

Aus dem  
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin,  
Klinik für Urologie  
Direktor: Professor Dr. med. Thorsten Schlomm

## **H A B I L I T A T I O N**

### **MRT/Ultraschall fusionierte Biopsie und multi- parametrischer Ultraschall der Prostata bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Urologie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Andreas Maxeiner**

geboren in Nastätten

Eingereicht: Juni 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Axel S. Merseburger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Felix K.-H. Chun

# **INHALTSVERZEICHNIS**

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

### **1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN**

1.1 Bildgebung in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms	4
1.2 Multiparametrische MRT der Prostata (mpMRT)	5
1.3 Multiparametrischer Ultraschall der Prostata	8
1.3.1 B-Mode	8
1.3.2 Power-Doppler Ultraschall	9
1.3.3 Elastographie	9
1.3.4 Kontrastmittel gestützter Ultraschall (CEUS)	10
1.4 Im Rahmen dieser Arbeit bearbeitete Fragestellungen	11

### **2 ERGEBNISSE (EIGENE ARBEITEN)**

2.1 Die Echtzeit-MRT/Ultraschall fusionierte Biopsie zur Verbesserung der Detektionsrate des Prostatakarzinoms nach mehrfach negativen Vorbiopsien (Originalarbeit 1)	12
2.2 Der additive Wert des multiparametrischen Ultraschalls im Rahmen der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie der Prostata (Originalarbeit 2)	21
2.3 Die MRT/Ultraschall fusionierte Biopsie der Prostata bei Biopsie-naiven Patienten (Originalarbeit 3)	30
2.4 Kontrastmittel gestützter Ultraschall und quantitative Perfusionsanalyse im Rahmen der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie der Prostata (Originalarbeit 4)	40
2.5 Ventrale Biopsien in der TRUS gestützten Biopsie in Kombination mit der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie nach multiplen Vorbiopsien der Prostata (Originalarbeit 5)	51

<b>3 DISKUSSION</b>	
3.1 Bewertung der systematischen Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	62
3.2 Bewertung der MRT/US fusionierten Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	63
3.3 Vorteile des additiven multiparametrischen Ultraschalls für die Detektion und Prädiktion des Prostatakarzinoms	65
3.4 Zukünftige Änderung der Diagnostik für die Detektion eines Prostatakarzinoms	67
<b>4 ZUSAMMENFASSUNG</b>	70
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	75
<b>DANKSAGUNG</b>	81
<b>ERKLÄRUNG</b>	82

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata spezifisches Antigen
fPSA	Freies Prostata spezifisches Antigen
PHI	Prostate-Health-Index
mp	Multiparametrisch
MRT	Magnetresonanztomographie
T2WI	T2-weighted imaging, T2-gewichtete Bildgebung
DWI	Diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
DCE	Dynamic contrast-enhanced (dynamisch Kontrastmittel gestützt)
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
ACR	American College of Radiology
US	Ultraschall
DRU	Digital rektale Untersuchung
PROMIS	Prostate MR imaging study
PRECISION	Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?
EAU	European Association of Urology
TRUS	Transrektaler Ultraschall
B-Mode	Brightness modulation
CEUS	Contrast-enhanced (Kontrastmittel gestützter) Ultraschall
FKDS	Farbkodierte Dopplersonografie
ISUP	International Society of Urological Pathology / Grade Groups
ROI	Region of interest
95 %-CI	Konfidenzintervalle zum Niveau 95 %

# 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN

## 1.1 Bildgebung in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) wird als die am zweit häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes aufgeführt und macht ca. 15 % aller Krebserkrankungen aus (1). Die je nach Einsatz des Prostata spezifischen Antigens (PSA) und in Abhängigkeit der Demographie schwankenden Inzidenzen für ein PCa betragen für das nordwestliche Europa 85-95 (age-standardized rates) [ASR] mit einer steigenden Tendenz (1, 2).

Insbesondere der Einsatz des PSA in der Primärdiagnostik des PCa ist in stetiger Diskussion (3, 4). Der Nutzen des PSA-Screenings geht meist mit der Annahme einher, dass ein frühzeitig entdecktes PCa weniger aggressive Therapien indiziert und somit mit weniger therapiespezifischer Morbidität behandelt werden kann (5). Aber gerade in diesem Zusammenhang fällt in der Literatur auch sehr häufig das Wort „Übertherapie“, welches impliziert, dass ggf. Patienten bei gewissen PCa Kriterien auch auf eine Therapie hätten verzichten können. Die große europäische randomisiert-kontrollierte ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) zeigte zwar eine 27 % Risiko-Reduktion für eine PCa-Mortalität in einer 13 Jahres Betrachtung, jedoch eben genau mit einem Hinweis auf eine potentielle Übertherapie (6). Denn insbesondere die neben der Radiatio als definitive Therapie in Frage kommende radikale Prostatektomie birgt ein gewisses Risiko für eine Inkontinenz und Impotenz, so dass der Einsatz einer definitiven Therapie stets kritisch zu hinterfragen ist (7). Jedoch werden inzwischen PSA-Tests je nach Höhe des Basis-PSA-Werts, gemessen im Alter von 40 bis 45 Jahren, in deutlich größeren Intervallen (1 und 10 Jahren) empfohlen, was auf eine beträchtlich nachrangigere Screeningbedeutung des PSA schließen lässt (8, 9). So reagierte auch die europäische Leitlinie auf die ERSPC Daten und sprach sich gegen ein Populations basiertes Screening aus (8). Die Literatur bleibt aber diesbezüglich heterogen und aktuell wurde 2018 die Empfehlung der US Preventive Services Task Force von Grad D (Ablehnung von PSA-Screening) auf Grad C (selektive Empfehlung für Altersgruppe 55–69 Jahre) wieder geändert (10).

Seit mehreren Jahren finden sich jedoch auch in der Praxis angewandte Messungen von PSA-Subformen (freies PSA [fPSA] und proPSA) und dem sog. Prostate-Health-Index PHI ( $-2\text{proPSA}/\text{fPSA} \times \sqrt{\text{PSA}}$ ), welche eine deutliche Verbesserung der klinisch Diagnose ermöglichen (11). Zahlreiche multizentrische Studien konnten zeigen, dass PHI präferiert aggressive PCa detektierte und schließlich auch zur Zulassung als Biopsie-Indikator in 2012 für Patienten mit

einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und einer negativen digital rektalen Untersuchung führte (12-15). Ferner zeigte eine Meta-Analyse in bereits biopsierten Männern mit persistierendem Verdacht auf ein PCa und einem PSA-Wert zwischen 2 und 10 ng/ml eine Überlegenheit von PHI gegenüber PSA und Prozent freiem (%fPSA) (16).

## **1.2 Multiparametrische MRT der Prostata (mpMRT) und Fusionsbiopsie**

Über die Möglichkeit eines Biomarkers hinaus hat seit einigen Jahren der Einsatz der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) immer mehr an Bedeutung in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms gefunden. Die mpMRT ermöglicht insbesondere die Detektion von klinisch signifikanten PCa (Gleason score  $\geq 7$ , cT2b) und besteht in der Regel aus einer Kombination aus einer T2-gewichteten (engl.: T2-weighted imaging, T2WI), diffusionsgewichteten (engl.: diffusion-weighted imaging, DWI) und dynamisch kontrastmittelverstärkten (engl.: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) Sequenz (17, 18). Eine zusammenfassende Leitlinie mit besonderem Augenmerk auf eine standardisierte Befundung wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) erstmalig publiziert (ESUR Prostate MR Guidelines 2012) und 2015 mit einem Update versehen (19). Als Teil dieser Leitlinie wurde ein strukturiertes Befundungssystem vorgestellt, das Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). In der ersten Version wurde auf einer Likert-Skala von 1-5 eine Einstufung der verdächtigen Läsionen vorgenommen (19): PI-RADS Score 1 = Eine klinisch signifikante Erkrankung ist hoch unwahrscheinlich; PI-RADS Score 2 = Ein klinisch signifikantes Karzinom ist unwahrscheinlich; PI-RADS Score 3 = Ein klinisch signifikantes Karzinom ist nicht eindeutig vorliegend; PI-RADS Score 4 = Ein klinisch signifikantes Karzinom ist wahrscheinlich vorliegend; PI-RADS Score 5 = Ein klinisch signifikantes Karzinom ist hochwahrscheinlich vorliegend. Die zweite Version (2.0), welche als gemeinsame Leitlinie der ESUR, des American College of Radiology (ACR) und der AdME Tech Foundation erstellt wurde, schloss die gleiche o.g. Einteilung ein, legte jedoch mehr Wert auf eine sequenzspezifische Auswertung und eine zonale Trennung (periphere versus zentrale Zone). Ferner wurde für eine PI-RADS 5 Läsion auch ein Grenzwert ( $> 15\text{mm}$ ) festgelegt und das Kontrastmittelverhalten in der DCE Sequenz nur noch als eine Entscheidungshilfe zwischen PI-RADS 3 und 4 in der zentralen Zone gewertet (20).

Die mpMRT erlaubt neben der anatomischen Evaluation der Prostata und Samenblase auch ein lokales Staging und die Beurteilung des extraprostatatischen Wachstums (21). Ferner lässt sich im

Rahmen der Likert-Skala auch ein Grading des PCa nachempfinden. So korreliert mit einem PI-RADS 4 als auch 5 auch das Vorliegen eines klinischen signifikanten PCa in 71 % der Fälle (22). So eignen sich besonders DWI Sequenzen zur Detektion klinisch signifikanter PCa in der peripheren Zone der Prostata (23, 24).

Trotz überzeugender Sensitivitäten und Spezifitäten der mpMRT bleibt es zunächst eine bildmorphologische Verdachtsdiagnose, die ab einer PI-RADS  $\geq 3$  Klassifikation eine bioptische Sicherung indiziert (25). Die Integration der mpMRT vor einer Wiederholungsbiopsie bei Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein PCa zeigte einen hohen Stellenwert in der Biopsieführung an und ermöglichte in drei bildgestützten Modalitäten eine Bildregistrierung: in-bore (in der MRT), MRT/Ultraschall(US)-Fusion und kognitive Registrierung (26). So kombiniert die Echtzeit MRT/ US Fusion die hohen Sensitivitäten und Spezifitäten der mpMRT mit der Dynamik des US. Diese Technik konnte in den vergangenen 10 Jahren in zahlreichen Studien zeigen, wie die Lokalisation als auch die Detektion klinisch signifikanter PCa gelang (27-29). In den ersten Jahren kam diese Technik insbesondere bei Patienten im Rahmen einer Wiederholungsbiopsie zum Tragen. So ist in Deutschland gemäß den interdisziplinären S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V weiterhin die Kombination aus MRT/US-Fusionbiopsie der Zielläsion mit einer systematischen Biopsie empfohlen (30). Ferner sollte auch weiterhin bei unauffälliger mpMRT und Verdacht auf ein PCa auf Basis des PSA-Wertes und/oder der digital rektalen Untersuchung (DRU) eine alleinige systematische Biopsie (10-12fach) durchgeführt werden. Aber auch die Lokalisation des verdächtigen Areals in der MRT ist entscheidend. Insbesondere zeigen sich in Patienten mit multipel vorangegangenen Prostatabiopsien oft Karzinome in der ventralen/anterioren Zone (31). Aber auch diese vermeintlich schwierig zu erreichenden Areale in der ventralen/anterioren Zone der Prostata lassen sich sowohl gezielt durch transrektale Fusion als auch systematisch biopsieren (31, 32). Mit Studien wie PROMIS als auch PRECISION wurde aber auch die Bedeutung der Fusionsbiopsie im Rahmen der Primärbioptie gezeigt (33, 34).

Im Rahmen der PROMIS Studie wurden 576 Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom (DRU und/oder PSA-Wert Erhöhung) einer mpMRT (mit einem 1,5-Tesla-MRT) unterzogen. Es konnte zum einen gezeigt werden, dass bei suspekter mpMRT ( $>$  PIRADS 3) die Rate der Stanzbiopsien um 27 % gesenkt und ferner im Vergleich zur Standard-TRUS gestützten Biopsie 18 % mehr klinisch signifikante Tumore entdeckt wurden. Limitierend im Vergleich zu Deutschland wurde jedoch gegen ein perineales Mapping getestet und nicht gegen eine MRT/US fusionierte Stanzbiopsie.

In der multizentrischen PRECISION-Studie wurden 500 Männer mit Verdacht auf ein PCa und Indikation zur Primärbiopsie eingeschlossen. Ein Studienarm untersuchte mittels mpMRT und alleiniger konsekutiver Zielbiopsie bei MR-Befunden > PIRADS 2. Der andere Studienarm untersuchte rein mittels systematischer TRUS Biopsie. Es konnte gezeigt werden, dass bei alternativem Vorgehen unter Einbeziehung der mpMRT bei 28 % der Patienten auf eine Biopsie hätte verzichtet werden können bei gleichzeitig höherer Anzahl detektierter klinisch signifikanter PCa. Eine Follow-up über einen längeren Zeitraum bzgl. verpasster Prostatakarzinome fand im Rahmen der PRECISION Studie jedoch nicht statt.

Das PCa Panel der europäischen Gesellschaft für Urologie hat darauf reagiert und den Einsatz einer mpMRT auch bereits vor der ersten Prostatabiopsie im Rahmen eines PCa Verdachts befürwortet (35). Ferner kann eine alleinige gezielte Biopsie ohne systematische Biopsie in Patienten mit auffälliger MRT im Primärsetting angewendet werden. Die S3 Leitlinie empfiehlt jedoch weiterhin auch bei unauffälliger MRT bei Patienten mit Verdacht auf ein PCa (auffällige DRU und/oder PSA-Erhöhung) die Durchführung einer systematischen Biopsie der Prostata. Das Problem der reinen systematischen Biopsie liegt bislang in einem systematischen Sampling-Error, da weitestgehend durch den transrektalen Zugang meist nur die peripheren dorsolateralen Aspekte der Prostata biopsiert werden. Durch den Einsatz sogenannter Endfire Ultraschallproben gelingt jedoch auch die systematische Biopsie in ventralen/anterioren Arealen der Prostata (36).

Dies verdeutlicht auch noch einmal die aktuelle Diskrepanz zwischen deutscher S3 Leitlinie und den Empfehlungen der europäischen urologischen Fachgesellschaft (European Association of Urology(EAU)). Diesem Dilemma sind Radiologen, Urologen und schließlich auch die Patienten aktuell ausgesetzt. Jedoch scheint die mpMRT auch limitiert zu sein, denn in der Literatur können ebenso signifikante falsch negative Raten der mpMRT beobachtet werden (37, 38). Sogar eine PIRADS 5 Läsion kann auch im Rahmen von zahlreichen Veränderungen der Prostata als solche beeinflusst werden: fokale Hyperplasie, Entzündung, Fibrose, atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH), PCa Vorstufen wie ASAP (engl. atypical small acinar proliferation = atypische mikroazinäre Proliferation), LG-PIN (engl. low grade PIN = geringgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie) oder HG-PIN (engl. high grade PIN = hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie) (39). So korreliert die auf zellulärer Ebene erhöhte Zelldichte auf dem Boden einer Entzündung oder gutartiger Veränderungen oft mit einem hypointensen Signal in der T2-Wichtung, einer mäßigen Diffusionsrestriktion und einem kräftigen und raschen Anfluten in der DCE (40, 41). Neben falsch positiven Befunden können natürlich auch aufgrund falsch negativer Befunde in der mpMRT klinisch signifikante Läsionen übersehen werden oder auch in



der Größendimension unterschätzen. So sind in der Literatur Raten bis 58 % beschrieben, mit der Läsionen übersehen oder als gutartig bzw. als unauffällig charakterisiert werden (42). So stellt in diesem Zusammenhang eine PI-RADS 3 (inconclusive = unschlussig) Läsion sowohl radiologisch als urologisch die vermeintlich größte Herausforderung bei der Befundung, Detektion als auch der potentiellen Therapie dar. PCa Patienten unter aktiver Überwachung mit einer PI-RADS 3 Läsion zeigen oft auch ein Upgrade in der gezielten Biopsie in 17 % dieser Läsionen, so dass weiterhin auch die Biopsie einer als 3 klassifizierten Läsion angezeigt ist (8, 43, 44). Die mpMRT kann natürlich hier Hilfestellung leisten bereits präbiopisch auch low-grade PCa zu detektieren, übersieht aber dennoch einen gewissen Prozentsatz an kleinen Läsionen (45).

### **1.3 Multiparametrischer Ultraschall der Prostata**

Der mpUS stellt eine Technik dar, die es erlaubt in Echtzeit dynamisch Gewebe mittels unterschiedlicher Modalitäten zu untersuchen. Bestehend aus B-Mode, Power-Doppler, Elastographie und kontrastmittelgestützter (CE)US, können unterschiedliche Gewebeeigenschaften in einer Untersuchungssitzung evaluiert und ggf. auf das Vorliegen eines PCa hin interpretiert werden. Eine quantitative computergestützte Auswertung der generierten Parameter erlaubt ferner eine Evaluation unabhängig von der Qualität oder Erfahrung der untersuchenden Personen. Gerade fragliche, ungewisse, unklare PI-RADS 3 Läsionen können im Rahmen einer MRT/US-Fusionsbiopsie mittels unterschiedlicher sogenannter multiparametrischer Ultraschall (mpUS) Modalitäten charakterisiert und ggf. besser eingeschätzt werden (46). Die Anwendung des mpUS ermöglicht sowohl eine Detektion als auch sogar eine Unterscheidung zwischen klinisch signifikantem und nicht signifikantem PCa (47).

#### **1.3.1 B-Mode**

Der transrektal angewandte B-Mode Ultraschall ist die einfachste und flächendeckend eingesetzte Ultraschallmethode bei der Evaluation der Prostata, wobei B-Mode als „brightness modulation“ (engl. = Helligkeitsmodulation)) zu verstehen ist (48). Je nachdem, mit welcher Intensität die vom Ultraschallgerät ausgesendeten Schallwellen vom Gewebe reflektiert werden, wird das Bild an der jeweiligen Stelle heller oder dunkler und es lassen sich evtl. echoarme Läsionen als verdächtig für ein PCa deklarieren (49). In Bezug auf die Prostata ist die Detektion von PCa jedoch umstritten, da sowohl Untersucherabhängigkeit als auch heterogene Detektionsraten in der Literatur

limitierend genannt werden (nachgewiesene Malignität für echoarme Läsionen: 18–57 %) (50, 51). Dennoch können Volumenbestimmung der Prostata und Durchführung einer systematischen Biopsie auf Basis eines B-Mode-TRUS einfach ermöglicht werden (52).

### **1.3.2 Farbkodierte Dopplersonografie**

Beim Einsatz der farbkodierten Dopplersonografie (FKDS) wird zusätzlich der Dopplereffekt bewegter reflektierender Objekte (Blut) ausgenutzt. Ferner werden von einem Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) Dopplersignale registriert. Die Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit werden aus dem Dopplershift (Diskrepanz zwischen Frequenz von Echo und Schallpuls) ermittelt (53). Nach Farbkodierung werden diese schließlich dem B-Bild überlagert. Es konnte gezeigt werden, dass sich der positiv prädiktive Wert bezüglich des Vorliegens eines PCa erhöht, wenn Zeichen einer erhöhten Vaskularisation im FKDS vorliegen (54). Während der systematischen Biopsie können solche in der FKDS auffälligen Areale gesondert berücksichtigt werden. Jedoch reicht dieses Verfahren weder zur alleinigen Detektion eines PCa aus noch brachte die Kombination mit dem simultanen B-Mode einer beispielsweise echoarmen Struktur keinen relevanten Vorteil bei der Detektion (50, 55).

### **1.3.3 Ultraschallelastografie**

Unterschiedliche Elastizitäten oder Gewebesteifigkeiten lassen sich mittels der sogenannten Elastografie qualifizieren, wobei intraprostatiche Gewebehärten auf dem Ultraschallmonitor farblich kodiert werden. Bei der Strainelastografie werden Ultraschallbilder vor und nach der Kompression durch die untersuchende Person miteinander verglichen und Rückschlüsse auf die Steifigkeit gezogen. Im Rahmen der Scherwellenelastografie werden Scherwellen direkt vom Ultraschallkopf aus appliziert. Auf Basis der Geschwindigkeit der Scherwellenausbreitung im Gewebe kann dann eine Berechnung der Gewebesteifigkeit erfolgen (53).

PCa Gewebe weist meistens eine höhere Zelldichte als Normalgewebe und damit auch eine erhöhte Steifigkeit auf und könnte so auch gezielt biopsiert werden. Limitierend ist jedoch, dass auch andere Gewebeveränderungen wie Entzündungen oder Verkalkungen verhärtet sind und somit auch unter Umständen falsch-positive Signale liefern können (56, 57).

### **1.3.4 Kontrastmittel gestützter Ultraschall (CEUS)**

Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall („contrast-enhanced ultrasound“ – CEUS) ermöglicht auf Basis zuvor intravenös applizierter Schwefelhexafluoridbläschen („micro bubbles“) und dann reflektierter Ultraschallwellen eine Echogenität des Blutes und schließlich einen verstärkten Kontrast zwischen Blut und dem umgebendem Gewebe (52). Dies erlaubt eine bessere Evaluation der vaskulären Mikroarchitektur und somit auch ggf. die Detektion von auffälligen Arealen mit verändertem Blutfluss (58). Die sogenannten micro bubbles bleiben aufgrund ihrer geringen Größe (ca. 2,5 µm) streng intravasal und lösen sich im Verlauf der Untersuchung im Blut auf und werden ca. 2 min nach Applikation abgeatmet. Daher besteht jedoch auch nur eine kurze Zeit zur Evaluation der erfassten Kontrastmittelfilme. Diese Filmsequenzen können dann jedoch mittels einer quantitativen Perfusionsanalyse-Software ausgewertet und auf Parameterebene auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms und dessen Differenzierung hin untersucht werden (47).

### **1.6 Im Rahmen dieser Arbeit bearbeitete Fragestellungen**

In dieser Habilitationsschrift werden fünf Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit verschiedenen Fragestellungen zur mpMRT/US fusionierten Biopsie zur Detektion des Prostatakarzinoms befassen:

1. Erhöht die Anwendung der mpMRT/US fusionierten Biopsie die Detektion von PCa und insbesondere klinisch signifikanter PCa im Rahmen einer Wiederholungsbiopsie?
2. Können mittels unterschiedlicher Ultraschallmethoden während der MRT/US fusionierten Biopsie klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert werden und mittels eines Summenscores entsprechend PIRADS vorausgesagt werden?
3. Wie wirkt sich der Einsatz der MRT/US fusionierten Biopsie auf die Detektion von klinisch signifikantem PCa in Patienten ohne Vorbiopsien aus?
4. Gelingt mittels Einsatz von Kontrastmittel gestütztem Ultraschall und quantitativer Perfusionsanalyse im Rahmen der MRT/US fusionierten Biopsie der Prostata eine Detektion und Prädiktion von PCa?
5. Steigert der Einsatz zusätzlicher ventraler Biopsien in der additiv durchgeführten systematischen Biopsie die Detektion von PCa in Patienten mit multiplen Vorbiopsien?

## **2 ERGEBNISSE (EIGENE ARBEITEN)**

### **2.1 Die Echtzeit-MRT/Ultraschall fusionierte Biopsie zur Verbesserung der Detektionsrate des Prostatakarzinoms nach mehrfach negativen Vorbiopsien**

**(Originalarbeit 1)**

**Maxeiner A, Fischer T, Stephan C, Cash H, Slowinski T, Kilic E, Durmus T.**

**Real-time MRI/US fusion-guided biopsy improves detection rates of prostate cancer in pre-biopsied patients.**

**(Originalarbeit 1)**

**Aktuelle Urol. 2014** May; 45(3): 197-203.

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1375682>

Impact Factor: 0,235

Vor Einführung des regelhaften Einsatzes der mpMRT vor einer Wiederholungsbiopsie in Patienten mit einem persistierenden PCa wurde eine reine erneute TRUS-gestützte systematische Wiederholungsbiopsie durchgeführt. Studien vor 2012 zeigten sogar sinkende Detektionsraten in der TRUS-gestützten Wiederholungsbiopsie (59). Seit der Anwendung der mpMRT und der standardisierten Befundung der ESUR PI-RADS Version 1 im Jahre 2012 konnten PCa Detektionsraten von 68 bis zu 87 % gezeigt werden (60, 61). Der konsekutive Einsatz der MRT/US fusionierten Biopsie ermöglichte dann die Kombination der hohen Sensitivitäten und Spezifitäten der mp-MRT mit der Dynamik des US und konnte in der Etablierungsserie (N=32) an der Charité in 2013 bereits eine signifikant verbesserte PCa Detektionsrate im Vergleich zur reinen systematischen Biopsie zeigen (62). Ziel dieser Folgestudie (Originalarbeit 1) war es die PCa Detektionsraten der MRT/US Fusionsbiopsie in einer größeren Kohorte zu untersuchen. Ferner wurden auch bei allen untersuchten Patienten während der Bildfusion erstmalig unterschiedliche US Methoden angewandt um auf eine Charakterisierung des Herdes hin zu untersuchen und schließlich mittels ermittelten Summenscores eine Assoziation zu evaluieren. Zu diesem Zweck

erhielten 128 konsekutive Patienten im Zeitraum von Januar 2012 bis August 2013 mit persistierendem Verdacht auf ein PCa eine mpMRT der Prostata sowohl eine gezielte MRT/US fusionierte Biopsie als auch eine systematische TRUS-Biopsie. Ferner wurde während der Fusion eine B-Bild- und Farbdoppler-Sonografie, eine Elastografie bzw. ein Gewebedoppler als auch eine CEUS-Untersuchung (SonoVue®, Bracco, Mailand) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine höhere Gesamtdetektionsrate des PCa von 39,8 % im Vergleich zur Pilotstudie mit 37,5 %. Unter den detektierten PCa wurden insbesondere durch die Kombination von MRT/US-Fusionsbiopsie und systemischer Biopsie 9/10 high-risk PCa und 13/20 intermediate PCa detektiert. Die zur Fusion simultan angewendeten unterschiedlichen US-Kriterien und ein durchgeführtes Scoring zeigte eine positive Assoziation von hohen US-Summenscores und dem Gleason score ( $p < 0,0001$ ; Korrelation nach Pearson = 0,736) und dem PI-RADS score ( $p < 0,0001$ ; Korrelation nach Pearson = 0,553).

















## **2.2 Der additive Wert des multiparametrischen Ultraschalls im Rahmen der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie der Prostata**

**(Originalarbeit 2)**

**Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T.**

**Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients with Suspicion for Prostate Cancer.**

**Urology. 2015 July; 86(1): 108-14.**

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.055>

Impact Factor: 2,385

Läsionen in der multiparametrischen MRT der Prostata werden nach dem 2012 eingeführten Befundungssystem PI-RADS Version 1 (19) von Score 1: klinisch signifikantes PCa ist höchst unwahrscheinlich bis Score 5: klinisch signifikantes PCa ist hochwahrscheinlich klassifiziert. Der Einsatz der mp MRT in der PCa Diagnostik und der konsekutiv durchgeführten MRT/US Fusionsbiopsie erhöhte die PCa Detektionsraten und insbesondere der klinisch signifikanten PCa ( $T \geq cT2b$  und/oder Gleason score  $\geq 7$ ). Der transrektale Ultraschall stellt dennoch das Medium zur Biopsie und Zielführung auch während der Fusionsbiopsie dar. Jedoch haben sich neben dem klassischen B-Mode US auch andere Modalitäten wie Color- oder Power-Doppler, Elastografie oder CEUS etabliert (50, 63, 64). Im Rahmen der PCa Diagnostik finden diese Modalitäten bislang aber keinen flächendeckenden Einsatz und eigneten sich bislang nicht zur Detektion von PCa. Ziel dieser Studie war es die Kombination aller US Methoden simultan zur Fusionsbiopsie (als multiparametrischer Ultraschall bezeichnet) mittels einem PI-RADS Version 1 angeglichenen System zu summieren, um mittels mpUS-Score und Grenzwerten eine PCa und PI-RADS Prädiktion im Abgleich mit der Histologie zu etablieren. Ferner wurden die Detektionsraten für klinisch signifikante PCa von MRT/US Fusionsbiopsie und konventioneller systematischer

TRUS-Biopsie analysiert. Hierfür unterzogen sich 169 konsekutive Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein PCa und vorangegangenen negativen Biopsien einer MRT/US-Fusionsbiopsie und einer konsekutiven systematischen Biopsie. Ferner wurden während der Bildfusion neben dem Ultraschall B-Mode auch eine Power Doppler, elastografische und CEUS Untersuchung durchgeführt. Das avisierte Areal ohne Wissen über den PI-RADS score wurde neben einer ersten Evaluation unmittelbar nach Fusion auch in jeder sonografischen Modalität einer Punktevergabe von 1-3 (1=benigne, 2=inkonklusiv, 3=maligne) unterzogen. Schließlich wurde noch vor Biopsie ein Summenscore abgeben, um diesen im Nachgang mit der Histologie und dem PI-RADS score abzugleichen. Die Ergebnisse dieser Originalarbeit 2 zeigten eine erneut erhöhte Gesamt PCa Detektionsrate von 42 % und eine deutlich höhere Rate an klinisch signifikanten PCa (67,4 %) für der MRT/US-Fusionsbiopsie. Eine Subgruppenanalyse, die ein klinisch signifikantes PCa erst ab einem Gleason score von  $\geq 4 + 3 = 7b$  (International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group 3) definierte, konnte sogar 88 % aller dieser PCa durch die MRT/US-Fusionsbiopsie sichern. In der Analyse der US Modalitäten zeigten sich deutlich erhöhte Sensitivitäten und Spezifitäten für die Elastografie (80 % und 63 %) und für den CEUS (85 % und 80 %). Der optimale Grenzwert, um ein PCa oder einen PI-RADS score von  $\geq 4$  vorauszusagen lag bei einem mpUS score von  $> 8,5$  mit einer AUC von 0,86 (Standardfehler, 0,029;  $p < 0,001$ ; Konfidenzintervall, 0,805-0,92) für PCa- bzw. 0,8 (Standardfehler, 0,039;  $p < 0,001$ ; Konfidenzintervall, 0,73-0,88) für eine PI-RADS-Vorhersage.

















### **2.3 Die MRT/Ultraschall fusionierte Biopsie der Prostata bei Biopsie-naiven Patienten (Originalarbeit 3)**

**Maxeiner A**, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Fuller F, Miller K, Cash H.

**Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate.**

**BJU Int.** 2018 *August*; 122(2): 211-218.

<https://doi.org/10.1111/bju.14212>

Impact Factor: 4,688

Im Rahmen einer Wiederholungsbiopsie sind sich die Leitlinien von EAU und der deutschen S3 Leitlinie einig, dass eine mpMRT sinnvoll ist und empfehlen diese einheitlich. Jedoch im Primär-Biopsie-Kollektiv sind die Empfehlungen heterogen und es führte maßgeblich u.a. auch erst die Veröffentlichung der PROMIS Studie (33) zu einer Änderung der Empfehlung zur mpMRT zum Zeitpunkt der Erstbiopsie. Die PROMIS Studie inkludierte aber als Referenzstandard die perineale Template Biopsie und nicht die MRT/US Fusionsbiopsie der Prostata; empfahl jedoch diese in Rahmen einer Folgestudie zu testen. Daher war es das Ziel der Originalarbeit 3 die MRT/US Fusionsbiopsie bei Patienten mit Verdacht auf ein PCa ohne vorangegangene Biopsie auf die Detektion von klinisch signifikanten Karzinomen hin zu untersuchen.

In unserem Zentrum erhielten 318 Patienten als Primärbiopsie eine MRT/US fusionierte Biopsie (2-4fach) der Prostata in Kombination mit einer systematischen TRUS Biopsie (10fach) in der Zeit von 2012-2016. Der Einschluss erfolgte retrospektiv und Einschlusskriterien waren: keine vorangegangene Biopsie und eine verdächtige Läsion in der mpMRT gewertet als  $\geq$  PI-RADS 3 (bis August 2015 PI-RADS Version 1 und ab September 2015 PI-RADS Version 2.0) basierend auf einer mpMRT bestehend aus T2w-, DWI- und DCE-Sequenzen. Ein klinisch signifikantes PCa wurde entweder definiert als  $\geq$  Gleason score  $4 + 3 = 7b$  (ISUP 3) oder entsprechend der PROMIS Kriterien basierend auf der medianen Cancer core length  $\geq 6$ mm.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten im Vergleich zu PROMIS vergleichbare Zahlen und im Vergleich zu unseren hausinternen bislang untersuchten Daten eine deutlich erhöhte Gesamtdetektionsrate von 77 % (245/318) und seitens der MRT/US-Fusionsbiopsie von 67 % (213/318). In Bezug auf die Detektion klinisch signifikanter PCa wurden 51 % durch MRT/US Fusionsbiopsie detektiert, wobei durch die Kombination von Fusions- und systematischer Biopsie 61% detektiert wurden. Neben den numerischen 10 %, die die Fusionsbiopsie nicht detektiert hätte, lag der größte Unterschied in der Detektion von high-risk PCa, wobei 31 PCa mit einem Gleason score  $\geq 8$  ( $p = < 0,001$ ) nicht durch eine Fusionsbiopsie alleine detektiert worden wären. Die Rate an nicht klinisch signifikanten PCa wurde durch die Kombination mit einer systematischen Biopsie nicht erhöht.



















## **2.4 Kontrastmittel gestützter Ultraschall und quantitative Perfusionsanalyse im Rahmen der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie der Prostata**

**(Originalarbeit 4)**

**Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, Slowinski T, von Laffert M, Marticorena Garcia SR, Hamm B, Jung EM.**

**Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer.**

**Ultraschall Med.** 2019 *June*; 40(3): 340-348.

<https://doi.org/10.1055/a-0594-2093>

Impact Factor: 4,389

Die Etablierung des mpUS an unserer Klinik zeigte in der Etablierungsstudie (Originalarbeit 1) (29) und der Folgestudie (Originalarbeit 2) (46) vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Detektion eines PCa und die Differenzierung in klinisch signifikante PCa und nicht klinisch signifikante PCa. Es zeigte sich jedoch auch, dass sich einzelne Parameter besonders gut aufgrund von Sensitivität und Spezifität zur PCa Detektion zu eignen scheinen (46). Ferner liegt in der Anwendung des Ultraschalls und insbesondere in der Analyse der CEUS Filme auch immer eine anwenderspezifische Abhängigkeit. Daher war es Ziel dieser Studie (Originalarbeit 4) die unter einer automatisierten Softwareanwendung gewonnen Parameter der Perfusionsanalyse zu evaluieren und diese zu identifizieren, die sich zur Prädiktion und Klassifikation eines PCa eignen und zu den histologischen Ergebnissen der Fusionsbiopsie zu korrelieren. Hierfür wurden 158 Patienten mit dem Verdacht auf ein PCa einer mpMRT der Prostata, einer CEUS-Anwendung und einer MRT/US-Fusionsbiopsie und einer systematischen Biopsie der Prostata unterzogen. Die mpMRT wurde nach PI-RADS Version 1 befundet und alle Läsionen mit einer PI-RADS Klassifikation  $\geq 3$  bzw. bei mehreren Läsionen wurde die höchste PI-RADS-Läsion zunächst während der Fusion mittels einer „Region of interest“ (ROI) markiert. Ferner wurden auch von der MRT als benigne deklarierte Areale mit ROIs auf der gleichen Ebene versehen. Dann wurde



gezielt in dieser ROIs ein CEUS Film nach intravenöser Applikation von 2,4 mL of SonoVue® (Bracco, Milan, Italy) erstellt und anonymisiert der Auswertungssoftware (VueBox™, Bracco, Milano) zugeführt. Konsekutiv wurde eine MRT/US-Fusions- und systematische Biopsie der Prostata durchgeführt. Die Ergebnisse der VueBox™ (Bracco, Milano) bzw. alle gewonnenen Parameter wurden gemäß der ROIs aufgelistet in Hinblick auf eine Unterscheidung zw. benignem und malignem Prostatagewebe und in klinisch signifikantes und nicht klinisch signifikantes PCa untersucht auf Basis der histologischen Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Originalarbeit 4 zeigten eine Gesamtdetektionsrate von 47 % (74/158) wobei von den 74 PCa 49 (66 %) klinisch signifikante PCa darstellten. In Bezug auf die softwarebasierte Parameteranalyse imponierten „rise time“ ( $p = 0,026$ ; [*s*] *maligne*: 9564 (95 %-CI 8274 – 10854) versus *benigne*: 11800 (10336 – 13265)) und „time to peak“ ( $p = 0,037$ ; [*s*] *maligne* 15651 (95 %-CI 13 720 – 17 583) versus *benigne* 18726 (95 %-CI 16585 – 20868)) als gute Prädiktoren ein PCa von benignem Gewebe abzugrenzen. Die Parameter „peak enhancement“ ( $p = 0,012$ ; [*a. u.*] *Gleason*  $\geq 4 + 3 = 7b$  (ISUP 3): 31439 (95 %-CI 17255 – 45622) versus *Gleason*  $\leq 3 + 4 = 7a$  (ISUP 2): 16741 (95 %-CI 12603 – 208880)), „wash-in rate“ ( $p = 0,011$ ; [*a. u.*] *Gleason*  $\geq 4 + 3 = 7b$  (ISUP 3): 6826,7 (95 %-CI 3477,8 – 10175) versus *Gleason*  $\leq 3 + 4 = 7a$  (ISUP 2): 3301,9 2329,2 – 4274,6)), „wash-out rate“ ( $p = 0,007$ ; [*a. u.*] *Gleason*  $\geq 4 + 3 = 7b$  (ISUP 3): 3035,9 (95 %-CI 1535,6 – 4536,3) versus *Gleason*  $\leq 3 + 4 = 7a$  (ISUP 2): 1360,2 (95 %-CI 942,59 – 1777,8)) und „wash-in perfusion index“ ( $p = 0,014$ ; [*a. u.*] *Gleason*  $\geq 4 + 3 = 7b$  (ISUP 3): 19871 (95 %-CI 10927 – 28814) versus *Gleason*  $\leq 3 + 4 = 7a$  (ISUP 2): 10844 (8221,0 – 13468)) eigneten sich für eine Differenzierung in klinisch signifikantes und nicht klinisch signifikantes PCa. Alle weiteren analysierten VueBox™ Parameter wiesen entsprechend nicht signifikante p-Werte auf. Eine Korrelation der Perfusionsparameter zur PI-RADS Klassifikation ergab sich nicht. Es konnte somit gezeigt werden, dass der CEUS sich zur Visualisierung der Perfusionseigenschaften eignet und eine softwarebasierte Analyse der Parameter ein additives Tool zur besseren Charakterisierung der durch die mpMRT prälokalisierten PCa verdächtigen Areale darstellt.





















## **2.5 Ventrale Biopsien in der TRUS gestützten Biopsie in Kombination mit der MRT/Ultraschall fusionierten Biopsie nach multiplen Vorbiopsien der Prostata (Originalarbeit 5)**

**Maxeiner A, Nest M, Stephan C, Cash H, Baur ADJ, Fischer T, Kilic E, Piper SK, Nowak C-P, Busch J, Miller K, Mang J.**

**Additive value of systematic transrectal ventral biopsies in combination with MRI/US fusion-guided biopsy in patients with 3 or more negative prostate biopsies**

***Urologia internationalis. 2019 December; 4: 1-9.***

<https://doi.org/10.1159/000504266>

Impact Factor: 1,401

Insbesondere kleine Läsionen, die nicht der Indexläsion entsprechen, aber in der späteren histopathologischen Analyse ein signifikantes PCa darstellen, könnten im Rahmen eines mpMRT-Screenings bzw. einer MRT/US-Fusionsbiopsie verpasst werden (65-67). Jedoch zeigte die in 2018 veröffentlichte PRECISION-Studie (34), dass die mpMRT bei Patienten ohne Vorbiopsie sich durchaus als Selektionskriterium für ein Biopsie eignet und Patienten mit einem PI-RADS Befund < 3 tatsächlich auch nicht biopsiert wurden. Die bereits erwähnte PROMIS Studie (33) zeigte ebenfalls auf, dass ein Viertel der eingeschlossenen Patienten in der retrospektiven Analyse unbedenklich auf eine Biopsie hätten verzichten können. Im Rahmen einer Wiederholungsbiopsie ist jedoch weiterhin die Durchführung einer mpMRT empfohlen (68). Trotz der zunehmend frühen Anwendung der mpMRT in der PCa Diagnostik existieren weiterhin zahlreiche Patienten, die vor der Durchführung einer MRT/US-Fusionsbiopsie multiple Vorbiopsien aufweisen. Ferner sind die in der Literatur beschriebenen prädominierenden PCa Lokalisationen bei Patienten mit multiplen Vorbiopsien deutlich wahrscheinlicher in der anterioren Prostataregion zu finden als in biopsienativen Patienten mit einer Dominanz in der dorsolateralen Region (69-71). Daher sollte auch eine Anpassung des systematischen Templates überdacht werden und eine ggf. die anteriore bzw. ventrale Region der Prostata in Patienten mit multiplen Vorbiopsien mehr Beachtung erfahren. Daher war das Ziel dieser Originalarbeit 5 die Detektionsraten der MRT/US

Fusionsbiopsie und einer systematischen Biopsie mit ventralen Biopsien und deren Kombination in Patienten mit wenigstens 3 Prostatavorbiopsien zu bestimmen. Ferner wurden die Lokalisationen der mpMRT Indexläsionen mit den PCa Indexläsionen der endgültigen Histologie nach Prostatektomie verglichen. Hierfür unterzogen sich 101 Patienten im Zeitraum 01/2012 bis 12/2015 mit mindestens 3 Vorbiopsien und negativer DRU einer Kombination aus MRT/US-Fusionsbiopsie auf Basis von PI-RADS Läsionen  $\geq 3$  und modifizierter systematischer Biopsie mit zwei ventralen Biopsien. Zusätzlich wurden 35 dieser 101 Patienten an unserem Zentrum auf Basis des histologischen Befundes mittels Prostatektomie behandelt. Diese 35 Prostatektomiepräparate wurden standardmäßig aufgearbeitet (72), jedoch die Lokalisationsangabe der Indexläsion (höchster Gleason) zum direkten Vergleich entsprechend des PI-RADS Version 1 Templates angegeben (Apex, Mitte, Basis, 1-6anterior, 1-10 posterior).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten eine Gesamtdetektionsrate von 54,5 % (55/101). Mittels MRT/US Fusionsbiopsie wurden 74,5 % (41/55) und mittels modifizierter systematischer Biopsie 87,2 % (47/55) PCa detektiert. Die Kombination aus MRT/US-Fusionsbiopsie und modifizierter systematischer Biopsie detektierte 14 (25,4 %; ( $p < 0,001$ ; McNemar's test) PCa die durch eine alleinige gezielte Biopsie und 7 (12,7 %;  $p = 0,016$ ; McNemar's test) die durch eine singuläre systematische Biopsie verpasst worden wären. Die Subgruppenanalyse der 35 prostatektomierten Patienten ergab in 21 von 35 % Fällen eine Indexläsion histologisch bestätigt in der anterioren Region, wobei die mpMRT nur in 18 (85,7 %) Fällen eine anteriore Indexläsion beschrieb, die in 15 (83,3 %) Fällen einem klinisch signifikanten PCa entsprach. Das modifizierte systematische Template detektierte 90,5% (19/21) der anterioren Läsionen. Unsere Daten bestätigen eine Prädominanz von anterioren Läsionen in Patienten mit multiplen Vorbiopsien und zeigten klar den Nutzen einer Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie auf, insbesondere wenn diese um ventrale Biopsien ergänzt werden.





















## 3 DISKUSSION

### 3.1 Bewertung der systematischen Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Durchführung einer solitären systematischen Biopsie in Patienten mit einem Verdacht auf ein PCa ohne vorangegangene Biopsien ist weiterhin gemäß der deutschen S3 PCa Leitlinie empfohlen (30). In den vergangenen Jahren ist die mpMRT und auch die MRT/US fusionierte Punktion der Prostata zunehmend in den klinischen Fokus gerückt und zahlreiche Studien (34, 73, 74) haben den Vorteil dieser Technik auch in Biopsie-naiven Patienten gezeigt, so dass in der europäischen urologischen Leitlinie (75) auch eine mpMRT vor einer Erstbiopsie empfohlen wurde. Ferner konnte insbesondere gezeigt werden, dass eine gezielte Biopsie einer systematischen Biopsie klar überlegen ist. Daher geht die europäische Leitlinie sogar noch einen Schritt weiter und empfiehlt bei negativer mpMRT ( $\leq$  PI-RADS 2) keine Biopsie durchzuführen. Jedoch basierend auf einer aktuellen Cochran Analyse wird auch klar die Empfehlung ausgesprochen, bei einem mpMRT Befund von  $\geq$  PI-RADS 3 eine Kombination von Fusionsbiopsie und konsekutiver systematischer Biopsie durchzuführen (76). Hierin zeigt sich nicht nur die Diskrepanz zweier geltender Leitlinien sondern auch die Tatsache einer weiterhin nicht zu unterschätzenden additiven Information und Detektion durch die systematische Biopsie. Unmittelbar daran anknüpfend können die Ergebnisse der Originalarbeit 5 (36) erwähnt werden. Hierin konnte bestätigend gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit multiplen Vorbiopsien vorherrschend anteriore Läsionen aufweisen und von einer systematischen Biopsie losgelöst von der deklarierten MRT-Indexläsion in der ventralen Zone profitieren können. Diese Arbeit konnte aber auch aufzeigen, dass es Divergenzen in der Lokalisation zwischen MR-Index-Läsionen und histopathologisch deklarierten Index-Läsionen gibt. Dies verdeutlicht noch einmal mehr, dass trotz aller Progressivität in Richtung MR-Screening und singulärer Target-Biopsie in der PCa Diagnostik auch eine diagnostische Lücke der mpMRT zugesprochen werden muss. Denn die in der Originalarbeit 5 (36) präsentierten Ergebnisse wiesen histopathologisch in 60,0 % aller PCa eine ventrale Index-Läsion auf, welche mittels MRT/US Fusionsbiopsie in 76,2 % und mittels ventraler systematischer Biopsie in 90,5 % detektiert wurde. An dieser Stelle zeigt somit die Kombination beider Biopsiemodalitäten neben einer erhöhten Detektionsrate im Vgl. zu den singulären Vorgehen eben auch klar den additiven Mehrwert der systematischen Biopsie auf, da so 100 % aller anterioren histopathologisch bestätigten Indexläsionen detektiert werden konnten. Der in der Literatur beschriebene Vorteil einer perinealen Biopsie bei anterioren Läsionen (77)

kann hier, wenn auch nicht im direkten Vergleich getestet, vermeintlich nicht antizipiert werden. Jedoch zeigt diese Originalarbeit 5 (36) auch, dass zugunsten der anterioren Detektionsrate dennoch eine nicht zu vernachlässigende Anzahl (25,7 %) nicht klinisch signifikanter Tumore durch die Hinzunahme einer systematischen Biopsie detektiert wurde.

### **3.2 Bewertung der MRT/US fusionierten Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms**

In Bezug auf die Detektion nicht klinisch signifikanter PCa und eine in der Literatur viel diskutierte Überdiagnostik und Übertherapie konnte der Einsatz der mpMRT einen entscheidenden Beitrag zur Reduktion eben dieser leisten. Die Einführung der standardisierten Befundung und Sequenzierung einer mpMRT gemäß PI-RADS Version 1 (19) mit resultierendem Summen Score ermöglichte klinisch signifikante Prostatakarzinome mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität zu detektieren (18). Mit einem Update der PI-RADS Version 2.0 im Jahre 2015 floss dann zusätzlich auch eine stärkere Wichtung der zonalen Gliederung der Prostata als auch eine geringere Wichtung der DCE Sequenzen und schließlich eine individuelle Läsionsbewertung in die Punktevergabe mit in die Befundung mit ein (78). Die konsekutiv eingeführte Möglichkeit direkt bildfusioniert die mpMRT detektierte Läsion mittels US Führung gezielt zu biopsieren, hat die Prostatabiopsie revolutioniert. Zunächst fand die mpMRT jedoch ihren Einsatz in zuvor negativ biopsierten Patienten. Insbesondere die Echtzeit MRT/US-Fusionsbiopsie konnte in unserer Klinik in einem ersten Zentrum weltweit 2012/2013 etabliert werden (62). Etwa zeitgleich mit der ersten großen Serie (N=582) aus den USA Ende 2013 (79), gelang es, wie in Originalarbeit 1(29) vorgestellt, ebenfalls eine größere Kohorte (N=128) von Patienten mit einem persistierendem Verdacht nach vorangegangener negativer Prostatabiopsie prospektiv mittels dieses neuen Verfahrens zu biopsieren (29). Die Kombination aus hoher Sensitivität und Spezifität der mpMRT als auch der Dynamik des US ermöglichte es, nicht nur die Gesamtdetektionsraten des PCa zu erhöhen, sondern insbesondere auch die des klinisch signifikanten PCa zu steigern. Unter den 51 detektierten PCa in der Originalarbeit 1(29), befanden sich 30 (58,8 %) klinisch signifikante PCa, welche in 22 (73,3 %) Fällen durch die MRT/US fusionierte Biopsie getroffen wurden. Dieser signifikante Unterschied zu den 53,3 % detektierten nicht klinisch signifikanten PCa in der systematischen Biopsie verdeutlicht auch hier den großen Vorteil dieser Technik, höhere Gleason Scores zu diagnostizieren und damit auch Patienten zu selektionieren, die eher von einer

definitiven Therapie profitieren können. Hier kann ein wesentlicher Beitrag zur Verringerung einer Überdiagnostik und eben auch einer Übertherapie des PCa geleistet werden. In Bezug auf die Literatur nach Einführung der Fusionstechnik wird daher immer von einer Überlegenheit der MRT/US Fusionsbiopsie gegenüber der systematischen Biopsie gesprochen und dies insbesondere bei Patienten mit vorangegangenen Biopsien in Hinblick auf die Detektion klinisch signifikanter PCa (80, 81). Im Zuge der PROMIS (33) Studie kann ein zunehmender Trend zur mpMRT vor primärer Prostatabiopsie beobachtet werden. So sind inzwischen auch zahlreiche Studien erschienen, die einen Einsatz der primären MRT/US fusionierten Biopsie untersuchten und auch ihre Erwähnung in den europäischen urologischen Leitlinien (68) zum PCa fanden und schließlich zu den aktuellen Empfehlungen beitrugen. Zu erwähnen sind hier die PRECISION Studie (34) mit 500 eingeschlossenen Patienten, wo die Rate an klinisch signifikanten PCa (ISUP grade  $\geq 2$ ) auf Seiten der fusionierten Biopsie im Vergleich zur systematischen Biopsie lag (38 % vs 26 %,  $p = 0,005$ , detection ratio 1.46). Im Weiteren konnte im sogenannten MRI-FIRST-TRIAL (73) mit 251 eingeschlossenen Patienten in einem verblindeten Setting zwischen systematischem und gezieltem Biopteur gezeigt werden, dass hier ebenfalls eine prozentuale Überlegenheit in der Detektionsrate bestand (32.3 % vs. 29.9 %,  $p = 0,38$ ; Ratio: 1,08), jedoch ohne Signifikanz. Die 4M-Studie (Met Prostaat MRI Meer Mans) (74) erreichte ähnliche Ergebnisse mit Detektionsraten von 25% vs. 23% (Ratio: 1,09), jedoch zeigte eine Subgruppenanalyse bzgl. der Detektion von ISUP grade  $\geq 3$  ein ähnliches und sogar prozentual unterlegenes Ergebnis für die fusionierte Biopsie im Vergleich mit der systematischen Biopsie (11 % vs. 12 %; Ratio: 0,92).

Die hier vorliegende Originalarbeit 3 (82) zeigte im Vergleich zu diesen aufgeführten Studien in mit 318 biopsienaiven eingeschlossenen Patienten etwas höhere Detektionsraten sowohl in der Gesamtbetrachtung (CDR = 77 %) als auch in der Detektion eines klinisch signifikanten PCa im Falle einer singulären MRT/US Fusionsbiopsie im Vgl. zu einer singulären systematischen Biopsie (55 % vs. 45 %). Die Kombination aus MRT/US Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie konnte jedoch die Detektionsrate für ein klinisch signifikantes PCa auf 66 % anheben. Jedoch wurde die Definition eines klinisch signifikanten PCa in unserem Kollektiv angelehnt an PROMIS wie folgt getroffen: Gleason  $\geq$  ISUP 3 und ein mediane PCa Stanzzyylinderlänge (median core cancer length/MCCL) von  $\geq 6$ mm. Die PCa Stanzzyylinderlänge ist ein nicht zu unterschätzendes Kriterium, da sie z.B. auch beim Einschluss in die aktive Überwachung eine Rolle spielt. Insbesondere die Trennung zwischen Gleason 3 + 4 = 7a (ISUP 2) und Gleason 4 + 3 = 7b (ISUP 3) kann partiell für den Patienten insbesondere im Hinblick auf eine vermeintliche Therapieplanung entscheidend sein. Denn die Präsenz eines Gleason 4 Grades ist oft maßgeblich



für eine Therapieentscheidung. So gibt es auch Daten, die in Patienten mit einem Gleason 3 + 4 = 7a (ISUP 2) und einem geringen Anteil von Gleason 4 (< 10 %) auch den Einschluss in die aktive Überwachung propagieren (83, 84). Daher war es auch ein Anliegen der vorliegenden Originalarbeit 3 (82) hier die durch PROMIS vorgegebene Definition eines klinisch signifikanten PCa in die Methodik und Analyse mit aufzunehmen. Denn neben der Reduktion von klinisch insignifikanten PCa ist ein weiterer Vorteil der mpMRT und konsekutiver Fusionsbiopsie auch die Reduktion eines Gleason Upgradings in der finalen Histologie des Prostatektomiepräparates im Falle einer definitiven Therapie.

### **3.3 Vorteile des additiven multiparametrischen Ultraschalls für die Detektion und Prädiktion des Prostatakarzinoms**

Die Vorhersagekraft der mpMRT für ein klinisch signifikantes PCa ist sowohl für die Therapieplanung als auch für den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten entscheidend. Besonders deutlich wird dies im Falle von PI-RADS 3 Läsionen, die ein gewisses Maß an Unsicherheit für sowohl die Interpretation und Biopsie-Indikation als auch für den Patienten darstellen. Hier kann sowohl ein klinisch insignifikantes PCa detektiert werden und ggf. eine lebenslange Begleitdiagnose für den Patient entstehen. Im Weiteren kann bei einer Entscheidung gegen eine Biopsie, ein klinisch signifikantes PCa nicht diagnostiziert werden. Diesem Dilemma sind sowohl medizinisches Personal als auch Patienten ausgesetzt. Gandaglia et al. machten daher einmal die kritische Aussage: “Die Frage ist nicht, wie wir klinisch nicht-signifikante PCa behandeln, sondern wie wir verhindern können, diese zu diagnostizieren.“ (85). Die meisten Studien (33, 86) beschäftigen sich mit positiven mpMRT Befunden und nur wenige adressieren den negativen prädiktiven Wert (NVP), insbesondere von mpMRT negativen Läsionen (PI-RADS V2.0 < 3). Wie sicher kann ein Patient eine Biopsie vermeiden? Neben der PSA-Dichte (87) oder Risiko-Kalkulatoren (88), existieren auch Nomogramme (89-93), die die mpMRT Befunde und klinische Daten kombiniert benutzen, um die Biopsieergebnisse zu prognostizieren. Jedoch unterliegen solche Modelle noch weiterer Validierung und somit stellen nicht schlüssige (inconclusive) PI-RADS 3 Läsionen weiterhin eine Herausforderung dar. Sonografische Verfahren als Screening-Tool haben sich bislang nicht qualifiziert. Jedoch im Zusammenspiel mit der mpMRT und angewendet auf prälokalisierte Läsionen im Rahmen einer MRT/US-Fusionsbiopsie zeigen die hier integrierten Originalarbeiten 1(29), 2(46) und 4(47) den additiven

Wert unterschiedlicher Ultraschallmodalitäten zur weiteren Läsions-Charakterisierung. Die Kombination von US-B-Bild, Elastografie, Power-Doppler und CEUS wurde in der Originalarbeit 2(46) in 169 Patienten im Rahmen einer MRT/US-Fusionsbiopsie erstmalig mit 4 Modalitäten gleichzeitig angewendet und erbrachte einen dem PI-RADS System angelehnten Summenscore. Dieser konnte ab einem Cut-Off-Wert von  $> 8,5$  sowohl malignes von benignem Gewebe (AUC 0,86) unterscheiden, als auch einen PI-RADS 5 score voraussagen (AUC 0,8). Bezüglich der Detektion klinisch signifikanter PCa (Gleason  $\geq 4 + 3$  (ISUP 3)) gelang eine Detektion bzw. Charakterisierung in 24/25 PCa auf Basis des mpUS Scores  $> 8,5$ . Hier zeigt sich, wenn auch in einer ersten größeren Studie, das Potential einer solchen zeitlich schnell anzuwendenden Untersuchung im Rahmen von gezielten Biopsien. Eine weitere additive Einschätzung einer PI-RADS vorklassifizierten Läsion könnte hier sowohl eine Biopsieindikation bestätigen oder gar in Frage stellen, wenn sich ein unauffälliger Summenscore zeigen würde. Ein sogenanntes PI-RADS Down- oder Upscoring wäre denkbar. Limitierend muss man jedoch die starke Abhängigkeit von der Expertise der sonografierenden Person aufzeigen. Da zwei Modalitäten aufgrund der hohen Sensitivitäten und Spezifitäten herausstachen und insbesondere die unter einer CEUS-Anwendung gewonnen Parameter auch einer computerbasierten Auswertung zugänglich gemacht werden können, erfolgte eine Folgestudie. Angelehnt an die Intention der Schaffung von PI-RADS zur standardisierten Befundung und Reduktion von Befund-Inhomogenitäten, könnte so computerbasiert nachempfunden werden. Insbesondere die mikrovaskuläre Blutversorgung als Unterscheidung zwischen benignem und malignem Prostatagewebe ist stark heterogen und kann partiell auch im Rahmen einer gutartigen Hyperplasie ähnliche Zustände annehmen, wobei die Vaskularisation in malignen Zellverbänden eher einer zufälligen als geordneten Architektur unterliegt (94). Die subjektive Einschätzung der untersuchenden Person hat hier somit einen wichtigen Einfluss. Eine der ersten manuell ausgewerteten Studien konnte durch die Hinzunahme des CEUS zur Elastographie einen additiven Wert durch die Kombination beider Methoden aufzeigen in Patienten mit Verdacht auf ein PCa (54). Eine singular existierende Studie in der Literatur hat ebenfalls bereits in einer kleineren Serie (N=20) eine CEUS Anwendung und eine automatisierte Perfusionsanalyse der Prostata durchgeführt (95), worin sich bereits die Mean-Transit-Time und die Rise-Time als Prädiktoren für ein PCa zeigten. Die vorliegende Originalarbeit 4(47) inkludierte 158 Patienten und konnte als eine der ersten Arbeiten eine computer-basierte Auswertung in einem größeren Kollektiv (N=158) demonstrieren. Neben vier Wash-in-Parametern zeigten sich auch zwei Wash-out-Parameter als Prädiktoren für ein PCa. Erstaunlich war jedoch, dass die Parameter nicht nur in der Lage waren zwischen benignem und

malignem Gewebe zu unterscheiden, sondern auch zwischen klinisch und nicht klinisch signifikantem PCa.

Hierin wird noch einmal deutlich, welche additive Information durch eine simultane Anwendung insbesondere der CEUS während einer MRT/US-Fusionsbiopsie bzw. vor einer gezielten Biopsie gewonnen werden kann. Die hämodynamischen Eigenschaften der Prostata bzw. eines PCa scheinen durch eine CEUS Anwendung sehr gut visualisiert zu werden. Eine untersucherneutrale Auswertung mittels Software-basierter quantitativer Perfusionsanalyse könnte hier auch die Detektion von klinisch signifikantem PCa potentiell steigern.

### **3.4 Zukunft der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms**

Seit Einführung der mpMRT der Prostata 2008 (96) hat die PCa Diagnostik eine rasante Entwicklung erfahren. Neben der Erkenntnis, unterschiedliche MR-Sequenzen zu kombinieren, sind einige Sequenzen inzwischen in der klinischen Routine wie die MR-Spektroskopie bereits wieder verschwunden und andere wie die T2- oder Diffusions- gewichtete Sequenzen mit mehr Bedeutung versehen worden. So hat die PI-RADS Version 1 (19) zunächst eine international geltende standardisierte MRT-Befundung und eine Läsions-Charakterisierung mittels Summenscore zur Aggressivitätseinschätzung ermöglicht. Ferner konnte mit der PI-RADS Version 2.0 (78) im Jahre 2015 eine bessere zonale Bewertung der Prostata im Scoring abgebildet werden. Die aktuelle Version PI-RADS 2.1 (97) stellt ein Update der PI-RADS Version 2.0 dar und strebt durch die vorgenommenen Modifikationen eine weitere Verbesserung der Diskrepanzen zwischen den befundenen Personen (inter-reader variability) und im Weiteren auch ein Vereinfachung des PI-RADS Assessments an. Ferner ist neben der stetigen Verbesserung der Befundung auch ein technischer Fortschritt der Großgeräte zu erwähnen. Höhere Feldstärken der MRT-Scanner als auch neue Sequenzen, wie „diffusion tensor imaging“ (DTI), „diffusional kurtosis imaging“ (DKI), „multiple b-value assessment/fractional ADC“, „intravoxel incoherent motion“ (IVIM) sind nur einige Beispiele, die die Qualität der Bildgebung in der Prostatadiagnostik immer weiter nach vorne treiben, aber auch die Interpretation der Bilder stärker herausfordert. Die Fülle an Parametern, die somit sowohl während einer mpMRT aber auch im Rahmen von Ultraschallanwendungen generiert werden, sind schließlich in Bezug auf eine automatisierte Analyse deutlich weniger fehleranfällig und unabhängig von dem Erfahrungsschatz der untersuchenden Personen. So sind künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen

insbesondere in der Bildbefundung und Interpretation vermutlich in ein paar Jahren ein fester Bestandteil bzw. zumindest eine additive Ergänzung zu den bereits bestehenden Anwendungen. Die Kombination aus mpMRT und Ultraschall hat die bioptische Diagnostik des PCa radikal verändert. Während bis 2012 rein systematisch biopsiert wurde, wird heute bereits eine singuläre MRT/US-Fusionsbiopsie in Abhängigkeit des mpMRT Befundes diskutiert und seitens der EAU im Wiederholungssetting empfohlen (75). Die hier inkludierten Arbeiten verdeutlichen zum einen die Wertigkeit der mpMRT und den großen Vorteil der simultanen Fusion von Ultraschall und MRT-Bild. Ferner konnte auch gezeigt werden, dass die mpMRT jedoch weiterhin auch falsch negative Befunde liefern kann und eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie aktuell zielführend ist. Die computer-basierte Analyse der Originalarbeit 4(47) verdeutlicht aber auch die Tendenz zur Untersucher unabhängigen Analyse nicht nur in der Schichtbildgebung sondern auch in der dynamischen Ultraschallanwendung.

Patienten mit einem Verdacht auf ein PCa aufgrund elevierter PSA Werte und/oder auffälliger digital rektaler Untersuchung sollten sich gemäß der deutschen S3 Leitlinie einer systematischen Biopsie unterziehen (30). Die Durchführung einer mpMRT wird jedoch erst vor einer Wiederholungsbiopsie empfohlen. Ob die Literatur im Hinblick auf die entscheidenden Studien, die die EAU Leitlinie zur Herleitung der Empfehlung für die Durchführung einer mpMRT im primären Biopsie Setting heranzog, auch einen Einfluss auf S3 Leitlinie haben werden, bleibt unklar. Die hier erwähnten Originalarbeiten kommen in Zusammenschau aller Daten eher zu einer Befürwortung des frühen Einsatzes einer mpMRT insbesondere vor einer initialen Biopsie der Prostata. Einem Verzicht auf eine Biopsie im Rahmen einer negativen mpMRT, widersprechen die Detektionsraten der systematischen Biopsie unserer hausinternen Kollektive und insbesondere die der Originalarbeit 5(36). In diesem Fall konnte eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an klinisch signifikante PCa detektiert werden, so dass hier eher eine Empfehlung zur Durchführung einer systematischen Biopsie auch bei unauffälliger mpMRT ausgesprochen werden müsste.

Eine weitere technische Entwicklung in der PCa Diagnostik stellt auch die <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET/CT oder MRT dar. Der PRIMARY Trial (98) ist z.B. eine multizentrisch aufgelegte internationale Studie die den additiven Wert einer PSMA-PET-CT zur mpMRT in Patienten vor initialer Biopsie testen möchte. Neben einem aufwendigen Studien-Setting, da die Patienten sowohl einer perinealen Mapping-Biopsie als auch einer Fusionbiopsie unterzogen werden, sind zwei besondere Fragestellungen zu erwähnen: i) kann durch die Hinzunahme einer PSMA-PET-CT in Patienten mit negativem mpMRT sicher auf eine Biopsie verzichtet werden und ii) wie viele Patienten haben ein klinisch signifikantes PCa, welches nur mittels PSMA-PET-CT oder

perinealer Mapping Biopsie gefunden wurde. Wenn auch diese Technik kein Bestandteil dieser Arbeiten war, so verdeutlichen die zitierten Fragestellungen einmal mehr, dass der Wunsch nach einem Screening Parameter mittels Bildgebung weiterhin angestrebt wird. Im Weiteren ist die bildfusionierte Biopsie der Prostata bereits ein integraler Bestandteil in der PC-Diagnostik geworden. Die Wertigkeit der Durchführung einer systematischen Biopsie muss noch abschließend geklärt werden.

#### 4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Kombination aus Sensitivität und Spezifität der mpMRT (18) und der Dynamik des Ultraschalles im Rahmen einer MRT/US fusionierten Biopsie der Prostata hat die Diagnostik des PCa entscheidend verändert. Hohe Detektionsraten insbesondere von klinisch signifikanten PCa trugen zum Paradigmenwechsel im Wiederholungssetting bei und empfehlen klar den Einsatz einer mpMRT bei Verdacht auf ein PCa und vorangegangener negativer Prostatabiopsie (30, 68, 75). Die europäische urologische Leitlinie (75) akzeptierte bereits indirekt sogar die mpMRT als Biopsieindikator, indem sie den Verzicht auf eine Prostatabiopsie bei negativer mpMRT und „geringem Verdacht auf ein PCa“ zulässt. Die Empfehlung zum Einsatz einer systematischen Biopsie singular gemäß S3-Leitlinie zum PCa (30) oder in Kombination mit einer MRT/US-Fusionsbiopsie gemäß europäischer Leitlinie (75) im primären Setting, spiegelt die Heterogenität der aktuellen Datenlage wieder. In dieser Habilitationsschrift werden fünf Originalarbeiten vorgestellt, die sich sowohl mit dem Einsatz der MRT/US-Fusionsbiopsie und insbesondere des multiparametrischen Ultraschalls als auch der Wertigkeit einer systematischen Biopsie zur Detektion des PCa befassen.

Die Originalarbeit 1(29) untersuchte an einer damals (2012/2013) weltweit größeren Kohorte (N=128) die Detektion eines PCa in Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein PCa und durchgeführter mpMRT, MRT/US fusionierter und systematischer Biopsie. Erstmals wurden auch multiple US-Modalitäten, wie B-Bild- und Farbdoppler-Sonografie, eine Elastografie bzw. ein Gewebedoppler als auch eine CEUS-Untersuchung (SonoVue®, Bracco, Mailand) in Kombination durchgeführt und mittels ermitteltem Summenscore auf eine weitere Aggressivitätseinschätzung hin untersucht. Die Ergebnisse dieser Originalarbeit 1(29) zeigten, dass insbesondere durch die Kombination aus MRT/US fusionierter Biopsie und systematischer Biopsie eine hohe Detektion an klinisch signifikanten PCa (73,3 %) erreicht werden konnte. Ferner zeigte sich auch eine positive Assoziation eines hohen US-Summscores (aller Modalitäten kombiniert) und dem Gleason score ( $p < 0,0001$ ; Korrelation nach Pearson = 0,736) und dem PI-RADS score ( $p < 0,0001$ ; Korrelation nach Pearson = 0,553). Die Ergebnisse gaben Anlass dazu eine Folgestudie aufzulegen, deren Ziel es war, die Anwendung multipler Ultraschallmodalitäten und einem mpUS-Score samt entsprechender Grenzwerte auf eine PCa und PI-RADS Vorhersage hin zu untersuchen. Die 169 konsekutiven Patienten mit persistierendem PCa Verdacht der Originalarbeit 2 (46) erhielten daher neben einer MRT/US-Fusionsbiopsie und einer konsekutiven systematischen Biopsie während der Bildfusion neben dem Ultraschall B-Mode auch eine Power Doppler, elastografische und CEUS Untersuchung. Der mpUS konnte auf Basis einer

Punktevergabe von 1-3 (1=benigne, 2=inkonklusiv, 3=maligne) pro Modalität und einem optimalen Grenzwert von  $> 8,5$  mit einer AUC von 0,86 (Standardfehler, 0,029;  $p < 0,001$ ; Konfidenzintervall, 0,805-0,92) eine PCa- bzw. mit einer AUC von 0,8 (Standardfehler, 0,039;  $p < 0,001$ ; Konfidenzintervall, 0,73-0,88) eine PI-RADS-Vorhersage treffen. Insgesamt zeigte sich eine erneut erhöhte Gesamt PCa Detektionsrate von 42 % und eine deutlich höhere Rate an klinisch signifikanten PCa (67,4 %) für der MRT/US-Fusionsbiopsie. In einer Subgruppenanalyse (Gleason score von  $\geq 4 + 3 = 7b$  (ISUP Grade Group 3) konnten 88 % dieser PCa durch die MRT/US-Fusionsbiopsie gesichert werden. In der Einzelanalyse der US Modalitäten kristallisierten sich sowohl auf Basis der Sensitivitäten als auch Spezifitäten die Elastografie (80 % und 63 %) und der CEUS (85 % und 80 %) für die PCa-Detektion heraus.

Die bis hier zitierten Kollektive beriefen sich jeweils auf Patienten, die im Rahmen eines persistierenden PCa Verdachtes eine mpMRT vor einer Wiederholungs- bzw. Fusionsbiopsie der Prostata erhielten. Die hier eingeschlossene Originalarbeit 3 (82) untersuchte an 318 Patienten im Primärbioptie-Setting mittels MRT/US fusionierter Prostatabiopsie in Kombination mit einer systematischen TRUS Biopsie die PCa-Detektionsraten insbesondere hinsichtlich eines klinisch signifikanten PCa gemäß der PROMIS Kriterien:  $\geq$  Gleason score  $4 + 3 = 7b$  (ISUP 3) oder medianer Cancer core length  $\geq 6$ mm. Die Ergebnisse zeigten eine deutlich erhöhte Gesamtdetektionsrate von 77 % (245/318) und mit einer Detektion durch die MRT/US-Fusionsbiopsie von 67 % (213/318). Klinisch signifikante PCa wurden in 51 % durch die MRT/US Fusionsbiopsie singulär und in Kombination mit der systematischen Biopsie in 61% detektiert. Ein bemerkenswerter Teil der high-risk PCa, 31 PCa mit einem Gleason score  $\geq 8$  ( $p = < 0,001$ ), konnte nur durch die Kombination beider Biopsietechniken detektiert werden und wäre durch eine alleinige Fusionsbiopsie übersehen worden. Der Anteil klinisch signifikanter PCa wurde durch die Hinzunahme einer systematischen Biopsie nicht signifikant beeinflusst.

In Hinblick auf einen in der aktuellen Medienlandschaft immer deutlicher werdenden Wunsch nach individualisierter Medizin und „Value-Based-Healthcare“ erschien eine computerbasierte Auswertung der unter Bildfusion generierten Parameter als erstrebenswert. Im Vergleich zur mpMRT und des mittels PI-RADS angestrebten „Interreader agreements“ der interpretierenden Personen, existierte ein vergleichbares Tool in der Ultraschallbefundung noch nicht. Im Rahmen des CEUS können zahlreiche Parameter während des Anfluten und Abfluten des Kontrastmittels mittels einer Software (VueBox™, Bracco, Milano) aufgezeichnet und zur Analyse hinzugezogen werden. In diesem Zusammenhang wurden im Rahmen der Originalarbeit 4 (47) die gewonnen Parameter der Perfusionsanalyse unter der CEUS Anwendung während einer MRT/US-

Fusionsbiopsie auf eine PCa Prädiktion und Klassifizierung hin untersucht. Die Ergebnisse der VueBox™ (Bracco, Milano) in 158 Patienten zeigten eine Gesamtdetektionsrate von 47 % (74/158) wobei von den 74 PCa, 49 (66 %) klinisch signifikante PCa darstellten. Die Parameter „rise time“ ( $p = 0,026$ ) und „time to peak“ ( $p = 0,037$ ) imponierten als gute Prädiktoren, ein PCa von benignem Gewebe abzugrenzen. Im Weiteren eigneten sich die Parameter „peak enhancement“ ( $p = 0,012$ ), „wash-in rate“ ( $p = 0,011$ ), „wash-out rate“ ( $p = 0,007$ ) und „wash-in perfusion index“ ( $p = 0,014$ ) für eine Differenzierung in klinisch signifikantes und nicht klinisch signifikantes PCa. Es gelang hier in einer im Literaturvergleich größeren Kohorte ein additives und objektives Tool zur besseren Charakterisierung der mpMRT prälokalisierten PCa verdächtigen Areale während einer fusionierten Biopsie zu präsentieren.

Neben der weiteren Charakterisierung der mpMRT vorbeschriebenen Läsionen, gilt es die sogenannte Indexläsion zu identifizieren, die auch ggf. im weiteren Krankheitsverlauf des Patienten eine verlässliche Konstante darstellt. Sei es im Hinblick auf ein verlässliches Monitoring im Rahmen der aktiven Überwachung, einer fokalen Therapie oder aber um ein Upgrading in der finalen Histologie im Falle einer radikalen Prostatektomie zu vermeiden. Es existieren jedoch zahlreiche Patienten, die weiterhin vor der Durchführung einer mpMRT und bildfusionierten Biopsie multiple Vorbiopsien aufweisen. Hier werden in der Literatur oft prädominierende PCa Lokalisationen in der anterioren Prostataregion beschrieben (31). Wie die bereits bis hier dargestellten 4 Originalarbeiten zeigten, scheint eine Kombination aus mpMRT/US Fusionsbiopsie und systematischer Prostatabiopsie für den Patienten die diagnostisch aussagekräftigste zu sein, insbesondere im Hinblick auf die Detektion klinisch signifikanter PCa. Die Anpassung und Evaluation des systematischen Templates mit Fokus auf die anteriore bzw. ventrale Region der Prostata in Patienten mit multiplen Vorbiopsien war daher ein Ziel der Originalarbeit 5 (36). Somit wurden in 101 Patienten mit wenigstens 3 Prostatavorbiopsien die Detektionsraten der MRT/US Fusionsbiopsie und einer systematischen Biopsie mit ventralen Biopsien und deren Kombination analysiert. Die Lokalisationen der mpMRT Indexläsionen wurden mit den PCa Indexläsionen der endgültigen Histologie in 35 Prostatektomiepräparaten ebenfalls verglichen und jeweils nach dem PI-RADS Lokalisationstemplate angegeben.

Neben einer Gesamtdetektionsrate von 54,5 % (55/101), zeigte sich für die MRT/US Fusionsbiopsie 74,5 % (41/55) und mittels modifizierter systematischer Biopsie 87,2 % (47/55) PCa Detektion. Eine Kombination aus MRT/US-Fusionsbiopsie und modifizierter systematischer Biopsie detektierte 14 (25,4 %;  $p < 0,001$ ; McNemar's test) PCa die durch sowohl alleinige gezielte Biopsie als auch durch eine singuläre systematische Biopsie verpasst worden wären. Unter



den 35 prostatektomierten Patienten konnte in 21 von 35 Fällen eine Indexläsion histologisch in der anterioren Region bestätigt werden. Hingegen wies die mpMRT nur in 18 (85,7 %) Fällen auf eine anteriore Indexläsion hin, welches in 15 (83,3 %) Fällen einem klinisch signifikantem PCa auch wirklich entsprach. Die Modifikation des systematischen Templates um ventrale Biopsien detektierte 90,5% (19/21) dieser anterioren Läsionen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass der Einsatz der mpMRT als auch im Rahmen einer mpMRT/US fusionierten Biopsie bei Verdacht auf ein PCa mehr klinisch signifikante PCa detektiert als die Standard TRUS Biopsie ohne den Einsatz einer mpMRT auch bei Patienten ohne vorangegangene Biopsie. Ferner leistet der mpUS additive Information zur weiteren Evaluation und Klassifikation einer mpMRT vorbeschriebenen Läsion. Die Kombination aus mpMRT/US fusionierter und systematischer Biopsie der Prostata liefert auf Basis unserer Daten die größtmögliche diagnostische Sicherheit für den Patienten. In Patienten mit vorangegangener Prostatabiopsie, sollte die systematische Biopsie um ventrale Biopsien ergänzt werden, um einer anterioren prädominierenden Lokalisation dieser PCa gerecht zu werden.

## 5 LISTE DER IN DIESER HABILITATIONSSCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN VERÖFFENTLICHUNGEN

1. **Maxeiner A**, Fischer T, Stephan C, Cash H, Slowinski T, Kilic E, Durmus T. Real-time MRI/US fusion-guided biopsy improves detection rates of prostate cancer in pre-biopsied patients. *Aktuelle Urol.* 2014 May;45(3):197-203.  
DOI: 10.1055/s-0034-1375682
2. **Maxeiner A**, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T. Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology.* 2015 Jul;86(1):108-14.  
DOI: 10.1016/j.urology.2015.01.055.
3. **Maxeiner A**, Fischer T, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, Slowinski T, von Laffert M, Marticorena Garcia SR, Hamm B, Jung EM. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *Ultraschall Med.* 2019 Jun;40(3):340-348.  
DOI: 10.1055/a-0594-2093.
4. **Maxeiner A**, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Fuller F, Miller K, Cash H. Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2018 Aug;122(2):211-218.  
DOI: 10.1111/bju.14212.
5. **Maxeiner A**, Nest AM, Stephan C, Cash H, Baur ADJ, Fischer T, Kilic E, Piper SK, Nowak C-P, Busch J, Miller K, Mang J. Additive value of transrectal systematic ventral biopsies in combination with MRI/US fusion-guided biopsy in patients with 3 or more negative prostate biopsies. *Urol Int.* 2019 Dec 4:1-9.  
DOI: 10.1159/000504266.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de La Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
3. Barry MJ. Screening for Prostate Cancer - The Controversy That Refuses to Die. *New Engl J Med*. 2009;360(13):1351-4.
4. Vickers A. Re: Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results After 13 Years of Follow-up. *Eur Urol*. 2012;62(2):353-.
5. Loeb S, Vonesh EF, Metter EJ, Carter HB, Gann PH, Catalona WJ. What Is the True Number Needed to Screen and Treat to Save a Life With Prostate-Specific Antigen Testing? *J Clin Oncol*. 2011;29(4):464-7.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
7. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2016;375(15):1425-37.
8. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
9. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology*. 2016;91:12-7.
10. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama-J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1914-31.
11. Jansen FH, van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA Improves Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *Eur Urol*. 2010;57(6):921-7.
12. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urology*. 2011;185(5):1650-5.
13. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Redorta JP, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum Isoform [-2]proPSA Derivatives Significantly Improve Prediction of Prostate Cancer at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2-10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol*. 2013;63(6):986-94.
14. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng ZD, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A Prospective, Multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and Correlating with Cancer Aggressiveness. *Cancer Epidem Biomar*. 2010;19(5):1193-200.
15. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter Evaluation of [-2]Proprostate-Specific Antigen and the Prostate Health Index for Detecting Prostate Cancer. *Clin Chem*. 2013;59(1):306-14.
16. Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):729-39.
17. Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse UG, Schimmoeller L, Asbach P, Rodel S, et al. MRI of the Prostate: Recommendations on Patient Preparation and Scanning Protocol. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2017;189(1):21-8.

18. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(6):1112-21.
19. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746-57.
20. 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;69(1):16-40.
21. Muehlematter UJ, Burger IA, Becker AS, Schawkat K, Hotker AM, Reiner CS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus Ga-68-PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer. *Radiology.* 2019;293(2):350-8.
22. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *Bju Int.* 2017;120(5):631-8.
23. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. *Radiology.* 2011;259(2):453-61.
24. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20(4):654-61.
25. Lam TBL, MacLennan S, Plass K, Willemse PPM, Mason MD, Cornford P, et al. Study Protocol for the DETECTIVE Study: An International Collaborative Study To Develop Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):699-702.
26. 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;75(4):582-90.
27. Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol.* 2016;34(4):525-32.
28. 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;313(4):390-7.
29. Maxeiner A, Fischer T, Stephan C, Cash H, Slowinski T, Kilic E, et al. [Real-time MRI/US fusion-guided biopsy improves detection rates of prostate cancer in pre-biopsied patients]. *Aktuelle Urol.* 2014;45(3):197-203.
30. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms 2019, Mai [abgerufen am 01.02.2020]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf).
31. Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D, Preisser F, Tilki D, Fisch M, et al. Anterior Localization of Prostate Cancer Suspicious Lesions in 1,161 Patients Undergoing Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Targeted Biopsies. *The Journal of urology.* 2018;200(5):1035-40.
32. Gunzel K, Cash H, Buckendahl J, Konigbauer M, Asbach P, Haas M, et al. The addition of a sagittal image fusion improves the prostate cancer detection in a sensor-based MRI/ultrasound fusion guided targeted biopsy. *Bmc Urol.* 2017;17.
33. 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;389(10071):815-22.
34. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine.* 2018;378(19):1767-77.

35. Rouviere O, Schoots IG, Mottet N, Prostate E-E-E-E-S. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Before Prostate Biopsy: A Chain is Only as Strong as its Weakest Link. *Eur Urol.* 2019;75(6):889-90.
36. Maxeiner A, Nest AM, Stephan C, Cash H, Baur ADJ, Fischer T, et al. Additive Value of Transrectal Systematic Ventral Biopsies in Combination with Magnet Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy in Patients with 3 or More Negative Prostate Biopsies. *Urologia internationalis.* 2019:1-9.
37. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, et al. Accuracy and Agreement of PIRADsv2 for Prostate Cancer mpMRI: A Multireader Study. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(2):579-85.
38. Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection. *Radiology.* 2017;283(1):119-29.
39. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2016;36(1):162-75.
40. Mohan H, Bal A, Punia RP, Bawa AS. Granulomatous prostatitis--an infrequent diagnosis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2005;12(5):474-8.
41. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Lisi D, Osimani M, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer investigation.* 2010;28(4):424-32.
42. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2017;27(12):5204-14.
43. Luzzago S, Musi G, Catellani M, Russo A, Di Trapani E, Mistretta FA, et al. Multiparametric Magnetic-Resonance to Confirm Eligibility to an Active Surveillance Program for Low-Risk Prostate Cancer: Intermediate Time Results of a Third Referral High Volume Centre Active Surveillance Protocol. *Urologia internationalis.* 2018;101(1):56-64.
44. Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Translational andrology and urology.* 2018;7(1):70-82.
45. Seo JW, Shin SJ, Taik Oh Y, Jung DC, Cho NH, Choi YD, et al. PI-RADS Version 2: Detection of Clinically Significant Cancer in Patients With Biopsy Gleason Score 6 Prostate Cancer. *AJR American journal of roentgenology.* 2017;209(1):W1-W9.
46. Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T. Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology.* 2015;86(1):108-14.
47. Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *Ultraschall in der Medizin.* 2019;40(3):340-8.
48. Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology.* 1986;158(1):97-102.
49. Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST, Kirscht JL, McHugh TA, Mitchell AE. Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison. A preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer. *Cancer.* 1991;67(4 Suppl):1132-42.
50. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR American journal of roentgenology.* 2000;174(3):623-7.
51. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *The Journal of urology.* 1989;142(1):76-82.
52. Schlenker B, Clevert DA, Salomon G. [Sonographic imaging of the prostate]. *Der Urologe Ausg A.* 2014;53(7):1052-60.
53. Franiel T, Asbach P, Teichgraber U, Hamm B, Foller S. Prostate Imaging--An Update. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2015;187(9):751-9.

54. Brock M, von Bodman C, Sommerer F, Loppenberg B, Klein T, Deix T, et al. Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy. *Bju Int.* 2011;108(8 Pt 2):E217-22.
55. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, et al. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR American journal of roentgenology.* 1998;171(1):205-10.
56. Salomon G, Schiffmann J. Real-time elastography for the detection of prostate cancer. *Current urology reports.* 2014;15(3):392.
57. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *Journal of the Royal Society, Interface.* 2011;8(64):1521-49.
58. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Frauscher F, Mitterberger M, Brunner A, et al. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *Bju Int.* 2007;100(6):1264-7.
59. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of urology.* 2001;166(5):1679-83.
60. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology.* 2008;246(2):480-8.
61. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology.* 2009;74(5):1094-9.
62. Durmus T, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, et al. [Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2013;185(5):428-33.
63. Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F, Gomella LG, Mattrey RF, Goldberg BB. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR American journal of roentgenology.* 2000;174(6):1575-80.
64. Konig K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *The Journal of urology.* 2005;174(1):115-7.
65. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol.* 2015;67(3):569-76.
66. Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, Freitag MT, Alt CD, Kesch C, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen. *Eur Urol.* 2016;70(5):846-53.
67. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology.* 2010;255(1):89-99.
68. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
69. Boesen L, Norgaard N, Logager V, Balslev I, Thomsen HS. Where Do Transrectal Ultrasound- and Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies Miss Significant Prostate Cancer? *Urology.* 2017;110:154-60.
70. Krughoff K, Eid K, Phillips J, Stoimenova D, Smith D, O'Donnell C, et al. The accuracy of prostate cancer localization diagnosed on transrectal ultrasound-guided biopsy compared to 3-dimensional transperineal approach. *Advances in urology.* 2013;2013:249080.
71. 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 American journal of roentgenology*. 2015;205(1):57-63.
72. O'Neil LM, Walsh S, Cohen RJ, Lee S. Prostate carcinoma with positive margins at radical prostatectomy: role of tumour zonal origin in biochemical recurrence. *Bju Int*. 2015;116 Suppl 3:42-8.
73. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):100-9.
74. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019;75(4):570-8.
75. N. Mottet (Chair) RCNvdB, E. Briers (Patient Representative), P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, I.G. Schoots, P-P.M. Willemse. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. 2019. 978-94-92671-04-2.: [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2019.pdf>].
76. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;4:CD012663.
77. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Transperineal Versus Transrectal MRI/TRUS Fusion Targeted Biopsy: Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(1):e33-e6.
78. Radiology. ACo. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. 2015 [abgerufen am 04.02.2020]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf?la=en>.
79. 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;64(5):713-9.
80. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(3):438-50.
81. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*. 2014;32(4):847-58.
82. Maxeiner A, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, et al. Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *Bju Int*. 2018;122(2):211-8.
83. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2182-90.
84. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9(5-6):171-8.
85. Gandaglia G, Briganti A, Fossati N, Salonia A, Mottrie A, Catto J, et al. The Problem Is Not What to Do with Indolent and Harmless Prostate Cancer-The Problem Is How to Avoid Finding These Cancers. *Eur Urol*. 2016;70(4):547-8.
86. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naive Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(2):282-8.

87. Hansen NL, Barrett T, Koo B, Doble A, Gnanapragasam V, Warren A, et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *Bju Int.* 2017;119(5):724-30.
88. Wang RS, Kim EH, Vetter JM, Fowler KJ, Shetty AS, Mintz AJ, et al. Determination of the Role of Negative Magnetic Resonance Imaging of the Prostate in Clinical Practice: Is Biopsy Still Necessary? *Urology.* 2017;102:190-7.
89. Zhang Y, Zeng N, Zhang F, Huang Y, Tian Y. How to make clinical decisions to avoid unnecessary prostate screening in biopsy-naive men with PI-RADs v2 score  $\leq$  3? *International journal of clinical oncology.* 2020;25(1):175-86.
90. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF, et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *Eur Urol.* 2019;75(2):310-8.
91. Mehrlivand S, Shih JH, Rais-Bahrami S, Oto A, Bednarova S, Nix JW, et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *JAMA oncology.* 2018;4(5):678-85.
92. Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol.* 2017;72(6):888-96.
93. van Leeuwen PJ, Hayen A, Thompson JE, Moses D, Shnier R, Bohm M, et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *Bju Int.* 2017;120(6):774-81.
94. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Human pathology.* 1993;24(2):220-6.
95. Jung EM, Wiggermann P, Greis C, Eder F, Ehrich J, Jung W, et al. First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results. *Clinical hemorheology and microcirculation.* 2012;52(2-4):167-77.
96. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Current opinion in urology.* 2008;18(1):71-7.
97. Radiology. ACo. Prostate Imaging – Reporting and Data System Version 2.1. 2019 [abgerufen am 12.02.2020]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>.
98. Amin A, Blazevski A, Thompson J, Scheltema MJ, Hofman MS, Murphy D, et al. PRIMARY Trial - A prospective multi-centre cross-sectional study of the additive diagnostic value of gallium-68 prostate specific membrane antigen (PSMA) PET/CT to multiparametric (mp) MRI in the diagnostic setting for men being investigated for prostate cancer: clinical trial protocol. *Bju Int.* 2020.



## DANKSAGUNG

Mein Dank gilt **allen** Menschen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben. -Vorangestellt möchte ich jedoch einigen Menschen besonderen Dank aussprechen. So danke ich Prof. Dr. Ahmed Magheli, der mir 2013 den Auftrag erteilte, die Fusionsbiopsie der Prostata in der Urologie der Charité zu etablieren. Ich bedanke mich besonders für sein Wohlwollen, seine Gunst und das Vertrauen, welches er mir mit dieser Aufgabe aussprach. Im Weiteren danke ich Prof. Dr. Thomas Fischer, der mir ebenfalls stets in ruhiger Art sein Vertrauen und seine Loyalität aussprach und mich in der akademischen Harmonielehre schulte. Ich danke Prof. Dr. Carsten Stephan, der Tag und Nacht ungebremst meine Artikel gegenlas und stets auf Augenhöhe korrigierte und mit mir unzählige Biopsien über Jahre hinweg durchführte. Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm danke ich für sein stetiges wohlwollendes Coaching. Ich danke Frau Dr. Irena Goranova und den Herren Robert Peters und PD Dr. Frank Friedersdorff für die chirurgische Ausbildung, die ich parallel zur Wissenschaft durch sie erhalten durfte. Den Kollegen und Freunden Dr. Josef Mang, Dr. Andreas Grevendieck und Dr. Conrad Blobel danke ich für Ihren beharrlichen Zuspruch, Ihr stetig offenes Ohr und freundschaftliches Korrektiv. Den Kollegen Prof. Dr. Markus Makowski, PD Dr. Alexander Baur und Dr. Markus Lerchbaumer danke ich für den fortwährenden wissenschaftlichen Austausch. Dr. Carsten Günzel danke ich für die unterhaltsamsten Biopsien der vergangenen Jahre. In der urologischen Hochschulambulanz möchte ich ganz besonders Frau Gertrud Feldmann und Simone Ludwig für ihre unentwegte krisensichere Unterstützung und vorbildhafte Ruhe in stressigen Momenten danken. Ich danke allen Pflegekräften der urologischen Stationen am Campus Charité Mitte, für ihre tagtägliche Arbeit an den Patienten und große Hilfe, die sie für uns Ärztinnen und Ärzte in der Urologie darstellen. Herrn Prof. Kurt Miller und Prof. Dr. Thorsten Schlomm danke ich für Organisation dieses Habilitationsverfahrens. Meiner **Familie** sei jedoch der größte Dank hier ausgesprochen. So ist es mir ein Anliegen, auch meinen leider sehr früh verstorbenen Schwiegervater Frhr. Friedrich v. Wrede zu erwähnen, den ich als Arzt über viele Jahre bis in die letzten Sekunden begleiten durfte und der mich sowohl aktiv als auch passiv lehrte, wie wertvoll das/dieses Leben ist. Meinen Eltern Helmut Wilhelm und Christine Maxeiner danke ich für ihr großartiges Elterndasein und zwei Tugenden, die sie mich lehrten: Nächstenliebe und Großzügigkeit. Meiner Frau Gunilla möchte ich allerdings am herzlichsten danken, da Sie dieses familienfeindliche Unterfangen mit stoischer Ruhe, größtmöglichem Verständnis und bedingungsloser Liebe erst ermöglichte. Meinen Kindern Camillo, Isabella und Gustav widme ich schließlich diese Arbeit, da die vielen Stunden meiner Abwesenheit aufgrund dieser Arbeit ihnen gehören.

## **ERKLÄRUNG**

### **§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité**

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 15.06.2020

Andreas Maxeiner