

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Pathologie

Direktor: Prof. Dr. med. Guido Sauter

**Quantitativer Gleason-Score und integrativer quantitativer
Gleason-Score in mpMRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien der
Prostata**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Neele Charlotte Kreul Heckmann
aus Marl

Hamburg 2020

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **28.01.2021**

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Michael Rink**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Guido Sauter**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.2 MR-Diagnostik	9
2.3 Biopsieentnahme	9
2.4 Histologische Beurteilung	11
2.5 Statistik.....	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Allgemeine Parameter	13
3.2 Gleason-Befunde und PI-RADS.....	13
3.3 Trefferquote	19
3.4 Tumornachweis in radiologisch unverdächtigen Arealen	20
3.4.1 Patienten mit Tumornachweis ausschließlich in den systematischen Biopsien	22
3.4.2 Patienten mit Gleason 4+3=7 oder höher in den systematischen Biopsien	25
4. Diskussion.....	26
5. Zusammenfassung.....	33
6. Abstract	35
Literaturverzeichnis	36
Abkürzungsverzeichnis	39
Abbildungsverzeichnis	40
Tabellenverzeichnis	41
Danksagung	42
Lebenslauf.....	43
Eidesstattliche Versicherung	44

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. In Autopsiestudien und bei der Untersuchung von Zystoprostatektomiepräparaten, die aufgrund eines Harnblasenkarzinoms entnommen wurden, zeigte sich, dass bis zu 70% der 70-jährigen Männer ein Prostatakarzinom in ihrer Prostata tragen (Powell et al., 2010, Alsinnawi et al., 2012). Bei 50-jährigen Männern beträgt die Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom in der Prostata aufzuweisen bis zu 50% (Jahn et al., 2015). Die Mortalität des Prostatakarzinoms ist in den letzten 30 Jahren in der westlichen Welt deutlich zurückgegangen (Bray et al., 2018). Dies wird auf eine häufigere Früherkennung zurückgeführt. Mit der Untersuchung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum besteht eine außerordentlich gute Möglichkeit, Prostatakarzinome frühzeitig zu erkennen. Das PSA ist ein Protein, welches ausschließlich in der Prostata produziert wird und das in geringen Mengen immer auch im Serum nachweisbar ist. Der Serum-PSA-Wert ist prinzipiell proportional zu der in einem Menschen vorhandenen Menge an Prostataepithel. Die Prostataepithelmengde steigt naturgemäß bei der Entwicklung eines epithelialen Tumors (Karzinom) an, sodass auch der Serum-PSA-Wert ansteigt. Über die Sinnhaftigkeit eines systematischen PSA-Screenings bei Männern oberhalb eines bestimmten Alters wird ausgiebig diskutiert, weil durch diese Maßnahme nicht nur relevante Karzinome früh entdeckt und behandelt werden können, sondern auch viele klinisch irrelevante Tumore gefunden werden. Tatsächlich ist die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu sterben, deutlich geringer als die Wahrscheinlichkeit, daran zu erkranken. Zwar belegt das Prostatakarzinom den ersten Platz der häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland, jedoch ist die Letalität verhältnismäßig niedrig. In Deutschland betrug die Zahl der Prostatakarzinom-Todesfälle im Jahr 2016 14.417 und lag damit beispielsweise deutlich hinter den Todesfällen durch das Lungenkarzinom (RKI, 2019)

Bis vor wenigen Jahren verlief die Prostatakrebsdiagnostik in der Regel zweistufig. Nach der Feststellung eines pathologischen PSA-Werts wurde anschließend das Karzinom stanziobiotisch gesichert. Hierbei wurden aus der Prostata systematisch gefächert 8 bis 12 und gegebenenfalls auch mehr Biopsien entnommen. Im Falle eines Karzinomnachweises wurde daraufhin entschieden, ob und auf welche Art der Patient therapiert werden muss. Aufgrund der nachgewiesenermaßen meist guten Prognose eines Prostatakarzinoms wurde in den letzten Jahren vermehrt die Strategie der „aktiven Überwachung“ zur Anwendung gebracht. Hierbei werden Patienten mit Niedrigrisikosituation nicht primär behandelt, sondern kontinuierlich überwacht, sodass eine Tumorprogression frühzeitig entdeckt wird und dann eine kurative Therapie eingeleitet werden kann. Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie und der meisten anderen nationalen und

internationalen Organisationen schlagen aktuell vor, eine aktive Überwachung vereinfacht gesagt dann ins Auge zu fassen, wenn nicht mehr als zwei Prostatabiopsien tumorbefallen sind und wenn der Gleason-Score nicht größer als 6 ist (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2019). Diese Strategie weist allerdings einige Schwächen auf. Eine wesentliche ist, dass sehr viele Patienten, wenn sie mit der Krebsdiagnose konfrontiert sind, dazu neigen, sich auch bei niedriger Risikolage kurativ behandeln zu lassen. Ähnliches gilt für den behandelnden Urologen, der in Anbetracht der großen Verantwortung für die Nicht-Behandlung eines Karzinoms dem Patienten im Zweifelsfall eher zu einer Operation rät. Hinzu kommt außerdem die Ungenauigkeit im Gleason-Grading. Das Gleason-Grading ist ein Verfahren, das die Aggressivität eines Prostatakarzinoms auf Grund seiner histologischen Morphologie beschreibt und wie folgt angewandt wird (Sauter et al., 2016): Anhand der Drüsenarchitektur kann das vorliegende Karzinomgewebe in 5 verschiedene Muster (Gleason-Grade) mit steigender Entdifferenzierung eingeteilt werden, wobei Grad 1 und 2 in der Regel nicht mehr vergeben werden. Weitere Kriterien wie Zelltypen spielen hierbei keine Rolle. Der Gleason-Score kann dann auf zwei unterschiedliche Arten gebildet werden, je nachdem, ob es sich bei dem untersuchten Gewebe um eine Prostata-Biopsie oder um Gewebe aus einer radikalen Prostatektomie beziehungsweise einer transurethralen Resektion handelt. Im Falle einer Biopsie wird der Gleason-Score aus dem häufigsten im untersuchten Gewebe vorhandenen und dem am wenigsten differenzierten Gleason-Grad gebildet. Bei der radikalen Prostatektomie hingegen werden der häufigste und der zweithäufigste Gleason-Grad verwendet. Falls ein weiterer, höherer (also weniger differenzierter) Gleason-Grad vorhanden ist, kann dieser im Score als sogenannter Tertiärgrad ergänzt werden. Daraus ergeben sich folgende mögliche Gleason-Scores: 3+3, 3+4, 4+3, 4+4 (je gegebenenfalls ergänzt durch einen Tertiärgrad 5), 4+5, 5+4 und 5+5. Hierbei stellt 3+3 den Gleason-Score mit der günstigsten und 5+5 den Gleason-Score mit der ungünstigsten prognostischen Bedeutung dar. Das Gleason-Grading wurde erstmals 1966 beschrieben und wurde seitdem mehrfach modifiziert und angepasst (Gleason, 1966).

Die Bestimmung des Gleason-Scores durch den Pathologen unterliegt, wie zuvor bereits erwähnt, einer gewissen Ungenauigkeit. Diese sogenannte Interobservervariabilität liegt bei etwa 40%, sodass beispielsweise bei einem diagnostizierten Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 3+3 nicht sicher ist, ob nicht ein anderer Pathologe einen höheren, eventuell sogar einen deutlich höheren Gleason-Score diagnostiziert hätte (Lutz, 2016).

In den letzten Jahren wurde die Routinediagnostik des Prostatakarzinoms an vielen Zentren von einem zweistufigen in einen dreistufigen Prozess überführt. Hinzu kommt hierbei eine MR-Untersuchung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Prostata-MR, sofern es

von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt und beurteilt wird, ein Prostatakarzinom häufig lokalisieren kann, insbesondere dann, wenn es sich um einen über den Gleason-Score von 3+3=6 hinausgehenden „High-Grade-Tumor“ handelt (Schoots et al., 2015). Einige Studien, welche die Sensitivität und Spezifität der MR-Diagnostik beschreiben, sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die MR-Diagnostik erlaubt somit eine gezielte Punktion besonders verdächtiger Areale der Prostata und im Idealfall eine Nicht-Punktion radiologisch unverdächtigen Areale der Prostata. Rein konzeptuell sollte dies den Vorteil haben, dass weniger klinisch irrelevante Gleason-3+3-Karzinome entdeckt werden, welche dann, wenn sie dem Patienten und dem behandelnden Arzt bekannt sind, einen unangebrachten Behandlungsdruck entfachen würden. Auch das Verständnis der Gleason-Befunde und ihre Interpretation haben sich in den letzten Jahren geändert. Während früher die Gleason-Befunde in wenigen Gruppen zusammengefasst wurden (Gleason <6, 6, 7, >7, beziehungsweise 3+3, 3+4, 4+3, 8, 9-10) ist heute bekannt, dass die Differenzierung der Tumore nach den prozentualen Anteilen der Gleason 4- und 5-Anteile eine subtilere graduelle Einschätzung der Tumoraggressivität erlauben (sogenannter quantitativer Gleason-Score, Abbildung 1) (Sauter et al., 2016). Eine kontinuierliche Darstellung dieses differenzierteren Risikoprofils in Abhängigkeit von dem jeweiligen Gleason-Befund ist mit Hilfe des integrativen quantitativen Gleason-Scores (sogenannter IQ-Gleason) auf einer Skala von 0 (Gleason 3+3) bis 117,5 (Gleason 5+5) möglich (Sauter et al., 2018).

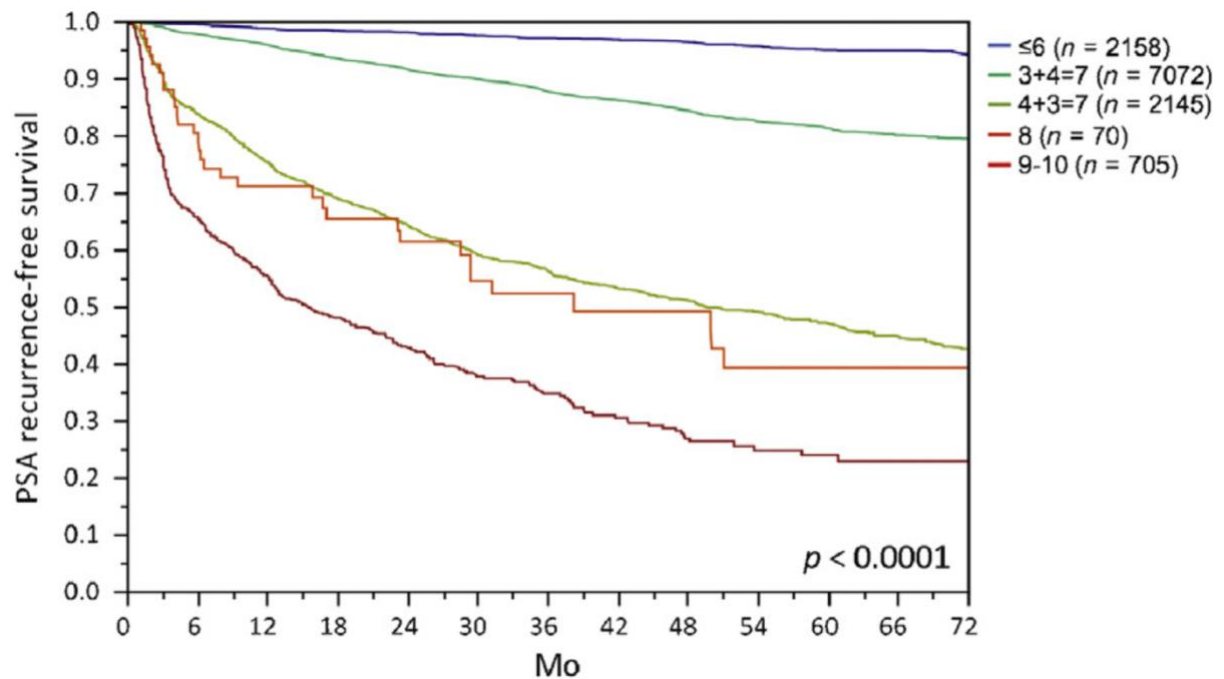
Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der MR/US-Fusionsbiopsie in der Detektion von Prostatakrebs in der Literatur

Autor (Jahr)	Sensitivität in %	Spezifität in %	Cut-Off Wert
<i>PI-RADS v1</i>			
Junker D. et al. (2013)	90,0	62,0	≥ PI-RADS 4
Woo S. et al. (2017)	89,0	73,0	≥ PI-RADS 4 bzw. 3*
Kasel-Seibert M. et al. (2016)	77,0	67,0	≥ PI-RADS 4
<i>PI-RADS v1 & v2</i>			
Borkowetz A. et al. (2017)	72,0	65,0	≥ PI-RADS 4
<i>PI-RADS v2</i>			
Jordan E.J. et al. (2017)	77,8	58,7	≥ PI-RADS 4
Seo J.W. et al. (2017)	89,9	69,6	≥ PI-RADS 4
Kim S.H. et al. (2017)	90,0	80,1	≥ PI-RADS 4

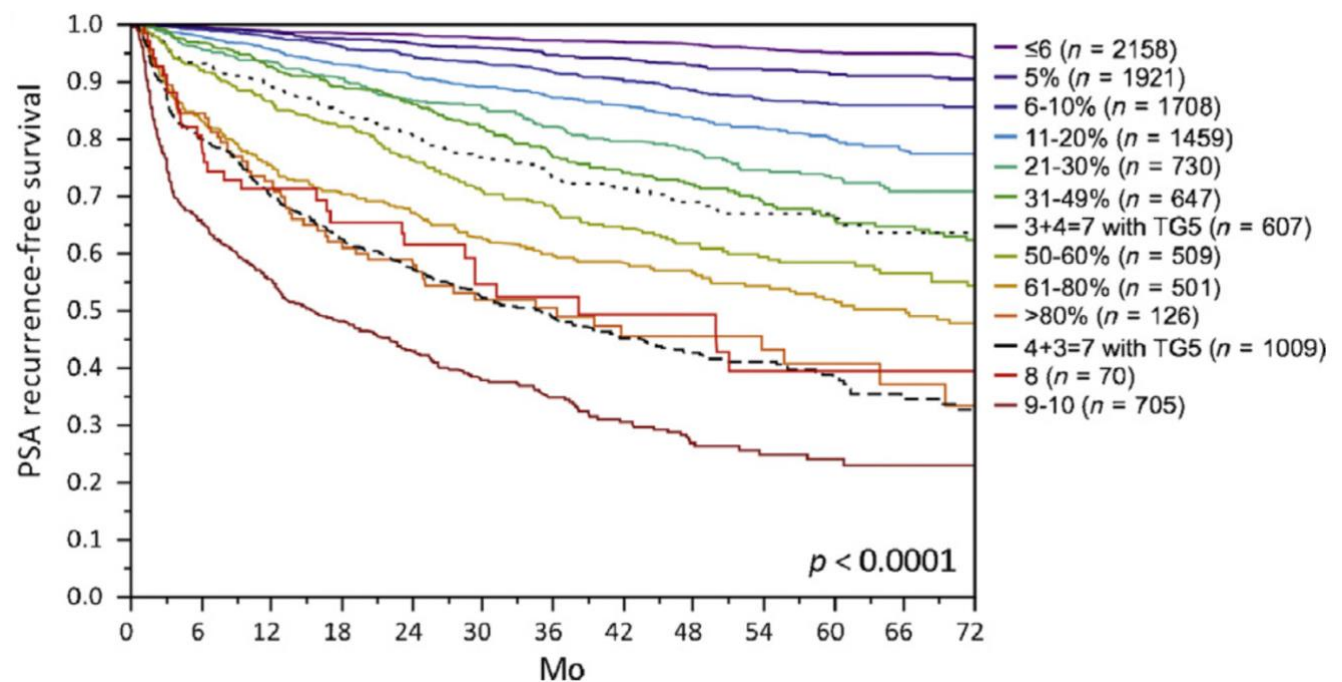
Anmerkungen. *Hierbei handelt es sich um eine gepoolte Sensitivität und Spezifität, in den einbezogenen Studien werden zum Teil unterschiedliche Cutoff-Werte verwendet. Quelle: Woo et al., 2017, Kasel-Seibert et al., 2016, Seo et al., 2017, Kim et al., 2017, Junker et al., 2013, Jordan et al., 2017, Borkowetz et al., 2017

