

Universität Hamburg

Medizinische Fakultät

Martini-Klinik am UKE GmbH

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Graefen

**Gezielte Biopsie von mid-apikalen Prostatakarzinom-verdächtigen
mpMRT-Läsionen: Diagnostische Bedeutung extrem apikaler Stanzbiopsien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Svitlana Boiko

Aus Lviv, Ukraine

Hamburg 2023

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: **07.02.2024**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Rainer Nitzschke**

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: **Prof. Dr. Lars Budäus**

Inhaltsverzeichnis

Publikation (Originalversion).....	4
Vorstellung und Einführung in die Publikation.....	12
Material und Methoden.....	16
Fazit	23
Zusammenfassung.....	24
Literaturverzeichnis.....	27
Erklärung des Eigenanteils.....	30
Danksagung	32
Lebenslauf.....	33
Eidesstattliche Erklärung.....	34

Publikation (Originalversion)



Pan-segmental intraprostatic lesions involving mid-gland and apex of prostate (mid-apical lesions): assessing the true value of extreme apical biopsy cores

Sami-Ramzi Leyh-Bannurah¹ · Svitlana Boiko² · Dirk Beyersdorff³ · Fabian Falkenbach² · Jonas Ekrutt² · Tobias Maurer² · Markus Graefen² · Mykyta Kachanov^{2,4} · Lars Budäus² 

Received: 19 November 2021 / Accepted: 28 March 2022 / Published online: 2 May 2022

© The Author(s) 2022

Abstract

Objective When considering increased morbidity of apical biopsies, the added diagnostic value of separate targeting of mid-gland and apical segment of the pan-segmental mid-apical mpMRI prostate cancer (PCa) suspicious lesions was assessed.


Materials and methods A total of 420 patients with a single mpMRI PCa-suspicious PI-RADS ≥ 3 intraprostatic lesion extending from the mid-gland to the apical segment of the gland underwent transrectal MRI-targeted (TBx) and systematic prostate biopsy. Clinically significant PCa (csPCa) was defined as Gleason Score (GS) $\geq 3 + 4$. PCa detection rates of TBx cores were assessed according to targeted anatomical segments. Finally, the diagnostic values of two theoretical TBx protocols utilizing 1-core (A) vs. 2-cores (B) per anatomical segment were compared.

Results TBx within the pan-segmental mid-apical lesions yielded 44% of csPCa. After stratification into mid- vs. apical segment of the lesion, csPCa was detected in 36% (mid-gland) and 32% (apex), respectively. Within the patients who had no csPCa detection by mid-gland sampling (64%, $n = 270$), extreme apical TBx yielded additional 8.1% of csPCa. Comparison of extreme apical TBx strategy B vs. overall PCa detection in our cohort revealed corresponding similar rates of 49 vs. 50% and 31 vs. 32%, respectively.

Conclusion Separate analyses of both segments, mid-gland and apex, clearly revealed the diagnostic contribution of apical TBx. Our findings strongly suggest to perform extreme apical TBx even within pan-segmental lesions. Moreover, our results indicate that a higher number of cores sampled from the mid-gland segment might be avoided if complemented with a two-core extreme apical TBx.

Keywords Prostate cancer · mpMRI · Image-guided biopsy

Sami-Ramzi Leyh-Bannurah, Svitlana Boiko, Mykyta Kachanov and Lars Budäus have contributed equally to this work.

 Lars Budäus
budaeus@uke.de

¹ Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Urooncology, St. Antonius Hospital, Gronau, Germany

² Martini-Klinik Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

³ Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴ Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Abbreviations

MRI	Magnetic resonance imaging
mpMRI	Multi-parametric magnetic resonance imaging
SBx	Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy
TBx	Targeted biopsy
PCa	Prostate cancer
csPCa	Clinical significant prostate cancer
GS	Gleason score
PI-RADS	Prostate imaging reporting and data system
IQR	Interquartile ranges

Introduction

Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate (SBx) is still widely used for primary prostate cancer (PCa) diagnosis [1]. In comparison, multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate and image-guided targeted biopsy (TBx) is proven to be of superior diagnostic accuracy [2, 3].

Recent studies on TBx sampling techniques focused on both: optimization of targeting accuracy and minimizing the sampling heterogeneity, e.g., based on a restriction to a minimum number of TBx cores needed for clinical significant PCa (csPCa) detection [4–7]. However, most series did not account for technical and anatomical limitations of biopsy techniques utilized, e.g., transrectal approach, such as limited ability to sample apical or anterior lesions [8, 9].

With regard to apical PCa lesions, none of the related series adjusted for either the anatomical site of biopsies nor the number of TBx cores sampled [10–12]. Especially, the proximity to the sphincter region and the number of cores taken might contribute to the morbidity of the biopsy [13, 14].

Pan-segmental mid-apical mpMRI PCa-suspicious lesions are more prevalent than clearly delimited, exclusively apex-located lesions [9]. In this clinical scenario, the assessment of the true diagnostic value of anatomic segment of mpMRI lesion may allow further tailoring and individualizing of the TBx strategy, e.g., adjustment of the number of biopsy cores taken. Such an approach, like, e.g., sparing the extreme apex in pan-segmental mid-apical lesion can result in less-invasive procedures, reducing the morbidity of transrectal and perineal anatomic approaches.

Therefore, our study aims to explore whether extreme apical TBx sampling is of added diagnostic value for csPCa detection in men with mid-apical PCa-suspicious mpMRI lesions. Moreover, we propose an optimized TBx sampling strategy in men with aforementioned clinically important mpMRI lesions.

Materials and methods

Patient selection

Overall, we identified 420 patients, harboring a single mpMRI PCa-suspicious intraprostatic lesion extending from the mid-gland to the apical segment of the gland. All patients underwent MRI/ultrasound fusion-guided TBx combined with ≥ 8 -core SBx in the Martini-Klinik Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Germany, from 2015 to 2021.

The indication for mpMRI was based on clinical suspicion of PCa and initiated by the referring physician. Inclusion criteria for TBx consisted of at least one PCa-suspicious mpMRI lesion with a PI-RADS v2 score ≥ 3 [15]. The pretreatment PSA level was measured before digital-rectal examination and TRUS/biopsy session. Clinical stage was assigned by the attending urologist according to the 2002 TNM system [1].

All patients had no history of prior mpMRI or TBx. All data were prospectively recorded in an institutional review board-approved database. Written informed consent for retrospective data analyses was signed by all patients.

mpMRI protocol

MpMRI imaging was performed according to the 2012 European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines as also PI-RADS v2 guideline recommendations and contained T2-weighted imaging sequences, diffusion weighted imaging sequences, and dynamic gadolinium-based contrast-enhanced imaging sequences [16]. In-house 3.0T MRI scans (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) were performed using a phased-array coil, according to the previously described protocol [17, 18]. All mpMRI were read by dedicated uro-radiologist with > 20 years of experience, who had access to clinical data. All mpMRIs initially conducted by third-party radiologist later received a second reading in our institution. All mpMRI examinations were reported according to PI-RADS v2 guideline recommendations [15]. The number of lesions, as well as the corresponding anatomical segment, i.e., region of interest (ROI), were defined according to the PI-RADS v2 segmentation model [15]. Specifically, we used the division between prostate base, mid-gland apex, i.e., upper, middle, and lower third of the prostate, respectively. Pan-segmental mid-apical lesions were defined as those affecting the both: apical and mid-gland segments (henceforth referred to as mid-apical) [15].

MRI/ultrasound fusion-guided targeted biopsy

All patients received an oral antibiotic prophylaxis in accordance with European Association of Urology (EAU) Guidelines [1]. Transrectal biopsy was performed under peri-prostatic regional anesthesia with bupivacaine. TBx combined with SBx was performed with Urostation (Koe-lis, La Tronche, France). All biopsy cores were sampled and documented separately. Histopathological biopsy interpretation was performed by dedicated uropathologists for all specimens. Clinically significant PCa (csPCa) was defined as Gleason score $\geq 3+4$ [19].

