiol.2017162181. Cited in: Pubmed; PMID 28514203.

141. Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 May;208(5):1058-1063. Epub 20170222. doi:10.2214/AJR.16.17322. Cited in: Pubmed; PMID 28225639.
142. Barral M, Lefevre A, Camparo P, Hoogenboom M, Pierre T, Soyer P, Cornud F. In-Bore Transrectal MRI-Guided Biopsy With Robotic Assistance in the Diagnosis of Prostate Cancer: An Analysis of 57 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Oct;213(4):W171-W179. Epub 20190703. doi:10.2214/AJR.19.21145. Cited in: Pubmed; PMID 31268734.
143. Bomers JGR, Bosboom DGH, Tigelaar GH, Sabisch J, Futterer JJ, Yakar D. Feasibility of a 2(nd) generation MR-compatible manipulator for transrectal prostate biopsy guidance. *Eur Radiol.* 2017 Apr;27(4):1776-1782. Epub 20160719. doi:10.1007/s00330-016-4504-2. Cited in: Pubmed; PMID 27436021.
144. Sandahl M, Sandahl KJ, Marinovskij E, Nielsen TF, Sorensen KD, Borre M, Ulhoi BP, Pedersen BG. Prostate Cancer Detection Rate of Manually Operated and Robot-assisted In-bore Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Jul;41:88-94. Epub 20220528. doi:10.1016/j.euros.2022.05.002. Cited in: Pubmed; PMID 35813252.
145. Yakar D, Schouten MG, Bosboom DG, Barentsz JO, Scheenen TW, Futterer JJ. Feasibility of a pneumatically actuated MR-compatible robot for transrectal prostate biopsy guidance. *Radiology.* 2011 Jul;260(1):241-7. Epub 20110315. doi:10.1148/radiol.11101106. Cited in: Pubmed; PMID 21406625.
146. Kaur T, Jiang Y, Seiberlich N, Hussain H, Wells S, Wei J, et al. Clinical feasibility of MRI-guided in-bore prostate biopsies at 0.55T. *Abdom Radiol (NY).* 2025 Jan 11. doi:10.1007/s00261-024-04783-x. PMID: 39794536.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Lars Schimmöller, dem Betreuer dieser Arbeit. Ich danke ihm herzlich dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Forschungsarbeit am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf durchzuführen. Für seine fachkundige Unterstützung, seine stets offene Art sowie seine Bereitschaft, mich bei Fragen und Herausforderungen mit Rat und Tat zu begleiten, bin ich ihm sehr verbunden.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenso meiner Familie und insbesondere meiner Ehefrau. Ihre unermüdliche Unterstützung, ihr Zuspruch und ihre Geduld haben wesentlich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit verwirklichen konnte. Sie waren mir in jeder Phase dieser Dissertation eine große Hilfe – durch Motivation, wertvolle Gespräche und nicht zuletzt durch ihr Vertrauen in mich.