Abbildung 1: Einfluss des Gleason-Scores auf die Patientenprognose (PSA-Rezidiv-freies Überleben) aus Sauter et al.: „Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens“ (Sauter et al., 2016)

a) Prognosegruppen nach klassischem Gleason-Score: PSA-Rezidiv-freies Überleben



b) Prognosegruppen nach quantitativem Gleason-Score (Anteil des Gleason 4-Musters in Prozent): PSA-Rezidiv-freies Überleben



MR-Befunde der Prostata werden üblicherweise nach dem „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (kurz: PI-RADS) klassifiziert. Auch das PI-RADS-System ist in kontinuierlicher Entwicklung. Die erste Version dieser Klassifikation wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) definiert und versorgt den Untersucher mit einem Schema zur Kategorisierung und Übermittlung der Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Prostatakarzinoms nach einer 5-Punkte-Likert-Skala (Barentsz et al., 2012). Die Bedeutung des jeweiligen Punktwertes ist in Tabelle 2 dargestellt. Ziel der Einführung des PI-RADS war es einerseits, minimale technische Parameter für die Durchführung der Prostata-MRT festzulegen und andererseits, durch Standardisierung der Terminologie und des Inhalts radiologischer Befundberichte den Nutzen der mpMRT für gezielte Biopsien sowie für das Therapiemanagement zu verbessern. Die 2015 vorgeschlagene Version 2 bringt nun, basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen zur klinischen Performance des PI-RADS v1, einige Neuerungen mit sich (Weinreb et al., 2016). Hierzu zählen unter anderem die Einführung einer dominanten Sequenz je nach Lage der radiologischen Läsion, ein erweitertes Mapping und die Berücksichtigung der Läsionsgröße. Die Überlegenheit des PI-RADS v2 gegenüber der ersten Version ist noch nicht endgültig bestätigt. Es wird aber von einer verbesserten Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität berichtet (Woo et al., 2017, Tan et al., 2017).

Tabelle 2: Bedeutung des jeweiligen PI-RADS-Scores in Bezug auf die Malignität eines vorliegenden MRT-Befundes der Prostata

PI-RADS-Score	Bedeutung
1	Höchstwahrscheinlich benigne
2	Wahrscheinlich benigne
3	Unklarer Befund
4	Wahrscheinlich maligne
5	Höchstwahrscheinlich maligne

Quelle: Barentsz et al., 2012

Während frühere vergleichende Untersuchungen die klassischen Gleason-Score-Gruppen mit dem PI-RADS-System in Beziehung gesetzt hatten, fehlen bisher Studien, welche das differenziertere quantitative oder integrierte quantitative Gleason-Gradierungssystem mit dem PI-RADS vergleichen. Um diesen Zusammenhang zu klären, beschreibt die vorliegende Studie Pathologie und MR-Befunde von insgesamt 360 Patienten, welche von 2015 bis 2017 in der urologischen Privatpraxis Dr. T. Dill und Dr. M. Lühr in Heidelberg bioptisch untersucht wurden und die entsprechenden histopathologischen Befunde, die am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhoben wurden.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst sämtliche 360 Patienten, welchen zwischen dem 15.07.2015 und dem 21.04.2017 in der urologischen Privatpraxis Dill-Löhr in Heidelberg eine Prostatabiopsie entnommen wurde. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,6 Jahre (40-91 Jahre, Median 66 Jahre).

2.2 MR-Diagnostik

Alle MR-Befunde wurden mit 3-Tesla-Geräten durchgeführt, überwiegend in der Praxis Radiologie Nuklearmedizin Adickensallee in Frankfurt, vereinzelt auch im Radiologischen Versorgungszentrum Ostwestfalen, sowie der Alta Klinik Gütersloh und der radiologischen Praxis Dr. med. Bernhard Müssig in Schwäbisch Hall. Bei allen Patienten wurden multiparametrische MR-Untersuchungen in der T2w-Sequenz (T2-weighted imaging, T2WI), der diffusionsgewichteten MRT (Diffusion weighted imaging, DWI) und der dynamischen kontrastmittelgestützten MRT (Dynamic contrast enhanced MRI, DCE MRI) durchgeführt und in einigen Fällen, wie im Rahmen der ersten Version der PI-RADS-Klassifikation zulässig, durch eine MR-Spektroskopie (MR spectroscopy imaging, MRSI) ergänzt. Den detektierten Läsionen wurde in jeder Sequenz entsprechend dem Befundungsschema der PI-RADS-Klassifikation Version 1 ein Punktwert auf einer 5-Punkte-Likert-Skala zugeordnet (sogenannter PI-RADS-Score). Diese Punktwerte wurden dann anhand eines in vorherigen Publikationen etablierten Schemas in einen Gesamt-PI-RADS-Score für die jeweilige Läsion umgewandelt (Rothke et al., 2013). Insgesamt fanden sich bei den 360 Patienten 563 verschiedenen radiologische Läsionen, darunter 189 mit PI-RADS 5, 181 mit PI-RADS 4, 152 mit PI-RADS 3 und 11 mit PI-RADS 2.

2.3 Biopsieentnahme

Die Biopsieentnahme erfolgte nach einem standardisierten Vorgehen in den Räumen der Privatpraxis Dill-Löhr. Dabei wurde mit dem BioJet-System ein Fusionsbild aus Ultraschall und zuvor angefertigter MR-Aufnahme erzeugt und die Läsionen gezielt punktiert. Zudem wurden weitere Biopsien entnommen, welche in der Umgebung der radiologischen Herde oder an anderen strategisch relevanten Stellen lagen, um zu klären, ob der Tumorbefall einseitig oder beidseitig besteht. Mit jeder Biopsie wurde den Pathologen eine ausgedehnte Befunddokumentation zur Verfügung gestellt. Diese umfasste den schriftlichen Radiologiebericht mit einer tabellarischen und schematischen Darstellung jeder Läsion und ihres zugeordneten PI-RADS-Scores (Beispiel in Abbildung 2), eine Bilddokumentation der Biopsieentnahmestellen sowohl für jede Stanze einzeln als auch summarisch in Bezug auf

die zuvor in der MRT detektierten Läsionen (Beispiel in Abbildung 3), sowie eine vom Urologen angefertigte schematische Darstellung der suspekten Läsionen mit der Lage der systematischen Biopsien.

Abbildung 2: Beispiel eines radiologischer Befundberichts

a) Tabellarische Darstellung des PI-RADS-Scores nach Läsion und Sequenz

PI-RADS Score: 4 TZ Basis und Mitte rechts 09-11 Uhr; formal 4 PZ rechts Mitte mit Übergang Apex und Basis 07-08 Uhr

	T2 PZ	T2 TZ	DWI	DCE
Läsion 1		4	4	4
Läsion 2	4		4	5
Läsion 3				
Läsion 4				

Befundung gemäß ESUR Prostata MR Guidelines 2012. Eur. Radiology (2012) 22: 746-757

PI-RADS Score:

- 1: Klinisch signifikantes Prostata Ca sehr unwahrscheinlich
- 2: Klinisch signifikantes Prostata Ca unwahrscheinlich
- 3: Klinisch signifikantes Prostata-Ca ist fraglich
- 4: Klinisch signifikantes Prostata-Ca ist wahrscheinlich
- 5: Klinisch signifikantes Prostata-Ca ist sehr wahrscheinlich

b) Schematische Darstellung der Lage der Läsionen

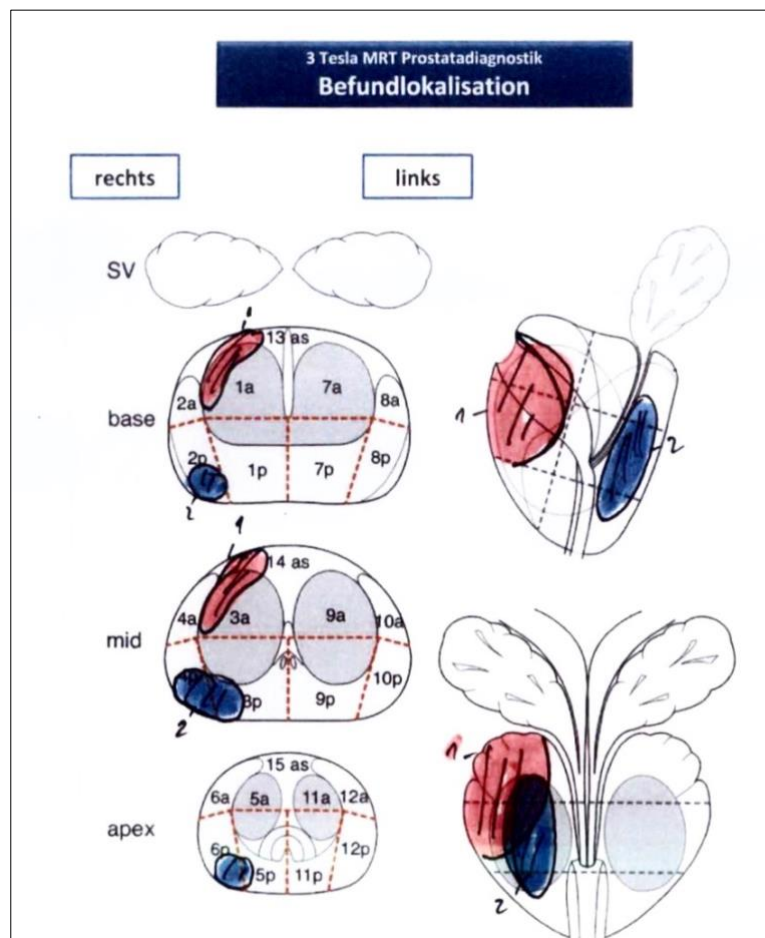
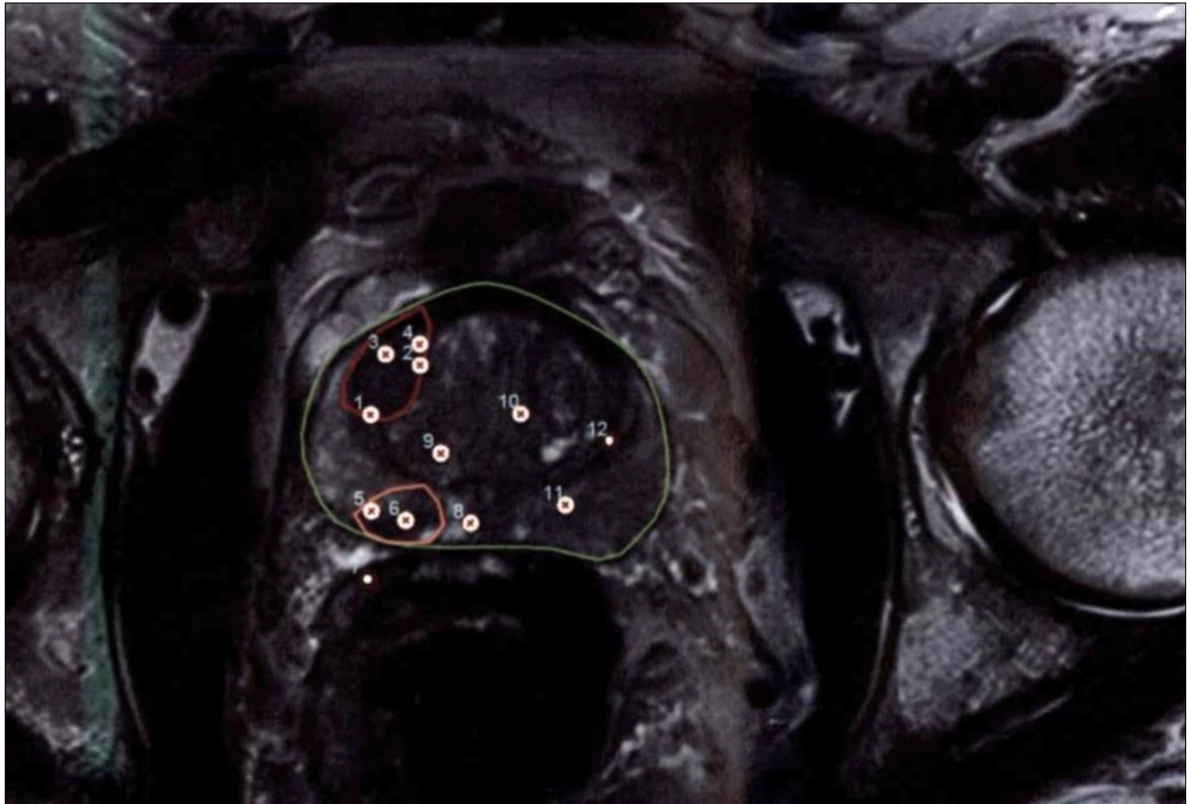


Abbildung 3: Beispiel für die Dokumentation einer MR/US-Fusionsbiopsie: Lokalisation der Läsionen (rote Umrandung), sowie der gezielten und systematischen Biopsien (weiße Markierungen)



2.4 Histologische Beurteilung

Alle Biopsien wurden am Institut für Pathologie des UKE im Team Uropathologie untersucht. Das Team umfasst jeweils 3 bis 5 Fachärzte mit spezieller Erfahrung auf dem Gebiet der Uropathologie, welche ihre Interpretation des Gleason-Gradings durch kontinuierliche Interobserver-Tests weitestgehend angeglichen haben. Von jeder einzelnen entnommenen Biopsie wurden die folgenden Parameter registriert:

1. Tumورlänge in mm
2. Prozentualer Anteil Gleason 3
3. Prozentualer Anteil Gleason 4
4. Prozentualer Anteil Gleason 5

Aufgrund dieser Befunde wurde für jede einzelne radiologisch identifizierte Läsion ein traditioneller (Kategorien, Prognosegruppen) und ein quantitativer Gleason-Score

bestimmt, basierend auf den insgesamt ermittelten prozentualen Anteilen von Gleason 3, 4 und 5. Falls weitere Biopsien in der Umgebung einer radiologischen Läsion einen histologisch gleichartigen Tumor aufwiesen, wurde postuliert, dass sich der Tumor weiter ausdehnt als radiologisch angenommen und die neben der radiologischen Läsion liegenden Tumoranteile wurden ebenfalls in die Gesamtklassifizierung des radiologisch identifizierten Tumorfokus integriert. Dementsprechend wurde jeder radiologischen Läsion eines Patienten eine individuelle histopathologische Diagnose zugeordnet, welche entweder ein Tumor mit einem definierten Gleason-Score sein konnte oder aber „tumorfrei“. Zudem wurden auch den weiteren (systematischen) Biopsien eines Patienten Diagnosen zugeordnet, wobei in einem Teil der Fälle weitere Karzinomnachweise hinzukamen (radiologisch nicht identifizierte Karzinome).