Statistical analyses

Within the patients included, TBx PCa detection rates were compared after stratification according to targeted anatomical segments: (a) overall PCa detected in all targeted segments vs. (b) in the mid-gland segment vs. (c) in the apical segment (henceforth referred to as extreme apical targeting). Latter served to estimate the added value of extreme apical lesion targeting.

To account for the effect of number of TBx cores sampled per mid-gland vs. apical segments, analyses were stratified according to respective number of TBx cores sampled per segment. Specifically, we examined following theoretical biopsy strategies: (1) First TBx core mid-gland and second TBx core apical (henceforth referred to as biopsy strategy A), (2) First and second TBx cores mid-gland and third and fourth TBx cores apical (henceforth referred to as biopsy strategy B). Latter biopsy strategy was restricted to 372 patients with sufficient number of at least two cores sampled per anatomical segment.

Descriptive statistics included frequencies and proportions for categorical variables and median and interquartile ranges (IQR) for continuously coded variables, respectively. Chi-square test was used for categorical variables and *t* test for continuously coded variables. All tests were two-sided with *p* values < 0.05 to indicate statistical significance.

Analyses were performed using the statistical package for R (the R foundation for Statistical Computing, version 3.6.3).

Results

In patients harboring pan-segmental mid-apical MRI lesions (*n* = 420), median age and PSA were 66 (IQR 61–71) years and 7.7 (IQR 5.3–10.8) ng/ml, respectively (Table 1).

The maximum PI-RADS score of 3, 4, and 5 was found in 126 (30%), 240 (57%), and 54 (13%) of the patients. A median number of 7 (IQR 6–9) TBx cores were sampled per lesion. TBx findings yield 44% (*n* = 184) of csPCa, 19% (*n* = 80) of GS 3 + 3, and 37% (*n* = 184) of no PCa.

First, analyses focused on the TBx detection rates stratified according to either mid-gland or apical segments (Table 2). Specifically, a median of 4 (IQR 3–6) cores were exclusively sampled from the mid-gland segments, whereas a median of 3 (IQR 2–4) cores were sampled from the apical segments.

Mid-gland TBx sampling did not detect any PCa in 47% (*n* = 199), and separate apical TBx sampling similarly did not detect any PCa in 50% (*n* = 212). However, the added extreme apical TBx sampling decreased the non-detection rate by 10%, i.e., down to 37%. The mid-gland TBx sampling detected GS 3 + 3 in 17% (*n* = 71), separate apical TBx

Table 1 Descriptive characteristics of the patients (*n* = 420) harboring pan-segmental mid-apical mpMRI lesion

Baseline characteristics	Patients with mid-apical mpMRI lesion (<i>n</i> = 420)	
Age, years (median, IQR)	66	61–71
PSA, ng/mL (median, IQR)	7.7	5.3–10.8
Number of prior negative systematic biopsy sessions (<i>n</i> , %):		
Naïve	217	52%
1	134	32%
≥2	69	16%
Maximum PI-RADS score (<i>n</i> , %):		
3	126	30%
4	240	57%
5	54	13%
Overall number of biopsy cores (median, IQR)	14	13–16
Number of targeted biopsy cores (median, IQR)	7	6–9
Number of targeted biopsy cores from the mid-gland segment (median, IQR)	4	3–6
Number of targeted biopsy cores from the apical segment (median, IQR)	3	2–4
Targeted biopsy highest Gleason score (<i>n</i> , %)		
No tumor	156	37%
3 + 3	80	19%
3 + 4	97	23%
4 + 3	31	7.4%
≥4 + 4	56	13%

IQR interquartile range; mpMRI multi-parametric magnetic resonance imaging

Table 2 Comparison of targeted biopsy highest Gleason scores stratified according to targeted anatomical segments in the patients with pan-segmental mid-apical PCa-suspicious mpMRI lesion

Overall PCa detection within the cohort (<i>n</i> = 420)	Location of targeted biopsy cores within mid-apical mpMRI lesion					
	Overall (mid-gland and apex)		Mid-gland		Apex	
Targeted biopsy highest Gleason score (<i>n</i> , %):						
(a)						
No tumor	156	37%	199	47%	212	50%
3 + 3	80	19%	71	17%	75	18%
3 + 4	97	23%	89	21%	78	19%
4 + 3	31	7.4%	22	5.2%	23	5.5%
≥ 4 + 4	56	13%	39	9.3%	32	7.6%
Biopsy strategy A (<i>n</i> = 420)	Location of targeted biopsy cores within mid-apical mpMRI lesion					
Targeted biopsy highest Gleason score (<i>n</i> , %)	Overall (mid-gland and apex)		Mid-gland		Apex	
(b)						
No tumor	214	51%	281	67%	263	63%
3 + 3	76	18%	53	13%	57	14%
3 + 4	82	20%	56	13%	67	16%
4 + 3	14	3.3%	11	2.6%	10	2.4%
≥ 4 + 4	34	8.1%	19	4.5%	23	5.5%
Biopsy strategy B (<i>n</i> = 372)	Location of targeted biopsy cores within mid-apical mpMRI lesion					
Targeted biopsy highest Gleason score (<i>n</i> , %):	Overall (mid-gland and apex)		Mid-gland		Apex	
(c)						
No tumor	150	40%	215	58%	190	51%
3 + 3	77	21%	57	15%	67	18%
3 + 4	83	22%	60	16%	73	20%
4 + 3	19	5.1%	14	3.8%	15	4.0%
≥ 4 + 4	43	12%	26	7.0%	27	7.3%

PCa prostate cancer; mpMRI multi-parametric magnetic resonance imaging

Further stratification according to the theoretical biopsy protocol implemented: (a) Overall PCa detection within the cohort (*n* = 420); (b) biopsy strategy A—first targeted biopsy core mid-gland and second core apical (*n* = 420); (c) biopsy strategy B—first and second targeted biopsy cores mid-gland and third and fourth cores apical (*n* = 372)

sampling detected GS 3 + 3 in 18% (*n* = 75), and the added extreme apical TBx sampling yielded a virtually identical rate of 19%. The corresponding rates for csPCa were 36% (*n* = 150) and 32% (*n* = 133), respectively. Here, within those patients that had no csPCa detection by mid-gland sampling (64%, *n* = 270), additional extreme apical targeting yielded additional 8.1% csPCa. Conversely, within those patients that had no csPCa detection by separate apical sampling, mid-gland sampling yielded additional 12.5% of csPCa.

Second, stratification according to the two different theoretical biopsy protocols revealed following findings. At biopsy strategy A, in which the mid-gland segment is sampled first with a single core, followed by a second core of the apical segment, the added extreme apical sampling improved the rates of ≥ GS 3 + 3 from 33% to 49% and of

csPCa from 20% to 31%, respectively. Specifically, within those patients that had no csPCa detection by one single core mid-gland sampling (i.e., either no tumor detection or GS 3 + 3), extreme apical targeting with one targeted biopsy core yielded additional 11% of csPCa.

At biopsy strategy B, in which the mid-gland segment is sampled first with two consecutive cores, followed by two further cores of the apical segment, the added extreme apical sampling improved the rates of ≥ GS 3 + 3 from 42% to 60% and of csPCa from 27% to 39%, respectively. Specifically, within those patients that had no csPCa detection by two-core mid-gland sampling, extreme apical targeting with two targeted biopsy cores yielded additional 12% of csPCa.

Finally, PCa and csPCa detection rates of biopsy strategy B approximate those of the overall PCa detection in

our cohort (i.e. before any stratification according to number of cores sampled), with rates of 60% vs. 63% and 39% vs. 44%, respectively. Anatomical stratification reveals that differences are mainly driven by targeting the mid-gland segment, 42% vs. 52% and 27% vs. 36%, respectively. In contrast, comparison of extreme apical targeting of biopsy strategy B vs. overall PCa detection in our cohort revealed corresponding, similar rates of 49% vs. 50% and 31% vs. 32%, respectively.

Discussion

The finding of exclusively apical PCa lesions is quite rare, particularly compared to the rather frequently reported combination of pan-segmental lesions that extend from mid-gland to the prostate apex [9, 20]. Such extent of mid-apical lesions are considered to be challenging, especially in case of apical or anterior targeting utilizing the transrectal biopsy approach [21–23]. Moreover, anatomical proximity to the apical urethra might be associated with greater morbidity [13, 14, 19, 20, 24, 25]. Despite such important implications of specific targeted anatomical segments, these considerations were not accounted for in large studies examining biopsy strategies with focus on sufficient number of cores per target.

Specifically, three contemporary prospective trials proposed a specific number of cores per target within TBx: four in the PRECISION trial vs. three cores in the MRI-FIRST trial vs. two to four cores in 4M trial [2, 26, 27]. These findings resulted in the European Association of Urology Guidelines recommendation to obtain a higher number of three to five biopsy cores per target, compared to the former recommendation of only two cores per target in the 2016 consensus statement by the American Urological Association (AUA) and Society of Abdominal Radiology (SAR). The intended effect is to reduce the risk of missing PCa or undersampling the lesion [1, 2, 4, 26–28]. Therefore, we examined whether extreme apical targeted biopsy sampling in men with mid-apical PCa-suspicious mpMRI intraprostatic lesions are of added value for csPCa detection and propose an optimized TBx targeting and sampling strategy in men based on clinically important primary mpMRI imaging.

Our study had several important findings. First, anatomical stratification of the lesions according to mid-gland and the apical and segments demonstrated heterogeneous TBx PCa findings, such as higher PCa and csPCa detection in the mid-gland lesion segment 53% and 36% vs. 50% and 32% in the apex, respectively. These findings support the recommendation of the European Association of Urology Guidelines to obtain a higher number of TBx cores to avoid heterogeneity. However, even despite higher numbers of TBx sampled per segment: a median of 4 (IQR 3–6) from

the mid-gland segment vs. a median of 3 (IQR 2–4) does not overcome the observation of intraprostatic heterogeneity of biopsy yield.

Second, aforementioned stratification according to the anatomical segments enabled to assess a potential added value of the extreme apical targeting. A substantial additional yield of 8.1% csPCa of the apical TBx demonstrates that extreme apical targeting should not be spared from an oncological standpoint [13, 14, 19, 20, 24, 25], even after considering transrectal limitations of apical targeting and associated potential complications due to the proximity of the urethra. In consequence, particularly at such apical targeting, the optimum number of cores should be considered to provide oncological safety as well as to reduce biopsy-related morbidity.

Third, further stratification according to the two theoretical biopsy strategies A and B, i.e., utilizing two vs. four TBx cores per lesion or one vs. two TBx cores per anatomical segment, represents a real-world application of the consensus statement recommendations by AUA and SAR, which propose a minimum number of two TBx cores per lesion, vs. PRECISION trial, which applied a four TBx cores per lesion protocol [2, 28]. Expectedly, we observed an up to 12% higher PCa yield per segment or both, mid-gland and apex, combined if at least two cores were sampled per anatomical segment compared to only one core per segment. However, compared to the unstratified overall cohort with respective median number of cores of 4 (IQR 3–6) and 3 (IQR 2–4) for mid-gland and apical segments, respectively, we observed that the apical sampling appeared to be saturated after already two cores. This finding emphasizes that the originally higher number of TBx cores used for the PCa detection within the apical segment of mid-apical lesions could be optimized. Reduction of the number of apical cores likely translates to a more favorable morbidity profile, i.e., fewer complications [13, 14]. Additionally, the known association between apical shapes and voiding symptoms should be taken into the account before biopsy session [24]. Conversely, the mid-gland lesion targeting yield indicates that a PCa detection based on two targeted biopsy cores can be further improved by relying on further core sampling within the same anatomical segment.

As an alternative solution in this scenario, our results clearly demonstrate that a higher number of cores sampled from the mid-gland segment might be avoided if the biopsy strategy is complemented with a two-core extreme apical targeting.

Our study is not devoid of limitations. First, radical prostatectomy results were not available as reference standard in the majority of patients. Second, it is important to acknowledge the explorative study design, which precludes generalizability in general clinical practice. Our study addresses only one particular type of mpMRI lesion

extension (mid-apical mpMRI lesions), and thus, our results are not representative and could not be transferred to the lesions of other locations. Third, the results of our study, as well as proposed biopsy protocols apply for the transrectal biopsy technique and cannot necessarily be transferred to a transperineal biopsy technique. Finally, our data originate from a single tertiary referral center, with specific patient characteristics and involvement of a highly experienced genitourinary radiologist and pathologist, which might lead to limited comparability and generalizability of our findings between institutions.

Conclusions

To our knowledge, this series is the first to address the TBx sampling strategy of pan-segmental mid-apical mpMRI lesion. We demonstrate that sampling of both segments in patients with mid-apical lesions avoids undersampling. Moreover, our findings suggest that higher number of TBx cores sampled from the mid-gland segment might be avoided if the biopsy strategy is complemented with two extreme apical TBx cores. However, sparing of extreme apical TBx sampling to avoid proximity to the sphincter resulted in decreased diagnostic accuracy.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04006-2>.

Author contributions S-RL-B—protocol/project development, data analysis, manuscript writing/editing. SB—protocol/project development, manuscript writing/editing, data collection or management. DB—manuscript writing/editing, data collection or management. FF—manuscript writing/editing. JE—manuscript writing/editing. TM—manuscript writing/editing, data collection or management. MG—manuscript writing/editing, data collection or management. MK—manuscript writing/editing, data collection or management, protocol/project development, project supervision. LB—manuscript writing/editing, data collection or management, protocol/project development, project supervision.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Current study was supported by a Grant from the Wolfgang Dieckmann Foundation for prostate cancer research, Hannover, Germany.

Declarations

Disclosures None.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest regarding the current manuscript. All authors of this research paper have directly participated in the planning, execution, or analysis of the study. All authors of this paper have read and approved the final version submitted. The contents of this manuscript have not been copyrighted or published previously. The contents of this manuscript are not under consideration for publication elsewhere.

Informed consent All patients provided written informed consent.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Mottet N, Conford P, van den Bergh RCN et al (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer 2021. In: EAU guidelines. Presented at the EAU annual congress Milan 2021. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al (2018) MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 378:1767
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815
- Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D et al (2020) Minimum magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy cores needed for prostate cancer detection: multivariable retrospective, lesion based analyses of patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 203:299
- Calio BP, Sidana A, Sugano D et al (2018) Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology—does saturation biopsy of index lesion during multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsy help? *J Urol* 199:976
- Porpiglia F, De Luca S, Passera R et al (2017) Multiparametric magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy: number and spatial distribution of cores for better index tumor detection and characterization. *J Urol* 198:58
- Kachanov M, Leyh-Bannurah SR, Roberts MJ et al (2021) Optimizing combined magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy strategies: sparing the multiparametric magnetic resonance imaging-negative transitional zone in presence of exclusively peripheral multiparametric magnetic resonance imaging-suspect lesions. *J Urol*. <https://doi.org/10.1097/ju0000000000002248>
- Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW et al (2010) Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:71
- Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M et al (2015) Prostate cancers detected on repeat prostate biopsies show spatial distributions that differ from those detected on the initial biopsies. *BJU Int* 116:57
- Moussa AS, Meshref A, Schoenfield L et al (2010) Importance of additional “extreme” anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology* 75:1034

11. Kenigsberg AP, Tamada T, Rosenkrantz AB et al (2018) Multiparametric magnetic resonance imaging identifies significant apical prostate cancers. *BJU Int* 121:239
12. Seles M, Gutsch T, Mayrhofer K et al (2016) Sampling of the anterior apical region results in increased cancer detection and upgrading in transrectal repeat saturation biopsy of the prostate. *BJU Int* 117:592
13. Ghani KR, Dundas D, Patel U (2004) Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int* 94:1014
14. Jones JS, Zippe CD (2003) Rectal sensation test helps avoid pain of apical prostate biopsy. *J Urol* 170:2316
15. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al (2016) PI-RADS prostate imaging—reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69:16
16. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746
17. Sauer M, Weinrich JM, Fraune C et al (2018) Accuracy of multiparametric MR imaging with PI-RADS V2 assessment in detecting infiltration of the neurovascular bundles prior to prostatectomy. *Eur Radiol* 98:187
18. Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Karakiewicz PI et al (2020) Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. *World J Urol* 39:81–88
19. Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D et al (2018) Anterior localization of prostate cancer suspicious lesions in 1,161 patients undergoing magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided targeted biopsies. *J Urol* 200:1035
20. Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M et al (2017) Why and where do we miss significant prostate cancer with multi-parametric magnetic resonance imaging followed by magnetic resonance-guided and transrectal ultrasound-guided biopsy in biopsy-naïve men? *Eur Urol* 71:896
21. Tu X, Liu Z, Chang T et al (2019) Transperineal magnetic resonance imaging-targeted biopsy may perform better than transrectal route in the detection of clinically significant prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 17:e860
22. Mian BM, Kaufman RP, Fisher HAG (2021) Rationale and protocol for randomized study of transrectal and transperineal prostate biopsy efficacy and complications (ProBE-PC study). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24:688
23. Boesen L, Norgaard N, Logager V et al (2017) Where do transrectal ultrasound- and magnetic resonance imaging-guided biopsies miss significant prostate cancer? *Urology* 110:154
24. Park JS, Lee D, Koo KC et al (2020) The role of prostatic apex shape in voiding symptoms and urine flow: an exploratory and confirmatory study. *World J Urol* 38:1275
25. Cool DW, Zhang X, Romagnoli C et al (2015) Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 204:83
26. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R et al (2019) Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 20:100
27. van der Leest M, Cornel E, Israel B et al (2019) Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75:570
28. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P et al (2016) Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 196:1613

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Vorstellung und Einführung in die Publikation

Die systemische transrektale Prostatastanzbiopsie unter Ultraschallkontrolle (TRUS) stellt derzeit das Standardverfahren bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms dar (Mottet et al., 2022). Der diagnostische Vorteil der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT)-basierten gezielten Prostatabiopsieverfahren besteht in der verbesserten Detektion von klinisch signifikanten Tumoren (Gleason Score $\geq 3+4$; csPCa) bei gleichzeitig geringerer Detektion von klinisch nicht signifikanten Tumoren. Dies wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen (Ahmed et al., 2017; Goel et al., 2020; Kasivisvanathan et al., 2018; Leyh-Bannurah et al., 2018; Mottet et al., 2022; Rachubinski et al., 2022).

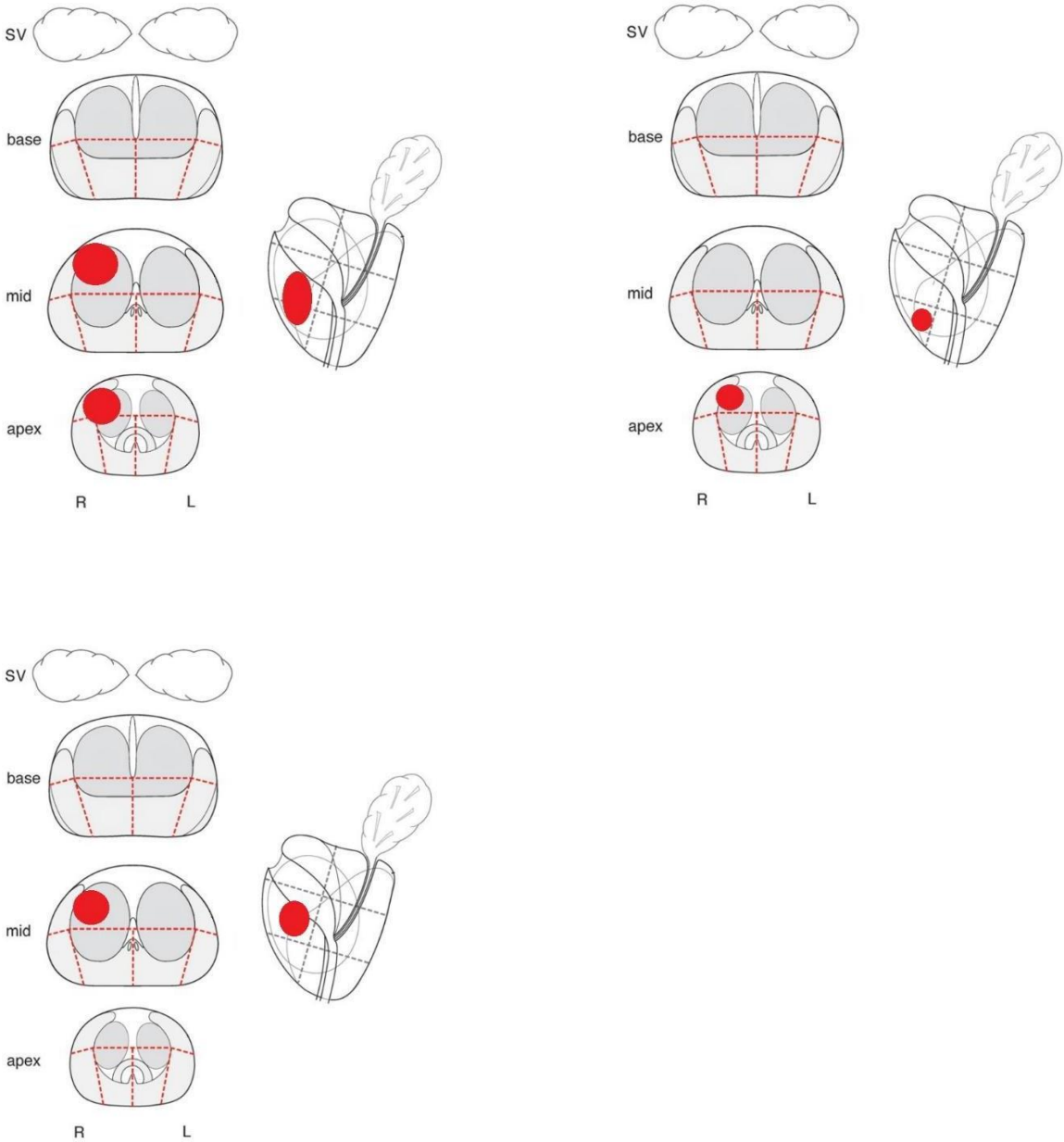
Die neuesten Studien zu MRT-gestützten gezielten Prostatabiopsien untersuchten die Möglichkeiten der Optimierung dieser Biopsiemethode, zum Beispiel durch Erhöhung der Biopsiegenauigkeit sowie die Reduktion der entnommenen Stanzenanzahl (Bass et al., 2022; Leyh-Bannurah et al., 2020; Porpiglia et al., 2017). Der Bedarf an weiterer Optimierung der Biopsietechnik beinhaltet nicht nur die Erhöhung der diagnostischen Biopsieausbeute, sondern auch Reduktion der Morbidität, welche sich mit der steigenden Anzahl der Stanzen sowie mit der Nähe zur Sphinkterregion erhöht (Borghesi et al., 2017; Ghani, Dundas, & Patel, 2004; Jones & Zippe, 2003). Ein weiterer wichtiger diagnostischer Faktor ist die limitierte Erreichbarkeit der apikalen Tumore im transrektalen Verfahren. Diese technischen Besonderheiten der Biopsieausführung (transrektal vs. perineal) sowie die anatomisch bedingte eingeschränkte Erreichbarkeit dieser Tumore wurden in bisherigen Studien meist nicht ausreichend berücksichtigt (Bass et al., 2022; Eminaga et al., 2015; Moussa et al., 2010).

Gleichzeitig haben die segmentübergreifenden Karzinom-Läsionen, welche sich über die Mid-Prostata und den Apex der Prostata erstrecken, eine deutlich höhere Prävalenz als die rein auf den Apex begrenzten Läsionen (Eminaga et al., 2015; Schouten et al., 2017). Analog zu den rein apikalen Läsionen, stellen diese mid-apikalen Karzinome bei einer operativen Versorgung, z.B. der radikalen Prostatektomie, ein operationstechnisches Problem dar. Ursache hierfür ist, dass der Operateur auf Grund der Nähe der Läsionen zum Sphinkter eine genaue Einschätzung des Tumors benötigt, um das Sphinktergewebe zu schonen und positive

Resektionsränder gerade in diesem Bereich zu vermeiden. Daher ist die korrekte Diagnosestellung gerade in Läsionen in diesem Bereich von einer klinisch sehr großen Relevanz.

Abb. 1:

Vergleich der Läsionen Mid-Apex vs. Apex-Läsionen vs. Mid-Läsionen



Bereits aufgrund der anatomischen Ausdehnung dieser Läsionen ist die technische Ausführbarkeit der Biopsie, insbesondere bei Anwendung eines transrektalen Verfahrens, erschwert (Boesen, Norgaard, Logager, Balslev, & Thomsen, 2017; Tu et al., 2019). Neben den anatomischen und technischen Schwierigkeiten bei der Durchführung der Biopsie der apikalen Region soll auch die damit potentiell verbundene erhöhte Morbidität berücksichtigt werden (Mian, Kaufman, & Fisher, 2021; Park, Lee, Koo, Chung, & Lee, 2020).

Eine Reihe von großen prospektiven Vergleichsstudien zur mpMRT-basierten gezielten vs. systematisch randomisierten Prostatabiopsie, prägten auch die aktuelle Datenlage zu der optimalen Stanzenanzahl, welche pro mpMRT-Läsion im Rahmen der gezielten Biopsie entnommen werden soll. So wurde in diesen Studien eine bestimmte Stanzenanzahl pro Läsion für eine präzise Diagnosestellung vorgeschlagen: vier Stanzen in der PRECISION Studie, drei Stanzen in der MRI-FIST-Studie sowie drei bis vier Stanzen in der 4M-Studie (Kasivisvanathan et al., 2018; Rouviere et al., 2019; van der Leest et al., 2018). Anhand dieser Ergebnisse wurde in die European Association of Urology Guidelines eine neue Empfehlung zur Durchführung von drei bis fünf Stanzen pro Läsion aufgenommen, die eine frühere Empfehlung von American Urological Association (AUA) und Society of Abdominal Radiology (SAR) mit nur zwei Stanzen pro Läsion ersetzte (Mottet et al., 2022; Rosenkrantz et al., 2016). Hierdurch sollte das Risiko der verfehlten Diagnose eines signifikanten Karzinoms minimiert werden. In den genannten Studien wurden aber nicht die Besonderheiten bei der Biopsie der einzelnen Prostataregionen, wie z.B. der apikalen Prostataregion, berücksichtigt.

Mit der Information über den diagnostischen Wert der einzelnen Prostataregionen z.B. innerhalb der segmentübergreifenden mid-apikalen Läsionen, ließe sich in der Praxis eine auf den jeweiligen klinischen Fall angepasste, individualisierte und potentiell komplikationsärmere Herangehensweise bei der Biopsie anwenden.

So ist eine zentrale Hypothese, dass bei der Biopsie von mid-apikalen Läsionen die extrem apikale Region ausgespart werden oder die Anzahl der gezielten Stanzen aus den jeweiligen Regionen reduziert werden könnte, ohne dass die diagnostische Genauigkeit der Biopsie durch dieses Vorgehen signifikant reduziert wird. Hierdurch könnte die Invasivität und damit die Morbidität der gezielten Biopsie gesenkt werden.

Daher widmet sich unsere Studie der Frage, ob die gezielte Biopsie von extrem apikalen Läsionen innerhalb von segmentübergreifenden mid-apikalen Läsionen einen zusätzlichen diagnostischen Wert besitzt oder auf diese Biopsien verzichtet werden kann. Dies würde die Durchführung einer optimierten, individualisierten Biopsiestrategie für Patienten mit diesen segmentübergreifenden mpMRT-Läsionen ermöglichen.

Material und Methoden

Insgesamt wurden 420 Patienten mit einer mid-apikalen mpMRT Läsion mit PI-RADS v2 score ≥ 3 untersucht. Das mediane Alter und der PSA-Wert lagen in unserer Kohorte bei 66 (IQR 61-71) Jahren bzw. 7,7 (IQR 5,3-10,8) ng/ml (Tabelle 1).

Table 1: Deskriptive Charakteristiken von Patienten (n=420) mit Mid-Apex Läsionen

IQR - interquartile range; mpMRI - multi-parametric magnetic resonance imaging.

Basischarakteristiken	Patienten mit Mid-Apex Läsion (n=420)	
Alter (median, IQR)	66	61 - 71
PSA, ng/mL (median, IQR)	7.7	5.3 - 10.8
Anzahl der vorherigen negativen systemischen Biopsien (n, %):		
naiv	217	52%
1	134	32%
≥ 2	69	16%
Maximaler PI-RADS score (n, %):		
3	126	30%
4	240	57%
5	54	13%
Gesamtzahl der Biopsiestanzen (median, IQR)	14	13 - 16
Anzahl der gezielten Biopsiestanzen (median, IQR)	7	6 - 9
Anzahl der Biopsiestanzen aus der Mid-Läsion (median, IQR)	4	3 - 6
Anzahl der Biopsiestanzen aus der Apex-Läsion (median, IQR)	3	2 - 4
Gezielte Biopsiestanzen, der höchste Gleason-Score (n, %):		
Kein Tumor	156	37%
3+3	80	19%
3 + 4	97	23%
4 + 3	31	7.4%
$\geq 4 + 4$	56	13%

Alle Patienten erhielten eine mpMRT/Ultraschall-gesteuerte, transrektale Fusionsbiopsie, ergänzt durch eine systematische Biopsie mit jeweils mindestens 8 Stanzen von den Segmenten, welche im Rahmen einer gezielten Biopsie nicht abgedeckt wurden. Die Indikation für die Durchführung von mpMRT wurde durch den überweisenden Arzt anhand des klinischen Verdachts auf Prostatakarzinom gestellt. Alle Patienten erhielten zuvor kein weiteres mpMRT und waren auch biopsienativ.

Bei der anatomischen Gliederung der Prostata zwecks Zuordnung der Läsionen zu bestimmten anatomischen Regionen wurde eine Segmentierung in die Region of Interest (ROI) - Segmente nach PI-RADS v2-Model, verwendet. Das klinisch signifikante Prostatakarzinom wurde als Gleason Score $\geq 3+4$ definiert. Als segmentübergreifende mid-apikale-Läsionen wurden Läsionen definiert, die sich sowohl auf die Mitte als auch auf den Apex der Prostata erstrecken.

Insgesamt 126 (30 %), 240 (57 %) und 54 (13 %) der Patienten wiesen einen maximalen PIRADS-Score von 3, 4 und 5 auf. Pro Läsion wurden im Median 7 (IQR 6-9) TBx-Stanzen entnommen. Im Rahmen der TBx wurde in 44% (n=184) der Patienten csPCa detektiert, in 19% (n=80) - GS 3+3 und in 37% (n=184) - kein PCa.

Die Detektionsraten von csPCa über alle Segmente hinweg wurden mit den Detektionsraten in der Mid-Läsion sowie mit denen in der Apex-Läsion verglichen. Die Analysen konzentrierten sich zunächst auf die TBx-Detektionsraten, die nach mittleren oder apikalen Segmenten stratifiziert wurden (Tabelle 2). Im Einzelnen wurden im Median 4 (IQR 3-6) Stanzen ausschließlich aus der Mid-Läsion, während im Median 3 (IQR 2-4) Stanzen aus den apikalen Läsionen entnommen wurden.

Table 2 Vergleich von höchsten Gleason scores bei der gezielten Biopsie je nach der anatomischen Region der Prostata bei denjenigen Patienten mit den Mid-Apex-mpMRT-Läsionen. Weitere Stratifizierung entsprechend dem Biopsieschema: **a)** Detektion der PCa in der Gesamtkohorte (n=420) **b)** Biopsiestrategie A: jeweils eine Stanze aus der Mid-sowie Apex-Läsion (n=420) **c)** Biopsiestrategie B: jeweils zwei Stanzten aus der Mid- sowie Apex-Läsion (n=372)

a)

Gesamt PCa-Detektion in der Kohorte (n=420)	Lokalisation der gezielten Biopsien, Mid-Apex-Läsion					
Gezielte Biopsie, der höchste Gleason score (n, %):	Gesamt (Mid- und Apex)		Mid		Apex	
Kein Tumor	156	37%	199	47%	212	50%
3+3	80	19%	71	17%	75	18%
3 + 4	97	23%	89	21%	78	19%
4 + 3	31	7.4%	22	5.2%	23	5.5%
≥4 +4	56	13%	39	9.3%	32	7.6%

b)

Biopsiestrategie A (n=420)	Lokalisation der gezielten Biopsien in Mid-Läsion					
Gezielte Biopsie, der höchste Gleason score (n, %):	Gesamt (Mid und Apex)		Mid		Apex	
Kein Tumor	214	51%	281	67%	263	63%
3+3	76	18%	53	13%	57	14%
3 + 4	82	20%	56	13%	67	16%
4 + 3	14	3.3%	11	2.6%	10	2.4%
≥4 +4	34	8.1%	19	4.5%	23	5.5%

c)

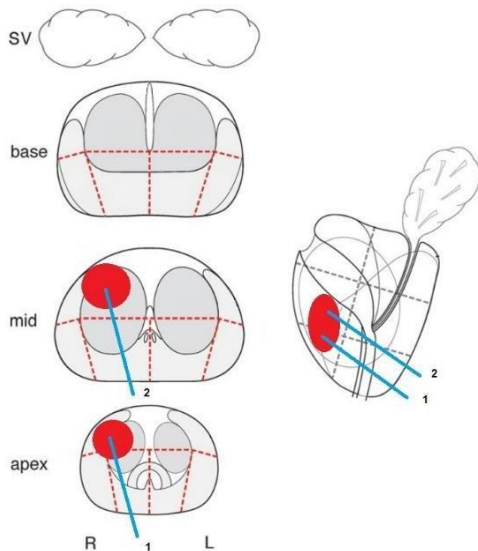
Biopsiestrategie B (n=372)	Lokalisation der gezielten Biopsien in Apex-Läsion					
Gezielte Biopsie, der höchste Gleason score (n, %):	Gesamt (Mid und Apex)		Mid		Apex	
no tumor	150	40%	215	58%	190	51%
3+3	77	21%	57	15%	67	18%
3 + 4	83	22%	60	16%	73	20%
4 + 3	19	5.1%	14	3.8%	15	4.0%
≥4 +4	43	12%	26	7.0%	27	7.3%

Bei der TBx der Mid- und Apex- Läsionen wurde entsprechend in 47 % (n=199) sowie 50 % (n=212) kein PCa entdeckt. Auf die Gesamtläsion bezogen, verringerte sich jedoch die Nichtentdeckungsrate um 10 %, d. h. auf 37 % durch die zusätzliche extreme apikale TBx. Die TBx des Mid-Segmentes der Läsion entdeckte PCa Gleason Scores 3+3 in 17 % (n=71) und die separate apikale TBx entdeckte GS 3+3 in 18 % (n=75). Die entsprechenden Raten für csPCa lagen bei 36 % (n=150) bzw. 32 % (n=133). Bei den Patienten, bei denen in dem Mid-Segment kein csPCa entdeckt wurde (64 %, n=270), ergaben sich bei zusätzlicher extrem apikaler TBx weitere 8,1 % csPCa. Umgekehrt wurden bei den Patienten, bei denen die TBx aus dem apikalen Läsionssegment kein csPCa zeigte, durch die TBx aus dem Mid-Segment zusätzliche 12,5 % csPCa entdeckt.

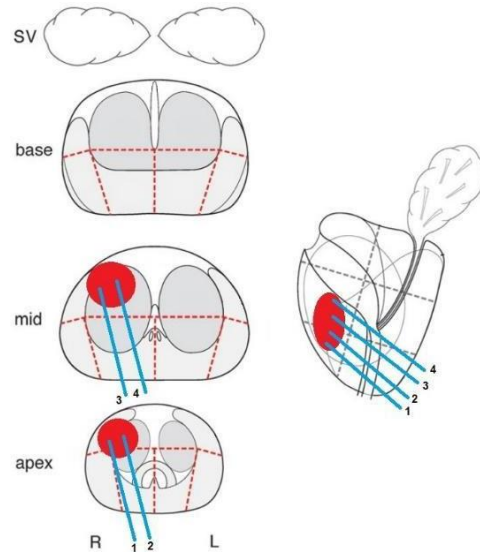
Um den Einfluss der Stanzenanzahl aus der Mid- und Apex-Läsion auf die PCa-Detektionsrate zu untersuchen, haben wir im Rahmen unserer diagnostischen Überlegungen zwei theoretische Biopsiestrategien aufgestellt. Bei der Biopsiestrategie A wurde jeweils eine Stanze aus dem Mid- sowie aus Apex-Läsionssegment der Prostata genommen, während in der Biopsiestrategie B jeweils 2 Stanzen aus diesen Regionen genommen wurden. Die Strategie A ist damit an die Empfehlungen von American Association of Urology mit Mindestanzahl von 2 Stanzen pro Läsion angelehnt, während die Biopsiestrategie B an das Protokoll von PRECISION-Studie mit 4 Stanzen pro Läsion.

Abb.2 Vergleich der theoretischen Biopsieprotokolle

Biopsiestrategie A



Biopsiestrategie B



Bei der Biopsiestrategie A verbesserte eine zusätzliche apikale TBx-Stanze die PCa Gesamtdetektion von 33 % auf 49 % bzw. die Detektion von csPCa von 20% auf 31%. Insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen durch eine Stanze aus dem Mid-Läsionsegment kein csPCa entdeckt wurde (d. h. entweder kein PCa-Nachweis oder GS 3+3), führte eine zusätzliche apikale TBx-Stanze zur zusätzlichen Besserung der csPCa-Detektion von 11 %.

Bei der Biopsiestrategie B verbesserten zwei apikale TBx-Stanzen die PCa Gesamtdetektion von 42% auf 60% bzw. Detektion von csPCa von 27% auf 39%. Insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen durch eine Stanze aus dem Mid-Läsionsegment kein csPCa entdeckt wurde (d. h. entweder kein PCa-Nachweis oder GS 3+3), führten zwei zusätzliche apikale TBx-Stanzen zur zusätzlichen Besserung der csPCa-Detektion von 12 %.

Schließlich nähern sich die PCa- und csPCa- Detektionsraten der Biopsiestrategie B den PCa-Detektionsraten in unserer Kohorte an (d. h. vor jeglicher Stratifizierung nach Anzahl der entnommenen Kerne), mit Raten von 60 vs. 63 % bzw. 39 vs. 44 %. Die anatomische Stratifizierung zeigt, dass die Unterschiede vor allem auf das Mid-Läsionsegment zurückzuführen sind (42 vs. 52 % bzw. 27 vs. 36 %). Im Gegensatz

dazu ergab der Vergleich der apikalen TBx der Biopsiestrategie B mit den PCa-Detektionsraten unserer Kohorte ähnliche Raten von 49 vs. 50 % bzw. 31 vs. 32 %.

Die apikale TBx scheint damit im Rahmen der Biopsiestrategie B mit zwei Stenzen pro Region ausgeschöpft zu sein, sodass die weiteren Stenzen zu keinem signifikanten Detektionsgewinn führen würden. Dagegen lässt sich aufgrund des Unterschieds im Detektionsgewinn zwischen der Gesamtkohorte und Mid-Läsionsegment schließen, dass die TBx der Midläsion durch zwei Stenzen keine Sättigungsgrenze erreicht. Daraus ergibt sich ein möglicher Ansatz für die praktische Anwendung bei der Biopsie der segmentübergreifenden mid-apikalen Läsionen. Der hohe Detektionsgewinn der zusätzlichen apikalen Stenzen zeigt, dass bei den mid-apikalen Läsionen auf die Biopsie von Apex nicht verzichtet werden kann. Dazu legen unsere Daten nahe, dass mit zwei apikalen Stenzen im Rahmen einer gezielten Biopsie ein optimaler Detektionsgewinn von csPCa erreicht werden kann und weitere Stenzen wahrscheinlich nur noch zu Erhöhung des Komplikationsprofils ohne weiteren diagnostischen Nutzen führen würden. Die Biopsie der Mid-Läsionen kann dagegen über die zwei Stenzen hinaus mit einem Detektionsgewinn aufgesättigt werden. Als alternatives Szenario könnte man, entsprechend dem Biopsieprotokoll B, durch die Gewinnung von zwei zusätzlichen apikalen Stenzen bei den mid-apikalen Läsionen eine weitere Erhöhung der Stenzenanzahl aus dem Mid-Läsionsegment vermeiden, wodurch ein optimales Risiko-Nutzen-Verhältnis erreicht werden könnte.

Fazit

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die sich mit den Biopsiestrategien der kombinierten Mitte-Apex-Läsionen im mpMRT beschäftigt. Die Bedeutung der präzisen Diagnostik in diesem Bereich resultiert durch den anatomischen Bezug zum Sphinkterapparat und das Ziel einer morbiditätsarmen Diagnostik. Wir konnten demonstrieren, dass die optimale Detektionsrate von klinisch signifikanten Tumoren nur durch Biopsie von beiden Regionen erzielt werden kann und durch zwei zusätzliche Biopsien aus dem extrem apikalen Bereich ein erheblicher Detektionsgewinn erreicht werden kann. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass mit 2 zusätzlichen Stenzen aus dem extremen Apex die Anzahl der benötigten Stenzen aus dem mittleren Bereich ohne signifikanten Detektionsverlust (ca 3 % für PCa, ca 5% für cPCa) von Median 4 (IQR 3-6) Stenzen auf 2 Stenzen reduziert werden kann.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Biopsie apikaler Tumore ist durch die anatomische Nähe zum Sphinkterapparat mit erhöhter Morbidität verbunden. Daher ist es wichtig zu evaluieren, ob eine gezielte separate Biopsie von apikalen und mittig gelegenen Läsionen, bei den im mpMRT suspekt erscheinenden Herden, welche gleichzeitig in der Mitte sowie im Apex liegen, mit einem diagnostischen Zugewinn verbunden ist oder eine Biopsie dieser Areale den Patienten erspart werden kann.

Im Rahmen der Arbeit wurden die im multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) suspekt erscheinenden Läsionen betrachtet, die sowohl in der Mitte als auch im Apex der Prostata gelegen sind (pansegmentale Läsionen). Das Ziel der Studie war es, zu evaluieren, ob durch eine gezielte separate Biopsie von diesen Läsionen jeweils ein zusätzlicher diagnostischer Mehrwert erreicht wird.

Material und Methoden

Insgesamt 420 Patienten mit PI-RADS ≥ 3 Läsionen im mpMRT, welche gleichzeitig in der Mitte und im Apex der Prostata gelegen sind, erhielten eine transrektale mpMRT-Fusionsbiopsie (Tbx) und eine systematische Prostata-Biopsie. Als klinisch signifikanter Prostatakarzinom (csPCa) wurde ein Karzinom mit dem Gleason Score $\geq 3+4$ definiert. Detektionsraten der Fusionsbiopsie wurden je nach der anatomischen Lokalisation analysiert. Anschließend wurde der diagnostische Wert von zwei theoretischen Fusionsbiopsie-Protokollen miteinander verglichen: Protokoll A mit einer Stanze pro anatomisches Segment vs. Protokoll B mit zwei Stanzen pro anatomisches Segment.

Ergebnisse

Die transrektale mpMRT-Fusionsbiopsie von pansegmentalen Läsionen erzielte eine Gesamtdetektionsrate der csPCa von 44%. Betrachtet nach dem anatomischen Segment, wurden in der Mitte der Prostata 36% und im Apex 32% der csPCa detektiert. Unter den Patienten, bei denen kein csPCa in der Mitte der Prostata

nachgewiesen wurde, erzielte die Biopsie der extrem apikalen Läsionen zusätzlich 8,1% von csPCa.

Der Vergleich zwischen der Gesamtdetektionsrate und dem Protokoll B lieferte vergleichbare Ergebnisse- entsprechend 49% vs 50% für die Mitte der Prostata, 31% vs 32% für den Apex.

Schlussfolgerung

Getrennte Auswertung der Biopsien von beiden Segmenten-Mitte der Prostata und Apex- zeigte eindeutig, dass durch die Biopsie der apikalen Region ein signifikanter diagnostischer Gewinn erzielt werden kann. Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie kann eine klare Empfehlung zur Durchführung der Biopsien der extrem apikalen Region innerhalb der pan-segmentalen Läsionen ausgesprochen werden. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass durch die zusätzliche Gewinnung von zwei Stanzern aus der extrem apikalen Region die Anzahl von Stanzern aus der Mitte der Prostata reduziert werden kann.

Summary

Objective

When considering increased morbidity of apical biopsies, the added diagnostic value of separate targeting of mid-gland and apical segment of the pan-segmental mid-apical mpMRI prostate cancer (PCa) suspicious lesions was assessed.

Materials and Methods

A total of 420 patients with PI-RADS ≥ 3 lesions in both, the mid-gland and apical segment of the prostate underwent transrectal MRI-targeted (TBx) and systematic prostate biopsy. Clinically significant PCa (CsPCa) was defined as Gleason Score (GS) $\geq 3+4$. PCa detection rates of TBx cores were assessed according to targeted anatomical segments. Finally, the diagnostic value of two theoretical TBx protocols utilizing 1-core (A) vs. 2-cores (B) per anatomical segment were compared.

Results

TBx within the pan-segmental mid-apical lesions yielded 44% of csPCa. After stratification into mid- vs. apical segment of the lesion, csPCa was detected in 36% (mid-gland) and 32% (apex) respectively. Within the patients who had no csPCa detection by mid-gland sampling (64%, n=270), extreme apical TBx yielded additional 8.1% of csPCa.

Comparison of extreme apical TBx strategy B vs. overall PCa detection in our cohort revealed corresponding, similar rates of 49 vs. 50% and 31 vs. 32%, respectively.

Conclusion

Separate analyses of both segments, mid-gland and apex, clearly revealed the diagnostic contribution of apical TBx. Our findings strongly suggest to perform extreme-apical TBx even within pan-segmental lesions. Moreover, our results indicate that a higher number of cores sampled from the mid-gland segment might be avoided if complemented with a 2-core extreme apical TBx.

Literaturverzeichnis

- Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., . . . group, P. s. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 389(10071), 815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
- Bass, E. J., Pantovic, A., Connor, M. J., Loeb, S., Rastinehad, A. R., Winkler, M., . . . Ahmed, H. U. (2022). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 25(2), 174-179. doi:10.1038/s41391-021-00449-7
- Boesen, L., Norgaard, N., Logager, V., Balslev, I., & Thomsen, H. S. (2017). Where Do Transrectal Ultrasound- and Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies Miss Significant Prostate Cancer? *Urology*, 110, 154-160. doi:10.1016/j.urology.2017.08.028
- Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R., Schaeffer, E., Schiavina, R., Taneja, S., . . . Loeb, S. (2017). Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 71(3), 353-365. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.004
- Eminaga, O., Hinkelammert, R., Abbas, M., Titze, U., Eltze, E., Bettendorf, O., . . . Semjonow, A. (2015). Prostate cancers detected on repeat prostate biopsies show spatial distributions that differ from those detected on the initial biopsies. *BJU Int*, 116(1), 57-64. doi:10.1111/bju.12691
- Ghani, K. R., Dundas, D., & Patel, U. (2004). Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int*, 94(7), 1014-1020. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.05096.x
- Goel, S., Shoag, J. E., Gross, M. D., Al Hussein Al Awamlh, B., Robinson, B., Khani, F., . . . Hu, J. C. (2020). Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 3(1), 10-20. doi:10.1016/j.euo.2019.08.001
- Jones, J. S., & Zippe, C. D. (2003). Rectal sensation test helps avoid pain of apical prostate biopsy. *J Urol*, 170(6 Pt 1), 2316-2318. doi:10.1097/01.ju.0000095792.42718.83
- Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., . . . Collaborators, P. S. G. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 378(19), 1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993
- Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggner SE, Gaitonde K, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *Journal of Urology* 2016;196(6):1613-8.
- Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D., Preisser, F., Tilki, D., Fisch, M., . . . Budaus, L. (2018). Anterior Localization of Prostate Cancer Suspicious Lesions in 1,161 Patients Undergoing Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Targeted Biopsies. *J Urol*, 200(5), 1035-1040. doi:10.1016/j.juro.2018.06.026
- Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D., Tian, Z., Karakiewicz, P. I., Tilki, D., . . . Budaus, L. (2020). Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection:

- Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol*, 203(2), 299-303. doi:10.1097/JU.0000000000000527
- Mian, B. M., Kaufman, R. P., Jr., & Fisher, H. A. G. (2021). Rationale and protocol for randomized study of transrectal and transperineal prostate biopsy efficacy and complications (ProBE-PC study). *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 24(3), 688-696. doi:10.1038/s41391-021-00352-1
- Mottet, N., Conford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., De Santis, M., Gillessen, S., . . . Wiegel, T. (2022). EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022. In *European Association of Urology Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022*. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
- Moussa, A. S., Meshref, A., Schoenfield, L., Masoud, A., Abdel-Rahman, S., Li, J., . . . Jones, J. S. (2010). Importance of additional "extreme" anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology*, 75(5), 1034-1039. doi:10.1016/j.urology.2009.11.008
- Park, J. S., Lee, D., Koo, K. C., Chung, B. H., & Lee, K. S. (2020). The role of prostatic apex shape in voiding symptoms and urine flow: an exploratory and confirmatory study. *World J Urol*, 38(5), 1275-1282. doi:10.1007/s00345-019-02925-1
- Porpiglia, F., De Luca, S., Passera, R., De Pascale, A., Amparore, D., Cattaneo, G., . . . Fiori, C. (2017). Multiparametric Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization. *J Urol*, 198(1), 58-64. doi:10.1016/j.juro.2017.01.036
- Rachubinski, P., Witt, J. H., Budäus, L., Zinke, J., Fangmeyer, B., Spieker, T., Leyh-Bannurah, S. R. (2022). Precision-guidance vs Systematic Sampling: Optimizing Biopsy Assessment of Secondary Prostate Cancer Suspicious Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Lesions. *J Urol*, 101097ju0000000000002921. doi:10.1097/ju.0000000000002921
- Rouviere, O., Puech, P., Renard-Penna, R., Claudon, M., Roy, C., Mege-Lechevallier, F., . . . Investigators, M.-F. (2019). Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 20(1), 100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2
- Schouten, M. G., van der Leest, M., Pokorny, M., Hoogenboom, M., Barentsz, J. O., Thompson, L. C., & Fütterer, J. J. (2017). Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men? *Eur Urol*, 71(6), 896-903. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.006>
- Tu, X., Liu, Z., Chang, T., Qiu, S., Xu, H., Bao, Y., Wei, Q. (2019). Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 17(5), e860-e870. doi:10.1016/j.clgc.2019.05.006
- van der Leest, M., Cornel, E., Israel, B., Hendriks, R., Padhani, A. R., Hoogenboom, M., . . . Barentsz, J. O. (2018). 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*. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.023
Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., . . . Verma, S. (2016). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 69(1), 16-40.
doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052

Erklärung des Eigenanteils

Grundlage der Studie war eine umfassende Datenbankanalyse zur Inzidenz verschiedener Tumorlokalisation in der Prostata. Im Rahmen dieser Literaturrecherche wurden zunächst Studien analysiert, die sich spezifisch mit gezielter MRT-Biopsie der einzelnen Prostataregionen sowie der Morbidität der Biopsien in der apikalen Region beschäftigen. Die analysierten Studien adressierten eine Optimierung der gezielten MRT-Biopsie durch Erhöhung der Detektionsgenauigkeit und Optimierung der Stanzenanzahl der Prostata. Hier zeigte sich, dass insbesondere die einzelnen anatomischen Regionen, wie z.B. im Rahmen der Biopsie morbiditätsbehaftete apikale Region, nicht analysiert werden. Es zeigte sich, dass der Prostataapex, trotz seiner anatomischen Bedeutung als zu untersuchende Prostataregion in der Literatur unterrepräsentiert ist. Bezüglich der segmentübergreifenden Mid-Apex-Läsionen ist die vorliegende Studie nach unserem Wissen die erste Studie, die sich exklusiv mit dem diagnostischen Nutzen der gezielten Biopsie dieser Läsionen beschäftigt. Besondere Bedeutung erlangen die Ergebnisse durch den vermehrten Einsatz der transperinealen Biopsie, welche den Sphinkterbereich besonders betrifft.

Das Design der Analysen und Studie wurde von Prof. Budäus, Dr. Semi-Ramzi Leyh-Bannurah, Dr. Mykyta Kachanov und mir (Svitlana Boiko) entwickelt.

Die statistischen Analysen basieren auf Ergebnissen von MRT-Aufnahmen und der z.T. manuellen Kontrolle dazugehöriger Ergebnisse der Biopsiedaten bei circa 2000 Patienten, die in der Martini-Klinik per transrektale MRT Fusionsbiopsie diagnostiziert wurden. Diese Daten wurden manuell von mir (Svitlana Boiko) in der internen, prospektiv-geführten Datenbank der Martini-Klinik „Martini Data“ eingepflegt und auf Vollständigkeit kontrolliert. Neben der Erfassung der Biopsielokalisationen umschloss diese Arbeit auch den Abgleich mit den zu Grunde liegenden MRT Aufnahmen und Befunden. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Komplettierung der Jahrgänge 2015 bis 2021, die eine homogene Untersucherkohorte umfasste, gelegt.

Nach Vervollständigung der Datenbank, wurden die Daten aus dem Zeitraum von 2015-2021 analysiert. Entsprechend den Einschlusskriterien wurden 420 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die statistische Aufarbeitung der Daten, Erstellung von

Tabellen und Grafiken erfolgte mit R Foundation of Statistical Computing Version 3.6.3 gemeinsam von mir (Svitlana Boiko) mit PD Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah.

Die 420 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren biopsienaiv und erhielten eine gezielte transrektale MRT-Fusionsbiopsie, kombiniert mit einer systematischen 8-Stanzen-Biopsie, in der Martini-Klinik am UKE. In die Studie wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die im mpMRT mindestens eine PI-RADS v2 score ≥ 3 Mid-Apex-Läsion aufwiesen. Die mpMRT-Aufnahmen entsprachen den Empfehlungen der European Society of Urogenital Radiology von 2012 und wurden nach PIRADS Version 2 befundet. Alle eingeschlossenen Patienten hatten der anonymisierten Auswertung ihrer Daten schriftlich zugestimmt.

Die Ergebnisse der Studie wurden auf dem DGU-Kongress 2021 vorgestellt.

Das Manuskript der Publikation wurde von mir (Svitlana Boiko), Dr. Mykyta Kachanov und PD Dr. Leyh Bannurah sowie anderen Koautoren unter der Leitung von Prof. Budäus verfasst. Das Manuskript wurde bei World Journal of Urology zur Begutachtung und Veröffentlichung eingereicht. Nach einem Review durch mehrere Gutachter wurden weitere Analysen und Korrekturen vorgenommen, wodurch das Manuskript in seiner endgültigen Form entstanden ist.

Das endgültige Manuskript wurde am 02.05.2022 im World Journal of Urology publiziert.

Die Ergebnisse der Analysen haben seit Juli 2022 Einzug in die tägliche klinische Routine in der Diagnostik der Martini-Klinik zur individuellen Abschätzung der notwendigen Biopsien im Bereich des Apex beim Vorliegen einer pansegmentalen Läsion erhalten.

Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich an Prof. Dr. Lars Budäus für die umfassende fachliche und wissenschaftliche wie auch nicht zuletzt sehr menschliche und verständnisvolle Betreuung auf allen Etappen der Fertigstellung dieses Projektes richten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Mykyta Kachanov für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, ideenreichen Lösungsansätze, freundliche Zuwendung sowie ein immer offenes Ohr in allen Anliegen rund um das Projekt bedanken.

Vielen Dank auch an alle Koautoren und alle Mitwirkenden, die durch ihre Arbeit zu diesem Projekt beigetragen haben.

An dieser Stelle möchte ich mich auch liebevoll bei meinem Ehemann bedanken. Ohne ihn wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.

Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: