

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik Prostatakarzinomzentrum am UKE

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Graefen

**Optimierte Strategie der gezielten perinealen MRT-Fusions-
Biopsie der Prostata durch Sekundärläsionen statt einer
zusätzlichen systematischen Biopsie**

Dissertation

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

vorgelegt von:
Pawel Adam Rachubinski
Kutno, Polen

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
19.12.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Hans Heinzer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah**

Inhalt

1. Publikation (akzeptiertes Manuskript)	4
2. Tabelle 1	22
3. Tabelle 2	23
4. Tabelle 3	24
5. Tabelle 4	25
6. Abbildung 1	26
7. Letter of Acceptance	27
8. Abkürzungsverzeichnis	29
9. Einführung und Vorstellung der Publikation	30
10. Fazit	40
11. Referenzen	41
12. Zusammenfassung (Deutsch)	44
13. Zusammenfassung (Englisch)	45
14. Erklärung des Eigenanteils an Publikation	46
15. Danksagung	48
16. Curriculum Vitae	49
17. Eidesstattliche Versicherung	50

1. Publikation (akzeptiertes Manuskript)

1

Precision-guidance vs. systematic sampling: Optimizing biopsy assessment of secondary prostate cancer suspicious mpMRI lesions

1 Pawel Rachubinski ¹, Jorn H. Witt ¹, Lars Budäus ², Joerg Zinke ¹, Bernhard Fangmeyer ¹,
2 Tilmann Spieker ³, Malte Vetterlein ⁴, Kambiz Rahbar⁵, Mykyta Kachanov ^{2,6}, Sami-Ramzi
3 Leyh-Bannurah¹

4

5 ¹ Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-Oncology,
6 St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany

7 ² Martini-Klinik Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg,
8 Germany

9 ³ Institute of Pathology, St. Franziskus-Hospital, Muenster, Germany

10 ⁴ Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

11 ⁵ Department of Nuclear Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

12 ⁶ Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg,
13 Germany

14

15 * Pawel Rachubinski and Jorn H. Witt contributed equally.

16

17 Corresponding author:

18 Sami-Ramzi Leyh-Bannurah; MD, FEBU

19 Prostate Center Northwest

20 Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-Oncology,

21 St. Antonius-Hospital

22 Gronau, Germany

23 Tel.: +49 – 2562 915 2100

24 Fax: +49 – 2562 915 2105

25 E-mail: s.bannurah@googlemail.com

26

27 **Word count (abstract): 249**

28 **Word count (manuscript): 2376**

29 **References: 30**

30 **Pages: 18**

31 **Tables: 4**

32 **Figures: 1**

33 **Keywords:** mpMRI, targeted biopsy, multiple lesions, second lesion, prostate cancer

1

34 **ABSTRACT**

35 **Objectives:** To assess the diagnostic yield of consecutive transperineal targeted
36 biopsy(TBx) of mpMRI index-(IL) and secondary lesion(SL) and additive systematic
37 biopsy(SBx) in patients who received combined TBx+SBx of prostate.

38 **Materials and Methods:** Of 1,467 patients with TBx+SBx, analyses were restricted to 571
39 patients with IL+SL, PI-RADS \geq 3. IL was defined as having the greatest PI-RADS score
40 and/or lesion volume as opposed to SL. We retrospectively compared clinically significant
41 prostate cancer(csPCa) rates (i.e.Gleason Grade Group \geq 2) between IL+SL and IL+SL+SBx.
42 Subgroup analyses in men with ipsilateral IL+SL focused on contralateral SBx. Multivariable
43 logistic regression analyses(MVA) to predict any csPCa included age, previous biopsies,
44 PSA density, respective IL/SL-volumes, -side relation, -PI-RADS strata and number of TBx
45 and SBx cores.

46 **Results:** CsPCa rates for IL+SL vs. IL+SL+SBx were 38 vs. 42%(p=0.2) at expense of
47 significantly higher median number of biopsy cores (9 vs.25;p<0.001). In the subgroup with
48 ipsilateral IL+SL(n=236), contralateral SBx detected csPCa in 17%. In the narrower subgroup
49 with ipsilateral IL+SL(n=131) without any csPCa, contralateral SBx detected csPCa in 3.8%.
50 MVA confirmed contralateral SBx as independent predictor, but performed similarly without
51 SBx information (AUC 87.1 vs.86.6%).

52 **Conclusion:** TBx of SL should be included in TBx protocols due to added diagnostic
53 information. However, for TBx of IL+SL additional SBx is of limited informative value in terms
54 of overall csPCa detection. However, when IL+SL are ipsilateral, contralateral SBx should be
55 recommended for purpose of prostate lobe information. Our results indicate great potential to
56 reduce SBx cores and associated potential morbidity and warrant prospective evaluation.

57

58

59 1. INTRODUCTION

60 Multifocal prostate cancer (PCa) is a common finding in patients undergoing surgical
61 treatment for localized PCa¹. The majority of present studies on multifocality of PCa are
62 whole-mount pathology-based and focus on the prognostic features of multifocal tumor
63 findings²⁻⁵. However, most series define index tumor lesion (IL) as the central determinant for
64 biologic behavior in patients with multifocal disease²⁻⁷. Accordingly, existing studies provide
65 limited evidence of the challenging preoperative diagnostics of multifocal PCa. Moreover, the
66 majority of series on multifocal PCa stem from the pre-multiparametric magnetic resonance
67 imaging (mpMRI) era, rendering them historical with limited applicability in modern mpMRI-
68 based diagnostic settings²⁻⁵.

69 Compared to the IL, which is often defined according to the size and Prostate
70 Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) score or according to harboring highest-
71 grade PCa, a secondary lesion (SL) is usually of lesser PI-RADS score, size or, on pathology
72 level, of lower-grade PCa^{1, 8-10}. There is an ongoing controversy, whether SL should also be
73 assessed by targeted biopsy (TBx) of the prostate, or if the combined approach of IL
74 combined with additive systematic biopsy (SBx) might be sufficient¹⁰. This situation is
75 aggravated by the fact that the proportion of PI-RADS 3 findings increases in repeat biopsy
76 setting, which potentially leads to higher chance of overdiagnosis and overtreatment^{11, 12}.
77 Moreover, the diagnostic accuracy of TBx, as well as combined TBx+SBx, in the prospective
78 trials was usually based on the TBx sampling of all visible mpMRI lesions and not IL alone¹³.

79 Taken together, sampling strategies such as additional targeting of the SL vs.
80 saturation of the residual prostate with SBx has a major impact on the number of biopsy core
81 taken, biopsy duration, and potential patient morbidity^{14, 15}.

82 Therefore, we retrospectively performed head-to-head comparisons between
83 different biopsy protocols with focus on SL and SBx. Specifically, we assessed the additional
84 clinically significant PCa (csPCa) yield of SL in case of csPCa negative IL TBx and the
85 additional csPCa yield of SBx in case of negative IL and SL TBx. Finally, we assessed the

4

86 clinical scenario of ipsilateral IL+SL TBx and contralateral SBx findings. For that purpose, we
87 relied on contemporary transperineal TBx cohort of European PCa patients.

4

88 **2. MATERIAL AND METHODS**

89

90 **Patient selection**

91 From November 2012 to August 2021, 1,467 patients underwent combined TBx+SBx of
92 prostate at Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-
93 Oncology, St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany. Only patients harboring at least one IL
94 and SL, each PI-RADS v2 ≥ 3 , who underwent transperineal TBx and had complete clinical
95 data were included in the study. Detailed selection criteria are presented in Figure 1,
96 resulting in a final cohort of 571 patients with IL and at least one SL.

97 All patients were registered within a prospective ethics committee-approved database
98 after informed consent.

99

100 **mpMRI protocol and interpretation**

101 In-house mpMRIs were performed at our institution with a 3-T scanner (Philips Achieva;
102 Philips, Netherlands) using a phased-array body coil with T1-weighted spin-echo images of
103 the pelvis and high-resolution T2-weighted fast recovery, fast spin-echo images centered on
104 the prostate in the axial, sagittal, and coronal planes. Dual-spin, echo-planar axial diffusion-
105 weighted imaging was performed at first with b-values 0, 800 and 1400 s/mm², which was
106 later changed to 0, 500, 1000 s/mm². For evaluation, both high b-value and apparent
107 diffusion coefficient images were used.

108 Before 2015, mpMRI examinations were reported according to a Likert scale
109 compatible with the PI-RADS criteria. Since 2015, all images were examined according to PI-
110 RADS criteria¹⁶. IL was defined as having the highest PI-RADS score, otherwise, in presence
111 of a SL with the same PI-RADS score, of having the largest lesion volume¹⁶.

112 All mpMRI examinations initially conducted by other institutions were subsequently
113 centrally reviewed and graded accordingly, before the biopsy procedure.

114

115

116 MRI/ultrasound fusion-guided targeted biopsy

117 TBx was performed transperineally with the BiopSee® platform (Medcom, Darmstadt,
118 Germany), using a biopsy gun with an 18G needle. Each mpMRI lesion was focally saturated
119 using a 5mm template grid. The IL was targeted first, followed by the SL sampling. The TBx
120 protocol was complemented with SBx, which included sampling of all regions of peripheral
121 zone from apex, mid and base regions, ventrally and dorsally, on both sides as well as at
122 least one transitional zone sample per side ventrally and dorsally. Additional biopsies of
123 anterior fibromuscular stroma on both sides were taken. All biopsy operators were aware of
124 mpMRI target-lesion locations during SBx and locations of mpMRI lesions were omitted from
125 the SBx scheme. Each sample position was automatically recorded.

126

127 Histopathology

128 csPCa was defined as Gleason Grade group (GGG) ≥ 2 . Histopathological analysis of SBx
129 and TBx cores was performed by genitourinary pathologists.

130

131 Statistical analyses

132 Within the same cohort we retrospectively performed head-to-head comparisons
133 between following different biopsy strategies of a) only targeting IL vs. b) IL+SL vs. c)
134 IL+SL+SBx. For the descriptive analysis of the cohort, frequencies and proportions were
135 used for categorical variables and the median with interquartile range for continuously coded
136 variables. The chi-square test was used for categorical variables and the t-test for
137 continuously coded variables. Specifically, we examined additional csPCa yield of SL in
138 presence of negative IL biopsy and similarly, yield of SBx in presence of negative SL and IL
139 biopsy. Second, in a subset of patients, who had ipsilateral IL and SL with or without csPCa,
140 csPCa yield of contralateral SBx was examined. Finally, multivariable logistic regression
141 analysis (MVA) predicting csPCa detection (based on either IL, SL or SBx) was modeled with
142 ipsi- and contralateral number of SBx cores. Further variables included: age (cont.), PSA-
143 density (cont.), number of previous prostate biopsies (cont.), number of IL and SL TBx cores

7

144 (cont.), IL and SL volume (cont.) and relation of PI-RADS scores and sides between IL and
145 SL.

146 All tests were two-sided with a statistical significance set at $p < 0.05$. Statistical
147 analyses are performed using the statistical package for R (R-Foundation for Statistical
148 Computing, version 4.1.1).

7

149 **3. RESULTS**

150

151 **Demographics**

152 Within our cohort of 571 patients, median age, PSA-level and prostate volume were 66 years
153 (IQR 60-71), 8 ng/ml (IQR 5.7-10) and 48 ml (IQR 34-64), respectively (Table 1). The
154 maximum PI-RADS score proportions of 3, 4 and 5 were 174 (30%), 243 (43%), and 154
155 (27%). A median of 2 mpMRI lesions (IQR 2-3) was reported per patient. IL had a median
156 volume of 0.54 ml (IQR 0.33-1.1) and was sampled with a median of 5 (IQR 4-7) cores. SL
157 had a median volume of 0.31 ml (IQR 0.19-0.54) and was sampled with a median of 4 (IQR
158 3-5) cores. Overall, 70% of patients were biopsy naïve.

159 After stratification according to the PI-RADS score relationships between IL and SL
160 the respective proportions were 30% (IL3 vs.SL3), 14% (IL 4 vs.SL3), 29% (IL4 vs.SL4), and
161 27% (IL5 vs.SL3/4/5), demonstrating a balanced representation of all strata.

162

163 **Clinically significant prostate cancer detection rates stratified according to respective**
164 **PI-RADS scores of the index- and secondary lesion**

165 First, for IL3 vs. SL3, IL4 vs. SL3, IL4 vs. SL4 and IL5 vs. SL3/4/5 the respective csPCa
166 detection rates for only targeting IL were 4.6, 34, 31 and 62% (Table 2). Second, for targeting
167 IL and SL, corresponding rates increased to 5.7, 41, 40 and 70%. SL additionally yielded
168 csPCa in 1.1, 6.3, 9.1 and 8.4%, respectively

169 Finally, for the same strata, the respective csPCa detection rates for IL+SL+SBx
170 further increased to 8, 42, 47 and 73%. Here SBx additionally yielded csPCa in 2.3, 1.3, 6.7
171 and 3.2%, respectively.

172

173

174 Retrospective comparison of different transperineal targeted biopsy protocols

175 The overall csPCa detection rate for only targeting IL vs. IL+SL was 32 vs. 38% ($p=0.035$)
176 (Table 3). The corresponding median number of targeted biopsy cores was 5 (IQR 4-6) vs. 9
177 (IQR 7-11; $p<0.001$). Compared to a IL+SL csPCa rate of 38%, the biopsy protocol of
178 IL+SL+SBx would result in a higher csPCa rate of 42% ($p=0.2$). However, this statistically
179 insignificant increase by 3.9% was associated with a significantly higher median number of
180 biopsy cores, i.e.25 (IQR 23-28) vs.9 (IQR 7-11; $p<0.001$).

181

182 Ipsilateral index and secondary lesions and contralateral systematic biopsy

183 In the subset of 236 men with ipsilateral IL+SL with and without any csPCa detection (Figure
184 1), contralateral SBx detected csPCa in 39 men (17%), with a median number of 7 cores
185 (IQR 5-8) (data not shown). However, in the narrower subset of 131 men with ipsilateral
186 IL+SL, in which TBx detected no csPCa, contralateral SBx detected csPCa only in 5 men
187 (3.8%), with a median number of 6 cores (IQR 5-8) (data not shown).

188

189 Multivariable logistic regression for prediction of overall csPCa detection

190 MVA confirmed IL vs.SL PI-RADS strata from our univariable analyses as positive predictor
191 of csPCa (IL5 vs.SL5 [REF. IL3 vs.SL3] OR 28.0 95% CI 12.4-51.9; $p<0.001$) (Table 4).
192 Moreover, positive predictors were patients' age (OR 1.08 95% CI 1.05-1.12; $p<0.001$), PSA-
193 density (OR 3.78 95% 2.48-5.95; $p<0.001$) and number of contralateral SBx cores (OR 1.14
194 95% 1.04-1.26; $p=0.005$), whereas number of previous prostate biopsies was negative (OR
195 0.57 95% CI 0.41-0.78; $p<0.001$). AUCs with vs. without SBx information were similar, 87.1
196 vs. 86.6%, respectively.

197 **4. DISCUSSION**

198 Challenging diagnostics of multifocal PCa with mpMRI and TBx, as well as ongoing
199 discussion about the prognostic value of IL and SL²⁻⁷ demonstrate an unmet need for further
200 optimization of TBx protocols. For example, previous series examined sparing of the
201 transitional zone¹⁷, primary TBx-sampling in evasive anatomic regions such as the anterior¹⁸
202 or apical¹⁹ prostate, reducing the TBx core number to just two cores per lesion^{12, 20, 21} or
203 performing TBx without SBx^{20, 22}. Despite these efforts, there is a lack of series focusing on
204 SL. Thus, we retrospectively assessed different biopsy protocols and their performance of
205 csPCa detection in the specific multifocal scenario of mpMRI PCa suspicious IL and SL.

206 Our study reveals several important findings: First, stratification according to the PI-
207 RADS-relationship between IL and SL showed that each stratum is adequately represented
208 in our study cohort (14 to 30%, Table 1). At least two mpMRI PI-RADS ≥ 3 lesions were
209 reported in about a half of our original cohort (Figure 1). Such lesion-multifocality is common
210 and in line with previous series^{10, 13}. Thus, a clear recommendation on how to act on a SL
211 and integrate it within the overall TBx strategy is urgently needed based on frequent
212 occurrence alone.

213 Second, in our multifocal cohort the csPCa rates expectedly increased according to
214 PI-RADS scores and according to extent of the biopsy protocol (Table 2). Specifically,
215 additional csPCa yield in SL increased per PI-RADS score, from 1.1% (IL3 vs.SL3), 9.1%
216 (IL4 vs.SL4) to 8.4% (IL5 vs.SL3/4/5). It is noteworthy that SL has either a smaller volume
217 and/or lower PI-RADS score than IL, explaining the phenomenon of "competing" csPCa yield
218 for IL vs. SL. Essentially, additional csPCa yield per each SL PI-RADS score resembles a
219 right-skewed bell-curve, i.e. 2.5, 10 and 6.0% for SL3, 4 and 5, respectively (data not
220 shown). Overall, the additional csPCa yield of SL appears modest but is statistically
221 significant compared to only targeting IL. Thus, for purpose of eased clinical applicability,
222 targeting of SL should account for SL characteristics and be considered largely independent
223 of IL.

224 Third, the reference standard, IL+SL+SBx, had a marginally and statistically
225 insignificantly higher csPCa rate of 3.8% compared to IL+SL. Moreover, csPCa rates of
226 IL+SL+SBx were consistent with previous series^{13, 23, 24}. Latter biopsy protocol is oncological
227 safety-oriented at potential expense of greater biopsy-related morbidity^{14, 15}. Specifically, a
228 substantial median number of 16 cores was spared with the IL+SL approach compared to
229 IL+SL+SBx (9 vs. 25, $p < 0.001$). This suggests great potential of decreased biopsy-related
230 morbidity or lower patient discomfort including pain, haematuria and voiding deterioration^{14, 15},
231^{25, 26} and might particularly benefit those undergoing transperineal TBx in local anesthesia.
232 However, despite such promising immediate benefit, it is important to consider that IL+SL
233 represents a purely TBx-based protocol, which comes at higher risk of GGG inflation and
234 potential overtreatment, as recently reported by Vickers²⁷.

235 Fourth, it of utmost importance to consider the specific clinical scenario at hand, e.g.
236 any csPCa detection (as in our study) vs. mapping of the prostate. To demonstrate this
237 important difference, we performed additional analyses in a subset of patients with ipsilateral
238 IL+SL and mpMRI-negative contralateral side. In these men, we detected substantial csPCa
239 rates of 17% by contralateral SBx. These findings indicate the necessity of contralateral SBx
240 when IL+SL are ipsilateral. Such contralateral prostate mapping would be essential for pre-
241 prostatectomy planning of nerve-sparing or focal therapy eligibility. Focal therapy relies on
242 exclusion of further PCa in any other prostate segment^{28, 29}, whereas our study focuses on
243 additional csPCa findings in presence of IL+SL.

244 Finally, our MVA confirmed our IL vs. SL PI-RADS risk strata and demonstrated that
245 number of contralateral SBx cores represents an independent predictor of csPCa, despite
246 virtually identical model accuracy if omitted (AUC 87.1 vs. 86.6%).

247 Limitations of our study include its retrospective design and missing measures of
248 biopsy complications to strengthen our hypothesis of a greater morbidity profile caused by
249 higher number of biopsy cores.

250 Second, our findings may not be generalizable due to patients potentially managed
251 with lower resolution imaging, with a different mpMRI/TRUS fusion modality or with a smaller

252 number of cores sampled from each lesion. In consequence they may not have as high a
253 detection rate from sampling of SL compared with our findings. Moreover, MRIs were also
254 performed in external institutions (41%) with potential differences of MRI acquisition
255 protocols and MRI interpretations. These factors may contribute to the variability of MRI
256 based prostate cancer diagnostics. However, despite internal MRI review, this potential
257 variability and potential shortcomings of our analyses represents real-world evidence from a
258 non-academic center³⁰. Third, 99% of patients within our study were European Caucasians,
259 inhibiting further biostatistical analyses according to ethnicity.

260

261 **5. CONCLUSION:**

262 TBx of SL can provide valuable diagnostic information in most clinical scenarios and should
263 not be omitted in most TBx protocols. Moreover, when TBx of IL+SL is performed, SBx is of
264 limited informative value in terms of overall csPCa detection. However, when IL and SL are
265 ipsilateral, contralateral SBx should be recommended. This is especially the case if prostate
266 lobe information is utilized for decision making e.g. for nerve sparing or focal therapy
267 approaches. Overall, our results indicate great potential to reduce SBx cores and associated
268 potential morbidity.

269 Taken together, our findings warrant prospective evaluation to modify and optimize
270 the extent of combined TBx+SBx in presence of multifocal PCa suspicious mpMRI lesions.

271 **ABBREVIATIONS:**

- 272 ADC - apparent diffusion coefficient;
- 273 AUC - area under the curve;
- 274 csPCa - clinical significant prostate cancer;
- 275 GGG - Gleason Grade Group;
- 276 IL - index lesion;
- 277 IQR - interquartile ranges;
- 278 mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging;
- 279 MRI - magnetic resonance imaging;
- 280 MVA - multivariable logistic regression model;
- 281 OR - odds ratio;
- 282 PCa - prostate cancer;
- 283 PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System;
- 284 SBx - systematic biopsy;
- 285 SL - secondary lesion;
- 286 TBx - targeted biopsy;
- 287

288 REFERENCES

- 289 1. Le, J. D., Tan, N., Shkolyar, E. et al.: Multifocality and prostate cancer detection by
290 multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount
291 histopathology. *Eur Urol*, **67**: 569, 2015
- 292 2. Noguchi, M., Stamey, T. A., McNeal, J. E. et al.: Prognostic factors for multifocal
293 prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary
294 cancers. *J Urol*, **170**: 459, 2003
- 295 3. Masterson, T. A., Cheng, L., Mehan, R. M. et al.: Tumor focality does not predict
296 biochemical recurrence after radical prostatectomy in men with clinically localized
297 prostate cancer. *J Urol*, **186**: 506, 2011
- 298 4. Mouraviev, V., Villers, A., Bostwick, D. G. et al.: Understanding the pathological
299 features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a
300 foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and
301 focal targeted therapy. *BJU Int*, **108**: 1074, 2011
- 302 5. Rice, K. R., Furusato, B., Chen, Y. et al.: Clinicopathological behavior of single focus
303 prostate adenocarcinoma. *J Urol*, **182**: 2689, 2009
- 304 6. Stamey, T. A., McNeal, J. E., Yemoto, C. M. et al.: Biological determinants of cancer
305 progression in men with prostate cancer. *JAMA*, **281**: 1395, 1999
- 306 7. Ahmed, H. U., Dickinson, L., Charman, S. et al.: Focal Ablation Targeted to the Index
307 Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study.
308 *Eur Urol*, **68**: 927, 2015
- 309 8. Turkbey, B., Mani, H., Aras, O. et al.: Correlation of magnetic resonance imaging
310 tumor volume with histopathology. *J Urol*, **188**: 1157, 2012
- 311 9. Rosenkrantz, A. B., Mendrinios, S., Babb, J. S. et al.: Prostate cancer foci detected on
312 multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not
313 detected. *J Urol*, **187**: 2032, 2012
- 314 10. Stabile, A., Barletta, F., Motterle, G. et al.: Optimizing prostate-targeted biopsy
315 schemes in men with multiple mpMRI visible lesions: should we target all suspicious
316 areas? Results of a two institution series. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **24**: 1137,
317 2021
- 318 11. Schoots, I. G.: MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate
319 or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol*, **7**: 70, 2018
- 320 12. Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D. et al.: Minimum Magnetic
321 Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate
322 Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients
323 Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol*, **203**: 299, 2020
- 324 13. Ahdoot, M., Wilbur, A. R., Reese, S. E. et al.: MRI-Targeted, Systematic, and
325 Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, **382**: 917, 2020
- 326 14. Pepe, P., Aragona, F.: Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients
327 undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, **81**: 1142, 2013
- 328 15. Zisman, A., Leibovici, D., Kleinmann, J. et al.: The impact of prostate biopsy on
329 patient well-being: a prospective study of voiding impairment. *J Urol*, **166**: 2242, 2001
- 330 16. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L. et al.: PI-RADS Prostate Imaging -
331 Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, **69**: 16, 2016
- 332 17. Kachanov, M., Leyh-Bannurah, S. R., Roberts, M. J. et al.: Optimizing Combined
333 Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Targeted and Systematic Biopsy Strategies:
334 Sparing the Multiparametric MRI-Negative Transitional Zone in Presence of
335 Exclusively Peripheral Multiparametric MRI-Suspect Lesions. *J Urol*, **207**: 333, 2022
- 336 18. Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D. et al.: Anterior Localization of
337 Prostate Cancer Suspicious Lesions in 1,161 Patients Undergoing Magnetic

- 338 Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Targeted Biopsies. *J Urol*, **200**: 1035,
339 2018
- 340 19. Leyh-Bannurah, S. R., Boiko, S., Beyersdorff, D. et al.: Pan-segmental intraprostatic
341 lesions involving mid-gland and apex of prostate (mid-apical lesions): assessing the
342 true value of extreme apical biopsy cores. *World J Urol*, 2022
- 343 20. Hansen, N. L., Barrett, T., Lloyd, T. et al.: Optimising the number of cores for
344 magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate
345 biopsy. *BJU Int*, **125**: 260, 2020
- 346 21. Porpiglia, F., De Luca, S., Passera, R. et al.: Multiparametric Magnetic
347 Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of
348 Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization. *J Urol*, **198**: 58, 2017
- 349 22. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M. et al.: MRI-Targeted or Standard
350 Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, **378**: 1767, 2018
- 351 23. Drost, F. H., Osses, D. F., Nieboer, D. et al.: Prostate MRI, with or without MRI-
352 targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane*
353 *Database Syst Rev*, **4**: CD012663, 2019
- 354 24. Patel, H. D., Koehne, E. L., Shea, S. M. et al.: Systematic versus Targeted Magnetic
355 Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy among Men with Visible
356 Lesions. *J Urol*, **207**: 108, 2022
- 357 25. Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R. et al.: Complications After Systematic, Random,
358 and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, **71**: 353, 2017
- 359 26. Liss, M. A., Ehdaie, B., Loeb, S. et al.: An Update of the American Urological
360 Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common
361 Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol*, **198**: 329, 2017
- 362 27. Vickers, A. J.: Effects of magnetic resonance imaging targeting on overdiagnosis and
363 overtreatment of prostate cancer. *European Urology*, **80**: 567, 2021
- 364 28. Tay, K. J., Scheltema, M. J., Ahmed, H. U. et al.: Patient selection for prostate focal
365 therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project.
366 *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **20**: 294, 2017
- 367 29. Donaldson, I. A., Alonzi, R., Barratt, D. et al.: Focal therapy: patients, interventions,
368 and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol*, **67**: 771, 2015
- 369 30. Ahdoot, M., Lebastchi, A. H., Long, L. et al.: Using Prostate Imaging-Reporting and
370 Data System (PI-RADS) Scores to Select an Optimal Prostate Biopsy Method: A
371 Secondary Analysis of the Trio Study. *Eur Urol Oncol*, **5**: 176, 2022

372

373

374 **TABLE LEGENDS**

375 **Table 1:** Descriptive characteristics of overall 571 patients included in the study, with at least
376 two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic
377 transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between
378 2012 and 2021.

379 **Table 2:** Comparison of clinically significant prostate cancer detection rates according to PI-
380 RADS score of the index- and secondary lesion in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3
381 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at
382 the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

383 **Table 3:** Retrospective comparison of different transperineal targeted biopsy protocols with
384 corresponding clinically significant prostate cancer detection rates and number of biopsy
385 cores in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined
386 targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest,
387 Gronau, Germany between 2012 and 2021

388 **Table 4:** Multivariable logistic regression analysis predicting clinically significant prostate
389 cancer detection in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent
390 combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center
391 Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

392

393 **FIGURE LEGENDS**

394 **Figure 1:** Study inclusion flowchart of overall 571 patients included in the study, with at least
395 two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic
396 transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between
397 2012 and 2021.

398 **ACKNOWLEDGMENTS**

399 **Funding:** This research received no specific grant from any funding agency in the public,
400 commercial, or not-for-profit sectors.

401 **Ethics approval:** The institutional review board at the St. Antonius-Hospital, Gronau and the
402 local ethics committee at University of Münster approved the retro- und prospective study
403 design and access to the patients' medical records. All methods were carried out in
404 accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from
405 individual participants in the study.

406 **Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

407 **Availability of data and material:** full availability.

408 **Code availability:** full availability.

409 **Compliance with ethical standards:** The authors declare that they have no conflict of
410 interest according to the current manuscript. All authors of this research paper have directly
411 participated in the planning, execution, or analysis of the study. All authors of this paper have
412 read and approved the final version submitted. The contents of this manuscript have not
413 been copyrighted or published previously. The contents of this manuscript are not under
414 consideration for publication elsewhere.

415 **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

416 Author contributions: PR and SRLB had full access to all the data in the study and takes
417 responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

418 Study concept and design: PR, JHW, MV, SRLB

419 Acquisition of data: PR, JZ, BF, TS

420 Analysis and interpretation of data: PR, LB, MK, SRLB, JHW

421 Drafting of the manuscript: PR, JHW, MK, MV, SRLB

422 Critical revision of the manuscript for important intellectual content: LB, JZ, BF, MV, KR, TS

423 Statistical analysis: PR, MK, SRLB

424 Obtaining funding: NA

425 Administrative, technical, or material support: JZ, BF, JHW, TS

18

426 Supervision: TS, KR, LB, MK, SRLB

427 Other: None

18

2. Tabelle 1

Table 1: Descriptive characteristics of 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

Age, years (median, IQR)	66	60-71
PSA, ng/ml (median, IQR)	8	5.7-10
Number of lesions in mpMRI (median, IQR)	2	2-3
Number of patients with prior biopsy sessions (n, %)	169	30%
MpMRI prostate volume, ccm (median, IQR)	48	34-64
IL volume, ccm (median, IQR)	0.54	0.33-1
SL volume, ccm (median, IQR)	0.31	0.19-0.54
Maximum PI-RADS Score (n, %)		
3	174	30%
4	243	43%
5	154	27%
Stratification according to PI-RADS score relationship between IL und SL (n, %)		
IL3 vs. SL3	174	30%
IL4 vs. SL3	79	14%
IL4 vs. SL4	164	29%
IL5 vs. SL3/4/5	154	27%
Combined targeted and systematic biopsy highest Gleason Grade Group (n, %):		
no tumor	205	36%
GGG 1	128	22%
GGG 2	94	16%
GGG 3	47	8.2%
GGG 4	54	9.5%
GGG 5	43	7.5%

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System; mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging; IQR - interquartile ranges; IL – index lesion; SL – secondary lesion; GGG - Gleason Grade Group

3. Tabelle 2

Table 2: Comparison of clinically significant prostate cancer detection rates according to PI-RADS score of the index- and secondary lesion in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

Value	IL3 vs. SL3 (n=174)		IL4 vs. SL3 (n=79)		IL4 vs. SL4 (n=164)		IL5 vs. SL3/4/5 (n=154)	
csPCa in IL (n, %)	8	4.6%	27	34%	51	31%	95	62%
csPCa in SL (n, %)	5	2.9%	9	11%	47	29%	82	53%
csPCa in IL + SL (n, %)	10	5.7%	32	41%	66	40%	108	70%
csPCa in SBx (n, %)	9	5.2%	17	22%	57	35%	83	54%
csPCa in IL + SL + SBx (n, %)	14	8.0%	33	42%	77	47%	113	73%
additional yield of csPCa in SL after negative IL TBx (n, %)	2	1.1%	5	6.3%	15	9.1%	13	8.4%
additional yield of csPCa in SBx after negative IL + SL TBx (n, %)	4	2.3%	1	1.3%	11	6.7%	5	3.2%

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System; mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging; IL – index lesion; SL – secondary lesion; csPCa – clinically significant prostate cancer defined as Gleason Grade Group ≥ 2 ; TBx - targeted biopsy; SBx - systematic biopsy

4. Tabelle 3

Table 3: Retrospective comparison of different transperineal targeted biopsy protocols with corresponding clinically significant prostate cancer detection rates and number of biopsy cores in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

Value	IL		SL		IL+SL		IL+SL+SBx		p-values	
csPCa (n, %)	181	32%	143	25%	216	38%	238	42%	0.035*	0.2**
Number of biopsy cores (median, IQR)	5	4-6	4	3-5	9	7-11	25	23-28	<0.001*	<0.001**

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System; mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging; IL - index lesion; SL - secondary lesion; SBx - systematic biopsy; csPCa - clinically significant prostate cancer defined as Gleason Grade Group ≥ 2 ; IQR - interquartile ranges

* IL vs. IL+SL

** IL+SL vs. IL+SL+SBx

5. Tabelle 4

Table 4: Multivariable logistic regression analysis predicting clinically significant prostate cancer detection in 571 men with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021

Value	95%			p-value
	OR _a	CI		
Age	1.08	1.05	1.12	<.001
PSA density, ng/ml ²	3.78	2.48	5.95	<.001
Number of previous prostate biopsies	0.57	0.41	0.78	<.001
IL3 vs. SL3 [REF]				
IL4 vs. SL3	7.74	3.60	17.4	<.001
IL4 vs. SL4	8.03	4.19	16.3	<.001
IL5 vs. SL3	13.4	3.91	52.5	<.001
IL5 vs. SL4	19.7	7.97	52.9	<.001
IL5 vs. SL5	28.0	12.4	51.9	<.001
Number of targeted biopsy cores from IL	1.16	0.99	1.35	0.066
Number of targeted biopsy cores from SL	1.15	0.97	1.37	0.1
Volume of SL, ccm	0.71	0.41	1.21	0.3
Volume of IL, ccm	0.95	0.69	1.33	0.8
IL contralateral to SL [REF]				
IL ipsilateral to SL	1.32	0.83	2.08	0.2
Number of ipsilateral systematic biopsy cores	1.06	0.97	1.17	0.18
Number of contralateral systematic biopsy cores	1.14	1.04	1.26	0.005

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System; mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging;
OR - hazard ratio; CI - confidence interval; IL – index lesion; SL – secondary lesion

6. Abbildung 1

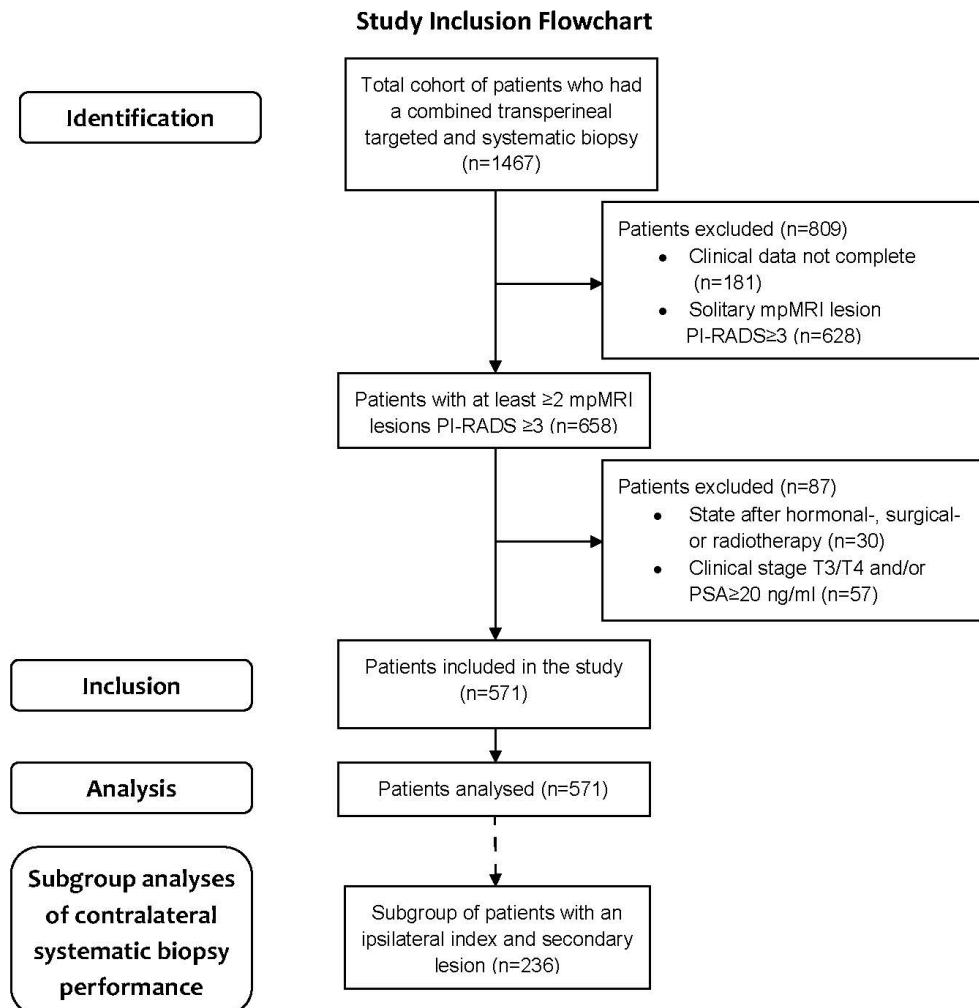


Figure 1. Study inclusion flowchart of overall 571 patients included in the study, with at least two PI-RADS v2 ≥ 3 mpMRI lesions, who underwent combined targeted and systematic transperineal biopsy at the Prostate Cancer Center Northwest, Gronau, Germany between 2012 and 2021 and a subgroup of 236 patients with an ipsilateral index and secondary lesion

mpMRI - multiparametric magnetic resonance imaging; PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System

7. Letter of Acceptance

06.08.22, 15:42

[View Letter](#)

Date: Aug 02, 2022
To: "Sami-Ramzi Leyh-Bannurah" s.bannurah@googlemail.com
"Pawel Rachubinski" pawel.rachubinski@gmail.com, "Jorn H. Witt" witt@st-antoni-us-gronau.de, "Lars Budäus" lars.budaeus@gmail.com, "Joerg Zinke" zinke@st-antoni-us-gronau.de, "Bernhard Fangmeyer" bernhard.fangmeyer@st-antoni-us-gronau.de, "Tilman Spieker" spieker@pathologie-muenster.de, "Malte Vetterlein" m.vetterlein@uke.de, "Kambiz Rahbar" kambiz.rahbar@st-antoni-us-gronau.de, "Mykyta Kachanov" kachanovn@gmail.com
cc:
From: "Journal of Urology" publications@auanet.org
Subject: JU-22-304R1

Aug 02, 2022

RE: JU-22-304R1

Dear Dr. Leyh-Bannurah:

The subject matter of your revised manuscript on Precision-guidance vs. systematic sampling: Optimizing biopsy assessment of secondary prostate cancer suspicious mpMRI lesions has been recommended for publication in *The Journal of Urology*[®].

We assume, of course, that you have not submitted for publication elsewhere all or a portion of the material contained in this article. In accordance with the policy of other journals, minor deletions and alterations, consistent with good reporting, will be made in the interests of brevity.

Certain research funding agencies require authors to submit the accepted version of the article (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to the PubMed Central (PMC) repository to make the research accessible online by all without charge. These agencies are The US National Institutes of Health (NIH), The Howard Hughes Medical Institute (HHMI) and The Wellcome Trust. For detailed information visit https://publicaccess.nih.gov/submit_process_journals.htm. As a service to authors, Wolters Kluwer, the publisher of *The Journal of Urology*[®], will make this deposit to PMC. Articles requiring deposit will be identified by the funding information provided in the article, so authors must clearly indicate funding from these agencies within the article funder notes in the manuscript. The author will receive further correspondence from PubMed Central after the manuscript is deposited. Inquiries about the status of a PMC deposit before PMC contacts authors, including cases for which an author believes their article should have been deposited, can be directed to the Production Editor, Anita Michel (Anita.Michel@wolterskluwer.com).

Also, we are pleased to announce a new feature of The Journal, *JU Insight*. This one-page summary should be self-written by you, as the corresponding author, in partnership with your co-authors. The summary cannot exceed **300 words** and must address the following sub-headings:

- Study need and importance
- What we found
- Limitations
- Interpretation for patient care

It is required that you include one table or figure to accompany this summary. Please include a callout within the text of the Insight summary for the figure/table. This image should be one column and can be taken from the article or original to the Insight.

Your JU Insight will publish both online and in print along with your full-length article. Please note that the Publications Department will work closely with the AUA's Communications Department to promote your one-page summary on The Journal's social media channels (Facebook, Instagram and Twitter). We will also cross-promote your JU Insight in other AUA communications, which may include the AUA News and other organizational communications. **This summary is due no later than August 16, 2022.** We realize that this turnaround time is very tight, so please let us know if you have any concerns. Please e-mail the summary and accompanying image to publicationsproduction@auanet.org.

We also are able to offer additional opportunities to feature your article's content. Each article page on The Journal's site now offers an "Extras" box, where our editorial office can post additional content that enhances the message of your paper. Appropriate files to send include: self-written author profiles, videos describing surgical techniques or expanding on elements of the paper, technical reviews, and more. Also, as appropriate, AUA Marketing and Communications staff will use this additional content to promote your work via social media, AUA News, AUA Net.org, etc. Please send these additional items to Jennifer Regala, Director of Publications (jregala@auanet.org). If you have questions about content for this feature, please contact her directly.

<https://www.editorialmanager.com/ju/ViewLetter.aspx?id=1393322&lsid=9022cf80-960e-4a2a-bee2-70f73812b3ab&prod=&sgTask=0&cm=>

1/2

06.08.22, 15:42

[View Letter](#)

Finally, if you have a Twitter account we encourage you to tweet about your article, including the handle @JUrology.

Thank you for choosing *The Journal of Urology*[®] to publish your important research.

Sincerely,

D. Robert Siemens, MD, FRCSC
Editor, *The Journal of Urology*[®]

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. ([Remove my information/details](#)). Please contact the publication office if you have any questions.

8. Abkürzungenverzeichnis

AUC - area under the curve;

csPCa – klinisch signifikantes Prostatakarzinom;

IL – Indexläsion;

IQR - interquartile ranges;

mpMRT – multiparametrische Magnetresonanztomographie;

MRT - Magnetresonanztomographie;

MVA - multivariable logistische Regressionsanalyse;

OR - odds ratio;

PCa - Prostatakarzinom;

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System;

SBx – systematische Biopsie;

SL – sekundäre Läsion;

TBx – gezielte Biopsie;

9. Einführung und Vorstellung der Publikation

Prostatakrebs (PCa) ist die häufigste Krebsdiagnose des Mannes. Traditionell wird die Diagnose durch eine systematische Prostatabiopsie gestellt, bei der unter Ultraschallkontrolle normalerweise ca. 12 Biopsiestanzen („standard Biopsie“), bis 24 Biopsiestanzen („extended Biopsie“) oder über 24 Biopsiestanzen (Sättigungsbiopsie) aus dem Prostataparenchym entnommen werden¹⁻⁴. Die Biopsien werden traditionell transrektal entnommen, aber es ist auch möglich, die Biopsie unter sonographischer Kontrolle durch den Damm (transperineal) durchzuführen. Die transperineale Biopsie wird auch wegen des geringeren Risikos infektiöser Komplikationen immer häufiger empfohlen und als neuer Goldstandard in die EAU Leitlinien aufgenommen⁵. Außerdem ist der Nutzen einer Antibiotikaprophylaxe bei der transperinealen Prostatabiopsie ungewiss, während die transrektale Prostatabiopsie unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden sollte. Trotz einer Zunahme der antimikrobiellen Resistenzen weltweit und einem vermehrten Einsatz von antibiotischen Substanzen, deuten die Ergebnisse einer vor Kurzem publizierten randomisierten, open-label, non-inferiority Studie darauf hin, dass die Antibiotikaprophylaxe bei transperinealen Prostatabiopsie sogar weggelassen werden könnte⁶.

Es hat sich gezeigt, dass mit der systematischen Biopsie sowohl klinisch signifikante Prostatakarzinome (csPCa) e.g. Gleason Score $\geq 3+4$ unterdiagnostiziert werden als auch indolente Prostatakarzinome^{7, 8}, insbesondere anterior gelegene Tumore⁹ überdiagnostiziert werden.

Als potentielle Lösung kann vorab eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata durchgeführt werden. Im Jahr 2012 haben die Experten des American College of Radiology (ACR) und der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) die erste Ausgabe des "Prostate Imaging Reporting and Data System" (PI-RADS) vorbereitet. Im Jahr 2015 wurde die zweite Auflage mit weiteren Verbesserungen erstellt. In der zweiten Auflage wurden 3 wichtige Sequenzen genannt, die bei jeder Untersuchung vorhanden sein sollten: DWI ("diffusionsgewichtete Bildgebung"), DCE ("dynamische kontrastverstärkte Bildgebung") und T2. Nach der PI-RADS-Empfehlung werden die Läsionen in der Prostata mit einer Note von 1-5 bewertet, mit steigender Wahrscheinlichkeit für PCa.

Bei verdächtigen Läsionen wird eine Fusionsbiopsie (Software-Fusionsbiopsie oder kognitive Fusionsbiopsie) oder eine In-Bore-Biopsie durchgeführt.

Die gezielte Biopsie kann mit oder ohne gleichzeitige systematische Biopsie durchgeführt werden. Diese beiden Diagnoseverfahren werden in der Literatur als "kombinierter Weg" („combined pathway“, d.h. gezielte und systematische Biopsie) und "MRT-Pfad" ("MRI pathway“, d.h. nur gezielte Biopsie) bezeichnet^{8, 10}. Im ersten Fall ("kombinierter Weg"), wenn die mpMRT negativ ist, wird der Patient ausschließlich systematisch biopsiert. Im zweiten Fall ("MRT-Pfad") wird bei dem Patienten überhaupt keine Biopsie durchgeführt.

In der Cochrane-Metaanalyse, die sich mit diesem Thema befasste, wurde unter Abwägung der potenziellen Vorteile (Verringerung der Zahl der Biopsiestanzen und der Überdiagnose von einem indolenten PCa) gegen die potenziellen Nachteile (Übersehen von einem csPCa) der Schluss gezogen, dass die moMRT bei allen Männern mit Verdacht auf einen csPCa ein besserer diagnostischer Test sein kann als die systematische Biopsie. Daher sollte die Durchführung einer mpMRT der Prostata vor einer Biopsie strukturell in die diagnostische Abklärung einbezogen werden, wenn weitere ökonomische Metriken nicht im Vordergrund stehen⁷. Letztendlich auf diese Weise lassen sich etwa 10% mehr csPCa entdecken und die Übererkennung indolenter PCa verringern.

Die mpMRT mit einer kombinierten gezielten und systematischen Biopsie bei Männern mit mpMRT-PCa-verdächtigen Läsionen, war auch in einer bevölkerungsbasierten Screening-Studie der systematischen Biopsie ohne vorherige mpMRT nicht unterlegen, um csPCa zu entdecken, und führte zu einer geringeren Entdeckung von indolentem Krebs¹¹. Dies zeigt, dass der Einsatz von MRT bei Verdacht auf einen PCa eine bessere und effizientere Methode zur Früherkennung von einem PCa sein könnte.

Daher ist die gezielte Biopsie zunehmend der Standard, der bereits von EAU und DGU anerkannt und in die Leitlinien aufgenommen wurde⁵. Folglich löst die Fusionsbiopsie die systematische Biopsie zunehmend ab und wird immer häufiger eingesetzt.

Dennoch ist insbesondere das kombinierte Protokoll aus Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie relativ aufwendig und es wird nach weiteren Verbesserungen dieser Diagnosemethode gesucht. Es gibt viele Patienten, die nicht nur eine mpMRT-Läsion, sondern ≥ 2 PCa-verdächtige mpMRT-Läsionen aufweisen (47% oder mehr)¹².

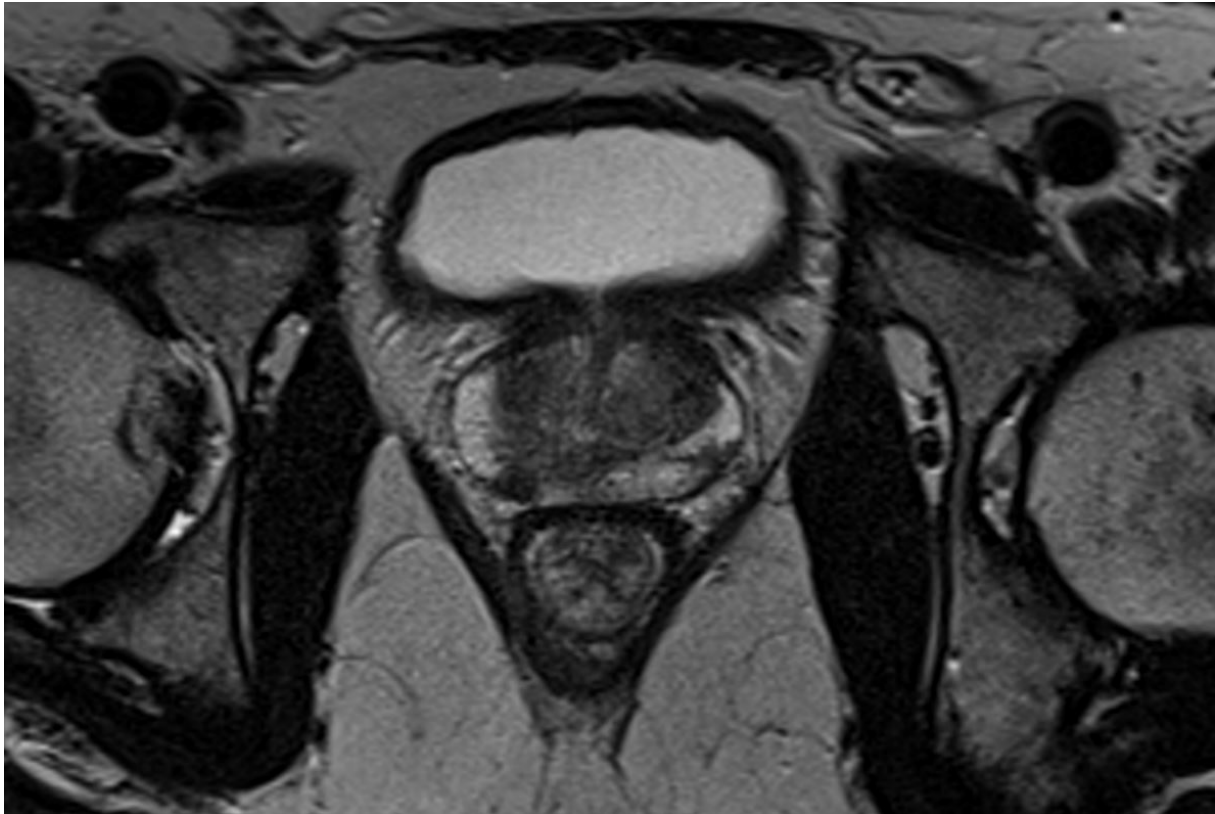


Abbildung 1. mpMRT mit 2 PCa-verdächtigen Läsionen in der peripheren Zone

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien zur Multifokalität des PCa basiert auf der Whole-Mount Pathologie und konzentriert sich auf die prognostischen Merkmale multifokaler Tumorbefunde¹³⁻¹⁶. Die meisten Serien definieren jedoch die Indexläsion als zentrale Determinante für das biologische Verhalten bei Patienten mit multifokaler Erkrankung¹³⁻¹⁸. Zusätzlich in den früheren Serien wurde auch über die große Heterogenität multifokaler PCa-Herde in Bezug auf Einzelnukleotid-Polymorphismen, Kopienzahlaberrationen und weitere genomische Veränderungen, die zu somatischen Mutationen führen, berichtet¹⁹⁻²². Um eine mögliche erbliche Komponente der multifokalen Erkrankung zu untersuchen, sollten PCa-Herde z. B. mittels Ganzgenomsequenzierung (z. B. auf der Grundlage der gemeldeten hohen Anzahl tiefer Einzelnukleotid-Polymorphismus) untersucht und dann mit den Daten

der Ganzgenom-Keimbahnsequenzierung verglichen werden. Außerdem sollte PCa-Gewebe wegen der durch Formalin verursachten DNA-Schäden nicht primär mit Formalin fixiert werden. Dieses Niveau der Bewertung könnte nur in einem prospektiven Rahmen erreicht werden. Dies Dementsprechend liefern die vorhandenen Studien nur begrenzte Hinweise auf die schwierige präoperative Diagnostik des multifokalen PCa.

Darüber hinaus stammen die meisten Serien über multifokale PCa aus der Zeit vor der mpMRT und sind somit historisch und in der modernen mpMRT-basierten Diagnostik nur begrenzt anwendbar¹³⁻¹⁶.

Im Vergleich zur Indexläsion, die häufig nach Größe oder PI-RADS-Score definiert wird, ist eine sekundäre Läsion in der Regel von geringerem PI-RADS-Score, geringerer Größe oder, auf pathologischer Ebene, von geringerem PCa-Grad^{12, 23-25}. Bis heute wird kontrovers diskutiert, ob eine sekundäre Läsion auch durch eine gezielte Biopsie der Prostata beurteilt werden sollte, oder ob der kombinierte Ansatz einer gezielten Biopsie der Indexläsion in Verbindung mit einer zusätzlichen systematischen Biopsie ausreichend ist²⁵. Erschwerend kommt hinzu, dass der Anteil der PI-RADS 3 Befunde (d.h. nicht eindeutig für das Vorhandensein von Prostatakrebs) bei Wiederholungsbiopsien steigt, was möglicherweise zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von Überdiagnosen und Überbehandlungen führt^{26, 27}. Darüber hinaus beruhte die diagnostische Genauigkeit der gezielten Biopsie und der kombinierten gezielten und systematischen Biopsie in den prospektiven Studien im Allgemeinen auf der gezielten Entnahme aller sichtbaren mpMRT-Läsionen und nicht nur der Indexläsion²⁸.

Insgesamt haben Entnahmestrategien wie die zusätzliche gezielte Biopsie einer sekundären Läsion oder die Sättigung der Restprostata mit einer systematischen Biopsie einen großen Einfluss auf die Anzahl der entnommenen Biopsiestanzen, die Dauer der Biopsie und die potenzielle Morbidität des Patienten^{29, 30}.

Daher haben wir retrospektiv einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Biopsieprotokollen mit Schwerpunkt auf eine vorhandene sekundäre Läsion und systematischer Biopsie durchgeführt. Insbesondere haben wir a) die zusätzliche Ausbeute an csPCa in der sekundären Läsion im Falle einer csPCa-negativen gezielten Biopsie der Indexläsion und b) die zusätzliche csPCa-Ausbeute bei einer

systematischen Biopsie im Falle einer negativen gezielten Biopsie der Indexläsion und der sekundären Läsion bewertet. Schließlich bewerteten wir das wichtige und häufige klinische Szenario im Falle einer ipsilateralen gezielten Biopsie der Indexläsion und einer gezielten Biopsie einer ipsilateralen sekundären Läsion und der Befunde einer kontralateralen systematischen Biopsie. Zu diesem Zweck haben wir eine aktuelle transperineale Kohorte gezielter Biopsien von europäischen PCa-Patienten untersucht:

Von November 2012 bis August 2021 wurden im Prostatazentrum Nordwest, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Uro-Onkologie, St. Antonius-Hospital, Gronau, Deutschland, 1.467 Patienten einer kombinierten gezielten und systematischen Biopsie der Prostata unterzogen. Nur Patienten mit mindestens einer Indexläsion und einer sekundären Läsion mit PI-RADS v2 ≥ 3 , die transperineal gezielt biopsiert wurden und über vollständige klinische Daten verfügten, wurden in die Studie aufgenommen. Dies führte zu einer finalen Studienkohorte von 571 Patienten mit einer Indexläsion und mindestens einer sekundären Läsion.

Alle Patienten wurden in einer prospektiven, von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigten Datenbank registriert, nachdem sie ihre Einwilligung gegeben hatten.

Innerhalb derselben Kohorte führten wir retrospektiv Vergleiche zwischen den folgenden hypothetischen Biopsiestrategien durch: a) nur Indexläsion vs. b) Indexläsion + Sekundärläsion vs. c) Indexläsion + Sekundärläsion + systematische Biopsie.

In unserer Kohorte von 571 Patienten lagen das mittlere Alter, der PSA-Wert und das Prostatavolumen bei 66 Jahren (IQR 60-71), 8 ng/ml (IQR 5,7-10) bzw. 48 ml (IQR 34-64).

Die maximalen PI-RADS-Score von 3, 4 und 5 betrugten 174 (30%), 243 (43%) und 154 (27%). Pro Patient wurden im Median zwei mpMRT-Läsionen (IQR 2-3) festgestellt. Die Indexläsion hatte ein medianes Volumen von 0,54 ml (IQR 0,33-1,1) mit einer medianen Entnahme von fünf (IQR 4-7) Biopsiestanzen. Die sekundäre Läsion hatte ein medianes Volumen von 0,31 ml (IQR 0,19-0,54) und es wurden im

Median vier (IQR 3-5) Biopsiestanzen entnommen. Insgesamt waren 70% der Patienten biopsienativ, d.h. ohne vorige negative Stanzbiopsie.

Nach der Stratifizierung der PI-RADS-Score-Verhältnissen zwischen Indexläsion und sekundärer Läsion betragen die jeweiligen Anteile 30% (Indexläsion mit PI-RADS 3 vs. sekundäre Läsion mit PI-RADS 3), 14% (Indexläsion mit PI-RADS 4 vs. sekundäre Läsion mit PI-RADS 3), 29% (Indexläsion mit PI-RADS 4 vs. sekundäre Läsion mit PI-RADS 4) und 27% (Indexläsion mit PI-RADS 5 vs. sekundäre Läsion mit PI-RADS 3/4/5). Dies zeigt eine ausgewogene Vertretung aller Strata.

Erstens, für diese jeweiligen Strata betragen die jeweiligen csPCa-Erkennungsraten nur basierend auf der Indexläsion 4,6%, 34%, 31% und 62 %.

Wenn die Biopsie der Indexläsion und der sekundären Läsion kombiniert wurden, stiegen die entsprechenden Raten auf 5,7%, 41%, 40% und 70%. Anders formuliert ergab eine Biopsie einer sekundären Läsion den zusätzlichen Nachweis eines csPCa in 1,1%, 6,3%, 9,1% und 8,4%.

Zweitens, für die gleichen Strata stiegen die jeweiligen csPCa-Erkennungsraten für die kombinierte Biopsie von Indexläsion, sekundärer Läsion und systematischer Biopsie auf 8%, 42%, 47% und 73%. D.h. eine systematische Biopsie ergab den zusätzlichen Nachweis eines csPCa in 2,3%, 1,3%, 6,7% bzw. 3,2%.

Die Gesamtentdeckungsraten von csPCa bei der Biopsie allein der Indexläsion im Vergleich zur Biopsie der Indexläsion und der Sekundärläsion betrug 32% bzw. 38% ($p=0,035$).

Die entsprechende mediane Anzahl der gezielten Biopsiestanzen betrug 5 (IQR 4-6) gegenüber 9 (IQR 7-11; $p<0,001$). Verglichen mit der csPCa-Rate von 38% bei der Biopsie von der Indexläsion und der sekundären Läsion würde das Biopsieprotokoll von Biopsie der Indexläsion, der sekundären Läsion und der systematischen Biopsie zu einer höheren csPCa-Rate von 42% führen ($p=0,2$). Dieser statistisch unbedeutende Anstieg um 3,9% war jedoch mit einer signifikant höheren mittleren Anzahl von Biopsiestanzen verbunden, d. h. 25 (IQR 23-28) gegenüber 9 (IQR 7-11; $p<0,001$).

In der Subgruppe von 236 Männern mit einer ipsilateralen Index- und Sekundärläsion wurde bei 39 Männern (17%) durch die kontralaterale systematische Biopsie ein csPCa nachgewiesen, mit einer mittleren Anzahl von 7 Biopsiestanzen (IQR 5-8). In der engeren Untergruppe von 131 Männern mit einer ipsilateralen Index- und Sekundärläsion, bei denen die gezielte Biopsie kein csPCa nachweisen konnte, wurde bei der kontralateralen systematischen Biopsie jedoch nur bei 5 Männern (3,8%) ein csPCa entdeckt, mit einer medianen Anzahl von 6 Biopsiestanzen (IQR 5-8).

Die MVA bestätigte die PI-RADS-Strata aus unseren univariablen Analysen als positiven Prädiktor für das csPCa (Indexläsion von PI-RADS 5 vs. sekundäre Läsion von PI-RADS 5 [REF. Indexläsion von PI-RADS 3 vs. sekundäre Läsion von PI-RADS 3] OR 28,0 95% CI 12,4-51,9; $p < 0,001$).

Positive Prädiktoren waren auch das Alter des Patienten (OR 1,08 95% CI 1,05-1,12; $p < 0,001$), die PSA-Dichte (OR 3,78 95% CI 2,48-5,95; $p < 0,001$) und die Anzahl der kontralateralen Biopsiestanzen bei der systematischen Biopsie (OR 1,14 95% CI 1,04-1,26; $p = 0,005$), während die Anzahl der früheren Prostatabiopsien negativ war (OR 0,57 95% CI 0,41-0,78; $p < 0,001$). Die AUCs mit und ohne Inklusion einer systematischen Biopsie waren ähnlich: 87,1% bzw. 86,6%.

Die schwierige Diagnostik von multifokalen PCa mit mpMRT und TBx und die anhaltende Debatte über den prognostischen Wert der Indexläsion und einer sekundären Läsion¹³⁻¹⁸ zeigen, dass ein ungedeckter Bedarf an der weiteren Optimierung von Protokollen für die gezielte Biopsie besteht. In früheren Serien wurden beispielsweise die Schonung der Transitionalzone³¹, die primäre gezielte Biopsieentnahme in schwierigen anatomischen Regionen wie der anterioren⁹ oder apikalen³² Prostata, die Reduzierung der Anzahl gezielter Biopsiestanzen auf nur zwei pro Läsion oder die Durchführung gezielter Biopsien ohne systematische Biopsie^{8, 33, 34} untersucht. Trotz dieser Bemühungen gibt es nur wenige Serien, die sich auf sekundäre Läsionen konzentrieren. Daher haben wir retrospektiv verschiedene Biopsieprotokolle und ihre Leistung bei der Erkennung von csPCa in dem spezifischen multifokalen Szenario von mpMRT PCa verdächtigen Indexläsion und sekundären Läsionen bewertet.

Unsere Studie zeigt mehrere wichtige Ergebnisse: Erstens zeigte die Stratifizierung nach dem PI-RADS-Verhältnis zwischen der Indexläsion und der sekundären Läsion, dass jede Schicht in unserer Studienkohorte angemessen vertreten war (14% bis 30%). Mindestens zwei mpMRT PI-RADS ≥ 3 Läsionen wurden bei etwa der Hälfte unserer ursprünglichen Kohorte festgestellt. Eine solche Läsions-Multifokalität ist häufig und steht im Einklang mit früheren Serien^{25, 28}. Daher ist eine klare Empfehlung, wie mit einer sekundären Läsion umzugehen ist und wie sie in die gesamte gezielte Biopsiestrategie integriert werden kann, allein schon wegen ihres häufigen Auftretens dringend erforderlich.

Zweitens stiegen in unserer multifokalen Kohorte die csPCa-Raten erwartungsgemäß je nach PI-RADS-Score und Umfang des Biopsieprotokolls an. Insbesondere stieg die zusätzliche csPCa-Ausbeute bei sekundären Läsionen je nach PI-RADS-Score von 1,1% (Indexläsion von PI-RADS 3 vs. sekundäre Läsion von PI-RADS 3), 9,1% (Indexläsion von PI-RADS 3 vs. sekundäre Läsion von PI-RADS 4) auf 8,4% (Indexläsion von PI-RADS 5 vs. sekundäre Läsion von PI-RADS 3/4/5). Insgesamt erscheint die zusätzliche csPCa-Ausbeute durch die sekundäre Läsion bescheiden, ist aber statistisch signifikant im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der Indexläsion. Um die klinische Anwendbarkeit zu erleichtern, sollte das Targeting der sekundären Läsion daher die Merkmale der sekundären Läsion berücksichtigen und als weitgehend unabhängig von der Indexläsion betrachtet werden.

Drittens hatte der Referenzstandard der kombinierten gezielten Biopsie der Indexläsion und einer sekundären Läsion sowie der systematischen Biopsie eine leicht und statistisch nicht signifikant höhere csPCa-Rate von 3,8% im Vergleich zur gezielten Biopsie nur der Indexläsion und der sekundären Läsion. Das letztgenannte Biopsieprotokoll ist auf die onkologische Sicherheit ausgerichtet und geht möglicherweise auf Kosten einer höheren biopsiebedingten Morbidität einher^{29, 30}. Bemerkenswert ist, dass durch die gezielte Biopsie der Indexläsion und einer sekundären Läsion im Median 16 Biopsiestanzen eingespart werden konnten, verglichen mit der kombinierten gezielten Biopsie der Indexläsion und einer sekundären Läsion sowie der systematischen Biopsie (9 vs. 25, $p < 0,001$). Dies deutet auf ein großes Potenzial für eine geringere biopsiebedingte Morbidität oder geringere Unannehmlichkeiten für den Patienten hin, einschließlich Schmerzen, Hämaturie und Miktionsverschlechterung^{29, 30, 35, 36}. Es könnte insbesondere

denjenigen zugutekommen, die sich einer transperinealen gezielten Biopsie in Lokalanästhesie unterziehen. Trotz dieses vielversprechenden unmittelbaren Nutzens ist jedoch zu beachten, dass die gezielte Biopsie der Indexläsion und der sekundären Läsion ein Protokoll ist, das nur auf der gezielten Biopsie beruht, was mit einem höheren Risiko einer Gleason-Grad-Gruppe-Inflation und einer potenziellen Überbehandlung verbunden ist, wie kürzlich von Vickers berichtet wurde³⁷.

Viertens ist es von größter Bedeutung, das jeweilige klinische Szenario zu berücksichtigen, z. B. die Erkennung von csPCa (wie in unserer Studie) im Vergleich zum Prostatamapping. Um diesen wichtigen Unterschied hervorzuheben, haben wir zusätzliche Analysen bei einer Untergruppe von Patienten mit ipsilateraler Indexläsion und einer sekundären Läsion und mpMRT-negativer kontralateraler Seite durchgeführt. Bei diesen Männern fanden wir bei der kontralateralen systematischen Biopsie erhebliche csPCa-Raten von 17%. Diese Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit einer kontralateralen systematischen Biopsie hin, wenn die Indexläsion und die Sekundärläsion ipsilateral sind. Ein solches kontralaterales Prostatamapping wäre für die Planung einer Prostatektomie im Hinblick auf eine Nervschonung oder der Planung einer fokalen Therapie von entscheidender Bedeutung. Die fokale Therapie basiert auf dem Ausschluss eines weiteren PCa in einem anderen Prostatasegment^{38, 39}, während sich unsere Studie auf zusätzliche csPCa-Befunde bei Vorliegen einer Indexläsion und einer sekundären Läsion konzentriert.

Schließlich bestätigte unsere MVA unsere PI-RADS-Risikostrata von Indexläsion vs. sekundärer Läsion und zeigte, dass die Anzahl der kontralateralen Biopsiestanzen der systematischen Biopsie ein unabhängiger Prädiktor für das csPCa war, obwohl die Genauigkeit des Modells praktisch identisch war, wenn es nicht berücksichtigt wurde (AUC 87,1% vs. 86,6%).

Zu den Einschränkungen unserer Studie gehören ihr retrospektives Design und die fehlende Erfassung von Biopsiekomplikationen, die unsere Hypothese eines höheren Morbiditätsprofils aufgrund einer höheren Anzahl von Biopsiestazen untermauern würde.

Zweitens sind unsere Ergebnisse möglicherweise nicht verallgemeinerbar, da Patienten mit einer niedrigeren Auflösung der Bildgebung, mit einem anderen

mpMRT/transrektalen-Ultraschall-Fusionsverfahren oder mit einer geringeren Anzahl von Biopsiestanzen aus jeder Läsion untersucht wurden. Darüber hinaus wurden mpMRT-Untersuchungen in externen Einrichtungen (41%) durchgeführt, die möglicherweise unterschiedliche mpMRT-Aufnahmeprotokolle und mpMRT-Interpretationen aufweisen. Diese Faktoren können zur Variabilität der MRT-basierten PCa-Diagnostik beitragen. Trotz der internen mpMRT-Überprüfung stellen diese potenzielle Variabilität und die potenziellen Unzulänglichkeiten unserer Analysen jedoch reale Daten aus einem nichtakademischen Zentrum dar⁴⁰. Drittens waren 99 % der Patienten in unserer Studie europäische Kaukasier, was weitere biostatistische Analysen nach ethnischer Zugehörigkeit erschwert.

10. Fazit

Die gezielte Biopsie von sekundären Läsionen kann in den meisten klinischen Szenarien wertvolle diagnostische Informationen liefern und sollte bei den meisten gezielten Biopsieprotokollen nicht ausgelassen werden. Wenn eine gezielte Biopsie der Indexläsion und der sekundären Läsion durchgeführt wird, ist die systematische Biopsie nur von begrenzter Aussagekraft bei der csPCa Gesamtdetektion. Sind jedoch die Indexläsion und die sekundäre Läsion ipsilateral lokalisiert, sollte eine kontralaterale systematische Biopsie empfohlen werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn Informationen über den Prostatalappen zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, z.B. bei nervenschonenden oder fokalen Therapieansätzen. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse auf ein großes Potenzial hin, die Anzahl der Biopsiestanzen bei der systematischen Biopsie und die damit verbundene potenzielle Morbidität zu verringern.

Somit rechtfertigen unsere Ergebnisse eine prospektive Auswertung, um den Umfang der kombinierten gezielten und systematischen Biopsie bei multifokalen PCa-verdächtigen mpMRT-Läsionen zu modifizieren und zu optimieren.

11. Referenzen

1. Donovan, J., Hamdy, F., Neal, D. et al.: Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. 2003
2. Walz, J., Graefen, M., Chun, F. K.-H. et al.: High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *European urology*, **50**: 498, 2006
3. Shariat, S. F., Roehrborn, C. G.: Using biopsy to detect prostate cancer. *Reviews in Urology*, **10**: 262, 2008
4. Zaytoun, O. M., Moussa, A. S., Gao, T. et al.: Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *The Journal of urology*, **186**: 850, 2011
5. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E. et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, **79**: 243, 2021
6. Jacewicz, M., Günzel, K., Rud, E. et al.: Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022
7. Drost, F. H., Osses, D. F., Nieboer, D. et al.: Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **4**: CD012663, 2019
8. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M. et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, **378**: 1767, 2018
9. Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D. et al.: Anterior Localization of Prostate Cancer Suspicious Lesions in 1,161 Patients Undergoing Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Targeted Biopsies. *J Urol*, **200**: 1035, 2018
10. Rouvière, O., Puech, P., Renard-Penna, R. 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*, **20**: 100, 2019
11. Eklund, M., Jaderling, F., Discacciati, A. et al.: MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*, **385**: 908, 2021
12. Le, J. D., Tan, N., Shkolyar, E. et al.: Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*, **67**: 569, 2015
13. Noguchi, M., Stamey, T. A., McNeal, J. E. et al.: Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol*, **170**: 459, 2003
14. Masterson, T. A., Cheng, L., Mehan, R. M. et al.: Tumor focality does not predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*, **186**: 506, 2011
15. Mouraviev, V., Villers, A., Bostwick, D. G. et al.: Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int*, **108**: 1074, 2011
16. Rice, K. R., Furusato, B., Chen, Y. et al.: Clinicopathological behavior of single focus prostate adenocarcinoma. *The Journal of urology*, **182**: 2689, 2009
17. Stamey, T. A., McNeal, J. E., Yemoto, C. M. et al.: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*, **281**: 1395, 1999
18. Ahmed, H. U., Dickinson, L., Charman, S. et al.: Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study. *Eur Urol*, **68**: 927, 2015
19. Boutros, P. C., Fraser, M., Harding, N. J. et al.: Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer. *Nat Genet*, **47**: 736, 2015

20. Cooper, C. S., Eeles, R., Wedge, D. C. et al.: Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nature Genetics*, **47**: 367, 2015
21. Ge, R., Wang, Z., Cheng, L.: Tumor microenvironment heterogeneity an important mediator of prostate cancer progression and therapeutic resistance. *NPJ Precis Oncol*, **6**: 31, 2022
22. Chen, E., Cario, C. L., Leong, L. et al.: Cell-Free DNA Detection of Tumor Mutations in Heterogeneous, Localized Prostate Cancer Via Targeted, Multiregion Sequencing. *JCO Precis Oncol*, **5**, 2021
23. Turkbey, B., Mani, H., Aras, O. et al.: Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. *J Urol*, **188**: 1157, 2012
24. Rosenkrantz, A. B., Mendrinis, S., Babb, J. S. et al.: Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *J Urol*, **187**: 2032, 2012
25. Stabile, A., Barletta, F., Motterle, G. et al.: Optimizing prostate-targeted biopsy schemes in men with multiple mpMRI visible lesions: should we target all suspicious areas? Results of a two institution series. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **24**: 1137, 2021
26. Schoots, I. G.: MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol*, **7**: 70, 2018
27. Leyh-Bannurah, S. R., Kachanov, M., Beyersdorff, D. et al.: 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, 2020
28. Ahdoot, M., Wilbur, A. R., Reese, S. E. et al.: MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, **382**: 917, 2020
29. Pepe, P., Aragona, F.: Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, **81**: 1142, 2013
30. Zisman, A., Leibovici, D., Kleinmann, J. et al.: The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. *J Urol*, **166**: 2242, 2001
31. Kachanov, M., Leyh-Bannurah, S. R., Roberts, M. J. et al.: Optimizing Combined Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Targeted and Systematic Biopsy Strategies: Sparing the Multiparametric MRI-Negative Transitional Zone in Presence of Exclusively Peripheral Multiparametric MRI-Suspect Lesions. *J Urol*, **207**: 333, 2022
32. Leyh-Bannurah, S. R., Boiko, S., Beyersdorff, D. et al.: Pan-segmental intraprostatic lesions involving mid-gland and apex of prostate (mid-apical lesions): assessing the true value of extreme apical biopsy cores. *World J Urol*, 2022
33. Hansen, N. L., Barrett, T., Lloyd, T. et al.: Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int*, **125**: 260, 2020
34. Porpiglia, F., De Luca, S., Passera, R. et al.: Multiparametric Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization. *J Urol*, **198**: 58, 2017
35. Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R. et al.: Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, **71**: 353, 2017
36. Liss, M. A., Ehdai, B., Loeb, S. et al.: An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol*, **198**: 329, 2017
37. Vickers, A. J.: Effects of magnetic resonance imaging targeting on overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European Urology*, **80**: 567, 2021
38. Tay, K. J., Scheltema, M. J., Ahmed, H. U. et al.: Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **20**: 294, 2017

39. Donaldson, I. A., Alonzi, R., Barratt, D. et al.: Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol*, **67**: 771, 2015
40. Ahdoot, M., Lebastchi, A. H., Long, L. et al.: Using Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) Scores to Select an Optimal Prostate Biopsy Method: A Secondary Analysis of the Trio Study. *Eur Urol Oncol*, **5**: 176, 2022

12. Zusammenfassung (Deutsch)

Zielsetzungen: Bewertung der diagnostischen Ausbeute der konsekutiven transperinealen gezielten Biopsie (TBx) von mpMRT-Index (IL) und sekundärer Läsion (SL) sowie der additiven systematischen Biopsie (SBx) bei Patienten, die eine kombinierte TBx+SBx der Prostata erhielten.

Materialien und Methoden: Von 1.467 Patienten mit TBx+SBx wurden die Analysen auf 571 Patienten mit IL+SL, PI-RADS \geq 3, beschränkt. IL wurde definiert als Läsion mit dem höchsten PI-RADS-Score und/oder dem größten Läsionsvolumen im Gegensatz zu SL. Wir verglichen retrospektiv die Rate an klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPCa) (d. h. Gleason-Grad-Gruppe \geq 2) zwischen IL+SL und IL+SL+SBx. Subgruppenanalysen bei Männern mit ipsilateraler IL+SL konzentrierten sich auf die kontralaterale SBx. Multivariable logistische Regressionsanalysen (MVA) zur Vorhersage von csPCa umfassten Alter, frühere Biopsien, PSA-Dichte, jeweilige IL/SL-Volumina, -Seitenverhältnis, -PI-RADS-Strata und Anzahl der TBx- und SBx-Biopsate.

Ergebnisse: Die csPCa-Raten für IL+SL vs. IL+SL+SBx betragen 38% vs. 42% ($p=0,2$). Dies ging einher mit einer signifikant höheren medianen Anzahl von Biopsaten (9 vs. 25; $p<0,001$). In der Untergruppe mit ipsilateralem IL+SL ($n=236$) wurde bei der kontralateralen SBx in 17% ein csPCa entdeckt. In der engeren Untergruppe mit ipsilateraler IL+SL ($n=131$) ohne csPCa wurde bei der kontralateralen SBx in 3,8% ein csPCa entdeckt. Die MVA bestätigte die kontralaterale SBx als unabhängigen Prädiktor. Das Model schnitt aber ohne SBx-Information ähnlich ab (AUC 87,1% vs. 86,6%).

Schlussfolgerung: Die TBx einer SL sollte aufgrund der zusätzlichen diagnostischen Informationen in TBx-Protokolle aufgenommen werden. Bei der TBx von IL+SL ist die zusätzliche SBx jedoch nur von begrenzter Aussagekraft bzgl. der csPCa-Gesamtdetektion. Wenn IL+SL jedoch in der mpMRT ipsilateral lokalisiert sind, sollte ggf. eine kontralaterale SBx empfohlen werden, um den kontralateralen Prostatalappen zu charakterisieren, wenn es von der medizinischen Fragestellung her relevant ist. Unsere Ergebnisse zeigen ein großes Potenzial zur Reduktion der entnommenen SBx-Biopsate auf, mit besserer Verträglichkeit des Patienten und potentieller Reduktion der Morbidität. Unsere Studienergebnisse unterstützen eine prospektive Auswertung.

13.Zusammenfassung (Englisch)

Objectives: To assess the diagnostic yield of consecutive transperineal targeted biopsy (TBx) of mpMRI index- (IL) and secondary lesion (SL) and additive systematic biopsy (SBx) in patients who received combined TBx+SBx of prostate.

Materials and Methods: Of 1,467 patients with TBx+SBx, analyses were restricted to 571 patients with IL+SL, PI-RADS \geq 3. IL was defined as having the greatest PI-RADS score and/or lesion volume as opposed to SL. We retrospectively compared clinically significant prostate cancer (csPCa) rates (i.e.Gleason Grade Group \geq 2) between IL+SL and IL+SL+SBx. Subgroup analyses in men with ipsilateral IL+SL focused on contralateral SBx. Multivariable logistic regression analyses (MVA) to predict any csPCa included age, previous biopsies, PSA density, respective IL/SL-volumes, -side relation, -PI-RADS strata and number of TBx and SBx cores.

Results: CsPCa rates for IL+SL vs. IL+SL+SBx were 38% vs. 42% ($p=0.2$) at expense of significantly higher median number of biopsy cores (9 vs.25; $p<0.001$). In the subgroup with ipsilateral IL+SL($n=236$), contralateral SBx detected csPCa in 17%. In the narrower subgroup with ipsilateral IL+SL ($n=131$) without any csPCa, contralateral SBx detected csPCa in 3.8%. MVA confirmed contralateral SBx as independent predictor, but performed similarly without SBx information (AUC 87.1% vs. 86.6%).

Conclusion: TBx of SL should be included in TBx protocols due to added diagnostic information. However, for TBx of IL+SL additional SBx is of limited informative value in terms of overall csPCa detection. However, when IL+SL are ipsilateral, contralateral SBx should be recommended for purpose of prostate lobe information. Our results indicate great potential to reduce SBx cores and associated potential morbidity and warrant prospective evaluation.

14. Erklärung des Eigenanteils an Publikation

Die Studienidee entstammt meiner Person und PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah.

Zunächst wurde die systematische Literatursuche von mir (Pawel Rachubinski) durchgeführt. Es wurden die wichtigsten Datenbanken (Pubmed, Web of Science, Google Scholar, Cochrane) durchsucht. Die wichtigsten Veröffentlichungen zum multifokalen PCa wurden von mir und PD Dr. med. Leyh-Bannurah geprüft. Unsere Analyse ergab eine limitierte Datenlage zu Biopsiestrategien bei multifokalem PCa. Erstens waren die Kohorten sehr klein, zweitens sind viele Publikationen älter, und beziehen sich ausschließlich auf die systematische Prostatabiopsie.

Anschließend wurde auf Basis dieser Studienidee und weiteren Fusionsbiopsie-assoziierten Studien, die sich gegenwärtig in Planung befinden, die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie Datenbank entworfen, zu der ein positives Votum der Ärztekammer Westfalen Lippe vorliegt (AZ 2020-423-f-S). Unter Anleitung von PD Dr. med. Leyh-Bannurah habe ich die komplette Datenbank erstellt:

Die Daten wurden aus verschiedenen Quellen gesammelt – klinische und pathologische Daten aus dem internen Patientenverwaltungssystem IMedOne® (T-Systems, Frankfurt am Main, Deutschland), Rohdaten der 3D Koordinaten und der Stanzlokalisationen aus dem Fusionsbiopsiegerät Biopsee® (Medcom, Darmstadt, Deutschland) selbst und aus dem radiologischen PACS-System Centricity™ Universal Viewer (GE Healthcare, Chicago, USA). Neben klinisch/pathologischen Daten (Alter, PSA, klinisches Tumorstadium, MRT Parameter etc.) wurde jede entnommene Biopsiestanze und ihre Lokalisierung einschließlich der Koordinaten der Entnahme gespeichert (d.h. sog. Level 2 Datenbank). Die zusätzlichen Daten wurden aus unseren pathologischen Berichten extrahiert. Die endgültige Datenbank umfasste etwa 44000 Zeilen mit verschiedenen hoch aufgelösten Datenpunkten von 1467 Patienten zum Zeitpunkt August 2021. Um so viele Daten zu sammeln, war es notwendig, moderne Technologien auf dem Gebiet der Texterkennung (sog. Natural Language Processing) und Verarbeitung natürlicher Sprache einzusetzen. Angewendet wurden von mir entwickelte Skripte, um z.B. standardisierte pathologische Berichte in datenbankfähige Einträge automatisch umzuwandeln.

Diese Datenbank wird weiterhin prospektiv gepflegt, und weitere wissenschaftliche Publikationen zur perinealen Fusionsbiopsie sind in Vorbereitung.

Anschließend erfolgte eine detaillierte Bereinigung, Konsistenzprüfung und ggf. manuelle Korrektur der Daten und anschließende Analyse der Daten durch mich unter Supervision durch PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah mit dem Statistikpaket für R (R-Foundation for Statistical Computing, Version 4.1.1). Nach statistischer Auswertung habe ich unter Supervision von Herrn Leyh-Bannurah das Manuskript verfasst. Es erfolgte mehrfache interne Revisionen durch Implementation kritischer Kommentare meiner Ko-Autoren. Es erfolgte anschließend nach interner Freigabe eine Submission beim Journal of Urology. Diese peer-reviewed Fachzeitschrift ist eine der renommiertesten Fachzeitschriften in der Welt für Originalartikel im Bereich der Urologie mit Impact Factor von 7.6 im Jahr 2021. Nach einer "major revision" wurden 30 Fragen von 6 Gutachtern beantwortet. Die vorgeschlagenen Änderungen, zusätzlichen Analysen und Ergänzungen wurden in die endgültige Veröffentlichung eingearbeitet. Letztendlich habe ich etwa 1150 Stunden für die Fertigstellung der gesamten Arbeit benötigt.

Die Ergebnisse wurden zudem auf dem internationalen Kongress der Europäischen Gesellschaft der Urologie (EAU22) vorgestellt. Die nächste Präsentation ist für Kongress der Deutschen Gesellschaft der Urologie (DGU 2022) Hamburg 09/2022 geplant.

15. Danksagung

Erstens, möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah für die Betreuung und Unterstützung, als auch das ausgezeichnete wissenschaftliche Mentoring bedanken. Im Weiteren möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeiter der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Gronau, die mir während der Erstellung meiner Promotion zur Seite viel geholfen haben und eine erfolgreiche Zusammenarbeit ermöglicht haben, bedanken. Hier soll vor allem PD Dr. med. Jörn H. Witt erwähnt werden.

Das wichtigste Dankeschön verleihe ich meiner Ehefrau, Frau Milena Rachubinska, die mich während der gesamten Arbeit ständig unterstützt hat.

16. Curriculum Vitae

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

17. Eidesstattliche Versicherung

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: Gronau, 22.08.2022.....

Rachubinski