2.5 Statistik

Die vorgenommenen statistischen Analysen in dieser Arbeit wurden mit der JMP 12.0 Software (SAS Institute Inc, NC, USA) durchgeführt. Zur Untersuchung der Assoziation zwischen kategorialen Variablen wie beispielsweise dem PI-RADS-Score und je dem klassischen, dem quantitativen und dem IQ-Gleason wurde auf Chi-Quadrat-Tests zurückgegriffen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Parameter

Insgesamt wurde bei 322 der 360 untersuchten Patienten (89,44%) ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Nur bei 38 Patienten (10,56%) konnte kein Karzinom nachgewiesen werden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten erfolgte die Karzinomdiagnose in Biopsien, die aus radiologisch auffälligen Bereichen stammten. 85,83% der Patienten (309/360) hatten letztlich ein Prostatakarzinom in radiologisch suspekten Arealen. Nur bei 51 Patienten (14,17%) erlaubten alle Biopsien aus suspekten Bereichen keine Karzinomdiagnose. Bei 353 der 360 Patienten wurden auch außerhalb der radiologisch auffälligen Bereiche Biopsien entnommen. Bei 30,59% (n=108) dieser Patienten fanden sich auch außerhalb der Läsionen Tumoranteile. In den meisten Fällen betraf dies Patienten, bei denen auch in einer oder mehreren der radiologischen Läsionen ein Karzinom detektiert worden war. Eine detaillierte Darstellung der Kennzahlen dieser Untersuchung ist in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Auswertung der radiologischen und pathologischen Befunde

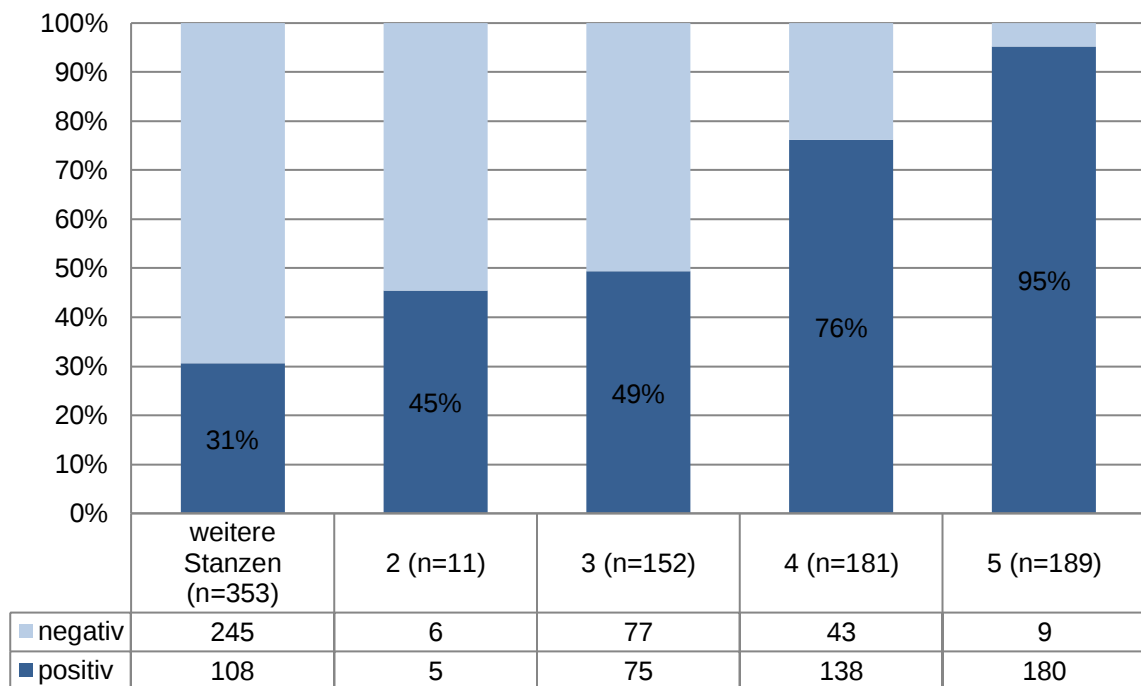
Parameter	
Gesamtzahl aller Patienten	360
Gesamtzahl aller Läsionen	563
Durchschnitt Anzahl Läsionen pro Patient	1,56
Gesamtzahl aller positiven Läsionen	417
Anteil positiver Läsionen	74,07%
Durchschnitt Stanzen pro Patient	11,21
Gesamtzahl aller Stanzen in den Läsionen	2359
Gesamtzahl positiver Stanzen in den Läsionen	1314
Anteil positiver Stanzen	55,70%
Durchschnitt Stanzen pro Läsion	4,19
Durchschnitt positive Stanzen pro Läsion	2,33

3.2 Gleason-Befunde und PI-RADS

Der Vergleich des jeweiligen Gleason-Scores sowie der Tumordetektionsrate zwischen Läsionen mit unterschiedlichen PI-RADS-Scores ergab einen signifikanten Zusammenhang

beider Parameter mit der radiologischen Klassifizierung. Läsionen vom Typ PI-RADS 5 erwiesen sich in 95% der Fälle als Prostatakarzinom. Diese Zahl verringerte sich auf 76% bei PI-RADS 4 und 49% bei PI-RADS 3. Bei Läsionen des Scores PI-RADS 2 kam es in 45% zum Karzinomnachweis (Abbildung 4; $p < 0,0001$).

Abbildung 4: Tumordetektionsraten: Anteil der positiven Läsionen (mindestens eine gezielte Stanze mit Karzinomnachweis) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit positiver systematischer Biopsie (weitere Stanzen)



Neben der jeweiligen Tumordetektionsrate unterschieden sich auch die Gleason-Befunde signifikant zwischen Tumoren mit unterschiedlichem PI-RADS-Score. Je höher der PI-RADS-Score, desto ungünstiger waren die Gleason-Befunde. Dies galt sowohl bei Anwendung der klassischen Gleason-Score-Gruppen (Abbildung 5; $p < 0,0001$), als auch bei Anwendung des quantitativen Gleason-Scores (Abbildung 6; $p < 0,0001$) und des IQ-Gleasons (Abbildung 7; $p < 0,0001$).

Abbildung 5: Klassischer Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich

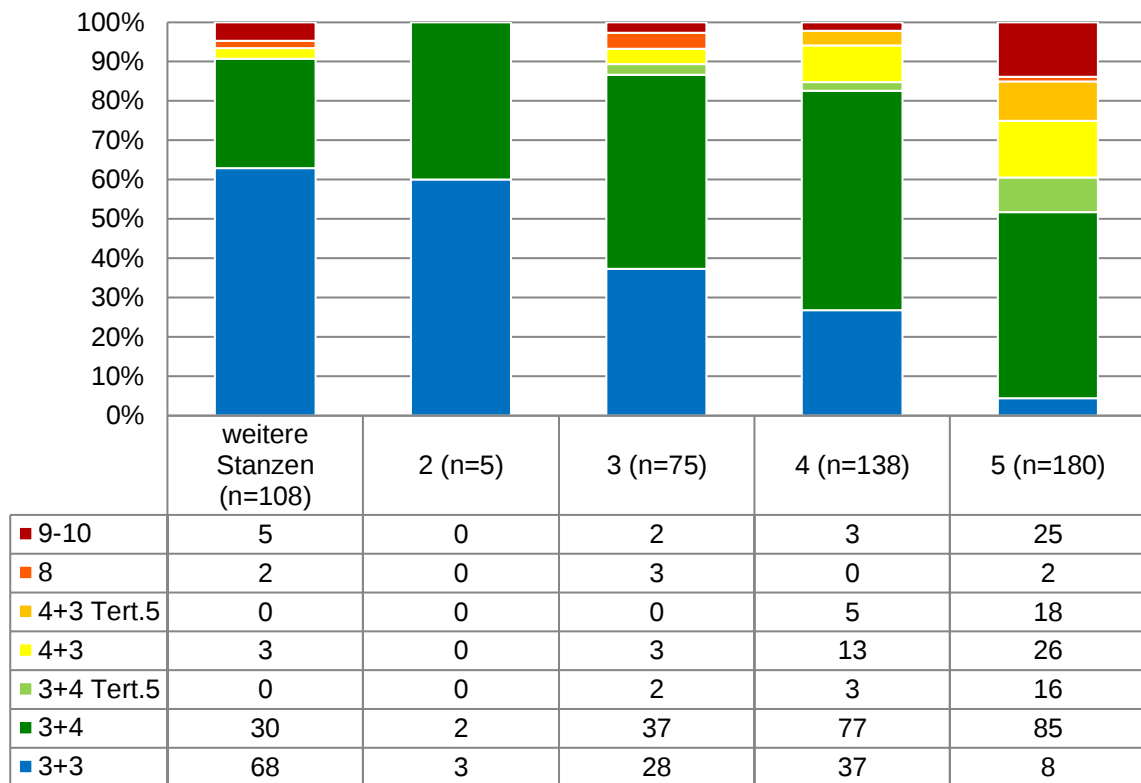


Abbildung 6: Quantitativer Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich

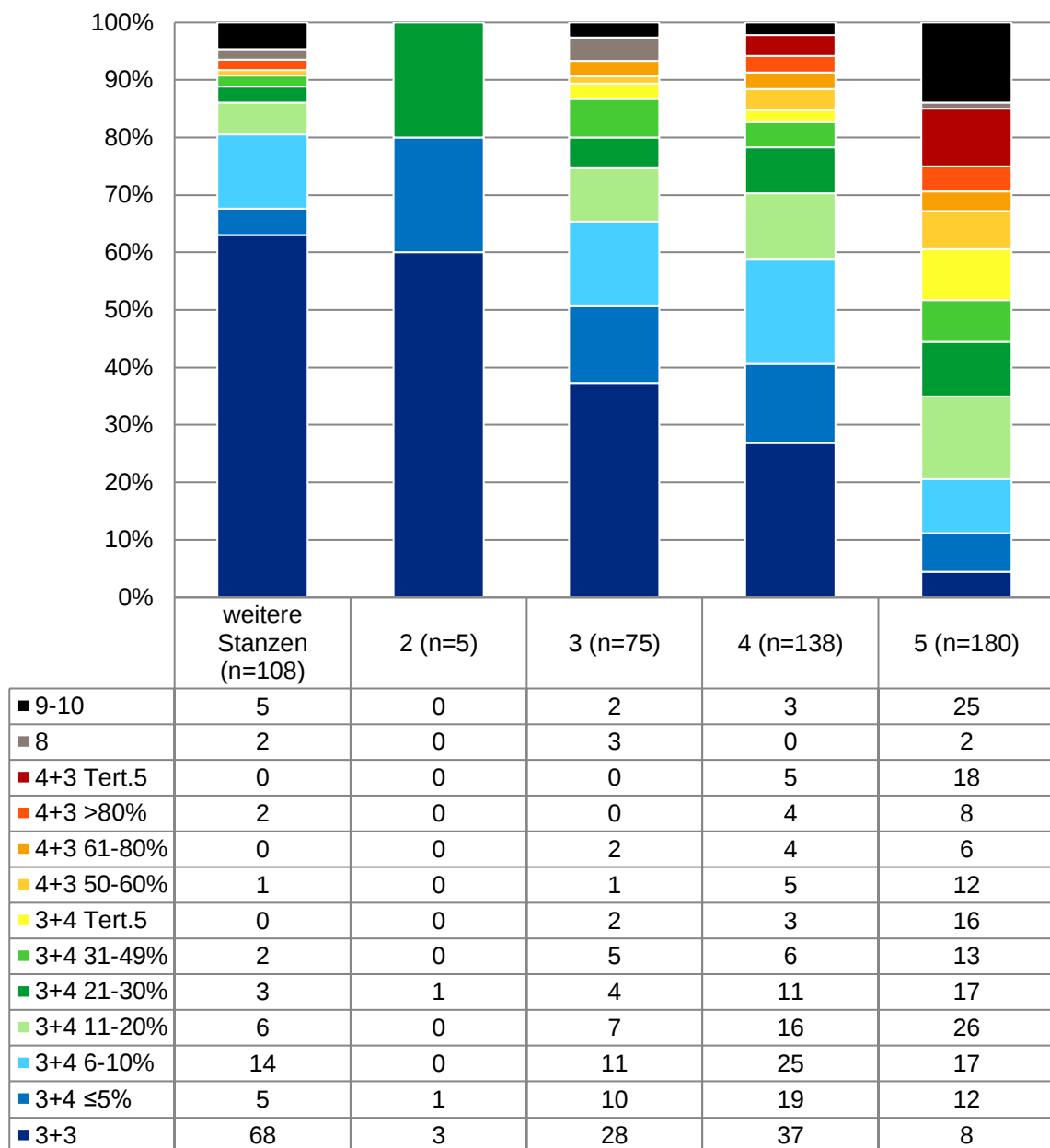
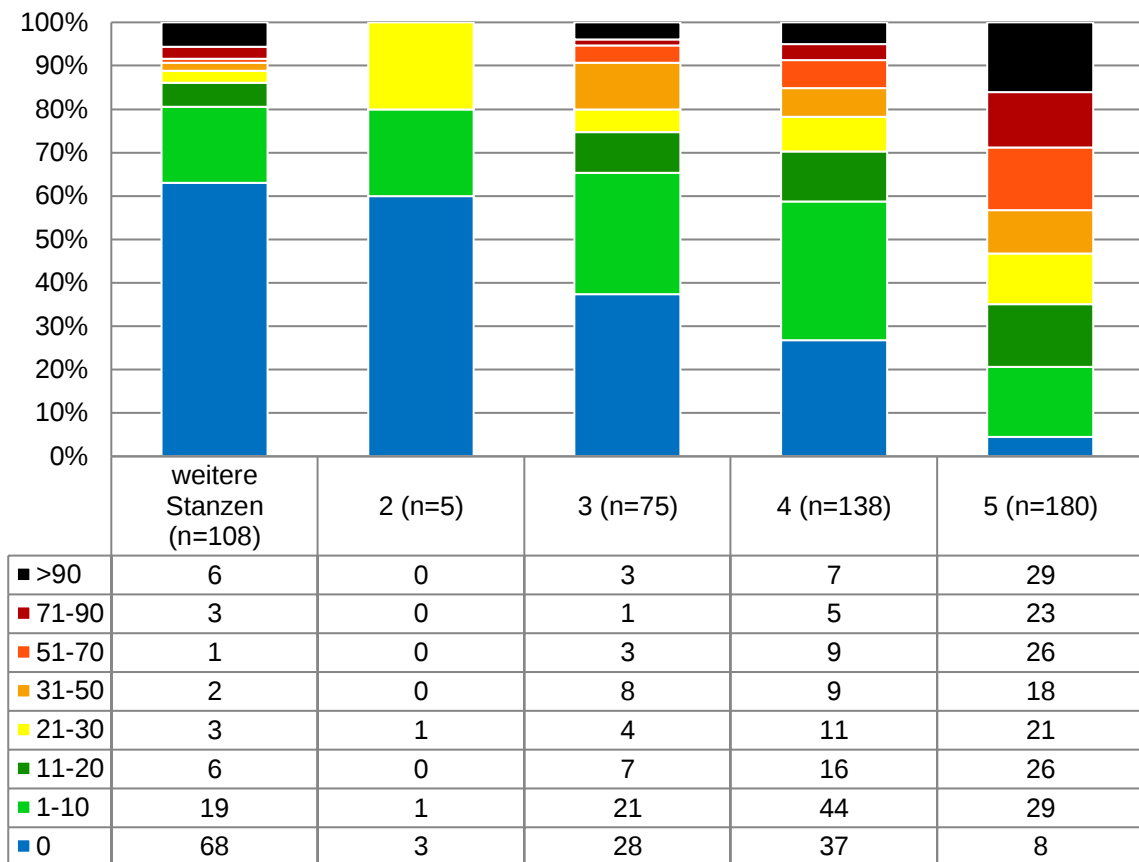


Abbildung 7: IQ-Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stenzen) im Vergleich



Die Bedeutung des PI-RADS-Scores wird auch dadurch deutlich, dass die Zahl der gefundenen sogenannten signifikanten Prostatakarzinome stark vom PI-RADS-Score abhängig war. Die meisten Autoren charakterisieren signifikante Prostatakarzinome durch einen Gleason von mindestens 3+4=7 (Schools et al., 2015). Unter Anwendung dieser Definition wären 91% der PI-RADS 5-Befunde durch ein signifikantes Prostatakarzinom bedingt, mit einem kontinuierlichen Abfall des Anteils signifikanter Karzinome über PI-RADS 4 und 3, bis hin zu lediglich 18% der PI-RADS 2-Befunde (Abbildung 8; $p < 0,0001$). Die Anwendung des quantitativen Gleason Scores erlaubt eine flexiblere Definition von insignifikanten Karzinomen. Eine konservative Definition wäre eine Annahme eines signifikanten Adenokarzinoms der Prostata bei einem mehr als 10-prozentigen Anteil von Gleason 4 und höher im Tumor. Unter Anwendung dieses Grenzwertes würde die Zahl der gefundenen signifikanten Karzinome deutlich geringer, bei allerdings gleichbleibender Abhängigkeit vom PI-RADS-Score. Signifikante Prostatakarzinome lägen bei einer derartigen Definition nur noch bei 76% der PI-RADS 5-, 32% der PI-RADS 4-, 17% der PI-RADS 3- und <10% der PI-RADS 2-Karzinomen vor (Abbildung 9; $p < 0,0001$).

Abbildung 8: Anteil der Läsionen mit signifikantem Prostatakarzinom (klassischer GS $\geq 3+4$) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit signifikantem Prostatakarzinom in den systematischen Biopsien (weitere Stanzen)

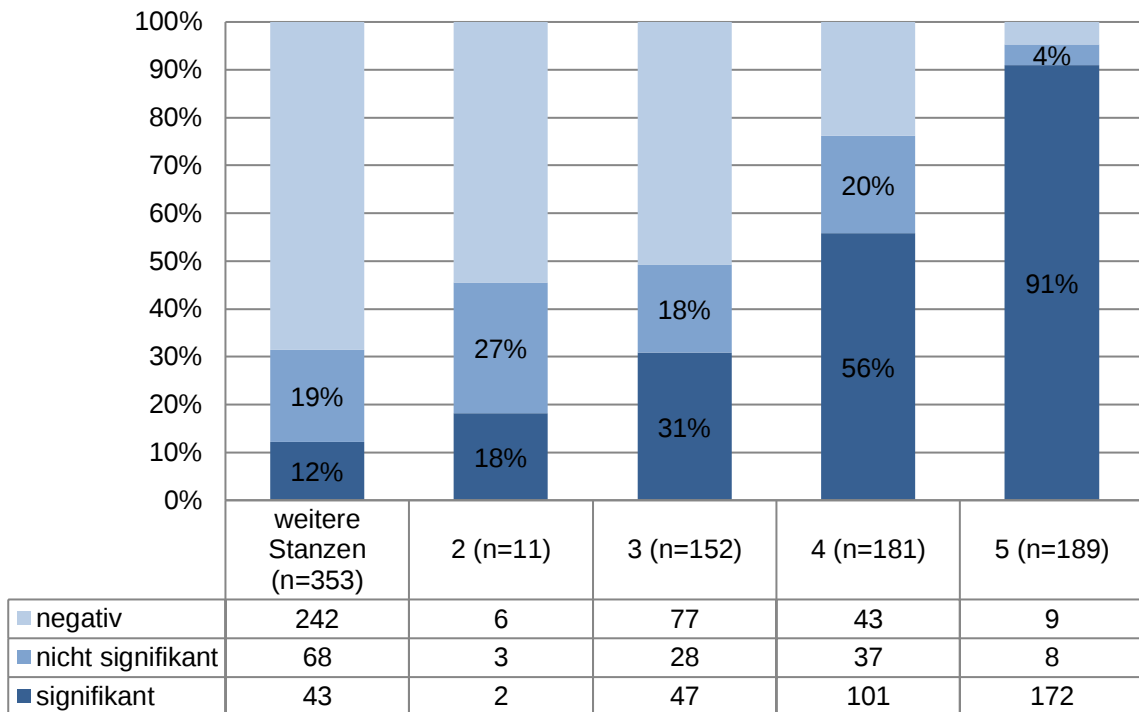
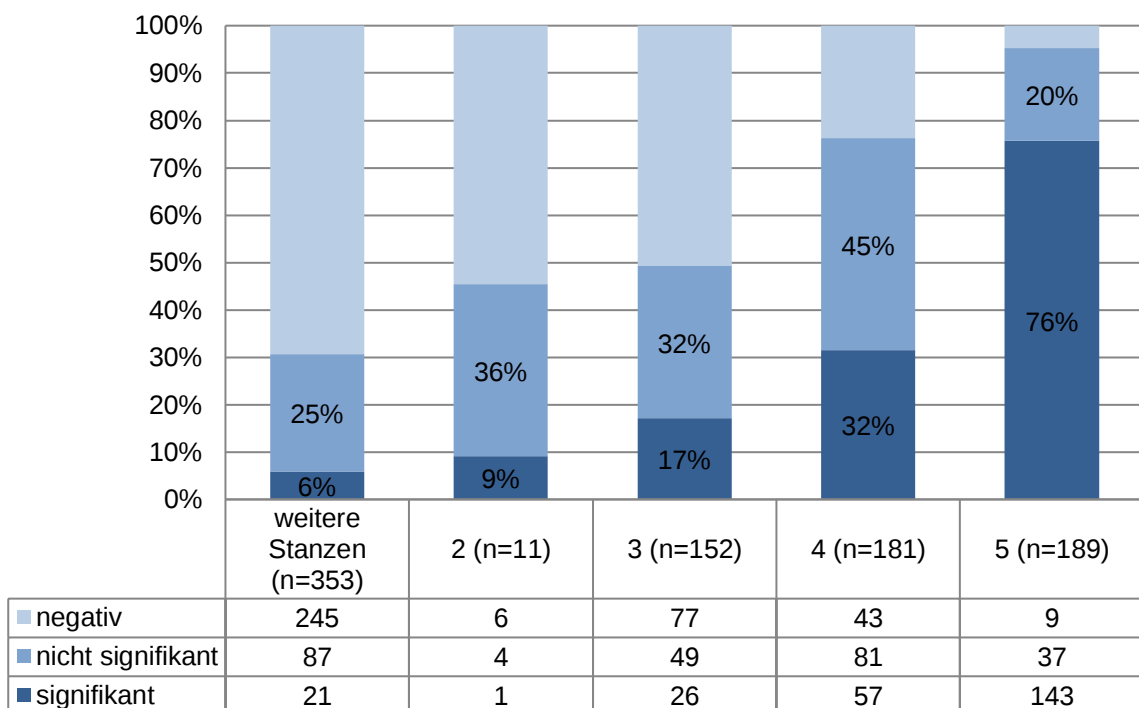


Abbildung 9: Anteil der Läsionen mit signifikantem Prostata-Ca (quantitativer GS $> 3+4$ 10%) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit signifikantem Prostata-Ca in den systematischen Biopsien (weitere Stanzen)



3.3 Trefferquote

Die Zahl der durchgeführten Stanzbiopsien variierte zwischen den Patienten und insbesondere auch zwischen den Läsionen mit unterschiedlichen PI-RADS-Scores. Je höher der PI-RADS, desto mehr Biopsien wurden durchgeführt (Abbildung 10). Die höhere Zahl von durchgeführten Biopsien bei Patienten mit ungünstigerem PI-RADS erklärt allerdings nicht die höhere Karzinomhäufigkeit in diesen Läsionen, denn der Anteil positiver Stenzen pro Anzahl durchgeführter Stenzen ist auch in den PI-RADS 5-Herden deutlich häufiger als in den PI-RADS 4-, 3- und 2-Läsionen. Am geringsten ist die Trefferquote pro Stanze dort, wo radiologisch keinerlei Auffälligkeiten gesehen wurden (10,7%; Abbildung 11).

Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl der Stenzen in Abhängigkeit von dem PI-RADS-Score der Läsion

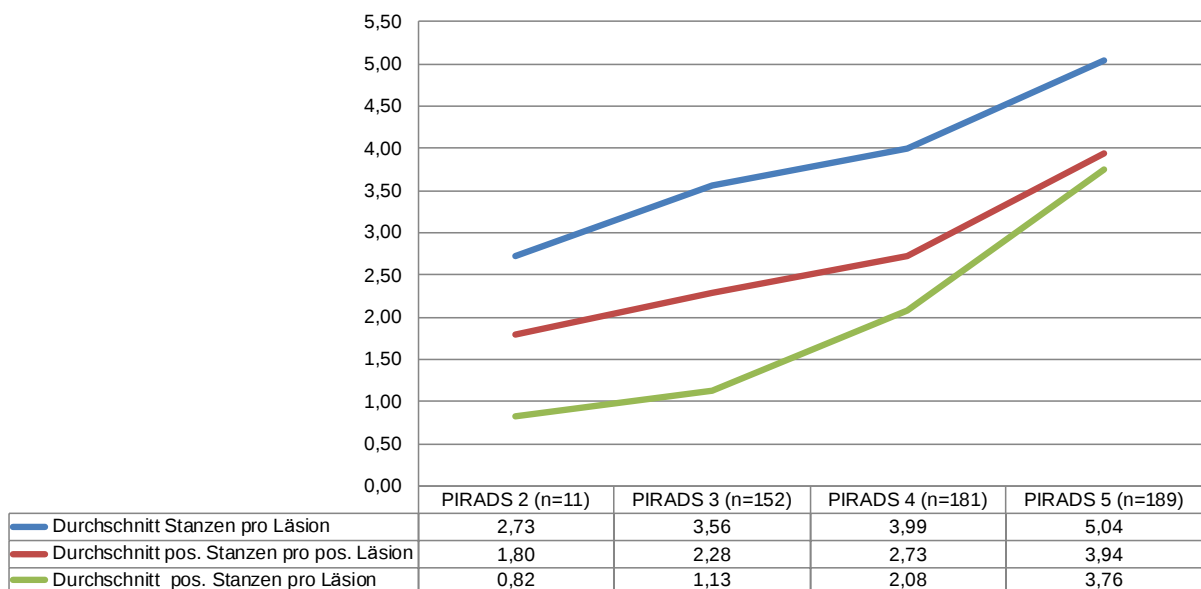
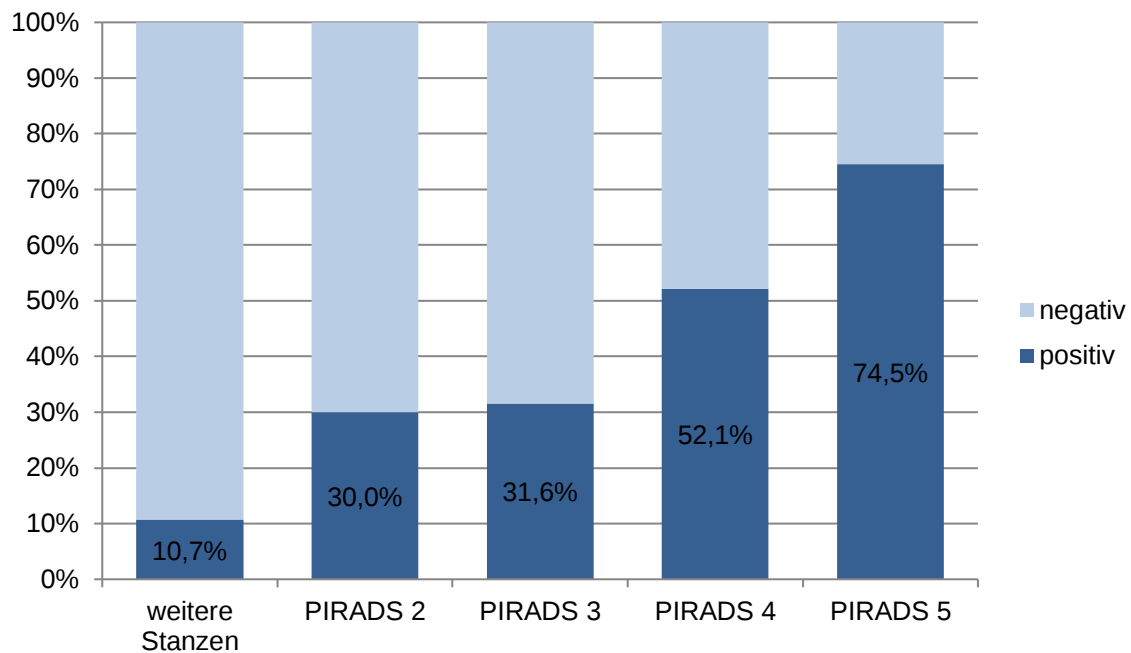


Abbildung 11: Trefferquote (Anteil positiver Stenzen) für die gezielten Biopsien nach PI-RADS und für die systematischen Biopsien (weitere Stenzen) im Vergleich



3.4 Tumornachweis in radiologisch unverdächtigen Arealen

Die Zahl der aus radiologisch unverdächtigen Arealen entnommenen Biopsien variierte stark zwischen den einzelnen Patienten. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung dieser sogenannten systematischen Biopsien ist in Abbildung 12 dargestellt. Diese macht deutlich, dass meistens zwischen 3 und 6 systematische Biopsien entnommen wurden. Insgesamt 108 der 360 Patienten (30%) wiesen in mindestens einer dieser zusätzlichen Biopsien ein Karzinom auf. In den meisten Fällen musste dabei aufgrund der Nähe zu einem radiologisch erkannten und histologisch validierten Tumorfokus und histologischer Ähnlichkeit zu dem Karzinom innerhalb der Läsion von einem radiologisch nicht erkannten Tumorausläufer ausgegangen werden. In diesen Fällen enthielt der Pathologiebericht in der Regel einen Kommentar, dass der Tumor sich in einem bestimmten Bereich möglicherweise weiter ausdehnt als aufgrund der Radiologie anzunehmen wäre. Zudem wurde die eventuell größere Tumorausdehnung auch in dem jeweils dem Bericht beiliegenden Pathologie-Befundschema vermerkt (Beispiel in Abbildung 13). Von besonderem Interesse sind in dieser Population Patienten, welche nur in einer systematischen Biopsie, nicht aber in einer der radiologischen Läsionen einen Karzinomnachweis aufwiesen und Patienten, bei denen in mindestens einer systematischen Biopsie ein gravierender Tumorbefall vorlag (Gleason $\geq 4+3$). Diese beiden Gruppen wurden weiter untersucht.

Abbildung 12: Verteilung der Anzahl der Stenzen außerhalb der Läsionen (systematische Biopsien) pro Patient

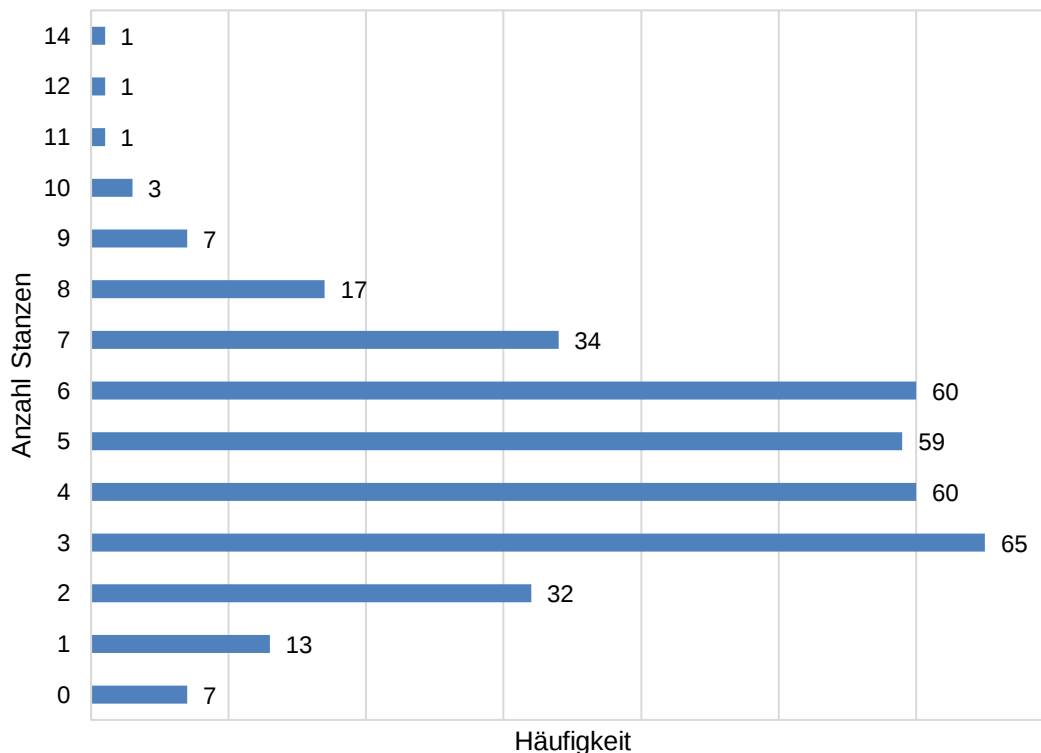


Abbildung 13: Beispiel eines pathologischen Befundberichts

a) Kommentar zur Zugehörigkeit einer positiven systematischen Biopsie zu einer der radiologisch detektierten Läsionen (hier Stanze 11)

Kommentar:

Die radiologisch als karzinomwahrscheinlich interpretierte Läsion 1 (PZ-ventral rechts, PIRADS 4/4/4; in unserem Schema blau schraffiert dargestellt) erweist sich histologisch als ein ERG-negatives Adenokarzinom der Prostata welches in allen vier Biopsien aus der Läsion erfasst wurde. Im Durchschnitt der in den einzelnen Stenzen ermittelten Befunde liegt folgender Gleason-Score vor:

Gleason: 3+4=7 (Anteil Gleason 4: 36,9%).

Die ebenfalls als karzinomwahrscheinlich interpretierte Läsion 2 (PZ-dorsal rechts, PIRADS 4/4/5; in unserem Schema grün schraffiert dargestellt) erweist sich histologisch als ein ERG-negatives Adenokarzinom mit ähnlicher Morphologie, so dass möglicherweise trotz fehlender radiologischer Hinweise auf eine „topographische Beziehung“ zwischen Läsion 1 und 2 um die Manifestation des gleichen Tumors handeln könnte. Der Gleasonbefund hier:

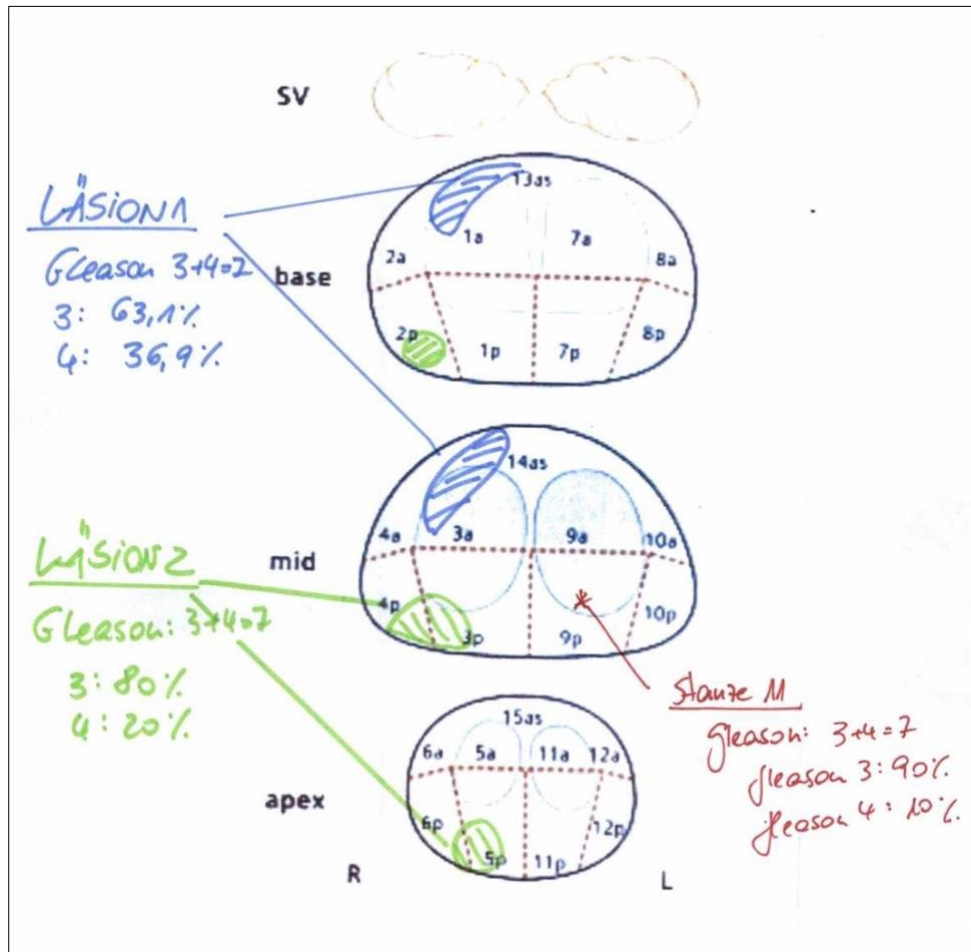
Gleason: 3+4=7 (Anteil Gleason 4: 20%).

Die abseits von beiden Tumorkläsionen gelegene Stanze 11 (PZ links dorsal, in unserem Schema rot markiert) zeigt einen Tumorherd mit Ähnlichkeit der morphologischen und molekulopathologischen Befunde (ERG negativ). Auch hier könnte evt. ein Ausläufer der gleichen Neoplasie vorliegen.

Der Gleasonbefund hier:

Gleason: 3+4=7 (Anteil Gleason 4: 10%).

b) Schematische Darstellung der Läsionen mit jeweiligem Summen-Gleason-Score und der positiven systematischen Biopsie



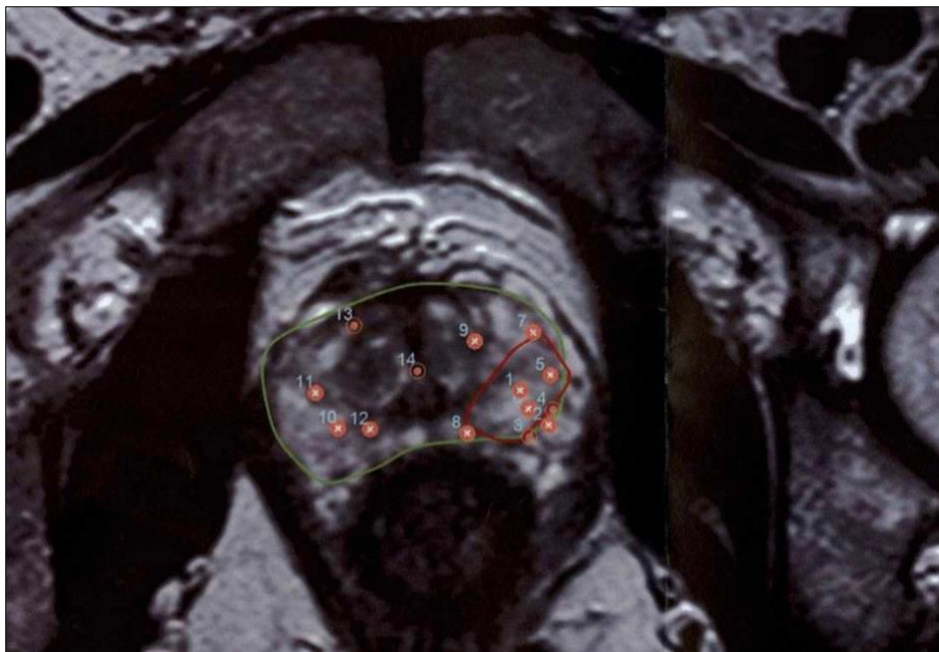
3.4.1 Patienten mit Tumornachweis ausschließlich in den systematischen Biopsien

In diese Gruppe mit Tumornachweis ausschließlich außerhalb der radiologischen Läsionen fielen 13 Patienten, wovon 9 (69%) ein Gleason 3+3-Karzinom aufwiesen. Der maximale Gleason-Befund bei den anderen vier Patienten betrug 3+4 (dreimal) und 4+4 (einmal). Die Mehrheit der 13 Patienten wies nur eine einzelne positive Biopsie auf. Die drei Patienten mit Gleason 3+4-Befunden hatten einen maximalen Gleason 4-Anteil von 5, 15 und 30%. Der einzige Patient mit einem wirklich gravierenden Tumorbefund wies in einer Biopsie einen kleinen Gleason 4+4-Herd auf (Befunddarstellung in Abbildung 14). Dieser erstreckte sich über eine maximale Distanz von 2,2mm (bei 8mm Stanzenlänge) und war möglicherweise deswegen radiologisch nicht erkennbar. Die Häufigkeitsverteilung der Gleason-Befunde von Patienten mit Tumornachweis ausschließlich in den systematischen Biopsien ist in Abbildung 15 dargestellt. Ausgehend von der Annahme, dass alle 3+4-Karzinome (auch jenes mit nur 5% Gleason 4) klinisch signifikant seien, wäre in unserer

Studie bei Verzicht auf systematische Biopsien in 4 von 360 Patienten (1,1%) ein signifikantes Prostatakarzinom nicht detektiert worden.

Abbildung 14: Biopsiedokumentation und pathologische Befundberichte des Patienten, der in der radiologischen Läsion kein Karzinom, in den systematischen Biopsien allerdings einen maximalen Gleason-Score von 4+4 aufwies

a) Darstellung der Lokalisation der gezielten und systematischen Biopsien (hellrote Markierungen), sowie der Läsion (rote Umrandung)



b) Pathologischer Befundbericht

Kommentar

In ihrer MRT-Untersuchung vom 22.07.2015 ergibt sich eine PIRADS-3-Läsion im Bereich der rektolateralen linken Prostata, welche sich von apikal nach medial erstreckt. In den hier entnommenen Stanzbiopsien (Proben 1-5) finden sich keine Hinweise auf einen Karzinomfokus. Lediglich Probe 6 zeigt zentral einen kleinen aus wenigen Einzeldrüsen bestehenden Karzinomfokus (Gleason 3+3=6), welcher jedoch aufgrund seiner Größe entweder als Tumorausläufer oder als kleiner separater Tumorfokus zu interpretieren scheint. Zusätzlich zeigt sich hier eine deutliche Zunahme des fibromuskulären Prostatastromas, jedoch ohne nennenswerte Entzündung. Die Biopsien der T-Zonen beidseits ergeben ebenfalls keine Hinweise auf Malignität.

In Probe 11 findet sich zusätzlich (P-Zone rechts) ein kleiner in der Biopsiemitte gelegener maximal 2,2 mm messender Karzinomfokus (Gleason 4+4=8). Aufgrund der geringen Tumorgroße sowie fehlendem MRT-morphologischen Befund scheint es sich bei diesem Karzinomfokus möglicherweise um einen insgesamt sehr kleinen Tumor zu handeln.

Zusammenfassend ergibt sich somit folgender Befund:

Tumorbefall in 2 von 14 Entnahmeorten. Gleason 4+3=7. Kumulative Tumorausdehnung insgesamt: 2,5 mm. Kein perineurales und/oder extraprostatitisches Tumorstadium.

Anteil Gleason 4: 88%, Gleason 3: 12%.

Kommentar

Das Gleason Grading erfolgte entsprechend den aktuellen WHO-Empfehlungen 2004 (s. World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs; Eds. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn JA, pp179-184).

c) Schematische Darstellung der nachgewiesenen Karzinomanteile je mit Gleason-Score

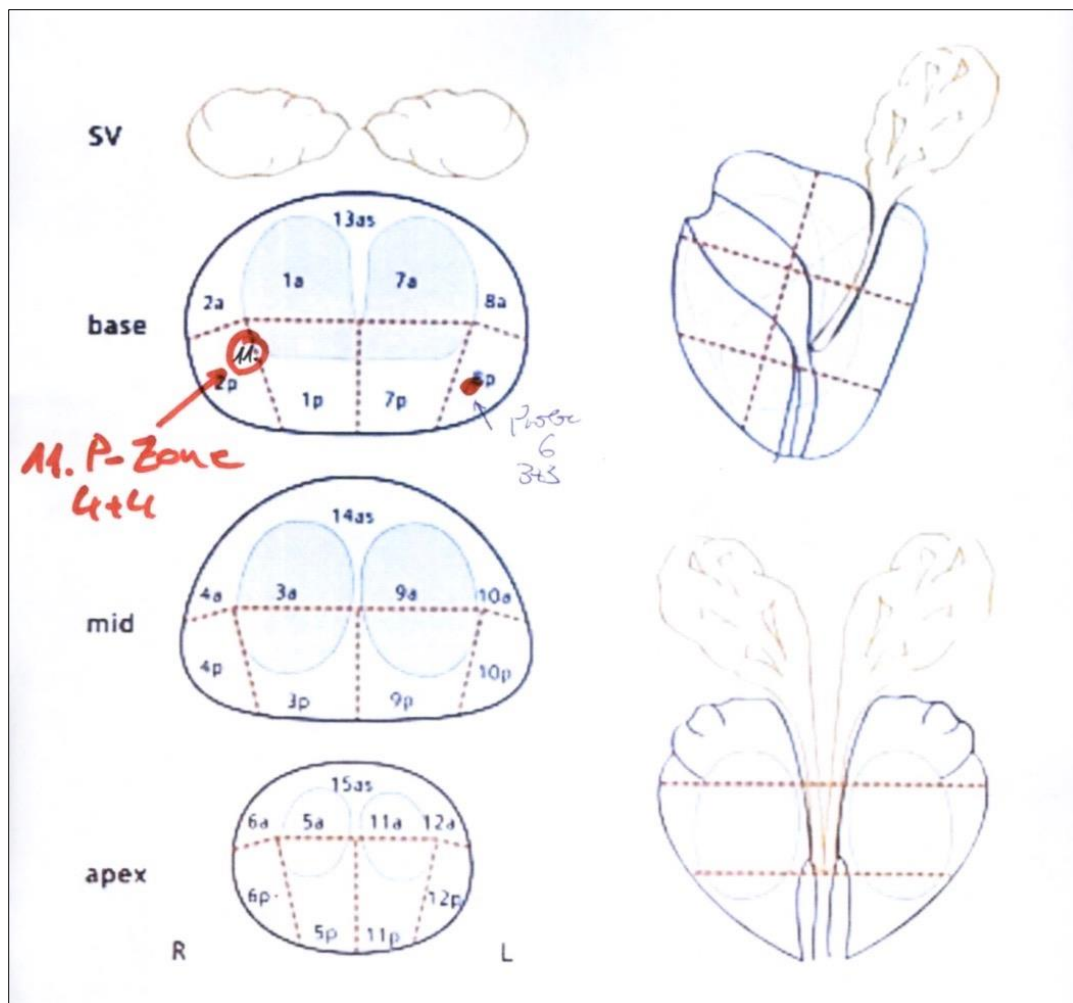
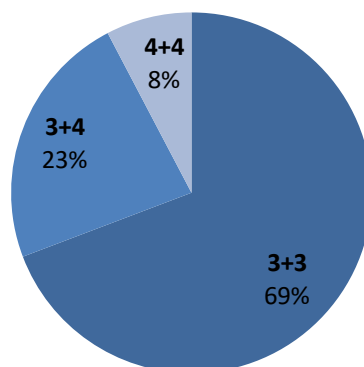


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Gleason-Scores bei Karzinomnachweis ausschließlich außerhalb der Läsionen



3.4.2 Patienten mit Gleason 4+3=7 oder höher in den systematischen Biopsien

Die Befunde der 10 Patienten mit einem gravierenden Prostatakarzinombefund in einer systematischen Biopsie sind in der Tabelle 4 A-J dargestellt. Die Darstellung macht deutlich, dass die meisten Patienten mit einem gravierenden Befund in einer systematischen Biopsie ähnlich gravierende Befunde auch in mindestens einer der radiologisch erkannten Läsionen aufwiesen. Es ist deswegen wahrscheinlich, dass sich der Tumor intraprostatisch weiter ausgedehnt hat als radiologisch angenommen und die durch systematische Biopsien identifizierte Karzinomherde weiteren Anteilen der Tumore innerhalb der radiologischen Läsionen entsprechen. Immerhin sind aber die IQ-Gleason-Befunde bei drei Patienten in den systematischen Biopsien gravierender als in den läSIONalen Biopsien (Pat. G, I und J). Anzumerken ist, dass Patient J mit einem Gleason 4+4 extraläsional auch in der unter 4.4.1 beschriebenen Kohorte von 13 Patienten mit ausschließlich extraläsionaler Tumorpositivität beschrieben wurde.

Tabelle 4: Patienten mit signifikantem Karzinom in systematischen Biopsien, jeweils klassischer und IQ-Gleason-Score in den systematischen und gezielten Biopsien im Vergleich

Patient	Systematische Biopsien		Gezielte Biopsien			Vergleich
	Klassischer GS	IQ GS	Status	Klassischer GS	IQ GS	
A	4+5	>90	signifikant	5+4	>90	in > ex
B	4+5	>90	signifikant	4+3 Tert. 5	51-70	in = ex
C	4+3	71-90	signifikant	4+3	51-70	in = ex
D	4+3	71-90	signifikant	4+3	51-70	in = ex
E	4+3	51-70	signifikant	5+4	>90	in = ex
F	5+5	>90	signifikant	5+4	>90	in < ex
G	4+4	>90	signifikant	3+4	11-20	in < ex
H	5+5	>90	signifikant	5+4	>90	in < ex
I	4+5	71-90	signifikant	3+4	1-10	in < ex
J	4+4	>90	negativ	-	0	in < ex

Anmerkungen. GS = Gleason Score. IQ GS = integrativer quantitativer Gleason Score.

in = Gleason innerhalb der Läsionen (gezielte Biopsien). ex = Gleason außerhalb der Läsionen (systematische Biopsien)

4. Diskussion

Bei 89,4% der Patienten führte die Untersuchung zum Nachweis eines Karzinoms. Diese Trefferrate ist im Vergleich zu anderen Studien sehr hoch. Die in Tabelle 5 dargestellte Zusammenfassung früherer Studien zeigt, dass die hier ermittelte Trefferquote deutlich höher liegt, als die für rein systematische oder ultraschallgesteuerte Biopsien berichtete Häufigkeit von positiven Biopsien. Für systematische Biopsien ohne Ultraschall oder MR-Unterstützung liegt die erwartete Trefferquote bei ca. 33-45%. Die Erfolgsrate ultraschallgestützter Biopsien liegt zwischen 34% und 54%. Früher publizierte MR-Studien hatten immerhin zwischen 47% und 69% berichtet. Naturgemäß hängt die Häufigkeit positiver Biopsiebefunde von der Zusammensetzung der Studienpopulation ab. Je höher beispielsweise der durchschnittliche PSA der untersuchten Probanden ist, desto höher sollte die Trefferquote sein. Zuvor durchgeführte negative Biopsien reduzieren hingegen höchstwahrscheinlich die Chance auf eine hohe Trefferquote. Diese Parameter sind in der vorliegenden Studie nicht erfasst, was eine Limitation darstellt.

Tabelle 5: Trefferquote (Tumordetektionsrate) in der Literatur für MR/US-Fusionsbiopsie mit zusätzlichen systematischen Biopsien, alleinige MR/US-Fusionsbiopsie, alleinige ultraschallgesteuerte systematische Biopsie, sowie digital-rektal gesteuerte systematische Biopsie

Autor (Jahr)	Detektionsrate in %	PI-RADS-Version
<i>MR/US-FB mit SB</i>		
Radtke J.P. et al. (2017)	63,0	1
Cash H. et al. (2015)	56,0	1
Mendhiratta N. et al. (2015)	54,2	1
Junker D. et al. (2013)	53,0	1
Borkowetz A. et al. (2017)	51,0	1 & 2
Winther M.D. et al. (2017)	69,0	2
Kim S.H. et al. (2017)	54,2	2
Martorana E. et al. (2017)	50,3	2
Mehralivand S. et al. (2017)	47,0	2
<i>MR/US-FB</i>		
Slaoui H. et al. (2017)	50,6	2
<i>TRUS-SB</i>		
Baco E. et al. (2015)	54,0	
Van Every M.J., Rooney B. (1993)	45,7	
Figueiredo A.J. et al. (1995)	34,6	
<i>DG-SB</i>		
Van Every M.J., Rooney B. (1993)	45,0	
Figueiredo A.J. et al. (1995)	32,7	

Anmerkungen. MR/US-FB = gezielte Magnetresonanztomografie/Ultraschall-Fusionsbiopsie. SB = systematische Biopsie. TRUS-SB = transrektale, ultraschallgesteuerte systematische Biopsie. DG-SB = systematische Biopsie ohne TRUS, unter Berücksichtigung auffälliger digital-rektaler Befunde. Quelle: Radtke et al., 2017, Cash et al., 2016b, Mendhiratta et al., 2015, Kim et al., 2017, Mehralivand et al., 2017, Winther et al., 2017, Slaoui et al., 2017, Van Every and Rooney, 1993, Figueiredo et al., 1995, Baco et al., 2016, Junker et al., 2013, Martorana et al., 2017, Borkowetz et al., 2017

Die Wahrscheinlichkeit positiver Biopsiebefunde hing in der durchgeführten Studie mit dem PI-RADS-Befund zusammen. Auch dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien (zusammengefasst in Tabelle 6). 95,2% der PI-RADS 5-Herde erwiesen sich nach Biopsieuntersuchung als Karzinome. Dieser Wert liegt im oberen Bereich früherer Studienergebnisse. Hier lag die Trefferquote in PI-RADS 5-Herden zwischen 27,0% und 86,9%. Bei PI-RADS 4-Läsionen fand sich noch in immerhin 76,2% ein Karzinom. Auch dieser Befund ist vergleichsweise hoch. Andere Autoren hatten bei PI-RADS 4 zwischen 31,1% und 41,0% Karzinome gefunden. Bemerkenswert ist, dass auch bei PI-RADS 2- und 3-Karzinomen in unserer Studie noch 45,5% beziehungsweise 49,3% Karzinome gefunden wurden. Dies liegt immer noch im Bereich der Trefferquote, die in der Literatur für rein TRUS-gesteuerten Biopsien angegeben wird (Baco et al., 2016).

Tabelle 6: Trefferquote (Tumordetektionsrate) nach PI-RADS-Score in der Literatur

Autor (Jahr)	Detektionsrate in %				PI-RADS-Version
	PI-RADS 2	PI-RADS 3	PI-RADS 4	PI-RADS 5	
Cash H. et al. (2015)	6,0	14,0	41,0	73,0	1
Winther M.D. et al. (2017)	30,0	12,0	46,7	67,6	2
Mehralivand S. et al. (2017)	20,2	24,8	39,1	86,9	2
Martorana E. et al. (2017)	2,8	12,0	57,6	85,7	2

Quelle: Mehralivand et al., 2017, Cash et al., 2016b, Winther et al., 2017, Martorana et al., 2017

Auch der Gleason-Score unterschied sich signifikant zwischen den jeweiligen durch den PI-RADS charakterisierten radiologischen Befundgruppen. So fand sich ein Gleason 3+3=6-Karzinom nur in 4,4% der PI-RADS 5-Herde, aber in immerhin 37,3% der PI-RADS 3- und 60,0% der PI-RADS 2-Läsionen. Dieser Zusammenhang des PI-RADS-Scores mit dem Gleason-Score wurde bereits von mehreren Autoren vermutet (Mehralivand et al., 2017, Cash et al., 2016a). Die Darstellung unserer Befunde in Abbildung 5 (Seite 18) macht deutlich, dass ein großer Teil der diagnostizierten Tumore in die Gruppe Gleason 3+4=7 gehört. Für die PI-RADS 5-Karzinome macht dies immerhin 47,2% aller Fälle aus. Die Wahl der Therapie ist gerade bei Tumoren mit einem Gleason-Score von 3+4=7 besonders unklar. Die Therapieoptionen reichen von „Active Surveillance“ (insbesondere im Rahmen von Studien) bis hin zur operativen oder radiotherapeutischen kurativen Behandlung (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2019). Die heterogene Prognose der Gruppe Gleason 3+4=7 ist definitiv ein Nachteil der klassischen Gleason-

Gradierung. Ein weiterer signifikanter Nachteil ist die bereits erwähnte hohe Interobservervariabilität der Gleason-Kategorisierung mit in bis zu 40% der Fälle unterschiedlicher Beurteilung des Gleason-Scores ein und desselben Falls durch verschiedene Pathologen (Lutz, 2016). Eine der Ursachen für diese Interobserververschwanungen sind Grenzbefunde zwischen Gleason 3+3 und 3+4 beziehungsweise zwischen Gleason 3+4 und 4+3. Bei diesen Grenzbefunden besteht Interpretationsspielraum in der Frage, ob beispielsweise kleine Gleason 4-Anteile zu diagnostizieren sind oder nicht, oder ob der Gleason 4-Anteil 40%, 50%, oder 60% entspricht. Diese Schätzungen unterliegen subjektiven Kriterien. Die Verwendung des quantitativen Gleason-Scores vermeidet diese Kategorisierungsproblematik, indem die Verwendung von Kategorien unterbleibt. Stattdessen werden die Rohdaten beziehungsweise die prozentualen Anteile der einzelnen Gleason-Muster verwertet. Die Verwendung des quantitativen Gleason-Scores führt zu einer wesentlich subtileren Prognoseeinschätzung, da sich mit jedem Prozent mehr Gleason 4 die Prognose statistisch etwas verschlechtert (Sauter et al., 2016). Der Hauptvorteil des quantitativen Gleason-Scores ist aber nicht die subtilere Prognosevorhersage, sondern die Identifizierung von Grenzbefunden als solche. Ein Patient mit einem Gleason 3+4=7 mit 5% Gleason 4 entspricht einem solchen Grenzbefund. Seine Prognose kommt einem Gleason 3+3-Karzinom somit erwartungsgemäß sehr nahe. Die Beziehung zwischen dem quantitativen Gleason-Grad und seiner Weiterentwicklung, dem IQ-Gleason (automatische Werterhöhung um 10 Punkte beim Vorhandensein von Gleason 5-Muster und um weitere 7,5 Punkte bei >20% Gleason 5-Muster (Sauter et al., 2018)), zeigt, dass auch diese Parameter sehr eng mit dem PI-RADS verbunden sind. Die Überlegenheit der neuen Gleason-Beschreibungssystematik zeigt sich bei der Definition sogenannter signifikanter Karzinome. Bisherige Untersuchungen hatten signifikante Karzinome meist als Tumore mit Gleason 3+4=7 und höher klassifiziert (Schoots et al., 2015). Bei dieser Betrachtungsform hatten 91% der Patienten mit PI-RADS 5 und 56% der Patienten mit PI-RADS 4 in unserer Studie signifikante (und damit therapiebedürftige) Karzinome. Die Verwendung des quantitativen Gleason-Scores erlaubt es nun, die große Gruppe der Gleason 3+4-Karzinome zu unterteilen. Unter der konservativen Annahme, dass Tumore mit ≤10% Gleason 4-Anteil nicht signifikant sind, verändert sich die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Karzinoms maßgeblich. Selbst bei PI-RADS 5 sind unter diesen Umständen nur noch 76% und bei PI-RADS 4 nur noch 32% als signifikant anzusehen. Es wird eine wichtige Aufgabe der klinischen Prostataforschung der näheren Zukunft sein, herauszufinden, wo tatsächlich die Grenze zwischen „signifikanten“ und „nicht-signifikanten“ Karzinomen anzusiedeln ist. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird diese Grenze irgendwo innerhalb der Kategorie Gleason 3+4=7 liegen.

Eine mögliche Limitation dieser Studie und der darin getroffenen Aussage ist, dass die Zahl der entnommenen Stenzen pro Läsion mit dem PI-RADS korrelierte. Je höher der PI-RADS-Score, desto mehr Stenzen wurden aus den Läsionen entnommen. Dass dies so erfolgte, ist nicht unerwartet. Naturgemäß werden Kliniker bei stärkerem Karzinomverdacht mehr Aufwand betreiben, diesen Karzinomverdacht auch zu bestätigen. Des Weiteren dürften PI-RADS 5-Karzinome im Durchschnitt größer gewesen sein als PI-RADS 4- und PI-RADS 3-Karzinome. In jedem Fall ist dies in der Literatur in der Regel so beschrieben, wenn sowohl Tumorgöße als auch PI-RADS-Kategorie erfasst wurden (Jordan et al., 2017, Vargas et al., 2016). Leider wurde in unserer Studie der Tumordurchmesser nicht systematisch erfasst. Die Darstellung der Trefferquote pro durchgeführter Stanze (Abbildung 11) zeigt aber eine hochsignifikante Beziehung zwischen dem PI-RADS-Score und der Wahrscheinlichkeit eines Tumornachweises. Die geringe Zahl von 3+3=6-Karzinomen in den PI-RADS 5-Läsionen spricht stark gegen einen gehäuften Nachweis irrelevanter Karzinome durch genannte höhere Zahl von Biopsieentnahmen. Es ist deswegen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass in unserem Patientenkollektiv die Tumorstärke tatsächlich mit dem PI-RADS-Score ansteigt. Dies entspricht letztlich auch den Ergebnissen früherer Literatur (DeLongchamps et al., 2015, Cash et al., 2016b, Borkowetz et al., 2017).

Es besteht derzeit eine große Diskussion zu dem Thema, ob es sinnvoll ist, neben MR-gesteuerten Biopsien gleichzeitig systematische Biopsien durchzuführen. Die Verfechter dieser Strategie verweisen darauf, dass systematische Biopsien in der Lage sind, Tumore zu identifizieren, welche im MR nicht gesehen werden und damit die Sicherheit der Biopsie-Untersuchung erhöhen. Die Gegner einer derartigen Doppelstrategie weisen darauf hin, dass die gefährlichen Karzinome im MR erfasst werden und eine Ausweitung systematischer Biopsien nur dazu führt, dass klinisch nicht relevante Karzinome entdeckt werden. Angesichts dieser wichtigen Diskussion bestand ein Hauptaugenmerk unserer Untersuchung in der Evaluation der Biopsien, welche aus radiologisch nicht auffälligen Bereichen entnommen wurden. Tatsächlich fanden sich Karzinominfiltrate in mindestens einer systematischen Biopsie bei 31% der Patienten. Dieser Befund macht deutlich, dass nicht alle vorhandenen Karzinome oder Karzinomanteile radiologisch erfasst werden. Bei 10 der 360 Patienten (2,8%) fand sich in mindestens einer systematischen Biopsie ein Karzinom mit einem Gleason-Score von 4+3=7 oder höher. Bei wiederum drei dieser Patienten fanden sich in den systematischen Biopsien sogar ungünstigere IQ-Gleason-Scores als in den läsionalen Biopsien. Immerhin war, bis auf den einen zuvor besprochenen Fall, bei diesen Patienten aber in den läsionalen Biopsien bereits ein Karzinom diagnostiziert worden.

Bei 13 Patienten (3,6%) von 360 Patienten war ausschließlich in den systematischen Biopsien ein Karzinom diagnostiziert worden. Allerdings hatten 9 dieser Patienten einen maximalen Gleason-Befund von 3+3, was darauf hindeutet, dass bei diesen Patienten tatsächlich klinisch nicht relevante Karzinome identifiziert wurden. Es ist zu befürchten, dass einige dieser Patienten letztlich eine umfassendere Therapie beanspruchen werden als nötig. Von den vier Patienten mit einem Gleason-Score von mehr als 3+3 hatten drei einen Gleason 3+4=7-Befund. Der Gleason 4-Anteil von 5%, 15% und 30% in diesen Karzinomen spricht dafür, dass diese möglicherweise auch klinisch nicht oder wenig relevant waren und es nicht notwendig gewesen wäre, die Karzinome zu diesem Zeitpunkt zu diagnostizieren. Der Gleason 4+4-Herd eines der Patienten dieses Kollektivs, welcher radiologisch nicht zu identifizieren war, macht aber auch deutlich, dass klinisch hochrelevante Karzinome radiologisch unentdeckt bleiben können. Die geringe Größe des Gleason 4+4-Herdes (2,2mm) in der Biopsie dieses Patienten deutet darauf hin, dass dieses Karzinom noch zu klein war, um radiologisch nachgewiesen zu werden. Die Frage bleibt bestehen, ob der zu erwartende weitere PSA-Anstieg dieses Patienten früh genug zu einem nächsten MR mit einer weiteren Biopsie aus einem dann sichtbaren Herd geführt hätte, sodass der Patient immer noch frühzeitig genug einer Therapie hätte zugeführt werden können.

Die dieser Dissertation zugrundeliegenden Befunde wurden zwischen 2015 und 2017 erhoben. Bereits in dieser Zeit wurden im Bereich der MR-gestützten Prostatakarzinomdiagnostik wesentliche Fortschritte erzielt. Die Verbreitung von 3-Tesla-MRT ist deutlich angestiegen. Diese neueren Geräte erlauben es, bessere Bilder mit höherer Auflösung anzufertigen als die früher verbreiteten 1,5-Tesla-Geräte. Die 2015 publizierte zweite Version der PI-RADS-Klassifikation macht auch deutlich, dass die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Thema groß ist und dass hier stetig daran gearbeitet wird, die Kriterien zur radiologischen Karzinomdetektion weiter zu verbessern. Angesichts der bereits heute unbestrittenen Rolle der MR-Diagnostik für das Management von Prostatakarzinompatienten ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass das Thema in den nächsten Jahren weiter bearbeitet wird und signifikante Fortschritte erzielt werden. Insbesondere die Industrie dürfte ein großes Interesse an der Ausweitung der MR-Diagnostik im Diagnosealgorithmus des Prostatakarzinoms haben. Es ist somit von einer massiven Weiterentwicklung der Qualität der Geräte und der dazugehörigen Software auszugehen, sodass Auflösung und Detektionsrate der MR in den nächsten Jahren weiter steigen werden. In ähnlicher Weise wird die Qualität der radiologischen Beurteilung sich verbessern, da immer mehr Radiologen Erfahrung in der Beurteilung und Befundübermittlung mittels PI-RADS-System sammeln. Die von der Europäischen Gesellschaft für Radiologie durchgeführten Prostata-MR-Kurse beispielsweise hatten 2016

(in Berlin) und 2017 (in Kopenhagen) jeweils mehr als 250 Interessenten angezogen (G. Sauter, persönliche Mitteilung). Auch die histopathologische Einschätzung der Tumormalignität am entnommenen Stanzmaterial wird in Zukunft an Präzision gewinnen. Die Einführung von quantitativem Gleason und IQ-Gleason macht deutlich, dass die klassische Gleason-Gradierung den Ansprüchen der differenzierten Diagnosestellung und des Therapiemanagements nicht mehr genügt. Die Gleason-Gradierung beruht ausschließlich auf der Beurteilung des Kriteriums der Tumorarchitektur, während andere anerkannte Malignitätskriterien wie Kernmorphologie, Tumorproliferation und weitere gänzlich unberücksichtigt bleiben. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die subjektive Beurteilung durch Pathologen in Zukunft einer digitalen Bildanalyse weichen wird, welche nicht nur einzelne Kriterien, sondern das Gesamtbild eines Prostatakarzinoms berücksichtigen wird. Die für die Etablierung solcher digitalen Bildanalysesysteme notwendigen Bildersammlungen mit morphologischen Befunden und klinischen Verlaufsdaten liegen zum Beispiel am Institut für Pathologie des UKE bereits vor.

Zusammengefasst zeigen die Befunde dieser Studie, dass die MR-Diagnostik heute einen wesentlichen Beitrag zur hochqualitativen Prostatakarzinomdiagnostik leistet. Der Einsatz des MR erlaubt eine offenbar sehr gute Vorselektion von Patienten, welche Prostatabiopsiert werden sollen, und kann daher, wie bereits zuvor durch einige Autoren postuliert, die Anzahl zu biopsierender Patienten verringern (Ahmed et al., 2017). Auch ermöglicht das MR offenbar eine sehr gute Auswahl der zu biopsierenden Regionen. Diese hervorragenden Resultate lassen Zweifel daran aufkommen, ob eine Prostatabiopsie ohne vorhergehende MRT-Bildgebung heutzutage noch angebracht ist. Dies gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass eine MR-Diagnostik nach erfolgten Biopsien zum Teil nur eingeschränkt möglich ist, da postbiopsisch Blutungen und Vernarbungen auftreten, welche die differenzierte radiologische Beurteilung erschweren können.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes. Während früher die Diagnosesicherung bei Patienten mit Prostatakarzinomverdacht alleine aus einer bioptischen Abklärung mit systematisch gefächerten Biopsien in allen Bereichen der Prostata bestand, erfolgt heute die Biopsieentnahme immer häufiger erst nach vorangegangener MRT-Bildgebung, da Studien gezeigt haben, dass hierdurch die Trefferquote vor allem hinsichtlich sogenannter signifikanter Karzinome verbessert werden kann. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde in dieser Studie ein Kollektiv von 360 konsekutiven Patienten evaluiert, welche nach vorangegangener MR-Untersuchung in der Privatpraxis Dill-Löhr in Heidelberg biopsiert wurden und deren Biopsie am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersucht wurde. Bei den 360 Patienten wurden radiologisch insgesamt 563 suspekte Läsionen detektiert. Die histologische Untersuchung ergab bei 89,4% der Patienten einen positiven Befund und damit einen Karzinomnachweis. Die Häufigkeit eines Karzinomnachweises war eng mit der Klassifizierung der radiologisch suspekten Herde nach PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) assoziiert. 95% der 189 PI-RADS 5-, 76% der 181 PI-RADS 4-, 49% der 152 PI-RADS 3- und 45% der 11 PI-RADS 2-Herde erwiesen sich als Karzinome. Der traditionelle Gleason-Score der identifizierten Karzinome war signifikant mit dem PI-RADS-Score assoziiert ($p < 0,0001$). Unter den in PI-RADS 5-Läsionen identifizierten Karzinomen waren nur 4,4% mit dem Gleason-Score 3+3=6. Im Gegensatz dazu fanden sich Gleason 3+3-Karzinome in 26,8% der PI-RADS 4-, 37,3% der PI-RADS 3- und 60,0% der PI-RADS 2-Karzinome. Auffällig war, dass in allen PI-RADS-Score-Gruppen ein hoher Anteil Gleason 3+4=7-Karzinome zu finden war. Die Verwendung des quantitativen Gleason-Scores und des IQ-Gleasons erlaubte in allen diesen Gruppen eine substanzielle weitere Differenzierung der betroffenen Tumore in prognostisch unterschiedliche Läsionen. Die Zahl der extraläsionalen Stanzbiopsien variierte zwischen den Patienten. Im Mittel wurden pro Patient neben den gezielten Punktionen in radiologisch verdächtige Herde vier bis sechs systematische Biopsien entnommen. Immerhin 31% der Patienten wiesen außerhalb der radiologisch verdächtigen Herde Karzinomanteile auf. Diese erwiesen sich in der Mehrzahl der Fälle entweder als radiologisch nicht erkannte Ausläufer der in der Nähe gelegenen gezielt punktierten Tumore, oder aber als Karzinome von niedrigem Gleason-Score. Bei insgesamt 13 der systematisch biopsierten Patienten (3,7%) wurde ein Karzinom nur extraläsional gefunden. Bei neun dieser Patienten handelte es sich um ein Gleason 3+3-Karzinom, bei drei weiteren um ein Gleason 3+4=7-Karzinom und bei einem um ein Gleason 4+4-Karzinom. Zusammengefasst zeigen die Daten dieser Studie, dass die MR-unterstützte Prostatabiopsie in erfahrenen Händen eine sehr hohe Detektionsrate erzielt (89,4%) und dass der PI-RADS-Score des Radiologen eng mit der

Wahrscheinlichkeit des Karzinomnachweises und insbesondere mit dem Vorhandensein eines prognostisch eher ungünstigen Karzinoms assoziiert ist. Die Daten zeigen aber auch, dass nicht alle Prostatakarzinome und auch nicht alle klinisch relevanten Prostatakarzinome radiologisch identifiziert werden können. Ob das Risiko eines klinisch relevanten, radiologisch nicht erkennbaren Karzinoms von 1,1% es rechtfertigt, routinemäßig ausgedehnte systematische Biopsien neben MR-gesteuerten Biopsien durchzuführen, muss durch weitere Studien geklärt werden. Für die Zukunft sind weitere Verbesserungen der methodischen Möglichkeiten sowohl für die MR-Diagnostik als auch für die histologische Bewertung der dadurch identifizierten Karzinome zu erwarten.

6. Abstract

Prostate cancer is the most common cancer in men. So far, the diagnostic process was based on taking systematic biopsies with sampling from all regions of the prostate. On the basis of recent studies, MRI of the prostate prior to biopsy is increasingly used as this method has shown higher detection rates of so called clinically significant prostate cancer. To verify this hypothesis we evaluated 360 consecutive patients, who had underwent MRI/ultrasound fusion biopsy in the private practice of Dr. Dill and Dr. Löhner and whose tissue samples were then examined at the Institute of Pathology at University Medical Center Hamburg-Eppendorf. In those 360 patients 563 radiologically suspicious lesions could be detected. Histological examination showed positive results for prostate cancer in 89,4% of all patients. Tumor detection rate was closely associated with PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) classification of the suspicious lesions. 95% of 189 PI-RADS 5, 76% of 181 PI-RADS 4, 49% of 152 PI-RADS 3 and 45% of 11 PI-RADS 2 lesions were proofed to be malignant. Traditional Gleason Scores of the identified carcinomas were highly correlated with PI-RADS-Score ($p < 0,0001$). Of all carcinomas found in PI-RADS 5 lesions only 4.4% showed a Gleason Score of 3+3. In contrast, a Gleason Score of 3+3 could be found in 26.8% of PI-RADS 4, 37.3% of PI-RADS 3 and 60.0% of PI-RADS 2 carcinomas. Remarkably, all PI-RADS groups contained a high amount of Gleason 3+4=7 cancers. In all of these groups the use of quantitative Gleason as well as IQ Gleason allowed for substantial further differentiation of the lesions into prognostically relevant subgroups. The number of extralesional biopsies varied between the different patients. On average, four to six systematic biopsies per patient were taken in addition to the targeted biopsies from suspicious lesions. 31% of all patients showed cancer tissue outside of the radiologically identified areas. These undetected tumors turned out to be either located in the immediate environment of lesions that had been covered by targeted biopsies or to be carcinomas of low Gleason Score. Overall, in 13 of the patients receiving systematic biopsies Prostate cancer was found exclusively in extralesional cores. Nine of these patients were diagnosed with Gleason 3+3 cancer, three with Gleason 3+4=7 cancer and one patient showed a Gleason 4+4 focus. The summarised data of this study indicate that MRI/ultrasound fusion biopsy performed by an experienced examiner can achieve a high detection rate (89.4%). Furthermore, the results suggest that PI-RADS score is strongly associated with the probability of prostatic malignancy and especially of prognostically unfavourable carcinomas. However, the data also imply that neither all prostate cancer nor all clinically relevant prostate cancer can be detected by MRI. Additional studies should be performed on whether a 1.1% risk of a relevant, radiologically undetectable carcinoma justifies the standard of extensive systematic biopsies in addition to MR-guided sampling.

Literaturverzeichnis

- AHMED, H. U., EL-SHATER BOSAILY, A., BROWN, L. C., GABE, R., KAPLAN, R., PARMAR, M. K., COLLACO-MORAES, Y., WARD, K., HINDLEY, R. G., FREEMAN, A., KIRKHAM, A. P., OLDROYD, R., PARKER, C. & EMBERTON, M. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 389, 815-822.
- ALSINNAWI, M., LOFTUS, B., FLYNN, R., MCDERMOTT, T., GRAINGER, R. & THORNHILL, J. A. 2012. The incidence and relevance of prostate cancer in radical cystoprostatectomy specimens. *Int Urol Nephrol*, 44, 1705-10.
- BACO, E., RUD, E., ERI, L. M., MOEN, G., VLATKOVIC, L., SVINDLAND, A., EGGESBO, H. B. & UKIMURA, O. 2016. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*, 69, 149-56.
- BARENTSZ, J. O., RICHENBERG, J., CLEMENTS, R., CHOYKE, P., VERMA, S., VILLEIRS, G., ROUVIERE, O., LOGAGER, V. & FUTTERER, J. J. 2012. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22, 746-57.
- BORKOWETZ, A., PLATZEK, I., TOMA, M., RENNER, T., HEROUT, R., BAUNACKE, M., LANIADO, M., BARETTON, G. B., FROEHNER, M., ZASTROW, S. & WIRTH, M. P. 2017. Evaluation of Prostate Imaging Reporting and Data System Classification in the Prediction of Tumor Aggressiveness in Targeted Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy. *Urol Int*, 99, 177-185.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*.
- CASH, H., GUNZEL, K., MAXEINER, A., STEPHAN, C., FISCHER, T., DURMUS, T., MILLER, K., ASBACH, P., HAAS, M. & KEMPKENSTEFFEN, C. 2016a. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int*, 118, 35-43.
- CASH, H., MAXEINER, A., STEPHAN, C., FISCHER, T., DURMUS, T., HOLZMANN, J., ASBACH, P., HAAS, M., HINZ, S., NEYMEYER, J., MILLER, K., GUNZEL, K. & KEMPKENSTEFFEN, C. 2016b. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol*, 34, 525-32.
- DELONGCHAMPS, N. B., LEFEVRE, A., BOUAZZA, N., BEUVON, F., LEGMAN, P. & CORNUD, F. 2015. Detection of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies--should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *J Urol*, 193, 1198-204.
- FIGUEIREDO, A. J., SEENI, K., ANSON, K. M., FURTADO, A. J. & MILLER, R. A. 1995. Are transrectal ultrasonically guided biopsies required for the accurate diagnosis of carcinoma of the prostate? Can digitally guided systematic biopsies offer an acceptable alternative? *Br J Urol*, 76, 187-91.
- GLEASON, D. F. 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 50, 125-8.
- JAHN, J. L., GIOVANNUCCI, E. L. & STAMPFER, M. J. 2015. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*, 137, 2795-802.
- JORDAN, E. J., FISKE, C., ZAGORIA, R. J. & WESTPHALEN, A. C. 2017. Evaluating the performance of PI-RADS v2 in the non-academic setting. *Abdom Radiol (NY)*, 42, 2725-2731.
- JUNKER, D., SCHAFER, G., EDLINGER, M., KREMSER, C., BEKTIC, J., HORNINGER, W., JASCHKE, W. & AIGNER, F. 2013. Evaluation of the PI-RADS scoring system

- for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer. *Biomed Res Int*, 2013, 252939.
- KASEL-SEIBERT, M., LEHMANN, T., ASCHENBACH, R., GUETTLER, F. V., ABUBRIG, M., GRIMM, M. O., TEICHGRAEBER, U. & FRANIEL, T. 2016. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. *Eur J Radiol*, 85, 726-31.
- KIM, S. H., CHOI, M. S., KIM, M. J., KIM, Y. H. & CHO, S. H. 2017. Validation of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 Using an MRI-Ultrasound Fusion Biopsy in Prostate Cancer Diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*, 1-6.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (Hrsg), DEUTSCHE KREBSHILFE (Hrsg), AWMF (Hrsg)). 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF Registernummer: 043/022OL. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Stand: 06.03.2020, 16:05]
- LUTZ, F. 2016. *Der Einfluss quantitativer Befunde auf die klinische Relevanz der Interobserver-Variabilität des Gleason Grades*. Universität Hamburg.
- MARTORANA, E., PIROLA, G. M., SCIALPI, M., MICALI, S., ISEPPI, A., BONETTI, L. R., KALECI, S., TORRICELLI, P. & BIANCHI, G. 2017. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. *BJU Int*, 120, 92-103.
- MEHRALIVAND, S., BEDNAROVA, S., SHIH, J. H., MERTAN, F. V., GAUR, S., MERINO, M. J., WOOD, B. J., PINTO, P. A., CHOYKE, P. L. & TURKBKEY, B. 2017. Prospective Evaluation of PI-RADS Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol*, 198, 583-590.
- MENDHIRATTA, N., ROSENKRANTZ, A. B., MENG, X., WY SOCK, J. S., FENSTERMAKER, M., HUANG, R., DENG, F. M., MELAMED, J., ZHOU, M., HUANG, W. C., LEPOR, H. & TANEJA, S. S. 2015. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *J Urol*, 194, 1601-6.
- POWELL, I. J., BOCK, C. H., RUTERBUSCH, J. J. & SAKR, W. 2010. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol*, 183, 1792-6.
- RADTKE, J. P., WIESENFARTH, M., KESCH, C., FREITAG, M. T., ALT, C. D., CELIK, K., DISTLER, F., ROTH, W., WIECZOREK, K., STOCK, C., DUENSING, S., ROETHKE, M. C., TEBER, D., SCHLEMMER, H. P., HOHENFELLNER, M., BONEKAMP, D. & HADASCHIK, B. A. 2017. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol*.
- ROBERT KOCH-INSTITUT (Hrsg), GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. (Hrsg). 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html [Stand: 08.07.2020, 17:36]
- ROTHKE, M., BLONDIN, D., SCHLEMMER, H. P. & FRANIEL, T. 2013. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo*, 185, 253-61.
- SAUTER, G., CLAUDITZ, T., STEURER, S., WITTMER, C., BUSCHECK, F., KRECH, T., LUTZ, F., LENNARTZ, M., HARMS, L., LAWRENZ, L., MOLLER-KOOP, C., SIMON, R., JACOBSEN, F., WILCZAK, W., MINNER, S., TSOURLAKIS, M. C., CHIRICO, V., WEIDEMANN, S., HAESE, A., STEUBER, T., SALOMON, G., MATIU, M., VETTORAZZI, E., MICHL, U., BUDAUS, L., TILKI, D., THEDERAN, I., PEHRKE, D., BEYER, B., FRAUNE, C., GOBEL, C., HEINRICH, M., JUHNKE, M., MOLLER, K., BAWAHAB, A. A. A., UHLIG, R., HULAND, H., HEINZER, H., GRAEFEN, M. & SCHLOMM, T. 2018. Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative

- Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 73, 674-683.
- SAUTER, G., STEURER, S., CLAUDITZ, T. S., KRECH, T., WITTMER, C., LUTZ, F., LENNARTZ, M., JANSSEN, T., HAKIMI, N., SIMON, R., VON PETERSDORFF-CAMPEN, M., JACOBSEN, F., VON LOGA, K., WILCZAK, W., MINNER, S., TSOURLAKIS, M. C., CHIRICO, V., HAESE, A., HEINZER, H., BEYER, B., GRAEFEN, M., MICHL, U., SALOMON, G., STEUBER, T., BUDAUS, L. H., HEKELER, E., MALSZY-MINK, J., KUTZERA, S., FRAUNE, C., GOBEL, C., HULAND, H. & SCHLOMM, T. 2016. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 69, 592-598.
- SCHOOTS, I. G., ROOBOL, M. J., NIEBOER, D., BANGMA, C. H., STEYERBERG, E. W. & HUNINK, M. G. 2015. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 68, 438-50.
- SEO, J. W., SHIN, S. J., TAIK OH, Y., JUNG, D. C., CHO, N. H., CHOI, Y. D. & PARK, S. Y. 2017. PI-RADS Version 2: Detection of Clinically Significant Cancer in Patients With Biopsy Gleason Score 6 Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 209, W1-w9.
- SLAOUI, H., NEUZILLET, Y., GHONEIM, T., ROUANNE, M., ABDOU, A., LUGAGNE-DELPON, P. M., SCHERRER, A., RADULESCU, C., DELANCOURT, C., MOLINIE, V. & LEBRET, T. 2017. Gleason Score within Prostate Abnormal Areas Defined by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Did Not Vary According to the PIRADS Score. *Urol Int*.
- TAN, N., LIN, W. C., KHOSHNOODI, P., ASVADI, N. H., YOSHIDA, J., MARGOLIS, D. J., LU, D. S., WU, H., SUNG, K. H., LU, D. Y., HUANG, J. & RAMAN, S. S. 2017. In-Bore 3-T MR-guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2-based Diagnostic Performance for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*, 283, 130-139.
- VAN EVERY, M. J. & ROONEY, B. 1993. Comparison of ultrasound-guided and digitally directed transrectal biopsy of palpable prostate lesions. *Urology*, 42, 677-9.
- VARGAS, H. A., HOTKER, A. M., GOLDMAN, D. A., MOSKOWITZ, C. S., GONDO, T., MATSUMOTO, K., EHDAIE, B., WOO, S., FINE, S. W., REUTER, V. E., SALA, E. & HRICAK, H. 2016. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol*, 26, 1606-12.
- WEINREB, J. C., BARENTSZ, J. O., CHOYKE, P. L., CORNUD, F., HAIDER, M. A., MACURA, K. J., MARGOLIS, D., SCHNALL, M. D., SHTERN, F., TEMPANY, C. M., THOENY, H. C. & VERMA, S. 2016. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 69, 16-40.
- WINTHER, M. D., BALSLEV, I., BOESEN, L., LOGAGER, V., NOERGAARD, N., THESTRUP, K. D. & THOMSEN, H. S. 2017. Magnetic resonance imaging-guided biopsies may improve diagnosis in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *Dan Med J*, 64.
- WOO, S., SUH, C. H., KIM, S. Y., CHO, J. Y. & KIM, S. H. 2017. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 72, 177-188.

Abkürzungsverzeichnis

Ca.....	Karzinom
DCE	Dynamic contrast enhanced
DG.....	digitally guided
DWI	Diffusion weighted imaging
ERG	erythroblast transformation-specific related gene
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ex	extraläsional
FB.....	Fusionsbiopsie
in.	intraläsional
IQ-Gleason	integrativer quantitativer Gleason-Score
Mo	Monate
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MR.....	Magnetresonanz
MRI	Magnetic resonance imaging
MRSI	Magnetic resonance spectroscopy imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
pos.	positive/r
PSA.....	Prostata-spezifisches Antigen
PZ.....	periphere Zone
SB	systematische Biopsie
SV	seminal vesicles
T2w	T2-gewichtet
T2WI	T2 weighted imaging
Tert.....	Tertiärgrad
TRUS	transrektaler Ultraschall
US	Ultraschall
v1	Version 1
v2	Version 2
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss des Gleason-Scores auf die Patientenprognose (PSA-Rezidiv-freies Überleben) aus Sauter et al.: „Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens“ (Sauter et al., 2016)	7
Abbildung 2: Beispiel eines radiologischer Befundberichts	10
Abbildung 3: Beispiel für die Dokumentation einer MR/US-Fusionsbiopsie: Lokalisation der Läsionen (rote Umrandung), sowie der gezielten und systematischen Biopsien (weiße Markierungen).....	11
Abbildung 4: Tumordetektionsraten: Anteil der positiven Läsionen (mindestens eine gezielte Stanze mit Karzinomnachweis) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit positiver systematischer Biopsie (weitere Stanzen)	14
Abbildung 5: Klassischer Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich Tert.	15
Abbildung 6: Quantitativer Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich	16
Abbildung 7: IQ-Gleason-Score der positiven Läsionen nach PI-RADS-Score und der systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich	17
Abbildung 8: Anteil der Läsionen mit signifikantem Prostatakarzinom (klassischer GS $\geq 3+4$) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit signifikantem Prostatakarzinom in den systematischen Biopsien (weitere Stanzen).....	18
Abbildung 9: Anteil der Läsionen mit signifikantem Prostata-Ca (quantitativer GS $>3+4$ 10%) nach PI-RADS-Score, sowie Anteil der Patienten mit signifikantem Prostata-Ca in den systematischen Biopsien (weitere Stanzen)	18
Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl der Stanzen in Abhängigkeit von dem PI-RADS-Score der Läsion pos.....	19
Abbildung 11: Trefferquote (Anteil positiver Stanzen) für die gezielten Biopsien nach PI-RADS und für die systematischen Biopsien (weitere Stanzen) im Vergleich	20
Abbildung 12: Verteilung der Anzahl der Stanzen außerhalb der Läsionen (systematische Biopsien) pro Patient	21
Abbildung 13: Beispiel eines pathologischen Befundberichts	21
Abbildung 14: Biopsiedokumentation und pathologische Befundberichte des Patienten, der in der radiologischen Läsion kein Karzinom, in den systematischen Biopsien allerdings einen maximalen Gleason-Score von 4+4 aufwies	23
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Gleason-Scores bei Karzinomnachweis ausschließlich außerhalb der Läsionen	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der MR/US-Fusionsbiopsie in der Detektion von Prostatakrebs in der Literatur	6
Tabelle 2: Bedeutung des jeweiligen PI-RADS-Scores in Bezug auf die Malignität eines vorliegenden MRT-Befundes der Prostata.....	8
Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Auswertung der radiologischen und pathologischen Befunde	13
Tabelle 4: Patienten mit signifikantem Karzinom in systematischen Biopsien, jeweils klassischer und IQ-Gleason-Score in den systematischen und gezielten Biopsien im Vergleich	25
Tabelle 5: Trefferquote (Tumordetektionsrate) in der Literatur für MR/US-Fusionsbiopsie mit zusätzlichen systematischen Biopsien, alleinige MR/US-Fusionsbiopsie, alleinige ultraschallgesteuerte systematische Biopsie, sowie digital-rektal gesteuerte systematische Biopsie	27
Tabelle 6: Trefferquote (Tumordetektionsrate) nach PI-RADS-Score in der Literatur	28

Danksagung

Zu Beginn möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Guido Sauter meinen Dank aussprechen, der zu jeder Zeit für eine hervorragende Betreuung sorgte und mich an seinem enormen fachlichen Wissensschatz teilhaben ließ. Außerdem gilt mein herzlicher Dank Frau Karin Breitmeyer, die mir mit ihren großen organisatorischen Fähigkeiten beistand.

Herrn Dr. Thomas Dill und Herrn Dr. Martin Löhr möchte ich dafür danken, dass sie durch ihre Patientenversorgung auf höchstem fachlichen Niveau diese wissenschaftliche Studie erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie am UKE und dem Team der Uropathologie, die mir während meiner Zeit dort mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere danke ich meinen Betreuerinnen Christina Möller-Koop und Janett Lütgens, sowie Herrn PD Dr. rer. nat. Ronald Simon und Frau Dr. rer. nat. Martina Kluth, die mir jederzeit mit ihrem immensen Fachwissen weiterhalfen.

Besonderen Dank möchte ich schließlich dem Doktoranden-Team am Institut für Pathologie aussprechen, unsere gemeinsame Zeit war von Teamgeist und gegenseitiger Unterstützung geprägt. Ausdrücklich zu erwähnen sind hier meine Kollegen Carsten Marcus und Annika Jaretzke, die mir sowohl durch organisatorisches Wissen als auch durch inhaltliche Kritik halfen, meine wissenschaftliche Arbeit bestmöglich zu vollenden.

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

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: